



Amniotic Fluid Embolism: Maternal Disseminated Intravascular Coagulation, Cardiovascular Collapse, and Acute Hypoxic Cases Shortly after Delivery

Eun Ae Jo, MD,
Su Keong Jung, MD,
Jung Hoon Lee, MD,
Jeong Ok Kim, MD,
Heaong Eun Choi, MD,
Hae Sun Joo, MD,
Hoa Yeon Choi, MD,
Shin A Jang, MD,
Sung Ook Hwang, MD, PhD,
Soo Ran Choi, MD, PhD

Department of Obstetrics and
Gynecology, Inha University
Hospital, Inha University College of
Medicine, Incheon, Korea

Received: 26 August 2017
Revised: 23 October 2017
Accepted: 3 December 2017

Correspondence to

Soo Ran Choi, MD, PhD
Department of Obstetrics and
Gynecology, Inha University Hospital,
Inha University College of Medicine,
27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon
22332, Korea

Tel: +82-32-890-3501
Fax: +82-32-890-2274
E-mail: csran@inha.ac.kr

Copyright© 2018 by The Korean Society
of Perinatology

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Com-
mons Attribution Non-Commercial
License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits
unrestricted non-commercial use,
distribution, and reproduction in any
medium, provided that the original work
is properly cited.

Amniotic fluid embolism (AFE) is a fatal disease in only pregnant woman during labor and delivery. The pathologic findings that have demonstrated fetal squamous cells in the pulmonary circulation are no more specific. Then, clinically characteristic signs and symptoms, such as cardiovascular collapse, acute hypoxia, disseminated intravascular coagulation, mental change and laboratory findings are the key points for diagnosis. Having a doubt on those sign and symptoms is the beginning of diagnosis and promptly multidisciplinary management is required. Korean National Registry for AFE must be established and we have to find out the diagnostic criteria, possible etiology, pathophysiology, management and treatment for AFE.

Key Words: Pregnancy, Amniotic fluid embolism, Shock, Disseminated intravascular coagulation, Hypoxia

서론

양수색전증은 매우 드물지만, 임신과 분만진통 중 발생하여 급격히 진행되는 가장 치명적인 상황이다. 급성 호흡곤란, 심혈관허탈, 파종혈관내 응고 그리고 의식변화와 같은 특징적인 임상 증상과 징후를 기반으로 진단할 수 있지만, 반드시 감별 진단이 필요하며, 아직까지 전 세계적으로 합의된 명확한 진단기준은 없다.¹ 또한 양수색전증의 원인과 병태생리도 확실히 밝혀지지 않았다.² 환자의 증상과 징후 그리고 여러 검사들에서 양수색전증을 의심하는 것이 진단의 시작이며, 다학제적 진료와 치료에 가장 중요하다.¹ 임상 증상과 징후 그리고 혈액검사로 진단한 양수색전증 두 예의 임상 경과 그리고 최근 제시되고 있는 양수색전증의 병태생리, 증상과 징후, 진단기준, 관리와 치료를 같이 알아보았다.

증례

1. 증례 1

나이: 31세

주소: 암갈색 소변, 깊은 졸린 정신상태, 자극과민(irritable)

산과력: 1-0-0-1

과거력 및 가족력: 특이사항 없음

현병력: 정기적인 산전진찰에서 특이 소견이 없었던 만삭 초임부로, 규칙적인 진통이 있어서 다니던 산부인과에서 분만진통을 진행하였다. 자궁경부 개대 후 태아 하강이 잘 이루어지지 않아 응급제왕절개술을 시행하여 건강한 남아를 분만하였다. 제왕절개술이 마무리 되어갈 때, 암갈색 소변 배출, 수술 종료 후 자극과민과 깊은 졸린 정신상태를 보여 파종혈관

내응고 의심 하에 전원되었다. 전원 전 병원에서 출혈은 많지 않았고, 수혈은 시행하지 않았다. 제왕절개 분만 시작부터 응급실 도착까지 걸린 시간은 2시간 이내였다.

진찰 소견: 응급실 도착 당시 혈압 131/111 mmHg, 맥박 150회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.6°C, 동맥혈가스분석에서 pH 7.21였다. 깊은 졸린 정신상태와 자극과민 상태를 보였다. 자궁이완은 관찰되지 않았으며, 질 출혈은 많지 않고 보통 수준이었다. 복부 초음파검사에서 자궁내 잔류태반이나 잔류혈종 소견은 없었다. 이후 약간의 자궁이완 소견이 있어 자궁수축제를 사용하였다. 산소포화도가 80%까지 감소하여 기관삽관을 시행하였다. 암갈색 소변에 대해 비뇨기계 협진 하에 방광과 요관 등 비뇨기계 손상 여부 확인을 위하여 골반 전산화단층촬영(computed tomography)을 시행하였으나, 손상 소견은 없었다.

검사 소견: 내원 당시 혈액검사에서 혈색소(Hb) 7.0 g/dL, 적혈구용적률(Hct) 19.5%, 백혈구 23,780/mm³, 혈소판 204,000/mm³, 혈액응고 관련 검사에서 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT) 16.37 international normalized ratio (INR) (정상 0.85-1.30), activated partial thromboplastin time (aPTT) 112.6초(정상 29.0-44.0), fibrinogen <50 mg/dL (정상 200-400), D-dimer >60 µg/mL (정상 0.00-0.50), antithrombin III 38% (정상 80-120%)였다. 간기능검사에서 빌리루빈 1.7 mg/dL (정상 0.1-1.3), 간효소 aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) 80/14 IU/L (정상 7-38/4-43), 알부민 1.4 g/dL (정상 3.1-5.2), 콜레스테롤은 111 mg/dL (정상 0-200)였다. 혈액형은 B형과 Rh 양성이었으나, 수혈을 위하여 시행한 항체검사에서 ABO와 Rh 외 항체검사에서 양성 소견이 있어서 적합한 혈액을 찾아 농축적혈구와 신선냉동혈장 수혈을 시작하였다.

치료 및 경과: 즉각적으로 중환자실로 옮겨 다학제 지지요법을 시행하였다. 동맥혈가스분석 pH는 7.25, 6.9, 6.8 수준을 보였으며, 농축적혈구 13단위와 신선냉동혈장 11단위 수혈에도 Hb/Hct은 8.3/8.0 g/dL, 혈소판 80,000/mm³로 감소 소견을 보였다. 지속적으로 자궁수축제 사용과 자궁내 부풀린 풍선을 삽입하였고, 일반적인 소량의 질출혈만 있었다. 이후에도 지속적으로 농축적혈구 12단위, 신선냉동혈장 6단위와 농축 혈소판 8단위 수혈을 시행하였다. 혈압 64/48 mmHg, 맥박은 최대 201회/분까지, 체온은 최대 41.2°C까지 상승하였다. 인공호흡기 치료와 강심제 등 약물요법을 사용하였다. 내원 5시간 정도 경과 후 질 출혈이 증가하는 소견을 보여 출혈로 인한 환자 상태와 파종혈관내응고 악화 예방을 위하여 자궁동맥혈전술을 시행하였다. 내원 8시간 정도 경과 후 소변 색은 맑아졌다. 내원 9시간 경과 후 심장내과에 전과되어 적극적인 약물요법과 지지요

법을 시행하였으나, 내원 17시간 30분 경과 후 심정지로 심폐소생술 시행과 체외막산소공급(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 치료를 시작하였다. 이후 보호자가 타 병원으로 전원을 위하여 전원하였다. 한 달 정도 후 회복하여 퇴원하였으며, 6개월 이전 기억상실과 좌측 하지 무릎 이하 감각 저하와 운동장애가 있어서 물리치료 중이다.

본 증례의 양수색전증 진단을 위한 감별진단으로, 첫째, 임신성 급성 지방간과 HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelets) 증후군, 혈압 상승과 단백뇨 같은 자간전증의 소견이 없었고, 간효소의 AST와 빌리루빈이 약간 상승하였으나 이후 감소 소견을 보여 감별할 수 있다. 둘째, 수혈 부작용과 심한 출혈에 의한 변화, 전원 전 병원에서 제왕절개 수술 시행 중 심각한 출혈이 없었고, 수혈도 시행하지 않았다. 응급실 내원 후 처음 수혈을 시작하였으며, 이후 어떠한 수혈 부작용도 관찰되지 않았다. 셋째, 조영제 부작용, 응급실 내원 당시부터 깊은 졸린 정신상태와 자극과민 상태였고, 산소포화도가 감소하여 기관삽관을 시행하였으며, 골반 전산화단층촬영 전후에 환자 상태의 변화는 없었으며, 두드러기 등의 조영제 부작용 증세도 없었다.

이 증례는 응급제왕절개술 중에 파종혈관내 응고 상태를 의심하여 전원된 예로 질 출혈은 많지 않았고, 갑자기 의식저하와 저산소증을 보이며, 파종혈관내 응고에 의한 혈액응고병이 시작되어 심각한 심혈관허탈 상태를 보인 양수색전증 예다.

2. 증례 2

나이: 35세

주소: 심정지, 혼수 정신상태, 자궁출혈

산과력: 1-0-0-1

과거력 및 가족력: 특이사항 없음

현병력: 산전진찰에서 특이 소견이 없었던 만삭 임신부로, 규칙적인 분만진통이 있어서 다니던 산부인과를 방문하여 분만진통을 진행하였다. 자궁경부 완전 개대 후 태아 하강이 잘 이루어지지 않고, 태아가사 소견이 있어서 응급제왕절개술을 시행하여 남아를 분만하였다. 수술 중 자궁수축은 잘 되었고, 신생아는 정상적이고 특별한 문제는 없었다. 제왕절개술 직후 회복실에서 갑자기 발생한 혈압 하강, 기면과 혼미 사이의 의식상태 저하와 자궁에서 출혈이 있어서 응급실로 전원되었다. 전원 과정 중 구급차에서 심정지가 발생하여 심폐소생술을 시행하면서 응급실에 도착하였다. 제왕절개분만 시작부터 응급실 도착까지 걸린 시간은 약 2시간 정도였다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압 0/0 mmHg와 맥박 0회/분으로 심정지 상태였고, 호흡 0회/분, 체온 36.1°C였으며, 양측 동공은

확장되어있고 빛 반응이 없었다. 즉각적으로 심폐소생술을 시행하였고, 2분 후, 혈압 133/85 mmHg, 맥박 130-180회/분, 호흡 18회/분, 체온은 34.7°C였다.

검사 소견: 내원 당시 혈액검사에서 Hb 4.2 g/dL, Hct 13.3%, 백혈구 34,090/mm³, 혈소판 109,000/mm³, PT 24.1 INR, aPTT >180.0초, fibrinogen <50 mg/dL, D-dimer >30.80 µg/mL, antithrombin III 9%였다. 동맥혈가스분석에서 pH는 6.92였고, 이후 pH 6.9, 7.11, 7.27 수준을 보였다. 간기능검사에서 간효소 AST/ALT 37/17 IU/L, 빌리루빈 0.3 mg/dL, 알부민 1.1 g/dL, 콜레스테롤은 79 mg/dL였다.

치료 및 경과: 농축적혈구와 신선냉동혈장 수혈을 시작하였고, Hb 8.4 g/dL, Hct 27.5%, 혈소판 65,000/mm³로 회복하였다. 자궁수축제와 자궁 저 마사지에 불구하고 지속적으로 자궁출혈이 있어서 자궁동맥혈전술을 시행하였다. 심초음파검사서 우심실부전 소견이 있었고, 뇌 전산촬영에서 저산소 뇌 손상 소견을 보였다. 이후 정신상태가 회복되지 않고 저산소 뇌 손상 상태가 지속되고, 자가 호흡이 없어 인공호흡기를 사용하면 서 치료 중에 있다.

본 증례의 양수색전증 진단을 위한 감별진단으로, 산후 자궁이완증 출혈에 의한 변화, 일반적으로 자궁이완으로 출혈이 증가하면 혈압이 하강하고 의식상태 저하로 진행되지만, 본 예는 수술 후 동시 다발적으로 혈압 하강과 기면과 혼미 사이의 의식상태 저하 그리고 제왕절개술 중 잘 수축되었던 자궁에서 갑자기 출혈이 발생하면서 곧바로 심정지가 발생하여 감별할 수 있다.

이 증례는 응급실 내원 당시 다량의 질 출혈 소견이 있어서 처음에 자궁이완증에 의한 것으로 생각될 수 있었지만, 응급제왕절개술 직후 갑자기 동시다발적으로 발생한 저혈압, 저산소증, 심정지, 자궁출혈, 파종혈관내 응고로 인한 혈액응고병 상태를 보인 심각한 양수색전증 예다.

고찰

1. 양수색전증의 진단 역사

약 100년 전, 1926년 Meyer가 처음으로 Brazillian Medical Journal에 양수색전증의 첫 사례를 보고하였다.³ 이후 1941년, 병리과 의사인 Steiner와 Luschbaugh는 다양한 임상적 징후와 특징을 보이면서 설명할 수 없는 산과적 쇼크로 사망한 임산부의 부검 결과에서 특이하게 양수에 존재하는 태아 기원으로 추정되는 편평상피세포와 점액소 그리고 조직 파편들이 모체 폐동맥 혈관에 존재하고, 이것이 주된 사인으로 판단하여 “양수에

의한 폐색전”이라고 명명하였다.⁴ 이때부터 “양수색전증(amniotic fluid embolism)”이라는 진단용어를 사용하게 되었다. 1969년, Liban과 Raz는 양수색전증으로 사망하였다고 의심되는 임산부들의 신장, 간, 비장, 췌장, 뇌 조직에도 태아 기원세포와 그 파편들이 존재하고 있음을 보고하였다.⁵ Steiner와 Luschbaugh가 기술한 질병 특유의 폐 조직검사 결과를 갖는 ‘양수색전증’이라는 진단 용어는 이후 40여 년 동안 변하지 않고 사용되어 왔고, 이 기간 동안 수많은 사례들의 중요한 임상적 징후들은 무시되었으며, 오직 부검에서 폐동맥에 태아 기원세포와 그 파편들의 존재만으로 양수색전증이라고 진단되고 보고되어 왔다. 하지만 이들 중 폐혈증이나 미쳐 진단되지 않은 자궁과 열에 의한 출혈로 사망한 경우에도, 단지 모체 폐조직 병리학적 검사 결과만으로 양수색전증에 의한 사망으로 분류되어 있다는 것이 비판적인 재검토에서 밝혀졌다.⁶⁻⁸

1980년대 중반, 폐동맥에 삽입하는 Swan-Ganz 카테터가 중환자 치료에 도입되면서 폐동맥에서 조직 검체를 쉽게 얻을 수 있게 되었고, 양수색전증과 전혀 상관 없는 임신 여성의 폐동맥 조직병리검사에서 양수색전증과 동일한 태아 기원 세포와 그 파편들이 존재한다는 것을 알게 되었다.⁷ 이 결과는 태아 기원세포와 그 파편들이 양수색전증의 직접적인 원인이 아닐 수 있고, 무해하다는 것을 보여 주었으며, 1941년 이후 40여 년 동안 모체 폐동맥의 병리학적 검사 결과에만 의존하여 진단된 양수색전증 사례들의 타당성에 의구심을 갖게 하였다. 이후, 모체-태아 관계에 대한 과학적이고 생리학인 연구의 발전과 양수색전증으로 사망한 여성의 등록과 분석이 이뤄지면서, 이전 발병원인에 대한 가설을 기각하는 새로운 연구 결과들이 제시되고 있다.

2. 병태생리

양수색전증은 발생 빈도가 매우 낮고 급작스런 발병과 진행되는 특성 때문에, 어떤 임신부에서 또는 어떤 임신 상태에서 특이적으로 양수색전증이 발생하는지 아직까지 정확한 병태생리를 알지 못한다. 초기에 양수색전증은 임산부 폐혈관에 양수내 존재하는 태아편평상피세포, 태아기름막(vernix), 점액, 배냇습털(lanugo)들이 존재하고, 이 물질들이 혈관 내에서 독성물질로 작용하여, 호흡곤란, 심혈관허탈, 혈관내 응고장애로 다량의 출혈과 같은 증상을 보인다고 하였다.⁴ 이후, 1995년 Clark은 양수색전증은 심각한 폐혈증과 анафилакти시스와 비슷한 임상적 특징을 갖고 있으며, 비정상적인 내부 매개체의 분비와 관련되어 있다고 판단하여, 임상적 특징과 병태생리학적 관점에서 “임신 중 анафилакти시스모양증후군(anaphylactoid syndrome of pregnancy)”이라고 하였으나,⁹ 널리 받아들여지지 않았다. 또한, 양수는 그 자체로 무해하고, 본질적으로 양수색전증의 병태생리

는 색전에 의한 것이 아니라고 하였다.⁹

최근에는 분만과 진통 중에 모체와 태아 사이의 생리적 장벽이 갈라지면서 모체 순환으로 양수가 유입될 수 있으며, 양수내 존재하는 전염증성 매개체(proinflammatory mediators), 즉 leukotrienes, prostaglandins, 혈관활성 물질들(vasoactive substances)이 비정상적으로 활성화되고, 결과적으로 전신적 염증성 반응증후군(systemic inflammatory response syndrome)과 비슷한 소견을 보인다고 제시하였다.¹⁰ Benson¹¹은 양수색전증 환자 혈청에서 C3, C4 수치 감소를 관찰하여 유입된 외부 항원에 대해 보체계가 활성화되는 독특한 면역학적 반응이라고 하였다. 또한 Romero 등¹²은 증상이 나타나기 전에 모성 혈장내 tumor necrosis factor- α (TNF- α)가 증가하고, 감염과 전신적 염증이 양수색전증의 기전일 수 있다고 제시하였다.

양수색전증의 특징적 증상에 대해 가능한 병태생리를 살펴보면, 첫째, 파종혈관내 응고에 의한 혈액응고병은 모체 순환으로 들어간 양수는 혈소판 응고를 유도하고, 혈소판 인자 III을 분비하며 혈액응고인자 X를 활성화시킨다. 또한 양수는 그 자체로 조직인자(tissue factor)의 원천이 되어 혈관내 혈액응고 연쇄반응을 시작하게 하거나, 태반영양막이 트롬보플라스틴과 비슷한 효과를 나타내기 때문이다.¹³ 하지만 이러한 전응고인자들(procoagulants)이 직접적으로 모체 순환에 영향을 주지 않고, 보체(complement) 활성화의 이차적 결과라고 제시하기도 하였다.^{13,14} 결과적으로 파종혈관내 응고가 발생하고 급성으로 심각한 혈액응고병이 발생하게 된다.

둘째, 심혈관허탈은 양수색전증 발생 30분 이내에 폐혈관 저항증가와 우측 심실부전이 일시적으로 나타나고, 1시간 정도 경과 후 모든 양수색전증에서 나타나는 좌측 심실부전 소견을 경식도 심장 초음파를 이용한 검사에서 확인할 수 있다.¹⁵ 또한, 직접적인 심장 근육의 운동이 억제되고, 심근 저산소증이 초래되어 결국 심정지 혹은 심근경색의 결과가 발생한다.⁷

셋째, 급성 호흡곤란은 저산소증과 같은 폐 증상으로 초기에 폐혈관의 심각한 수축으로 호흡-관류의 심각한 불일치(ventilation-perfusion mismatching)에 의한 셉트(shunt) 때문에 발생할 수 있고,¹³ 이후 급성 호흡부전증후군(acute respiratory distress syndrome)과 같은 상태의 폐 손상이 발생한다.

3. 발생 빈도

일반적인 임신부에서 양수색전증의 빈도는 매우 드물지만, 진통과 분만 중 전혀 예측하지 않은 심혈관허탈에 의해 사망한 임신부에서는 흔하다. 빈도는 미국에서는 12,953분만 당 1건, 영국에서는 56,500분만 당 1건으로 보고되고 있다.¹⁶ 사망률은 11-44%로 다양하다. 이러한 차이는 보고된 환자들의 임상적

진단기준이 다양하고, 표준화된 진단검사가 없고, 다른 산과적 합병증, 즉 산후출혈에 의한 쇼크 등과 중복될 수도 있고, 의무기록을 자세히 검토하여 감별 진단한 것이 아니기 때문이다.

4. 임상 증상

임상 증상은 한결같이 동일하지 않다. 발생 시기는 미국의 양수색전증 국가등록사업 결과에서, 진통 중에 70%, 질식분만 후 11%, 제왕절개 분만 중 19%가 발생한다고 보고하였다.¹⁶ 드물게 계류유산에 의한 소파술 시행 중에도 발생할 수도 있다.¹⁷

양수색전증의 발생 초기 증상과 징후들은 갑자기 저혈압, 짧은 호흡과 호흡곤란, 청색증, 입에서 거품이 나오고, 기침, 불안과 동요, 자궁수축부전, 자궁의 태반 부착 부위와 절개면과 정맥주사 자리에서 출혈, 태아곤란과 심각한 증상으로는 혼수상태와 같은 의식변화, 발작, 심정지가 있다.

전형적인 경우, 분만진통 중 또는 질식분만이나 제왕절개분만 직후 급성 호흡곤란과 저산소증이 지속되거나, 심혈관허탈에 이어서 호흡곤란과 저산소증이 발생하기도 하며, 저산소증, 직접적인 심근침체, 파종혈관내 응고에 의한 혈액응고병에 의한 심정지가 나타나기도 한다. 이러한 경우 즉각적인 심폐허탈 관리와 수혈과 같은 출혈관리에도 불구하고 사망에 이를 수도 있다. 이 심정지를 견뎌낸 심장은 심실 세동(fibrillation), 심장무수축(asystole), 맥박이 없는 전기적 활동(electrical activity)이 나타날 수 있다.

초기 심혈관허탈과 혈액응고병을 견디고 살아남은 임신부는 폐 손상과 급성 호흡곤란증후군이 자주 발생한다. 또, 이 폐 손상을 견딘 임신부는 이미 형성된 조직 손상 증상, 즉 저산소성 뇌 손상을 동반하는 다기관 부전이 흔하게 나타날 수 있으며, 몇 주 동안 지속되는 회복기에도 심한 폐와 뇌 손상, 다기관 부전 및 염증으로 사망에 이를 수도 있으며, 회복하였다 하더라도 심각한 신경학적 결손과 후유증을 피할 수 없다.

양수색전증이 분만 전에 발생하면 초기 혈류역학적 허탈에 의하여 자궁으로 가는 혈액이 감소하여, 자궁 내에 있는 태아는 저산소증의 영향을 받게 된다. 모니터에서 태아 심박수는 갑자기 또는 지속적으로 감소하고, 변이도가 소실되며, 말기 서맥(terminal bradycardia) 소견을 보인다.² 최근까지 우리나라에서 보고된 amniotic fluid embolism 증례들의 임상적 증상과 특징을 살펴보면 다음과 같다(Table 1).

5. 진단

폐동맥 혈관에서 양수내 존재하는 태아 기원 편평상피세포의 발견은 양수색전증의 진단에 더 이상 유용하지 않다. 양수색전증의 진단은 임상적 관찰에 근거하고, 비슷한 증상과 징후를 보

Table 1. Clinical Characteristics of AFE Cases That Have Been Reported in Korea

	1 ²⁵	2 ²⁶	3 ¹⁷	4 ²⁷	5 ²⁸	6 ²⁹
Presented at	1994, Perinatology	1997, KJOG	1997, KJA	2002, KJOG	2006, KJOG	2010, KJA
Method of diagnosis	Autopsy*	Histopathological test at uterine cervical vessel	Clinical symptoms, blood test [†]	Clinical symptoms	Clinical symptoms	Clinical symptoms, autopsy
Age (year)	34	27	30	42	36	33
Gravida	Primigravida	Multigravida	Multigravida	Primigravida	Multigravida	Primigravida
GA (weeks)	40	38	15+2	40+6	39+3	40
IOL	Yes	-	-	Yes, oxytocin	Yes, oxytocin	Yes, oxytocin
Delivery method	Vaginal	Vaginal	Dilatation & curettage	Did not delivery	Vaginal	Cesarean section
Time of initiation	2 hours after delivery	Just after delivery	28 minutes after procedure	Simultaneous with fetal distress	Simultaneous with fetal distress	5 minutes after spinal anesthesia
Initial sign and symptoms	Postpartum bleeding, irritability, semicoma	Postpartum bleeding, shock	Cyanosis, hypotension	Fetal distress, maternal cyanosis, hypotension	Fetal distress, seizure, loss of consciousness	Maternal respiratory distress, coughing, hypotension
Clinical sign and symptoms	Postpartum bleeding, irritability, semicoma, hypotension	Postpartum atony, bleeding	Cyanosis, hypotension, loss of consciousness, DIC	Respiratory arrest, cardiac arrest	Fetal distress, coma, hypotension	Respiratory distress, hypotension, profuse tracheal discharge
Prognosis	Death within 6 hours after delivery	Improved	Hypoxic brain damage, motor disability	Death within 2 hours after initial symptoms	Death within 5 hours after initial symptoms	Death within 3 hours after initial symptoms

Abbreviations: AFE, Amniotic Fluid Embolism; KJOG, Korean J Obstet Gynecol; KJA, Korean J Anesthesiology; GA, gestational age; IOL, induction of labor; DIC, disseminated intravascular coagulation.

*Confirm fetal origin squamous cells at maternal pulmonary vessel.

[†]Blood tests for DIC.

이는 다른 진단을 배제하여야 한다. 전형적인 세 가지 징후는 분만진통 중 또는 분만 직후 갑자기 발생하는 저산소증, 저혈압 그리고 혈액응고병과 정신상태의 변화를 추가할 수 있다. 모든 경우에서 이 징후들이 항상 나타나는 것은 아니기 때문에 진단이 어려울 수 있다. 아직까지 국제적으로 하나로 합의된 진단기준은 없지만, 여러 나라에서 제시한 기준을 살펴보면 다음과 같다 (Table 2).

혈액응고병을 진단할 때 주의 사항은, 반드시 과다 출혈 전에 채취한 혈액을 사용하여 희석과 쇼크 관련 혈액응고병을 제외하여야 한다. 또한 양수색전증을 진단할 때 감별하여야 할 질환들은 산후출혈, 폐혈전색전증, 수혈반응, 심근경색증, 아나필락시스, 패혈쇼크, 분만 전후 심장근육병, 태반조기박리, 자간증, 자궁파열, 공기색전증 그리고 높은 레벨의 척수마취 등이다.¹⁸

일본에서, 양수색전증으로 사망한 46예의 임신부 중, fibrinogen 수치를 측정 한 15예에서 fibrinogen 수준이 50 mg/dL 이하로 감소하여 측정되지 않는 수준이었으며, 이는 과중혈관내 응고가 아주 빠르게 진행되어 fibrinogen의 급격한 감소에 의한 것이라고 하였다.¹⁹ 양수색전증이 의심되는 경우 fibrinogen 수치를 체크하고, 응고병에 대한 즉각적인 치료가 임신부의 사망률을 감소시킬 수 있다고 하였다.

최근, 만삭 분만진통 중에 고열이 있었던 임신부와 조기진통이 있으면서 질에서 냄새나는 양수 소견이 있었던 임신부가 분만 후 심혈관허탈과 과중혈관내 응고로 사망한 예를 보고하였다.¹² 이 두 임신부의 입원 때 혈장 TNF- α 의 농도가 치명적인 수준(>0.1 ng/mL) 이상이었고(각각 1 ng/mL, 10 ng/mL), 무증상 또는 증상이 있는 양수내 감염을 갖는 임신부에서 분만 후 양수색전증이 발생할 수 있으며, TNF- α 가 중요한 표지자가 될 수 있다고 하였다.

양수색전증을 진단하기 위한 다른 시도들에는 혈중 trypase, insulin like growth factor-binding protein-1, complement activation, pulmonary mast cell degranulation과 소변 히스타민 등을 측정하고 있다.^{7,11,13} 하지만 아직까지 진단에 도움이 되지 못하고 있으며, 여전히 임상적 관찰에 근거하여 진단하여야 한다고 보고하고 있다. 양수색전증에 대한 연구는 전세계적으로 시도되고 있으며, International Amniotic Fluid Embolism Patient Registry (aferegistry@bcm.edu)와 The Amniotic Fluid Embolism Foundation (<http://afesupport.org>)이다.

6. 위험인자

아직까지 어떤 부류의 임신부에서 주로 발생하는지 알지 못

Table 2. Suggested Diagnostic Criterias for AFE

Diagnostic sign & symptoms	UK ¹⁸	Australia ¹⁸	Netherlands ³⁰	Japan ¹⁸	USA ¹⁸
Clinical sign and symptoms					
Acute hypotension	+	+	+	+	Systolic <90 mmHg)
Cardiac arrest	+	+	+	+	+
Acute hypoxia	+	+	+	+	SpO ₂ <90%
DIC	+	+	+	+	+
Coma, seizure			+		
Heavy bleeding				≥ 1,500 mL, within 2 hours after delivery	
Body temperature					<38°C
Time of initiation			Within 48 hours after delivery	During pregnancy, or labor, and within 12 hours after delivery	Within labor, or 30 minutes after placenta delivery
Histopathological test (fetal origin squamous cells at maternal pulmonary vessels)	+	+		+, and at uterine artery	
Needs to differentiate other disease	+	+	+	+	+

Abbreviations: AFE, amniotic fluid embolism; DIC, disseminated intravascular coagulation.

Table 3. Suggestion of Diagnostic Criteria of AFE

Time of initiation	During labor, delivery, and cesarean section. At least within 2 hours after delivery. Do not over 24 hours after delivery.
Clinical sign and symptoms	Acute hypotension*, cardiac arrest, acute hypoxia*, DIC*, Loss of consciousness, seizure, heavy bleeding*.
Differential diagnosis	Pulmonary thromboembolism, transfusion complications, ischemic heart disease, anaphylactic shock, septic shock, perinatal cardiomyopathy, air embolism, high level spinal anesthesia, uterine rupture, uterine atony, reproductive tract laceration, postpartum heavy bleeding, acute fatty liver, severe preeclampsia, eclampsia, medical problems of heart, lung, and hematologic parts.
	Do not include histopathological test for fetal origin squamous cells at pulmonary and uterine vessels.

Abbreviations: AFE, Amniotic Fluid Embolism; DIC, disseminated intravascular coagulation.

*Diagnostic criterias for hypotension, hypoxia, DIC must be suggested in the future.

하며, 임신부에게 시행되는 어떠한 처치나, 발생하는 그 어떤 상황도 양수색전증의 위험인자가 될 수 있다. 자극 혹은 강화된 분만 유도법과 양수색전증 발생과의 관계는 과학적으로 근거가 부족하다. 그리고 양수색전증의 위험인자를 찾아내고 표준화된 산과적 처치를 시행한다고 해도 양수색전증을 줄이거나 피할 수 없어 보인다.

7. 관리와 치료

지금까지 양수색전증의 관리와 치료를 위한 진단검사 기준이 없었다. 급격하고 심각하게 발생한 다기관 기능 이상을 보이는 양수색전증의 관리와 치료는 양수색전증이 의심될 때 즉각적이고 적극적으로 다학제적 치료를 시작해야 한다.²⁰ 필요한 다학제는 모체태아의학, 심장내과, 호흡기, 마취과, 신생아, 일반외과, 중환자 전문 의사 및 간호사들이다. 초기 검사로는 혈소판을 포함하는 온혈구계산, 혈액형과 항체선별검사, 혈청 전해질, 동맥혈가스 분석, 심장효소검사, 혈액응고 프로필(PT, a PTT, fibrinogen, fibrinogen degradation product 등), 심전도, 심초

음파, 가슴 X-ray 등이 있다. Matsuda와 Kamitomo²¹는 양수색전증으로 진단된 환자들의 비교에서 사망하지 않은 환자들이 사망한 환자들보다 증상 시작부터 치료 시작까지 시간이 짧고, 손상된 장기가 적었다고 하였다.

1) 심정지가 발생하였을 때는 표준화된 기본 소생술과 상급 심장소생술 알고리즘을 시행한다. 2) 저혈압이 발생하였을 때는 결정질용액의 빠른 주입과 승압제를 사용하여 혈압을 상승시킨다. 3) 호흡곤란과 저산소증이 발생하였을 때는 맥박산소 측정과 동맥혈가스분석을 시행하면서 적절한 산소 공급과 경우에 따라 기관 삽관을 시행한다. 4) 혈액응고병과 그 결과로 발생하는 출혈은 적극적으로 적혈구, 신선냉동혈장, 한랭침전물(cryoprecipitate)을 준비하고 대량수혈(massive transfusion)을 시행한다. 적절한 대량수혈에도 불구하고 심각한 혈액응고병이 발생하여 출혈이 지속될 때 재조합 인자-VIIa를 사용해 볼 수 있다. 그러나 양수색전증에서 재조합 인자-VIIa를 사용하였을 때 혈관내 응고가 악화되었다는 보고가 있어서 주의가 필요하다.²² 5) 심정지가 생존력이 있는 태아가 자궁 내에 있을 때 발

생한 경우, 즉각적인 분만을 시행한다. 심정지의 처치나 심폐소생술을 시행할 때 자궁태반으로 혈류는 거의 없는 상태가 되고, 커다란 자궁이 대정맥폐쇄를 유발하여 심장박출량을 감소시켜, 효과적인 심폐소생술을 시행하기 어렵기 때문에, 즉각적인 분만은 생존력이 있는 태아에게 확실한 이점이 있다. 하지만 양수색전증과 같이 혈류역학적으로 안정되지 않고, 심정지와 같은 심각하게 생명을 위협하는 상황에서 즉각적인 제왕절개 분만이 모성 결과를 향상시킨다는 뚜렷한 근거는 아직까지 없다.² 보조적인 방법으로 태아가 있는 자궁을 임신부의 왼쪽으로 당겨주어 대정맥 순환을 돕는 것도 도움이 될 수 있다. 드물게 응급 사망주변 제왕절개분만(emergent perimortem cesarean delivery)을 시행하기도 한다. 6) 그 외 필요한 치료로 ECMO, 지속적인 혈액투석여과(hemodiafiltration) 그리고 심폐우회술(cardiopulmonary bypass) 등이 있다.²⁰

8. 재발

지금까지 자료가 부족하지만, 이전 양수색전증을 경험한 임신부에서 성공적인 다음 임신 결과를 얻어, 양수색전증은 재발하지 않는 것 같다.^{23,24} 하지만 이는 다음 임신에서 양수색전증의 재발률이 낮아서라기보다는, 양수색전증으로 진단받고 회복한 임신부에서 다음 임신을 시도한 경우가 매우 적기 때문인 것으로 사료된다.

본 두 증례는 특징적인 임상 증상과 파종혈관내 응고병을 시사하는 혈액검사 결과로 진단하였다. 증례 1은 내원 시점부터 양수색전증을 의심하여 치료를 시작하였으며, 다학제적 접근과 최신의 의학적 치료가 집중되었고 약간의 신경학적장애가 남았다. 증례 2는 응급실 도착 이전에 심정지가 있었고, 다학제적 집중치료를 시행하였으나 심각한 합병증을 갖게 되었다. 고찰부분에서 양수색전증에 대해 가장 최근에 발표된 증례와 연구들까지 망라하였으며, 이전에 한국에서 발표된 양수색전증의 증례들도 모두 모아 비교하였다. 다양한 문헌고찰을 통하여 저자들은 양수색전증의 진단기준을 제시하였고(Table 3), 양수색전증 국가등록사업 시행을 제안한다. 향후 철저하고 비판적인 의무기록 검토에 기초하여 정확하게 양수색전증을 진단하고, 양수색전증 관련 인자와 병태생리 기전을 밝혀 치료 방법을 향상시키는 데 기여하여야 한다.

References

1) Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Pacheco LD, Saade G, Hankins GD, Clark SL. Amniotic fluid

- embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215: B16-24.
- 2) Shamshirsaz AA, Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2016;43:779-90.
- 3) Meyer JR. Embolia pulmonary amnio caseosa. *J Bras Med* 1926;2:301-3.
- 4) Steiner PE, Lushbaugh CC. Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. *JAMA* 1941;117:1245-54.
- 5) Liban E, Raz S. A clinicopathologic study of fourteen cases of amniotic fluid embolism. *Am J Clin Pathol* 1969;51:477-86.
- 6) Steiner PE, Lushbaugh CC. Landmark article, Oct. 1941: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. By Paul E. Steiner and C. C. Lushbaugh. *JAMA* 1986;255:2187-203.
- 7) Clark SL. New concepts of amniotic fluid embolism: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:360-8.
- 8) Belfort M, Saade G, Foley M, Phelan J, Dildy G. Critical care obstetrics. 5th ed. Oxford : Wiley-Blackwell, 2010, p466-74.
- 9) Clark SL, Paylova Z, Greenspoon J, Horenstein J, Phelan JP. Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:104-6.
- 10) Lau G. Amniotic fluid embolism as a cause of sudden maternal death. *Med Sci Law* 1994;34:213-20.
- 11) Benson MD. Amniotic fluid embolism: the known and not known. *Obstet Med* 2014;7:17-21.
- 12) Romero R, Kadar N, Vaisbuch E, Hassan SS. Maternal death following cardiopulmonary collapse after delivery: amniotic fluid embolism or septic shock due to intrauterine infection? *Am J Reprod Immunol* 2010; 64:113-25.
- 13) Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:445.e1-13.
- 14) Benson MD. A hypothesis regarding complement activation and amniotic fluid embolism. *Med Hypotheses* 2007;68:1019-25.
- 15) James CF, Feinglass NG, Menke DM, Grinton SF, Papadimos TJ. Massive amniotic fluid embolism: diagnosis aided by emergency transesophageal echocardiography. *Int J Obstet Anesth* 2004;13:279-83.
- 16) Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1158-67.
- 17) Kim BI, Paek SH, Rho WS, Lee SP, Cho SK, Lee SH. Amniotic fluid embolism during dilatation and curettage in a second trimester missed aborted pregnant patient. *Korean J Anesthesiol* 1997;33:778-83.
- 18) Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, Smiley RM, Bracey AW, et al. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:408-12.
- 19) Tanaka H, Katsuragi S, Osato K, Hasegawa J, Nakata M, Murakoshi T, et al. Value of fibrinogen in cases of maternal death related to amniotic fluid embolism. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:2940-3.
- 20) Rath WH, Hofer S, Sinicina I. Amniotic fluid embolism: an interdisciplinary challenge: epidemiology, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:126-32.

- 21) Matsuda Y, Kamitomo M. Amniotic fluid embolism: a comparison between patients who survived and those who died. *J Int Med Res* 2009;37:1515-21.
- 22) Leighton BL, Wall MH, Lockhart EM, Phillips LE, Zatta AJ. Use of recombinant factor VIIa in patients with amniotic fluid embolism: a systematic review of case reports. *Anesthesiology* 2011;115:1201-8.
- 23) Clark SL. Successful pregnancy outcomes after amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:511-2.
- 24) Stiller RJ, Siddiqui D, Laifer SA, Tiakowski RL, Whetham JC. Successful pregnancy after suspected anaphylactoid syndrome of pregnancy (amniotic fluid embolus). A case report. *J Reprod Med* 2000;45:1007-9.
- 25) Kim JI, Kim TH, Park KG. A case of amniotic fluid embolism: detection by postmortem autopsy. *Korean J Perinatol* 1994;5:363-67.
- 26) Kim JY, Yang JI, Ryu HS, Oh KS, Joo HJ. A case of amniotic fluid embolism in cervical vessels after delivery. *Korean J Obstet Gynecol* 1997;40:1528-31.
- 27) Park CW, Kim SS, Han SY, Ko EM, Shim SS, Cheon DW, et al. A case of amniotic fluid embolism during the labor. *Korean J Obstet Gynecol* 2002;45:864-8.
- 28) Kim SY, Kang BS, Park CM. A case of intrapartum amniotic fluid embolism with seizure. *Korean J Obstet Gynecol* 2006;49:2199-203.
- 29) Lee JH, Yang HJ, Kim JH, Lee SY, Gill HJ, Kim BK, et al. Amniotic fluid embolism that took place during an emergent cesarean section -A case report-. *Korean J Anesthesiol* 2010;59 Suppl:S158-62.
- 30) Stolk KH, Zwart JJ, Schutte J, Roosmalen JV. Severe maternal morbidity and mortality from amniotic fluid embolism in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:991-5.