

우형 콜라겐 주사 후에 발생한 폐색전증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 폐질환 연구소²

이재성¹ · 김도연¹ · 황성준¹ · 백승석¹ · 장윤수¹ · 김형중^{1, 2} · 안철민^{1, 2}

=Abstract=

A case of pulmonary embolism occurred after injection of bovine collagen

Jae Sung Lee, M.D.¹, Do Youn Kim, M.D.¹, Seoung Joon Hwang, M.D.¹,
Seung Seok Baek, M.D.¹, Yoon Soo Jang, M.D.¹,
Hyung Jung Kim, M.D.^{1, 2} and Chul Min Ahn, M.D.^{1, 2}

*Departments of Internal Medicine¹, The institute of chest disease²,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Collagen and its products, used in some medical field are relatively safe but may induce hypersensitivity reaction. However, pulmonary embolism is a rare but serious complication after injection of them. A-48-year old woman was admitted because of cough, hemoptysis and dyspnea. Nine days ago, she had received breast augmentation with injectable collagen by unlicensed person. Four days later, she experienced cough, hemoptysis and dyspnea. On admission right side pleural effusion and peripheral distributed diffuse consolidations in both lungs were noted on chest radiograph. A computed tomographic (CT) scan of the chest showed non-segmental distribution of bilateral ground-glass opacity and interlobular septal thickening with multifocal consolidation in both lungs. Sputum and urine cytologic examination revealed foamy histiocytes containing lipid vacuoles. Conservative management was done under the impression of pulmonary embolism after collagen injection. She was discharged with full recovery. Here, we report a case of pulmonary embolism occurred after injection of collagen first in Korea.(Korean J Med 68:581-586, 2005)

Key Words : Pulmonary embolism, Collagen

서 론

미용 성형에 대한 사회적 관심이 커짐에 따라 성형과 보형을 목적으로 한 여러 가지 물질들이 개발되어 사용되고 있다. 대표적인 물질로 Silicone (polydimethylsiloxane)을 들 수 있는데, 육아종 형성과 색전 현상 등 여러 가지 국소적, 전신적인 부작용이 알려지면서 그 이

용이 줄고 새로운 보형물에 대한 요구와 사용이 늘어나고 있다. 그 중 한 가지로 근래 의학적인 이용이 늘고 있는 물질이 콜라겐(collagen)인데, 이상적인 보형물의 특성인 조직내에서 탐식되지 않고 장기간 지속될 수 있는 능력과 자연스러움, 그리고 면역반응을 최소화 할 수 있는 생체 적합성이라는 조건에 부합되는 물질로 각광을

• 접수 : 2004년 6월 28일

• 통과 : 2004년 8월 30일

• 교신저자 : 안철민, 서울시 강남구 도곡동 146-92, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내과(135-270)

E-mail : ahnswine@naver.com

받고 있다. 상용화된 제제는 대부분의 경우 생리식염수와 리도카인(0.3%)에 유화된 정제 우형 진피 콜라겐(purified bovine dermal collagen)으로서 1981년 FDA에 의해서 처음 공인되어 사용되기 시작하였고, 교원질 분자의 선택적인 단백질 분해에 의해 항원성은 적은 것으로 알려져 있으나 역시 체내에서 이물질로 작용하여 나타나는 부작용이 보고되고 있다^{1, 2)}. 콜라겐 제제는 성분에 따라 인형(人形) 콜라겐과 우형(牛形) 콜라겐으로 구분되며 각 종간의 섬유성 단백질의 구조적 유사성이 있어 소의 진피 등에서 쉽게 얻을 수 있고, 연부 조직의 복원 치료에 우수한 효과를 나타내어 수술 및 질병 등으로 생긴 함몰 복원이나 주름 제거 등의 조직 윤곽의 결함을 교정하는데 사용되고 있다²⁻⁵⁾. 그러나 아직 적응증 및 비적응증에 대한 정확한 기준이 부족하고 합병증에 대한 연구 및 보고가 미흡한 실정이다. 일반적인 합병증으로는 주로 주사한 부위에 발생하는 국소적인 알레르기 반응이 대부분이며, 간혹 전신적인 과민반응으로 오심, 피부발진, 근육통, 두통 등이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 전신적인 합병증인 폐색전증의 발생은 국내에서는 아직까지 보고된 예가 없으며, 외국에서도 전신 항암 화학요법을 위한 전달기질로 콜라겐을 사용한 후 발생한 폐색전증 한 예만이 보고되어 있다⁴⁾.

저자들은 유방성형을 목적으로 무면허 시술자에 의해 양측 유방조직에 다량의 콜라겐을 주입받은 후 4일만에 발생한 호흡곤란을 주소로 내원하여, 폐색전증으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 마○○, 여자, 48세

주 소 : 호흡곤란, 기침, 객혈

현병력 : 평소 건강히 지내던 환자로 내원 9일 전 유방성형을 목적으로 무면허 시술자에 의해 양측 유방조직에 콜라겐 주사를 맞은 뒤 4일 후부터 발생한 호흡곤란과 기침, 객혈을 주소로 응급실 내원하였다.

과거력 : 내원 9일 전 유방성형을 목적으로 양측 유방조직에 우형 콜라겐 주사를 맞은 것 외에 고혈압, 당뇨, 간염, 폐결핵 및 특이병력은 없었고, 흡연력과 가족력은 없었다.

이학적 소견 : 내원시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수는 100회/분, 호흡수는 26회/분, 체온은 36.5℃였고, 급성 병색 소견을 보였다. 의식은 명료하였고, 청색증은 없었

으며 결막의 창백이나 공막의 황달소견은 관찰되지 않았다. 피부는 따뜻하고 습하였으며 점상 출혈 등의 피부 병변 및 손발톱바닥(nail bed)의 변화는 관찰할 수 없었다. 흉부 청진상 심음은 정상이었고, 폐음은 흡기시 거친 수포음이 양측 폐하부 전후방에서 모두 들렸으나 천명음은 들리지 않았다. 경부의 림프절은 촉지되지 않았으며 복부 진찰 소견상 특이소견은 없었다.

검사 소견 : 일반 혈액검사에서 백혈구 12,330/μL (호중구 73.8%, 임파구 19.7%, 단핵구 4.1%, 호산구 1.0%, 호염기구 0.2%), 혈색소 10.1 g/dL, 헤마토크리트 30%, 혈소판 213,000/μL, 혈청 생화학적 검사상 총 단백질 6.3 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 혈청 요소 질소 8.5 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL이었고, 혈청 칼슘이 8.4 mg/dL로 약간 감소한 소견과 AST/ALT가 45/43 IU/L로 소량 증가한 소견외에는 특이소견은 없었다. 대기 중에서 실시한 동맥혈 가스 검사는 pH 7.47, pO₂ 70.9 mmHg, pCO₂ 39.9 mmHg, HCO₃ 28.9 mmol/L, SaO₂ 95.7%였으며 폐포내 산소농도와 동맥혈 산소분압의 차이인 D(A-a)O₂는 29.2 mmHg로 증가되어 있었다. 혈담에서 항산균 도말 검사는 음성이었고, 객담배양검사 및 혈액배양검사도 음성이었다. 소변 검사상 특이소견 없었으며, Mycoplasma Ab 1:80(+)를 제외한 Leptospira Ab, Hantavirus Ab, cold agglutinin test, CMV Ab IgM, EBV Ab EA IgM, B형 및 C형 간염균 혈청 검사 등 폐감염 및 바이러스 감염 원인검사는 음성이었다. Fibrinogen 572 mg/dL, D-dimer 1.1 μg/mL로 증가되어 있었으나 혈액 응고 검사상 PT/aPTT는 정상 범위였다. Total IgE는 28.6 IU/mL로 정상 범위였으며 Antinuclear Ab, Anti-Smith Ab, p-ANCA, c-ANCA 혈청검사는 모두 음성이었고 Rheumatoid factor는 25.1 IU/mL로 약양성이었다.

심전도 소견 : 정상 동율동이며, 다른 특이 소견은 보이지 않았다.

방사선 소견 : 단순 흉부 X-선 검사상 우측 흉막액과 양측 말초 폐야에 광범위한 미만성의 경화소견이 관찰되었다(그림 1A). 흉부 전산화 단층 촬영에서는 주로 양측 말초 폐야에서 간유리 음영이 관찰되었으며, 현저한 소엽간 격벽의 비후와 함께 다발성의 경화가 동반된 소견이 상엽과 중엽에 걸쳐 관찰되었고, 유방의 피하조직 내 증가된 음영이 관찰되었다(그림 1B). 폐관류 스캔상(그림 2A) 우폐상엽 후분절 및 우폐하엽 상분절과 좌폐 하엽 기저분절에 다발성 관류결손이 관찰되었으나 폐환

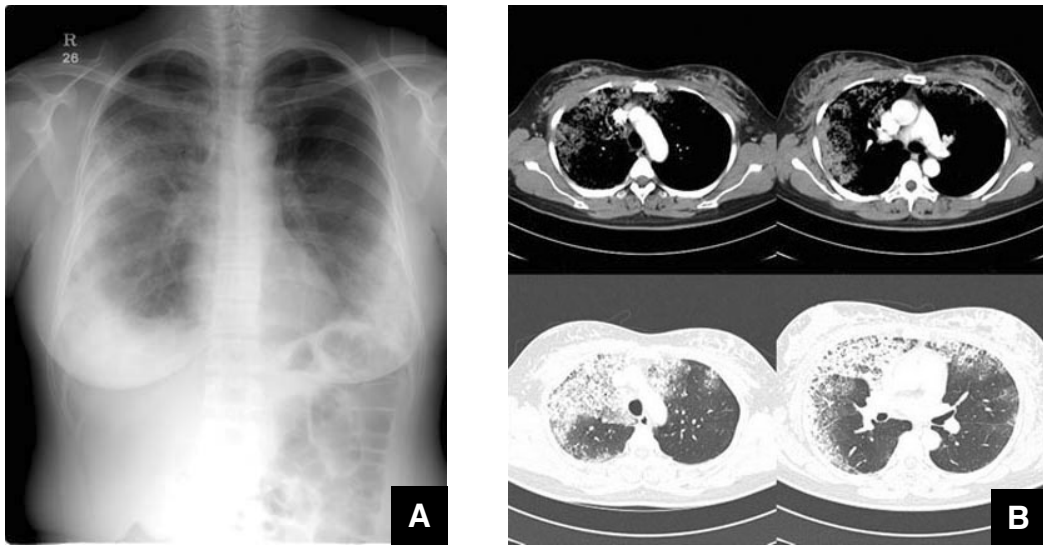


Figure 1. (A) Chest X-ray : Consolidations in both lungs in subpleural area were seen on admission day. (B) Chest computed tomographic (CT) scan : Non-segmental distribution of bilateral ground-glass opacity and interlobular septal thickening with multifocal consolidation in both lung fields was seen on admission day.

기 스캔(그림 2B)에서는 결손 소견이 관찰되지 않았다.

기관지 내시경 소견 : 기관지 내시경상 기도내 병변은 없었다. 정상 기도모양을 유지하였고, 출혈의 소견은 보이지 않았으며 기관지 세척검사를 시행하였다.

조직 병리 소견 : 객담 및 뇨 세포진 검사상 지방공포(lipid vacuole)를 함유한 조직구세포를 관찰할 수 있었다(그림 3).

치료 및 경과 : 입원 2일째 38.5℃의 고열이 발생하고

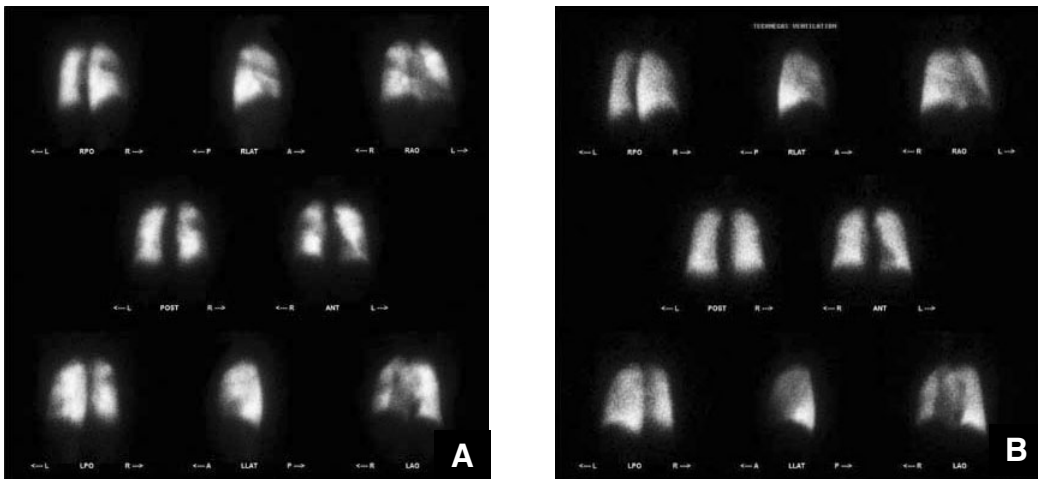


Figure 2. (A) Lung perfusion scan : Scan using Tc-99m MAA revealed segmental and subsegmental perfusion defects of right upper lobe posterior segment and right lower lobe superior segment and left lower lobe basal segments and multifocal subsegmental defect of left upper and lower lobe on 13th day after admission. (B) Lung ventilation scan : Scan using Technegas revealed no abnormal significant ventilation defect of entire both lungs on 15th day after admission.

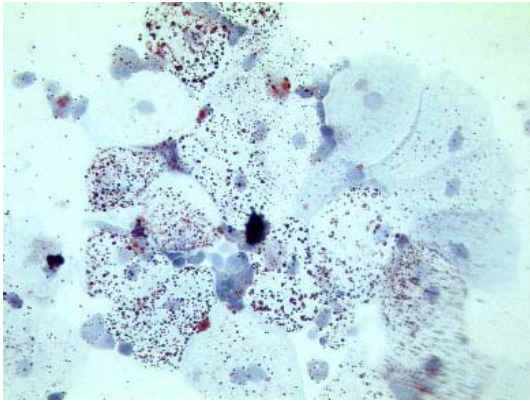


Figure 3. Sputum cytology : Foamy histiocytes containing lipid vacuoles were seen.

3일째에는 저혈압(90/60 mmHg)이 발생하여 항생제와 수액 및 Dopamine 정주를 시작하였고, 중환자실로 옮겨 치료를 지속하였다. 열이 떨어지고 혈압이 안정된 뒤 경구 부신피질 호르몬 투여를 시작하였으며 입원 7일째부터 호흡곤란과 객혈 증상이 감소하고 흉부 단순 촬영소견상 호전되는 소견을 보였다. Dopamine 정주를 중단한

후에도 혈압(110/70 mmHg)이 유지되었고, 입원 13일째 시행한 단순 흉부 X-선 검사(그림 4A) 및 흉부 전산화 단층 촬영소견은(그림 4B) 거의 정상화 되었으며 이후 부신피질 호르몬 용량 조절하여 보존적인 치료를 지속하다가 증상 완전히 호전되어 퇴원하여 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

콜라겐은 최근 연부조직의 윤곽성형을 위하여 성형의 과 분야에서 진피내 및 피하 주입용으로 널리 사용되고 있다. 또한, 위식도 역류, 변실금, 방광요관 역류의 치료나 항암 화학요법의 전달기질로서 사용될 정도로 그 용도가 다양해졌다.

상품화된 주입용 콜라겐은 소의 진피에서 추출한 콜라겐을 펩신으로 처리하여 항원성을 나타내는 telopeptide 부위를 소화 절단한 것으로 항원성이 극히 적어 경도의 과민증과 연관된 면역 반응에 국한되어 부작용이 나타나는 것으로 알려져 있으며 비교적 안전하고 효과적인 시술이 가능한 것으로 되어있다^{6,7)}. 그러나 주름진 선을 따라 콜라겐 주사를 주입하여 주름살을 펴는 방법은 눈 주위, 입 주위의

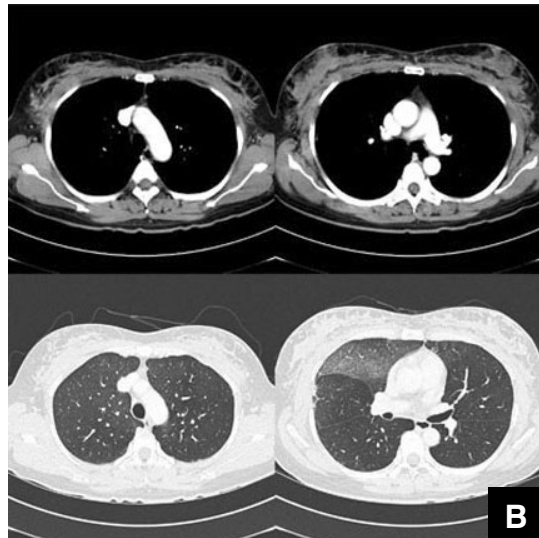


Figure 4. (A) Chest X-ray : Markedly improved consolidation in both lung periphery was seen on 13th day after admission. (B) Chest computed tomographic (CT) scan : Previous noted consolidation and ground glass opacity lesions are nearly subsided, but minimal patchy consolidation and somewhat residual ground glass opacities are also visualized in right middle lobe lateral segment and right upper lobe anterior segment and left upper lobe anterior segment on 13th day after admission.

잔주름 제거의 효과가 시간이 흐름에 따라 감소하고 콜라겐이 흡수되기 때문에 필요할 때마다 재주사를 맞아야 하는 단점이 있으며 콜라겐 주사 후 자가 콜라겐이 그 주변에 밀집하게 되고 면역반응을 일으키게 되므로 콜라겐을 주사 하는 방법은 아주 가느다란 얇은 주름에 사용하되 한번에 소량씩만 사용하여야 한다. 현재까지 알려진 부작용으로는 비후성 반흔(hypertrophic scarring), 케양성 급성 알러지 반응과 만성 육아종성 반응, 과민 반응 등이 있으며 세포가 포함되지 않은 제형을 사용하면 비교적 안전한 것으로 되어있다⁸⁻¹⁰⁾. 그러나 나타날 수 있는 가장 치명적인 부작용인 폐색전증에 대해서는 아직까지 국내에서는 보고된 예가 없으며, 해외의 증례에서도 우형 콜라겐을 항암 화학요법의 전달기질로 사용한 후에 발생한 폐색전증 1예의 보고가 있을 뿐이다⁴⁾.

본 환자의 경우 유방 성형을 목적으로 대량의 우형 콜라겐을 피하 주입하였으며 이는 전문가들에 의해 실시되는 유방확대술, 즉 실리콘 막으로 싸여진 주머니 내에 생리 식염수나 젤타입의 물질이 들어 있는 인공 삽입물을 유방조직과 대흉근 사이에 넣는 방식과는 달리 주사기로 실리콘이나 파라핀 혹은 콜라겐을 바로 유방조직에 광범위하게 넣는 방법을 사용하는 불법유방 확대술이었다. 다른 보조 기술 없이 갑작스럽게 많은 양의 콜라겐이 들어가서 폐색전증을 유발한 경우로 조직 생검을 통하여 콜라겐 색전을 발견하지는 못하였으나 객담 세포진 검사상 지방 색전을 관찰할 수 있었으며 단순 흉부 방사선 소견 및 전산화 단층 촬영상에서 지방색전증에서 볼 수 있는 특징적 소견인 12시간에서 72시간의 잠복기를 거쳐 나타나는 다발성 국소성 폐포 음영 및 미만성 간질성 폐부종의 형태를 보였다¹¹⁾. 폐관류 스캔상 결손 부위는 전산화 단층 촬영에서 보인 경화성 병변의 위치와 대부분 일치하였으나 차이를 보이기도 하였는데 이는 동반된 폐부종이 미만성으로 발생함에 기인하는 것으로 생각된다. 지방 색전증의 병태생리학적 기전 중 본 환자의 경우에는 대량의 우형 콜라겐을 유방 진피내 주입한 결과, 외상에 의한 유방의 지방조직과 콜라겐 이물질이 순환계로 유입되어 색전증을 유발했을 가능성을 고려할 수 있다. 즉, 외상에 의해 혈장 리파아제가 상승하고 유방에 저장된 지방조직으로부터 유리 지방산을 증가시켜 콜라겐과 유리지방산 색전증을 유발했을 가능성을 생각할 수 있는데 유리 지방산의 조직독성은 동물

실험모델에서 증명된 바 있으며 심각한 혈관염 및 출혈성 부종과 폐의 구조적 파괴를 유발하는 것으로 알려져 있다¹²⁾. 이외에도 체내 이물질과 유리 지방산에 의한 폐색전증에 대한 병태 생리학적 기전의 다양한 이론들이 제시되고 있으나, 치료에 응용할 수 있는 명확한 기전이 제시되지 않아 치료에 대해서는 논쟁이 많다^{12, 13)}. 일단 체내 이물질과 유리 지방산에 의한 폐색전증의 기본적인 치료는 보존적, 대중적인 치료이며, 본 환자에서는 부신 피질 호르몬 치료 후에 상태가 호전되었으나 부신피질 호르몬 치료에 대해서도 논쟁이 많은 상태다¹²⁾.

향후 콜라겐의 다양한 의학적 이용이 증가함에 따라 발생할 수 있는 이와 같은 치명적인 부작용인 폐색전증의 발생 가능성을 염두하여야 하겠으며, 콜라겐과 관련한 폐손상의 기전 및 면역학적 기전에 대한 심도있는 연구를 통하여 콜라겐 사용의 적응증과 금기증에 대한 기준의 마련이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

콜라겐과 콜라겐 보형물은 최근 다양한 형태로 생산되고 있으며 의학적 목적으로 널리 이용되고 있다. 또한 생체내에서 적은 면역반응과 과민반응으로 비교적 안전하게 사용되고 있는데 극히 드물게 치명적인 합병증인 폐색전증을 유발할 수 있다. 본 증례에서는 48세 여자 환자가 내원 9일 전 유방성형을 목적으로 무면허 시술자에 의해 양측 유방에 다량의 우형 콜라겐을 주입받은 후 4일 뒤에 발생한 호흡곤란과 기침, 객혈을 주소로 내원하여 시행한 단순 흉부 X-선 검사상 우측 흉막액과 양측 말초 폐야에 광범위한 미만성의 경화소견이 관찰되었고, 흉부 전산화 단층 촬영에서는 주로 양측 말초 폐야에서 간유리 음영과 현저한 소엽간 격벽의 비후와 함께 다발성의 경화가 동반된 소견이 상엽과 중엽에 걸쳐 관찰되었다. 객담 및 노 세포진 검사상 지방공포(lipid vacuole)를 함유한 조직구세포를 관찰할 수 있었고, 콜라겐 주입에 의한 폐색전증으로 진단되어 보존적인 치료를 지속하다가 증상 완전히 호전되어 퇴원하였다. 이에 본 저자들은 양측 유방에 우형 콜라겐 주입 후 발생한 폐색전증 1예를 국내에서는 처음으로 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

색인단어 : 폐색전증, 콜라겐

REFERENCES

- 1) 김성욱, 이준영, 김정원. Collagen implantation에 의한 피부 부작용 1예. *대한피부과학회지* 32:134-138, 1994
- 2) Kligman AM, Armstrong RC. *Histologic response to intradermal Zyderm and Zyplast(glutaraldehyde cross-linked) collagen in humans. J Dermatol Surg Oncol* 12:351-357, 1986
- 3) Swanson NA, Stoner JG, Siegle RJ, Soloman AR. *Treatment site reactions to Zyderm collagen implantation. J Dermatol Surg Oncol* 9:377-380, 1983
- 4) McCarthy DM, Hass M, Thulucath PJ, Geschwind JF, Hutchins GM, Westra WH. *Pulmonary embolization of bovine collagen. Arch Pathol Lab Med* 127:E67-E69, 2003
- 5) Roenigk HH Jr, Rubenstein R. *Combined scalp reduction and autologous fat implant treatment of localized soft tissue defects. J Dermatol Surg Oncol* 14:67-70, 1988
- 6) Cooperman LS, Mackinnon V, Bechler G, Pharriss BB. *Injectable collagen: a six-year clinical investigation. Aesthetic Plast Surg* 9:145-151, 1985
- 7) Parish LC, Witkowski JA. *Collagen implants: soft tissue augmentation. Int J Dermatol* 24:499-504, 1985
- 8) Lemperle G, Romano JJ, Busso M. *Soft tissue augmentation with artecoll: 10-year history, indication, techniques and complications. Dermatol Surg* 29:573-587, 2003
- 9) Moody BR, Sengelmann RD. *Self-limited adverse reaction to human-derived collagen injectable product. Dermatol Surg* 26:936-938, 2000
- 10) Fagien S. *Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogenic human tissue collagen matrix (Autologen and Dermalogen). Plast Reconstr Surg* 105:362-373, 2000
- 11) Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM. *Imaging of diseases of the chest. 2nd ed. p. 890-891, St. Louis, Mosby, 1995*
- 12) Mellor A, Soni N. *Fat embolism. Anaesthesia* 56:145-154, 2001
- 13) Robinson CM. *Current concepts of respiratory insufficiency syndrome after fracture. J Bone Joint Surg Br* 83:781-791, 2001