

신생아에서 비경구적 칼슘 글루코네이트 요법 이후의 의인성 피부 석회침착증 후 자연관해

송광순[✉] • 이시욱 • 김두한 • 민경근 • 연창진

계명대학교 의과대학 정형외과학교실

Spontaneous Resolution of Iatrogenic Calcinosis Cutis after Parenteral Calcium Gluconate Therapy in Neonates

Kwang Soon Song, M.D., Ph.D.[✉], Si Wook Lee, M.D., Ph.D., Du-Han Kim, M.D.,
Kyung-Keun Min, M.D., and Chang Jin Yon, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Iatrogenic calcinosis cutis is due to the intravenous administration of calcium gluconate or calcium chloride to treat hypocalcemia. The authors report three cases of calcinosis cutis with calcifications involving the upper or lower extremities in neonates following the extravasation of calcium gluconate. Three neonates, a 2-week-old girl, 4-week-old boy, and a 4-week-old girl, were consulted for indurated nodules after the intravenous administration of calcium gluconate at the intensive care unit. Complete remission of palpable nodule and calcification was observed on the radiograph at three weeks, four weeks and six months after the initial presentation in each. All three neonates with iatrogenic calcinosis cutis were resolved spontaneously without functional and cosmetic complications. According to enhancement of the patient's cognition about benign disease, a suitable explanation of the disease and avoiding unnecessary treatment through an early diagnosis of iatrogenic calcinosis cutis will reduce a number of potential medical malpractice disputes.

Key words: calcinosis, neonate, hypocalcemia

저칼슘혈증은 조기 신생아에서 흔하게 발견되며 대개 정맥 내 칼슘 투여를 통해 교정할 수 있다. 일반적으로 의인성 피부 석회화 증은 양성 질환으로 알려져 있으나 칼슘 글루코네이트의 혈관 외 유출(extravasation)로 인한 합병증에는 국소 연조직 석회화, 괴사, 봉와직염, 골수염 및 구획 증후군 등이 보고되고 있어 주의를 요한다. 저자들은 칼슘 글루코네이트의 혈관 외 유출로 인한 신생아의 의인성 피부 석회화증 3예를 보고하고자 하며, 이들 모두는 특별한 치료 없이 보존적 치료만으로 해결되었다.

증례보고

1. 증례 1

소아청소년과에 입원 중인 생후 4주의 남자 환아로 우측 족관절 내과의 종괴를 주소로 정형외과에 협진 의뢰되었다. 제왕절개술을 통해 태어난 첫째 남아로, 생후 10일째 두 차례, 생후 12일째 한 차례 일어난 총 세 번의 발작으로 계명대학교 동산의료원 소아청소년과에 입원 중이었으며, 세 번의 발작은 각각 약 5초 동안 지속되었다. 총 혈청 칼슘 수치는 6.3 mg/dl (정상 범위: 8.5–11.0 mg/dl)였고 실제 이온화 칼슘 수치는 1.70 mEq/L (정상 범위: 2.30–2.58 mEq/L)였으며 혈청 칼륨 수치는 6.4 mmol/L (정상 범위: 3.5–5.3 mmol/L)였다. 담당 소아과 의사는 발작이 저칼슘혈증에 기인하는 것이라 판단하여, 칼슘 글루코네이트(800 mg/kg)를

Received October 31, 2017 Revised February 13, 2018 Accepted February 17, 2018

[✉]Correspondence to: Kwang Soon Song, M.D., Ph.D.

Department of Orthopedic Surgery, Keimyung University Dongsan Medical Center,
56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea

TEL: +82-53-250-7250 FAX: +82-53-250-7205 E-mail: skspos@dsmc.or.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1901>

오른쪽 발목의 대복재 정맥을 통해 3일간, Phenobarbital (5 mg/kg)을 6일간 정맥 주사(intravenous, IV)하였고 젖산 칼슘(400 mg/kg)을 4일간 경구 투여하였다.

마지막 주사 후 5일째, 이전 주사 부위에서 결절(nodule) 및 종괴가 촉진되었다(Fig. 1A). 초기 칼슘 글루코네이트 주입 부위에서 주변 홍반(erythema)을 동반한 흰색 반점 혹은 중심부 궤양과 같은 염증 반응의 징후는 없었다. 증상 발현 당시 혈청 칼슘, 칼륨, 인, 요산, 부갑상선 호르몬 수치를 포함한 혈액 검사 수치는 모두 정상이었다. 소아청소년과에서 9일간 정맥 항생제를 주사하였으나 증상의 변화는 없었고 이후 우측 족관절의 결절 및 종괴에 대하여 정형외과로 의뢰되었다. 감염성 소견이나 겉에서 보이는 피부 병변이 없었기 때문에 크기의 변화를 관찰하고 정기적인 방사선 검사를 시행하였다(Fig. 1B). 3주 후, 기능적 및 미용적 합병증 없이 방사선 사진 및 신체 검진에서 만져지는 결절 및 석회화 병변의 완전 관해를 확인할 수 있었다(Fig. 1C).

2. 증례 2

생후 4주의 여자 환아가 우측 전완부 부종에 대하여 소아청소년과로부터 의뢰되었다. 제왕절개술을 통해 태어난 첫째 여아로, 청

색증과 경련으로 소아청소년과에 입원 중이었으며, 총 혈청 칼슘 수치는 6.2 mg/dl (정상 범위: 8.5–11.0 mg/dl)였고 실제 이온화 칼슘 수치는 1.68 mEq/L (정상 범위: 2.30–2.58 mEq/L)였다. 저칼슘혈증을 동반한 신생아 무호흡증 진단하에, 우측 전완부의 요측 혈관을 통해 칼슘 글루코네이트(400 mg/kg)를 5일간 IV하였다. 이후 추가 경련 없이 건강한 상태로 퇴원하였으나 퇴원한 지 6일 후 우측 전완부 부종을 주소로 재내원하여 정형외과에 의뢰되었다. 통증은 없었지만 피부에 감염성 궤양 및 홍반이 관찰되었고 이전 주사 부위를 포함하는 광범위 종괴가 우측 전완부에서 촉진되었으며 방사선 촬영상 우측 전완부 전체에 석회화가 관찰되었다(Fig. 2A). 경과 관찰 및 일련의 방사선 검사를 통해 점진적으로 크기가 감소함을 확인하였다(Fig. 2B). 총 6개월 후, 기능적 및 미용적 합병증 없이 방사선 사진 및 신체 검진에서 만져지는 결절 및 석회화 병변의 완전 관해를 확인할 수 있었다(Fig. 2C).

3. 증례 3

생후 10일의 여자 환아가 좌측 전완의 원위 요골부의 결절을 주소로 협진 의뢰되었다. 제왕절개술을 통해 태어난 넷째 여아로, 생후 5일째 발생한 각각 5분간의 두 번의 긴장간대 발작 및 생후

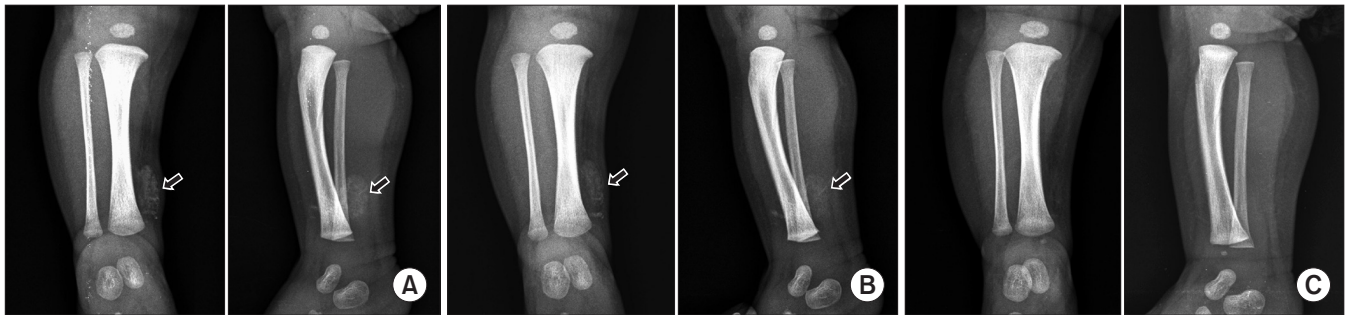


Figure 1. (A) Anteroposterior and lateral radiographs from a 27-day-old boy shows scattered calcifications on the posteromedial area of the right ankle (arrows). (B) Smaller lesion size and more lucent density of calcifications one week after the initial presentation (arrows). (C) Four weeks later, calcification is completely absent.



Figure 2. (A) Radiographs from a 26-day-old girl, show a huge, diffuse, scattered calcification of the right forearm. (B) Smaller size and more lucent density of calcification three weeks later. (C) Six months after her initial presentation, the calcification disappeared spontaneously without any specific treatment.

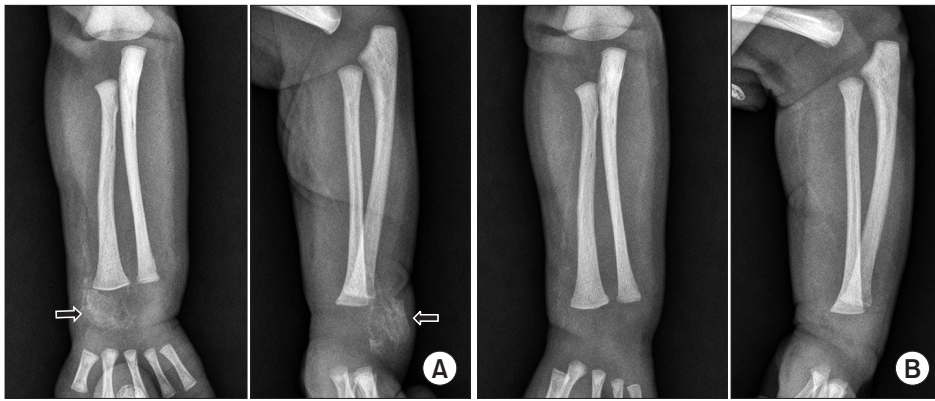


Figure 3. (A) Radiographs from a 14-day-old girl show a large, hazy calcification on the radial side of the right wrist (arrows). (B) Three weeks later, the calcification disappeared without specific treatment.

10일째 발생한 발작을 주소로 본원 소아청소년과에 입원 중이었다. 혈액 검사상 5.8 mg/dl (정상 범위: 8.5–11.0 mg/dl)의 총 혈청 칼슘 수치와 1.48 mEq/L (정상 범위: 2.30–2.58 mEq/L)의 실제 이온화 칼슘 수치를 보였다. 저칼슘혈증을 동반한 신생아 경련 진단하에 좌측 전완의 원위 요골부 혈관을 통해 칼슘 글루코네이트 (800 mg/kg)를 이틀 동안 주사하였고, 칼슘 글루코네이트 반정량 (400 mg/kg)을 하루 동안 주사한 후, 젖산 칼륨 (500 mg/kg)을 10일간 경구 투여하였다. 마지막 칼슘 글루코네이트 주사 7일 후, 좌측 팔목 부분의 불편감을 호소하였으며, 이전 주사 부위에 결절성 병변이 관찰되었다. 방사선 사진상 좌측 전완 원위부 수장측 요측 부위에 큰 석회화 병변이 관찰되었다(Fig. 3A). 혈청 칼슘, 칼륨, 인, 요산, 부갑상선 호르몬을 포함한 혈액 검사 수치는 모두 정상이었다. 좌측 손목 다결절성 병변으로 정형외과에 의뢰되어 병변의 크기 변화를 관찰하고 정기적인 방사선 검사를 시행하였고 총 4주 후 기능적 및 미용적 합병증 없이 방사선 사진 및 신체 검진에서 만져지는 결절 및 석회화 병변의 완전 관해를 확인할 수 있었다(Fig. 3B).

고 찰

피부 석회화증의 피부 병변은 전형적으로 백색 황색의 구진(papule), 반점(plaque) 및 결절의 형태로 나타난다.¹⁻⁵⁾ 피부 석회화증은 전형적으로 이형성(dystrophic), 전이성(metastatic), 의인성(iatrogenic)의 3가지 유형으로 분류되며 이형성 병변은 외상 등에 의해 손상을 입은 조직에서 발생하고 혈청 칼슘/인의 비율은 정상으로 나타난다.⁶⁾ 전이형 병변은 정상 조직에서 혈청 칼슘 혹은 인의 불균형을 보일 때 발생한다. 가장 드문 종류가 의인성 병변으로, 신생아 중환자실의 저체중 출생아에서 다중 발뒤꿈치 혈액 검사(multiple heel prick test) 후에 보고된 바가 있다.⁷⁾ 또한 칼슘 글루코네이트 및 염화 칼슘과 같은 칼슘 혹은 인산염 함유 제제의 IV 후에 의인성 피부 석회화증이 발생하였다는 보고도 있다. 또한 Moss 등⁸⁾은 4가지 유형의 분류 체계, 이형성, 전이성, 의인

성, 특발성(idiopathic)을 고안했다. 의인성 피부 석회화증의 정확한 병인은 여전히 논란이 많은 부분이다.⁹⁾ 다만 분명한 것은 혈관 외 유출된 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite), 불용성 크리스탈 인산 칼슘 광물(insoluble crystalline calcium phosphate mineral)의 침전물이 피부에 침착되어 일어나는 현상이라는 점이다.⁸⁾

신생아 저칼슘혈증은 드문 질환은 아니며 조산아에서 특히 흔하게 관찰되며 칼슘 글루코네이트의 정맥 내 투여로 효과적으로 치료된다 알려져 있다.^{2-5,8)} 칼슘 글루코네이트 주입 후 혈관 외 유출이 이루어지면 급속하고 빠르게 팽창(swelling), 홍반 및 연조직 괴사의 징후가 주사 부위에서 발생하며³⁾ IV 후 염증 병변의 임상 징후의 출현 사이의 평균 기간은 13일(범위: 2시간–24일)로 보고한 연구도 있다.⁶⁾ 연조직 석회화의 원인으로 칼슘 글루코네이트의 혈관 외 유출을 간과할 경우 이를 진단하는 것이 어려울 수 있다. 의인성 피부 석회화증은 감염 징후와 유사한 증상과 징후를 나타내기 때문에 감염성 질환과 쉽게 혼동 될 수 있다. 방사선 사진은 처음에는 정상으로 나타나고, 1-3주 후부터 변화가 나타나기 시작하기 때문에 주의를 요한다. 방사선 사진은 세 가지 형태로 나타날 수 있으며, 1) 혈관 외 유출 부위의 국소화된 무정형의 종괴(amorphous mass)이며, 이와 같은 경우 그 부위가 뼈와 인접해 있으면 골막염과 관련이 있다고 알려져 있다. 또한 2) 분산된 피하 반점(diffuse subcutaneous plaques), 3) 혈관 또는 혈관 주위 석회화 병변으로 나타나게 된다.¹⁰⁾

의인성 피부 석회화증은 대개 양성 질환으로 알려져 있으나,⁸⁾ 칼슘 글루코네이트 IV의 혈관 외 유출로 인한 합병증은 국소 연조직 석회화, 괴사, 봉와직염, 골수염 및 심지어 구획 증후군을 포함할 수 있다. 이러한 경우, 특별한 치료법으로 알려진 것은 없으며 피부 이식 등의 지지적 치료가 도움이 될 수 있다. 금속 바늘 대신 유연한 카테터를 사용하면 혈관 유출 위험을 줄일 수 있다는 연구가 있으며, 일단 유출이 발생하면 48시간 동안 주사 부위를 거상시키고, 매일 수차례 15분 동안 얼음팩을 적용하면 도움이 될 수 있다는 연구도 있다. 의인성 피부 석회화증은 일반적으로 양성 질환이나 칼슘 글루코네이트 혈관 외 유출의 조기 발견은

심각한 합병증을 예방하고 오진으로 인한 의료 과실 분쟁을 피하기 위해 중요하다.⁸⁾ 환자는 미용상 흉터가 남은 상태로 기능적으로만 회복될 수도 있다는 보고도 있다. 본원에서 관찰된 위 증례 모두 칼슘 글루코네이트의 정맥 투여 과정에서 의도치 않게 혈관 외 유출이 발생했다고 생각하나 현재까지 모든 증례에서 기능적 제한 및 미용상의 합병증이 없는 완전한 회복을 보였다. 따라서 해당 의사는 보존적 요법으로 2-6개월 내에 결절이 해결될 수 있다는 것을 미리 파악하고 있어야 한다.^{3,5)}

결론적으로, 본원에서의 칼슘 글루코네이트의 혈관 외 유출로 인한 다양한 크기의 피부 석회화 병변을 가진 신생아 3예는 특별한 치료 없이 증상이 호전되었다. 피부 석회화 병변은 정형외과 학회지에서 거의 기술되지 않았기 때문에 이에 대한 경험이 없는 정형외과 의사는 감염 상태와 쉽게 혼동할 수 있다. 환자들의 일반 양성 질환에 대한 인식이 높아짐에 따라 조기 진단을 통한 심각한 합병증의 감소와 의인성 석회화에서 불필요한 치료를 피함으로써 최적의 치료를 제공하고 의료 과실 분쟁을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

REFERENCES

1. Caksen H, Odabaş D. An infant with gigantic subcutaneous calcium deposition following extravasation of calcium gluconate. *Pediatr Dermatol*. 2002;19:277-9.
2. Goldminz D, Barnhill R, McGuire J, Stenn KS. Calcinosis cutis following extravasation of calcium chloride. *Arch Dermatol*. 1988;124:922-5.
3. Hironaga M, Fujigaki T, Tanaka S. Cutaneous calcinosis in a neonate following extravasation of calcium gluconate. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6:392-5.
4. Kagen MH, Bansal MG, Grossman M. Calcinosis cutis following the administration of intravenous calcium therapy. *Cutis*. 2000;65:193-4.
5. Jucglà A, Sais G, Curco N, Marcoval J, Moreno A, Peyri J. Calcinosis cutis following liver transplantation: a complication of intravenous calcium administration. *Br J Dermatol*. 1995;132:275-8.
6. Sahn EE, Smith DJ. Annular dystrophic calcinosis cutis in an infant. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:1015-7.
7. Rodríguez-Cano L, García-Patos V, Creus M, Bastida P, Ortega JJ, Castells A. Childhood calcinosis cutis. *Pediatr Dermatol*. 1996;13:114-7.
8. Moss J, Syrengelas A, Antaya R, Lazova R. Calcinosis cutis: a complication of intravenous administration of calcium gluconate. *J Cutan Pathol*. 2006;33 Suppl 2:60-2.
9. Duhn R, Schoen EJ, Siu M. Subcutaneous fat necrosis with extensive calcification after hypothermia in two newborn infants. *Pediatrics*. 1968;41:661-4.
10. Lee FA, Gwinn JL. Roentgen patterns of extravasation of calcium gluconate in the tissues of the neonate. *J Pediatr*. 1975; 86:598-601.

신생아에서 비경구적 칼슘 글루코네이트 요법 이후의 의인성 피부 석회침착증 후 자연관해

송광순[✉] • 이시욱 • 김두한 • 민경근 • 연창진

계명대학교 의과대학 정형외과학교실

저칼슘혈증은 신생아에서 흔하게 발견되며 대개 정맥 내 칼슘 투여를 통해 교정할 수 있다. 이 과정에서 발생할 수 있는 의인성 피부 석회화증은 칼슘 제제의 정맥 투여에 기인하는 것으로 알려져 있다. 저자들은 칼슘 글루코네이트의 혈관 외 유출로 인하여 신생아의 상지나 하지를 침범한 피부 석회화증 3예를 보고하고자 한다. 신생아 집중치료실에서 칼슘 글루코네이트의 정맥 내 투여와 관련하여 발생한 경화성 피부 결절을 보이는 생후 2주 여아, 생후 4주 남아 및 여아, 총 3명의 신생아가 협진 의뢰되었다. 초기 발견 후 각각 3주, 4주, 6개월에 방사선 사진 및 신체 검진상 만져지는 결절과 석회화의 완전한 관해가 이루어졌다. 또한 3명 모두에게서 점진적인 치유양상을 보였으며 기능적, 미용적 합병증은 발생하지 않았다. 환자들의 일반 양성 질환에 대한 인식이 높아짐에 따라 의인성 피부 석회침착증의 조기 진단을 내리고, 질환에 대한 충분한 설명과 이해를 바탕으로 불필요한 치료를 피함으로써 의료 과실 분쟁을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

색인단어: 석회화증, 신생아, 저칼슘혈증

접수일 2017년 10월 31일 수정일 2018년 2월 13일 게재확정일 2018년 2월 17일

[✉]책임저자 송광순

41931, 대구시 중구 달성로 56, 계명대학교 동산의료원 정형외과

TEL 053-250-7250, FAX 053-250-7205, E-mail skspos@dsmc.or.kr, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6029-1901>