

근육내 Diclofenac 주사 후 발생한 Nicolau 증후군

안성준 · 강석웅[✉] · 김부환 · 송무호 · 유성호 · 김영준 · 김동환

대동병원 정형외과

Nicolau Syndrome Following Intramuscular Diclofenac Injection

Seong Jun Ahn, M.D., Suk Woong Kang, M.D.[✉], Bu Hwan Kim, M.D., Moo Ho Song, M.D.,
Seong Ho Yoo, M.D., Young Jun Kim, M.D., and Dong Hwan Kim, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Daedong Hospital, Busan, Korea

Nicolau syndrome is a rare complication causing severe pain and tissue necrosis after intramuscular injection. In Korea, the Korea Dermatological Association has reported 12 cases, and some severe cases required surgical treatment. Most cases have been related to the administration of a variety of drugs, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and antibiotics. We present two patients who developed this complication, 1 case of typical Nicolau syndrome and 1 case of atypical Nicolau syndrome.

Key words: intramuscular injection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Nicolau syndrome

Nicolau 증후군은 다양한 약물의 근육 주사 후 발생하는 아주 드문 합병증이다. 전형적인 증상은 근육 주사 부위 및 주변부에 통증을 동반한 자색 반을 시작으로 조직괴사까지 이를 수 있는 질환으로 알려져 있다. 국내에서는 12예가 보고되었으며, 11예는 비스테로이드성 항소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)의 둔부 근육 주사 후 발생하였으며 1예는 gentamycin 둔부 근육 주사 후 발생하였다. 본원에서 발생한 전형적인 Nicolau 증후군과 비전형적인 Nicolau 증후군을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증례 보고

1. Case 1

54세 남자 환자로써 통풍 진단 후 10년간 외래 추시 중 지속적으로 diclofenac sodium과 steroid를 맞아오던 분으로, 감기증상으

로 인한 발열, 두통 및 근육통의 증세 완화를 위해 내과에서 디클로페낙(diclofenac-beta-dimethyl-aminoethanol 90 mg; Myungmoon Pharm. Co. Ltd., Seoul, Korea) 주사 후 발생된 좌측 둔부의 통증, 망상의 적자색 반 피부와 염증소견으로 정형외과에 의뢰되었다.

내원 당시 좌외측 둔부의 10×10 cm 가량의 수지상 확장을 보이는 망상형태의 적자색 반이 있었으며, 경과관찰 중 병변 부위에 괴사성 검은색 가피가 관찰되었다(Fig. 1A).

1주일이 경과하면서 피부 병변은 연한 붉은색 자반으로 진행하였으며, 백혈구, 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate)가 약간 상승하였다. C-반응성 단백 시험(C-reactive protein)도 발병 직후 및 2주 후 정상소견을 보여 염증소견을 혈액학적으로는 확인하기 어려웠다.

증상발생 15일경 심부 괴사를 확인하기 위한 자기공명영상을 촬영하였는데, 대둔근과 주위 피부에 일반적인 미만성 염증소견을 보였으나 진행성 괴사, 낭포성 변화 등 2차 병변은 없었다(Fig. 1B). 이후 두 달에 걸쳐 서서히 괴사가 진행하였다.

일반적인 창상관리, 소염제와 이차감염 예방을 위해 항생제로 치료하였다. 환자는 발병 2년에 걸쳐서 점진적인 호전을 보였으며 괴사는 자연 치유되었고 둔부의 피부는 약간의 경결은 있으나 정상으로 회복되었다. 환자는 주사 부작용으로 소송을 제기하였으며, 1,500만원을 요구하여 소송 중에 있다.

Received November 10, 2014 Revised February 24, 2015

Accepted February 24, 2015

[✉]Correspondence to: Suk Woong Kang, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Daedong Hospital, 187 Chungnyeol-daero, Dongrae-gu, Busan 47737, Korea

TEL: +82-51-550-9396 FAX: +82-51-553-7575 E-mail: redmaniak@naver.com

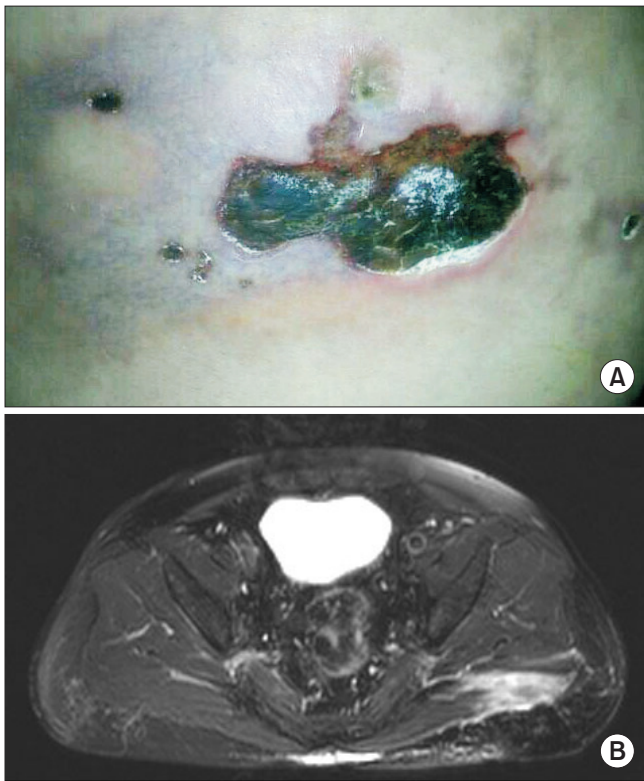


Figure 1. (A) Large necrotic skin patch measuring 10×10 cm over the left buttock. (B) T2-weighted magnetic resonance imaging: diffuse high signal intensity in the left gluteal muscle.

2. Case 2

44세 남자 환자로 우측 견관절 통증으로 내원하여 보존적 치료 하던 분으로 정밀검사 및 치료를 위해 입원하였고, 이후 지속적인 통증을 호소하여 정형외과 처방으로 좌외측 둔부에 디크놀(diclofenac-beta-dimethyl-aminoethanol 90 mg; Myungmoon Pharm)을 주사하였다. 주사 도중 주사부위의 극심한 통증을 호소하였고, 3일 이후 좌외측 둔부의 경계가 불분명한 망상형태의 적자색 반이 관찰되었다(Fig. 2A). 초기 좌외측 둔부의 국한된 통증 양상에서 좌측 하지 전반으로의 방사통 양상으로 진행되었으나 신경학적 검사에서는 정상소견을 보였다.

발병 1주까지 피부 병변의 적자색 반이 퍼졌으나, 피부괴사의 소견은 보이지 않았고, 발병 3주 후부터 피부 병변이 감소하기 시작하였다. 혈액검사상 혈액응고검사 및 염증 수치 등도 정상소견을 보였다. 증상 발현 5일 뒤 시행한 자기공명영상상 대둔근 주위 피하지방층과 근육층의 염증소견을 보였다(Fig. 2B). 일반적인 소염제 및 진통제를 투여하였으며, 3개월 후 증상의 소실을 보였다.

고 찰

Nicolau 증후군은 1925년 Nicolau¹⁾가 매독치료로서 bismuth salt 주사 후 발생한 예를 처음 보고하였고, 이후 NSAIDs, 항생제, 스

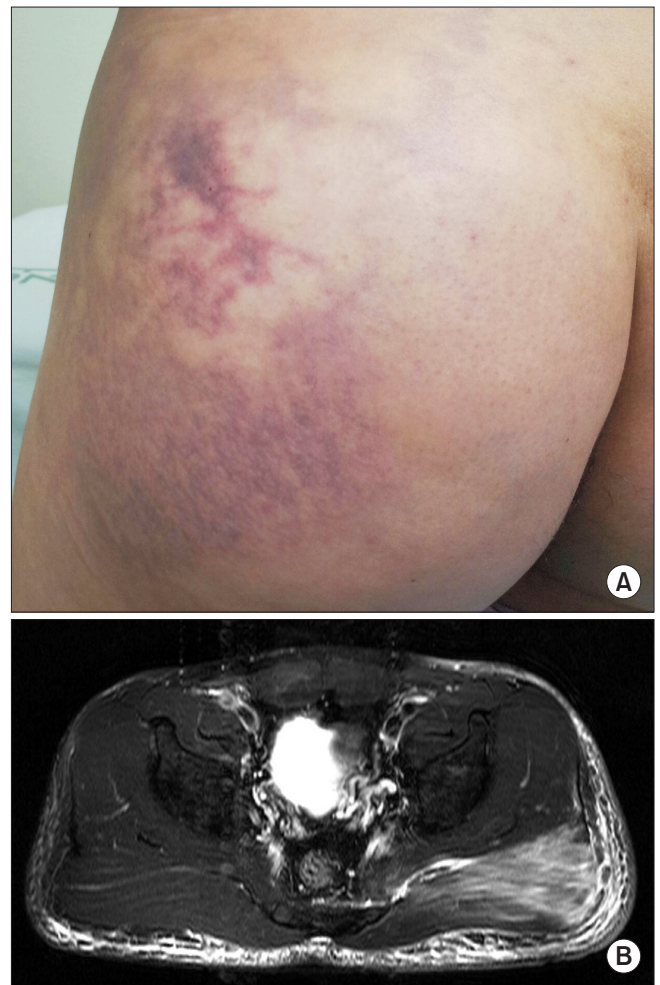


Figure 2. (A) Diffuse livedoid pattern in the left buttock. (B) T2-weighted magnetic resonance imaging: pelvis showing swelling and abnormal signal in left gluteal muscles.

테로이드제, 진정제 등의 다양한 약물에 의한 증례들이 국내외 보고되었다.

Nicolau 증후군의 증상은 대개 주사 부위의 심한 압통을 시작으로 수일 내 자색반, 홍반성 반점이 발생하며 심한 경우 피부 및 연부조직 괴사를 보인다. 본 증례에서도 디크놀 주사 후 발생된 둔부의 통증을 주소로 2, 3일 후 망상형 자색반이 나타났으며, 이후 피부 괴사의 소견을 보였다. 대개의 혈액검사상 정상소견을 보이며, 병리검사상 표피 전 층의 괴사와 괴양소견을 보일 수 있다. 무균성 조직 괴사의 소견을 보이거나 이차감염으로 인해 녹농균 등의 세균이 검출되는 보고도 있다.^{2,3)}

정확한 병인은 알려지지 않았고, 약물의 기전에 따라 다를 것으로 보고 있다. 현재 가장 유력한 가설은 혈관설로 약물의 혈관 주입 이후 피부의 종말 동맥의 폐쇄에 의한 피부 괴사를 일으킬 수 있다는 가설이다. 또한 약물의 주입으로 인한 통증이 주위 혈관들의 수축을 유발하여 근육과 피부의 허혈성 괴사를 일으킬 수 있다고 하였으며 약물 자체가 세포 독성 물질로 작용할 수 있다

고 하였다.⁴⁻⁶⁾ 특히 NSAIDs의 경우 prostaglandin의 합성이 억제되어 혈관 수축이 발생할 수 있다고 하였다.³⁾

삼각근 부위 주사 후 주사 부위의 피부 괴사뿐 아니라 원위부의 수부 괴사도 여러 차례 보고가 되었는데, 이러한 기전 역시 약물 자체가 혈전으로 작용하여 종말동맥을 폐쇄했을 가능성 등에 대해 보고되었다.⁷⁾

Cockshott 등⁸⁾은 근육 주사 시 피하지방층으로의 주입이 위험요인이 된다고 보고하였고, 평균 3.5 cm의 주사 바늘로 근육 주사를 할 경우 여성의 5%, 남성의 15%에서만 근육 내로 약물이 주입되며, 대부분의 경우는 피하지방층으로 흡수가 되어 부작용이 나타날 수 있다고 보고하였다.

Lie 등³⁾은 이의 예방법으로 Z-tract 방법을 제안하였다. 이는 주사 전 피부를 살짝 당겨서 피부와 피하지방층, 근육층을 분리한 후 90도로 주사를 주입 후 당긴 피부를 놓으면서 근육 내로 약물이 주입할 수 있도록 하였다. 주사 전에 약물을 충분히 흔들고 주사 시 반드시 주사기를 흡인하여 역류 여부를 관찰하여야 한다.

국내에서 보고된 Nicolau 증후군은 총 12예로 1예는 gentamicin의 주입 후 발생하였으며, 11예는 NSAIDs에 의해 발생되었다. 모두 둔부 주위의 근육 주사 후 발생하였다. 2예는 단순 보존적 치료, 9예는 변연절제술 및 피부이식, 1예에서 platelet rich plasma (PRP)로 치료하였다고 보고되었다. PRP를 통해서 상처 치유에 중요한 성장인자인 혈소판 유래 성장인자(platelet-derived growth factor), 종양증식인자(transforming growth factor-beta), 혈관내피생장인자(vascular endothelial growth factor), 섬유모세포인자(basic fibroblast growth factor), 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factors) 등이 분비되어 신생 혈관을 생성하고, 섬유모세포의 증식과 분화를 도와 상처 회복을 촉진시키는 것으로 보고하였다.⁹⁾ 본 1예에서 발생한 피부 괴사는 무균성괴사였고, 지속적인 dressing 및 이차감염 예방을 위한 항생제 투여 등의 보존적 치료로 자연 치유되었다.

Cherasse 등¹⁰⁾은 관절 내 스테로이드 주입 후 발생한 5예를 보고하였고, 3예는 어깨 부위 2예는 무릎 부위였다. 전형적인 Nicolau 증후군의 양상은 아니었으며, 주로 피부의 망상형 자반을 보였다. 관절 내 주입 후 발생한 예는 흔하지 않으며, 관절 내 주사 시 관절 밖으로 약물이 주입되었을 가능성에 대해 언급하였다. 본원의 case 2에서도 전형적인 Nicolau 증후군의 양상은 아니었으나 주사 시 극심한 통증을 호소하였으며 이후 발생한 망상형 자반이 발견되었다. 좌측 하지 방사통을 호소하였으며 이후 1개월째 피부 병변은 없어졌고 3개월 후 완전 회복되었다.

NSAIDs 근육 및 스테로이드 등의 주사는 정형외과에서 치료

에 광범위하게 사용되고 있으나 본 증례와 같은 합병증이 드물게 발생할 수 있음을 고려해야 하겠으며 여러 약물들의 근육 주사 시 생길 수 있는 합병증을 예방하고 치료하는 데 도움이 되고자 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

REFERENCES

1. Nicolau S. Dermite livedoide et gangreneuse de la fesse, consecutive aux injections intramusculaires, dans la syphilis. *Ann Mal Vener.* 1925;20:321-39.
2. Go JW, Kim SH, Ro BI, Oh HE, Cho HK. Embolia cutis medicamentosa following intramuscular injection of diclofenac. *Korean J Dermatol.* 2010;48:786-9.
3. Lie C, Leung F, Chow SP. Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac administration: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2006;14:104-7.
4. De Sousa R, Dang A, Rataboli PV. Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin. *J Postgrad Med.* 2008;54:332-4.
5. Faucher L, Marcoux D. What syndrome is this? Nicolau syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1995;12:187-90.
6. McGee AM, Davison PM. Skin necrosis following injection of non-steroidal anti-inflammatory drug. *Br J Anaesth.* 2002;88:139-40.
7. Duque F, Chagas C. Intramuscular accident with drug injection in the deltoid muscle: local and distant lesions, review of 32 cases. *J Vasc Bras.* 2009;8:238.
8. Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seeley ET. Intramuscular or intralipomatous injections? *N Engl J Med.* 1982;5:307:356-8.
9. Kim DH, Oh GN, Kim JY, et al. Successful treatment of nicolau syndrome with platelet rich plasma. *Korean J Dermatol.* 2013;51:69-71.
10. Cherasse A, Kahn MF, Mistrh R, Maillard H, Strauss J, Tavernier C. Nicolau's syndrome after local glucocorticoid injection. *Joint Bone Spine.* 2003;70:390-2.

근육내 Diclofenac 주사 후 발생한 Nicolau 증후군

안성준 · 강석웅[✉] · 김부환 · 송무호 · 유성호 · 김영준 · 김동환

대동병원 정형외과

Nicolau 증후군은 근육 주사 후 근육 주사 부위의 심한 압통과 조직괴사를 일으키는 아주 드문 질환이다. 국내에서도 피부과 학회에 12예가 보고되었으며, 심한 경우 수술적 치료가 필요한 경우도 있었다. 대부분의 환자가 정형외과적인 질환의 치료를 위해 사용한 비스테로이드성 항소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs), corticosteroids, 항생제(antibiotics) 등 다양한 약물로 발현되었다. 이에 저자들은 전형적인 Nicolau 증후군 1예와 비전형적인 Nicolau 증후군 1예를 경험한 바 이를 보고하고자 한다.

색인단어: 근육 내 주사, 비스테로이드성 소염진통제, 니콜라우 증후군

접수일 2014년 11월 10일 수정일 2015년 2월 24일 게재확정일 2015년 2월 24일

[✉]책임저자 강석웅

47737, 부산시 동래구 충렬대로 187, 대동병원 정형외과

TEL 051-550-9396, FAX 051-553-7575, E-mail redmaniak@naver.com