

신생아 피하지방 괴사 1예

이화여자대학교 의과대학 피부과학교실, 소아과학교실*
조소연 · 최혜영 · 명기범 · 박은애*

= Abstract =

A Case of Subcutaneous Fat Necrosis of the Newborn

So Yun Cho · Hae Young Choi · Ki Bum Myung · Eun Ae Park*

Department of Dermatology, Department of Pediatrics,* College of Medicine,
Ewha Womans University

Subcutaneous fat necrosis of the newborn is a spontaneously regressing disorder of healthy fullterm or postterm infants, characterized by symmetric, firm, erythematous to violaceous subcutaneous nodules and plaques. Histopathologically, subcutaneous fat necrosis with granulomatous panniculitis and needle-shaped clefts in the cytoplasm of foamy and multinucleated histiocytic giant cells are diagnostic.

We report an uncomplicated case of subcutaneous fat necrosis in a 21-day-old, normally delivered male infant, which developed on the fourth day of life and spontaneously regressed in 4 months.

KEY WORDS : Subcutaneous fat necrosis of the newborn · Needle-shaped clefts.

서 론

신생아 피하지방 괴사(subcutaneous fat necrosis of the newborn)는 주로 건강한 full-term 신생아에서 생후 약 1~4주에 피하의 경화성 결절 및 판이 대칭적으로 나타나서 수주 내지 수개월 안에 후유증 없이 자연 소실되거나 드물게는 고칼슘혈증이 동반되어 사망에 이르기도 하는 비교적 드문 질환으로, 원인은 확실치 않으나 출산시의 외상, 저체온증, 질식, 태내 순환장애 등이 그 유발요인으로 생각된다¹⁻⁴⁾.

이 질환은 1907년 Fabyan에 의해 처음 명명되었고⁵⁾, 국내에서는 김 등⁶⁾, 차 등⁷⁾, 심 등⁸⁾, 박 등⁹⁾, 서 등¹⁰⁾에 의해 5예가 보고된 바 있다.

저자들은 전형적인 임상양상과 병리조직소견을 보인 신생아 피하지방 괴사 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자 : 조○○, 생후 21일 된 남아.

초진일 : 1995년 4월 10일.

주 소 : 전신에 발생한 경화성 결절 및 판.

현병력 : 생후 3일부터 양측 뺨, 어깨, 팔, 엉덩이와 다리에 완두콩 크기의 무통성 경화성 결절이 발생, 점차 융합되어 판을 형성하였고, 내원 3일 전부터는 섭씨 37-38도의 열이 동반되어 본원 소아과에 입원 후 피부과에 의뢰되었다.

과거력 : 환아는 개인병원에서 정상 자연분만되었으나 주산기의 한냉손상이 의심되며, 생후 4일에 현재의 부모에게 입양되었다.

가족력 : 특기 사항 없음.

피부소견 : 양측 뺨, 어깨, 팔, 가슴, 옆구리, 엉덩이와 다리의 외측부에 경계가 명확한 피부색 혹은 연보라색의 무통성의 경화성 판이 촉지되었으며, 이런 판들은 피부에 울퉁불퉁하게 두터운 주름을 형성하였다(Fig. 1).

이학적 소견 : 전신 상태는 양호하였고, 피부병변 외에는 특기 사항 없음.

일반 검사 소견 : 일반혈액 검사상 WBC가 15,600/mm³으로 증가되었고 그 중 neutrophil이 64%, lymphocyte가 25%, band neutrophil이 7%, eosinophil 2%, promyelocyte 1%, atypical lymphocyte 1%로 구성되어 있었으며, ESR이 30mm/hr로 증가되어 있었다. AST가 64IU/l로 증가되었고 칼슘은 9.4mg/dl로 정상 범위였으며, T3가 194ng/dl(정상 : 114-159), T4가 15.9µg/dl(정상 : 7.9~14.4)로 증가되어 있었으며, TSH는 2.4IU/ml(정상 : 2.5~6.3)로 약간 감소된 소견이었다. CRP는 3.29mg/dl(정상 : 0.8 이하)로 양성이었다. 소변 검사, 뇌척수액 검사, 흉부 X선 검사 결과는 모두 정상이었다.

병리조직학적 소견 : 대퇴부 외측의 경화성 판에서 실시한 생검에서 H & E 염색상 표피 및 진피에는 이상

소견이 없었고 피하지방 조직에 만성 염증세포와 이물거대세포의 침윤을 보이는 육아성 소엽성 지방층염(granulomatous, lobular panniculitis)과 지방 괴사, 그리고 병소 내에 불규칙하게 산재된 칼슘 침착이 관찰되었고(Fig. 2), 고배율에서 다수의 포말성 거대 조직구(foamy multinucleated giant histiocytes)의 세포질 내에 특징적인 침상열구(needle-shaped clefts)로 인해 깃털같은 모양을 나타내었다(Fig. 3).

치료 및 경과 : 입원시에 섭씨 37.8도의 열이 있어 항생제를 투여, 하루만에 정상체온을 되찾았고, 10일 후 시행한 일반혈액 검사와 간기능 검사상 모두 정상조건을 보였다. 피부 병변은 특별한 치료 없이 내원한지 3주경부터 호전되기 시작하여 발병 4개월 후에는 완전히 소실되었다.

고 찰

신생아 피하지방 괴사는 1875년 Cruse가 처음으로 신생아의 경피증(scleroderma) 이라는 병명으로 그 임상상을 기술한¹⁾ 이후 1907년 Fabyan이 뺨, 전완부, 하지, 둔부에 발생한 비화농성 피부 결절의 병리조직학적 소견을 관찰하여 명명하였다²⁾. 이 질환은 비교적 드문 것으로, 원인은 확실하지 않으나 건강한 만삭아 혹은



Fig. 1. Symmetric, smooth, firm, flesh-colored to dusky-red subcutaneous nodules and plaques on the back and buttocks are seen to form ripples as the infant is extended.



Fig. 2. Multiple foci of fat necrosis associated with lobular, granulomatous panniculitis and focal calcium deposits(H & E, X40).

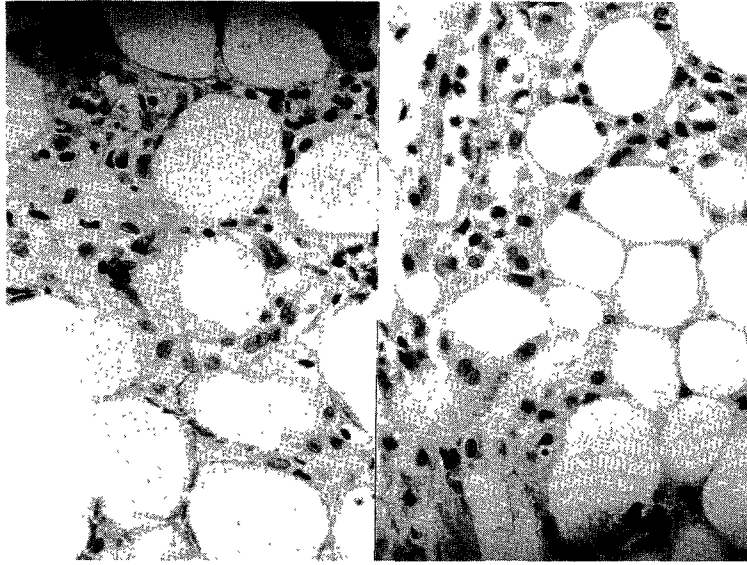


Fig. 3. Needle-shaped clefts are present in the cytoplasm of many foamy and multinucleated histiocytic giant cells, giving them a feathery appearance(H & E, X400).

postterm 신생아가 주산기에 난산으로 인한 외상¹²⁾¹³⁾, 질식, 태변 흡인, 청색증(저산소증), 발작, 저체온증, 모성 자간전증, 모성 당뇨병 등 다양한 신생아 스트레스를 경험한 경우 발생하는 것으로 생각된다²⁾³⁾¹⁴⁾.

이 질환의 발생기전은 여러가지가 거론되고 있는데¹⁵⁾¹⁶⁾, 첫번째는 지방 구성이나 대사에 근본적인 결함이 존재할 수 있는 가능성이다¹⁷⁾. 지방산의 탈포화 과정에 관여하는 효소계의 부적절한 발달로 인해 피하지방 조직에 포화 지방산이 증가할 수 있다. 주산기의 스트레스는 이 결함을 더 심화시켜서 신생아 피하지방 괴사에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다.

두번째는 신생아의 피하지방의 구성에 따른 저체온증이다¹⁴⁾¹⁸⁾. 성인의 지방은 oleic acid 같은 불포화 지방산이 풍부해서 융점이 섭씨 14도인 반면, 신생아의 지방은 상대적으로 융점이 높은(섭씨 64도) stearic acid, palmitic acid 등의 포화 지방산으로 구성되어 있어¹⁹⁾²⁰⁾ 저체온증 등의 스트레스를 접하면 결정화되어 지방세포의 손상과 그 결과로 발생하는 지방괴사, 그리고 그에 따른 육아종성 반응이 일어나게 된다. 이 기전은 신생아에서 동맥간의 수술적 교정을 위해 인위적으로 저체온증을 유발한 후 신생아 피하지방 괴사가 발생한 경우가 보고되어 뒷받침되고 있다¹⁴⁾.

세번째 가능한 기전으로는 분만시의 국소적 외상이나 저체온증으로 인해 피하지방 조직에 저산소증에 의한 손

상이 와서 지방괴사가 생기는 것이다²¹⁾²²⁾. 즉 주산기에 여러가지 원인으로 인해 피부로 가는 혈류의 단락(shunting)이 일어나면 피하지방 조직에 산소 공급이 줄어들고 결국 지방괴사에 이르게 된다. 국소적 외상론을 지지하는 보고에는 출산시에 겹자로 외상을 받은 부위, 모체의 골반에 손상을 입은 부위에 국한하여 병변이 생긴 경우가 있고²³⁾, 분만 도중 산과 의사의 손이 아기를 잡았던 위치에 일치하여 신생아 피하지방 괴사가 발생한 증례도 있다¹⁷⁾. 본 증례에서는 개인병원에서 정상분만되었다고는 하나 출산시의 정확한 상황은 알 수가 없고, 생모가 아기를 재래형 수세식 변기에 버린 상태에서 발견되어 저체온증으로 인한 한랭 손상을 받았을 것으로 생각된다.

신생아 피하지방 괴사는 대개 발병 후 6개월 내에 자연적으로 소실되는 것으로 알려져 있고 본 환자에서도 4개월 후에 완전한 소실을 보였다. 그러나, 이 질환의 비교적 드문 합병증으로 고칼슘혈증이 발생할 수 있다. 현재까지 보고된 고칼슘혈증이 합병된 20례를 검토한 결과¹⁷⁾, 생후 약 1주에 피하지방 괴사가 발생하였고, 95%에서 Rh 인자 부적합성, 태변 흡인, 전치 태반, 제대 탈출증, 무산소증, 발작, 자간전증 등의 주산기 합병증이 동반되었다. 45%에서 재왕절개가 시술되었다. 피하 결절은 보통 생후 8일에 나타났으며, 고칼슘혈증은 그보다 약 1~4개월 후에 발생했고, 그 중 3명이 이에 따른 합

병증으로 사망했다. 고칼슘혈증이 동반된 대부분의 환아는 고칼슘혈증의 징후와 증상을 경험하는데, 임상적으로 성장 장애가 가장 흔하고 그 외에도 흥분성, 식욕 부진, 변비, 긴장 파도 등을 보일 수 있다. 고칼슘혈증의 발생 기전은 비타민 D에 대한 감수성 증가, 부갑상선 호르몬의 증가, 프로스타글란딘 E₂의 활성화 증가, 피사성 지방 조직으로부터의 칼슘 유리 등과 관련 있는데¹⁵⁾¹⁶⁾²⁴⁾, 가장 유력한 설명은 육아종성 염증반응의 과정에 참여하는 대식세포가 비교적 다량의 1,25-dihydroxyvitamin D를 무제한적으로 생산한다는 것이다¹⁶⁾. 혈중에 농도가 증가된 비타민 D의 대사물이 고칼슘혈증, 뼈의 칼슘 축적 증가, 신장 등 연부 조직의 칼슘 침착을 일으킨다²⁵⁾. 고칼슘혈증은 육아종성 반응과정의 결과로 증가된 1,25-dihydroxyvitamin D에 의한 칼슘의 장흡수 증가에 기인할 수 있다¹⁷⁾. 고칼슘혈증은 유육종증, 결핵, 캔디다증, 실리콘에 의한 육아종 등 다른 육아종성 질환에서도 보고된 것으로²⁶⁻³¹⁾ 미루어 볼 때 신생아 피하지방 괴사에서도 육아종성 염증반응으로 인해 대식세포가 비타민 D 대사물을 무제한적으로 생산할 가능성이 있다¹⁶⁾. 본 증례에서는 혈중 칼슘은 정상 범위여서 이 기전을 뒷받침하지는 않는다.

본 질환의 병리조직학적 소견은 피하지방층에 국한된 육아종성 지방층염으로, 다양한 퇴행단계에 있는 지방세포가 보이고, 이러한 지방세포들 내부에 국소적 칼슘 침착이 관찰되며, 주로 조직구로 구성된 염증세포와 이물 거대세포의 침윤과 함께 지방 괴사가 있고, 이물 거대세포 및 지방세포 내에 침상열구(needle-shaped clefts)가 방사상으로 배열되어 있는데, 동결 절편에서 이중 굴절을 보이는 결정을 관찰하여 진단할 수 있다³²⁾. 본 증례에서도 H & E 염색상 동일한 소견을 관찰할 수 있었다.

신생아 피하지방 괴사에 대한 전자현미경적 소견에 대하여는 Tsusi가³³⁾ 처음 발표한 이래 여러 논문에서 보고된 바에 의하면³⁴⁾³⁵⁾ 지방세포 내의 소적(fat droplet)이 없어지면서 두 종류의 결정이 생기는데, 하나는 짧고 불규칙하게 배열된 사각형이고 다른 한 종류는 길고 침상(needle-shaped)인 결정이다. 이 결정은 대식세포 및 이물 거대세포에 의해 탐식되는 것으로 알려져 있다. 또한 Friedman과 Winkelmann은³⁶⁾ 신생아 피하지방 괴사 환자의 병변 조직에 면역 조직화학 염색을 시행하여 acid phosphatase, leucine aminopeptidase, indoxyl esterase, nonspecific esterase에 양성 반응을

나타냄을 보고한 바 있다.

감별해야 할 질환으로는 신생아 한냉 상해(neonatal cold injury), 신생아 경화증(sclerema neonatorum) 등이 있다. 신생아 한냉 상해는 주로 생후 첫 주에 사지에 호발하고 함요 부종(pitting edema), 안면의 청색증이 동반되고 조직학적으로는 얇은 피하지방층을 보이는 점이 다르며, 신생아 경화증은 주로 미국아에서 전신에 걸쳐 광범위하게 생기며 조직학적으로도 지방세포 내에 미세한 열구가 불규칙하게 산재되어 있고, 지방괴사 및 거대세포의 침윤이 거의 없고 칼슘의 침착이 없으며 피하지방조직에 섬유대(fibrous band)가 나타난다는 차이가 있고 예후 측면에서도 폐혈증, 호흡 부전, 폐렴, 선천성 심장질환, 울혈성 심부전, 장폐색, 탈수 등이 흔히 동반되어 75%의 사망율을 갖는 점이 다르다²⁾¹⁷⁾³²⁾.

신생아 피하지방 괴사의 치료는 고칼슘혈증의 유무에 따라 달라진다¹⁵⁾²¹⁾. 혈중 칼슘이 정상이면 주기적으로 혈중 칼슘농도를 측정하고 고칼슘혈증의 징후와 증상이 생기는지 추적 관찰한다. 혹자는 추가로 부갑상선 호르몬, 소변내 프로스타글란딘, 혈청내 비타민 D 대사물 농도 측정을 권하기도 한다. 환자의 부모에게 고칼슘혈증의 징후와 증상에 대해 교육하는 것이 조기 진단과 치료에 도움이 된다. 고칼슘혈증이 동반된 경우 비타민 D의 제한, 저칼슘 식이, 적절한 수분공급, furosemide와 같은 칼슘 소모성 이뇨제의 투여가 필요할 수 있다¹⁵⁾²¹⁾. 스테로이드 경구 투여는 비타민 D가 활성화된 1,25-dihydroxyvitamin D로 대사되는 과정을 방해하여 혈중 칼슘농도를 효과적으로 낮춘다. 스테로이드는 또한 육아종성 염증반응에 관여하는 대식세포가 이 대사물을 생산하는 과정을 억제할 수도 있다¹⁷⁾.

결 론

저자들은 주산기 한냉손상이 의심되는 생후 21일 된 남아에서 전형적인 임상 및 병리조직학적 소견을 보인 신생아 피하지방 괴사를 경험하여, 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Esterly NB : Sclerema neonatorum and subcutaneous fat necrosis of the newborn. In : Demis DJ,

- McGuire J, eds. *Clinical Dermatology*, 12th ed., vol. 2. Hagerstown : Harper & Row Publishers, Inc., 1984 : unit 8-2
- 2) Atherton DJ, Rook A : *The Newborn*. In : Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, et al., eds. *Textbook of Dermatology*, 4th ed., vol. 1. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1986 : 254-258
 - 3) Arnold HL, Odom RB, James WD : *Andrews' Diseases of the Skin*, 8th ed. Philadelphia : WB Saunders Co., 1990 : 573-575
 - 4) Urban J, Janniger CK, Toruniowa B, et al : *Subcutaneous Fat Necrosis of the Newborn*. *Cutis* 1994 ; 54 : 383-385
 - 5) Fabyan M : *Disseminated sclerema neonatorum occurring in an infant with other lesions*. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1907 ; 18 : 349-351
 - 6) 김종기 · 조길연 · 우태하 : *Sclerema neonatorum* 1예. *대피지* 1974 ; 12 : 179-181
 - 7) 차명훈 · 김종민 · 이종주 등 : *신생아 피하지방 괴사* 1예. *대피지* 1983 ; 21 : 333-335
 - 8) 심우영 · 정영철 · 한을남 등 : *신생아 피하지방 괴사* 1예. *대피지* 1984 ; 22 : 513-516
 - 9) 박천욱 · 이종욱 · 김시용 등 : *신생아 피하지방 괴사* 1예. *대피지* 1986 ; 24 : 447-450
 - 10) 서대현 · 박경찬 · 김선훈 등 : *신생아 피하지방 괴사* 1예. *대피지* 1990 ; 28 : 783-786
 - 11) Cruse P : *Ein fall von sclerodermie(Sogenannt Sclerodermis Adulorum bei Saighing, St. Petersburg)*. *Zeitschrift* 1875 ; 5 : 306
 - 12) Freitzin DF, Arias AM : *Sclerema neonatorum and subcutaneous fat necrosis of the newborn*. *Pediatr Dermatol* 1987 ; 4 : 112-122
 - 13) Heilborn B, Saxe N : *Scleredema in an infant*. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 1417-1419
 - 14) Silverman AK, Michels EH, Rasmussen JE : *Subcutaneous fat necrosis in an infant, occurring after hypothermic cardiac surgery*. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 331-336
 - 15) Thomsen RJ : *Subcutaneous fat necrosis of the newborn and idiopathic hypercalcemia : report of a case*. *Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 1155-1158
 - 16) Finne PH, Sanderud J, Aksnes L, et al : *Hypercalcemia with increased and unregulated 1,25-dihydroxyvitamin D production in a neonate with subcutaneous fat necrosis*. *J Pediatr* 1988 ; 112 : 792-794
 - 17) Hicks MJ, Levy ML, Alexander J, et al : *Subcutaneous fat necrosis of the newborn and hypercalcemia : case report and review of the literature*. *Pediatr Dermatol* 1993 ; 10 : 271-276
 - 18) Mogilner BM, Alkalay A, Nissim F, et al : *Subcutaneous fat necrosis of the newborn*. *Clin Pediatr* 1981 ; 20 : 748-763
 - 19) Horsfield GI, Yardley HJ : *Sclerema neonatorum*. *J Invest Dermatol* 1965 ; 44 : 326
 - 20) Kellum RE, Ray TL, Brown GR : *Sclerema neonatorum*. *Arch Dermatol* 1968 ; 97 : 372
 - 21) Norwood-Galloway A, Lebwohl M, Phelps RG, et al : *Subcutaneous fat necrosis of the newborn with hypercalcemia*. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 435-439
 - 22) Storer JS, Hawk RJ : *Neonatal skin and skin disorders*. In : Schacher LA, Hansen RC, eds. *Pediatric Dermatology*, vol. 1. New York : Churchill Livingstone, 1988 : 267-310
 - 23) Katz DA, Huerter C, Bogard P, et al : *Subcutaneous fat necrosis of the newborn*. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 1517-1518
 - 24) Veldhuis JD, Kulin HE, Demers LM, et al : *Infantile hypercalcemia with subcutaneous fat necrosis : endocrine studies*. *J Pediatr* 1979 ; 95 : 460-462
 - 25) Garabedian M, Jacoz E, Guillozo H : *Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D concentrations in infants with hypercalcemia and elfin facies*. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 948-952
 - 26) Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E, et al : *Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis : evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D*. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 441-443
 - 27) Adams JS, Mercedes AG : *Characterization of 1-alpha-hydroxylation of vitamin D₃ sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis*. *J Exp Med* 1985 ; 161 : 755-765
 - 28) Gkonos PJ, London R, Hendler ED : *Hypercalcemia and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in a patient with endstage renal disease and active tuberculosis*. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 1683-1685
 - 29) Kantrajian HM, Saad MF, Estey EH, et al : *Hypercalcemia in disseminated candidiasis*. *Am J Med* 1983 ; 74 : 721-723
 - 30) Kozeny GA, Barbato AL, Bansai VK, Vertuno LL,

- et al : *Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. N Engl J Med* 1984 ; 311 : 1103-1104
- 31) Papapoulos SE, Clemens TL, Fraher LJ, Lewin IG, et al : *1,25-dihydroxycholecalciferol in the pathogenesis of hypercalcemia of sarcoidosis. Lancet* 1979 ; 1 : 627-630
- 32) Lever WF, Schaumburg-Lever G : *Histopathology of the skin, 7th ed. Philadelphia : JB Lippincott Co., 1990 : 278-280*
- 33) Tsusi T : *Subcutaneous fat necrosis of the newborn. Br J Dermatol* 1976 ; 95 : 407
- 34) Moreno-Gimenez JC, Hernandez-Aguado I, Arguisjuela MT, et al : *Subcutaneous fat necrosis of the newborn. J Cutan Pathol* 1983 ; 10 : 277
- 35) Balazs M : *Subcutaneous fat necrosis of the newborn with emphasis on ultrastructural studies. Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 227-230
- 36) Friedman SJ, Winkelmann RK : *Subcutaneous fat necrosis of the newborn : light, ultrastructural and histochemical microscopic studies. J Cutan Pathol* 1989 ; 16 : 99-105