부검 후 진단된 코로나바이러스감염증-19 (COVID-19) 폐렴의 병리소견

구현영¹ · 권희주² · 이원태³

¹국립과학수사연구원

서울과학수사연구소 법의학과

²양산부산대학교병원 병리과

³국립과학수사연구원 법의학부

Received: November 1, 2021

Revised: November 30, 2021

Accepted: November 30, 2021

Correspondence to

Hyun Lyoung Koo

Division of Forensic Medicine,
National Forensic Service Seoul
Institute, 139 Jiyang-ro, Yangcheon-
gu, Seoul 08036, Korea

Tel: +82-2-2600-4616

Fax: +82-2-2600-4629

E-mail: drkoo@korea.kr

Pathological Features of COVID-19 Pneumonia Diagnosed Following an Autopsy

Hyun Lyoung Koo¹, Hee Joo Kwon², Won Tae Lee³

¹Division of Forensic Medicine, National Forensic Service Seoul Institute, Seoul, Korea,

²Department of Pathology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea,

³Department of Forensic Investigation, National Forensic Service, Wonju, Korea

After initial emergence at the end of 2019, coronavirus disease 19 (COVID-19) rapidly spread to become a pandemic. The causative agent is recognized as a novel coronavirus, named as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, which is known to primarily affect the respiratory system. We present the case of a 60-year-old man who was diagnosed to have COVID-19 pneumonia following an autopsy. Microscopic examination of the lung tissue showed acute (exudative) phase of diffuse alveolar damage, inflammatory infiltrates in alveolar spaces and interstitium, atypical pneumocytes with prominent nucleoli and expanded cytoplasm, and thrombi in small arterioles. Some megakaryocytes were observed, which were positive for immunohistochemical stain for CD61. The pathological findings observed in this case were consistent with those of previously published reports of COVID-19 pneumonia. This is the first case of COVID-19 pneumonia diagnosed with an autopsy in Korea.

Key Words: Autopsy; Pathology; SARS-CoV-2; COVID-19 pneumonia

서론

코로나바이러스감염증-19(코로나19, coronavirus disease 2019, COVID-19)는 과거에 발견되지 않았던 새로운 코로나 바이러스인 제2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)에 의해 발생하는 감염병이다[1]. 이 새로운 바이러스에 의한 질병은 2019년 12월 중국 우한에서 처음 발생하였고[2], 현재 전 세계로 확산된 상태이다. 이 바이러스에 감염되면 주로 호흡기를 침범하고, 무증상부터 중증에 이

기까지 다양한 임상증상이 나타날 수 있다. SARS-CoV-2에 감염된 사람의 병리소견은 2020년 2월 처음 발표되었고[3], 이후 허파의 병변을 비롯한 여러 장기의 병리 소견에 대한 다수의 논문들이 발표되었으며, 특히 허파의 주요 병리소견으로 미만성폐손상, 허파파리세포의 반응성 변화, 허파의 작은 혈관에서 관찰되는 혈전 등이 알려져 있다. 저자들은 자택에서 사망한 60세 남자의 부검에서 COVID-19 폐렴을 경험하였고, 우리나라에서 SARS-CoV-2 감염 환자의 전형적인 허파 병리소견이 부검을 통해 확인된 첫 증례로서 이를 보고하고자 한다.

증례 보고

변사자는 60세 남성으로, 자택 침대에서 천장을 바라보고 누운 자세로 사망한 채 발견되었다. 사실혼 관계인 동거인의 진술에 따르면, 변사자는 평소 당뇨병과 고혈압을 앓고 있어 약을 복용 중이었고, 약 한 달 전 계단에서 미끄러져 갈비뼈를 다쳤다고 하며, 사망하기 하루 전날부터 갑자기 거동을 잘 하지 못하고, 소변을 가리지 못하며, 식사를 못해 죽만 먹었고, 계속해서 신음소리를 내었다고 한다.

사망 2일 후에 부검이 시행되었다. 변사자의 키는 170 cm 가량, 몸무게는 66 kg이었다. 시반은 적자색으로 시체의 뒷부분에 나타났고, 시강은 모든 관절에서 확인되었다. 심폐소생술에 의한 것으로 추정되는 복장부위의 눌린자국과 명 외에 전신의 외표검사에서 특기할 소견을 볼 수 없었다.

머리와 목, 몸통의 연조직에서 손상으로 생각되는 소견은 보지 못하였고, 뇌에서는 특기할 이상 소견을 확인할 수 없었으며, 인두, 식도, 기도에서 이물질은 확인되지 않았다.

몸통의 골격 중 오른쪽 5번에서 7번 갈비뼈에서 시일이 경과된 골절 외에 특기할 손상은 볼 수 없었다. 심장은 무게 약 480 g으로 심비대 소견을 보였고, 원심장동맥의 시작부위에서 중등도의 동맥경화증을 확인하였다.

허파에서는 울혈과 부종을 볼 수 있었고, 부분적으로 단단하게 만져졌다(Fig. 1). 허파 조직의 현미경검사에서 허파 파리 벽을 따라 형성된 유리질막, 허파파리 내부로 허파파리세포의 탈락 및 염증세포 침윤, 사이질의 부종과 염증세포 침윤 등 급성기(삼출기) 미만성폐포손상(diffuse alveolar damage) 소견을 확인하였고(Fig. 2), 뚜렷한 핵소체와 풍부한 세포질을 가진 비정형 허파파리세포가 관찰되었다(Fig.

3). 또한 매우 크고 과염색되는 핵을 가진 세포들이 흩어져 있는 모습을 볼 수 있었는데, 이러한 세포들은 거대핵세포(megakaryocyte) 표지자인 CD61에 대한 면역조직화학염색에서 양성으로 확인되었다(Fig. 4). 그리고 허파 실질 내의 세동맥 여러 곳에서는 혈전이 관찰되었다(Fig. 5).

배안의 실질장기에서는 울혈, 위(stomach)에서는 액상 내용물을 보는 외에 특기할 소견이 없었다.

변사자의 혈액에서 시행한 COVID-19 실시간 역전사 중합효소연쇄반응법(real-time reverse transcription polymerase chain reaction, real-time RT-PCR) 검사에서 SARS-CoV-2의 유전자가 양성으로 확인되었다. 혈액 및 위내용물로 시행한 약독물검사에서 아세트아미노펜(acetaminophen), 트라마돌(tramadol), 디클로페낙

Fig. 1. The lungs are congested, edematous, and partially firm to touch.

Fig. 2. The alveolar spaces are filled with cellular exudate and fibrinoid material. The cells in the exudate are shed pneumocytes and inflammatory cells including lymphoid cells and macrophages (A, H&E, $\times 100$). The characteristic hyaline membrane associated with pneumocyte denudation is observed. The interstitium is thickened, edematous, and infiltrated by various inflammatory cells. These findings are consistent with acute exudative phase of diffuse alveolar damage (B, H&E, $\times 200$).

Fig. 3. Atypical pneumocytes with prominent nucleoli and expanded cytoplasm are observed (A, B, H&E, $\times 400$).

Fig. 4. Cells with very large hyperchromatic nuclei are present (A, H&E, $\times 400$), which showed expression of CD61 by immunohistochemical stain (B, $\times 400$). These cells were considered as megakaryocytes.

Fig. 5. Multifocal thrombi are present in small arterioles (H&E, $\times 40$).

(diclofenac) 등 진통제 성분이 검출되었다.

변사자의 심장에서 심비대 및 심장동맥경화증을 보나 그 정도로 보아 허파의 병변에 우선하여 사인으로 고려하기는 곤란하고, 약독물검사를 시행한 검체는 국립과학수사연구원의 감염성 검체 처리에 관한 지침에 따라 불활화 처리되어 정량시험은 시행하지 않았으나, 검출되는 약물들이 모두 일반적으로 흔히 사용되는 것으로서 과량 복용에 따른 중독 가능성은 낮은 것으로 생각되었다.

이러한 소견들을 종합하여, 저자들은 변사자의 사인을 COVID-19 폐렴으로 판단하였다.

고 찰

COVID-19의 병원체는 SARS-CoV-2로, 양성 극성 단일

가닥(positive-sense single-stranded) RNA 바이러스이다[1]. 중증급성호흡기증후군(severe acute respiratory syndrome, SARS)의 원인균인 severe acute respiratory syndrome coronavirus 및 중증호흡기증후군(Middle East respiratory syndrome, MERS)의 원인균인 MERS coronavirus와 더불어 최근 20년 동안 매우 심각한 감염병을 일으킨 바이러스 중 하나이며, 2021년 10월 31일 현재 우리나라에서 364,700명의 확진자, 2,849명의 사망자가 발생하였다[4].

2019년 12월부터 중국 우한 지역에서 원인을 알 수 없는 폐렴환자가 다수 발생하여 세계보건기구에 보고되었고[2], 2020년 1월에는 입원 중인 한 환자로부터 이전에 없었던 새로운 바이러스인 SARS-CoV-2가 발견되었다[1]. 중국과 인접한 태국, 일본과 우리나라에서 2020년 1월에 각각 첫 번째 환자가 발생하였고, 삼시간에 전 세계로 파급되어 결국 3월에 이르러서는 세계보건기구가 세계적 대유행, 즉 팬데믹(pandemic)을 선언하기에 이르렀다.

SARS-CoV-2는 엔지오텐신전환효소-2 (angiotensin-converting enzyme-2)에 바이러스 표면의 스파이크 당단백질이 결합함으로써 사람에게 감염되는데, 엔지오텐신전환효소-2는 호흡기 상피세포 및 혈관내피세포에 풍부하게 표현되어 있다[5]. 증상은 무증상에서 중증에 이르기까지 다양하게 나타나는데, 열, 기침, 호흡곤란, 피로, 근육통 등이 흔한 증상이고, 후각 및 미각상실이 일어나기도 하며, 중증 폐렴, 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 패혈증 등으로 진행하여 사망에 이르게 된다[6].

COVID-19의 진단은 코인두, 입인두, 가래, 기관지폐포 세척액 및 기타 체액에서 real-time RT-PCR 검사를 통해 SARS-CoV-2의 유전자를 확인함으로써 이루어진다.

SARS-CoV-2에 감염된 허파는 부종, 경화, 출혈, 색전, 늑막염 등 다양한 육안소견을 보인다[7-9]. 대유행의 초반기에는 사망자들에 대한 부검이 잘 이루어지지 않아 허파의 병리소견에 대하여는 잘 알려지지 않았으나, 2020년 2월에 처음으로 병리학적인 특징을 정리한 논문이 발표되었다[3]. 저자들은 50세 남자의 시신에서 허파, 간, 심장조직을 생검으로 채취하여 허파 조직에서 미만성폐포손상 소견, 바이러스에 의한 세포변성소견 등을 확인하였고, SARS 및 MERS의 허파조직 소견과 유사한 소견으로 보았다. 비슷한 시기에 발표된 다른 논문에서는 혈관 안에 생성된 혈전 소견이 기술되었고, 이는 바이러스가 결합하는 엔지오텐신전환효소-2가 호흡기 상피세포뿐만 아니라 혈관내피세포에도 존재한다는 사실과 관련있는 것으로 생각되었다[10].

2020년 4월 이후에는 더 많은 부검이 시행됨에 따라 비슷한 소견을 보이는 증례들이 연달아 보고되었으며[9,11-14], 그에 따라 점차 코로나19의 병태생리에 대한 이해도가 높아

지게 되었다. Polak 등[8]은 42개 논문의 198 증례를 검토하여 이 감염병의 병태생리학적 경로를 정리하였다. 저자들은 허파 손상의 병리학적 소견을 상피세포형, 혈관형, 섬유화형 등 세 가지의 패턴으로 나누었다. 상피세포형 손상의 주된 소견은 미만성폐포손상 및 유리질막 형성, 허파파리세포의 탈락 및 증식, 편평세포화생, 다핵세포, 바이러스포함물 등 바이러스에 의한 세포변성 등이다. 혈관형 손상은 모세혈관 울혈, 허파파리내출혈, 허파파리내 섬유소성 삼출액, 혈관내 혈전, 혈관염 등을 특징으로 한다. 섬유화형 손상은 사이질섬유화 및 벌집모양변화(honeycombing) 등의 소견을 보인다. 또한 상피세포형 및 혈관형 손상은 비교적 질병의 초기부터 나타나고, 특히 혈관형 손상의 소견들은 다른 바이러스감염과는 다른 특징적인 소견이며, 섬유화형 손상은 증상이 나타난지 3주 이상 경과 후에 뚜렷해지는 것을 확인하였다. 저자들은 이를 바탕으로 각 손상이 나타나는 시기에 항바이러스제, 항응고제, 항섬유화제 등 각기 다른 치료를 시행할 필요가 있음을 제안하였다.

Valdivia-Mazeyra 등[15]은 COVID-19로 사망한 사람들의 부검을 통해 허파의 미만성폐포손상 소견을 보이는 증례들에서 COVID-19 유행 이전에 사망한 사람들보다 거대핵세포의 수가 더 많다는 것을 관찰하고, 이같은 소견은 이 질병이 혈전을 형성하는 경향과 관련있는 것으로 추정하였다. 즉, 혈전 형성으로 인해 혈소판이 활성화되고 소비됨으로써 보상적인 반응으로 거대핵세포가 증식된다는 것이다[15].

한편, 이탈리아 파도바대학의 Calabrese 등[16]은 부검 시 허파의 조직 샘플 채취에 대한 프로토콜을 제안하였다. 저자들이 제안한 '파도바 프로토콜'에서는 허파의 각 엽(lobe)당 3개의 조직 샘플을 채취하되 그 중 2개는 흉막을 포함한 주변부에서, 1개는 중심부에서 채취하도록 하였다. 육안적으로 확인되는 병변이 있다면 거기서도 샘플을 채취해야 한다. 기관(trachea) 안에서 바이러스 배양을 위한 샘플을 흡인하고, 조직 절편을 채취한다. 더불어 전자현미경 검사와 RNA 바이오뱅크를 위한 조직샘플도 권장하고 있다[16].

우리나라에서는 COVID-19 대응 지침에 따라 확진자가 사망할 경우 화장하는 것이 원칙이며, 의사환자나 조사대상 유증상자가 사망할 경우에도 확진 PCR 검사 결과가 나올 때까지 시신을 격리했다가 검사결과가 양성이면 화장하도록 되어 있다[17]. 즉, 사망 전에 COVID-19로 확진된 환자에 대하여 국립과학수사연구원이 부검 여부를 결정할 수 없는 구조이며, 극히 일부 환자에서만 부검이 시행되었고, 본 증례 이전에 허파의 병변이 육안 및 조직검사에서 확인된 증례는 없었다.

본 증례는 사망 전에 COVID-19 병원체 감염에 대한 검사가 시행되지 않은 상태에서 사망한 변사자에서 시행된 부검 결과, 허파에서 미만성폐포손상, 허파파리세포의 변화 및 거대

핵세포 증가, 세동맥 내 혈전 등 여러 문헌에서 보고된 것에 부합하는 조직소견을 보고, 실시간 real-time RT-PCR 검사를 통해 SARS-CoV-2의 유전자를 확인한 바, COVID-19의 대표적인 임상양상인 중증 폐렴 및 ARDS를 진단할 수 있었으며, 이는 우리나라에서 부검을 통해 SARS-CoV-2 감염에 따른 허파의 병리소견이 확인된 첫 증례가 되었다.

법의실무에서는 부검을 시행할 때 심한 폐렴이 의심되는 상황에서는 가능한 여러 원인들에 대하여 COVID-19 폐렴의 가능성을 염두에 두고, 확진을 위한 PCR 검사를 시행하는 동시에 충분한 조직 샘플을 채취하여 병리소견을 확인하는 것이 필요하다고 할 것이다.

ORCID: Hyun Lyong Koo: <https://orcid.org/0000-0002-1170-2134>; Hee Joo Kwon: <https://orcid.org/0000-0001-7968-1694>

Conflicts of Interest

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

Acknowledgments

This study was supported by the National Forensic Service Clinical Research Fund (NFS2021CLI20).

References

1. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-9.
2. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report: 1 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.who.int>.
3. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency. Coronavirus (COVID-19), Republic of Korea. Latest updates, cases in Korea [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021 [cited 2021 Oct 31]. Available from: <http://ncov.mohw.go.kr>.
5. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020;94:e00127-20.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
7. Hanley B, Lucas SB, Youd E, et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol* 2020;73:239-42.
8. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol* 2020;33:2128-38.
9. Stone JR, Tran KM, Conklin J, et al. Case 23-2020: a 76-year-old woman who died from COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:380-7.
10. Shao C, Liu H, Meng L, et al. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA test results in a patient with fatal coronavirus disease 2019: a case report. *Hum Pathol* 2020;101:82-8.
11. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020;77:198-209.
12. Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM, et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 infection is morphologically indistinguishable from other causes of DAD. *Histopathology* 2020;77:570-8.
13. Scandoni R, Marchesani F, Cannovo N, et al. Histopathology of COVID-19 pneumonia in two non-oncological, non-hospitalised cases as a reliable diagnostic benchmark. *Diagn Pathol* 2020;15:73.
14. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 2020;396:320-32.
15. Valdivia-Mazeyra MF, Salas C, Nieves-Alonso JM, et al. Increased number of pulmonary megakaryocytes in COVID-19 patients with diffuse alveolar damage: an autopsy study with clinical correlation and review of the literature. *Virchows Arch* 2021;478:487-96.
16. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European pulmonary pathologists. *Virchows Arch* 2020;477:359-72.
17. Central Disaster Management Headquarters, Central Disease Control Headquarters. Guidelines for coronavirus disease 2019 (for medical institutions). 1-2 ed. Cheongju: Central Disaster Management Headquarters, Central Disease Control Headquarters; 2020. p. 42-4.