대한방사선의학회지 1999;41:303-311

가토에서 자가골수의 정맥내 주입으로 유발한 폐동맥지방색전증 : 전산화단층촬영과 병리의 연관

박성진 · 성동욱 · 전양현 · 오주형 · 고영태 · 이주희[2] · 윤 엽

목적 : 가토에서 자가골수의 정맥주입으로 유발한 폐지방색전증의 CT소견을 알아보고 병리학적 소견과의 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 16마리의 가토에게 자가골수를 정맥내로 주입하여 폐지방색전증을 유발하였다. 16마리의 가토를 네 군으로 나누어 1군은 시술 직후, 2군은 시술 직후와 1일, 3군은 시술 직후, 1일과 3일 그리고 4군은 시술 직후, 1일, 3일과 7일까지 CT추적검사를 시행한 후 즉시 희생시켜 병리표본을 얻었다. 동물실험을 통해 얻은 폐지방색전증의 CT소견 및 병리학적소견을 분석하였다.

결과 : 가토에서 시술 직후 폐지방색전증의 CT소견은 폐변연부미만성저감쇄(16/16, 100%), 혈관주변간유리음영(12/16, 75.0%), 그리고 근위부폐동맥확장(11/16, 68.8%)이다. 혈관주변간유리음영은 병리학적으로 큰 폐동맥주변에 위치한 폐포벽모세혈관의 심한 울혈에 의하며, 근위부폐동맥확장은 동맥의 주변조직의 부종과 원위부동맥폐쇄에 의한 수동적 울혈에 의해 나타나는 소견이다. 변연부미만성저감쇄는 변연부폐동맥 및 모세혈관의 색전에 의한 폐색과 저산소증에서 유발된 폐혈관경축에 의한 혈류감소나 기관지경축에 의한 공기축적에 의한 것으로 추정된다. 폐동맥색전 유발후 1일과 3일의 주 CT소견은 폐결절과 폐음영증가였다. 폐결절은 진행하여 폐경결 및 간유리음영으로 확산되기도 하며 폐음영증가는 1일보다 3일 추적검사에서 보다 심해졌다. CT의 폐결절은 병리학적으로 동맥주변의 국소적 염증에 의하였고, 폐음영의 증가는 폐경결과 출혈성 부종에 의했다. 7일 추적검사에서는 CT와 병리조직의 이상소견들이 대부분 호전을 보였다.

결론 : 폐지방색전증은 다양한 흉부CT소견과 병리학적소견을 보이며 역동적인 시간에 따른 변화를 보인다. 특히 폐지방색전증 유발 직후에 흉부CT에서 나타나는 폐변연부의 미만성저감쇄와 혈관주변간유리음영과 근위부폐동맥확장은 폐지방색전증의 초기소견으로 폐지방색전증의 조기진단에 참고가 될 수 있는 기초자료로 생각된다.

지방색전증후군은 심한 외상 후에 나타나며, 특히 장골골절에 많으나 연부조직손상시에도 발생한다. 지방색전증후군은 손상시 골수의 지방구나 혈관에서 합성되는 지방색전이 동맥을 물리적으로 폐쇄하거나 색전된 지방이 분해될 때 생기는 불포화지방산의 독성에 의해 폐손상이 발생하는 것으로 알려져 있다. 지방색전증후군은 주로 폐에 발병하나, 뇌, 신장, 피부 등 여러 장기에 병발하여 호흡곤란, 청색증, 혼미, 반상출혈, 지방뇨, 빈뇨 등 다양한 증상과 임상 경과를 보여, 심할 경우 호흡부전으로 사망하기도 한다. 지방색전증후군이 여러 장기의 손상을 유발하나 예후는 폐색전정도에 의존하므로, 폐지방색전증의 조기진단 및 적극적 치료가 필수적이다(1-3). 그러나 폐지방색전증의 방사선학적소견은 임상증상이나 동맥저산소증이 있더라도 초기나 경한 경우에 방사선검사상 뚜렷한 이상소견이 없어 조기진단에 큰 도움을 주지 못한다(4). 폐지방색전증의 방사선학적소견은 폐부종에 의한 양측성미만성폐음영이 가장 두드러지며(4-6), 국소적반점상음영의 출현과 이의 진행에 의해 보이는 눈보라폐음영(snow storm-like appearance)이 나타나며, 이는 병리학적으로 국소적출혈이나 무기폐, 폐포내부종 또는 경색에 의한 것으로 알려져 왔다(7). 폐지방색전증의 전산화단층촬영(이하 CT) 소견은 미만성폐경결과 경계가 불분명한 다발성결절성병변이 나타나며 추적검사상 간유리음영과 희미한 결절로 변하며, 병변의 위치는 주로 변연부라는 보고가 있기는 하나(8), 폐지방색전증의 CT소견은 아직 정립되지 않았으며, 병리학적인 연관 해석에 대해서도 알려진 바 없어 본 연구에서는 동물실험을 통해 폐지방

[1]경희대학교 의과대학 진단방사선과학교실
[2]경희대학교 의과대학 해부병리과학교실
이 논문은 1999년 3월 17일 접수하여 1999년 6월 8일에 채택되었음.

색전증의 흉부CT소견을 정리하고 각 소견의 병리학적 근거를 제시하고자 한다. 특히 단순흉부X선에서는 이상소견이 나타나지 않는다고 알려진 초기에 CT상 병변의 발현여부 및 그 소견을 분석하고 추적검사를 통하여 변화 과정을 정리함으로써 지방색전증에 관한 실험적 기초자료를 구축하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

국산 과립형복합사료로 사육한 체중 1.56에서 2.45 kg사이(평균 1.80 kg)의 정상 가토 16마리를 암수 구별없이 사용하였다. 가토는 시술 전에 흉부CT를 촬영하여 정상임을 확인한 후 시술하였다. 네 마리씩 네 개의 군으로 나누어 1군은 시술 직후, 2군은 1일, 3군은 3일 그리고 4군은 7일까지 추적검사를 시행하였다.

방 법

가토의 마취

마취시작은 가토의 둔부에 Ketamine hydrochloride (Ketara; 유한양행, 서울, 한국)과 Xylazine hydrochloride(Rompun; Bayer Korea, 서울, 한국)를 각각 0.3 mL/kg씩 섞어 근육주사를 하였으며, 마취유지는 Ketamine hydrochloride 0.2mL/회의 용량으로 추가 정맥주사하였다.

골수채취 및 정맥내주입

마취한 토끼를 앙와위로 고정틀에 고정한 후 제모제로 양측 대퇴부의 털을 제거하고 천자부위를 포타딘과 알코올로 소독하였다. 골수천자시 골수의 응고방지와 정맥내주입이 용이하도록 두개의 10mL 주사기에 헤파린 0.5 mL(2,500단위)과 생리식염수 1.0 mL를 담아놓았다. 양측 대퇴원위부의 피부를 0.5cm 길이로 절개한 후, 13게이지 골수흡인바늘을 사용하여 대퇴골의 원위부를 표적하여 골수강을 천자하였다. 천자후 헤파린과 생리식염수가 담긴 주사기를 이용하여 강한 음압을 걸어 2.0-3.0 mL의 골수를 채취하였다. 채취된 골수의 재주입시 골수액의 점도가 높아 정맥이 막히는 것을 방지하기 위해 생리식염수를 추가 흡인하여 골수, 헤파린, 생리식염수의 혼합용액의 양이 총 10mL가 되도록 희석하였다. 골수와 생리식염수 혼합액을 21게이지 바늘로 귀정맥을 통하여 약 50분에 (1mL/5분) 걸쳐 서서히 주입하였다.

예방적 항생제 투여

3차세파계의 광범위항생제를 체중으로 환산한 용량으로 시술 24시간 전과 시술 직전에 투여한 후 시술하였고, 이후 희생시킬 때까지 매일 한차례씩 추가 투여하여 폐감염을 예방하였다.

흉부CT

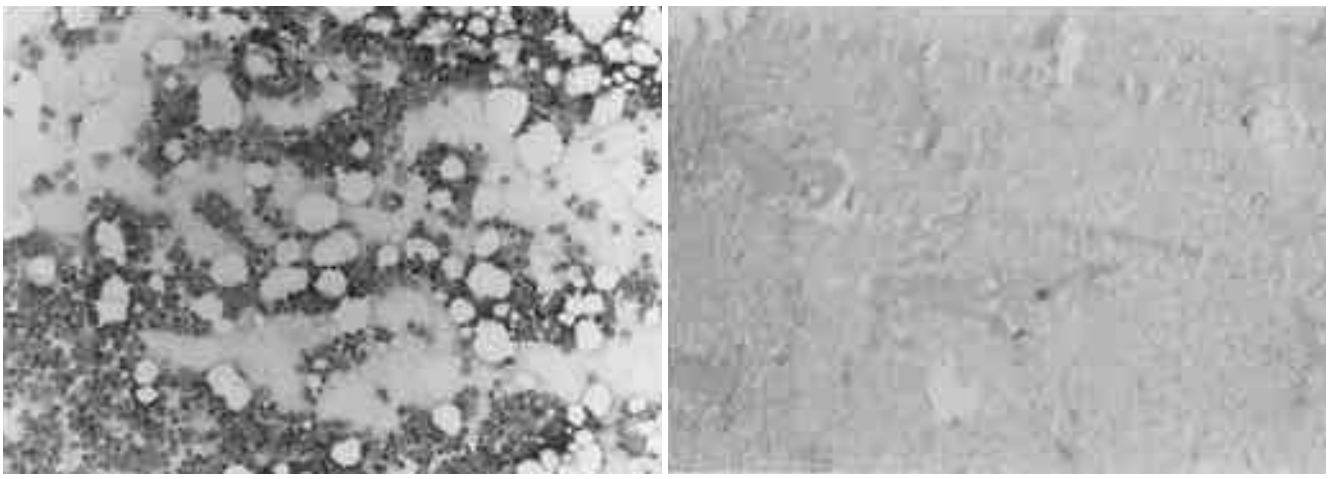
토끼를 마취후 복와위로 틀에 고정한 후 조영증강없이 자연호흡상태로 촬영하였다. Somatom plus 4A(Siemens, Erlagen, Germany) 기종을 사용하였고, 절편두께 3 mm의 연속영상을 0.75초의 스캔시간으로 얻어 호흡에 의한 인공물을 최소화하였고, 고해상알고리듬으로 재구성한 후 다양한 윈도우 설정으로 영상을 확인한 후 두 가지 윈도우 설정으로(window width 1100H, window center -350H; window width 600H, window center -650 -700H) 사진을 촬영하였다.

시술전에 정상폐 임을 확인하기 위해 시행한 흉부CT는 추적검사의 대조군으로 사용하였다. 추적흉부CT는 1군은 조작 1시간 내에, 2군은 조작 1시간 내와 1일 후에, 3군은 조작 1시간 내, 1일 그리고 3일 후에, 4군은 조작후 1시간 내, 1일, 3일 그리고 7일 후에 시행하였다.

흉부CT영상소견의 분석

추적흉부CT영상은 시술전 흉부CT영상과 비교하여 비정상소견의 유무와 변화 양상을 두 명의 진단 방사선과 전문의가 협의 분석하였다.

흉부CT영상소견의 분석 내용은 폐동맥폐쇄의 초기에 나타날 수 있는 폐변연부의 저감쇄와 혈관주변간유리음영과 폐혈



A B

Fig. 1. Photograph of aspirated bone marrow and lung specimen after embolization

A. Direct smear of aspirated femoral bone marrow shows a number of fat globules mixed with bone marrow megakaryocytes (Wright stain, ×100).

B. Fat globules are compactly filled in arterial lumen, seen as yellowish red branching structure(Sudan III, ×100)

관의 직경변화를 좁은 윈도우 범위의 영상에서(window width 600H, window center -650 -700H) 관찰하고, 객관화를 위해 병소의 CT번호와 우하엽의 엽동맥 또는 분절동맥의 직경을 측정하여, 시술전 CT의 동일 부위에서 측정한 CT번호와 동맥직경과의 차이를 t-test를 통해 통계적 유의성을 알아보았다. 폐지방색전증의 주소견으로 알려진 결절성병변, 간유리음영 그리고 폐경결 등의 소견의 발생 유무와 형태 및 발생시기를 알아보았다. 이상의 CT 소견의 시간에 따른 변화를 관찰하고 일치하는 시기와 부위의 병리학적소견과의 연관성에 대해 알아보았다.

가토의 희생 및 병리표본의 제작

가토는 마지막 추적흉부CT을 한 후 한 시간이내에 근이완제인 석시닐콜린을 정맥주사하여 희생시킨 후 폐를 적출하였다. 적출한 폐는 기관을 통해 주사기로 10% 중성포르말린용액을 주입하고 기관을 막아 폐를 충분히 팽창시킨 상태에서 포르말린용액내에 담아 2일 이상 고정하였다. 고정이 끝난 폐조직은 흉부CT영상에서 이상소견을 보인 부위를 중심으로 흉부CT과 동일하게 축상면을 따라 절편을 얻었으며, CT에서 이상소견이 관찰되지 않더라도 각 폐엽당 한 개 이상의 절편을 얻어 파라핀에 포매하였다. 마이크로톰과 표준유리슬라이드를 사용하여 조직표본을 제작한 후 Hematoxylin-eosin염색을 하여 광학현미경으로 관찰하였다.

병리학적소견의 분석

병리학적소견의 분석 내용은 폐동맥 내에 지방색전물의 존재 여부를 확인하여 폐지방색전의 유발이 성공적인가에 대해 알아보고, 폐지방색전증의 초기병리소견으로 색전동맥과 주변 폐실질의 울혈과 부종의 유무와 병변의 위치를 분석하였다. 폐지방색전증시 야기되는 염증반응 및 폐부종의 형태와 분포에 대해 알아보고, 염증시 구성세포와 출혈 동반 여부에 대해 알아보았으며, 시간에 따른 병리학적소견의 변화를 관찰하였다.

흉부CT소견과 병리학적소견과의 연관성

흉부CT소견과 병리학적소견의 연관성을 시기에 따라 비교관찰하였다.

결 과

사전실험

사전실험에서 얻은 골수를 도말하여 현미경으로 관찰한 결과 충분한 양의 지방구를 확인할 수 있었으며, 골수를 주입한 가토를 희생한 후 얻은 병리조직의 현미경소견에서 다량의 혈관내지방색전을 수단 III 염색후 확인할 수 있었으며(Fig. 1), Hematoxylin-eosin염색후 혈관내에서 다수의 지방구와 골수세포인 거핵세포(megakaryocyte)를 함께 관찰할 수 있었다.

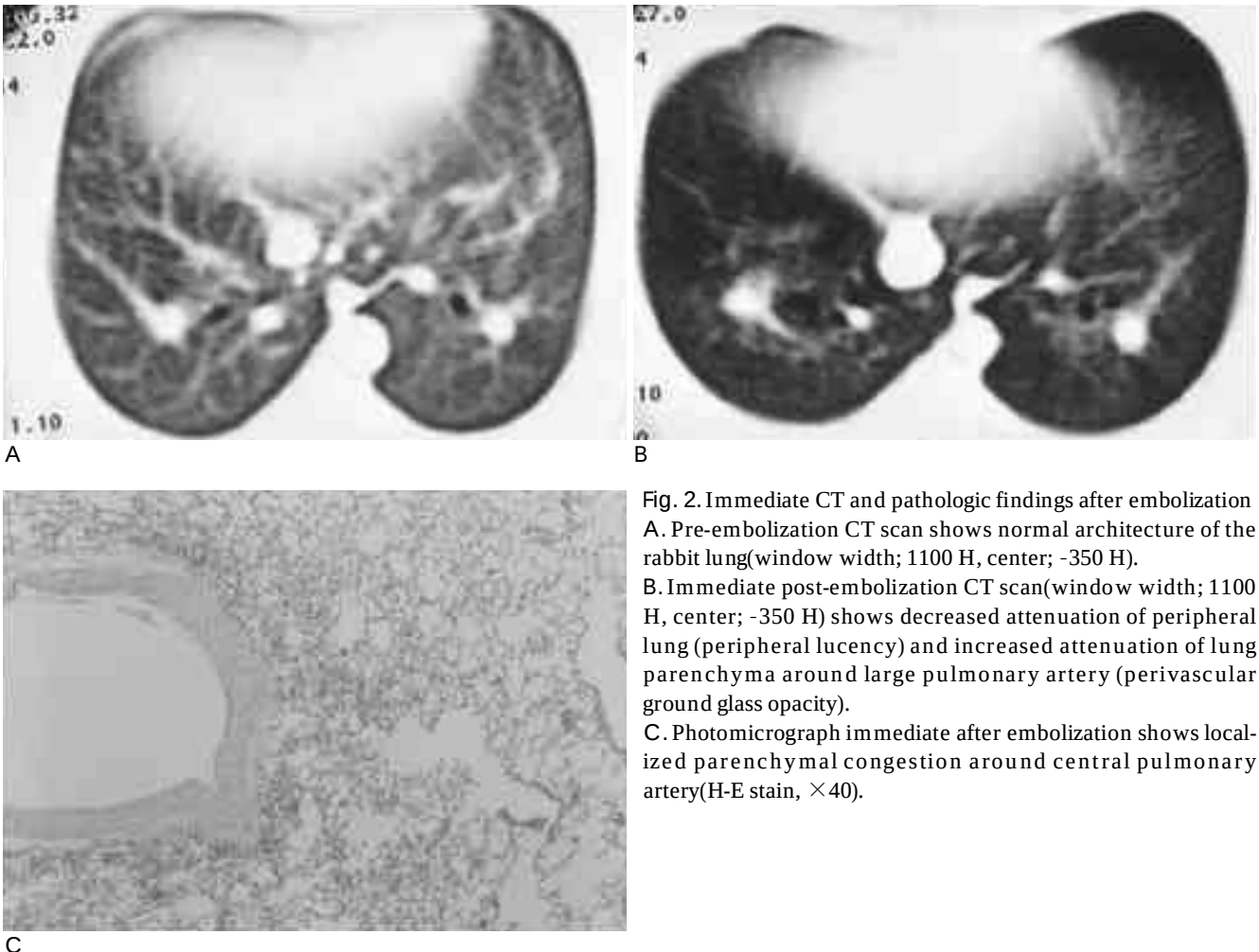


Fig. 2. Immediate CT and pathologic findings after embolization
A. Pre-embolization CT scan shows normal architecture of the rabbit lung(window width; 1100 H, center; -350 H).
B. Immediate post-embolization CT scan(window width; 1100 H, center; -350 H) shows decreased attenuation of peripheral lung (peripheral lucency) and increased attenuation of lung parenchyma around large pulmonary artery (perivascular ground glass opacity).
C. Photomicrograph immediate after embolization shows localized parenchymal congestion around central pulmonary artery(H-E stain, ×40).

흉부CT소견 및 병리학적소견

색전 직후 흉부CT소견과 병리학적소견

폐지방색전증을 유도하기 위해 자가골수를 주입한 직 후 촬영한 흉부CT(n=16)에서는, 폐변연부의 미만성저감쇄는 16예 전 예에서(16/16, 100%) 혈관주변간유리음영은 12예에서(12/16, 75.0%), 그리고 근위부폐동맥확장은 11예에서(11/16, 68.8%) 나타났다(Fig. 2A, B). 폐변연부의 미만성저감쇄부위의 CT번호는 -789.8±51.7 H.U.으로 시술전 CT의 동일부위 CT번호 -695.2±55.8 H.U.와 유의한 차이를 보였다(p=0.0000). 혈관주변간유리음영의 CT 번호는 -665.5±57.4 H.U.으로 시술전 CT의 동일부위 CT번호 -698±44.1 H.U.와 유의한 차이를 보였다(p=0.04)(Fig. 3). 우하엽근위부폐동맥의 직경은 5.13±0.53 mm로 시술전 4.47±0.43 mm와 유의한 차를 보였다(p=0.0006).

골수주입후 한 시간 이내에 얻은 조직의 병리학적소견은 다량의 지방구에 의한 동맥내 색전이 있었고, 동맥주변소성결합조직(loose connective tissue)의 부종 그리고 큰 폐동맥주변에 위치한 폐포벽모세혈관의 심한 울혈이 보였다(Fig. 2C).

1일 추적흉부CT소견과 병리학적소견

1일 추적흉부CT(n=12)에서는 폐변연부미만성저감쇄는 10

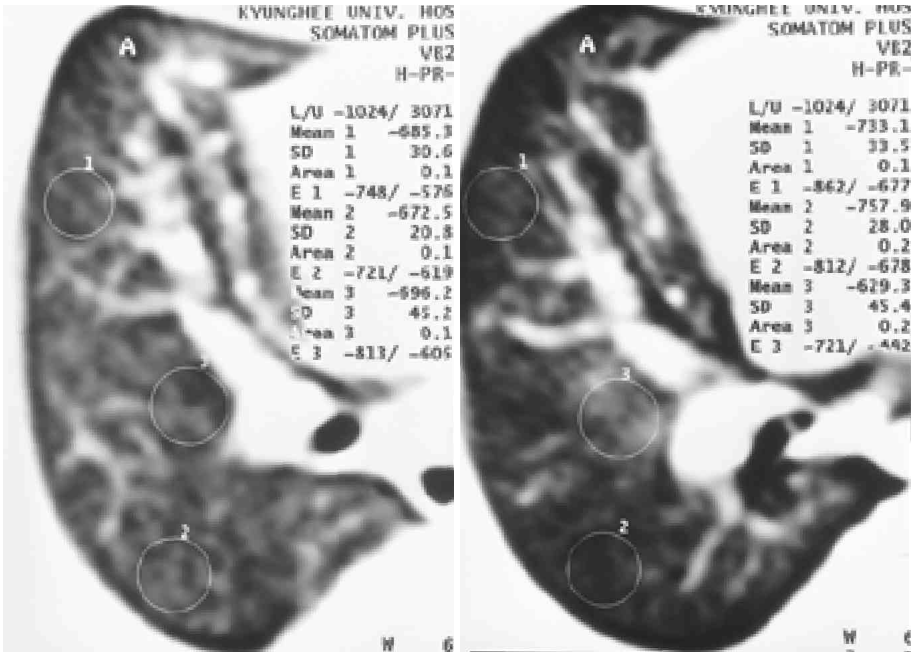


Fig. 3. The difference of CT numbers between pre- and postembolization
The difference of attenuation between pre-(A) and postembolization CT(B) are significant in peripheral lucency and perivascular ground glass opacity.

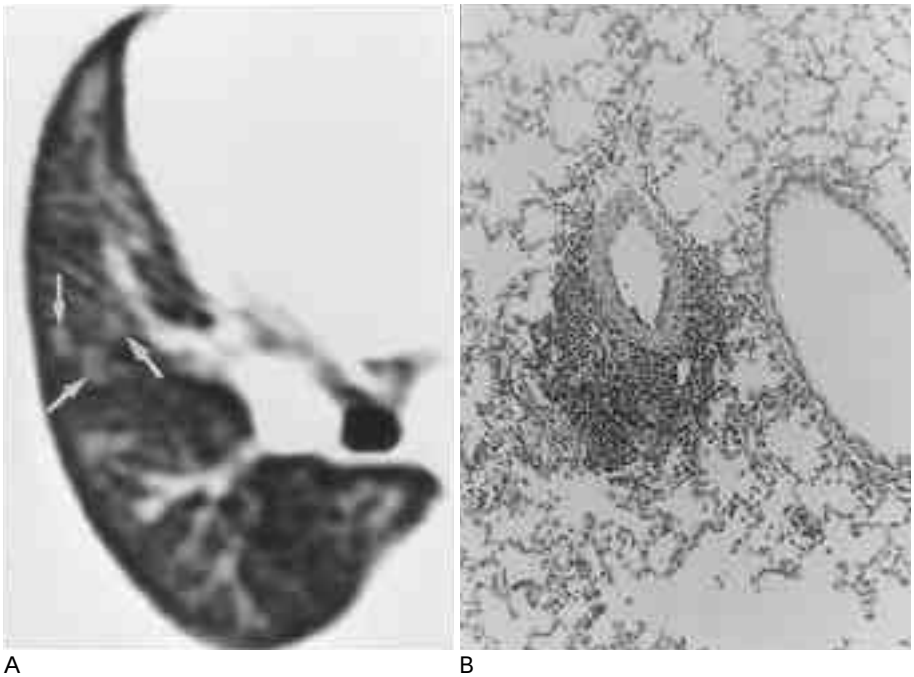


Fig. 4. Nodules on CT correlated with pathology
A. CT scan obtained 3 days after embolization shows ill-defined nodular opacities in right middle lobe(arrows).
B. Photomicrograph at the area of nodules in right middle lobe on CT scan, shows focal perivascular infiltration of chronic inflammatory cells(H-E stain, ×100).

예(10/12, 83.3%) 및 혈관주변간유리음영은 7예(7/12, 58.3%)에서 보여 색전 직후와 비교하여 그 발생빈도의 감소가 있었으나 여전히 높은 빈도로 관찰되었고, 병변의 범위와 정도는 감소되었다. 시술 직후에 나타났던 근위부폐동맥 확장은 1일 추적검사에서는 없었다. 반면 다수의 폐결절, 간유리음영 및 폐경결이 새로이 나타났다. 폐결절은 10예(10/12, 83.3%)에서 나타났다(Fig. 4A). 폐실질의 간유리음영은 11예(11/12, 91.7%)에서, 폐경결은 3예(3/12, 25.0%)에서 관찰되었다. 간유리음영과 폐경결은 주로 폐변연부에 위치하여 중심 폐동맥과는 연관 없이 나타났고, 쐐기 또는 원형의 형태로 나타나 시술 직후 보인 혈관주변간유리음영과는 다른 양상으로 나타났다. 폐결절과 폐음영증가(간유리음영과 폐경결)는 밀접하게 연관되어 경결내에 결절이 나타나거나 결절의 융합에 의해 폐경결이 나타나기도 하였다(Fig. 5).

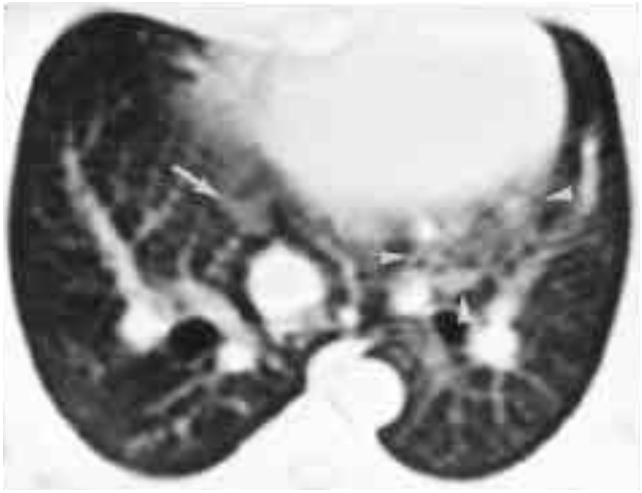


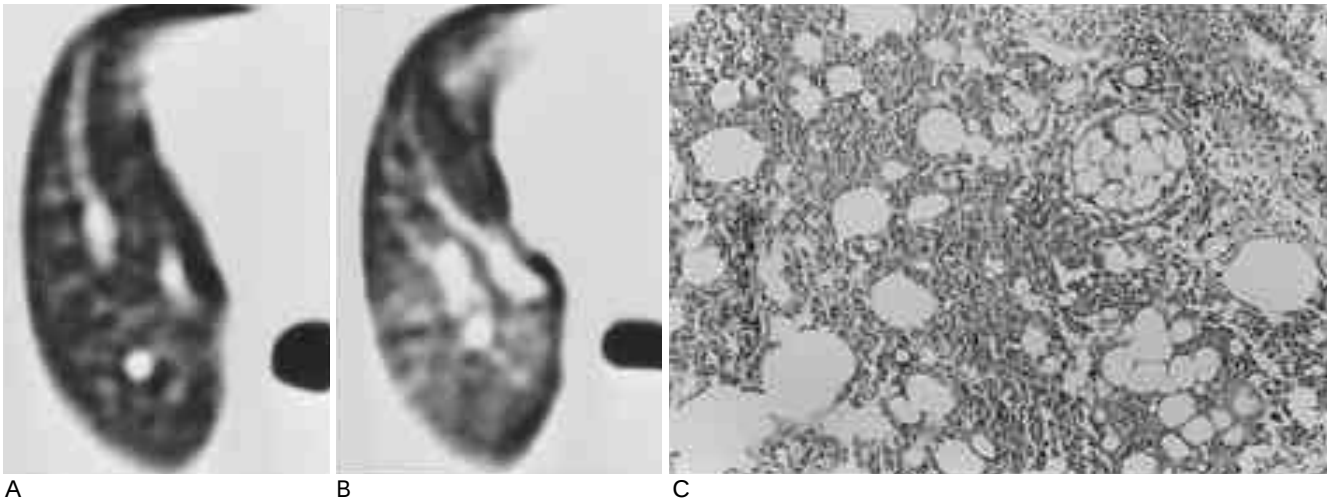
Fig. 5. CT scan obtained three day after embolization
There are a large nodule in right lower lobe(arrow) and air space consolidation in left lower lobe(arrowhead), contained multiple nodules.

시술 1일 후의 병리학적소견은 색전된 동맥내부와 그 주변으로 호산구와 호중구가 응집되는 국소적염증반응으로 나타나는 영역이 있었으며(Fig. 4B), 이 보다 넓은 영역의 폐포벽에 염증반응이 심하고 분절정도 크기의 폐경결이 관찰되었다. 폐경결의 내부에는 색전이 있는 동맥 주변의 국소적염증반응이 함께 관찰되었다. 그러나 출혈성폐부종의 소견은 미약하였다.

3일 추적흉부CT소견과 병리학적소견

3일 추적흉부CT(n=8)에서는 초기 소견으로 나타난 폐변연부미만성저감쇄는 2예(25%)에서만 혈관주변간유리음영은 1예(12.5%)에서만 남아 있어 대부분 호전을 보였다. 그러나 3일 추적검사에서는 폐결절은 7예(7/8, 87.5%), 간유리음영 7예(7/8, 87.5%), 폐경결 3예(3/8, 37.5%)에서 보여 1일 흉부CT소견과 비슷한 빈도로 나타났으며, 1일과 3일 사이의 병변의 변화는 다양하여 간유리음영이 폐경결로, 폐경결이 간유리음영으로 변화를 보였으나, 전반적으로 병변의 크기가 커지고 음영이 증가하였다(Fig. 6A, B).

시술 3일 후의 육안소견상 폐표면은 부분적으로 적갈색의 울혈 및 출혈된 부분과 갈색의 경화성병변이 혼재하였다(Fig. 7). 미만성의 갈색의 경화성병변은 현미경적으로 심한 염증이 있었던 부분이었다. 현미경소견상 폐경결의 소견이 보다 심해졌고, 폐경결은 염증세포 및 박리된 폐포세포와 지방소포를 가지는 대식세포 그리고 폐포내출혈과 혈장성물질이 있는 출혈성폐부종의 소견이 동반되었다. 폐경결 내에 지방구의 유출이 관찰되어 동맥벽의 파괴를 간접적으로 알 수 있었다. 출혈성폐부종은 1일의 병리 소견에서는 나타나지 않았던 것으로 그 정도는 다양하여, 폐경결 영역에만 국한된 경우에서부터 기관지내강에서도 적혈구와 혈장성물질을 관찰할 수 있을 정도까지 다양하였다(Fig. 6C).



A B C

Fig. 6. Parenchymal opacities on follow up CT scans
A. CT scan obtained 1 day after embolization shows suspicious focal parenchymal opacity at the medial aspect of right upper lobe.
B. CT scan obtained 3 days after embolization shows extensive ground glass attenuation on posterior aspect of right upper lobe.
C. Photomicrograph at the ground-glass opacity shows parenchymal consolidation with hemorrhage, inflammatory cells infiltration, desquamated pneumocytes and extravasated fat globules(H-E stain, ×100).

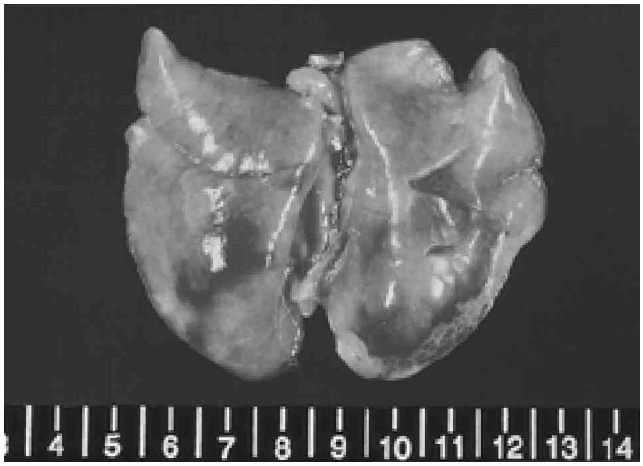


Fig. 7. Gross specimen of pulmonary fat embolism in a rabbit
The lung obtained 3 days after embolization represents patchy areas of reddish and brownish discoloration of the surface correlated with alveolar hemorrhage and inflammation microscopically.

Table 1. CT Findings of Pulmonary Fat Embolism

	Immediate (n=16)	1Day (n=12)	3Days (n=8)	7Days (n=4)
Peripheral lucency	16(100.0%)	10(83.3%)	2(25.0%)	0
Perivascular ground glass opacity	12(75.0%)	7(58.3%)	1(12.5%)	0
Enlarged pulmonary a.	11(68.8%)	0	0	0
Nodules	0	10(83.3%)	7(87.5%)	
Parenchymal opacity				
Ground glass opacity	0	11(91.7%)	7(87.5%)	0
Consolidation	0	3(25.0%)	3(37.5%)	1(25.0%)

Table 2. CT-Pathologic Correlation of Pulmonary Fat Embolism

CT Findings	Pathologic Findings
Peripheral lucency	Decreased perfusion by arterial embolic occlusion(?)
Perivascular ground glass opacity	Extensive perivascular congestion
Enlargement of pulmonary artery	Engorgement of pulmonary artery with perivascular edema
Nodules	Perivascular inflammatory cell infiltration
Parenchymal opacity	Consolidation Hemorrhage in alveoli and bronchi

7일 추적 흉부CT소견과 병리학적소견

7일 추적흉부CT(n=4)에서는 폐결절, 폐실질 간유리음영, 폐경결들이 대부분 소실되었으며, 1예에서만 폐경결이 남아 있었다(Table 1).

시술 7일 후의 병리학적소견에서는 일부 동맥내에 지방구색전을 관찰할 수 있었으나 이는 초기에 관찰되었던 지방구의 형태와는 다르게 찌그러져 있었으며, 주변의 약한 미만성 폐포벽울혈만이 남아 있을 뿐 염증이나 출혈은 없었다.

흉부CT소견과 병리학적소견과의 연관 해석

시술 직후의 흉부CT소견인 혈관주변간유리음영은 대혈관주변의 폐포벽모세혈관의 울혈의 병리학적소견과 일치하며 근위부폐동맥확장은 동맥주변조직의 부종 및 원위부소동맥의 폐쇄에 의한 근위부동맥의 압력증가에 의한 수동적울혈에 기인한 것으로 유추할 수 있었다. 시술 1일과 3일 후 나타난 CT소견은 폐결절과 간유리음영 및 폐경결로 염증반응과 출혈성 폐부종의 병리소견과 일치하였다. 폐결절은 지방색전이 있는 동맥주변에 국한되어 나타난 염증세포의 응집과 일치하였고, 간유리음영 및 폐경결은 병리소견상 염증의 폐경결과 출혈성 폐부종의 소견과 일치하였다. 1일 후 추적CT보다 3일 후 추적CT에서 간유리음영 및 폐경결은 악화되어 음영이 보다 증가하거나 병변의 크기가 커진 경우가 많았는데 이는 병리소견상 폐경결의 염증악화와 출혈성폐부종의 출현과 일치한다. 시술 7일 후의 흉부CT소견은 3일까지 나타났던 각 소견들의 호전으로 병리소견에서도 경도의 울혈만이 나타나 폐지방색전증의 호전이 7일 이내에 나타남을 확인할 수 있었다(Table 2).

고 찰

지방색전증후군은 1862년 Zenker가 치명적인 흉복부손상을 입은 역무원의 폐모세혈관내에서 지방색전을 기술한 것이 첫 보고이며, 1865년 Wagner가 48예의 부검에서 폐내의 지방색전을 보고하였고, 1873년 Von Bergmann은 대퇴골분쇄골절환자에서 임상적으로 지방색전을 처음으로 진단하고 부검을 통해 다량의 지방이 폐내에 존재함을 확인하였다(9).

지방색전증후군의 원인으로는 골절과 연부조직손상 후에 그 빈도가 가장 높은 것으로 알려져 있으나, 외상 이외에도 당뇨, 화상, 심한 감염증, 흡입마취, 대사성질환, 연부조직손상, 종양, 골수염, 수혈, 심폐우회술, 고도감압, 신장경색, 신장이식, 스테로이드유발성지방간, 겸상세포질환 등에서도 나타나는 것으로 알려져 있다(2).

지방색전증의 발병기전은 명확하게 밝혀져 있지는 않으나 지방구에 의한 혈관의 기계적폐쇄와 유리지방산의 물리화학적기전 두 가지로 대별되고 있다.

지방색전증을 야기하는 지방의 생성에 대해서 1924년 Gauss는(10) 지방생성의 기계적, 혈관외 생성이론을 강조하였고, 1927년 Lehman과 Moore는(11) 물리화학적 또는 혈관내 생성이론을 제안하였다. 폐지방색전증의 초기기술에서는 지방이 외상을 받거나 골절된 뼈의 골수로부터 기원한다고 믿었으며, 실제로 유리지방은 지방세포의 파괴에 의해 유리되며, 외상 후 골수의 압력이나 손상부위에서 간질의 압력이 정맥압보다 높아졌을 때 지방구는 찢어진 정맥을 통해 혈관내로 밀려들게 되어 이에 의해 지방색전증이 일어난다고 설명하였다(10, 12-14). 손상 후 폐내에서 지방구와 골수조직이 함께 관찰되며, 이것이 지방색전증이 기계적폐색에 의해 발생한다는 것을 지적하는 증거였다.

본 연구에서는 골수를 채취하여 직접 정맥내로 재주입하여 지방색전증을 유도하였고, 조직 소견에서도 역시 지방구와 골

수내에 존재하는 거핵구가 혈관내에서 관찰되었다. 그러나 손상에 의한 골수내지방의 혈관내 유출만으로 지방생성과정을 완전하게 설명할 수 없는 경우가 있다. 외상을 받지 않았는데도 부검에서 폐내지방이 발견된다든지, 췌장염, 화상, 패혈증 등의 상황에서 지방색전증이 나타나는 경우가 그 예이며, 이와 같은 경우 병인을 설명하는 것이 유리지방산의 물리화학적 또는 혈관내 생성이론이다.

혈관내 생성 이론에 따르면 색전을 일으키는 지방은 골수가 아닌 순환혈액의 지방에서 유도되고, 손상시 스트레스에 대한 급성대사성반응이 혈장내생리적유제(physiologic emulsion)를 변화시키고(15), 정상 chylomicrons(직경 1 μm이하)은 합쳐져 폐모세혈관을 막을만한 10-40 μm의 지방구를 형성하게 된다는 것이다(16).

앞서 언급한 두 가지 기전에 의해 발생한 지방이 혈관의 지방색전을 일으키고, 폐세포에서 생성된 지방분해효소(lipase)에 의해 중성지방이 가수분해되어 유리지방산이 생성된다. 유리지방산은 폐와 순환계, 뇌 등에서 화학적염증반응을 일으킨다. 이는 수상 후 2-3일 후에 나타나며, 이 염증반응의 결과로 폐에 미만성혈관염이 생기고 계면활성제의 소실이나 국소적 부종이 야기되어 임상증상이 나타나는 것으로 알려져 있다. 이러한 유리지방산 독성이론의 근거는 손상 후 혈관염이나 폐렴에 연관된 증상발현사이에 잠복기가 있으며(17), 이러한 지연은 색전을 일으킨 지방이 대사되어 유리지방산이 되는데 시간이 필요하다는 것과 일치한다(9). 이와 같은 지방산의 폐독성은 본 실험에서도 1일과 3일의 병리학적소견에서 동일하게 관찰되며 염증반응이 지방색전이 있는 혈관을 중심으로 나타나, 혈관주위에만 국한된 경우에는 CT상 결절성병변을 야기하며, 염증이 심해져 폐조직으로 염증과 출혈성폐부종이 나타난 경우 CT소견에서 간유리음영과 폐경결로 나타났다. 본 연구에서도 유리지방산에 의한 폐의 염증반응은 시술 직후의 병리 및 CT소견에서 나타나지 않고, 1일 이후에 나타나 기존의 잠복기에 대한 설명과 일치하였다.

임상적으로 폐지방색전증의 증상이 있더라도 초기의 경우나 초기 이후에도 경한 경우에는 단순흉부X선촬영에서는 정상소견이며, 심한 경우에도 초기소견은 대개 정상이며 단순흉부X선촬영에서 이상소견은 72시간 이후에 변화가 나타나는 것으로 알려져 있다(4). 이로 인해 폐지방색전증의 조기진단은 임상소견에 의존하여 이루어졌으며 상대적으로 방사선학검사의 역할은 미약하였다. 그러나 본 연구에서 골수정맥주입 후 1시간 내에 얻은 초기폐지방색전증의 흉부CT에서 폐변연부미만성저감쇄, 혈관주변간유리음영 및 근위부폐동맥확장의 세 가지 소견을 비교적 높은 빈도에서 관찰할 수 있어 조기 CT촬영이 진단에 유용하리라 생각한다. 폐변연부미만성저감쇄는 색전이 직접 작은 폐동맥을 막아 변연부의 혈류가 감소되어 나타나는 것으로 보이며, 이와 함께 간접적인 기전으로 색전에 의한 폐산소교환의 감소로 유발되는 저산소증이 폐모세혈관과 기관지를 수축시켜 관류장애와 공기축적을 야기함으로서 나타나는 것으로 생각된다.

그리고, 스트레스 상황이나 지방색전증 환자에서 손상에 대한 스트레스와 지방색전에 의해 유발되는 혈소판의 응집과 혈소판 분해에 의해 나오는 세로토닌 등의 혈소판아민이나, 골절부위에서 유리되는 혈관활성아민(vasoactive amines), 폐실질의 세포로부터 유리되는 히스타민 등과 같은 물질의 매개에 의해 혈관경축과 기도경축을 야기하는 것으로 알려져 있으며(12), 폐동맥의 단순한 기계적폐쇄와 함께 저산소증과 저혈류에 기여하게 되어 폐변연부미만성저감쇄를 야기하는 기전일 것으로 생각된다.

근위부폐동맥확장은 원위부폐혈관의 폐쇄에 의한 근위부폐동맥의 반응성충혈 및 주변결합조직의 부종에 의해 나타난 것으로 생각된다. 이러한 소견들은 임상 예에서는 보고된 바 없으나 초기폐지방색전증의 흉부CT의 예가 드물고 단순촬영상에서는 쉽게 나타나지 않은 것이 그 이유였을 것으로 생각된다. 초기소견들은 대부분 시술 한 시간 내에 나타났고 1일 추적검사에서는 전 예에서 호전을 보여 미약하게 남아있었으나 여전히 높은 빈도로 관찰되어, 폐지방색전증 초기의 중요한 CT소견이며, 조기진단의 기준으로서 유용한 소견으로 생각된다.

1일과 3일 추적흉부CT에서 보였던 간유리음영과 폐경결 그리고 국소적인 폐결절의 소견은 이전에 기술되었던 폐지방색전증의 단순흉부촬영소견인 양측성미만성폐음영 및 국소적반점상음영(4-7, 18)과 1예의 증례보고에서의 소견인 광범위한 양측성폐경결과 불분명한 경계의 다발성결절의 CT소견(8)과 일치하였으나 병리소견에서는 약간의 차이를 보였다. 폐지방색전증의 병리학적소견은 폐부종과 폐포내출혈이 함께 나타나는 출혈성폐부종에 의하며(4-6, 18, 19), 이는 지방색전에 의한 허혈과 지방분해의 부산물인 유리지방산의 독성효과에 의한 혈관내피의 혈관염과 누출혈관증후군(leaky vessel syndrome)으로 인해 이차적으로 나타나는 것으로 알려져 있으며, 올레인산을 주입한 동물실험에서 밝혀졌다(5, 19). 병리학적소견상 폐지방색전증에서 지방구는 작은 혈관내만이 아니라 간질과 폐포내에서도 보이며 지방을 탐식한 대식세포도 확인할 수 있으며, 혈관내혈전이나 폐포유리막형성, 출혈성부종에 동반된 무기폐가 넓게 분포한다고 알려져 왔으며, 부종, 모세혈관울혈, 폐포중격내의 다핵백혈구의 침착이 주된 소견으로 알려져 왔다(4, 5, 19). 단순촬영소견과 병리학적소견과의 연관성에 대한 문헌에서 불명확한 경계를 가지는 반점상병변이 조직학적으로 국소적출혈이나 무기폐, 폐포내부종 또는 경색에 의한 것으로 보고하였으나(9) 본 연구의 결과에서 폐결절 또는 반점은 흉부CT에서는 혈관주행을 따라 나타났고, 병리소견에서는 지방색전이 있는 작은 혈관주변의 염증반응과 일치하였다. 폐경결과 간유리음영의 흉부CT소견은 병리 소견상 염증 및 출혈성부종의 소견을 보인 폐경결로 그 심한 정도에 따라 폐경결 및 간유리음영으로 나타나며, 이 두 가지 소견은 서로 변화하는 양상으로 나타났다. 폐결절과 폐음영과의 연관성은 아주 밀접하여 흉부CT소견에서 폐음영 내에 결절들이 발견되고 병리소견에서도 폐경결 내에서 동맥주변에 염증이 나타나 아마도 동맥주변에 국한된 염증이 폐결절로 나타나며, 더 진행하여 염증이 주변폐포로 파급되어 심해지거나 여러 개의 폐결절이 융합하여 폐경결이 나타나는 것으로 추정할 수 있다. 출혈성폐부종은

폐경결의 부위와 일치하여 나타나고 폐결절부위에서는 출혈성 폐부종이 나타나지 않으며, 비록 염증에 의한 폐경결이 심하더라도 1일에는 나타나지 않으며, 3일 후에 나타나는 것으로 보아 국소적 또는 미만성염증반응이 우선하고 이후에 출혈성폐부종이 따르는 것으로 생각된다. CT에서 간유리음영 및 폐경결은 병리조직 소견상 1일에는 염증만의 폐경결에 의하며, 3일 후에는 염증과 출혈성폐부종이 함께 동반된 폐경결과 일치한다. 출혈성폐부종의 정도는 다양하여, 소량만이 폐포내에서 관찰되는 경우와 주기관지까지 출혈이 있는 경우까지 있었다.

7일 후 추적검사에서 대부분의 소견이 호전되었으며, 병리소견에서도 경도의 울혈을 제외하고는 이상 소견을 관찰할 수 없었다. 이는 이전의 문헌 보고에서 2일에서 14일 사이(평균 7일)에 폐지방색전증이 호전된다는 것과 일치하는 것이다(6). 지방색전증에서 전자현미경상 폐포-모세혈관막의 파괴와 제 1, 2 형 폐세포의 광범위한 세포독성효과가 나타나는데, 손상된 폐세포는 신속한 재생과 치환을 하며, 손상정도가 심하지 않는 한 인지질로 감싸진 폐포면도 수일 내에 회복되는 것으로 알려져 있으며(12), 본 연구에서는 7일 후 추적검사에서 모두 호전을 보였으나, 문헌 보고에 따르면 심하게 진행한 경우 성인호흡곤란증후군의 형태가 나타나기도 하는 것으로 알려져 있다(9).

본 연구에서 폐결절과 폐음영은 주로 변연부에 나타나는 경향이 있었을 뿐 특별한 분포의 차이는 없었다. 이전의 보고에서는 폐지방색전증의 병변은 국소화되는 경향이 있으며 분포는 다양하며, 이는 아마도 지방색전의 비균질한 분포에 의해 나타나는 것으로 추측되며, 또 다른 보고에서는 폐기저부에 주로 병변이 분포하는 경향에 대해 보고하며 이는 하대정맥을 통해 올라오는 혈류가 폐하엽으로 분포하는 혈역학적인 이유로 설명하였다(4-7, 18). 그러나 본 실험에서는 귀정맥을 통하여 상대정맥을 통해 골수를 유입되도록 하였으므로 사람에게서 나타나는 폐지방색전증의 분포와는 다를 것으로 생각된다.

결론적으로 가토에서 자가골수의 정맥주입으로 유발한 폐지방색전증의 CT소견은 발생직후에는 폐변연부미만성저감쇄, 혈관주변간유리음영 그리고 근위부폐동맥확장이 나타나며, 1일에는 발생직후의 소견이 많은 빈도에서 남아 있고 이에 부가하여 폐결절, 폐음영증가(간유리음영, 폐경결)의 소견이 나타난다. 폐결절과 폐음영증가는 3일 추적 CT에서 보다 심해지는 양상으로 나타나고, 7일후에는 대부분 호전을 보였다. 상기한 CT소견을 병리학적소견과 연관지어보면, 변연부미만성저감쇄는 변연부폐동맥 및 모세혈관의 색전에 의한 폐색과 저산소증에서 유발된 폐혈관경축에 의한 혈류감소나 기관지경축에 의한 공기축적에 의한 것으로 생각되며, 혈관주변간유리음영은 병리학적으로 큰 폐동맥주변에 위치한 폐포벽모세혈관의 심한 울혈에 의하며, 근위부폐동맥확장은 병리학적으로 동맥의 주변조직의 부종과 원위부동맥폐쇄에 의한 수동적 울혈에 의해 나타나는 소견이었고, 폐결절은 동맥주변에 국한된 염증에 의하며, 폐음영증가는 1일에는 주로 폐실질의 염증에 의한 폐경결에 의하고, 3 일 후에는 염증에 의한 폐경결과 출혈성 폐부종에 의한 것이었다. 폐지방색전증은 다양한 흉부CT소견과 병리학적소견을 보이며 역동적인 시간에 따른 변화를 보인다. 특히 폐지방색전증 유발 직후에 나타나는 폐변연부와 폐동맥과 동맥주변부의 폐실질의 변화를 이해하고, 관찰하는 것은 폐지방색전증의 조기진단에 참고가 될 수 있는 기초자료로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Serota ML, Boushey HA, Warnock DG, et al. Fat embolism syndrome. *West J Med* 1984;141:501-505
2. Evarts CM. The fat embolism syndrome: a review. *Surg Clin North Am* 1970;50:493-507
3. LeQuire VS, Shapiro JL, LeQuire CB, Cobb CA, Fleet WF. A study of the pathogenesis of fat embolism based on human necropsy material and animal experiments *Am J Pathol* 1959;35:999-1015
4. Feldman F, Ellis K, Green WM. The fat embolism syndrome. *Radiology* 1975;114:535-542
5. Berrigan TJ, Carsky EW, Heitzman ER. Fat embolism. *AJR* 1966;96:967-971
6. Maruyama Y, Little JB. Roentgen manifestations of traumatic pulmonary fat embolism. *Radiology* 1962;79:945-952
7. Peltier LF, Collins JA, Evarts CM, Sevitt S. Fat embolism. *Arch Surg* 1974;109:12-16
8. 김경석, 김영통, 김일영. 지방색전증후군의폐병변의 CT소견: 1예 보고. *대한방사선의학회지*1997;36:999-1001
9. Batra P. The fat embolism syndrome. *J Thorac Imaging* 1987;2:12-17
10. Gauss H. The pathology of fat embolism. *Arch Surg* 1924;9:593-605
11. Lehman EP, Moore RM. Fat embolism. *Arch Surg* 1927;14:621-662
12. Peltier LF. Fat embolism: a current concept. *Clin Orthop* 1969;66: 241-253
13. Morton KS, Kendall MJ. Fat embolism: its production and source of fat. *Can J Surg* 1965;8:214-220
14. Raffer PK, Montemurno R, Scudese V et al. Experimental production and recovery of pulmonary fat emboli in dogs-origin of fats. *Surg Forum* 1971;22:446-448
15. Johnson SR, Svanborg A. Investigations with regard to the pathogenesis of so-called fat embolism; serum lipids and tissue esterase activity and the frequency of so-called fat embolism in soft tissue trauma and fractures. *Ann Surg* 1956;144:145-151
16. Baker PL, Pazell JA, Peltier LF. Free fatty acids, catecholamines and arterial hypoxia in patients with fat embolism. *J Trauma* 1971;12:1026-1030
17. Moylan JA, Birnbaum M, Katz A, Everson MA. Fat embolism syndrome. *J Trauma* 1976;16:341-347
18. Scuderi CS. Fat embolism: clinical and experimental study. *Surg Gynec Obst* 1941;72:732-746
19. King EG, Wagner WW, Ashbaugh DG, Latham LP, Halsey DR. Alternations in pulmonary microanatomy after fat embolism. in vivo observations via thoracic window of the oleic acid-embolized canine lung. *Chest* 1971;59:524-530

대한방사선의학회지 1999;41:303-311

J Korean Radiol Soc 1999;41:303-311

Pulmonary Fat Embolism Induced Intravenous Injection of Autologous Bone Marrow in Rabbit : CT and Pathologic Correlation[1]

Seong Jin Park, M.D., Dong Wook Sung, M.D., Yang Hyun Jun, M.D., Joo Hyung Oh, M.D., Young Tae Ko, M.D., Joo Hee Lee, M.D[2]. Yup Yoon, M.D.

[1]*Department of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Kyung Hee University*
[2]*Department of Anatomic Pathology, College of Medicine, Kyung Hee University*

Purpose : To evaluate the correlation between CT and pathologic findings of pulmonary fat embolism in rabbits.
Materials and Methods : In 16 rabbits, pulmonary fat embolism was induced by intravenous injection of autologous bone marrow(mean 3.3 mL). Chest CT scans were obtained immediately(within 1 hour), and 1, 3, and 7 days after embolization. The rabbits were divided into four groups. Group 1 underwent CT scanning immediately after embolization, group 2 immediately and 1 day after embolization, group 3 immediately, 1 day and 3 days after embolization, group 4 immediately, 1 day, 3 days and 7 days after embolization. Pathologic specimens were obtained immediately after the last CT scan.
Results : The earliest CT findings of pulmonary fat embolism in rabbits were peripheral lung lucency(16/16, 100 %), perivascular ground-glass (12/16, 75.0 %) and enlargement of the central pulmonary artery(11/16, 68.8 %). Pathologically, perivascular ground-glass opacity correlated with extensive perivascular alveolar congestion and enlargement of the central pulmonary artery correlated with perivascular connective tissue edema and reactive pulmonary arterial engorgement. Peripheral lung lucency was probably caused by embolic occlusion of the pulmonary artery and decreased perfusion and air trapping induced by arterial and bronchial spasm associated with hypoxia. CT scans obtained 1 and 3 days after embolization showed nodules and patchy ground-glass opacity and consolidation. Aggregation of nodules resulted in patch opacities. Pathologically, pulmonary nodules correlated with focal inflammation surrounding an artery and parenchymal opacity correlated with parenchymal consolidation and hemorrhagic edema. CT scans and pathologic specimens obtained 7 days after embolization showed improvement of parenchymal lung abnormalities.
Conclusion : Pulmonary fat embolism in rabbits show CT and pathologic findings which vary with dynamic change. Typical earliest findings of pulmonary fat embolism were peripheral lung lucency, perivascular ground-glass opacity and enlargement of the central pulmonary artery.

Index words : Animals
Lung, CT
Embolism, fat

Address reprint requests to : Seong Jin Park, M.D., Department of Radiology, College of Medicine, Kyung Hee University
#1 Hoeki-dong, Dongdaemun-gu, Seoul, Korea.
Tel. 82-2-958-8625 Fax. 82-2-968-0787