

백혈구감소증을 동반한 패혈쇼크에서 폐 병리

허기영^{1,2}

¹부산대학교 의학전문대학원

법의학고실

²부산대학교병원 병리과

Received: February 3, 2020

Revised: February 13, 2020

Accepted: February 22, 2020

Correspondence to

Gi Yeong Huh

Department of Forensic Medicine,
Pusan National University School
of Medicine, 49 Busandaehak-ro,
Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea
Tel: +82-51-510-8058

Fax: +82-51-510-8143

E-mail: gyhuh@pusan.ac.kr

Lung Pathology in Septic Shock with Leukopenia

Gi Yeong Huh^{1,2}

¹Department of Forensic Medicine, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea, ²Department of Pathology, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Sepsis-related deaths are occasionally encountered in forensic practice. However, forensic pathologists are reluctant to use the terminology “sepsis” or “septic shock” as a cause of death because of the lack of definite morphological evidence. When sepsis is considered a cause of death, pathologic assessment is essential to identify the foci of infection or consequences of sepsis, such as diffuse alveolar damage (DAD). Pneumonia is known to be a common source of sepsis and can develop into DAD with progression of sepsis. The histology of DAD varies according to the immunologic status. An autopsy of a 55-year-old man who died of septic shock with leukopenia revealed only abundant gram-negative bacilli in the alveoli without typical DAD pathology.

Key Words: Septic shock; Leukopenia; Lung; Pathology; Diffuse alveolar damage

서론

패혈증은 감염에 대한 숙주의 조절 장애에 의해 야기된 치명적인 장기 기능 장애로 광범위하게 정의된다[1]. 법의실무에서 간혹 패혈증이 사망원인으로 의심되는 경우가 있다. 하지만 패혈증을 부검을 통해서 진단할 수 있는 근거는 명확하지 않다[2]. 부검에서 패혈증을 의심하는 경우 패혈증을 유발한 원인 병소를 찾는 것이 중요한데, 중요한 장기의 일부를 채취하여 가능한 의심되는 병소를 찾아보는 것이 중요하다. 패혈증의 흔한 원인으로 세균성 폐렴을 들 수가 있는데, 세균성 폐렴이 패혈증으로 진행되면 폐포 또는 세기관지 내 초자막 형성 등 미만성 폐포 손상(diffuse alveolar damage, DAD)의 형태로 진행된다. 하지만 항암치료를 받고 있는 중성구감소증이 있는 경우와 같이 면역학적 상태가 저하되면 폐포 내 중성구 침윤은 없고, 초자막 형성도 없이 폐포 내 단지 세균

만 존재하는 병리소견을 보여, 패혈증에 의한 DAD를 진단하는 데 혼란을 초래하기도 한다[2].

저자는 백혈구감소증을 동반한 패혈쇼크로 사망한 55세 남자에서 전형적인 DAD 소견이 없이 폐포 내 단순히 그람 음성 간균만 존재하는 소견을 보인 사례를 보고하고자 한다.

증례

1. 사건 개요

55세 남자가 차량을 운전하여 진행하다가 차량 전면 부분으로 다른 차량 조수석 측면을 충격한 단순 접촉사고 6일 후 사망하여 사망원인과 교통사고와의 인과관계를 알기 위해 부검을 실시하였다.

2. 임상 소견

접촉사고 사고 4일 후부터 아랫배 통증이 시작되었다. 사고 5일째 저녁부터 배가 터질 것 같은 통증으로 대학병원 응급실을 내원하였다. 응급 후송 시 혈압이 안 잡힐 정도로 낮았다고 하였다. 내원 하루 전부터 복통과 함께 감기 기운이 있었고, 기침, 가래가 나왔다고 하였다. 신체검사상 복부 전체에 반상 출혈을 보였고, 폐에서 수포음이 청진되었다. 과거력상 특기할 질병은 없었다고 하였다. 내원 당시 의식은 명료하였으며 활력징후는 혈압 116/80 mm Hg, 맥박 130회/분, 호흡수 80회/분, 체온 35.8℃였다. 말초혈액검사상 백혈구 수가 2,780/mm³로 백혈구감소증을 보였으며, 백혈구 중

중성구 수는 2,190/mm³, 림프구 수는 439/mm³로 림프구감소증을 보였다. 혈소판 수는 118,000/mm³로 혈소판감소증을 보였다. 생화학검사에서 이상 소견을 보면 aspartate aminotransferase 232 IU/L, alanine transaminase 74 IU/L, 혈청요소질소 40.5 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 혈청 젖산 9.6 mmol/L, 적혈구 침강속도 50 mm/hr, 프로칼시토닌 100 ng/mL, NT-proBNP 35,000.0 pg/mL, creatine kinase-MB 19.2 ng/mL, cytokeratin 1,368 U/L으로 측정되었다. 인플루엔자 바이러스 항원 검사에서는 음성을 보였다. 흉부 컴퓨터단층촬영 검사에서 왼쪽 상엽에 대엽성 폐렴 소견을 보였다. 임상적으로 폐렴에 기인한 패혈쇼크로 진단하고 치료를 하였으나 내원 5시간 후 사망하였다.

3. 부검 소견

시신의 보존 상태는 양호하였으며 외표 및 내부 장기 검사상 부패 소견은 보지 못하였다. 전신에 점상 및 반상 출혈을 보였다. 내부 장기 검사상 흉복강 장기에 특기할 장기의 파열이나 출혈은 보지 못하였다. 양쪽 폐는 흉강에 유착을 보였으며, 양쪽 폐의 심한 종대로 인해 횡경막이 복강 방향으로 처져 있었으며, 간, 위 등 복강 장기가 복강 하부로 밀려 내려간 모습을 보였다. 이러한 복강 장기의 이동이 환자가 처음 증상을 호소한 복통과 연관이 있을 것으로 생각되었다. 오른쪽 폐의 중량은 1,346 g, 왼쪽 폐의 중량은 1,620 g으로 종대되었으며, 폐 절단면상 왼쪽 상엽 및 오른쪽 중엽에 경화 병변을 보였고, 절단면상 끈적끈적한 기름과 같은 물질이 빠져 나왔다(Fig. 1). 경화 병변의 현미경 검사상 확장된 폐포는 단백성 물질과 포말큰포식세포로 채워져 있었다(Fig. 2A). 폐포

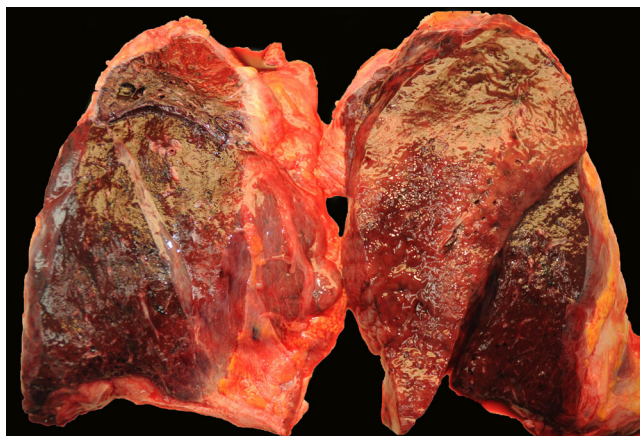


Fig. 1. Section of the enlarged lungs shows consolidations on the upper lobe of the left lung and middle lobe of the right lung and reveals oily mucoid material exuded on the surface.

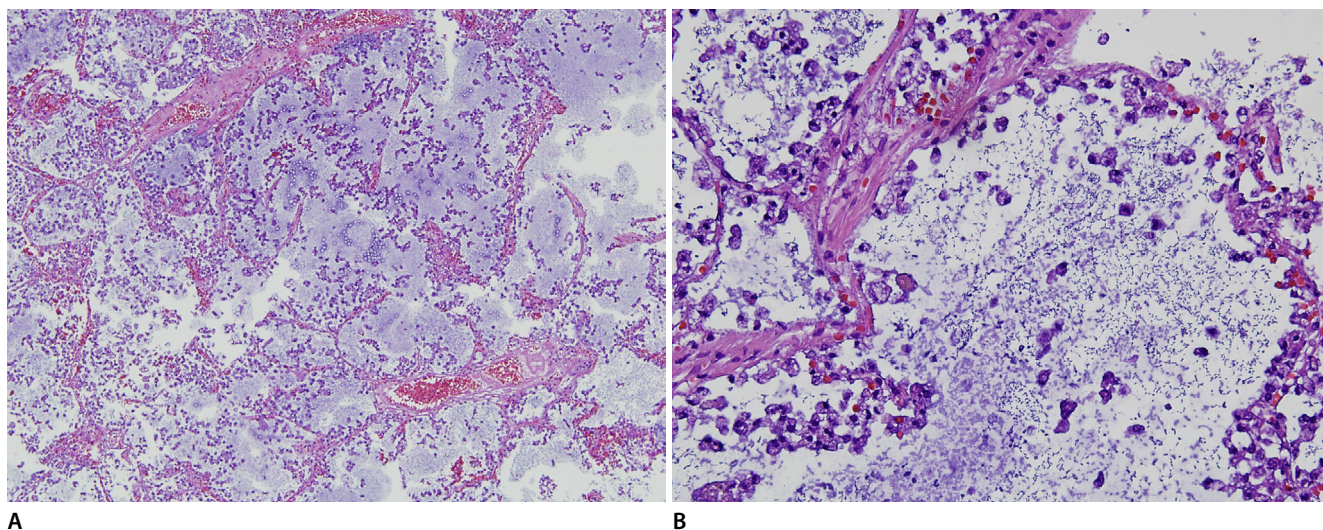


Fig. 2. (A) Dilated alveoli are filled with proteinaceous material and foamy macrophages (H&E, ×100). (B) Medium-power view shows abundant gram-negative bacilli in the alveoli, without neutrophilic infiltrate and hyaline membrane formation (H&E, ×200).

내 및 폐포 사이 간질에 중성구 침윤은 볼 수 없었으며, 폐포 내 단백성 물질에는 많은 간균이 보였다(Fig. 2B). 이러한 간균은 Brown-Brenn 염색에 음성을 보였다. 이러한 폐 소견은 전형적인 DAD 소견은 보이지 않았지만 백혈구감소증을 동반한 경우의 패혈쇼크에서 볼 수 있는 소견으로 생각되었다. 심장은 중량 344 g으로, 심장 후면 및 대동맥 기시부에 다수의 점상 출혈을 보였다. 관상동맥 및 심근에 육안적인 병변을 보지 못하였으며, 왼쪽 심실 심근의 현미경 검사상 간질에 국소적인 림프-조직구 침윤을 보였다. 간에서 고도의 지방변화를 동반한 초기 간경화 소견 및 문맥역에 림프구 침윤을 보였다. 신장에서 세동맥경화증 및 급성 신세뇨관 괴사 소견을 보였다. 뇌에 특기할 출혈이나 손상을 보지 못하였다. 혈액 및 위 내용물에서 약독물 검사상 미다졸람 및 트라마돌이 치료 농도로 검출되었다.

4. 사인 판단

임상적으로 감염이 의심되는 상태에서 호흡, 응고, 심혈관 및 신장 기능에 이상 소견을 보여, 패혈증에 합당한 소견을 보였다. 또한 승압제가 필요할 정도의 낮은 혈압 및 적절한 수액 치료에도 불구하고 혈청 젖산 농도가 높은 점으로 보아 2016년 Sepsis-3 기준에 의한 패혈증 중 가장 심한 아형인 패혈 쇼크에 합당한 소견으로 생각되었다[1]. 부검 소견에서도 백혈구감소증을 동반한 패혈쇼크에서 볼 수 있는 폐 소견을 보여, 사망원인을 패혈쇼크로 판단하는 데 무리가 없었다. 패혈증은 폐를 제외한 다른 중요장기에서 특기할 소견을 보이지 않아 세균성폐렴 후 발생한 것으로 추정하였다. 한편, 부검 소견상 뇌 및 흉복강 장기에 특기할 손상을 볼 수 없어서 사망원인과 교통사고와 직접적인 인과관계는 없는 것으로 생각되었다.

고 찰

법의병리의사들이 패혈증을 사망원인으로 고려하려면 임상적, 검사실 소견, 병리학적 소견을 모두 검토해야 하는 불편함이 있다. 패혈증에서 보이는 장기 기능장애는 임상적으로 호흡, 응고, 간, 심혈관, 중추신경계 및 신장 기능을 측정한 패혈증-연관 장기부전 평가(Sepsis-related Organ Failure Assessment, SOFA) 점수로 표현되기 때문에[1], 충분하고도 철저한 생전 검사에 대한 고려 없이 부검 소견만으로는 패혈증을 판단하기 어렵다. 법의병리의사에게 또 다른 어려운 문제는 패혈증을 진단할 수 있는 특징적인 육안 및 조직병리학 소견이 없다는 점이다[2]. 사후 패혈증을 진단하는 방법 중 혈액에서의 미생물 검사는 다른 기관으로부터의 오염 혹은 사후 장내 세균이 혈액으로 확산될 가능성 때문에, 세균

배양 결과를 해석하는 데 주의를 요한다[3]. 따라서 패혈증이 의심되는 경우 실제 대부분의 부검에서는 병리학적 방법으로 세균 및 진균에 의한 화농성 감염소를 직접 찾는 것에 초점을 두고 있다.

패혈증에서 가장 주목해서 관찰해야 할 장기는 폐인데, 심한 패혈증의 20%에서 폐 기능 이상이 발생한다[2]. 패혈증이 진행되면서 저산소혈증이 심하게 되면 임상적으로 급성호흡 곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)이 발생한다. ARDS는 병리학적으로는 DAD로 나타난다. DAD는 패혈증에 특이한 소견은 아니고, 폐에 직접적인 손상을 야기하는 상황에서도 발생할 수 있으며, 패혈증과 같이 폐 이외의 장소에서의 손상으로 인해 이차적으로 발생할 수도 있다. DAD는 폐포 상피세포 손상으로 인한 표면활성제의 감소가 주요 기전이다. DAD 발병 초기에는 조직학적으로 폐포 벽에 울혈, 간질에 중성구 침윤 및 폐포 부종을 보이며, 이후 폐포의 허탈, 출혈 및 부종, 세기관지 및 폐포관의 상피세포 표면에 초자막 형성을 보인다. DAD의 발병기전에서 가장 중요한 역할을 하는 세포는 중성구로 알려져 있다[4].

본 증례에서 부검 소견상 심장 및 신장에서 비특이적인 병리학적 변화만 보였다. 면역저하를 보일수 있는 암이나 다른 질환의 근거는 찾지 못하였다. 가장 중요한 병리학적 변화는 폐에서 보였는데, 폐의 육안적 소견이 통상의 대엽성 폐렴과는 달리 절단면상 염증성 삼출액이 나오는 것이 아니라 기름과 같은 점액성 물질이 빠져 나왔으며, 현미경 검사상 폐포는 단백성 물질과 포말큰대식구로 채워져 있었다. 단백성 물질에는 많은 그람 음성 간균이 포함되어 있었다. 특이하게도 폐포 내 및 간질에 중성구의 침윤도 볼 수 없을 뿐만 아니라 DAD의 전형적인 소견인 초자막도 볼 수 없었다. 기름과 같은 물질이 절단면 상 빠져나오는 육안 소견과 저배율에서 확장된 폐포가 단백성 물질로 채워져 있는 현미경 소견은 폐포 단백증과 부분적으로 유사하게 보였다[5]. 단백성 물질 내 많은 그람 음성 간균이 포함되어 있는 소견이 폐포단백증과 감별이 되는 소견으로 생각된다. 또한 사후 부패로 인해 폐포 내 세균 군집이 보이는 경우가 있는 경우와 감별이 필요한데, 외표 및 내부 장기 검사상 부패 현상을 보이지 않았을 뿐만 아니라 폐의 현미경 검사상 부패에 의한 변화도 보이지 않아 폐포 내 있는 세균들은 부패로 인한 것은 아닌 것으로 생각되었다.

본 증례의 생전 검사에서 패혈증을 의심하는 검사 소견과 함께 특이한 소견 중 하나는 백혈구감소증 및 림프구감소증이었다. 백혈구감소증은 혈중 백혈구 수치가 $4,000/\text{mm}^3$ 이하로 감소되어 있는 상태를 말하고, 림프구감소증은 림프구 수가 $1,100/\text{mm}^3$ 이하인 상태를 말한다[6]. 본 증례에서 중성구수는 낮았지만 중성구감소증 기준에는 해당되지 않았다. 중성구감소증은 암으로 치료받는 환자의 종말기에 흔히 볼

수 있다. 중성구감소증이 있는 경우 감염의 위험이 높고, 패혈증에 쉽게 이환될 수 있다는 사실은 잘 알려져 있다[7]. 본 증례에서 보이는 림프구감소증은 기저질환에 의해 발생하였을 가능성도 있지만 패혈증 자체로 인해 생겼을 가능성도 있다. 패혈증 초기에 염증을 촉진하는 상태가 시간이 경과하면서 지속적인 면역억제 상태로 대체된다고 알려져 있다. 면역억제 상태에서 세포자멸사 및 염증성 사이토카인에 대한 반응성이 낮아져 T 세포 수가 감소한다고 한다[8]. 또한 패혈증 진단 후 지속적인 림프구감소증은 사망률을 예측할 수 있는 인자로 보고하였다[9].

패혈쇼크로 사망한 사례를 부검하는 경우는 드물지는 않겠지만 본 건과 같이 폐포 내 세균만 보이는 소견을 기술하고 있는 문헌을 찾기는 쉽지 않았다. 본 건에서 보이는 폐 현미경 소견은 중성구감소 패혈증(neutropenic sepsis)에서는 보이는 소견과 매우 유사하게 보였다. 중성구감소증이 있는 상태에서 패혈증이 발생한 경우 종말기에 중성구의 고갈로 인해 폐에 중성구의 침윤이 없이 단지 폐포 내 세균만 증식되어 있는 상태인 소위 중성구감소 패혈증 소견을 보인다고 하였다[2]. 본 증례도 중성구감소 패혈증과 형태학적으로 매우 비슷한 점으로 보아, 패혈쇼크가 급작스럽게 진행되면서 림프구감소증이 생겨 백혈구가 고갈된 상태에서 염증 반응이 생기지 않아 전형적인 DAD와는 다른 모습을 보인 것으로 보인다.

결론적으로 본 증례는 백혈구감소증을 동반한 패혈쇼크가 발생하여 전형적인 DAD와 다른 형태의 폐 병리를 보인 사례로, 패혈증이 의심되는 사례가 있을 때 법의병리의사들은 이러한 형태의 조직 소견을 간과하지 않도록 주의할 필요가 있다.

ORCID: Gi Yeong Huh: <https://orcid.org/0000-0002-4948-9877>

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Acknowledgments

This work was supported by clinical research grant in 2018 from Pusan National University Hospital.

References

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
2. Lucas S. The autopsy pathology of sepsis-related death. *Curr Diagn Pathol* 2007;13:375-88.
3. Morris JA, Harrison LM, Partridge SM. Postmortem bacteriology: a re-evaluation. *J Clin Pathol* 2006;59:1-9.
4. Laufe MD, Simon RH, Flint A, et al. Adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. *Am J Med* 1986;80:1022-6.
5. Altaf E, Mitchel EK, Berry C, et al. Death due to pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Forensic Med Pathol* 2017;38:11-3.
6. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, et al. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. *PLoS Med* 2018;15:e1002685.
7. Schiel X, Hebart H, Kern WV, et al. Sepsis in neutropenia: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82 Suppl 2:S158-66.
8. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: the evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med* 2019;7:2050312119835043.
9. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock* 2014;42:383-91.