

GREEN VET NEWSLETTER

19

JUNE



GREEN VET
Diagnostics and Healthcare



ABOUT CONTENTS

일반 검사

건강한 개에서 BUN 상승의
의미와 해석

면역 검사

면역 매개성 용혈성 빈혈과
Coombs test

세포 검사

요 샘플을 이용한
세포학적 검사

일반 검사

건강한 개에서 BUN 상승의 의미와 해석

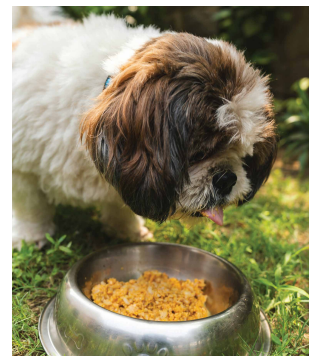
혈액 화학 검사에서 BUN 수치의 증가는 중등도 이상의 저혈량증, 신장 질환 또는 요로 폐쇄와 관련이 있으며 사구체 여과율 감소를 나타내는 다른 지표(Creatinine)들과 함께 나타날 수 있습니다. 나타나는 임상 증상은 주로 기저 질환과 연관 되어 있고 겉보기에 건강한 개체에서도 BUN은 상승될 수 있습니다.

전문가들은 임상증상이 없고 다른 실험실적 검사 이상이 없는 개에서 BUN 상승의 원인을 아래와 같이 설명합니다.

1. High-Protein Diet

BUN은 음식 또는 재활용된 내인성 단백질로부터 간에서 생성됩니다. 따라서 단백질 함량이 높은 식단은 BUN을 높게 할 수 있습니다. 식이 단백질의 효과는 일반 사료를 먹는 건강한 개에서는 최소일 수 있습니다. 하지만 비정상적으로 단백질 함량이 높은 식단을 먹는 겉보기 건강한 개에서는 BUN가 미약하게 증가할 경우 감별진단의 하나가 될 수 있습니다.

Prerenal azotemia 또는 기저 신장질환이 있는 경우에는 고단백 식이에 의한 BUN 상승의 효과가 더욱 악화될 수 있습니다. 이는 BUN 수치가 높은 신부전 환자에게 저 단백질 식이를 권하는 이유이기도 합니다.



2. GI Hemorrhage

출혈은 위장관 궤양(예: NSAID사용으로 인한), 기생충, 종양 등과 관련된 병리학적인 변화입니다. 비록 출혈이 상부 소화관에서 일어나면 BUN 증가를 일으킬 수 있지만 동반되는 식욕부진과 다양한 출혈 위치로 인해 정확하게 예측할 수는 없습니다. 출혈로 인한 BUN의 증가는 일반적으로 고단백식으로 기능하는 혈액의 소화로 인한 것으로 생각됩니다. 이는 위장관 내 출혈된 혈액 속 질소성 화합물이 소화관에서 흡수되고, 간에서 요소로 전환되며 BUN 수치를 높인다는 근거에 따릅니다.

개는 출혈의 근본 원인과 정도에 따라 구토, 혈토, 혈변 등의 소화기 증세를 보이거나 임상적으로 정상일 수도 있습니다. 위장관 출혈과 관련된 기타 검사실 이상에는 재생성 빈혈(헤모글로빈감소, Hematocrit감소, RBC 수 감소, 망상적혈구 수 증가)이나 소구성 저색소성 빈혈(철분 결핍) 이 포함될 수 있으며 이는 출혈의 심각도 및 만성 여부에 따라 달라 집니다.

위장관 출혈이 의심되지만 혈변, 흑변처럼 육안으로 확인되지 않는 경우 소량의 혈액을 찾기 위해 분변 잠혈검사를 할 수 있으나 발견 결과만으로 확정적인 것으로 간주해서는 안됩니다. 위양성(식이간섭)이나 위음성(간헐적 출혈로 인한) 이 있을 수 있기 때문입니다.

NSAIDs의 장기 투약으로 인한 GI Ulcers

NSAIDs를 30일 이상 투약한 12마리의 개와 대조군 11마리의 개를 후향적으로 연구한 자료에 따르면 약물 투약군 12마리중 10마리에서 비디오 내시경으로 GI mucosal erosion이 관찰되었습니다. (대조군 2마리/11마리)
장기적으로 NSAID 치료를 받는 개는 CBC, 혈청화학검사, 요검사를 포함한 정기적인 검사가 권장됩니다.

3. Prerenal Azotemia

초기 또는 경미한 Prerenal azotemia의 경우 보통 임상증상과 Creatinine의 상승을 수반하지만 세뇨관 혈류 속도가 감소하면 BUN이 신세뇨관에서 더 많이 흡수되기 때문에 BUN 단독 증가 및 무증상이 나타날 수도 있습니다. 이는 경미한 탈수가 가장 큰 원인일 수 있습니다. 잠재적인 심장 질환이나 부신피질기능저하증 또한 가능하지만 이때는 해당 질환의 임상증상이나 다른 기타 실험실적 이상이 연관성이 더 높습니다.

4. Renal Azotemia

Prerenal azotemia와 마찬가지로 신장질환은 보통 임상증상과 여러 생화학지표에서의 신장기능감소가 나타납니다. 그러나 겉보기에 건강한 개에서도 초기 신장 질환이 발견될 수 있고 신장과 관련 없는 요인(예: 근육량 감소)에 의해 Creatinine가 낮아질 수도 있어 해석이 복잡해질 수 있습니다. 이런 경우에는 SDMA(Symmetric dimethylarginine)가 유용할 수 있습니다. SDMA는 사구체여과율 감소의 지표이기도 하기 때문입니다.

SDMA는 BUN과 Creatinine보다 신장 질환을 더 일찍 나타낼 수 있으며 신장 이외의 영향을 덜 받을 수 있습니다. SDMA 측정이 불가능한 경우는 시간 경과에 따른 BUN과 크레아티닌을 평가하기 위해 반복적인 혈액 검사가 필요할 수 있습니다.

5. Artifact

혈액검사 결과가 환자의 임상적 증상이나 기타 검사 결과와 일치하지 않는 경우 부적절한 샘플 보관이나 지질혈증, 용혈 또는 황달로 인한 간섭으로 인한 측정 오류를 고려해야 합니다. 그러나 BUN은 샘플을 냉장 또는 냉동 보관할 경우 상대적으로 안정적인 분석 대상이며 측정에 간섭은 드뭅니다. 식후 측정시 기준범위보다 약간 상승할 수 있지만 참고범위 이내로 유지될 것으로 예상합니다.

6. Breed & Age

품종다양성은 특정 분석에서는 해석에 영향을 줄 수 있지만 BUN은 명확하게 차이점은 없습니다. 6개월령 미만의 강아지는 성견 보다는 BUN이 낮은 경향을 보이지만 대부분 성견의 참고범위 이내입니다. 4~24주령 강아지들이 성견에 비해 BUN 수치가 낮은 것으로 보고되었으며 이는 신장 기능 성숙 및 단백질 대사 변화와 연관이 있습니다.

7. Normal Variation

대부분 참고범위는 건강한 개의 95% 범위를 포함합니다. 그러므로 건강한 개가 적을 경우 일시적 또는 영구적으로 BUN 결과가 참고범위의 상한 또는 하한에 가까울 수 있습니다. 임상증상이나 관련 상태(본 글에 언급된 것)가 없는 개에서 약간 상승한 BUN은 그 개에서 정상적인 수치일 수 있습니다. 이런 환자의 경우 현재의 BUN 수치를 일반적인 참고범위와 비교하는 것보다 과거의 BUN 결과와 비교하는 것이 더 많은 정보를 얻을 수 있습니다.

이와 같이 BUN 수치의 상승에는 다양한 원인이 존재하기 때문에 단일 항목으로 진단을 내리는 것 아닌 임상증상 및 다른 검사 결과들을 종합하여 진단하는 것이 권장됩니다.

Reference

01. Increased BUN in Apparently Healthy Dogs, Julie Webb,DVM, DAVCP, Cornell University.
https://www.cliniciansbrief.com/article/increased-bun-results-levels-values#disqus_thread
02. Frantz, Nolan Z., Ryan M. Yamka, and Kim G. Friesen. "The effect of dietary protein on body composition and renal function in geriatric dogs." International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine 5.2 (2007): 57.
03. Prause, Lauren C., and Gregory F. Grauer. "Association of gastrointestinal hemorrhage with increased blood urea nitrogen and BUN/creatinine ratio in dogs: a literature review and retrospective study." Veterinary Clinical Pathology 27.4 (1998): 107-111.
04. Montoya Navarrete, Ana Luisa, et al. "Effect of age, sex, and body size on the blood biochemistry and physiological constants of dogs from 4 wk. to> 52 wk. of age." BMC veterinary research 17 (2021): 1-14.
05. Prevalence of GI Ulcers in Dogs Treated with Long-Term NSAIDs
Sue Hudson Duran, RPh, MS, PhD, DICVP, FSVHP, FACVP, Auburn University.
<https://www.cliniciansbrief.com/article/prevalence-gi-ulcers-dogs-treated-long-term-nsaids>

글, 사진 진단검사Unit 양화순 수의사

면역 검사

면역 매개성 용혈성 빈혈과 Coombs test

1. 면역 매개성 용혈성 빈혈(Immune Mediated Hemolytic Anemia, IMHA)

면역 매개성 용혈성 빈혈(Immune Mediated Hemolytic Anemia, IMHA)은 개에서 가장 흔한 자가면역 질환 중 하나로, 적혈구 표면에 부착한 자가 항체인 면역글로불린(IgG, IgA, IgM)과 보체(C3d)에 의해 매개된 대식세포의 탐식작용으로 인하여 용혈 반응이 발생합니다. 전연령에서 발생 가능하며, 주요 증상으로는 무기력, 심각한 빈혈, 황달, 고빌리루빈 혈증, 혈색소뇨, 폐색전증 등이 나타날 수 있습니다. 면역 매개성 용혈성 빈혈은 개에서 높은 발병율과 최대 70%의 높은 사망률을 보입니다. 고양이 보다 개에서 자주 발생하며 호발 품종으로는 스파니엘, 올드 잉글리쉬 쉽독, 비숑 프리제, 콜리, 푸들 등이 있습니다.

면역 매개성 용혈성 빈혈의 분류

기존에는 Primary, Secondary IMHA로 분류되었으나, Primary라는 표현은 면역 매개성 용혈성 빈혈을 유발하는 모든 인자가 완전히 배제했다는 의미가 암시되고, Secondary라는 표현은 유발인자라는 의미를 함축하고 있어 최근 Non-associative, Associative IMHA로 분류하는 경향이 있습니다(Fig. 1). Non-associative IMHA는 기존의 Primary IMHA에 여러가지 이유로 다른 원인이나 질환을 미처 확인하지 못한 경우까지 그 의미가 확대되었습니다. 진단 과정 중 동시에 두가지 질환을 함께 앓고 있음이 확인되지 않은 경우로 정의되어, 특발성(Idiopathic)과 원인불명(Cryptogenic)의 상태까지 포함하고 있습니다. 원인불명(Cryptogenic)은 기저 원인을 확인하지 못한 것으로, 기저 원인의 병리 메커니즘이 충분히 연구되지 않았거나, 동시에 발생한 질환을 현재 개발된 검사 방법을 통해 확인하지 못한 경우가 되겠습니다.

Associative IMHA는 진단 과정 중 동시에 두가지 질환을 함께 앓고 있음이 확인된 상태에 사용됩니다. 실제로 동시에 발생한 다른 질환이 면역매개성 빈혈을 유발했을 수 있으나, 우연하게 면역매개성 빈혈과 연관이 없는 질환을 함께 앓는 경우에도 해당됩니다.

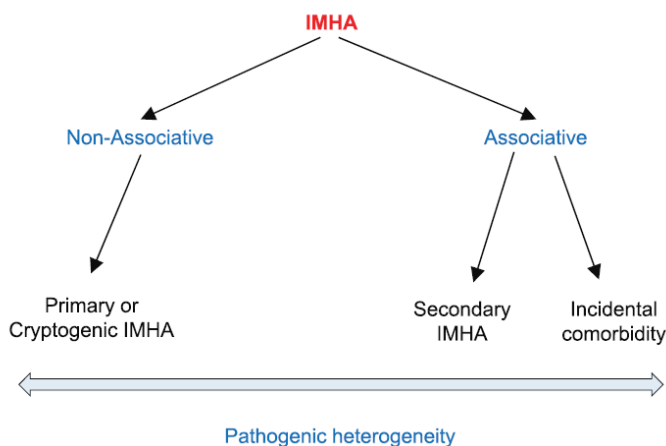


Fig. 1. 면역 매개성 용혈성 빈혈의 분류

면역 매개성 용혈성 빈혈의 유발 요인

개에서 *Babesia gibsoni* 감염이, 고양이에서는 *Mycoplasma haemofelis* 감염이 면역 매개성 용혈성 빈혈의 발병과 큰 연관이 있는 것으로 알려져 있습니다. 항체에 의해 매개되는 노쇠한 적혈구를 제거하는 과정을 병원체 감염이 가속화하여 용혈성 빈혈을 유발시킵니다. 용혈성 빈혈을 치료하기 위한 면역 억제제 치료를 시작하기 이전, 최근 병원체 감염 이력을 확인하는 것이 중요합니다.

종양과 면역 매개성 용혈성 빈혈의 연관성을 배제할 수 없으나, 병원체 감염처럼 깊은 연관성이 있다는 연구는 아직까지 충분히 되어 있지 않은 상황입니다. 종양뿐만 아니라 약물, 백신 등에 의해서도 개, 고양이의 면역 매개성 빈혈 발병 근거를 찾는 추가적인 연구의 필요성이 제시되고 있습니다.

면역 매개성 용혈성 빈혈의 진단

면역 매개성 용혈성 빈혈을 진단하기 위해서는 아래와 같은 요소가 고려됩니다.

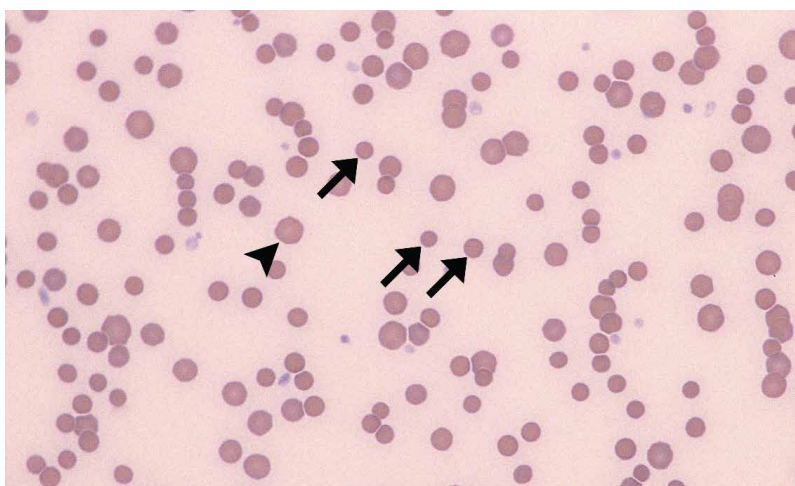
1) 빈혈

혈액 검사 및 임상 증상 등을 통해 빈혈 여부를 판단할 수 있습니다. 만약 채혈된 혈액 검체에 적혈구의 응집이 있다면 기기로 Hematocrit 수치를 측정하는 것보다 원심 분리한 전혈 용량 대비 적혈구의 비율인 Spun PCV 검사가 권장됩니다. 발병 초기 개의 약 30%에서 비재생성 빈혈을 나타내므로, 재생성 빈혈 여부로 면역 매개성 용혈성 빈혈을 판별할 수 없습니다.

2) Immune-mediated destruction sign

A. 구형적혈구(Spherocytosis)

구형적혈구는 정상적인 양면이 오목한 원판 형태가 아닌, 크기가 작은 구 모양의 적혈구입니다(Fig. 2). 많은 수의 구상적혈구는 면역 매개성 용혈성 빈혈과 연관이 있습니다. 고양이의 적혈구는 Central pallor를 지속적으로 나타내지 않기 때문에, 구형적혈구증은 개에서만 진단적 가치가 있습니다. 또한 보관된 혈액은 구상적혈구의 비율이 높기 때문에, 수혈 이후의 구상적혈구증을 확인하는 것은 주의를 갖고 진행해야 합니다.



출처: Spherocytes - Cells and Smears

Fig. 2. 정상 적혈구 (화살표 머리)와 구상적혈구 (화살표)의 비교

B. 식염수 응집반응(Saline agglutination)

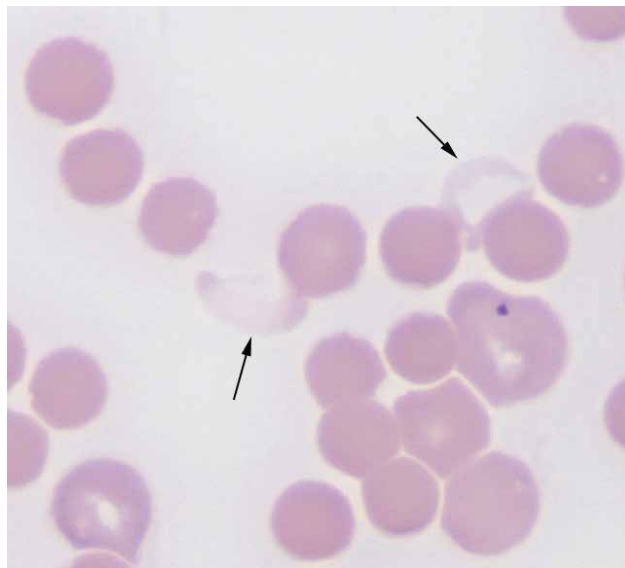
EDTA WB와 식염수를 1:4로 혼합한 후 응집 반응을 확인합니다. 만약 Equivocal 결과가 도출된다면 식염수로 세척을 진행한 적혈구로 재검사하여 위양성의 확률을 낮출 수 있습니다. 정상 개의 혈액도 4℃에서 응집 반응이 나타나므로 식염수 응집반응 검사는 상온 또는 37℃에서 진행하는 것이 권장됩니다.

C. Direct Coombs' test(DAT)

적혈구 표면에 부착한 항체 및 보체 유무를 확인하는 검사입니다. 식염수로 세척을 진행한 적혈구로 검사를 진행합니다. 만약 적혈구 세척 이후에도 지속된 적혈구 응집으로 Coombs test 진행이 불가능하다면, 빈혈, 용혈, 지속적 응집 반응 여부로 면역 매개성 용혈성 빈혈 진단을 내릴 수도 있습니다.

3) 용혈의 징후

용혈을 의심해 볼 수 있는 징후로는 Hyperbilirubinemia, Hemoglobinemia, Hemoglobinuria, Erythrocyte ghost(Fig. 3)가 있습니다.



출처: Ghost RBC | eClinpath

Fig. 3. Erythrocyte ghosts

2. Coombs' test(Direct anti-globulin test, DAT)

Coombs' test는 면역글로불린인 IgG, IgA, IgM과 보체 C3d가 부착된 적혈구 존재를 확인하는 검사로 면역 매개성 용혈성 빈혈 진단에 사용하는 보조 진단 검사법입니다. 면역 매개성 용혈성 빈혈을 진단하는데 Coombs' test 결과와 구상적혈구증, 혈액의 자가 응집 반응 등도 함께 고려됩니다. 구상적혈구증은 강력한 면역 매개성 용혈성 빈혈의 지표이지만, 면역 매개가 아닌 다른 원인에 의해 구상적혈구증이 나타날 수 있습니다. 42~87%의 면역 매개성 용혈성 빈혈 케이스에서 자가응집이 관찰되나, 자가 응집은 비특이적이며 지속적이지 않습니다. 면역 매개성 용혈성 빈혈을 진단하는데 구상적혈구증과 자가응집 반응이 도움이 될 수 있으나, DAT 검사를 필수로 진행해야 하며, 임상 증상, 다른 실험실 검사(CBC, Serum chemistry) 결과와 함께 해석해야 합니다.

66-75%의 IMHA 개에서 Coombs' test 양성 결과가 관찰되나, Coombs' test 양성 반응은 면역매개성 용혈에 항상 특이적이지 않습니다. 면역 매개성 용혈을 동반하지 않은 병원체 감염(*Leishmania* spp, *D.immitis*, *Bartonella* spp)의 감염, 종양, 약물에 의해서도 Coombs' test 양성 결과가 관찰되기도 합니다.

아직까지 수혈이 DAT 결과에 영향을 미치는지에 대해서는 완전한 결론을 내린 충분한 연구가 이루어지지 않았습니다. 수혈이 DAT 검사 전 금기사항은 아니지만, 수 차례의 수혈 이후 면역 매개성 빈혈 증상이 없던 개에서 DAT 양성 반응이 나타났다는 보고가 있습니다. 따라서 가능한 수혈 전 샘플링 후 DAT 검사 진행이 권장됩니다. 면역 억제제 투여시 DAT 양성 결과가 급격하게 음성으로 변환되지 않으나, 면역억제제에 의해 음성 결과로 바뀌는데 소요되는 시간은 개체마다 상이할 수 있습니다.

그린벳에서는 개, 고양이 Coombs test와 개 Autoimmune Profile을 제공하고 있습니다(Table 1). Coombs test는 Microtiter plate agglutination 방법을 이용하여 검사를 진행하고 있으며, 음성, 약양성, 양성의 결과로 적혈구에 부착된 자가항체 존재 여부를 확인할 수 있습니다. Coombs test의 결과는 면역 매개성 용혈성 빈혈에 특이적이지 않으므로, Coombs test 양성 결과만으로 진단할 수 없습니다. 따라서 임상 증상, 다른 실험실 검사(CBC, Serum chemistry, blood smear, 빈혈 PCR 등) 결과와 함께 종합적으로 해석하시길 권장 드립니다.

Table 1. 그린벳 제공

검사코드	검사명	검체	TAT
SHE0029	Coombs direct(Canine)	EDTA WB 1.0mL	1
SHE0052	Coombs direct(Feline)	EDTA WB 1.0mL	1
PIE0001	Autoimmune Profile(CBC, ANA, Coombs direct) - Canine	EDTA W.B 1.0mL, Serum or Plasma 1.0mL	4

[혈액학] Coombs direct (Canine)

TEST	RESULT	UNIT	REFERENCE VALUE
Coombs direct (Canine)	Positive		
코멘트			
결과	해석		
Negative	응집 반응이 관찰되지 않음.		
Weak Positive	적혈구 표면에 부착된 항체가 검출되었으나, 이는 IMHA 특이적이지 않음. 비재생성 IMHA, 이차성 IMHA, 용혈성 빈혈을 동반하지 않은 다른 질병에 의해서도 weak positive 결과가 도출될 수 있음.		
Positive	적혈구 표면에 부착된 항체가 검출되었으며, IMHA의 가능성이 높음.		

적혈구 표면에 부착된 항체 또는 보체의 유무를 확인하는 검사로 IMHA를 진단하는데 보조적 가치가 있다. 66-75%의 IMHA 개에서 Coombs 양성 결과가 관찰되나, 이는 면역매개성 용혈에 항상 특이적이지 않는다. 면역 매개성 용혈을 동반하지 않은 다른 원인 (Infection, Neoplasia, Drug)에 의해서도 적혈구 표면에 항체가 부착될 수 있다. 음성 결과가 도출되어도 IMHA를 배제할 수 없으므로, 임상 소견 및 다른 실험실 검사(CBC, Serum chemistry and blood smear)결과와 종합적으로 판단하여야 한다

False positive는 다음의 경우에서 일어날 수 있다.

: 부적절한 수혈 이후
: 비특이적 RBC coating
: 검체 보관 동안의 보체의 결합

False Negative는 다음의 경우에서 일어날 수 있다.

: 항체의 농도가 검출 하한선보다 낮을 경우
: 이전의 corticosteroid 치료
: 항체의 결합이 약한 경우
: 오랜 검체 보관으로 인해 항체가 분리될 경우

Reference

- Swann, James W., et al. "ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33.3 (2019): 1141-1172. *Vet Q.* 26:156-169 (2004).
- Garden, Oliver A., et al. "ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats." *Journal of veterinary internal medicine* 33.2 (2019): 313-334.
- Swann, James W., et al. "ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33.3 (2019): 1141-1172.
- Otsuka, Yajoi, et al. "The effect of macrophages on the erythrocyte oxidative damage and the pathogenesis of anemia in *Babesia gibsoni*-infected dog with low parasitemia." *Journal of Veterinary Medical Science* 64.3 (2002): 221-226.
- Zulty, Joseph C., and Gary J. Kociba. "Cold agglutinins in cats with haemobartonellosis." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 196.6 (1990): 907-910.
- Caviezel, Ladina Luzia, K. Raj, and U. Giger. "Comparison of 4 direct Coombs' test methods with polyclonal antiglobulins in anemic and nonanemic dogs for in-clinic or laboratory use." *Journal of veterinary internal medicine* 28.2 (2014): 583-591.

글, 사진 진단검사Unit 고현정 수의사

세포 검사

요 샘플을 이용한 세포학적 검사

1. 방광 종양 진단, 왜 결과가 다르게 나올까?

방광 종양의 진단을 위해 여러 가지 검사법이 활용되고 있습니다. 그 중에서도 가장 기본적이면서 흔히 사용되는 방법은 바로 **요침 사물을 이용한 세포학적 검사**입니다. 하지만 실제 임상 현장에서는 **"의심되는 임상 징후가 있었는데, 판독 결과는 애매하다"** **"종양을 의심했는데 양성 병변으로 진단되었다"** 와 같은 혼란스러운 경험을 하신 적이 있을 것입니다.

이번 뉴스레터에서는 다음과 같은 내용을 중심으로 안내드리고자 합니다.

- 왜 세포학적 검사 결과가 기대와 다를 수 있는지
- 결과지를 적절하게 활용하기 위해 임상 수의사로서 꼭 알고 있어야 할 팁들
- 세포 검사 외에 고려할 수 있는 보완적 진단법

이번 뉴스레터를 통해 진단의 이해도를 높이고, 보호자와의 소통에서도 도움이 되는 정보를 제공 받으시길 바랍니다.

2. 채취 방법에 따른 정확도 차이

요 검체를 이용한 평가는 가장 쉬운 방법이지만 정확도가 낮을 수 있어 주의가 필요합니다. 특히 자연채뇨 방법은 세포 탈락도가 낮고 방광이 아닌 요도나 외부 생식기 유래 세포, 감염체도 반영되기 때문에 종양 세포가 관찰되지 않을 확률이 높아 권장하지 않는 방법입니다.

대안으로 많이 선택하는 카테터 자극 방법은 80% 정도의 정확도를 보인다고 알려져 있지만, 염증이 동반되어 있는 경우에도 심한 이형성이 동반되기 때문에 세포학적 진단 시 종양과 감별하기에 어려운 경우가 많습니다.

정확도가 가장 높은 방법은 초음파 가이드를 통해 직접 세침흡인하는 방법으로, 90% 정도의 진단율을 보이는 방법입니다. 이 경우 방광 내 존재하는 염종의 영향이 적어 보다 확실하게 종양성 병변을 감별할 수 있기 때문에 진단의들이 가장 선호하는 방법입니다. 하지만 진료 수의사의 입장에서는 종양 세포의 Seeding 위험성 때문에 기피하는 방법으로 알려져 있습니다. Textbook 상에서는 Biopsy가 아닌 FNA 방법으로 Seeding 될 확률은 극히 낮다고 명시되어 있지만, 현장에서 시술로 인한 전이 위험성을 감수하는 것이 결코 쉬운 일은 아닙니다.

"The quality of the sample is more critical than the pathologist."

방광 병변의 정확한 진단을 위해서는 검체의 채취 방법과 상태가 핵심적인 역할을 합니다. 실제로, 검체의 질(Quality)이 진단의 정확도에 직접적인 영향을 미치기 때문에 전문가들 사이에서는 '진단보다 검체의 질이 더 중요하다'고 평가되기도 합니다. 정확한 진단을 위한 적극적인 검체 채취와 환자의 안전을 고려한 최소 침습적 접근 사이에서 균형을 유지하는 것이 중요합니다.

3. 악성 종양을 지시하는 세포학 소견들

그렇다면 의뢰하신 검체로 어떤 부분을 확인하는지 설명드리겠습니다. 방광 종양을 진단하기 위해서는 다음 2가지를 확인합니다.

- 1) 염증이 동반되어 있는가?
- 2) 상피세포의 이형성이 확인되는가?

개 방광암 중 가장 많이 발생하는 TCC(Transitional cell carcinoma)를 기준으로 설명드리겠습니다. 염증이 없다는 전제 하에 다음과 같은 소견들이 보이는지 확인합니다.

<TCC를 진단하기 위한 체크리스트>

- ☐ 높은 세포 충실도와 군집 탈락 양상
- ☐ 핵 대 세포질 비율(N:C ratio) 증가
- ☐ 높은 세포 및 핵 대소부동증
- ☐ 이핵/다핵 세포 증가
- ☐ 뚜렷한 핵소체
- ☐ 비정형 유사분열상 증가
- ☐ 이형성 세포에서 관찰되는 호산성의 공포성 과립(Melamed-Wolinska bodies)

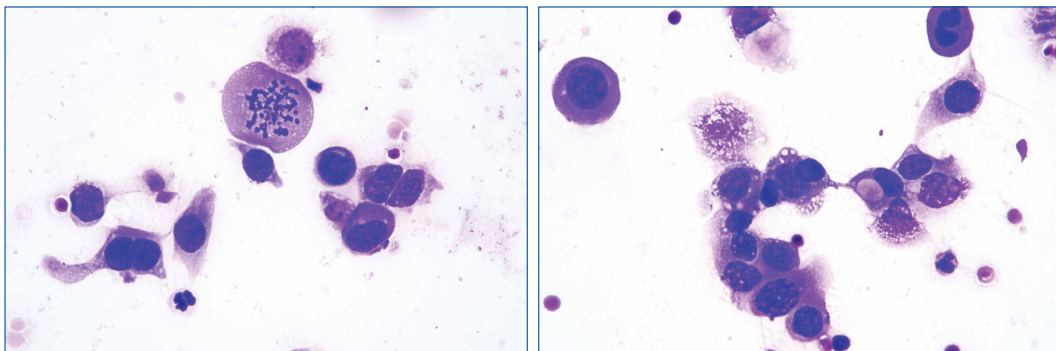
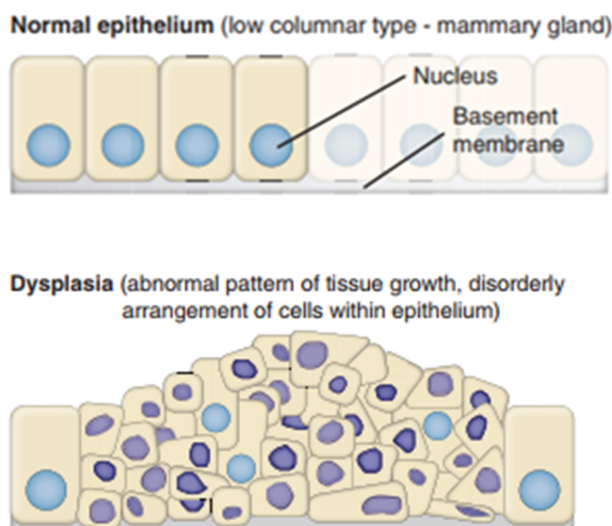


Fig. 1. 비정형적인 유사분열상, 이핵/다핵세포, 뚜렷한 핵소체, Melamed-Wolinska bodies 등의 소견이 관찰됨

4. 이형성은 있지만 종양은 아니다?

세포학 검사로 TCC를 진단할 때 반드시 기억해야 하는 점이 있습니다. 바로 위 진단기준은 염증이 동반되지 않는 경우에 적용된다는 점입니다. 모든 장기에서 염증은 세포들의 이형성을 유발합니다. 특히 방광에서는 이러한 염증, 결석, 혈뇨 등에 의한 이형성이 쉽게 일어나고 심한 경우에는 악성 종양과 유사한 수준까지도 발생하기 때문에 진단에 주의가 필요합니다. 이형성과 악성 종양의 차이점은 '조직학적 침습성 유무'이지만 이는 조직병리학적 검사를 통해서만 확인이 가능합니다. 세포의 형태로만 평가해야 하는 임상병리 수의사들은 오진을 피하기 위해, 염증이 없는 상태에서 이형성이 보일 때에만 악성 종양으로 진단하며, 염증이 있는 경우에는 염증 치료 후 재평가를 권장합니다. 치료 반응이 낮거나 재평가가 어려운 경우에는 영상학적 소견(위치, 종괴의 모양 등)을 기준으로 다음 단계로 진행하는 것을 권고합니다.



Munday, J.S. (2017), Pathologic Basis of Veterinary Disease, 6th Edition. Edited by James F. Zachary. Elsevier, St Louis, MO, 2017

Fig. 2. 정상 상피와 이형성 발생한 상피.

5. 진단을 보조해주는 분자생물학적 검사

반복적인 세포학 검사에도 진단 소견이 예상과 다른 경우에는 빠른 생검을 추천드리지만, 이 역시 쉽지는 않습니다. 앞서 설명 드렸 듯이, 조직학적 침습도가 악성 종양 진단의 가장 확실한 기준이지만 생검을 하게 되면 종괴 내부만 채취될 확률이 높아 병리학자가 정확한 평가를 하기에 한계가 있습니다.

방광 병변의 특성상 정상 조직을 포함한 검체를 채취하기는 매우 어렵기 때문에 비침습적인 검사가 필요한 경우, 일종의 분자생물학적 검사인 BRAF 돌연변이 검출법이 대안이 될 수 있습니다. 이 방법은 TCC 종양에서 BRAF 유전자에 돌연변이가 잘 발생한다는 점에 착안해 요 검체에서 해당 돌연변이 비율을 측정하는 원리를 이용하는 검사법으로, 염증을 포함한 다른 방광 질환이 있어도 영향을 받지 않습니다. 즉, 위양성이 낮기 때문에 세포학 검사에서 염증에 의한 이형성과 악성 변화를 감별하기 어려울 때 보조적으로 사용할 수 있습니다. 다만, 아직까지는 개에서만 적용할 수 있다는 한계점이 있습니다.

Table 1. 각 진단법의 장단점

	Cytology	Histopathology	BRAF mutation
장점	비침습적	가장 정확함	비침습적 위양성 확률 낮음
단점	방광 상태 및 채취 방법에 따라 부정확할 수 있음	가장 침습적인 방법 정상 조직이 포함되어야 정확함	개에서만 적용됨

이상으로, 개 방광암 진단을 위한 대표적인 진단 기법의 원리와 장단점에 대해 정리해보았습니다. 각 검사마다 적용 가능한 상황, 장단점이 다르기 때문에 특정 단일 검사에 의존하기보다는 여러 정보들을 종합적으로 적용해서 진단의 정확도를 높이는 것이 중요합니다.

특히, 비정형 세포의 해석에 있어 염증성 변화와의 감별, 검체 채취 방법에 따른 오차 가능성, 영상 소견상의 특성 등을 고려해야 보다 정확한 진단이 가능하기 때문에, 의심되는 질환이나 현증과 같은 정보를 공유해주신다면 임상과의 진료 과정에 더 도움이 되는 정보를 제공해드릴 수 있습니다. 또한 임상 정황과 세포의 특성이 일치하지 않는 경우에는 BRAF mutation 검사와 같은 분자생물학적 검사를 활용해 보실 수도 있습니다.

임상 수의사와 진단기관 간의 긴밀한 정보 공유와 협업이 뒷받침되었을 때, 방광 종양의 조기 발견 및 치료 계획 수립에 있어 더욱 정밀한 임상적 판단이 가능합니다. 그린벳 역시 임상 현장에서 보다 정확하고 신뢰할 수 있는 진단이 이루어질 수 있도록 지속적으로 함께 하겠습니다.

Reference

01. Meuten, D.J. & Meuten, T.L.K. (2016). Tumors in Domestic Animals, 5th Edition.
02. Munday, J.S. (2017), Pathologic Basis of Veterinary Disease, 6th Edition.
03. Valenciano, A. C., & Cowell, R. L. (2024). Cowell and Tyler's diagnostic cytology and hematology of the dog and cat, 5th Edition.
04. Rasteiro, A. M., Sá E Lemos, E., Oliveira, P. A., & Gil da Costa, R. M. (2022). Molecular Markers in Urinary Bladder Cancer: Applications for Diagnosis, Prognosis and Therapy. Veterinary sciences, 9(3), 107. <https://doi.org/10.3390/vetsci9030107>.

글, 사진 조직병리Unit 양예슬 수의사

