

GREEN VET NEWSLETTER

21

DECEMBER



GREEN VET
Diagnostics and Health Solutions



ABOUT CONTENTS

일반 검사

소변검사의 일반적인 오류와 생략 시
놓칠 수 있는 임상적 상황

분자 검사

개에서 헤파토존
감염(Hepatozoon spp.)의 특징

면역 검사

TgAA
(Thyroglobulin autoantibodies)

일반 검사

소변검사의 일반적인 오류와 생략 시 놓칠 수 있는 임상적 상황

소변검사는 소변의 물리적, 화학적 및 현미경적 평가를 통해 다양한 질환을 조기에 발견할 수 있는 중요한 검사입니다. 소변검사의 방법은 단순하지만 그 과정에서 잘못된 채뇨 방법, 부족한 검체량, 부정확한 해석 등에 의해 오류가 발생할 수 있습니다. 이러한 오류들은 검사 결과를 왜곡시키거나 신뢰할 수 없게 만들어 소변검사를 자주 시행하지 않게 되는 원인이 됩니다.

소변검사는 기본 검사 항목의 일환으로 혈액검사(CBC, chemistry)와 함께 이루어져야 할 검사입니다. 하지만 혈액검사 만큼 자주 수행되지 않으며 종종 간과되기도 합니다. 그러나 임상 증상이나 혈액검사 상 이상이 없는 단백뇨나 무증상 세균뇨 등의 상태는 소변검사를 통해서만 확인이 가능합니다.

이번 뉴스레터에서는 소변검사 진행과 해석에 있어 가장 흔한 오류를 살펴보고, 소변검사를 시행하지 않아 놓칠 수 있는 상황을 소개해 드리고자 합니다.

먼저 소변검사 진행과 해석에 있어 가장 흔한 오류 Top5 입니다.

1. 부적절한 채뇨방법에 의한 오류

자연배뇨, 방광천자 및 요도카테터를 통한 소변 채취는 수의학 분야에서 가장 흔히 사용되는 채뇨 방법입니다. 각 방법 별 장점과 단점이 존재하며, 환자에게 맞는 채뇨 방법을 선택하여 소변을 채취하여야 합니다.

자연배뇨(이상적으로는 중간뇨) 검체는 환자가 소변을 보는 중에 단단하게 밀봉가능한 검체통에 바로 채취되어야 합니다. 세제, 음식물 등 이전에 담았던 내용물에 의해 검사 결과의 영향이 있을 수 있어 재사용 용기의 사용은 피해야 합니다. 방광천자 시 혈관에 의인성 손상이 발생하면 혈액(헤모글로빈), 단백질 등 화학적 검사 결과에 영향을 줄 수 있습니다. 이러한 결과가 채취 시 손상에 의한 결과인지 실제 결과인지 확인을 위해 반복 채뇨가 필요 할 수 있습니다. 요배양과 항생제 감수성 검사를 위한 소변 검체는 방광천자나 요도카테터를 사용해서 채취해야 합니다.

2. 원심분리 검체량 불일치에 의한 오류

요침사(Sediment) 검사를 위한 원심분리 시에는 소변량이 일정해야 합니다. 같은 소변이라도 다른 양의 소변 검체를 원심분리하면 다른 양의 침전물이 생성됩니다(Fig. 1). 따라서, 원심분리하는 소변 검체의 양이 세포, 결정(Crystal), 요원주(Cast)의 양에 유의미한 영향을 미칠 수 있습니다. 또한 소량의 소변 검체를 사용해 요침사 검사를 할 경우, 소변량 5mL를 기준으로 정한 참고범위로 해석할 경우 정확하지 않을 수 있습니다.



동일한 소변 검체 5mL(좌)와 1mL(우)를 원심분리한 요침사

Fig. 1. 염색되지 않은 요침사(Unstained sediment), 습식 도말법(Wet mount)

만약 적절한 양의 소변을 채취하는 것이 불가능하다면, 일정한 비율(예: 10%)의 상층액을 요침사에 재현탁하는 것이 검체량 불일치로 인한 인위적인 변화를 최소화하는 데 도움이 됩니다. 예를 들어, 소변 1mL를 원심분리할 경우, 0.1mL의 상층액을 요침사에 다시 첨가한 후 습식 도말법(Wet mount)을 진행합니다. 마찬가지로 소변 3mL를 원심분리할 경우, 0.3mL의 상층액을 다시 첨가한 후 진행합니다. 검체량이 충분하여 소변 5mL를 원심분리하더라도, 평가의 일관성을 유지하기 위해 0.5mL의 상층액을 요침사에 재현탁하여 검사를 진행해야 합니다.

3. 부적절한 채뇨 및 검사 시간에 의한 오류

채뇨와 분석 시간은 중요한 요소이지만 간혹 간과하게 됩니다. 하루 중 채뇨를 언제 하는지에 따라 결과에 여러가지 유의미한 영향을 줄 수 있으므로, 채뇨 시점은 환자의 전반적인 임상 양상을 고려하여 결정하여야 합니다. 예를 들어, 아침에 수집한 검체는 신장의 농축 능력을 검사하는데 더 적합하며, 이는 적절한 신장 기능을 판단하는 데 중요합니다. 식후 검체는 일시적인 알칼리뇨를 나타낼 수 있습니다.

소변은 채취 후 1시간 이내에 분석하면 가장 정확한 결과를 얻을 수 있습니다. 만약 1시간 이상 검사가 지연될 경우, 소변은 채취 후 밀봉된 용기에 담아 빛에 노출되지 않도록 냉장 보관한 후 24시간 이내에 분석해야 합니다. 냉장 보관된 소변은 분석 전에 실온에 두어야 잘못된 진단을 방지할 수 있습니다. 온도가 낮아지면 요비중(Urine specific gravity) 측정값이 실제보다 높아지거나, 요침사에 인위적인 무정형 결정이 형성될 수 있습니다. 특히, 냉장 보관되지 않은 검체의 검사가 지연될 경우 세균의 과다 증식, 세균의 활력 상실, 소변색의 변화 등이 있을 수 있습니다. 또한 빌리루빈, 포도당 및 케톤 농도의 감소, 요원주 및 세포의 퇴화, 결정의 용해, 냄새와 탁도 및 pH의 증가 등 여러가지 인위적인 변화를 일으킬 수 있습니다.

4. 요 시험지(딥스틱)의 부적절한 사용과 해석으로 인한 오류

요 시험지(딥스틱)는 소변 검체 내 분석물 농도에 따라 색 변화 반응을 일으켜 반정량적(Semi-quantitative)으로 평가할 수 있습니다. 요 시험지를 사용하는 방법에는 크게 두가지가 있습니다. 침지법(Dip method)은 시험지를 소변에 약 1초 가량 담그는 방식(Fig. 2A)입니다. 점적법(Drip method)은 피펫을 이용해 소변을 각 시약 패드에 직접 떨어뜨리는 방식(Fig. 2B)입니다. 시험지를 침지법으로 사용할지, 점적법으로 사용할지에 대해서는 상반된 견해가 존재합니다. 정확한 결과를 위해서는 제조사의 지침에 따라 분석해야 합니다. 시험지를 소변에 담그는 침지법은 제조사 지침에 따른 방법이며, 시약패드에 소변을 보다 균일하게 적용 가능한 방법입니다. 하지만 소변 검체량이 적을 경우에는 점적법이 더 실용적일 수 있습니다. 일부 시약 패드는 상단이 아닌 측면을 통해 소변을 흡수하도록 설계되어 있으므로, 점적법을 사용할 때는 시약이 충분히 소변에 노출되도록 주의하여야 합니다.

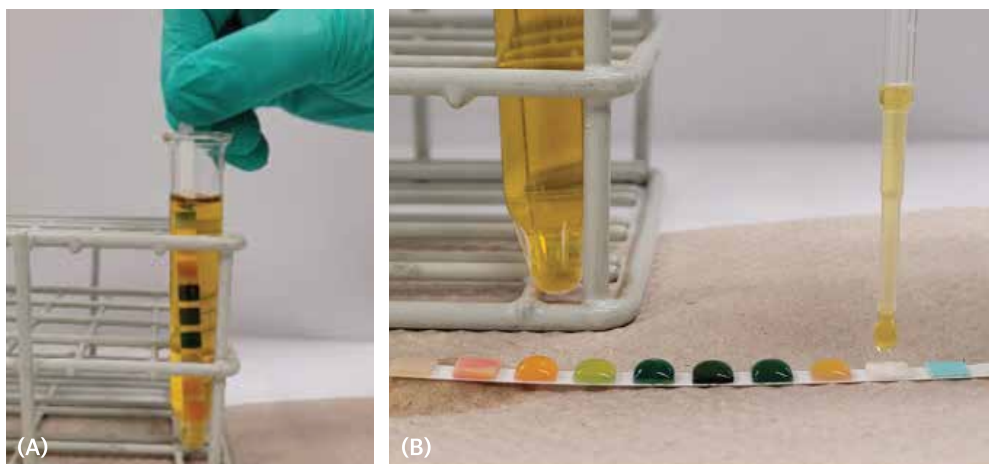


Fig. 2. (A) 침지법(Dip method) (B) 점적법(Drip method)

일부 항목(예: 요비중, 백혈구 에스테라제, 아질산염, 유로빌리노겐)은 인의용으로 제조되기 때문에 수의학에서는 신뢰할 수 없습니다. 백혈구의 존재는 요침사 평가를 통해 더 정확하게 판단할 수 있고, 요비중 역시 굴절계가 더 신뢰할 수 있는 결과를 제공합니다.

5. 환자의 병력을 고려하지 않은 결과 해석에 의한 오류

환자의 병력(식이, 약물 등)은 소변검사 결과에 영향을 줄 수 있어, 비정상적이거나 예상치 못한 결과가 확인될 때 필수적으로 확인해야 합니다.

식이(예: 비트, 비타민 B, C, 블랙베리, 당근, 식용 색소 등)는 소변 색에 영향을 줄 수 있으며, 색소뇨는 요 시험지 결과에 영향을 줄 수 있으므로 결과 해석 시 주의해야 합니다. 소변 pH는 식이에 매우 민감하게 반응합니다. 건강한 강아지와 고양이에서는 산성뇨가 일반적입니다.

약물 역시 검사 결과에 영향을 미칠 수 있습니다. 수액이나 이뇨제의 투여는 요비종을 변화시킬 수 있습니다. 해리성 마취제(예: 케타민)는 요당(Glucosuria)과 저비중뇨(Hyposthenuria)를 유발할 수 있고, 항생제 투여는 배양 결과에 영향을 미칠 수 있습니다. 소변에 비타민 C(아스코르브산)가 존재할 경우, 혈액(헤모글로빈), 빌리루빈, 포도당에 대한 위음성 반응이 나타날 수 있습니다.

다른 모든 진단 검사와 마찬가지로 소변검사 역시 결과의 신뢰도는 검체의 품질과 평가의 적절성에 달려 있습니다. 적절한 검체량과 채뇨 방법, 채뇨 시점, 검사 방법뿐만 아니라 환자의 병력에 대한 이해는 보다 효과적이고 효율적인 환자 치료를 가능하게 합니다.

앞서 말씀드린 것처럼, 수의학 분야에서 소변검사는 Minimum Database(MDB)의 일부이지만 혈액검사만큼 실시되지 않습니다. 그러나 정기적인 혈액검사 결과 이상이나 임상 증상을 유발하지 않는 상태를 소변검사를 통해 감지할 수 있습니다.

다음은 소변검사를 진행하지 않았을 때 놓칠 수 있는 흔한 상태 Top3 입니다.

1. 단백뇨(Proteinuria)

단백뇨(Proteinuria) 스크리닝 검사는 건강한 개와 고양이의 연간 검진 항목으로 권장됩니다. 단백뇨가 저단백혈증(Hypoproteinemia)이나 질소혈증(Azotemia)이 없는 사구체 질환 환자에서 유일한 임상병리학적 이상일 수 있기 때문입니다.

단백뇨가 확인되면 위치, 지속성, 정도(Magnitude)를 평가해야 합니다. 소변 내 단백질은 신전성(Prerenal), 신성(Renal), 신후성(Postrenal) 원인과 관련될 수 있습니다. 소변검사에서 단백뇨가 확인되면, 단백뇨의 지속성을 확인하기 위해 2주 이상의 간격을 두고 소변 단백질:크레아티닌 비율(Urine Protein:Creatinine Ratio; UPC)을 3회 이상 측정해야 합니다.

단백뇨의 정도는 일반적으로 UPC를 통해 평가됩니다. UPC가 2 이상인 경우, 세뇨관보다는 사구체 원인의 단백뇨를 의미합니다. 그러나 초기 사구체 질환이 있는 환자에서는 낮은 UPC가 측정되어 세뇨관 질환과 사구체 질환을 구분하기 어려울 수 있습니다. 이러한 환자에서는 소변 SDS-PAGE(Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis) 검사를 통하여 소변 내 단백질의 분자량을 확인하여 추가 정보를 얻을 수 있습니다.

저알부민혈증(Hypoalbuminemia)이나 질소혈증이 없는 지속적인 단백뇨를 보이는 개에서는 단백뇨와 관련된 감염성 질환(예: 진드기 매개 질병, 렙토스피라증)을 배제하여야 합니다. 그 외에도 환자의 병력, 신체 검사, 혈액 검사, 종합 소변 검사 및 소변 배양을 실시하는 것이 권장됩니다.

2. 요당(Glucosuria): Fanconi syndrome

정상 또는 저혈당 상태에서 요당(Glucosuria, 소변으로 당이 배출되는 현상)이 관찰되면, Fanconi 증후군에서 볼 수 있는 근위세뇨관(Proximal renal tubule) 기능 이상을 의심해야 합니다. 요당 외에도, 소변에서 아미노산, 중탄산염(Bicarbonate), 기타 이온, 저분자 단백질 등이 검출될 수 있습니다. Fanconi 증후군은 선천적으로는 주로 바센지(Basenji) 견종에서 보고되지만, 후천적 Fanconi 증후군은 에틸렌글리콜 중독, 약물 반응, 대사성 및 감염성 질환, 닭 육포 간식 섭취 이력이 있는 환자에서 보고된 바 있습니다.

닭 육포 간식과 관련된 Fanconi 증후군이 있는 개에서는, 무기력(Lethargy), 다음(Polydipsia), 다뇨(Polyuria), 식욕부진(Anorexia)과 같은 임상 증상과 저칼륨혈증(Hypokalemia), 저인산혈증(Hypophosphatemia) 등의 일반적인 혈청 화학 검사 이상이 흔히 관찰됩니다. 그러나 이러한 소견은 비특이적이므로 다른 질환과의 감별이 필요합니다. 한 연구에서 대부분의 환자에서 중등도 이상의 요당(3+, 4+)과 경도의 단백뇨(1+ 이상)가 관찰되었지만, 27%의 개만이 질소혈증을 보였습니다. 이러한 결과는 소변검사를 하지 않았다면 확인하기 어려웠을 것입니다.

3. 무증상 세균뇨(Subclinical Bacteriuria)

요로감염(Urinary tract infection)은 임상적 진단인 반면, 무증상 세균뇨(Subclinical bacteriuria)는 요로감염의 임상 증상이 없는 환자에서 세균 배양 검사 결과가 양성인 경우를 말합니다. 무증상 세균뇨는 건강한 개(2.1% ~ 12%)와 고양이(6.1% ~ 13%)에서도 발생할 수 있습니다. 내분비 질환, 면역억제 치료, 다른 요로기계 질환 등과 같은 기저 질환이 있는 개에서는 더 높은 유병률이 보고되었습니다.

염색하지 않은 요침사 습식도말검사(Wet mount)는 세균뇨(Bacteriuria)를 진단하는 데 신뢰할 수 있는 검사입니다. 이 방법에서 양성 결과가 나온 경우, 세균 배양 검사에서 양성 결과를 예측하는데 중등도에서 높은 수준(64% ~ 89%)의 민감도, 높은 특이도(91% ~ 97%)를 보였습니다. 간균(Rod)이 관찰되고, 요비중이 1.012 이하인 검체는 현미경 평가와 세균 배양 결과 간의 높은 일치도를 보였습니다. 반면, 혈뇨(Hematuria)나 농뇨(Pyuria)가 없거나 세균이 관찰되지 않는 소변 검체에서는 세균 배양이 될 가능성이 낮습니다.

실제로 그린벳에 의뢰된 뇨 종합검사 결과에서도 요침사 습식도말검사와 일치하는 세균 배양의 양성 결과가 확인되었습니다. 소변검사에서 혈뇨와 농뇨, 간균이 관찰되고 요비중이 1.011인 소변의 배양 검사 결과 E. coli가 확인되었습니다 (Fig. 3).

다만, 무증상 세균뇨는 방광염(Cystitis)이나 기타 감염성 합병증의 발생과 관련이 없기 때문에, 증상이 없는 개와 고양이에서 단순히 세균뇨가 확인되었다는 이유만으로는 항생제 사용을 권장하지 않습니다.

소변 검사는 간단하면서도, 정기적인 혈액 검사로는 확인되지 않는 이상 소견을 발견 가능한 매우 유용한 검사입니다. 검사를 생략하거나 부적절한 방법으로 시행할 경우, 중요한 질환을 놓쳐 환자의 건강에 심각한 영향을 줄 수 있습니다. 따라서 정확한 검사 방법과 환자의 병력과 임상 상태를 반영한 해석을 통해 검사 결과의 신뢰도를 높이고, 정기적인 소변 검사를 통해 신장 질환, 요로 감염 등의 이상 유무를 확인해야 합니다.

[노화학] Urinalysis			
TEST	RESULT	UNIT	REFERENCE VALUE
Color	Bloody		
Clarity	Cloudy		
Specific Gravity	1.011		
pH	9.0		
Protein	2Positive		
Glucose	Negative		
Ketone	Negative		
Bilirubin	Negative		
Blood/Hemoglobin	3Positive		
RBC(Microscopy)	None seen	/HPF	
WBC(Microscopy)	21-30	/HPF	
Cast(Microscopy)	None seen	/HPF	
Crystal(Microscopy)	None seen	/HPF	
Epithelia(Microscopy)	None seen	/LPF	
Bacteria(Microscopy)	Rod+	/HPF	

[미생물] 호기성 세균배양 및 감수성 검사			
[M10005] 호기성 세균배양 및 감수성 검사			
동정번호	증식정도	Gram결과	최종결과
1	Moderate	Gram (-) bacilli	Escherichia coli

Escherichia coli Escherichia coli는 주요 장내 정상상재균입니다. 대부분 독성이 낮은 균주이지만 기회감염하거나 독소를 생성하여 소화기나 여러 다양한 기관에 병원상을 나타낼 수 있습니다. 또한 감염 동물과 접촉하거나 오염된 음식·음수의 섭취를 통해서도 감염될 수 있으므로 주의가 필요합니다. 소화기 질환 뿐만 아니라 패혈증, 폐렴, 신낭염, UTI, 자궁축농증 등 다양한 감염성 질환의 원인이 될 수 있습니다.			
--	--	--	--

Fig. 3. 그린벳 제공 뇨 종합검사 결과 예시

Reference

- Hannah Seger, Lisa M. Pohlman, "Top 5 Urinalysis Errors in Veterinary Medicine", Clinicians Brief(<https://www.cliniciansbrief.com/article/urinalysis-error-veterinary-medicine-sample-test-results>)
- Candice P. Chu, "Top 3 Conditions Missed by Skipping Urinalysis", Clinicians Brief (<https://www.cliniciansbrief.com/article/urinalysis-test-veterinary-medicine>)
- Elizabeth Villiers, Jelena Ristic, BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology, 3rd Edition. British Small Animal Veterinary Association; 2016.
- Thompson MF, Fleeman LM, Kessell AE, Steenhard LA, Foster SF. Acquired proximal renal tubulopathy in dogs exposed to a common dried chicken treat: retrospective study of 108 cases (2007-2009). Aust Vet J. 2013;91(9):368-373. doi:10.1111/avj.12100

글, 사진 진단검사Unit 양진석 수의사

분자 검사

개에서 헤파토존 감염(Canine Hepatozoonosis)의 진단과 해석

1. 헤파토존(Hepatozoon spp.)의 특징

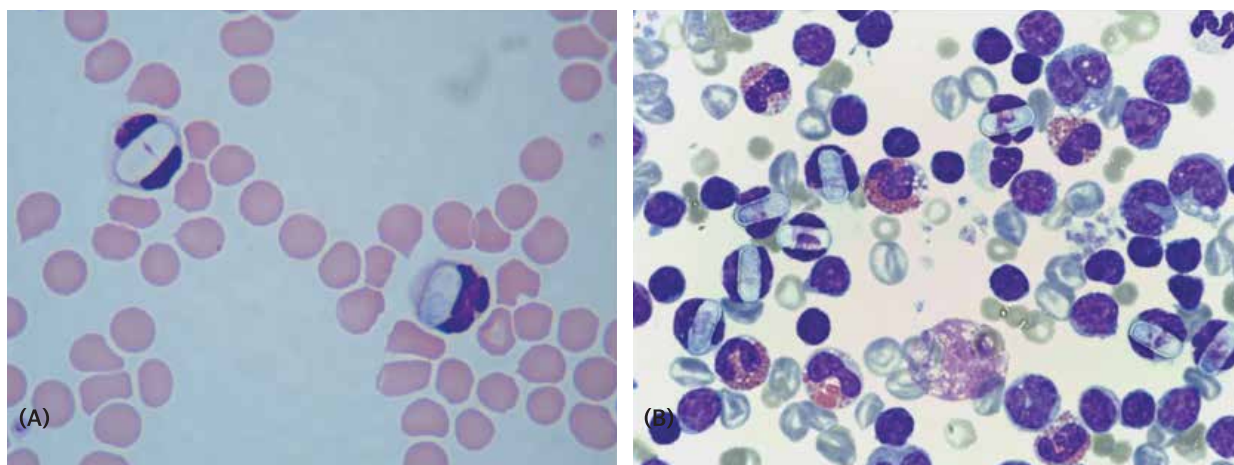


Fig. 1. 헤파토존 감염 시 관찰될 수 있는 호중구 (neutrophils) 세포질 내 감염형 원충 (gamonts).

(A) From Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat. (B) From A review of Hepatozoonosis caused by *Hepatozoon canis* in dogs.

1) 진드기의 흡혈이 아닌 진드기 섭취를 통해 감염함

진드기 매개 병원체의 경우 진드기의 흡혈을 통해 감염하는 것이 일반적입니다. 이와 달리 헤파토존은 진드기 섭취를 통해 감염합니다. 예를 들어 야외 활동 후 개가 그루밍을 하는 과정에서 털에 붙은 진드기를 삼키면서 헤파토존에 감염될 수 있습니다. 또한 헤파토존은 자궁을 통해 모견에서 자견으로 수직감염(vertical transmission)할 수도 있습니다.

2) 감염 후 혈액에서 검출되기까지 수 주가 소요될 수 있음

헤파토존은 원충(protozoa)의 일종으로, 감염 후 혈액에서 검출되기까지 약 28일이 소요될 수 있습니다. 이로 인해 진드기에 노출된 시점과 임상증상이 나타나는 시기 사이에 시간적 간극이 발생할 수 있습니다. 호중구(neutrophils)와 단핵구(monocytes)에 감염한 헤파토존은 타원형의 특이적인 과립 형태로 혈액도말 상에서 관찰될 수 있습니다(참조: Fig. 1).

3) 감염 시 대개 무증상이나 치명적인 질환을 유발할 수도 있음

헤파토존 감염 시 대개 무증상이거나 경미한 증상만을 나타내지만, 드물게 치명적인 질환을 나타내기도 합니다. 면역이 저하된 경우 증상이 더욱 심각할 수 있으며, 무기력(lethargy), 발열(fever), 체중 감소(weight loss), 빈혈(anemia) 등의 임상증상이 관찰될 수 있습니다.

2. 헤파토존 검사

헤파토존에 감염된 환자의 경우, 혈액도말 검사 시 5% 이하의 호중구(neutrophils)와 단핵구(monocytes)의 세포질 내에서 감염형 원충(gamonts)이 관찰될 수 있다고 알려져 있습니다. PCR 검사는 혈액도말 검사보다 높은 민감도와 특이도를 갖기 때문에, 환자 정보, 병력, 신체 검사 결과 등을 바탕으로 개에서 헤파토존 감염이 의심될 경우 PCR 검사를 통해 감별진단 및 원인체 파악에 도움을 받을 수 있습니다.

그린벳에서는 헤파토존(Hepatozoon spp.)을 포함하여 개에서 빈혈을 유발할 수 있는 11종의 병원체에 대한 PCR 검사를 제공하고 있습니다(참조: Table 1, Fig. 2). Real-time PCR 기법을 이용하기 때문에 신속하고 정확한 검사 결과를 얻을 수 있어 빠른 결과 확인이 필요한 경우에 도움이 될 수 있습니다. 실제로 그린벳에 의뢰된 PCR 검사에서 헤파토존은 약 1.96%의 양성률을 나타냈습니다(2024년 01-12월 평균 양성률).

Table 1. 그린벳 제공 PCR 검사

검사코드	검사명	검체	TAT	검사항목
GID015	빈혈/진드기: Canine anemia/vector-borne pathogens(11종)	EDTA WB 1.0mL	2	Babesia gibsoni, Leptospira spp., Anaplasma spp., Ehrlichia spp., Rickettsia spp., Bartonella spp., Hemotropic mycoplasma, Borrelia burgdorferi, Theileria spp., <u>Hepatozoon spp.</u> , SFTSV

[분자검사] 빈혈/진드기: Canine anemia/vector-borne pathogens (11종)

No.	Pathogens		결과 (양성, 음성)	Class						Ct
	분류	항목		1	2	3	4	5	6	
1	Virus	SFTSV	음성			-				-
2	Bacteria	Leptospira spp.	음성			-				-
3		Anaplasma spp.	음성			-				-
4		Ehrlichia spp.	음성			-				-
5		Rickettsia spp.	음성			-				-
6		Bartonella spp.	음성			-				-
7		Hemotropic mycoplasma	음성			-				-
8		Borrelia burgdorferi	음성			-				-
9		Babesia gibsoni	음성			-				-
10	Protozoa	Theileria spp.	음성			-				-
11		Hepatozoon spp.	양성			3.7				26.53

Fig. 2. 그린벳 제공 빈혈/진드기 PCR 검사 결과 예시

3. PCR 검사 결과 해석 관련 FAQ

1) PCR 검사에서 바베시아가 검출되어 수혈 및 투약 진행하면서 관리 중인 환자에서 헤파토준이 검출되었습니다. 수혈 전에는 헤파토준 음성이었는데, 헤파토준이 수혈을 통해 감염될 수 있나요?

헤파토준이 수혈을 통해 감염된 사례는 현재까지 보고된 바 없습니다. 따라서 수혈 전 검사에서 음성이었던 것은, 당시 헤파토준이 잠복기에 있었기 때문으로 볼 수 있습니다. 헤파토준은 *Babesia gibsoni*, *Hemotropic mycoplasma* 등 다른 진드기 매개 병원체와 동반 감염되는 경우가 많으며, 감염 후 혈액에서 검출되기까지 약 한 달의 잠복기가 있을 수 있습니다.

2) 혈액도말 검사에서 헤파토준 의심 과립이 관찰되었으나 PCR 검사는 헤파토준 음성이 나온 경우 어떻게 해석하면 좋을까요?

헤파토준 감염 시 혈액도말 검사에서 호중구 또는 단핵구 내 특이적인 과립 형태로 관찰될 수 있습니다. 그러나 이러한 과립상은 유사한 구조물(look-alike structures)이나 기타 이물질(artifacts) 등과 구별이 어려울 수 있습니다. 따라서 혈액도말 검사에서 의심 소견이 확인되면 PCR 검사를 통해 확진하는 것이 권장됩니다.

3) PCR 검사에서 헤파토준 양성으로 검출되었으나 발열, 기력 저하 등의 임상증상은 없는 경우 치료하지 않고 지켜봐도 괜찮을까요?

헤파토준은 일반적으로 건강한 개체에서 뚜렷한 임상증상(overt clinical signs)을 유발하지 않는 것으로 알려져 있습니다. 그러나 자연적으로 치유되지 않고 만성 감염하는 경향이 있어서, 시간이 지남에 따라 임상증상이 악화될 수 있습니다. 따라서 PCR 검사에서 헤파토준 양성이 확인된 경우, 임상증상이 경미하더라도 치료를 통해 감염을 제거하는 것이 권장됩니다.

4) 헤파토준 치료는 어떻게 진행하나요?

헤파토준 감염의 치료에는 이미도캡(imidocarb dipropionate)이 사용됩니다. 일반적으로 14일 간격으로 투여하며, 혈액에서 더 이상 헤파토준이 검출되지 않을 때까지 치료를 지속합니다. 보통 1~2회 투여로 효과를 볼 수 있으나, 경우에 따라 8주 이상의 치료가 필요할 수 있습니다. 또한, 이미도캡과 독시사이클린(doxycycline)을 병용하면 *Anaplasma* spp., *Ehrlichia* spp. 등 헤파토준과 동반 감염될 수 있는 기타 진드기 매개 병원체에 대한 치료도 동시에 가능합니다.

Reference

01. Sykes, J. E. (2022). *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
02. Hasani, S. J., Rakhshanpour, A., Enferadi, A., Sarani, S., Samiei, A., & Esmaeilnejad, B. (2024). A review of Hepatozoonosis caused by *Hepatozoon canis* in dogs. *Journal of Parasitic Diseases*, 48(3), 424-438.
03. Suh, G. H., Ahn, K. S., Ahn, J. H., Kim, H. J., Leutenegger, C., & Shin, S. (2017). Serological and molecular prevalence of canine vector-borne diseases (CVBDs) in Korea. *Parasites & Vectors*, 10, 1-8.

글, 사진 진단검사Unit 최휘연 수의사

면역 검사

TgAA(Thyroglobulin autoantibodies)

1. Thyroglobulin autoantibodies란?

Thyroglobulin autoantibodies(TgAA)는 갑상선 호르몬 합성에 필수적인 전구단백질인 Thyroglobulin에 대한 자가 항체입니다. Thyroglobulin은 갑상선 여포 세포(Follicular cell)에서 여포 내강으로 분비되어 요오드와 결합 후 T3(Triiodothyronine), T4(Thyroxine)로 분비됩니다(참조: Fig. 1).

개 혈청 내 TgAA가 존재한다는 것은 면역 매개 림프구성 갑상선염이 있다는 것을 강력하게 의미합니다. TgAA는 여포 세포, 콜로이드, Thyroglobulin antigen과 서로 상호작용을 하여 보체 연쇄 반응, 세포성 독성을 활성화시킵니다. 지속적인 상호작용으로 인한 갑상선 여포의 파괴로 림프구성 갑상선염을 거쳐 최종적으로 갑상선 호르몬의 생산 장애까지 이르게 됩니다. 그러나 개가 TgAA를 보유하여도 전형적인 갑상선 기능 저하증이 발생하는데 몇 달~ 몇 년의 시간이 소요되며, 일부 개체에서는 갑상선 기능 저하증으로 진행되지 않을 수 있으므로 대부분 무증상 상태로 확인됩니다. TgAA 보유는 유전적인 요인으로 일부 품종(예: English setter)은 혈중 TgAA를 보유할 확률이 높아, 면역 매개 림프구성 갑상선염으로 진행될 가능성이 높습니다.

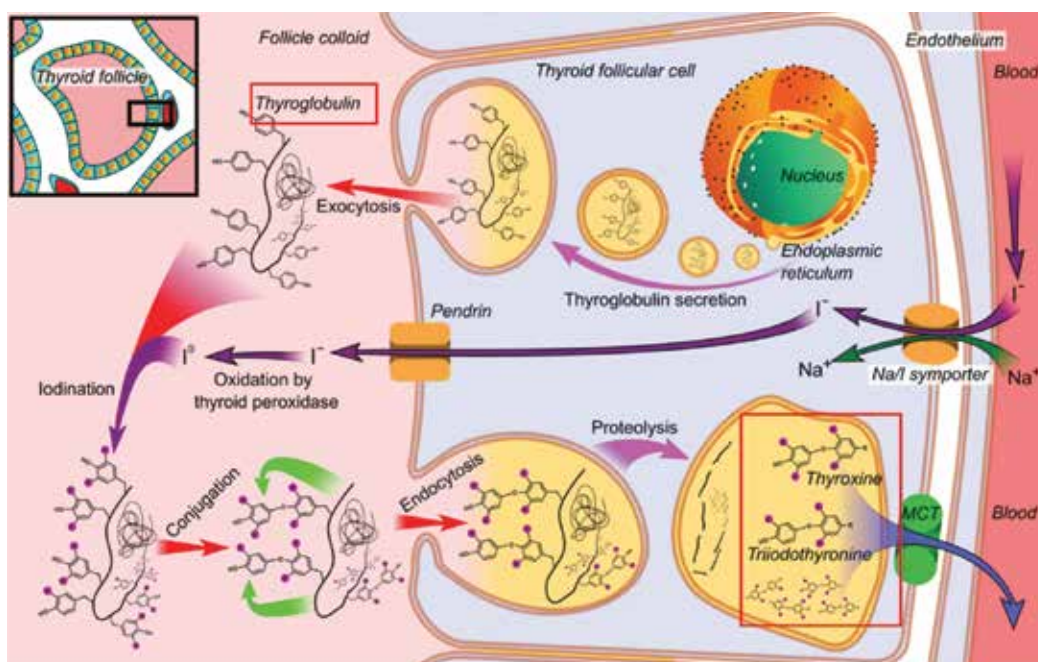


Fig. 1. 갑상선 세포 내에서 갑상선 호르몬 생성

2. 면역 매개성 림프구성 갑상선염(Immune mediated lymphocytic thyroiditis)

림프구성 갑상선염은 면역 매개 질환으로, 50% 이상의 일차성 개 갑상선 기능 저하증 환자의 잠재적인 원인으로 알려져 있습니다. 림프구성 갑상선염은 조직학적으로 갑상선에 림프구, 대식세포, 형질 세포가 침윤된 것이 관찰되고 림프구성 염증에 의한 작은 병변이 도처에 흩어져 있는 것이 종종 관찰됩니다. 그러나 건강한 갑상선 조직이 관찰되는 경우도 있습니다(참조: Fig. 2). 기능적 이상이 나타나기 이전 혈중 TT4, fT4, cTSH 수치가 정상인 경우에도 TgAA가 검출될 수 있습니다. 림프구성 갑상선염이 발생하여도 50~60% 이상의 갑상선 조직이 파괴된 이후에 갑상선 호르몬의 이상이 나타납니다.

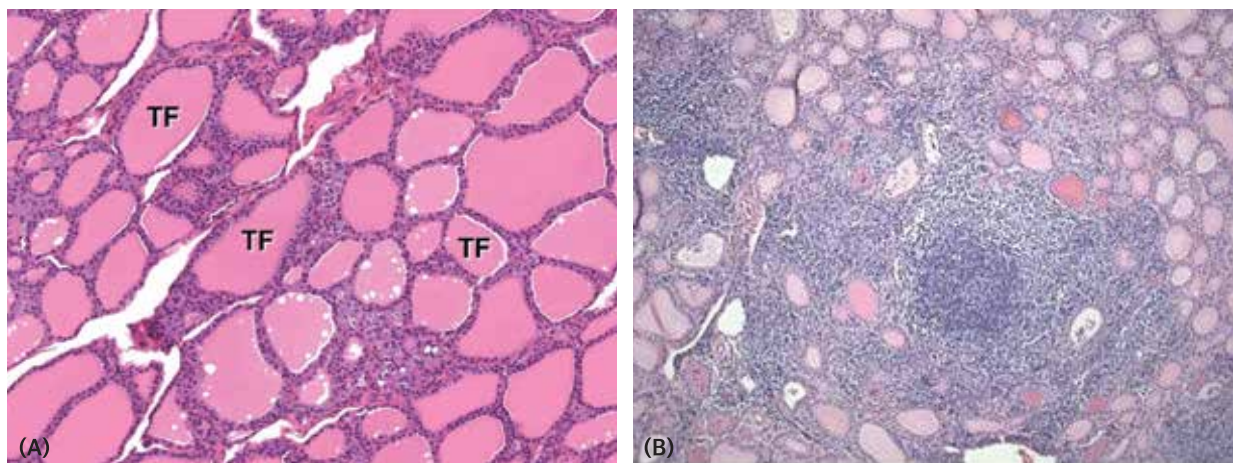


Fig. 2. (A) 정상적인 개 갑상선 (B) 림프구, 대식세포, 형질세포가 침윤된 림프구성 갑상선염

TgAA 검출 이후 갑상선 기능 저하증이 나타나기까지 과정은 네 개의 단계로 나눌 수 있습니다. 1) 무증상 갑상선염으로 혈청에서 TgAA가 검출되지만, 갑상선 기능의 지표인 갑상선 호르몬은 정상 기준 범위 내로 측정되며 갑상선 림프구 침윤이 발생합니다. 2) 무증상 갑상선기능저하증 단계로 갑상선 기능 장애의 초기이며 TSH 수치는 증가하고 TgAA는 검출될 수 있습니다. 3) TgAA 양성 갑상선 기능저하증 단계로 갑상선의 구조가 점차 소실됩니다. 따라서 TT4, fT4의 수치는 낮고, TSH는 높게 측정됩니다. TgAA 검출 유무는 다양하게 나타날 수 있으며, 갑상선 기능저하증의 임상증상이 관찰됩니다. 4) 마지막 단계로 비염증성 위축성 갑상선 기능저하증이 발생되면 갑상선 조직이 지방이나 결합조직으로 치환되어 명확한 갑상선 기능저하증의 임상증상이 관찰됩니다. TgAA는 검출되지 않으며, fT4, TT4는 낮게, TSH 수치는 높게 유지되거나 감소하는 양상을 보입니다(참조: Table 1).

갑상선 기능 저하증의 임상증상은 4-10세의 노령의 나이에서 주로 나타나므로, 면역 매개성 림프구성 갑상선염 유전적인 소인을 보유한 채로 번식하게 되면 후대로 이 소인을 전달할 위험성이 있습니다. 따라서 일부 특정 종의 개는 TgAA Screening이 도움이 될 수 있습니다.

Table 1. 개에서 TgAA 검출되어 갑상선 기능 저하증이 나타나기까지의 진행 단계

Stage		Clinical Symptoms	TgAA	TT4, fT4	TSH	Thyroid gland
1	Sub-clinical thyroiditis	X	Detectable	In the reference range	In the reference range	Infiltration of lymphocyte
2	Sub-clinical hypothyroidism	X	Detectable	In the reference range	Elevated	About 60-70% of the thyroid gland destroyed
3	TgAA-Positive hypothyroidism	O	Detectable	Reduced	Elevated	About 75% of the thyroid gland destroyed
4	Non-inflammatory atrophic hypothyroidism	O (Clear)	Non Detectable	Reduced	Elevated	Thyroid gland tissue replaced by fatty and connective tissue

3. TgAA test

TgAA 검사는 갑상선의 병적 이상(대부분 림프구성 갑상선염, 드물게 나이가 많은 동물에서 갑상선 종양)이 있음을 알려 주고 그것이 림프구성 갑상선염이라는 것을 입증하는데 의미가 있습니다. TgAA가 검출되지 않았다고 하여 갑상선 기능 이상의 가능성을 배제하지 못하며, 갑상선 호르몬 검사를 통해 기능을 확인할 수 있습니다. 갑상선 호르몬의 수치는 낮고 TgAA가 양성일 경우 면역매개 갑상선염에 의한 갑상선 기능저하증인 것을 알 수 있습니다. TgAA를 보유하고 있고 갑상선 호르몬 수치가 정상인 개 중 20%는 1년 이내에 갑상선 기능 저하증에 합당한 증상 또는 합당한 호르몬 수치를 나타낼 수 있습니다. 전형적인 갑상선 기능 저하증으로 진행되는 데는 몇 달~몇 년의 시간이 소요되며, 일부 개체에서는 갑상선 기능저하증으로 진행되지 않고 남아 있을 수 있습니다.

그린벳에서는 개 TgAA 단독 검사와 개 갑상선 호르몬과 함께 검사를 진행할 수 있는 Thyroid panel 5 검사를 제공하고 있습니다(참조: Table 2). TgAA 검사는 ELISA 방법을 이용하여 검사를 진행하고 있으며, 음성, 경계, 양성의 결과로 혈청 내 TgAA 존재 여부를 확인할 수 있습니다. TgAA 검사 결과 만으로는 갑상선 기능의 이상을 확인할 수 없으므로 현재 동반되는 임상 증상, 갑상선 호르몬 검사와 함께 종합적으로 해석하시길 권장 드립니다.

Table 2. 그린벳 제공 TgAA 관련 검사

검사코드	검사명	검체	TAT
SED0039	TgAA (Canine)	Serum 1.0mL	6
PED001	Thyroid panel 5(cTSH, fT4, T4, TgAA)	Serum 1.0mL	6

[내분비학] TgAA(Canine)

No.	검사방법	항목	결과
1	ELISA	TgAA(Canine)	양성

코멘트

개 갑상선 조직의 파괴는 직접적인 T 세포 독성으로 설명될 수 있지만, 자가항체도 개 림프구성 갑상선염 (Canine lymphocytic thyroiditis)의 병인에 중요한 것으로 여겨집니다.

개 림프구성 갑상선염은 림프구, 항질 세포, 대식세포가 갑상선에 침투하여 갑상선 세포가 파괴되고 섬유성 결합 조직으로 대체되는 것이 특징입니다.

TgAA (Thyroglobulin autoantibody)는 Thyroglobulin에 대한 자가항체입니다. TgAA를 보유해도 대부분은 무증상이지만, 혈청 내 TgAA가 존재한다는 것은 면역 체계 림프구성 갑상선이 있다는 것을 강력하게 의미합니다.

갑상선에 대한 자가항체는 TgAA가 가장 흔하게 발견되고, 그 다음으로 갑상선 호르몬인 T4 (Thyroxine)과 T3 (Triiodothyronine)에 대한 항체가 발견됩니다.

*개에서 TgAA가 발생하여 갑상선 기능 저하증이 나타나기까지의 진행 단계

		Clinical Symptoms	TgAA	TT4, fT4	TSH	Thyroid gland
1	Sub-clinical thyroiditis	X	Detectable	In the reference range	In the reference range	Infiltration of lymphocyte
2	Sub-clinical hypothyroidism	X	Detectable	In the reference range	Elevated	About 60-70% of the thyroid gland destroyed
3	TgAA-positive hypothyroidism	O	Detectable	Reduced	Elevated	About 75% of the thyroid gland destroyed
4	Non-inflammatory atrophic hypothyroidism	O (Clear)	Non detectable	Reduced	Elevated	Thyroid gland tissue replaced by fatty and connective tissue

1. 무증상 갑상선염으로 분류되는 첫 번째 단계에서는 혈청에 TgAA가 존재하지만 Total T4 (TT4), Free T4 (fT4), TSH와 같은 갑상선 기능 매개변수는 정상으로 유지됩니다. 이 첫 번째 단계에서는 갑상선 림프구 침윤이 발생합니다.

2. 두 번째 단계는 무증상 갑상선기능저하증이라고 하며, 갑상선 기능 장애의 초기 증상을 보충하기 위해 뇌하수체에서 TSH 분비가 증가하고 TSH 수치가 상승합니다. TgAA가 존재하고 순환 TSH 농도가 증가하지만, TT4와 fT4는 정상 범위 내에 머물러 있습니다.

3. 세 번째 단계에서는 TgAA 양성 갑상선기능저하증이 발생하고 갑상선의 생리적 구조가 점차 소실됩니다. 영향을 받는 개는 TT4와 fT4 농도가 낮은 반면, TSH 농도는 일반적으로 높은 상태를 유지합니다. 다양한 TgAA 역가가 관찰되며, 갑상선기능저하증의 임상적 징후가 자주 나타납니다.

4. 네 번째이자 마지막 단계는 비염증성 위축성 갑상선기능저하증 또는 TgAA 음성 갑상선기능저하증이라고 하며, TgAA 소실 및 갑상선 위축과 관련이 있는 것으로 추정됩니다. 이 시점에서 TT4와 fT4 수치는 낮고, TSH 수치는 상승된 상태를 유지하거나 감소하기 시작합니다.

갑상선염 (1단계)에서 위축성 갑상선기능저하증 (4단계)까지의 기간은 1년에서 2년 사이로 보고되지만, 그 양상은 다양합니다. 모든 단계를 거치는 것이 반드시 일어나는 것은 아니며, 모든 경우에서 임상적 갑상선기능저하증에 도달하지 않을 수도 있습니다. 따라서 TgAA는 CLT가 존재한다는 증거를 제공하지만, 갑상선 기능 자체에 대한 정보를 제공하지는 않습니다.

참고: Schlipf, Martina, et al. "Laboratory indicators of hypothyroidism and TgAA-positivity in the Eurasian dog breed." *PloS one* 18.1 (2023): e0280906.

Fig. 3. 그린벳 TgAA 검사 결과 예시

Reference

- Dixon, R. M., & Mooney, C. T. (1999). Canine serum thyroglobulin autoantibodies in health, hypothyroidism and non-thyroidal illness. *Research in Veterinary Science*, 66(3), 243-246.
- Egbert, R. J., Basu, P., Refsal, K. R., Petroff, M. G., & Petroff, B. K. (2024). Changes in thyroid hormone concentrations over time in dogs with autoimmune thyroiditis. *American Journal of Veterinary Research*, 85(6).
- Graham, P. A. (2001). A 12-month prospective study of 234 thyroglobulin antibody positive dogs which had no laboratory evidence of thyroid dysfunction. *J. Vet. Intern. Med.*, 15, 298.
- Hegstad-Davies, R. L., Torres, S. M., Sharkey, L. C., Gresch, S. C., Muñoz-Zanzi, C. A., & Davies, P. R. (2015). Breed-specific reference intervals for assessing thyroid function in seven dog breeds. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 27(6), 716-727.
- Graham, P. A., Refsal, K. R., & Nachreiner, R. F. (2007). Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 617-631.

