

비만세포에 대한 병리조직검사를 통한 아나필락시스성 쇼크의 사후 진단

박종필¹ · 구본영² · 이낙원³

¹연세대학교 의과대학 법의학과

²국립과학수사연구원

대구과학수사연구소 법의학과

³국립과학수사연구원

대전과학수사연구소 법의학과

Received: April 29, 2020

Revised: May 11, 2020

Accepted: May 22, 2020

Correspondence to

Jong-Pil Park

Department of Forensic Medicine,
Yonsei University College
of Medicine, 50-1 Yonsei-ro,
Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-2482
Fax: +82-2-362-0860
E-mail: parkjp@yuhs.ac

Postmortem Diagnosis of Anaphylactic Shock by Histopathological Examination of Mast Cell

Jong-Pil Park¹, Bon Young Koo², Nak-Won Lee³

¹Department of Forensic Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea,

²Division of Forensic Medicine, National Forensic Service Daegu Institute, Chilgok, Korea,

³Division of Forensic Medicine, National Forensic Service Daejeon Institute, Daejeon, Korea

An autopsy for a fatal anaphylactic shock (AS) is not rare; however, postmortem diagnosis of anaphylaxis can be very challenging due to nonspecific macroscopic findings and absence of diagnostic tests except serum mast cell tryptase analysis. We tried to review the usefulness of histopathologic examination as an alternative method for the postmortem diagnosis of AS in this study. Immunohistochemical staining was carried out for detection of mast cells in 27 autopsy cases, including 7 AS cases, 5 false-positive cases, and 15 control cases at the National Forensic Service from January 2013 to May 2015, and the differences of mast cell counts and staining pattern were analyzed. The results revealed no differences in the number of mast cells among the three groups; however, a characteristic mast cell degranulation staining pattern was observed in the AS group and false-positive group. It can be conclusively inferred that the histopathologic examination could prove helpful in the postmortem diagnosis of AS, but it should serve as an ancillary option.

Key Words: Anaphylaxis; Mast cells; Autopsy; Pathology

서론

아나필락시스성 쇼크로 인한 사망은 법의부검에서 드물지 않게 접하는 죽음으로서, 특히 최근에는 의료사고로 인한 사망 중 치료약물이나 방사선 조영제에 의한 아나필락시스성 쇼크 여부를 판정해야 하는 경우가 늘고 있다. 그러나 아나필락시스성 쇼크는 사후에 이를 확진할 만한 부검조건이 존재하지 않아[1] 부검을 시행하고도 아나필락시스성 쇼크 여부를 판정하는 데에 법의 전문가들조차 어려움을 겪고 있다.

아나필락시스성 쇼크의 사후진단을 위해 현재까지 인정된

검사는 혈청에서 비만세포 트립타제(mast cell tryptase) 농도의 증가를 확인하는 것이다. 그러나 이 검사 역시도 일부 다른 사인으로 사망한 시신에서 증가하기도 하고, 사후 변화가 진행됨에 따라 혈중 농도가 증가하는 경향을 보여 위양성인 경우가 있을 수 있으므로[2-5] 확진검사라기보다는 선별검사의 의미를 가진다는 한계가 있다. 또한 부패가 진행되어 혈청을 확보하기 어려운 경우에도 검사를 시행할 수 없고, 검사 비용이 비싸다는 문제점도 가지고 있다.

이와 같은 상황에서 아나필락시스성 쇼크의 사후진단을 위해 혈청 비만세포 트립타제 검사를 보완하거나 대체할 수 있

는 검사방법을 찾고자 하는 여러 연구가 있어 왔다. 그 중 하나가 병리조직검사에 대한 연구이며, 주로 조직에서 비만세포와 호산구의 개수 증가를 확인하는 것을 통해 아나필락시스성 쇼크를 진단할 수 있다고 보고되어 왔다.

본 연구에서는 아나필락시스성 쇼크의 사후진단을 위한 병리조직검사의 유용성을 검토해 보고, 기존의 연구결과들과 비교해 보고자 하였다.

재료 및 방법

본 연구는 기존에 투고된 연구결과[6]에 이어서 진행된 연구로서, 2013년 3월부터 2015년 5월까지 국립과학수사연구원 에서 시행된 부검증례들을 대상으로 하였다.

1. 혈청 비만세포 트립타제 검사 시료의 채취 및 분석

부검 시 각각의 증례에 대하여 말초혈액 5 mL 및 심장혈액 5 mL를 채취하고, 5,000 rpm으로 5분 동안 원심분리하여 혈청을 분리하며, 검사 시까지 냉장(4°C) 보관하였다. 혈청 비

만세포 트립타제 검사는 ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden) 장비를 이용하여 시행하였다.

2. 병리조직검사 시료의 채취 및 염색

부검 시 각각의 증례에 대하여 혀뿌리 부위(tongue base), 후두의 모뿔덜개주름 부위(aryepiglottic fold), 오른혀과 위엽 및 좌심실에서 각각 조직을 채취하였다(Fig. 1). 채취한 조직은 카세트에 넣어 24시간 동안 10% 포르말린 용액에 고정된 후 파라핀 블럭을 제작하였고, hematoxylin and eosin (H&E) 염색과 면역조직화학 염색을 시행하였다. 면역조직화학 염색으로는 채취된 조직 내에서 비만세포의 분포 및 빈도를 보기 위해 비만세포 트립타제 염색(mast cell tryptase, mouse monoclonal antibody clone AA1, 1:400, Dako, Glostrup, Denmark)과 비만세포 키마아제 염색(mast cell chymase, mouse monoclonal antibody clone CC1, 1:800, Novocastra, Newcastle Upon Tyne, UK)을 시행하였고, 자동 면역조직화학 염색 장비인 Discovery XT (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA)를 이

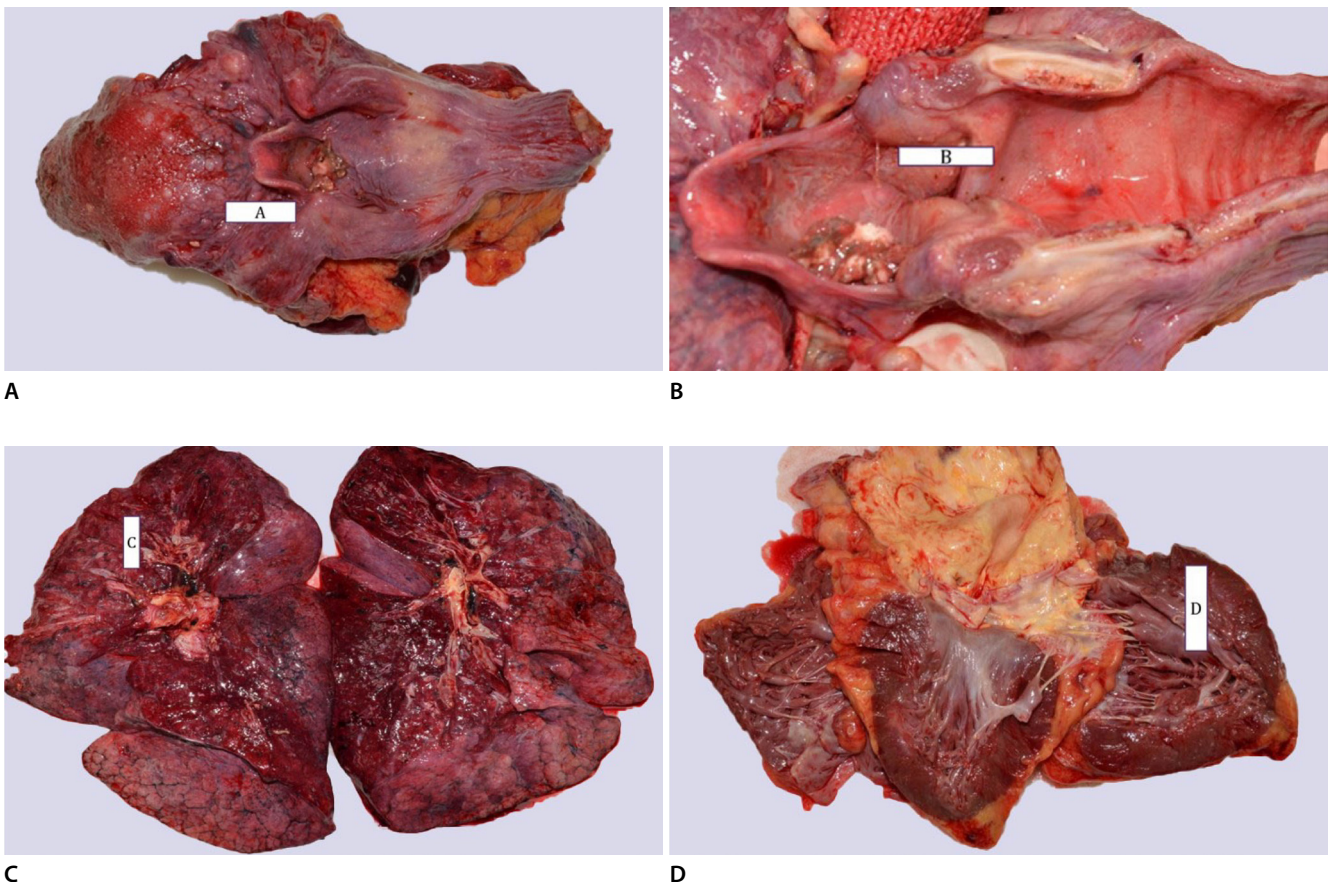


Fig. 1. Tissue sampling site. (A) Tongue base. (B) Aryepiglottic fold in the larynx. (C) Upper lobe of the left lung. (D) Left ventricle of the heart.

용하였다.

3. 병리 슬라이드 판독

광학현미경을 이용하여 각각의 조직에 대해 H&E 염색 및 면역조직화학 염색 슬라이드를 판독하였고, 면역조직화학 염색 슬라이드에 대해서는 400배의 배율로 10군대를 임의로 선정하여 면역조직화학 염색 결과 양성인 비만세포의 개수를 합산하고, 염색 양상(staining pattern)을 관찰하였다. 허뿌리 부위에서는 편도 조직을 제외한 상피하부층(subepithelial layer), 후두의 모뿔뿔개주름 부위에서는 상피하부층, 오른허파 위엽에서는 세기관지 및 폐포 부위, 그리고 좌심실에서는 심근층에서 각각 판독을 시행하였다.

4. 부검기록 검토

각각의 증례에 대해 부검의뢰서 및 부검감정서를 검토하여 변사자의 성별, 연령, 사망 후 부검까지의 경과시간, 사망원인 등에 대한 자료를 수집하였다. 사망원인은 아나필락시스성 쇼크, 위양성 및 대조군으로 분류하였다. 아나필락시스성 쇼크의 진단기준은 (1) 변사자가 특정알러지 항원에 민감성을 보인 과거병력이 있거나 원인물질에 대한 특이 IgE 검사가 양성이고, (2) 사망 당시 해당 알러지 항원에 노출되어 호흡곤란, 저혈압 등의 소견을 보이면서 갑작스럽게 사망한 장면이 목격되며, (3) 부검을 통해서 사망에 이를 만한 다른 원인이 존재하지 않는 경우로 정하여 적용하였다. 위양성군은 아나필락시스성 쇼크가 아닌 사인으로 사망하였으나, 혈청 비만세포 트립타제 농도가 사후 진단기준(63.0 µg/L) 이상으로 증가한 경우이고, 대조군은 아나필락시스성 쇼크가 아닌 사인으로 사망하였고, 혈청 비만세포 트립타제 농도가 정상범위인 경우로 기준을 정하였다.

5. 통계분석

대상이 되는 증례를 아나필락시스성 쇼크로 사망한 군, 위양성군 및 대조군으로 구분하고, 이들 세 집단 간의 조직 내 비만세포 개수 비교를 위해 분석의 대상이 되는 증례의 수에 따라 Kruskal-Wallis 검정 및 Dunn 검정 또는 일원배치 분산분석 및 Bonferroni 사후검정을 시행하였다. 통계분석은 IBM SPSS version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다.

결 과

1. 기본 정보

분석의 대상이 된 증례는 총 27예였다. 이는 기존 연구[6]에서 아나필락시스성 쇼크 및 위양성인 증례들 중 병리조직검사가 가능한 증례를 선택하고, 이 증례들과의 비교를 위해 대조군을 선택한 결과로서, 아나필락시스성 쇼크가 7예, 위양성인 경우가 5예, 그리고 대조군인 경우가 15예였다. 남자가 16명, 여자가 11명이며, 나이는 평균이 50.9세이고, 10개월부터 77세까지 분포하였다. 사망 후 부검까지 경과시간(사후경과시간)은 평균이 44.0시간이고, 21시간부터 180시간까지 분포하였다. 이들 증례의 기본정보는 Table 1에 제시하였다.

2. 그룹별 비만세포 개수 비교

4가지 조직에 대해 각각 비만세포 트립타제 염색과 비만세포 키마아제 염색을 시행하고 비만세포의 개수를 세어 아나필락시스성 쇼크군, 위양성군 및 대조군 간에 비교한 결과는 Table 2와 같다. 분석 결과 심장조직에 대해 비만세포 트립타제 염색을 시행한 경우를 제외하고 나머지 모두에서 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 심장조직에 대해 비만세포 트립타제 염색을 시행한 경우 사후검정 결과 아나필락시스성 쇼크군이 위양성군에 비해 비만세포의 개수가 많은 것으로 확인되었다.

염색 시약별로는 트립타제 염색이 키마아제 염색에 비해

Table 1. Demographic characteristics and results of serum mast cell tryptase test

Variable	AS	FP	Control	Total
No. of subjects	7	5	15	27
Age (yr)				
Mean±SD	53.6±23.4	54.8±8.1	48.3±18.3	50.9±18.0
Range	2-70	47-68	0-77	0-77
Sex				
Male	4	3	9	16
Female	3	2	6	11
PMI (hr)				
Mean±SD	51.0±16.8	38.0±17.3	42.8±39.3	44.0±31.0
Range	36-78	21-65	22-180	21-180
Mast cell tryptase (µg/L)				
Mean±SD	182.0±91.5	89.0±35.5	2.8±2.0	65.2±90.3
Range	77.5-294.5	63.0-146.7	0.1-7.5	0.1-294.5

AS, anaphylactic shock; FP, false-positive; SD, standard deviation; PMI, postmortem interval.

Table 2. Comparison of mast cell counts among three groups

IHC staining	Tissue type	Group	No.	Mean±SD	Median (IQR)	P-value
Tryptase	Tongue base	AS	5	115.8±24.8	113.0 (48)	0.250 ^{a)}
		FP	2	159.5±16.3	159.5	
		Control	15	155.1±59.0	152.0 (100)	
	Larynx	AS	5	143.2±88.6	90.0 (160)	0.775 ^{a)}
		FP	2	156.5±3.5	156.5	
		Control	15	143.7±62.5	125.0 (114)	
	Lung	AS	6	63.5±29.6	56.5 (58)	0.675 ^{a)}
		FP	3	75.3±24.2	65	
		Control	15	84.5±79.7	65.0 (58)	
Heart	AS	7	24.3±11.6	20.0 (24)	0.023 ^{b)}	
	FP	5	10.6±3.6	11.0 (7)		
	Control	14	17.6±6.6	15.5 (9)		
Chymase	Tongue base	AS	5	87.0±24.7	74.0 (44)	0.173 ^{a)}
		FP	2	83.0±12.7	83	
		Control	15	127.1±56.1	113.0 (84)	
	Larynx	AS	5	75.8±62.8	59.0 (100)	0.310 ^{a)}
		FP	2	105.5±24.7	105.5	
		Control	15	117.2±54.4	118.0 (79)	
	Lung	AS	6	15.8±7.1	16.0 (13)	0.215 ^{a)}
		FP	3	7.7±9.0	3	
		Control	15	21.1±20.3	17.0 (15)	
	Heart	AS	7	12.7±3.0	14.0 (6)	0.519 ^{b)}
		FP	5	10.2±1.8	10.0 (4)	
		Control	14	11.2±4.5	10.5 (7)	

IHC, immunohistochemical; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; AS, anaphylactic shock; FP, false-positive.

^{a)}P-values were determined with use of the Kruskal-Wallis test; ^{b)}P-values were determined with use of the one-way ANOVA.

비만세포의 개수가 더 많이 확인되는 경향을 보였고, 조직별로는 혀뿌리 부위와 후두 부위에서 비만세포의 개수가 가장 많고, 허파가 다음으로 많으며, 심장에서 가장 적게 관찰되는 경향을 보였다.

대조군에서 나이, 성별 및 사후경과시간이 비만세포의 개수에 영향을 미치는지에 대해 분석한 결과 모든 변수에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 염색 양상의 비교

비만세포는 트립타제와 키마아제 면역조직화학 염색 모두에서 세포질의 과립상 염색 양상(cytoplasmic granular staining pattern)을 보였다. 그런데 아나필락시스성 쇼크로 사망한 경우 비만세포 주위 조직에서 염색에 양성인 수개의 작은 과립들이 동반되어 있었으며, 이는 마치 비만세포에서 과립이 분비된 것처럼 보이는 특징적인 염색 양상이었다(Fig.

2A, B). 위양성군의 경우도 아나필락시스성 쇼크로 사망한 군과 유사한 염색 양상이 관찰되었다(Fig. 2C, D). 이에 비해 대조군에서는 주변 조직에 동반된 작은 과립이 없거나 소수이고 대부분은 비만세포의 세포질 내에서만 염색된 과립이 존재하였다(Fig. 2E, F). 이와 같은 염색 양상은 4가지 조직 모두에서 동일하게 관찰되었다.

고 찰

아나필락시스성 쇼크의 사후진단을 위해 병리조직검사를 활용한 여러 연구가 진행되어 왔다. 이는 기본적으로 병리전문 의가 다수를 차지하는 법의학자에게 병리조직검사는 보다 친숙한 진단 방법으로서 과거 혈청을 이용한 비만세포 트립타제 검사의 비용이 비싸고, 검사를 수행할 수 있는 기관이 제한적이어서 혈청 검사를 시행하기 어려운 환경이었던 점도 병리조직검사 연구가 시행된 계기로 생각된다. 병리조직검

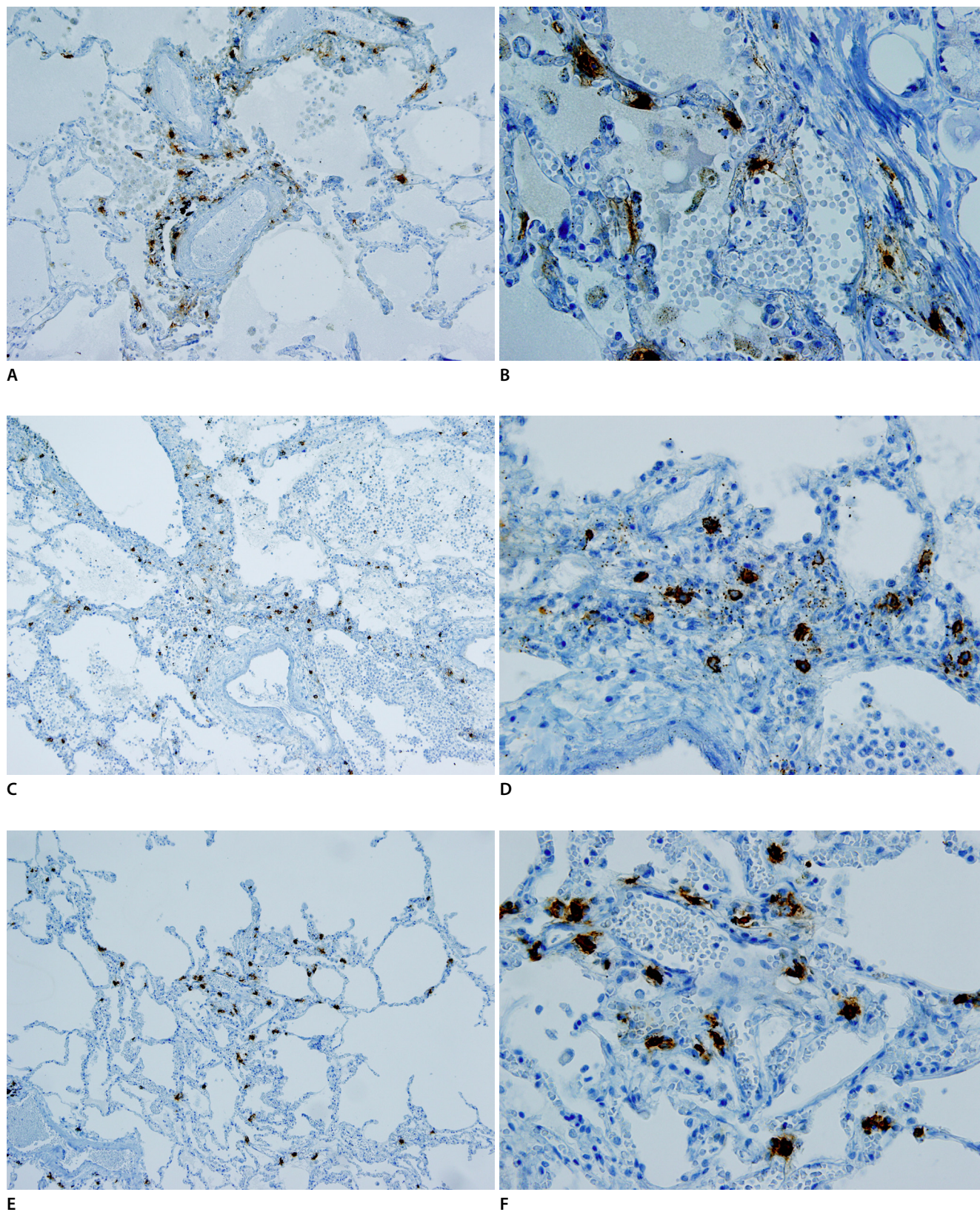


Fig. 2. Immunohistochemical staining for mast cell tryptase revealed a characteristic degranulation staining pattern in the anaphylactic shock group and the false-positive group, but intracytoplasmic granular staining pattern in the control group. (A, B) The lung tissues of anaphylactic shock cases. (C, D) The lung tissues of false-positive cases. (E, F) Lung tissues of the control cases (A, C, E, $\times 100$; B, D, F, $\times 400$).

사 연구의 초기에는 허파를 비롯한 기도의 조직이나 심장 조직을 대상으로 비만세포의 개수를 비교하여 아나필락시스성 쇼크로 사망한 경우 대조군에 비해 비만세포의 개수가 유의한 수준으로 많다고 보고하였다[7,8]. 이어서 지라 조직에서 비만세포뿐만 아니라 호산구의 개수가 아나필락시스성 쇼크인 경우 유의한 수준으로 증가하며, 어느 정도 부패가 진행된 경우에서도 분석이 가능함이 보고되었다[9-13]. 또한 사망의 기전인 기도 폐색에 관여하는 장기가 아닌 위장관에서도 아나필락시스성 쇼크로 사망한 경우 비만세포의 개수가 증가한다는 연구 결과도 있다[14].

본 연구에서는 병리조직검사를 위해 허뿌리 부위, 후두의 모뿔땀개주름 부위, 오른허파 위엽 및 좌심실에서 조직을 채취하였는데 이는 아나필락시스성 쇼크로 인한 사망 시 주된 사망의 기전이 상기도 폐색으로 인한 호흡부전 또는 순환계 허탈로 알려져 있어 이와 관련된 해부학적 구조를 선정한 것이었다. 기존의 연구들과 비교하였을 때 지라 조직이 연구에 포함되지 않은 점은 본 연구의 한계점으로 생각되며, 향후 추가적인 연구가 필요한 부분이다.

본 연구에서는 기존의 연구들과는 달리 아나필락시스성 쇼크로 사망한 경우와 다른 사인으로 사망한 경우 사이에 비만세포의 개수가 유의한 차이를 보이지 않았다. 유일하게 통계적으로 유의한 차이를 보인 경우는 심장에 대한 트립타제 염색에서 아나필락시스성 쇼크로 사망한 경우와 위양성군 사이였으며, 이 차이가 가지는 의미를 설명하기는 어려우나, 적어도 병리조직검사를 이용한 아나필락시스성 쇼크의 사후진단에 도움을 주는 결과는 아닌 것으로 생각된다.

기존 연구들 중 본 연구와 같은 조직을 대상으로 연구가 시행되어 직접적인 비교가 가능한 연구는 총 3가지이다. Perskvist와 Edston [8]은 허파조직에서 트립타제로 염색한 경우 아나필락시스성 쇼크로 사망한 군이 다른 사인군에 비해 비만세포의 개수가 많으며, 허파조직에서 키마아제로 염색한 경우와 심장 조직에서는 유의한 차이를 보이지 않는다고 보고하였다. Osawa 등[7]은 Perskvist와 Edston [8]의 연구와는 달리 허파조직에서 키마아제를 염색한 경우 아나필락시스성 쇼크에서 다른 사인에 비해 비만세포의 개수가 많으며, 트립타제로 염색한 경우에는 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 보고하였다. Guo 등[14]은 트립타제 염색을 면역형광법으로 시행하고 판독을 한 경우로서, 후두, 허파 및 심장에서 아나필락시스성 쇼크인 경우가 대조군에 비해 비만세포의 개수가 유의한 수준으로 많다고 보고하였다. 이상의 세 가지 연구 결과 중 Perskvist와 Edston [8]의 연구와 Osawa 등[7]의 연구는 면역조직화학염색을 시행하여 비만세포의 개수를 판독한 결과 유의한 차이를 보이는 경우가 각기 다르게 나왔으며, 염색의 종류나 조직의 종류에 따라서는 본 연구와 같이 차이가 없는 것으로 나와서 이들 연구 결과와의 비교만으로

본 연구의 결과가 잘못되었다고 보기는 어려울 것 같다. 그리고 Guo 등[14]의 연구는 면역형광법을 이용한 연구이므로 아나필락시스성 쇼크인 경우 비만세포 주변 조직에서 면역형광염색에 양성인 과립성 물질이 존재하는 것을 별개의 비만세포로 판정하였을 가능성에 대해 확인이 필요할 것으로 보인다. 결과적으로 아나필락시스성 쇼크인 경우 다른 사인인 경우에 비해 비만세포의 개수가 증가한다는 기존의 연구결과에 대해서는 추가적인 연구를 통해 재검토가 필요할 것으로 생각된다.

덧붙여서 광학현미경으로 비만세포의 개수를 판독할 때 주의사항으로 부종의 영향에 대한 고려, 조직에 침착된 색소 및 대식세포와 비만세포의 감별 등이 있었다. 일반적으로 세포의 개수를 확인하기 위해서는 고배율($\times 400$)로 10군데를 임의 선택하여 부위별 세포의 개수를 합산하는 방식으로 판독을 하게 된다. 그런데 아나필락시스성 쇼크의 경우 다른 사인에 비해 부종이 심한 편이고, 부종으로 인해 늘어난 부피를 고려한다면 실제로는 부종이 약하거나 없는 다른 사인인 경우에 비해 전체 조직 중에서 상대적으로 작은 비율의 부위만이 검사에 포함되는 상황이 발생할 수 있다(Fig. 3). 따라서 판독 결과 아나필락시스성 쇼크군과 대조군의 비만세포 개수가 비슷하더라도 실제로는 아나필락시스성 쇼크군에서 비만세포의 개수가 많을 수 있을 것이다. 하지만 부종의 영향을 보정하기 위해 아나필락시스성 쇼크인 경우 판독하는 부위를 어느 정도 늘릴지를 정하기도 어려워 비만세포의 실제 개수를 확인하고 이를 아나필락시스성 쇼크의 진단에 활용하는 것은 적절한 방법으로 생각되지 않는다. 다음으로 면역조직화학 염색에 양성인 비만세포와 감별이 필요한 경우로 조직에 침착된 색소와 대식세포가 있었으며, 특히 기관지 주변의 경우 색소 침착으로 인해 면역조직화학 염색상 양성인 비만세포와의 구분이 어려운 경우가 있었고, 비만세포에서 분비된 과립성 물질을 대식세포가 포식한 경우가 있어 비만세포와 대식세포의 구분이 어려운 경우도 있었다. 이와 같은 개수 판독과 관련된 어려움으로 인해 연구결과의 차이가 나타났을 가능성도 고려해 볼 수 있을 것이다.

비만세포의 개수에 대해서는 유의한 차이를 확인할 수 없었지만 비만세포의 염색 양상에 있어서는 아나필락시스성 쇼크인 경우 비만세포의 세포질뿐만 아니라 주변 조직에 과립성 물질이 존재하는 특징적인 염색 양상을 확인할 수 있었다. 이는 단정짓기는 어렵지만 아나필락시스성 쇼크의 발생기전을 고려한다면 알레르기 항원에 의해 비만세포가 활성화되어 세포 내 물질을 분비하는 모습이 반영된 것으로 추정된다. 다만, 위양성군의 경우도 유사한 염색 양상을 나타내기 때문에 아나필락시스성 쇼크의 확진에 도움이 된다고 보기는 어렵다. 혈청 트립타제 농도의 증가에 상응하는 염색 양상으로 보는 것이 적절하다고 생각된다. 그리고 이와 같은 염색 양상이 특징적이

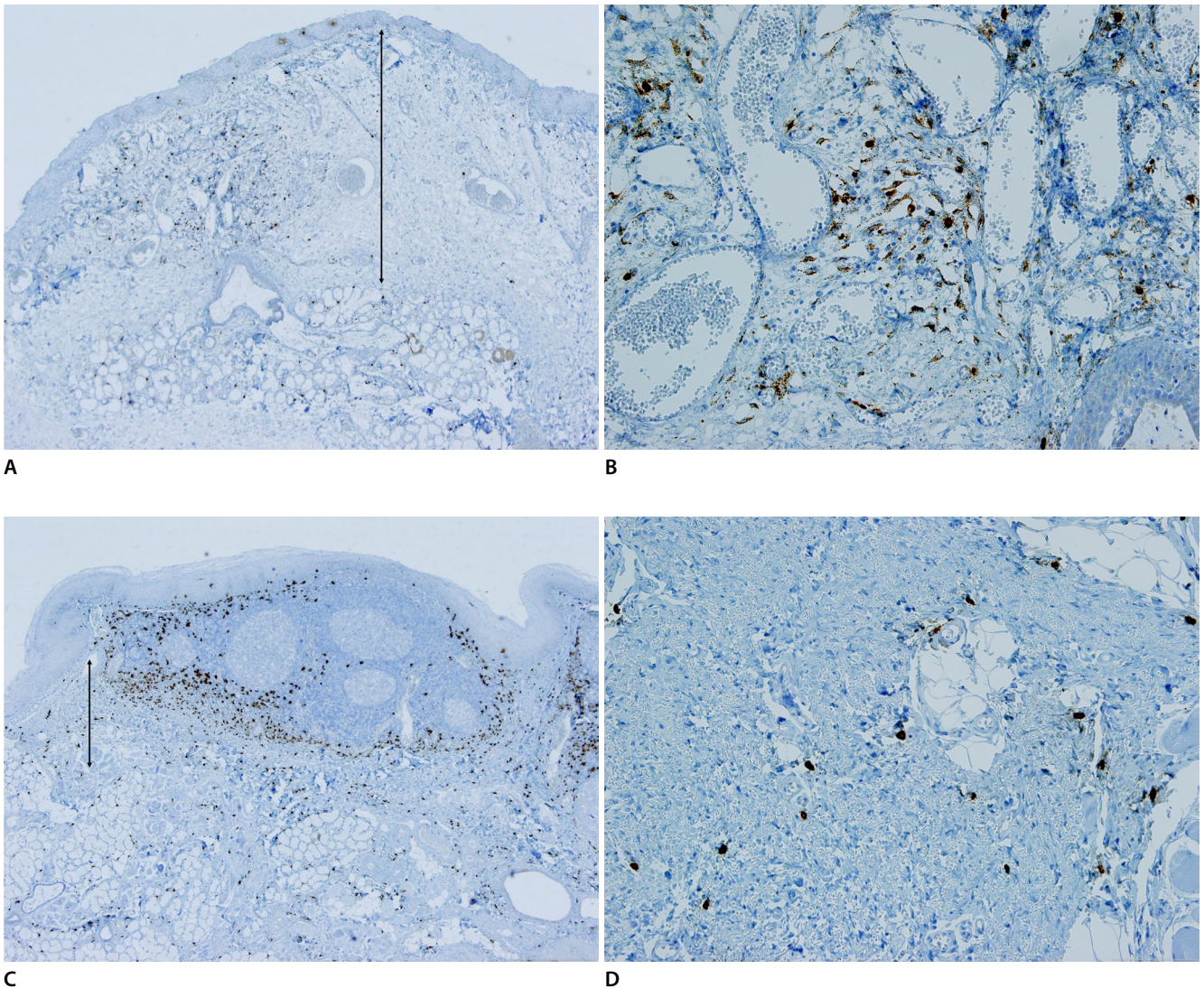


Fig. 3. Edema effect on the counting of mast cells. (A, B) The tongue base of anaphylactic shock cases and show a widely expanded subepithelial layer due to edema. (C, D) The tongue base of control cases. Double arrows indicate the subepithelial layer (A, C, $\times 40$; B, D, $\times 200$).

기는 하나, 그 정도를 객관화하기 어려워 아나필락시스성 쇼크의 진단에는 보조적인 수단으로 사용되어야 할 것이다.

결론적으로 본 연구에서 아나필락시스성 쇼크의 사후진단을 위한 병리조직검사의 유용성에 대해 확인한 결과 허파를 포함한 기도의 조직과 심장조직에서 비만세포 개수를 판정하는 것은 아나필락시스성 쇼크군과 대조군의 감별에 도움이 되는 소견이 아님을 알 수 있었고, 비만세포 주변으로 과립성 물질이 분비되는 특징적인 염색 양상은 혈청 비만세포 트립타제의 증가에 반응하는 소견으로 아나필락시스성 쇼크의 사후진단에 도움이 될 수 있는 소견임을 확인할 수 있었다.

ORCID: Jong-Pil Park: <https://orcid.org/0000-0002-6525-3012>; Bon Young Koo: <https://orcid.org/0000-0001-7135-4875>; Nak-Won Lee: <https://orcid.org/0000-0001-6798-9026>

Conflicts of Interest

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

Acknowledgments

This research was supported by a grant for Development of Scientific Investigation funded by the National Forensic Service (2013-Forensic Medicine-32).

References

1. Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000;53:273-6.
2. Edston E, van Hage-Hamsten M. Beta-tryptase measurements post-mortem in anaphylactic deaths and in controls. *Forensic Sci Int* 1998;93:135-42.
3. Mayer DE, Krauskopf A, Hemmer W, et al. Usefulness of post mortem determination of serum tryptase, histamine and diamine oxidase in the diagnosis of fatal anaphylaxis. *Forensic Sci Int* 2011;212:96-101.
4. Scarpelli MP, Keller S, Tran L, et al. Postmortem serum levels of IgE and mast cell tryptase in fatal asthma. *Forensic Sci Int* 2016;269:113-8.
5. Tamura N, Farhana M, Oda T, et al. Amniotic fluid embolism: pathophysiology from the perspective of pathology. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:627-32.
6. Park JP, Koo BY, Lee NW. Usefulness of mast cell tryptase analysis for postmortem diagnosis of anaphylactic shock. *Korean J Leg Med* 2020;44:17-23.
7. Osawa M, Satoh F, Horiuchi H, et al. Postmortem diagnosis of fatal anaphylaxis during intravenous administration of therapeutic and diagnostic agents: evaluation of clinical laboratory parameters and immunohistochemistry in three cases. *Leg Med (Tokyo)* 2008;10:143-7.
8. Perskvist N, Edston E. Differential accumulation of pulmonary and cardiac mast cell-subsets and eosinophils between fatal anaphylaxis and asthma death: a postmortem comparative study. *Forensic Sci Int* 2007;169:43-9.
9. Edston E. Accumulation of eosinophils, mast cells, and basophils in the spleen in anaphylactic deaths. *Forensic Sci Med Pathol* 2013;9:496-500.
10. Luongo S, Frontalini C, Pesaresi M, et al. Histopathological markers for the diagnosis of anaphylactic death. *Med Sci Law* 2011;51 Suppl 1:S30-6.
11. Palmiere C, Tettamanti C, Scarpelli MP, et al. The forensic spleen: morphological, radiological, and toxicological investigations. *Forensic Sci Int* 2018;291:94-9.
12. Radheshi E, Reggiani Bonetti L, Confortini A, et al. Postmortem diagnosis of anaphylaxis in presence of decompositional changes. *J Forensic Leg Med* 2016;38:97-100.
13. Reggiani Bonetti L, Maccio L, Trani N, et al. Splenic hypereosinophilia in anaphylaxis-related death: different assessments depending on different types of allergens? *Int J Legal Med* 2015;129:97-103.
14. Guo XJ, Wang YY, Zhang HY, et al. Mast cell tryptase and carboxypeptidase A expression in body fluid and gastrointestinal tract associated with drug-related fatal anaphylaxis. *World J Gastroenterol* 2015;21:13288-93.