실리콘젤 성형수술후에 발생한 Human Adjuvant Disease 1 예

전북대학교 의과대학 내과학교실
김 원 · 이경석 · 이창환 · 고재기

= Abstract =

A Case of Systemic Progressive Sclerosis After Cosmetic Surgery With Silicone Gel

Won Kim, M.D., Kyung Suk Lee, M.D., Chang Hwan Lee, M.D., Jae Ki Ko, M.D.
Department of Internal Medicine,College of Medicine, Chonbuk National University, Chon ju, Korea

Human Adjuvant Disease(HAD) is a connective tissue disease occuring after cosmetic surgery with a foreign substance. It was first reported by Miyoshi in 1964. There have been specific connective disorders such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, progressive systemic sclerosis, and mixed connective tissue disease. Scleroderma is the single most commonly reported disease.

A 55-year-old woman was seen for evaluation of dypnea. Four years previously, she underwent cosmetic surgery with silicone injected directly into eyelid, forehead, both hand and mons pubis. The patient presented the classic feature of systemic sclerosis and pericardial effusion. Following pericardiocentesis, she felt somewhat better and became less dyspneic. Seventeen days later, however, she progressively deteriorated and died in spite of intensive medical therapy and supportive care.

KEY WORDS : Human adjuvant disease · Pericardial effusion

서 론

Human adjuvant disease(이하 HAD라 한다)란 파라핀,실리콘등의 이물질을 주입하거나 이식을 한 후 발생하는 자가면역질환을 말한다. 1964년 Miyoshi등은 파라핀 또는 실리콘등으로 유방성형술을 받은 후에 발생한 교원성질환을 2예 보고하면서 주입물질이 adjuvant로 작용하여 결합조직질환을 일으켰다고하여 처음으로 Human Adjuvant Disease라는 용어를 사용하였다[1].

70년대 이후 국내외에서 유방성형술을 받은 사람들이 늘어 나면서 피막구축, 혈종, 감염등의 국소적인 합병증외에 결합조직질환을 보이는 전신합병증이 대두되고 있어 HAD에대한 관심을 고조시키고 있다.

실리콘으로 성형수술을 받은 후에 발생한 자가면역질환이 전세계적으로 80여예 보고되었는데[2] 그 발생빈도는 경피증,류마티스양 관절염등의 순이다[3]. 진행성 전신성 경화증(Progressive systemic sclerosis)에서의 심낭 질환은 대부분 양성이어서

임상증상으로 나타나는 비율은 5~15%이고 심초음파에서 발견되는 비율은 41%,부검에서 발견되는 비율은 33~80%이지만[4] HAD에서 심낭삼출은 드문 질환이다. 진행성 전신성 경화증에서의 scleroderma renal crisis는 중한 합병증으로 알려져 있지만 HAD에서 신부전이 동반 된 경우 또한 많지 않다[5]. 이에 본 저자등은 실리콘 젤을 직접 피하에 주입 수술을 받은 후에 심낭 삼출과 급성 신부전을 동반한 경피증 환자 1예를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 탁○주, 여자, 55세.

주 소 : 호흡곤란과 전신피부경화.

현병력 : 환자는 4년 전 성형수술을 받은 이후 점차 악화되는 피부 경화 및 관절운동장애로 실리콘 젤을 제거하기 위해서 성형외과에 입원하여 수술을 기다리던중 갑자기 발생한 호흡곤란으로 전과되었다.

과거력 : 4년 전 앞이마, 하안검, 손목, 치골구등에 실리콘 젤을 직접 주사하여 성형수술을 받음.

가족력 : 특이 소견 없음.

이학적 소견 : 전원당시 혈압은 150/90mmHg, 맥박 90회, 호흡수 22회, 체온은 37.5C이였다. 전반적으로 호흡곤란을 보였고 의식은 명료하였다. 안면부종과 양측 경정맥 확장이 있었고 흉부 청진 소견상 심음은 규직적이었으나 심음의 강도는 감소되었다. 사지에서 맥박은 약하게 촉지 되었으나 Raynaud 현상은 관찰되지 않았다.

피부 소견상 전신적으로 홍반성 부종을 보였으며 "salt and pepper"형의 백색 색소변화가 상흉부, 측복부, 수부, 족부등에서 보였으며 이런 반점은 촉진시 경화를 보였다 (Fig. 1, 2).

그 외 안면, 수지, 수배부등에서도 경화증이 있고 건조한 감을 느낄 수 있었다. 손목, 발목, 무릎 및 주 관절의 굴곡운동의 제한을 동반하고 있었고 부종은 압통과 압흔을 보이지 않았다.

검사실 소견 : 말초 혈액 검사상 WBC 15,900/mm^3 (Neutrophil 93%, lymphocyte 5%, monocyet2%), Hb 10.9g/dl, Hct 32.4%, 혈소판 316,000/mm^3, ESR 60mm/hr(Westergren method), MCV 85.3 fl, MCH 28.7 pg, MCHC 33.6g/dl였다.

생화학 검사상 creatinine이 1병일째 0.9mg/dl이었고 18병일째 2.7mg/dl 이었으며 BUN이 1병일째 22mg/dl이었고 18병일째 62mg/dl이었다. Total protein이 5.0gm/dl, albumin이 2.6g/dl, globulin이 2.4 g/dl, total cholesterol이 60mg/dl, triglyceride가 14 mg/dl, total bilirubin이 0.5mg/dl 이었다. 소변 및 대변검사에서는 정상소견을 보였다.

심낭액 검사소견상 RBC 15/mm^3, WBC 208/mm^3 (neutrophil 37%, lymphocyte 63%), protein 4,600 mg/dl, LDH 174 IU/L, glu 121mg/dl 이었으며 세포병리학적 검사에서 Pap class II이었고, AFB와 Gram stain에서도 (−)이었고, 균 배양 검사에서 음성을 보였다.

이 외 면역학적 검사상 Cold agglutinin (−), LE 세포 (−), ANA (−), RA Factor(−), CRP(1+),

Fig. 1. The skin was mottled,hypopigmented on anterior chest with shiny thickened appearance.

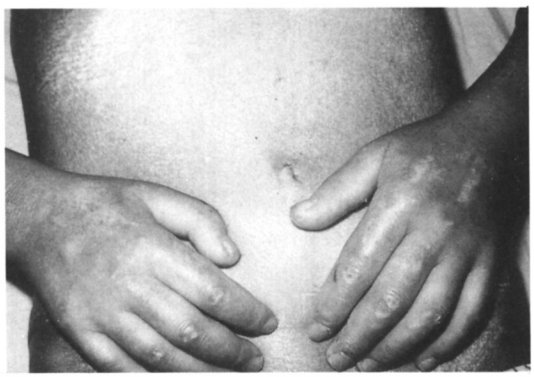

Fig. 2. There were extensive,cutaneous 'salt and pepper' hypopigmented changes and thickening of the skin over the hands and abdomen.

Antimicrosomal Antibody(−), Antithyroglobulin Antibody(−), C3 114mg/dl, C4 29mg/dl, Anti DNA Antibody(−)이었다.

방사선학적 검사 : 단순 흉부 촬영상 심 비대의 소견이 있었고(Fig. 3, 4) 복부초음파는 정상소견을 보였으며 식도조영술에서도 정상소견을 보였다. 심초음파상 중증도의 심낭 삼출액의 소견을 보였다.

심전도 검사 : 정상 심장 박동을 보였다.

피부조직검사 : 전박에서 실시한 피부조직검사에서 진피에서 현저하게 증가된 경화성 섬유화가 보였다(Fig. 5).

치료 및 경과 : 1병일째 심낭 천자를 실시하여 노란색의 장액성 심낭액 1000ml을 배액한 후 호흡곤란의 호전이 있었으며 prednisolone 40mg과

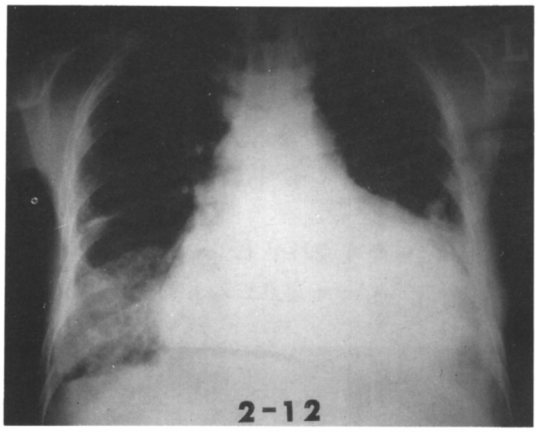

Fig. 3. Chest P−A shows cardiac enlargement and increased density on right lower lung field.

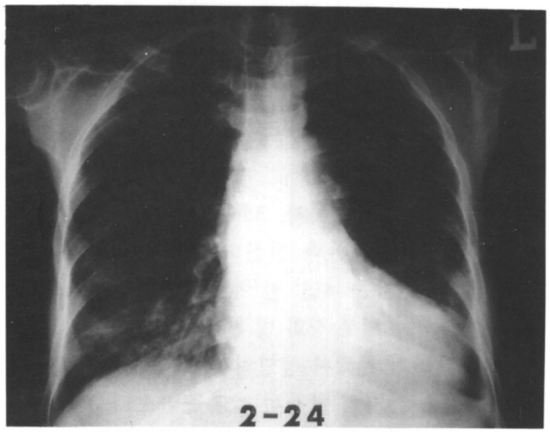

Fig. 4. Chest P−A shows marked decrease in size of the heart after pericardiocentesis.

Fig. 5. Skin biopsy specimen shows extensive dermal fibrosis with entrapped adnexal structure. There is some extension into superficial adipose tissue.

colchicine을 투여하였다. 14병일째 다시 호흡곤란의 증세가 발생하여 재차 심낭천자를 실시하여 800 ml을 배액하였다. 그러나 17병일째부터 혈압이 160/100mmHg, Creatinine이 2.3mg/dl, BUN이 49mg/dl로 상승하기 시작하면서 다음날 핍뇨가 발생하였고 보존적 치료에도 불구하고 21병일째 급성신부전과 호흡부전으로 사망하였다.

고 안

Adjuvant란 항원과 같이 투여 한 경우 항원만 단독투여한 경우보다 면역반응을 증가시키는 물질을 말하며 Killed Mycobacterium이 포함된 Water-oil emulsion인 Freund's complete adjuvant가 많이 쓰이고 있다. Adjuvant가 면역반응을 증가시키는 기전은 항원을 오랜 기간 동안 유지하여 면역세포를 계속적으로 자극하여서 면역반응을 증가시키거나 항원의 크기를 증가시켜 면역계에 노출되게 하거나 대식세포와 임파구에 직접자극하여 면역반응을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

Freund's Complete Adjuvant(FCA)와 spleen cell suspension을 실험용 쥐에 피하 주사한 후에 다발성 관절염(polyarthritis)을 일으키는 것을 관찰한 이후[6] Freund's Complete Adjuvant만을 피내주사(intradermal injection)한 후에 다발성관절염을 일으키는 것을 관찰하여 adjuvant arthritis라고 불렀다[7]. 그 외 유사한 반응을 일으키는 adjuvant로는 Corynebater[8], streptococcus[9], Nocardia[10], Mycobaterium synthetic compound N, N-dioctaclecyl-N', N'-bis(2-hydroxyethyl) propanediamine(CP-20961)[11]등이 연구되었고 성형수술에 사용하는 실리콘,파라핀도 adjuvant의 기능을 한다.

1950년대 이후로 실리콘등에 의한 유방성형술이 유행한 이후 1964년 일본의 Miyoshi가 파라핀 또는 실리콘 주사에 의한 유방성형술을 받은지 수 년 후에 발생한 교원성질환 2예을 보고하면서 adjuvant arthritis처럼 parafin,silicone등이 adjuvant로작용하여 교원성 질환을 유발시킨 것으로 생각하여 Human adjuvant disease(HAD)라는 용어를 사용하였다[1]. 그들은 6가지 진단적 기준을 정의 내렸는데 첫째, 이물질을 이용하여 성형수술한 후에 자가면역질환과 비슷한 증상과 징후를 보이는 경우, 둘째 adjuvant effect를 나타낼 수 있는 파라핀이나 실리콘등을 유방 혹은 다른 부위에 주사한 경우, 셋째, 주입부위나 주입부위에서 유입되는 임파절에서 이물질에 의한 육아종이 관찰되어야하고 넷째, 자가항체가 존재하며 다섯째, 수술부위에 악성종양이나 감염이 없어야하고 여섯째, 이 물질을 제거 한 후 증상이 호전되어야 된다고 하였다.

그들 이외에 Kumagai는 전신성 경화증과 이 물질 주입과의 연관성을 처음으로 통계학적으로 제기하였고[12] Fock는 유방성형술 후 발생한 자가면역질환 3예를 보고하면서 유방성형술과 자가면역질환과의 연관성을 제기하였다[13]. Numen은 실리콘젤 또는 liquid로 직접 주입하지 않고 실리콘 젤을 담은 주머니로 된 삽입물(Silicone gel filled, elastomer envelope-type prosthesis)로 성형수술을 받은 환자에서 처음으로 교원성 질환 2예를 보고하였다[14]. 그 후 1991년까지 실리콘 성형술후 자가면역질환이 발생되어진 예는 약 80여 예의 보고가 있다[2].

성형술 후에 발생한 결합조직 질환의 임상 증상은 앞에서 기술한 기준이외에 특징적인 임상증상을 보이는데 그 종류는 류마티스양 관절염, 경피증, 전신성 홍반성 루푸스(SLE), Hashimoto 갑상선염, 혼합성결합조직질환, 다발성 근염등이 보고되었으며 그 발생빈도가 많은 것은 경피증이 4.4%[3], 류마티스양 관절염이0.3%[3]의 순이다.

이외에도 드문 질환으로 chylous pleural effusion[15], 특발성 혈소판 감소증[13], 심낭 삼출, Adult onset Still's disease[16]이 동반 된 예가 있다. 그리고 비특이적인 증상만이 나타나 관절통과 전신증상, 자가항체등을 나타내는 양성 혈청학적인 검사를 보였으나 교원성 질환의 진단 기준에 부합되지 않는 경우도 많이 발생하였다[17,18,19,29].

John Varga가 보고한 성형술 후에 발생한 전신성 경화증 12예에서 평균나이는 31세(20~53세)이었고 성형술을 받고 난 후에 전신성 경화증이 발생되기까지의 기간은 평균 15년(2~25년)이었으며 남녀비는 2.1 : 1이었다. 5명은 limited systemic sclerosis의 증상을 나타냈고 7명은 diffuse systemic sclerosis를 보였다[17].

본 증례에서 환자의 나이는 55세이었고 4년 전 실리콘으로 얼굴, 팔목등에 실리콘 젤로 직접 주

사하여 성형술을 받은 후 전신피부경화가 시작되었으며 피부조직검사상 경피증으로 진단되었다.

유방 성형술과 HAD과의 연관성, 발생빈도, 임상양상등은 확실하게 확립되어 있지 않지만 주입물질의 형태와 양이 주요 변수로 추측된다[14]. 실리콘 젤, 파라핀 또는 processed petroleum을 직접 주입한 경우 심한 염증반응과 육아종의 발생빈도가 높아 사용하지 않게 되었고 그 대신 실리콘 젤을 담은 주머니로 된 삽입물(silicone gel filled, elastomer envelope-type prosthesis)을 사용 한 후 그 합병증의 발생 빈도는 낮아졌지만 실리콘이 주위 조직에서 염증반응을 일으키는 것이 발견되어 실리콘이 반투막을 통과하는 것이 임상적으로 확인되었다[3,17,21].

직업적으로 실리콘에 폭로되었을때 진행성 전신성 경화증과 전신성 홍반성 낭창의 발생빈도가 높다는 보고와[22,23] 유방성형술을 받은 여성에서 경피증의 발생 위험이 8배 높다는 보고는 경피증과 실리콘의 관계에 있어서 연관성이 있음을 보여준다[16]. 그러나 Weissman은 실리콘으로 유방성형술을 실시한 환자를 6.8년 동안 관찰한 결과 경피증이 한 명도 없음을 보고 하여 실리콘 유방성형술과 HAD에는 다른 요인이 더 관계할 것으로 추측되어진다[24]. 또한 파라핀을 이용하여 유방성형술을 실시한 후 전신성 피부 경화증이 3배 높게 발생한다고 보고는 실리콘과 함께 파라핀이 전신성 경화증과 연관성이 있음을 나타낸다[19].

이 물질 주입부위와 HAD와의 발생빈도를 보면 유방성형술을 받은 후가 가장 많았지만 코, 흉곽내에 이물질을 십입한 경우에도 HAD가 발생했다는 보고가 있다[16,19]. 본 증례에서도 액상의 실리콘을 전두부, 하안검, 손목등에 직접 주사한 후 HAD 가 발생하여 유방이외에 성형술을 받은 경우에도 HAD가 발생함을 보여주는 예가 되었다.

실리콘이 HAD을 일으키는 기전은 정확히 알려져 있지 않으나 이 물질에 의한 면역반응, 숙주인자등이 관여 할 것으로 생각되어지며 그 외 감수성이 있는 유전자가 있을 것으로 생각되어 HLA haplotype에 대한 연구가 있었으나 보고 예가 적고 따로 유사한 haplotype도 아직 발견되지 않고 있어서 HAD와의 연관성은 더 연구되어야 될 것으로 보인다.

지금까지 제시된 몇 가지 기전을 보면 Van Nunen은 이식물질이 주위 임파절로 계속적인 항원을 유입시켜 면역반응을 일으킨다고 제시하였고[14] Baldwin과 Kaplan은 실리콘이 adjuvant로 작용하여 불현성 감염을 야기시키거나 항원을 공급하는 원인으로 작용한다고 설명하였다[25].

그 외 adjuvant로 작용하는 실리콘이 면역반응을 일으킬 수 있는 항원으로 바뀌어져 면역성을 획득한다는 설등이 있다[26]. 이중 많이 받아들여지고 있는 기전으로는 실리콘이 직접 섬유아세포를 자극하거나 실리콘이 실리카로 변환된 다음 주위조직으로 이동하여 면역반응을 일으키는데 이때 Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADP) pathway를 통할 것으로 생각되며[27]이 실리카를 탐식한 대식세포는 염증반응을 일으켜 이물육아종을 일으키거나 transforming growth factor-β 또는 platelet drived growth factor등의 cytokine등을 분비하여 섬유세포로 하여금 교원질을 과다생성하게 하여 경피증을 일으킨다고 설명하였다[17,21,28,29].

진행성 전신성 경화증에서 scleroderma renal crisis는 악성고혈압, 혈장 rennin의 증가, accelerated renal failure를 보이며 조직소견상 혈관의 괴사, 혈관내막의 증식, 내강의 폐색이 관찰된다[5].

Scleroderma renal crisis에서 혈압은 예후에 중요한 영향을 미치는 인자로 혈장 renin의 증가와 연관되어 있기때문에 angiotensin converting enzyme inhibitor로 치료한 경우에 좋은 반응을 보이고 부수적으로 calcium-channel blocker나 alpha-blocker가 쓰이고 있다.

그래서 경피증 환자가 악성 고혈압, 신부전등의 증상이 있을 경우 angiotensin converting enzyme inhibitor등으로 aggresive medical therapy를 실시하여 혈압을 정상으로 유지함으로서 악성 고혈압,신부전등의 발생을 방지하면 좋은 결과를 보일 것으로 사료된다[30].

본 증례에서 피부 조직검사에서 경피증으로 진단되었고 고혈압, 신부전등의 임상증상이 있는 것으로 보아 scleroderma renal crisis와 비슷한 상태를 보였다. 그러나 환자가 creatinine의 증가가 있었고 전신상태가 양호하지 않아서 신조직 검사나 신동맥 혈관 촬영술을 실시하지 못하여 scleroderma renal crisis 때문에 사망하였는지는 확인하기 어렵다.

그 외 급성 신부전이 발생한 이유로는 이전에 실리콘 젤을 직접 주입함으로서 수술적 제거가 용이하지 않기 때문에 기저질환인 경피증의 악화를 막을 수 없었고 stress,탈수등이 부수적으로 관계한 것으로 사료된다.

이 물질 주입후 발생한 경피증의 치료는 어려운것으로 알려져있으며 원인 물질을 제거함으로서 호전을 보이는 경우가 있으나[19] 유방절제술로 이 물질을 제거한 8명중 1명이 관해 되었다는 보고도 있다[16]. 그 외 nonsteroidal anti-inflammatory agent, 면역억제제, D-penicillamine[31], 부신피질호르몬, colchicine등이 사용되어 지고 있으나 효과는 크게 기대할 수 없는 실정이다.

요 약

생활 수준 향상과 미용에 대한 관심으로 성형수술이 보편화 된 이후 이물질 주입후 경피증, 또는 이와 유사한 결체조직질환을 보이는 HAD 대한 관심이 고조되고 있다. 최근 저자등은 실리콘 젤 주입후에 심낭삼출, 신부전이 병발된 경피증 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1) Miyoshi K, Miyaoka T, Kobayashi Y, Itakura T, Nishijo K, Higashibara M, Shirabara M, Shiragami H, Ohno F : *Hypergammaglobulinaemia by prolonged adjuvanticity in man : Disorders developed after augmentation mammoplasty. Jap Med J 2112 : 9, 1964*

2) Kiser W, Zazgornik J : *Late reactions following implantation of silicone prostheses. Urologe 30 : 302, 1991*

3) Spiera H : *Scleroderma after silicone augmentation mammoplasty JAMA 260 : 236, 1988*

4) Sattar MA, Guindi RT, Vajcik J : *Pericardial tamponade and limited cutaneous systemic sclerosis (CREST SYNDROME). Br J Rheumatology 29 : 306, 1990*

5) Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA : *Outcome of renal crisis in systemic sclerosis : Relation to availability of angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitors. Ann Intern Med 113 : 352, 1990*

6) Stoerk HD,Bielinski TC,Budzilovich T : *Chronic polyarthritis in rat injected with spleen in adjuvants (abstr). Am J Pathol 30 : 616, 1954*

7) Pearson CM : *Development of arthritis, periarthritis and periostitis in rats given adjuvants. Proc Soc Exp Biol Med 91 : 95, 1954*

8) Paronetto F : *Studies on experimental arthritis induced by Corynebacterium rubrum. Localization of the arthritogenic factor in the cell walls. Arthritis Rheum 15 : 36, 1972*

9) Cromardie WJ, Craddock JG, Schwab JH : *Production of chronic arthritis in rats with group A streptococcal cellular components(abstr). Jed Proc 27 : 477, 1968*

10) Flax MH, Waksman BH : *Further immunologic studies of adjuvant disease in the rat. Int Arch Allergy Appl Immunol 23 : 331, 1963*

11) Chang YH, Pearson CM, Abe C : *Adjuvant polyarthritis. IV. Induction by a synthetic adjuvant : Immunologic, histopathologic and other studies. Arthritis Rheum 23 : 62, 1980*

12) Kumagai Y, Abe C , Shiokawa Y : *Scleroderma after cosmetic surgery. Arthritis Rheum. 22 : 532, 1979*

13) Fock KM, Feng PH,Tey BH : *Autoimmune disease developing after augmentation mammoplasty : Report of 3 cases. J Rheumatol 11 : 98, 1984*

14) Nunen SA, Gatenby PA, Bosten A : *Post-mammoplasty connective tissue disease. Arthritis Rheum 25 : 694, 1982*

15) Walsh FW, Solomon DA, Espinoza LR, Adama GD, Whitelocke HE : *Human adjuvant disease a new cause of chylous effusion. Arch Intern Med 149 : 1194, 1989*

16) Endo LP, Edwards NL, Longley S , Corman LC, Panush RS : *Silicone and rheumatic disease. Sem Arthritis Rheum 17 : 112, 1987*

17) Varga J, Schumacher HR, Jimenez SA : *Systemic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants. Ann Intern Med 111 : 377, 1989*

18) 배상철 · 이인홍 · 유대현 · 김성윤 · 최희윤 · 주경빈 : *Human adjvant disease*의 임상적 고찰. 대한내과학회잡지 *43 : 247, 1992*

19) Kumagai Y, Shiokawa Y, Mesdger, Rodnan GP : Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery. Arthritis Rheum 22 : 532,

1979

20) Thomas JS, Joseph PL, Curtis MB, Baldwin, Donald RL : *Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation : A review of the literature, case studies and speculation for the future. Plast Reconstr Surg 78 : 104,1986*

21) Eleanor ES, Paul DG, Richard MS, John CM : *Scleroderma following augmentation mammoplasty. Arch Dermatol 126 : 1198, 1990*

22) Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA : *the association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coalminer's pneumoconiosis and other forms of silicosis. Ann Intern Med 66 : 323, 1967*

23) Rocert LC : *Silica-dust-exposed mine workers with scleroderma(systemic sclerosis) Chest 92 : 260, 19 87*

24) Weisman MH, Vecchione TR, Albert D, Moore LT, Mueller MR : *Connective-tissue disease following breast augmentation : A preliminary test of the Human Adjuvant disease hypothesis. Plast Reconstr Surg 82 : 626, 1988*

25) Baldwin CM, Kaplan EN : *Silicone-induced human adjuvant disease? Ann Plast Surg 10 : 270, 19 83*

26) Reiser KM, Last JA : *Silicosis and fibrogenesis. Fact and Artifact. Toxicology 13 : 51, 1979*

27) Heggers JP, Lossovsky N, Parsons RW, Robson MC, Pelley RP, Raine TJ : *Biocompatibility of silicone implants. Ann Plast Surg 11 : 38, 1983*

28) McCoy BJ, Person P, Cohen IK : *Collagen production and types in fibrous capsules around greast implants. Plast Reconstr Surg 73 : 924, 1984*

29) Vargas A : *Shedding of silicone particles from infected breast implants. Plast Reconstr Surg 64 : 252, 1979*

30) Seiji H, Yasushi I, Kazuhiko T, Toshiro F, Etsuro O : *A case of malignant hypertesion and sclerderma after cosmetic surgery. Jpn J Med 30 : 97, 1991*

31) Asboe-Hansen G : *Treatment of generalized scleroderma with inhibitors of connective tissue formation. Acta Dermatovener (stockholm) 55 : 461, 1975*