

패혈증과 내독소혈증에 수반된 신생아 거대세포 감염

- 1 부검 증례 -

서울대학교 의과대학 병리학교실 및 성애병원 소아과*

임성철 · 송무영* · 형운준* · 지제근

서 론

신생아 감염은 유아초기에 가장 흔하게 발생하는 질환으로 알려져 있다. 또한 신생아 거대세포 감염은 용어상 감염에 의한 것만을 의미하는 것이 아니기 때문에 임상의학에게는 특히 좋지 않은 용어로 평이 나 있으나, 오랜 기간동안 사용해왔고, 다른 신생아 질환을 배제할 수 있는 조직학적 소견을 갖는다는 점 때문에 신생아 감염, 거대세포 감염 또는 신생아 거대세포간염이라는 용어를 고수하고 있다. 또한 신생아 감염의 발생빈도에 관한 문헌고찰결과 질병분류의 혼동과 모호성으로 정확한 기록을 찾을 수 없었고, 이의 상대적 발생빈도는 담즙정체가 있는 신생아의 약 26%가량인 것으로 보고되었다¹⁾. 원인인자도 다양하여 바이러스나 세균감염, 가족력 또는 유전적 요인에 의한 것 등이 밝혀져 있고²⁻⁸⁾, 산재성(sporadic)인 경우는 60%는 회복, 10%는 지속적인 섬유화나 염증변화, 2%는 간경화증으로 진전되고, 30%가 사망하며⁹⁾, 가족성인 경우는 더욱 예후가 불량하여 30%만이 회복되고, 60%가 사망한다^{10,11)}.

우리가 일반적으로 신생아 거대세포 감염이라고 할 때는 좁은의미의 특발성 신생아 감염(idiopathic neonatal hepatitis)을 취급하며 이경우 상당에서 거대세포가 나타난다. 그러나 대부분의 특발성 신생아 감염은 자연 치유되기 때문에 전신적 병리학적 소견을 관찰할 기회가 없으며 다만 침생점이나 담관폐쇄로 오

진되어 개복한 경우를 통하여 그 병리학적 소견이 알려져 있는 실정이다. 그러나 임상적으로는 적어도 여러가지 인자가 신생아 거대세포 감염에 관여하리라고 추측되고 있는바 이것을 확인하기 위하여는 부검을 통한 검색이 절대적이라 하겠다.

저자들은 최근 세균성 패혈증 및 이의 치료과정에 발생된 것으로 사료되는 생후 35일된 여아의 신생아 거대세포 감염 부검 1예를 경험하였기에 병리학적 소견과 함께 그 발생기전에 대한 간단한 고찰을 하였다.

증 례 보 고

환아는 출생체중 2.7 kg으로 만삭 정상분만 여아로서 출생당일에는 건강하였으나 생후 2일째부터 생리적 황달로 여겨지는 황달이 있어 광선치료를 한 후 호전되어 퇴원하였다. 생후 6일째 발열 및 기면상태를 주소로 재입원하였는데 입원당시의 이학적 검사상 그렇 거름이 심하고, Cheyne-Stokes호흡이 있어 패혈증의 의심하에 혈액배양과 함께 다량의 항생제 투여를 시작하고, 집중치료로 포유가 불가능해 비경구적 영양공급을 아울러 시행하였다. 가족력상 특기할만한 사항은 없었고, 부모 모두 HBsAg 및 HBsAb가 음성이었으며, 흉부 X-선 검사소견상 양폐엽의 음영이 증가된 이외에는 특기할 만한 사항은 관찰되지 않았다. 생후 제 8일과 14일에 혈액에서 *Acinetobacter* 및 *Enterobacter*가 배양되어 이들 세균에 의한 패혈증으로 진단되었으나, 제 16일에는 증상이 호전되며 포유를 시작할 수 있었다. 제 21일경부터 좌측 흉골하연을 따라 grade II의 수축기 심잡음을 들었고, 제 28일에는 황달이 심하게 나타나면서 간비종대가 3횡지 측지

접수: 1990년 7월 25일, 게재승인: 1991년 2월 1일
주소: 서울시 종로구 연건동 28, 우편번호 110-460
서울대학교 의과대학 병리학교실, 지 제 근

되었으며, 이어 제 34일에는 간이 배꼽 수준에서 축지되었다. 환아는 계속적인 증상악화와 함께 심한 산혈증에 빠져 제 35일에 사망하였다.

병리학적 소견

육안소견상 전신의 심한 황달과 함께 복부팽만이 관찰되었고, 간비중대가 심하여 간은 정상의 약 2배인 238gm이었고, 다른 장기의 보존상태에 비해 훨씬 심한 정도의 자가용해소견과 심한 담즙색소 침착을 보이고 있었다(Fig. 1).

심장은 28gm으로서 커져있었고, 둔화된 심첨과 함



Fig. 1. Cut surface of the liver showing marked hepatomegaly and bile pigmentation.

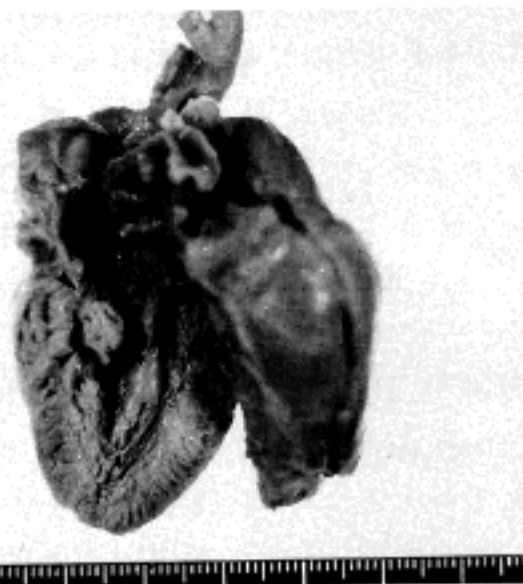


Fig. 2. Heart showing verrucous mitral vegetation (arrow) and left ventricular hypertrophy.

께 좌심실 비대를 보였으며, 승모판에는 1.5×1.0cm 크기의 우상증식물이 있었는데, 이들은 심장절개시 쉽게 부스러져 떨어져 나갔으며, 양쪽 판막 모두를 침범하고, 판막의 윤곽을 구별할 수 없게 전후면 모두에 부착되어 있었다(Fig. 2). 뇌의 소견은 양측성 다발성 괴사병변이 전대뇌동맥 및 중대뇌동맥 영역에서 관찰되었고, 대뇌피질은 대체로 잘 보존되어 있었으나, 할면상 어느 곳에서도 출혈이나 혈전등의 소견은 관찰할 수 없었다(Fig. 3). 회장말단부에서는 몇개의 작은 좁쌀 크기의 출혈소가 관찰되었고, 양측 폐의 경결(induration)도 관찰되었다.

현미경 소견에서 간은 심한 자가용해 소견과 함께 승모판의 진균성 증식물과 진균성 심내막염 및 심근염 소견이 있었다. 심근은 불규칙한 응고괴사소견을 보였는데 이는 특정혈관의 분포영역과는 무관하였으며, 심내막은 침범되지 않고 주로 심내막하 분포를 보이면서 섬유화 및 심외막염 소견은 없어서 관류장애 및 심근의 산소요구량 증가에 따른 허혈성 손상에 의한것으로 사료되었다^{12,13}. Periodic Acid Schiff염색상 승모판의 우상증식물에서 위격막을 갖는 분지성 위균사, 유협포자 및 분아포자가 관찰되어 칸디다성 심내막염으로 사료되었으며¹⁴, 혈액배양에서 *Candida tropicalis*로 증명되었다(Fig. 5).

대뇌의 소견은 피질부의 위층판성 괴사 및 백질부의 심한 낭성괴사가 관찰되었으나 출혈소나 패혈증성 전

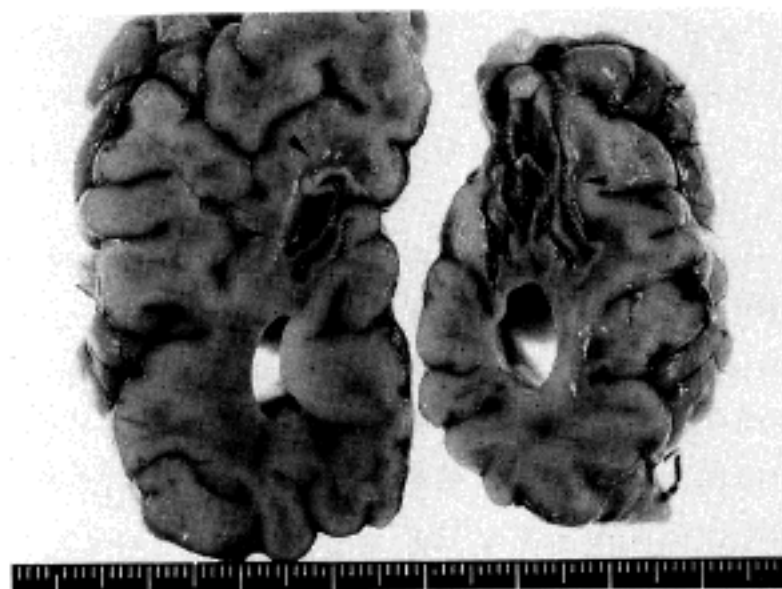


Fig. 3. Coronal section of cerebrum illustrates bilateral multifocal necrotic lesions (arrow) in the anterior and the middle cerebral arterial territories.

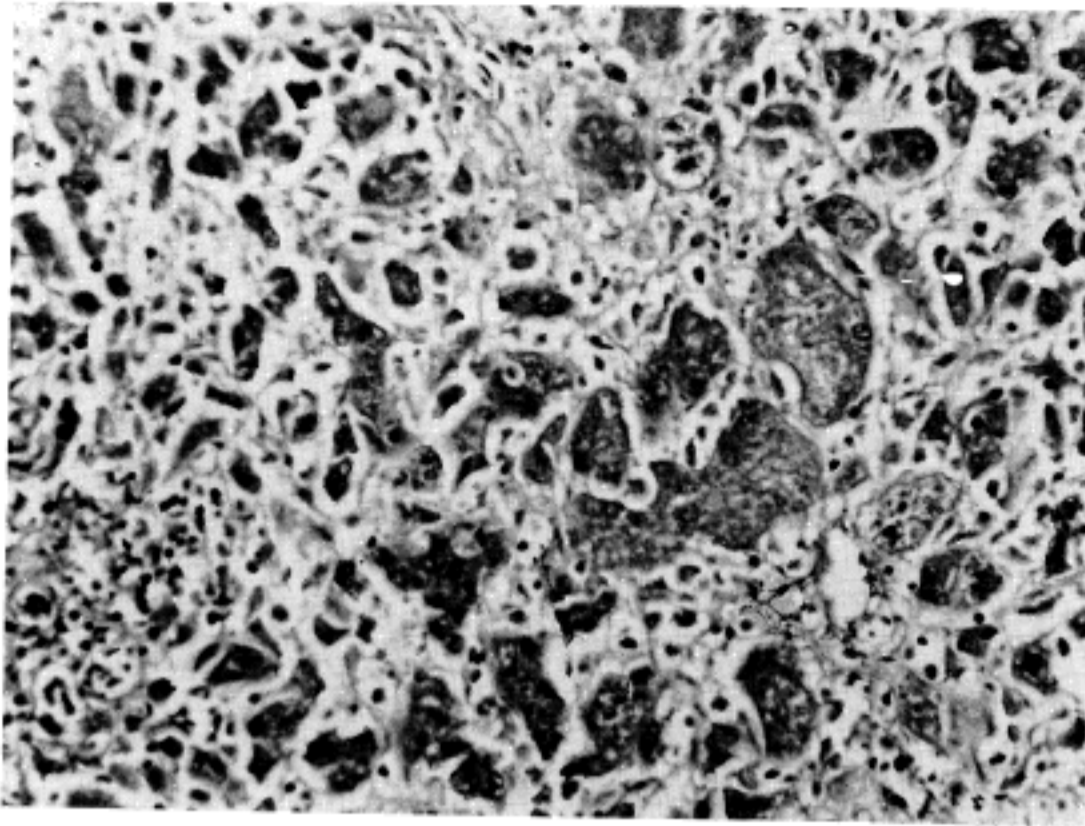


Fig. 4. Neonatal giant cell hepatitis illustrates giant cells containing granular cytoplasmic deposits of bile components. There are mild extramedullary hemopoiesis and mononuclear cell infiltration as well.

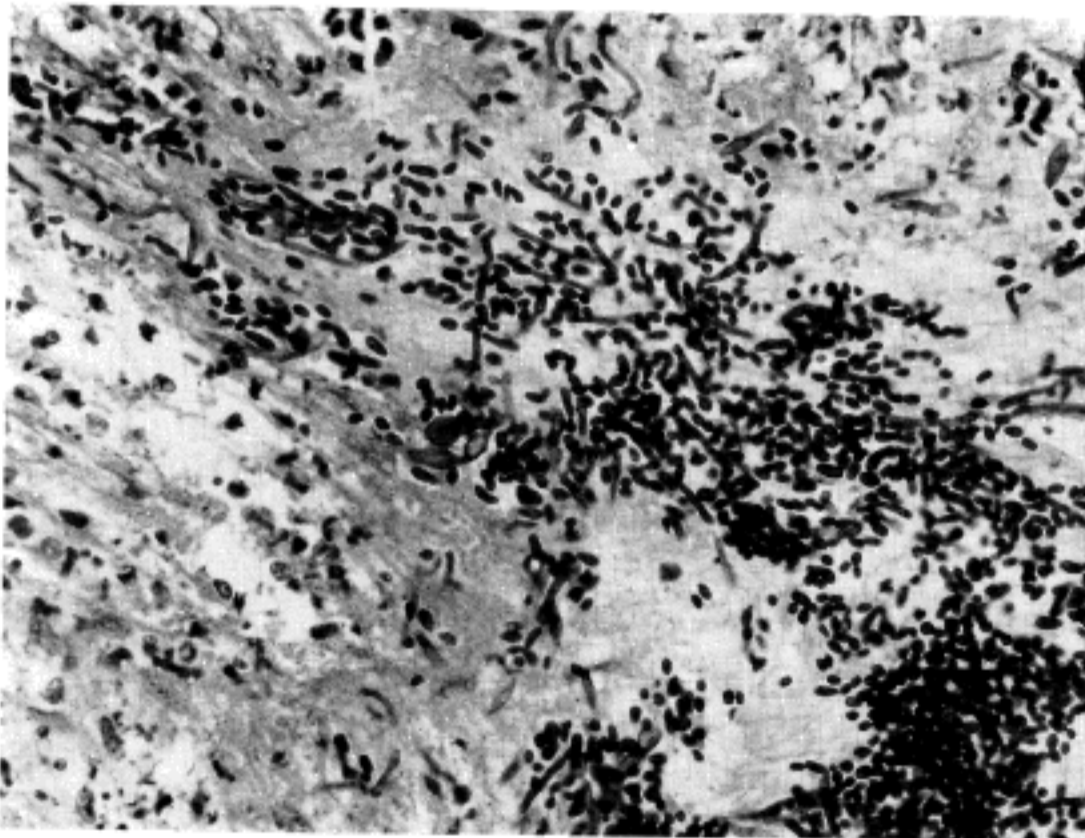


Fig. 5. The mitral vegetation showing candidal endocarditis (PAS).

자(emboli)의 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 6). 그리고 회장부에서 관찰된 출혈소는 진균성 혈관염이었으며, 그외에도 국소적인 근염(Fig. 7) 및 흉선퇴축소견과 양측폐의 경미한 염증소견이 관찰되었다.

고 찰

신생아 거대세포간염은 유아초기에 임상적 및 병리

학적 판정기준에 의해 진단되는 간세포 손상질환이지만 이러한 진단을 하기 이전에 간세포의 거대세포 전환을 수반할 수 있는 모든 특이성 질환이 배제되어야 한다^{5,6)}. 보고에 따르면 신생아에서 비구조적(non-structural) 간내 담즙정체가 있는 유아의 44%가 신생아 간염이며, 이중 감염에 의한것은 21%, 원인이 확실치 않은 경우가 56%, 그리고 나머지는 가족력이 있거나 대사장애등에 의한 것이다⁷⁾. 그러나 virus, 선천

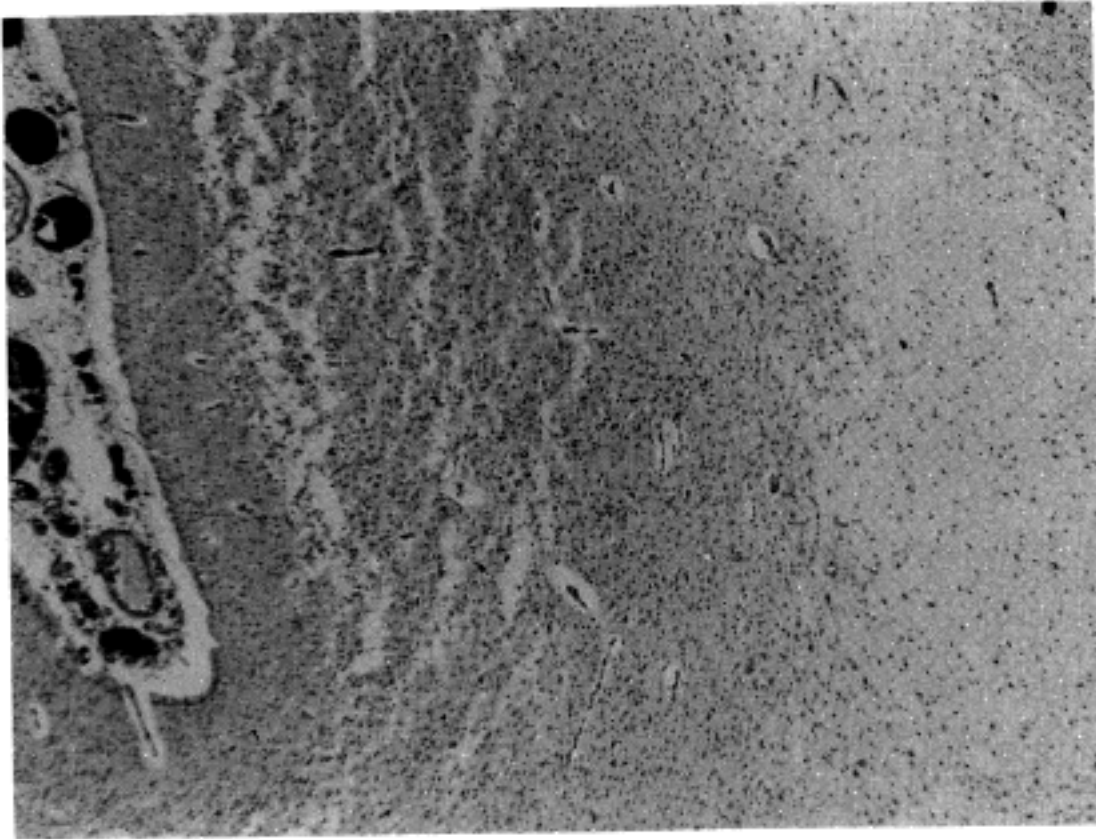


Fig. 6. Photomicrograph of the brain showing cortical pseudolaminar necrosis and cystic necrosis of the white matter (H&E-LFB).

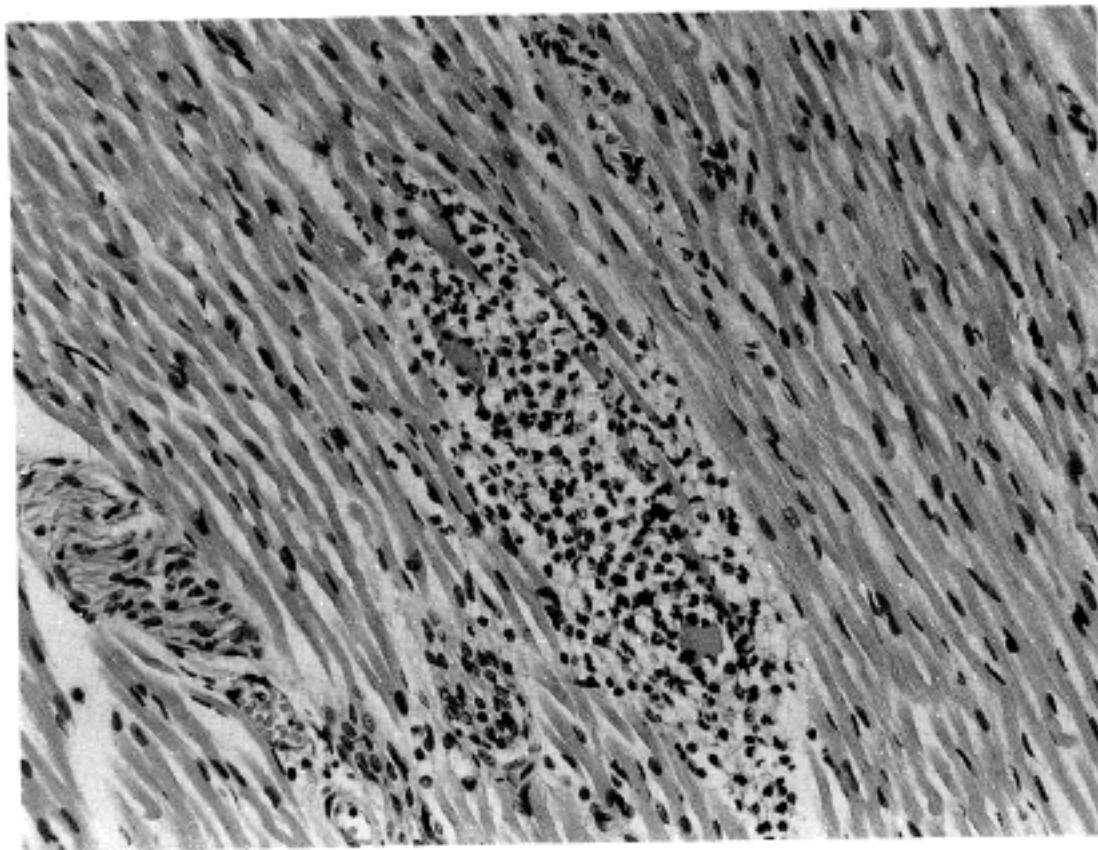


Fig. 7. Psoas muscle showing focal myositis.

성 대사장애 및 염색체 이상등이 간세포의 거대세포 전환과 관련된 인자들로 밝혀짐에 따라 신생아 간염의 대부분에서 점차 그 원인이 밝혀질 수 있으리라 생각된다^{1,18-20}. 또한 취약한 신생아의 간세포는 여러가지 외인성 상해, 즉 세균성 내독소, 특히 저출생 체중아의 영양공급중 정맥내 아미노산 주사 및 미숙아에서 흔히 발생하는 일련의 복합적 상해(저산소증, 관류장애, 패

혈증 및 약물투여)가 간기능에 심한 장애를 초래하여 담즙정체와 함께 간세포의 거대세포전환을 초래할 수 있기 때문에²¹, 거대간세포의 출현은 유아 간장이 지닌 재생능력의 한 반응으로 간주해야 한다는 주장이 대두되고 있다²².

임상적 또는 병리학적으로 감별이 어려우나 적절한 임상적 치료방법의 선택을 위해 정확한 조기진단이 필

수적인 질환이 간외담도폐쇄인데 이들 두 질환의 원인은 아직 정확하게 밝혀지지는 않았으나 아마도 같은 원인적 요소에 의하며, 손상 형태를 결정짓는 요소로는 감염정도 및 감염시의 태아 재태연령인것이라는 추정도 있다²⁰⁾. 그러나, 본 증례의 경우 담즙이 십이지장으로 자유로히 배출됨이 부검시 확인되어 간외 담도폐쇄의 가능성은 완전히 배제되었다. 그러나 실제 임상례에서 이상 두 질환을 정확히 감별하는 것은 불가능 할 것이다. 그뿐 아니라 기타 원인이 밝혀진 신생아 간질환과의 감별도 곤란할 것이다. 따라서 본예와 같이 부검을 한 후에도 거대세포 감염의 원인이 분명치 않은 경우도 있기 때문에 증례가 있을때마다 병인적 연관을 밝히기 위한 노력을 하여야 할 것이다. 본 증례의 경우도 각종 virus를 포함한 상세하고도 광범한 사후검사를 하지 못한 것은 유감이지만 적어도 통상적 광학현미경으로 진단할 수 있는 기타의 질환이 아닌 후종의 전신질환의 환자에서 신생아 거대세포 감염의 형태로 나타났다는 점이 의미있다고 판단되었다.

신생아 거대세포감염의 가장 두드러진 현미경적 소견은 전소엽에 걸친 거대세포 전환, 소엽구조의 와해, 문맥섬유화, 단핵구 침윤 및 골수의 조혈이며, 담관증식이 현저하지 않은 것으로서¹⁵⁾, 본 증례의 경우 간장의 현미경적 소견이 이에 잘 부합된다. 환자의 임상 경과와 부건소견을 연관지어 생각해 보면 환아는 출생 당시 건강하였으나, 퇴원후인 생후 제 6일에 패혈증 증상으로 재입원하여 Gentamycin을 포함한 대량의 항생제를 투여받은 후 제 16일에는 증상이 호전되었다. 그러므로 대량의 항생제 투여에 의한 균교대현상으로 전균감염이 합병된 것으로 사료되며, 이후 승모판의 우상증식물과 함께 증식성 심내막염 및 좌심실 비대에 따라 심장의 산소요구량이 증가하고 심근에 관류장애가 초래되어 심장이 허혈성 괴사소견을 보였을 것으로 사료된다. 대뇌의 양측성 괴사병소 역시 심장 기능 저하나 패혈증서 쇼크에 따른 만성적인 관류장애에 의한 전반적 허혈(global ischemia)후 오래 생존하여 대뇌피질의 위층판성 괴사와 백질부의 낭성괴사가 초래되었을 것으로 사료된다²¹⁾.

본 환아에 있어서의 간세포의 거대세포 전환은 아래 열거하는 어떤 인자가 어느 정도 관여하였을지 단정할 수는 없으나 세균성 패혈증에 의한 내독소, 혼흡곤란에 의한 저산소증, 항생제투여, 심기능저하에 따른 관

류장애 및 정맥내 영양공급등이 종합적으로 일차적 또는 이차적으로 기여했으리라고 본다.

결 론

저자들은 생후 35일된 여아에서 발생한 패혈증 및 이의 치료과정에서 신생아 거대세포 감염, 증식성 캔디다성 심내막염 및 다발성 뇌경색이 속발된 1예의 부검을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Balistreri WF: Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 106: 171-184, 1985
- 2) Dganks D, Dodian M: A genetic study of neonatal obstructive jaundice. *Arch Dis Child* 38: 378-385, 1963
- 3) Hsia DYY, Patterson P, Allen FH Jr, Diamond LK, Gellis SS: Prolonged obstructive jaundice in infancy. *Pediatrics* 10: 243-261, 1952
- 4) Kattamis CA, Demetrios D, Matsaniotis M: Australia antigen and neonatal hepatitis syndrome. *Pediatrics* 54: 157-169, 1974
- 5) Lawson EE, Boggs JD: Long term follow-up of neonatal hepatitis: Safety and value of surgical exploration. *Pediatrics* 53: 650-662, 1974
- 6) Scott RB, Wilkins W, Kessler A: Vertical transmission of hepatitis B Antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 292: 771-776, 1975
- 8) Finegold M: Cholestatic syndrome in infancy. *Perspect Pediatr Pathol* 3: 41-84, 1976
- 9) Danks DM, Campbell PE, Smith AL, Rogers J: Prognosis of babies with neonatal hepatitis. *Arch Dis Child* 52: 368-377, 1977
- 10) Balistreri WF: Neonatal cholestasis. In Lebenthal E, editor: *The textbook of pediatric gastroenterology in infancy and childhood*. New York, Raven Press, 1981, pp 1081-1107
- 11) Odievre M, Hadchouel M, Landrieu P, Alagille D, Eliot N: Long term prognosis for infants with intrahepatic cholestasis and patent extrahepatic biliary tract. *Arch Dis Child* 56: 373-385, 1981
- 12) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: *Pathologic basis of disease*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp 605-614
- 13) Rubin E, Farber JL: *Pathology*. Philadelphia JB

Lippincott, 1988, pp 519-525

- 14) Finegold SM, Martin WJ: *Diagnostic Microbiology*. 6th ed, St. Louis, CV Mosby, 1982, pp 430-433
- 15) Nezelof C: *Histologic findings in neonatal hepatitis*. *Am J Dis Child* 123: 299, 1972
- 16) Lowson EE, Boggs JD: *Long-term follow-up of neonatal hepatitis: Safety and value of surgical exploration*. *Pediatrics* 53: 650-657, 1974
- 17) Danks DM, Campbell PE, Jack I: *Studies of the etiology of neonatal hepatitis and biliary atresia*. *Arch Dis Child* 52: 360-367, 1977
- 18) Alper CA, Johnson AM: *Alpha-1-antitrypsin deficiency and disease*. *Pediatrics* 46: 837-840, 1970
- 19) Porter CA, Haynes D, Mowat AP: *Etiologic factors in neonatal hepatitis*. *Am J Dis Child* 123: 300-301, 1972
- 20) Greco MA, Finegold MJ: *Familial giant cell hepatitis*. *Arch Pathol* 95: 240-244, 1973
- 21) Landing BH: *Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cysts: the conception of infantile obstructive cholangiography*. *Prog Pediatr Surg* 6: 113-139, 1974
- 22) Mowat AP, Psacharopoulos HT, Williams R: *Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis. Review of 137 prospectively investigated infants*. *Arch Dis Child* 51: 763-770, 1976
- 23) Allagille D: *Clinical aspects of neonatal hepatitis*. *Am J Dis Child* 123: 287-291, 1972
- 24) Davis RL, Robertson DM: *Textbook of neuropathology*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1985, pp 576-586

= Abstract =

Neonatal Giant Cell Hepatitis

- An autopsy case -

Sung Churl Lim, M.D., Moo Young Song, M.D.*
Un Jun Hyung, M.D.* and Je G. Chi, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University
Children's Hospital,
Sung Ae Hospital, Department of Pediatrics*

We report an autopsy case of neonatal giant cell

hepatitis that was presumed to be related to bacterial sepsis, endotoxemia and to the subsequent parenteral alimentation and antibiotics treatment. The patient died of candidal endocarditis and multiple brain infarcts.

This female baby was born by a normal full term spontaneous delivery. Six days after delivery she developed fever and lethargy as she suffered from Cheyne-Stokes respiration with severe grunting. Blood culture grew *Enterobacter* and *Acinetobacter*. After management of the sepsis her general condition improved. On the 23rd day of admission she was found to have deep jaundice and hepatosplenomegaly. The liver became larger progressively and the edge was palpable at the umbilical level. Grade II systolic murmur was heard along the left lower sternal border. She died on the 31st day of hospitalization.

Postmortem examination showed severe jaundice, hepatosplenomegaly, a large vegetation on the mitral valve and multiple petechial hemorrhages of the viscera. Microscopically the liver showed features of massive giant cell transformation, mild fibrosis and inflammatory cells, suggestive of giant cell hepatitis. Numerous yeasts and candidal pseudohyphae were seen in the cardiac vegetation, focally extending into the myocardium. There was a focus of candidal vasculitis in the bowel wall. In addition there were multiple bilateral organizing infarcts in the cerebral hemisphere as well as diffuse white matter damage associated with septicemia.

Key Words: Neonatal giant cell hepatitis, Candidal endocarditis, Neonate, Brain infarct, Sepsis, Endotoxemia