

폐의 양수색전증

국립과학수사연구소 법의학과

권태정

Amniotic Fluid Embolism of Lung - Clinical and histopathological study -

Taejung Kwon, M.D.

National Institute of Scientific Investigation

Amniotic fluid embolism is caused by the infusion of amniotic fluid into the maternal circulation with embolization to the lungs during pregnancy, labor or just after delivery. Clinically, this condition combines acute cardiopulmonary failure with a hemorrhagic tendency. We have experienced 11 autopsy cases of amniotic fluid embolism for about 2 years. The most common presenting feature was the postpartum uterine bleeding, followed by shock during oxytocin-induced labor. Histologically, various amount of amniotic debris, among which the most common component was epithelial squames, was demonstrated within the pulmonary vasculatures. In 4 cases, many fibrin thrombi were noted, reflecting the coagulation defect. Masson's trichrome and Alcian blue stains were proven to be valuable to demonstrate the squames and mucin, respectively. (**Korean J Pathol 1994; 28: 651~656**)

Key Words: Amniotic fluid, Embolism, DIC, Shock, Lung

서론

양수색전증은 임신중, 분만중 또는 분만 직후에 양수가 산모의 혈중에 유입되어 급성 심폐부전 및 대량의 자궁 출혈을 일으키는 치명적인 질환이다¹⁾. 양수가 산모 혈중으로 들어가는 경로는 아직 분명하지 않지만 자궁의 하부(lower segment)에 작은 균열이 있을때 양수색전증이 잘 발생한다는 보고도 있고, 양막 파열 후 태반이 부분적으로 박리된 상태에서 수축이 계속되면 양수가 태반위치에 있는 정맥 또는 자궁벽에 노출되어 있는 혈관속으로 밀려 들어가기도 한다²⁾. 양수색전증은 예방할수도, 또한 예측할 수도 없는 질환으로서 미국에서는 산모 5만명당 한명꼴로 발생하며 산모 사망의 약 23%를 차지하고¹⁾ 사망율은 약 80~90%에

달한다³⁾. 일단 양수가 산모혈중에 들어가게 되면 폐동맥압 및 중심정맥압의 상승, 좌심실부전등 심각한 혈액역동학적 변화로 대부분의 환자가 수분내에 사망하지만, 생존하게되면 약 40%에서 파종성 혈관내용고병증등의 혈액응고장애로 자궁무력증 및 심한 자궁출혈이 병발한다. 그러나 약 10~15%에서는 혈액역동학적 변화없이 출혈 소견만을 보이기도 한다⁴⁾. 양수색전증의 진단은 조직학적으로 폐의 소동맥 또는 모세혈관내에서 양수의 구성물질 즉 태아의 피부 상피세포, 솜털(lanugo), 태지(vernix caseosa), 점액 또는 담즙물질을 증명함으로써 가능하다. 그러나 거의 모든 증례가 부검에 의해서만 조직진단이 가능하며 국내에서는 양수색전증을 경험할 수 있는 기회가 흔치 않으므로 그동안 경험했던 증례를 토대로 이 질환의 임상 및 병리학적 특징을 검색하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1992년 1월 1일부터 1993년 10월 30일까지 본연

접 수: 1994년 5월 31일, 게재승인: 1994년 7월 20일
주 소: 서울시 양천구 신월 7동 331-1, 우편번호 158-097
국립과학수사연구소 법의학과, 권태정

구소에서 부검을 시행, 폐의 조직검사결과 양수색전증으로 감정이 완료된 11예를 대상으로 부검의뢰서와 진료기록부, 병리조직소견을 재검토하여 기존에 보고된 여러 문헌을 종합하여 비교한 후 그 소견에 대해 고찰하였다. 병리조직검사를 위해서는 통상적인 H-E 염색이외에 태아 상피세포를 보기위한 Masson's trichrome 염색과 점액을 보기위한 Alcian blue 염색 및 섬유소 혈전을 보기위한 PTAH 염색을 시행하였다.

결 과

1. 임상 소견

사망자의 연령은 20대가 5명, 30대가 6명으로 모두가임연령에 해당되었고, 분만후 자궁출혈로 사망한 경우가 7예로 가장 많았는데 이중 1예는 제왕절개술후 사망하였다. 다음 분만중 사망한 3예중 자궁수축촉진제인 Oxytocin 투여중 사망이 2예였고, 임신 11개월에 호흡곤란으로 사망한 경우가 1예 있었다(Table 1). 11예중 10예의 진료기록부를 재검토하였으나 대부분 급사하였기 때문에 혈압강하 또는 빈혈이외의 소견을 보지못하였고, 다른 의의있는 검사를 시행하지 못하였다. 증례 2는 평소 천식으로 고생하다가 한약 복용후 집에서 사망하였다.

2. 병리조직 소견

폐의 육안소견상 전예에서 경도의 부종 및 울혈이외에 특이한 소견을 보이지 않았다. 현미경소견상 그 정

도는 다르지만 폐의 모든 혈관에서 태아 상피세포가 관찰되었는데 이들은 대부분 핵이 없는 각질의 형태로 존재하였으나, 소수에서는 핵이 관찰되었고(Fig. 1), 때로는 부정형의 응집괴의 형태를 보이기도 하였다(Fig. 2). 상피세포들은 Trichrome염색을 시행한 경우 붉은색으로 선명하게 염색되어 관독하는데 큰 도움을 주었다(Fig. 3) 상피세포의 양은 거의 대부분의 혈관을 채우고 있는 것으로부터 H-E염색만으로는 관독하기 어려운것까지 매우 다양하였는데 증례 2와 6처럼 그 양이 많은 경우에는 모세혈관, 소정맥, 정맥, 소동맥 및 동맥에 모두 존재하였으나 소량인 경우에는

Table 1. Summary of clinical findings in 11 patients

Cases	Age (Yr)	History
1.	32	Uterine bleeding after vaginal delivery
2.	36	Respiratory difficulty at 11 month of gestation
3.	29	Uterine bleeding after vaginal delivery
4.	29	Uterine bleeding after delivery
5.	25	Uterine bleeding after vaginal delivery
6.	27	Shock during oxytocin-induced labor
7.	33	Uterine bleeding after C-section
8.	25	Shock during oxytocin-induced labor
9.	30	Uterine bleeding after vaginal delivery
10.	33	Shock during labor
11.	32	Uterine bleeding after vaginal delivery

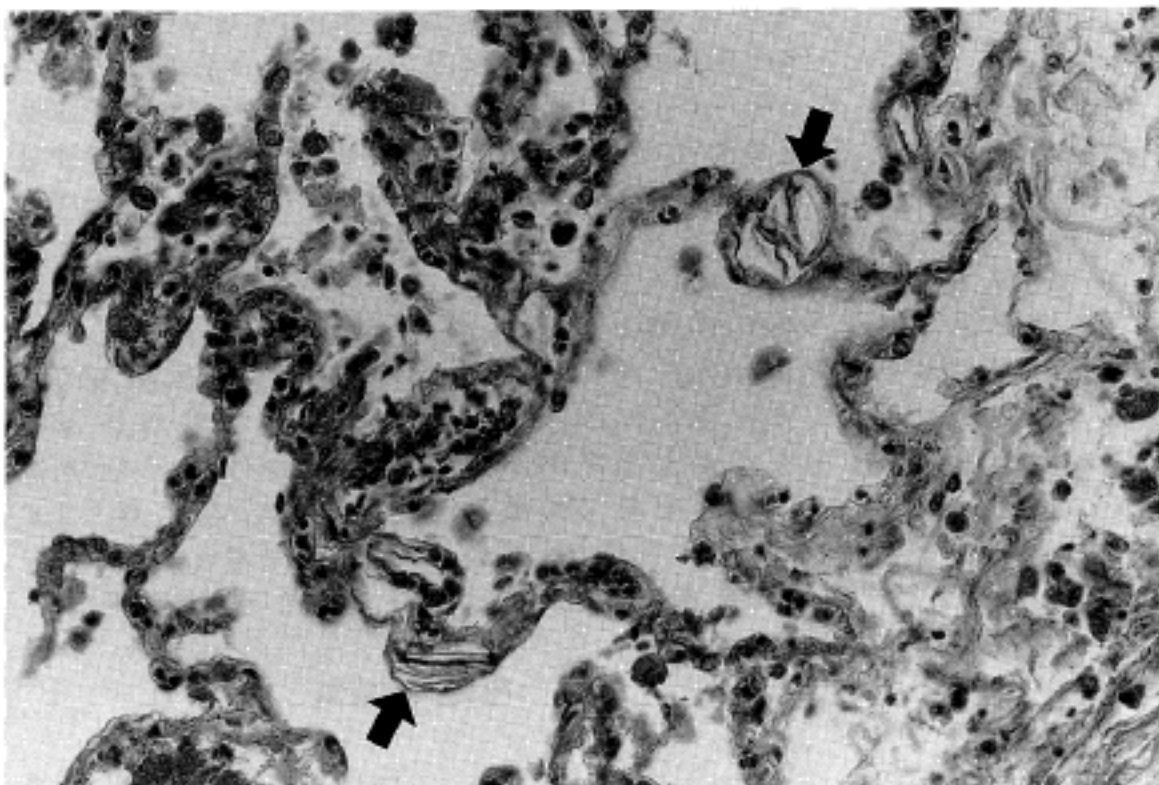


Fig. 1. Epithelial squames (arrows) are seen in the pulmonary vasculature.

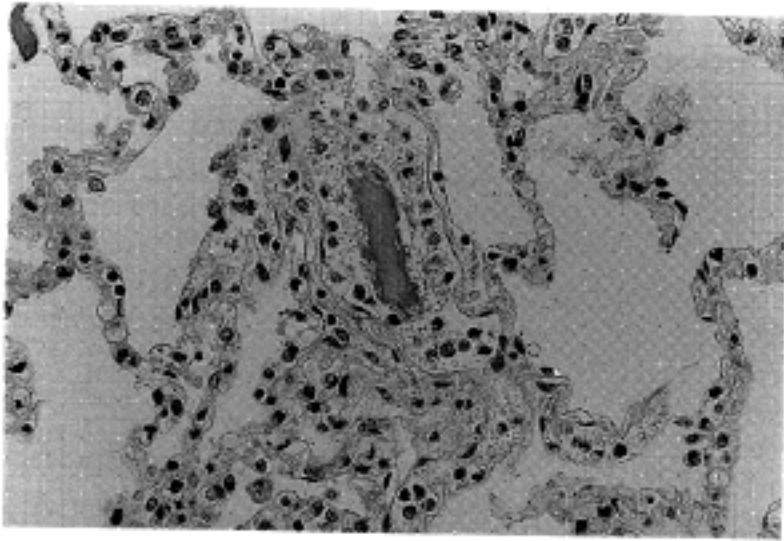


Fig. 2. Smudged material mimicking degenerated squames is seen in the vascular lumen.

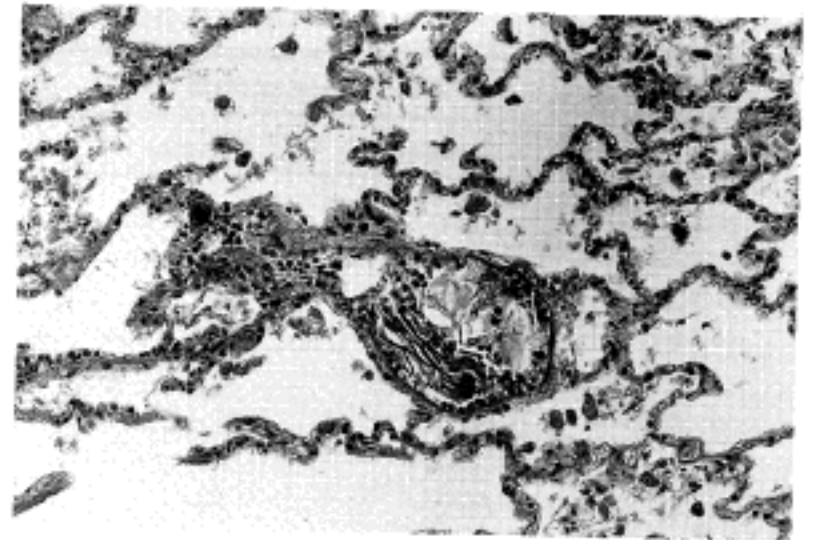


Fig. 3. Squames are stained bright red with Masson's trichrome stain.

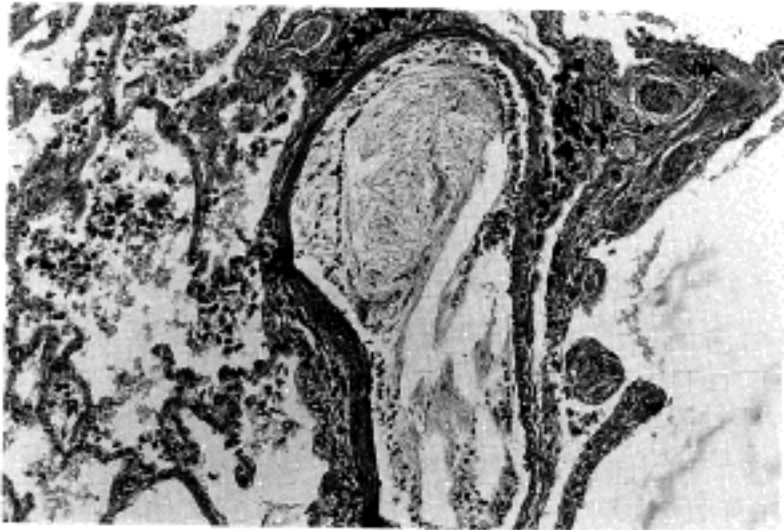


Fig. 4. A pulmonary vein contains faintly basophilic lake of mucin. Regimentation of polymorphs into rows surrounding mucin is noted.

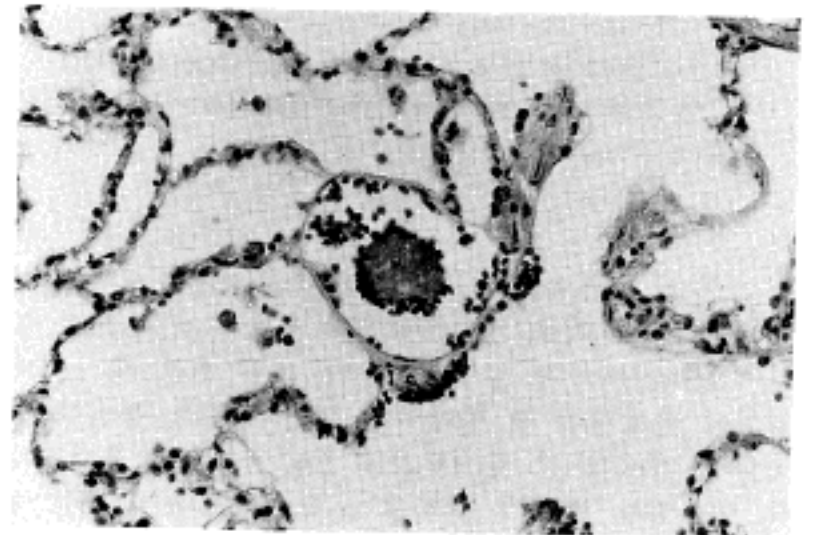


Fig. 5. A microthrombus is seen in the dilated alveolar capillary.

모세혈관과 소정맥내에 주로 존재하였다. 점액의 존재 여부는 H-E염색만으로는 판독하기가 매우 어려웠으나, Alcian blue 염색을 시행한 7예중 5예에서 양성 반응을 보였고, 이들은 대부분 그 양이 매우 적었다. 그러나 중례 2에서는 비교적 큰 혈관내에 점액이 가득 차 있으면서 점액에 의해 주변으로 밀린 호중구가 혈관 내강의 가장자리에 일렬로 늘어서 있는 소견을 보였다(Fig. 4). 기타 태지, 솜털, 담즙등 다른 양수성분은 관찰되지 않았다. 섬유소 혈전은 4예에서 관찰되었는데(Fig. 5) 이들은 모두 자궁출혈로 사망한 예로서 혈액응고장애가 있음을 시사하였다. 이들 혈전은 주로 폐의 소정맥과 모세혈관내에 존재하였으며 PTAH염색상 진한 청색으로 염색되었으며 다른 장기에서는 관찰되지 않았다. 주변 폐 실질조직은 주로 울혈 소견을 보였으나 태아 상피세포가 다량 관찰되었던 중례 2와 6에서는 울혈이외에도 폐포강내에 부종액이 가득 차 있는 소견을 보였다(Table 2). 폐 이외의 각 장기는

울혈소견이외에 특이한 소견을 보이지 않았다. 그러나 중례 1, 5, 7 및 9의 간은 경도의 미세 방울성 지방간의 소견을 보여 임신과 관련된 지방간으로 생각되었고, 중례 10의 태아의 폐는 양수흡입증의 소견을 보였다.

고 찰

양수색전증은 1926년 Meyer³⁾에 의해 처음 보고되었으나 Steiner와 Luschbaugh⁴⁾가 분만중 사망한 8예의 부검결과 폐에서 양수색전을 증명함으로써 관심을 끌게 되었으며, 그후 지금까지 약 300예 이상이 보고되어 있다. 이 질환은 임상적으로는 분만중 또는 분만직후에 갑자기 호흡곤란, 청색증, 경련과 함께 쇼크에 빠져서 보통 수분내에 사망하는 것으로 알려져 있으며, 이 시기를 넘기게되면 심한 자궁 출혈이 초래된다⁷⁾. 양수색전증이 특히 잘 발생될수 있는 위험요소로

Table 2. Summary of histopathologic findings

Cases	Amniotic content		Fibrin thrombi	Lung Parenchyme
	Squame	Mucin		
1.	++	+	-	Congestion
2.	+++	++	-	Edema, congestion
3.	+	-	++	Congestion
4.	++	N-D	+	Congestion
5.	+	+	-	Congestion
6.	+++	N-D	-	Edema, congestion
7.	++	+	+	Congestion
8.	+	+	-	Congestion
9.	++	N-D	+	Congestion
10.	++	-	-	Congestion, hemorrhage
11.	++	N-D	-	Congestion

N-D: not done

+++ : Many in every x 200 microscopic field

++ : Sporadic in every x 200 microscopic field

+ : Sporadic, not in every x 200 microscopic field

- : Absence

는 고령의 임신부, 거대태아, 격렬한 진통, 태아의 자궁내 사망 그리고 자궁수축제사용등이 거론되고 있다¹⁾. Bigelow²⁾는 양수색전증이 보통 분만 제 1기때 양막이 파열된후 잘 발생하며 강한 수축을 동반한 급속한 분만시에 잘 발생하므로 Oxytocin이 유발인자로 작용하는 경우가 많다고 보고하였으나 Clark³⁾는 Oxytocin이 분만시 매우 빈번하게 사용되는데 비해 양수색전증이 발생하는 빈도는 매우 적으므로 양자간의 상관관계를 인정할 수 없다고 주장하였다. 이 질환은 분만중에 발생하는 빈도가 가장 높으나 낙태후 또는 임신중에도 발생할 수 있어 낙태후 사망자의 약 12%를 차지한다는 보고도 있다⁹⁾. 본 연구에 포함된 증례들은 임상기록이 불충분하여 자세한 병력을 알기 어려웠으나 7예가 분만후 심한 자궁출혈로 사망하여 분만후 다소 시간이 경과된 후에 사망한 경우가 가장 많았고, 분만중 사망한 3예중 2예가 Oxytocin 유도분만중 사망하여 Oxytocin이 유발인자로 작용했을 가능성을 완전히 배제하기 어려웠다. 임신 11개월에 가슴이 답답하다고 호소하다가 사망한 1예는 양수색전증의 발생기전을 설명하기 어려우나 혹시 양막의 조기파열이 동반된 것이 아닌지 의심스러웠다. 이 질환의 발생기전은 아직 분명히 정립되어 있지는 않으나, 기계적인 폐색과 모종의 액성물질(humoral factor)의 존재, 그리고 색전물질에 대한 과민반응으로 대별할 수 있다. Attwood¹⁰⁾는 기계적인 폐색을 강력하게 주장하였으나 폐혈관내의 양수물질의 양과 사망시간 사이에는 밀접한 관계가 없으므로 기계적인 폐색만으로는 그 발생기전을 설명하는데 불충분하다¹⁾. 특히 양수내

용물중 과립성분이 사망과 밀접한 관계가 있다는 주장도 있었으나⁶⁾ Halmagyi등¹¹⁾은 실험적으로 심박출량의 저하와 폐동맥압의 증가가 여과하거나 여과하지 않거나 관계없이 양수 주입후 모두 관찰되므로 기계적 폐색설을 부인하였다. 최근에는 액성물질의 작용설이 주목을 받고 있는데 여기에는 Leukotrienes, Prostaglandin F_{2α}, 기타 다른 Arachidonic acid metabolite가 포함되며 이들은 분만중 양수내에 과다하게 분비되어 산모의 혈액역동학적 변화를 유도하여 폐포 모세혈관의 손상 및 좌심실 부전을 일으킨다고 한다⁴⁾. Azegami와 Mori¹²⁾는 동물실험에서 Leukotriene합성을 억제하는 inhibitor로 전처리하여 이 질환을 방지함으로써 이 가설을 뒷받침하였다. 본 연구에서도 폐의 조직검사상 폐혈관내의 양수색전물(주로 상피세포)의 양이 매우 다양하여 색전물의 양 자체가 사망과 직결되지는 않는 것으로 생각되었으나 다량의 색전물이 존재하였던 증례 2와 6에서 폐의 부종과 울혈이 심한것으로 보아 기계적인 폐색도 어느정도 작용했을 것으로 추정되었다. 양수색전증의 중요 임상소견인 혈액응고인자의 결함에 관해서는 많은 논쟁이 있다. 현재로서는 색전내에 thromboplastic substance가 존재하여 파종성 혈관내응고병증이 유발된다는 설이 가장 유력하나, Attwood¹³⁾는 부검시 조직내에서 섬유소혈전이 매우 드물게 발견되므로 순환계내에 섬유소용해인자가 존재할 가능성도 많다고 주장하였다. 본 연구에서도 자궁출혈로 사망한 4예의 폐혈관에서 섬유소 혈전이 다수 관찰되어 파종성 혈관내응고병증을 형태학적으로 뒷받침하였다. 과거에 임상적

으로 양수색전증이 의심되는 환자의 중심정맥 또는 폐동맥에서 혈액을 채취하여 편평상피세포를 포함한 태아산물의 존재여부를 관찰함으로써 양수색전증을 진단하는 방법이 고안되기도 하였으나 정맥천자등의 술식에 의하여 산모자신의 편평상피세포가 자신의 정맥내에 들어갈 수 있고¹⁴⁾ 또 이 경우 임신부와 태아의 상피세포를 감별할 수 있는 방법도 없기 때문에¹⁵⁾ 양수색전증의 진단은 특징적인 임상증세와 이를 뒷받침하는 검사소견이 있어야 할 수 있는 것으로 보고되고 있다. Spencer²⁾도 소량의 양수색전은 정상에서도 사망에 관계없이 존재할 수 있다고 주장하였으나 Masson¹⁶⁾은 다량이 발견되는 경우에는 임상적으로 의의가 있다고 주장하였다. 최근에는 산모의 혈액에서 단클론성 항체인 TKH-2를 이용하여 Sialyl Tn 항원가를 측정하는 방법이 고안되었는데 이는 위험도가 낮고 감수성이 매우 높은 것으로 평가되고 있다¹⁷⁾. Sialyl Tn 항원은 태아의 장관 또는 기관지세포에서 분비되는 점액의 일종으로 정상에 비해 양수색전증 환자의 양수내에서 현저히 높은치를 나타내며 손상된 태아-산모 장벽을 통하여 산모의 혈액내로 유출되는 것으로 알려져 있다. 그러나 사실상 환자가 사망하였을 경우 가장 확실한 진단은 부검을 통하여 폐의 미세혈관내에서 양수물질을 증명함으로써 할 수 있다. 부검시 육안소견은 보통 비특이적이어서 부분적으로 부종 및 무기폐의 소견을 보이고 의심증이 확장되어 있다. 폐의 조직검사는 양수색전증의 진단에 절대적인데, 이때 특히 주의할 점은 조직을 여러 부위에서 많은 수를 채취해야 하며, 가능한한 통상적인 H-E염색 이외에도 각종 특수염색을 시행하는 것이다. 폐혈관에서 발견되는 양수성분으로는 태아 피부상피세포, 태아 솜털, 태지, 점액 및 담즙물질등이 있는데, 이중 점액과 담즙은 태아의 장관으로부터 유래된다. 이들 물질중 특히 피부상피세포와, 태지 및 점액은 그 양이 적을 경우 발견하기 어려운 경우가 많으므로 Attwood¹⁾는 Alcian green phloxine technique을 고안하였는데, 이 염색상에서 상피세포는 붉게, 그리고 점액은 녹색으로 염색되므로 진단하는데 도움을 주며, 이 염색은 특히 상피세포와 혈관 내피세포의 감별에 도움을 준다고 한다. 본 연구에서는 Alcian green phloxine 염색을 시행할 수 없었으므로 keratin을 보기위한 Masson's trichrome 염색¹⁸⁾과 점액을 보기위한 Alcian blue 염색을 대신 시행한 바 매우 좋은 효과를 얻었다. 그 결과 전예에서 상피세포가 관찰되었고, 점액은 특수염색을 시행한 7예중 5예에서 관찰되었으며, 태아솜털은 발견할 수 없었고, 태지는 부검당시 지방염색을 시행하지 못하여 그 빈도를 알기 어려웠다. 점액은 H-E염색상 연한 푸른색의 무정형물질로 나타나므로 관찰이 쉽지 않으나 증례 2에서와 같이 점액 주변으로 호중구가 밀려들어서 있는것이 진단에 도움을 주기도 한다. 그러나 사실상 많은 수의 상피세포가 변성되어 이 염색

법으로도 발견되지 않는 경우가 많아서 색전물질의 양을 정확히 파악하기는 매우 어려운 것으로 생각된다. Attwood는 태지는 지방염색으로 그리고 태아 솜털은 멜라닌 색소의 존재로 발견할 수 있으나 태아솜털의 경우 편광현미경을 이용함으로써 더 잘 볼 수 있다고 보고하였다. Attwood²⁾는 40예를 대상으로한 연구결과 양수성분중 상피세포가 약 80%에서 관찰되었으나 20%만이 주성분을 이루고 있었고, 나머지 80%에서는 점액이 주성분이었으며, 이들은 주로 직경이 큰 폐동맥에서 관찰되었다고 기술하였다. 본 연구에서는 1예를 제외하면 점액이 작은 혈관에서 매우 소량 발견되어 Attwood의 연구와는 다소 상반되는 소견을 보였다. 양수 색전증은 비교적 특징적인 임상 및 검사소견을 보이지만 때로는 비전형적인 경과를 취하는 경우도 많으므로 산모가 분만중 또는 분만후 사망하였을 경우에는 항상 양수색전증의 가능성을 생각하여 여러부위에서 폐조직을 채취하고 H-E염색상 분명하지 않은 경우에는 특수염색을 병행하면 진단뿐만아니라 양수성분의 양과 종류를 측정하는데 매우 도움을 줄 것으로 생각되었다.

결 론

본 연구소에 부검의뢰된 11예의 양수색전증을 임상 및 병리조직학적으로 검색한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 총 11예중 7예가 분만후 자궁출혈로 사망하여 그 빈도가 가장 높았고, 다음이 분만중 사망으로 3예중 2예가 자궁수축제 사용중 사망하였으며, 1예가 임신중에 사망하였다.
- 2) 폐의 조직소견상 양수성분중 태아 상피세포가 폐혈관내에서 가장 많이 관찰되었고, 이들중 대부분은 핵이 소실되어 있었으며, 다음 점액이 매우 소량 관찰되었다. 또한 분만후 출혈로 사망한 4예에서 섬유소혈전이 관찰되어 파종성 혈관내응고병증의 기전을 뒷받침하였다.
- 3) Masson's trichrome 염색은 양수색전물중 태아상피세포의 관찰에, 그리고 Alcian blue 염색은 점액 관찰에 매우 유용한 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

- 1) Cotran RE, Kumar V, Robbins SL. *Pathologic basis of disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1989: 108.
- 2) Spencer H. *Pathology of the lung*. Oxford, New York, Pergamon press 1985: 611.
- 3) Price TM, Baker VV, Cefalo RC. *Amniotic fluid embolism; three case reports with a review of the literature*. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 295.
- 4) Clark SL. *New concepts of amniotic fluid embolism*;

- a review. *Obstet Gynecol Surv* 1980; 45(6): 360.
- 5) Meyer RJ. *Embolia pulmonar amnio caseosa. Brazil Med* 1926; 2: 303. (cited by Attwood, 1958)
 - 6) Steiner PE, Luschbaugh CC. *Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. J Am Med Assoc* 1941; 117: 1245.
 - 7) Dunnill MS. *Pulmonary pathology. Edinburgh, Churchill Livingstone* 1988; 134.
 - 8) Bigelow B. *amniotic fluid embolism. In: Blaustein A ed. Pathology of the female genital tract. New York, Springer-Verlag, 1986; 773.*
 - 9) Guidotti RJ, Grimes DA, Cates WF. *Fetal amniotic fluid embolism during legally induced abortion, United States 1972 to 1978. Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 257.
 - 10) Attwood HD. *The histological diagnosis of amniotic fluid embolism. J Pathol Bact* 1958; 76: 211.
 - 11) Halmagyi DFJ, Starzecki B, Shearman RP. *Experimental amniotic fluid embolism; mechanism and treatment. Am J Obstet Gynecol* 1962; 84: 251.
 - 12) Azegami M, Mori N. *Amniotic fluid embolism and leukotrienes. Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1119.
 - 13) Attwood HD. *Amniotic fluid embolism. In: Sommers SC ed. Pathology Annual. New York, Appleton-Century-Crofts, 1972; 145.*
 - 14) Dolyniuk M, Orfei E, Vania H, et al. *Rapid diagnosis of amniotic fluid embolism. Obstet gynecol* 1983; 61: 28(S).
 - 15) Lee W, Giasburg KA, Cotton DB, et al. *Squames and trophoblastic cells in the maternal pulmonary circulation identified by invasive hemodynamic monitoring during the peripartum period. Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 999.
 - 16) Masson RG. *Amniotic fluid embolism. Clin Chest Med* 1982; 13(4): 657.
 - 17) Kobayashi H, Ohi H, Terao T. *A simple, noninvasive, sensitive method for diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes NeuAca-6GalNAC. Am J Obstet Gynecol* 1983; 168: 848.
 - 18) Luna LG. *Manual of histologic staining methods of the AFIP. 3rd ed. New York, McGraw-Hill Co. 1973.*