

GREEN VET NEWSLETTER

08
MARCH



ABOUT CONTENTS

감염병 검사

고양이 코로나바이러스의 진단,
치료 및 예방

세포 검사

신경계 질환 진단에 필요한
CSF 세포검사

감염병 검사

고양이 코로나바이러스의 진단, 치료 및 예방

고양이 코로나바이러스 (Feline Coronavirus, FCoV)의 특징

고양이 코로나바이러스는 COVID-19의 원인체인 SARS-CoV-2와는 다른 속 (Genus)에 속하는 코로나바이러스로 사람에는 감염하지 않고 고양이에만 감염합니다. 바이러스에 감염 시 고양이가 나타내는 질환 양상에 따라 고양이 장염 코로나바이러스 (Feline enteric coronavirus, FECoV)와 고양이 복막염 바이러스 (Feline infectious peritonitis virus, FIPV) 등 2개의 병원형 (Pathotype)으로 나뉩니다. FECoV는 분변 구강 경로 (Fecal-oral route)로 전파되나 FIPV는 체내 변이를 통해 발생한다고 알려져 있습니다. 즉, FECoV가 고양이에 만성 감염한 경우 유전체에 돌연변이가 발생하여 친화성 (Tropism)이 변한 후 FIPV가 될 수 있습니다. FECoV는 장 상피세포에 친화성을 가지나 FIPV는 대식세포 (Macrophage)에 친화성 (Tropism)을 가지기 때문에 감염 시 질환 양상이 달라지게 됩니다.

고양이 코로나바이러스 (Feline coronavirus, FCoV)		
	고양이 장염 코로나바이러스 (Feline enteric coronavirus, FECoV)	고양이 복막염 바이러스 (Feline infectious peritonitis virus, FIPV)
전파 경로	분변 구강 경로	체내 변이
친화성	장 상피세포	대식세포

<표 1> 고양이 코로나바이러스의 병원형별 특징



고양이 코로나바이러스 감염 시 임상증상

감염 시 무증상 내지 가벼운 장염만을 유발하는 FECoV와는 달리 FIPV는 치명적인 질환을 유발합니다. 일반적으로 관찰되는 습식 (wet type) FIP에서는 복막염과 다량의 복수가 특징적으로 나타납니다. 건식 (dry type) FIP의 경우 습식 FIP에 비해 병변이 국소적인데, 장간막림프절, 결장, 맹장, 신장, 폐, 심막, 안구, 뇌, 척수 등 다양한 해부학적 장소에 육아종성병변을 나타낼 수 있습니다. 전안구염과 뇌수막염 등의 증상은 습식과 건식에서 모두 관찰될 수 있으며 건식 FIP가 질병이 진행됨에 따라 삼출물을 동반하는 경우도 있습니다.

<그림 1> FIP 임상증상: 복막염과 복수로 인한 복부 팽만
 A. from <https://news.vin.com/default.aspx?pid=210&id=7978813>
 B. from The cat: clinical medicine and management

고양이 코로나바이러스 (Feline Coronavirus, FCoV)의 특징

환자 정보, 병력, 신체 검사 결과, 혈액 검사 결과 등을 바탕으로 FIP가 의심되는 경우 PCR 검사, 항체 검사, 조직 검사 등 다양한 실험실적 기법을 통해 확진에 도움을 받을 수 있습니다. 특징적인 조직병리학적 병변을 나타내는 조직에 대해 시행하는 면역조직화학염색 (Immunohistochemistry, IHC)은 FIP 검사법 중 가장 신뢰도가 높은 검사법 (Golden standard)으로 여겨집니다. 하지만 적절한 조직을 채취하기 위해서는 개복술 (Laparotomy)이나 복강경 (Laparoscopy) 등의 침습적 시술 (Invasive procedure)이 필요하기 때문에 검사가 쉽지 않습니다. PCR 검사의 경우 조직 검사에 비해 시료 채취가 용이하고 진단 비용이 저렴하여 FIP가 의심되는 상황에서 편리하게 이용할 수 있습니다. 그린벳에서 제공 중인 FCoV PCR 검사의 경우 FECoV와 FIPV를 구분하지 않고 통합적으로 검출합니다 (표 2, 그림 2). 검체 유형에 따라 FIP 진단 민감도와 특이도에 차이가 있는데, 흉수, 복수, 심낭수 등이 발생하여 해당 검체로 검사 의뢰한 경우 90% 이상의 민감도 및 특이도를 나타낸다고 알려져 있습니다. 전혈 검체의 경우 약 70%의 민감도를 나타낼 수 있으며 특이도는 90% 이상으로 알려져 있습니다. CSF 검체의 경우 민감도는 60% 이하로 낮으나 특이도는 100%로 알려져 있습니다. 분변 검체의 경우 특이도가 매우 낮아서 FIP 진단용으로 활용하기에 어려움이 있습니다. 실제로 그린벳에 흉복수 등의 삼출물로 의뢰된 PCR 검사에서 FCoV는 약 57.14%의 높은 양성률을 나타냈습니다 (2023년 12월 양성률). PCR 검사에 보조적으로 항체 검사를 이용할 수 있습니다. 6개월령 이상의 환자가 FCoV 백신 접종 이력이 없으며 단묘가정인데 항체가 양성인 경우 FCoV 감염에 의해 항체가 생성되었다고 볼 수 있습니다. 따라서 PCR 검사와 항체 검사 결과를 종합하여 감염 양상을 종합적으로 평가하는 데 도움을 받을 수 있습니다.

검사코드	검사명	검체	TAT	검사항목
GID439	Feline coronavirus	복수&홍수 1.0mL or EDTA WB 1.0mL or CSF 0.5mL or 분변 5g	2	Feline coronavirus antigen
GID444	Ag&Ab: Feline coronavirus (Comprehensive)	복수&홍수 or EDTA WB 1.0mL	3	Feline coronavirus antigen, Feline coronavirus antibody

<표 2> 그린벳 제공 고양이 코로나바이러스 PCR 검사

[감염병 검사] Ag&Ab: Feline coronavirus (Comprehensive)										
No.	Pathogens		결과 (양성, 음성)	Class						Ct
	검사방법	항목		1	2	3	4	5	6	
1	Real-time PCR	Feline coronavirus Antigen	양성	3.4						28.24

No.	Pathogens		결과	Class				Class
	검사방법	항목		1	8	16	24	
1	ELISA	Feline coronavirus Antibody	양성	33.6				33.6

<그림 2> 그린벳 고양이 코로나바이러스 PCR 검사 결과 예시

고양이 코로나바이러스 감염 시 치료, 예후 및 예방

안전하고 효과적인 백신이 아직 개발되지 않았기 때문에 바이러스에 노출되지 않도록 주의하는 것이 최선의 예방법입니다. FIP에 감염될 경우, 정식 의약품 중 FIP 치료제가 없기 때문에 프레드니솔론 (Prednisolone)을 항염증 용량으로 투여하는 것이 일반적입니다. 프레드니솔론 처방은 임상증상을 완화시키는 효과가 있지만 생존기간을 크게 연장시키지는 못하기 때문에 FIP 감염 환자가 1년 내 사망할 확률은 95% 이상으로 예후가 몹시 불량합니다. 이 치명적인 질환을 치료하기 위해 다양한 시도들이 있었는데 그 중 표적치료가 유의미한 성과를 나타내고 있습니다. 표적 치료제로는 단백분해효소 억제제 (Protease inhibitor)인 GC376과 아데노신 뉴클레오시드 유사체 (Adenosine nucleoside analogue)인 GS-441524 등이 있으나 정식 의약품으로 출시된 약물은 아직 없습니다.

Reference

- Sykes, J. E. (2022). Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat-E-Book. Elsevier Health Sciences.
- Fenner, F. (2017). Chapter 24. Coronaviridae. W: Maclachlan NJ, Dubovi EJ (edit.) Fenner's Veterinary Virology.
- Cook, A. K. (2008). Feline infectious diarrhea. Topics in companion animal medicine, 23(4), 169-176.
- Little, S. (2011). The cat: clinical medicine and management. Elsevier Health Sciences.
- Stokes, J. (2012). The Cat: Clinical Medicine and Management Current Clinical Applications of Molecular Assays in Feline Medicine.
- Felten, S., & Hartmann, K. (2019). Diagnosis of feline infectious peritonitis: A review of the current literature. In Viruses (Vol. 11, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v11111068>
- Tasker, S. (2018). Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests. In Journal of Feline Medicine and Surgery (Vol. 20, Issue 3, pp. 228-243). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1098612X18758592>
- Kennedy, M. A. (2020). Feline Infectious Peritonitis: Update on Pathogenesis, Diagnostics, and Treatment. In Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice (Vol. 50, Issue 5, pp. 1001-1011). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.05.002>
- Veterinary researchers close in on FIP treatment [internet], downloaded in 2024 January 19, available at: <https://news.vin.com/default.aspx?pid=210&id=7978813>

세포 검사

신경계 질환 진단에 필요한 CSF 세포검사

Cerebrospinal fluid (CSF) Cytology, 뇌척수액 세포검사

뇌척수액은 맥락 얼기(Choroid plexus)라고 하는 특수하게 분화된 Ependymal cells에서 생성되어 뇌실과 지주막하 공간을 따라 중추신경계를 순환하는 무색 투명한 액체입니다. 꾸준히 일정한 양이 생성되고 분해되어 적정량이 뇌와 척수 주위를 순환하면서 외부의 충격에 대한 완충 작용을 하고, 또한 호르몬과 노폐물 등의 물질 운반 역할을 하기도 합니다. 뇌나 척수와 같은 중추신경계(Central nervous system; CNS)에 질환이 있는 경우, 일반적으로 병변을 육안적으로 확인하기는 어렵기 때문에 CNS를 순환하는 CSF를 채취하여 세포학적 검사를 통해 간접적으로 병변의 특징을 파악하는 검사를 진행할 수 있습니다. 물론 MRI와 같은 진단 영상으로 병변의 특징을 확인하는 것이 가장 진보적인 방법이지만, 진단 영상에서 애매한 양상으로 관찰되었거나 몇 가지 서로 다른 유형의 질환에 대한 감별이 필요한 경우, CSF 세포검사는 이들을 감별하는데 종종 유용한 정보를 제공합니다. 이번 뉴스레터에서는 신경계 질환의 진단에 보조적 가치가 있는 CSF 세포검사에 대해 간단하게 다뤄보고자 합니다.

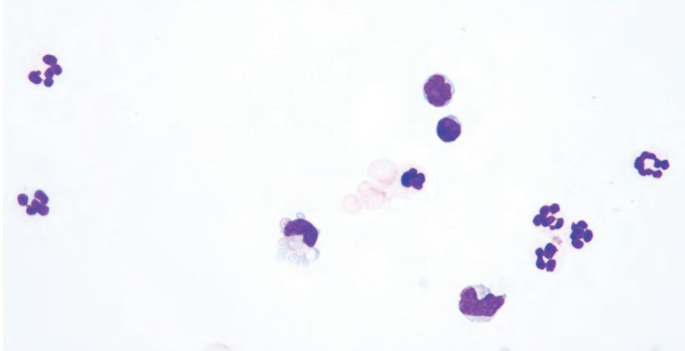
CSF는 주로 소뇌숨뇌수조(Cerebellomedullary cistern; CMC)나 요추 지주막 공간(Lumbar subarachnoid space)에서 소형견이나 고양이 기준으로 주로 22 - 25 Gauge의 바늘을 이용하여 천자할 수 있습니다. 체중 5 kg 기준의 개나 고양이에서 최대 1 mL까지 채취 가능하다고 알려져 있으며, 간혹 부작용으로 채취 후 두개강 내압이 높아지는 증례들이 보고되어 있어 주의가 필요합니다. 두개강 내압의 상승은 예기치 못한 신경 증상(Depression, stupor, coma, 마비, 동공 반사의 감소, 안구진탕)을 유발할 수 있으므로 샘플링 이후 단기간 동안 환자에 대한 주의 깊은 관찰이 권장됩니다. 일반적으로 중추신경계에 염증과 같은 질환은 CSF의 세포학적 변화를 뚜렷하게 동반하기 때문에, CSF의 세포학적 검사는 혈액검사(Complete blood count; CBC)와 마찬가지로 민감도는 비교적 높다고 볼 수 있습니다. 그러나 세포학적으로는 정상 CSF를 나타내는 신경계 질환들도 있기 때문에 늘 민감도가 높다고 이야기하기는 어려우며, 세포학적 변화 자체는 뚜렷하더라도 어떤 질환에 의한 변화인지 확인이 어려운 경우가 많아 특이도는 매우 낮은 검사법입니다. 정상 CSF는 무색 투명한 액체로 핵이 있는 세포(유헤세포)는 관찰되지 않거나, 극소수의 단핵 세포(Mononuclear cells)와 소형 림프구가 관찰될 수 있습니다. 단핵 세포란 Monocyte, Macrophages, Ependymal lining cells, Meningothelial lining cells, Choroid plexus cells와 같은 다양한 세포를 포함하는 개념으로 단핵구와 대식구 계열의 세포를 제외한 다른 종류의 세포들은 천자 부위에서 혼입되는 경우도 많습니다.

Pleocytosis, 세포증다증

개의 경우 5 cell/ μ L 이상, 고양이의 경우 8 cells/ μ L 이상의 유헤 세포(Total nucleated cell count; TNCC)가 관찰될 때 세포증다증(Pleocytosis)로 판정할 수 있습니다. 개를 기준으로, 6-50 cells/ μ L 범위의 세포가 관찰/집계될 때 경도의 세포증다증(Mild pleocytosis)으로, 51-1000 cells/ μ L 범위의 세포가 확인될 때 중등도의 세포증다증(moderate pleocytosis)으로, 그 이상의 수가 확인되는 경우를 심한 세포증다증(Marked/severe pleocytosis)으로 분류합니다. 일반적으로 어느 한 종류의 세포가 70% 이상을 구성하는 경우 해당 세포에 의한 세포증다증으로 판독합니다. 예를 들면 전체 관찰되는 유헤세포 중 75%가 호중구라면 Neutrophilic pleocytosis로 판독합니다. 그러나 가장 많은 비율을 나타내는 세포가 70% 이하로 관찰된다면 혼합형 세포증다증(mixed pleocytosis)으로 판독하게 되며, 다만 가장 많은 비율을 나타내는 세포가 50-70% 사이로 관찰된다면 해당 세포가 우세성을 나타낼 수 있도록 판독합니다 (e.g. Mixed pleocytosis, neutrophil predominant). 다만, 호산구의 경우 10% 이상을 차지한다면 Eosinophilic pleocytosis로 판독할 수 있습니다.

Neutrophilic Pleocytosis, 호중구성 세포증다증

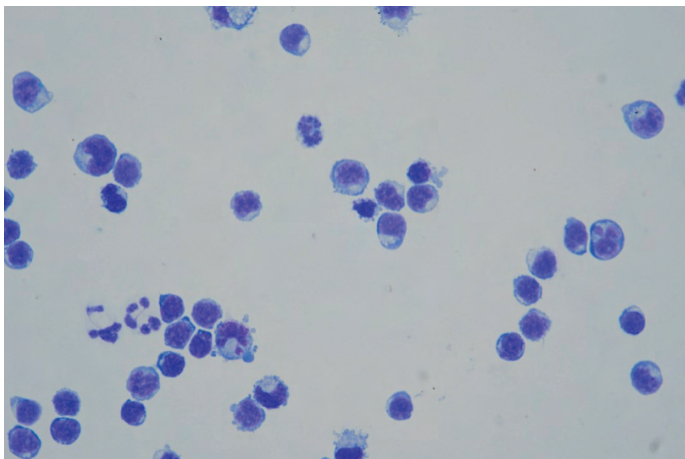
호중구 위주의 세포증다증은 감염성 원인과 관련될 때에는 대체로 Moderate-severe 이상의 심한 세포증다증으로 관찰될 수 있습니다. 호중구는 분엽상을 뚜렷하게 나타내기도 하지만 Toxic change, degenerative change가 동반되어 관찰될 수 있으며 간혹 세포질 내에 감염체와 같은 미생물을 포함한 형태로도 관찰될 수 있습니다. 중등도 이상의 호중구성 세포증다증은 다양한 감염성 질환에 의한 염증에서 주로 관찰되며, 바이러스를 제외한 감염체(세균, 원충, 진균, 기생충)로 인한 CNS의 염증, 농양 환자에서 주로 관찰됩니다. 그러나 고양이 전염성 복막염(FIP)의 경우, 바이러스성 질환이지만 대개 호중구 위주의 심한 세포증다증이 관찰될 수 있다고 보고되어 있습니다. 경도의 호중구성 세포증다증은 감염보다는 비감염성 염증 병변(Steroid-responsive meningitis arteritis, 추간판 탈출증, 허혈성 뇌척수염 등)에 의해서 주로 관찰될 수 있습니다.



<그림 3> Neutrophilic pleocytosis

Eosinophilic Pleocytosis, 호산성 세포증다증

호산구 위주(>20%)의 세포증다증은 매우 드물게 발생합니다. 일부 원충, 진균, 기생충의 감염은 호중구 뿐 아니라 호산구의 증가를 뚜렷하게 동반하기도 합니다. 그 외 개의 호산구성 뇌수막염(Eosinophilic meningoencephalitis) 환자에게서 호산구성 세포증다증이 보고되어 있습니다.



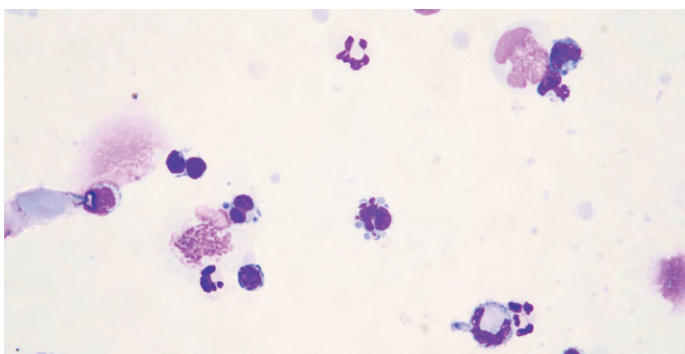
Lymphocytic Pleocytosis, 림프구성 세포증다증

림프구 위주의 세포증다증은 바이러스성 감염에 의해서 흔히 발생할 수 있습니다. 광견병(Rabies)이나 디스탬퍼(Canine distemper)와 같은 신경 친화성을 나타내는 바이러스의 감염증에서는 주로 림프구 위주의 세포증다증이 나타납니다. 그 외 Necrotizing meningoencephalitis(NME) and Necrotizing leukoencephalitis (NLE)에서도 림프구 위주의 세포증다증이 나타나게 됩니다. 성숙림프구가 아닌 미성숙 림프구가 주로 관찰되는 경우는 CNS 림포마를 의심할 수 있습니다. CSF 세포 검사에서는 림프구 유래의 종양이 있어도 유사분열상은 거의 관찰되지 않을 수 있으며, 중대형 림프구의 존재만으로도 CNS 림포마의 가능성은 높게 고려될 수 있습니다.

<그림 4> Lymphocytic pleocytosis

Mononuclear Pleocytosis, 단핵구성 세포증다증

단핵세포 위주의 세포증다증은 감염성 질환에서는 주로 Neospora의 감염에 의해서 발생한다고 보고되어 있습니다. 그 외 비감염성 질환으로는 Granulomatous meningoencephalitis(GME)에서 발생 보고가 많으며 간혹 조영제의 투여나 경막 외 마취와 같은 투약 이력에 따라서도 세포증 다증이 발생할 수 있습니다.



Mixed Cell Pleocytosis, 혼합형 세포증다증

혼합형 세포증다증은 감염성 원인, 종양 등 다양한 원인에 의해서 발생할 수 있으며, 특히나 어떤 질환이든 만성적으로 경과하게 되면 말기에는 혼합형 세포증다증으로 관찰될 수 있습니다.

<그림 5> Mixed pleocytosis

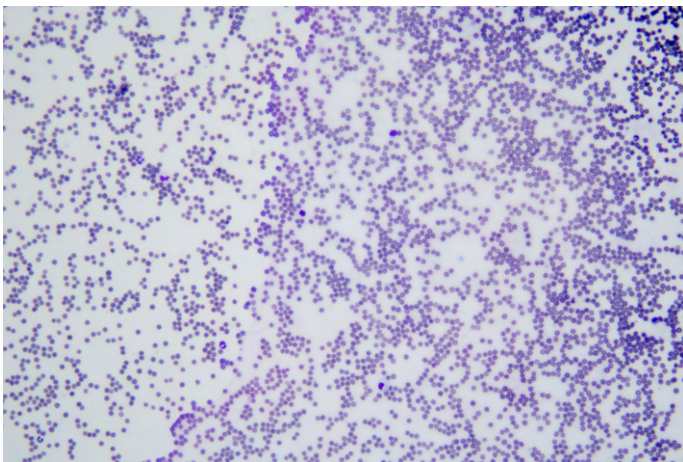
비백혈구 유핵세포의 출현: 종양 환자의 CSF

일반적으로 CSF 내에서 관찰될 수 있는 유핵세포는 대개 백혈구 유래로 세포종다증은 위 기술된 내용을 위주로 이해할 수 있습니다. 백혈구가 아닌 유핵세포가 출현하는 것은 천자 부위 주변에서 Ependymal cell이 혼입되는 경우를 제외하고는 흔하지 않습니다. 종양 환자의 경우에는 탈락한 종양 세포가 CSF내에서 확인되는 경우가 있으나 종양이 잘 피막화된 종류이거나 종양의 초기인 경우에는 종양 세포가 직접적으로 CSF 내에서 관찰되지 않는 경우가 훨씬 많으며, 대개 전이가 일어나는 말기에 CSF 내에서 확인될 수 있습니다. 종양 환자의 CSF는 정상 Cytology의 소견을 나타내거나, 종양 주변의 만성적으로 진행된 염증으로 인해 종양 세포는 관찰되지 않는 혼합형 세포종다증으로 관찰되는 경우가 더 흔하게 보고됩니다.

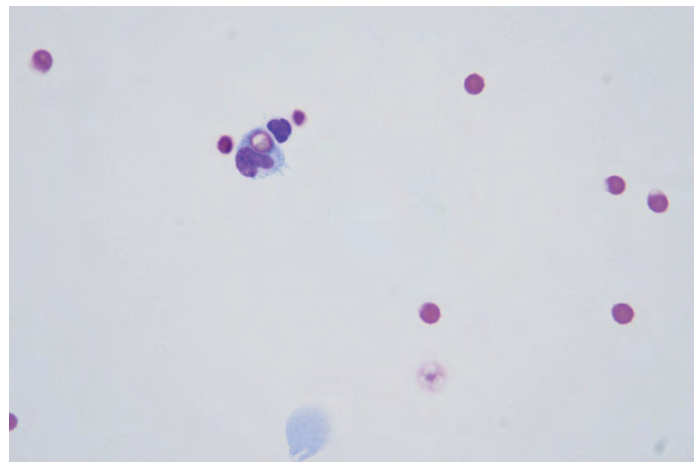
적혈구의 출현

유핵세포 이외에 CSF에서 관찰될 수 있는 세포는 무핵각화상피세포와 적혈구가 있습니다. 무핵각화상피세포는 대체로 체표에서 극소량 혼입될 수 있으며, Cytospin 검체에서 수 개 관찰될 수 있어 소량 확인된 경우 임상적 의의는 없습니다. 단지 함께 의뢰되는 CSF PCR 검사에서 피부 상재균 또는 병원균이 검출되는 경우 결과를 해석하실 때 참고하실 수 있습니다.

CSF 검체 내에서 적혈구가 관찰되는 경우는 1) CNS에 출혈성 병변이 있을 가능성과, 2) 천자 시 모세혈관 파열로 인해 소량의 혈액이 혼입될 가능성 두 가지가 존재합니다. CNS 내 출혈성 병변이 있는 경우 만성적 출혈이라면 적혈구 또는 혈색소를 탐식한 대식구인 Hemophage가 함께 확인될 수 있습니다. 또한 혈액이 소량 혼입되는 경우에는 혈소판이 함께 확인될 수 있습니다. 혈소판도 Hemophage도 확인되지 않는 경우는 확률적으로는 소량의 혈액 혼입의 가능성이 높기는 하지만 진단 영상을 통해 출혈성 병변으로 의심되는 부분이 있는지 꼼꼼히 확인해 보실 것이 추천됩니다.



<그림 6> Hemodiluted CSF



<그림 7> Hemophage

CSF의 세포 검사는 단일 검사만으로는 큰 의미를 가지지 못할 수 있지만 진단 영상, PCR, 성상 검사와 종합될 때 일부 질환 가능성의 감별이나 배제를 위한 가치 있는 정보를 제공할 수 있습니다. 검사의 특성 상 잦은 반복 검사는 어려우나 진단 영상에서 명확한 판단이 어려운 CNS 질환을 가진 환자나 원인이 명확하지 않은 난치성 신경 질환 환자의 최종 진단을 위해서 의뢰하실 수 있습니다.

글, 사진 조직검사Unit 한세희 수의사

Reference

1. Gwendolyn J. Levine and Jennifer R. Cook, book chapter Cerebrospinal Fluid and Central Nervous System Cytology
2. R. Di Terlizzi, S.R. Platt / The Veterinary Journal 180 (2009) 15-32
3. Stability of canine and feline cerebrospinal fluid samples regarding total cell count and cell populations stored in "TransFix®/EDTA CSF sample storage tubes"

