

규폐증 환자에서 발생한 카플란증후군

가톨릭대학교 성모병원 산업의학과, 가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실

명준표 · 김경연 · 임 영

— Abstract —

A Case of Caplan's Syndrome with Silicosis

Jun Pyo Myong, Kyeong Yeon Kim, Young Lim

*Department of Occupational & Environmental Medicine, St. Mary's Hospital,
Department of Preventive Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Background: Caplan originally described a condition, now referred to as Caplan's syndrome or Caplan's disease, where progressive massive fibrosis was exhibited by coal miners with multiple pulmonary nodules, and rheumatoid arthritis. This syndrome is very rare in Korea.

Case report: The patient was a 49-year old male, with occupational history as a stonemason for 25 years. Silicosis was diagnosed by chest X-ray, while rheumatoid arthritis was diagnosed by immunological examination. Caplan's syndrome was confirmed based on these findings, occupational history, and clinical symptoms.

Discussion: The authors report on the patient's Caplan's syndrome, with a particular focus on his silicosis.

Key Words: Pneumoconiosis, Silicosis, Stonemason, Caplan's syndrome

카플란증후군은 Caplan이 1953년에 류마티스성 관절염과 진폐증이 동반되어 있는 예를 처음 보고하였으며, 다발성 폐결절(multiple pulmonary nodules), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 탄광에서 일하였던 직업력이 있을 때 카플란증후군을 진단할 수 있다¹⁾. 하지만 이 증후군은 탄광에서 일하였던 직업력 이외에도 silica에 노출되어 발생한 규폐증에서도 발생할 수 있다고 한다²⁾. 본 증후군은 진폐증의 섬유화기전과 류마티스성 관절염의 면역학적 기전 두 기전간의 관계가 있을 것이라고 추정하고 있지만 아직 이들의 면역학적 기전은 알려져 있지 않은 상태이다.

본 증후군은 매우 드문 질환으로, 국외에서 카플란증후

군이 증례를 통해 보고되고 있으나^{3,4)}, 국내에서는 김영준 등이 1989년에 공동성 폐결핵을 동반한 증례를 보고한 이후 증례 보고가 없었다⁵⁾. 국내에 보고된 본 증후군의 사례는 탄광부 진폐증 환자에 해당되었고, 현재까지 규폐증에 의한 카플란증후군의 보고는 없었다.

본 연구자들은 석공으로 25년간 일하였던 규폐증 환자에게서 발생한 카플란증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

사 례

환자: 최○성, 49세, 남자



Fig. 1. Chest X-ray film. There is reticulonodular increased opacity in both lung parenchyma. Large opacity are seen both upper lung fields and Lower lung fields. Cavitory lesion is observed in large opacity, in right upper lung fields.

직업력 및 과거병력: 1972년부터 1997년까지 25년간 석재 공장(약 50명 근무)에서 석공으로 일하였던 직업력이 있었다. 환자는 1997년 이후 작업을 그만 두고 지내던 중 2001년 활동성폐결핵으로 진단받고, 화학적항결핵요법으로 6개월간 치료 받은 뒤 완치 판정을 받았다. 2002년부터 점점 심해지는 우측 견관절 통증으로 인하여 2005년 우측 견관절 치환술을 받았다. 2007년 비정형 결핵균에 의한 폐결핵을 진단받고 현재 화학적 항결핵요법으로 치료 받고 있다. 2001년 진폐증(2/1)과 활동성 폐결핵으로 업무관련성 질병승인을 받았다(동료 중 4명이 진폐증으로 진단 받아 업무관련성 질환으로 승인 받았음). 15년간 하루에 1/3갑 정도의 흡연력이 있었으며, 2006년부터 금연하였다. 술은 소주 1~2잔/1회/주 정도의 양/빈도로 마셨다. 가족 중 환자의 형이 류마티스성 관절염으로 치료받고 있으나 이외에 류마티스 질환이나 규폐증에 대한 가족력은 없었다.

이학적 소견: 2007년 7월 입원당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수는 98회/분, 호흡수는 22회, 체온은 36.8℃였고 전신상태는 만성병색을 보였다. 청진 상 호흡음은 양측 폐야에서 다소 거칠게 들렸으나 심음은 정상이었다. 양측 손의 중수지(metacarpophalangeal, MCP) 관절, 우측 견관절에 조조강직(morning stiffness)과 더불어 압통소견을 보였다. 그 외에 특이사항은 없었다.

검사소견: 입원당시의 말초혈액소견은 혈색소 12.2 g/dl, 적혈구용적치 35.9%, 백혈구수 12,600/mm³, 혈소



Fig. 2. Shoulder antero-posterior view. There is narrowing in both glenohumeral joint and subchondral erosion or reabsorption is seen.

판수 354,000/mm³, 적혈구침강속도 80 mm/hr, 요검 사소견은 정상이었다. 결핵균 객담 도말검사는 음성, 배양검사에서는 비정형 결핵균 배양되었다. 그 이외에 간기능, 신기능 및 심전도 소견은 모두 정상범위였다. 2004년 류마티스성 관절염 진단 당시 혈청 면역화학검사 상 면역글로불린 G (immunoglobulin G, 이하 IgG), 면역글로불린 A (immunoglobulin A, 이하 IgA)는 각각 1076.5 mg/dl, 414.6 mg/dl로 정상에 비하여 높게 나타났다. 항핵항체는 양성, C 반응성 단백질은 28.6 mg/dl이었으나, 보체3(Compliment 3, 이하 C₃), 보체4(Compliment 4, 이하 C₄)는 각각 136.0 mg/dl, 34.6 mg/dl으로 정상 수준 이었다(2007년 검사는 환자가 비용 문제로 면역학적 검사를 거부하였음). 동맥혈가스검사는 pH 7.44, PO₂ 93.3 mmHg, PCO₂ 31.1 mmHg, HCO₃ 21.1 mmHg로 정상 소견이었다.

흉부방사선 소견: 흉부방사선 사진은 비교적 큰 결절성 음영(r/q)이 양폐야 전반에 관찰되며, 진폐병형은 2형으로 판독되었다. 우측 우상엽에 공동이 보이고, 양측 하엽에 폐기종성 변화 소견이 관찰되었다(Fig. 1).

견관절방사선 및 관절조영술 소견: 2004년 촬영한 양측 견관절방사선 사진에서 양측 관절와 상완(glenohumeral) 관절 사이에 공간이 좁아진 소견이 보였다(Fig. 2). 2005년 양측 견관절조영술을 시행한 결과 좌측 상완골두 경계 부위에 불규칙하고 미관성 양상의 염증성 관절염소견이 관찰되었다. 우측 상완골 관절와상관절 사이에 공간이 좁아진 소견과 삼각근하방이 관절낭과 교통하는 소견을 보였다(Fig. 3).

임상경과 및 치료: 환자는 현재 비정형 폐결핵에 대해

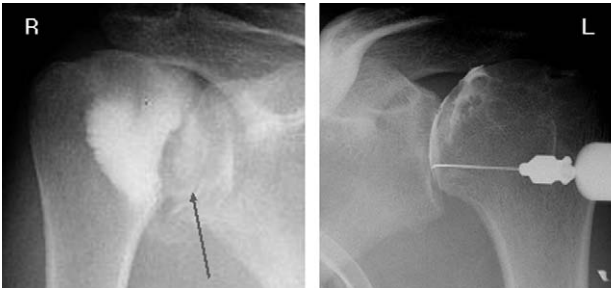


Fig. 3. Shoulder arthrography. In both shoulder, Large bony erosions irregular marginal change in humeral head, probably due to inflammatory arthritis with small amount communicating fluid in subdeltoid bursa (in left shoulder).

화학적 항결핵요법 치료를 받고 있으며, 우측 견관절의 류마티스성 관절염에 대해 관절치환술 받은 뒤 경과관찰 중이다.

고 찰

일반적으로 silica와 탄분진의 노출에 의해 발생하는 간질성 폐질환은 폐세포의 손상과 섬유화 과정이 활성화된 폐의 구조적 손상에 의해 발생된다. 그 기전은 다음과 같이 폐손상, 대식세포에 의한 활성화 산소유리에 의한 폐손상, 대식세포와 폐포내피세포에서 유리된 염증성 cytokine과 섬유화 인자가 유리되어 발생한 자극들에 의해 발생된다고 알려져 있다⁶⁾. 흡입된 분진은 폐에 도달하게 되어 일차 반응세포들(대식세포, 백혈구, 임파구 등)에 의해 탐식되고 제거되는 과정을 겪게 된다. 이 과정에서 염증세포와 분진의 복합체로부터 활성화된 반응성 산소기가 유리되어 폐실질의 조직반응이 일어나고, 중앙괴사인자(Tumor necrosis factor- α , 이하 TNF- α), 혈소판 유래 성장인자(Platelet-derived growth factor, 이하 PDGF), 인터류킨(Interleukin, 이하 IL-1) 등의 염증성 매개물질이 발생된다. 염증성 매개물질들은 용해성 효소를 분비하는 호중구의 침윤을 지속시켜 폐실질을 파괴시키고 섬유모세포의 증식을 유발하여 폐의 비가역적인 섬유화를 일으킨다⁷⁻⁹⁾.

카플란증후군은 서론에서 언급한 바와 같이 흉부방사선 사진상 진폐증 소견과 류마티스성 관절염을 동반하는 질환이다. 1953년 영국에서 최초 보고된 이후 류마티스성 진폐증(rheumatoid pneumoconiosis)이라고도 불리기도 한다¹⁰⁾. 이 질환은 흉부방사선 사진상 진행성중괴성섬유화(progressive massive fibrosis, 이하 PMF)와 유사한 양상을 보이지만 다른 양상으로 나타나기도 한다. 이 증후군은 단순진폐증이 있는 상황에서 결절성 음영이 0.5~5.0 cm까지 커지기도 하며 그 경과가 빠르게 진행된다. 또한 초기에는 폐 주변부에 위치하고 공동을 잘 형

성하는 것이 PMF와 다른 특징이다²⁾.

카플란증후군의 조직검사 소견은 환자의 부검과 생검을 통한 연구에서 PMF, 규폐결절과 병리학적 소견이 다르다고 하였다¹¹⁾. 카플란 결절은 동심성 층으로 되어 있고 교원질과 탄분진이 포함된 괴사조직이 중심부에서 관찰된다. 주변에는 활동성 염증층(Active inflammation zone)를 형성하고, 이곳에는 대식세포와 임파구가 관찰된다. 또한, PMF에 비하여 상대적으로 탄분진이 적게 관찰되며, 특징적인 울타리모양의 조직학적 변화와 생괴사(Necrobiosis) 소견이 대개 말초부위에 국소적으로 나타나는 병리학적 소견을 보인다¹²⁾.

본 사례에서 류마티스성 관절염을 진단시에 1987년 미국 류마티즘 학회에서 제시한 평가기준을 따랐다¹³⁾. 조조강직이 있었고, 양측 손의 관절염이 보였으며, 혈청 류마티스 인자 양성, 방사선학적소견 등 4가지 조건이 류마티스성 관절염의 진단기준에 해당하였다. 또한, 진폐증은 영상의학과에서 표준 ILO 진폐증 사진과 비교하여 판독하여 진단되었다.

고전적인 카플란증후군은 탄광부 진폐증이 있는 환자에게서 호발한다고 알려져 있다¹⁾. 하지만 최근의 증례보고들에서는 과거 직업력이 탄광부가 아닌 다른 직종 근로자에게서도 발생한다고 하였다^{3,4)}. 특히 Zielonka들은 탄광이 아닌 주물업 근로자에게서도 silica에 노출되어 본 증후군이 발생한다고 하였다⁴⁾. 국내의 경우 1989년 김영준 등이 보고하였던 증례가 있으나 해당 증례의 경우 전형적인 탄광부 진폐증 환자에게서 발생한 증후군을 보고였으며, 규폐증 환자에게서 발생한 사례는 없었다. 상기 환자는 25년간 석공의 직업력이 있으며, 흉부방사선 사진상에서 진폐증이 관찰되어 규폐증으로 진단되었다. 이 사례를 통해, 탄광부 이외 분진에 노출되는 다양한 근로자들이 진폐증에 이환된 후 본 증후군이 발생할 가능성이 있다고 생각한다.

진폐증과 류마티스성 관절염, 두 질환은 모두 면역인자들이 증가되었다는 점에서 병리생태학적으로 유사하다(항핵항체, 류마티스 인자는 진폐증 또는 류마티스성 관절염이 있는 환자의 혈청 면역화학검사에서 높게 나타난다)¹⁴⁻¹⁷⁾. Silica에 만성적으로 노출되어 PMF가 있는 진폐증 환자와 일반인들 간의 항핵항체 및 류마티스 인자에 대한 연구들에서 진폐증환자는 일반인에 비하여 IgG, IgA, 항핵항체 등 자가항체가 증가되었다고 하였다^{16,18)}. 류마티스성 관절염은 만성염증성 반응이 일어나고 있는 상태로, 일반적으로 염증반응이 발생될 때 나타나는 IL-4, TNF, IL-6과, 류마티스 인자 및 항핵항체가 류마티스성 관절염 환자의 혈중에 증가되어있다. 면역복합체 및 면역항체들이 혈중에 증가된 류마티스성 관절염환자들은 40%정도가 류마티스성 결절, 혈관염, 폐증상, 안질환 등 다양

한 관절외의 임상 경과를 밟는다¹⁹⁾. Hahn들은 C₃, 류마티스 인자(IgG, IgA)가 일반인에 비하여 카플란증후군 환자에게서 높게 나타났고, 단순 진폐증환자에 비해 PMF가 있는 진폐증환자가 더 높게 나타났다고 하였다¹⁷⁾. 본 증례들에서도 항핵항체 및 류마티스 인자(IgG, IgA)가 증가되어 있어 기존의 결과와 일치하는 소견을 보였다. 하지만 C₃가 카플란증후군이 발병한 환자들에 있어 높게 나타난다고 보고와는 달리 본 연구에서는 C₃와 C₄는 정상범위에 있어 항상 일치하는 결과를 보이지는 않는다는 것을 확인하였다.

현재까지 류마티스성 관절염과 진폐증간의 병리 생태학적인 연관관계가 명확히 밝혀지지 않았다. Silica의 노출은 감염성 인자의 체내 유입을 용이하며, silica의 노출이 많았던 환자는 감염에 쉽게 이환된다. 항핵항체, 류마티스 인자와 혈중에 증가된 면역복합체들이 특징인 진폐증과 류마티스성 관절염 환자는 면역인자들이 복합체를 이루어 소모되어 감염성 질환에 대한 저항성이 감소하게 된다¹⁵⁾. 상기 환자는 폐결핵으로 화학적항결핵요법을 받은지 6년 뒤 비정형 결핵균에 의한 폐결핵을 진단받고 현재 화학적항결핵요법 치료 받고 있다. 일반 인구집단에 비하여, 비정형 결핵균에 의한 폐결핵은 면역저하자에게서도 호발한다고 한다²⁰⁾. 상기 환자 역시 비정형 결핵균에 의한 폐결핵이 발생하였고, 항핵항체 및 류마티스 인자들이 증가되어 있어 일반 인구집단보다 면역이 떨어져 있음을 추정해볼 수 있다.

카플란증후군 환자들을 대상으로 시행하였던 폐 조직 검사결과는 진폐증의 조직검사 결과(섬유모세포의 증식에 의해 유발된 소견)와는 다르다고 하였으며, 이것으로 본 증후군과 폐 병변이 없이 류마티스성 관절염과 단순한 진폐가 공존하는 상태와 구분할 수 있다고 하였다. 그러나 부검을 통하여 카플란증후군의 병리학적 소견을 관찰하였을 때 진폐결절, 규폐성결핵, PMF 등이 류마티스성 결절과 공존하고 있어 구별하기 쉽지 않다¹¹⁾. 또한, Caplan은 관절염과 결핵에 의해 고통 받는 탄광부들에게 조직 검사나 개흉 생검을 수행하는 것은 악성 종양과의 감별진단 같이 꼭 필요한 상황 이외에는 불필요하다고 하였다²⁾. 본 연구자 역시 조직검사를 통해 카플란증후군과 진폐증의 PMF를 감별진단하는 것이 필요하지만 이미 흉부방사선 사진 상에서 공동화 병변까지 이른 소견이 보여, 조직검사이 정확히 병변을 확인할 수 없으며, 또한 환자의 삶의 질 고려 및 합병증의 발병의 위험성이 더 크다고 판단하여 조직검사를 실시하지 않았다. 차후 병변의 초기에 해당되는 환자가 있으면 흉부병변이 급격히 커지는 양상을 보일 때 조직검사를 수행하는 것이 가장 정확하고 적절한 검체를 얻어 감별진단을 할 수 있을 것이다.

일부 국외 문헌에 의하면 진폐증환자의 0.4~4% 가량

이 본 증후군이 발생하였다고 한다. 하지만 국내 연구자들에 의한 카플란증후군의 보고는 김영준 등이 보고한 증례이외에는 거의 없는 실정이다. 이 결과는 국외 보고와는 많은 차이가 있을 것으로 추정된다. 본 증례를 보고한 연구자들은 국내에 유일하게 대학병원 급에서 진폐증을 전문적으로 치료하고 있으나 3차 병원의 특성상 환자들의 수가 국내 전체를 대표 할 수 없다. 따라서 정확한 질병의 통계수치 파악을 위해서는 대부분의 진폐증 환자를 치료하는 지방 산재의료원들의 환자들을 대상으로 환례 수집의 폭을 확대하면 카플란증후군의 환례를 정확하게 파악할 수 있을 것이다.

산업이 점차 고도화 되면서 직업병의 패러다임이 진폐증에서 근골격계질환, 뇌심혈관계질환 등으로 바뀌고 있어, 진폐증은 더 이상 연구자들에게 주목받는 질환이 아니다. 몇몇 탄광 이외에 대부분의 탄광이 폐광함에 따라 탄광부 진폐증의 이환은 점차 줄어들고 있지만, 다른 분진작업장에서 진폐증은 꾸준히 발생하고 있어 아직도 관심이 필요한 질환이라고 할 수 있다. 진폐증은 비가역적인 질환으로 한번 발생하면 효과적인 치료방법이 없기 때문에 질환 발생의 예방을 위해 사업장에서 분진농도의 허용기준 이하 관리, 호흡보호구의 착용, 진폐증에 대한 교육, 금연 등 체계적인 건강관리 등을 통하여 환자 발생의 예방 및 환자를 조기 발견하고 작업 전환을 시키는 방안이 필요하다.

요 약

배경: 카플란증후군은 다발성 폐결절(multiple pulmonary nodules), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 탄광에서 일하였던 직업력이 있을 때 진단된다. 하지만 국내에서 카플란증후군 증례에 대한 보고는 매우 드물고, 특히 규폐증 환자에게서 발생한 카플란증후군이 보고된 바 없어, 이에 증례를 보고하고자 한다.

증례: 49세 남자환자는 25년간 석재 공장에서 석공으로 일하였던 직업력과 더불어 흉부방사선 검사 결과를 통해 규폐증 진단 받았으며, 류마티스성 관절염 역시 확진되어 카플란증후군으로 진단되었다.

고찰: 국내의 카플란증후군의 보고는 외국에 비해 매우 적은 실정이다. 따라서 진폐증 환자를 치료하는 지방 산재의료원들의 환자에 대한 연구가 필요하다. 또한 카플란증후군 뿐만아니라 진폐증에 대한 완치법이 없으므로 질환 발생의 예방을 위해 사업장에서 분진농도의 허용기준 이하 관리, 호흡보호구의 착용, 진폐증에 대한 교육, 체계적인 건강관리 등을 통하여 환자 발생의 예방 및 환자를 조기 발견하고 작업 전환을 시키는 방안이 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax* 1953;8(1):29-37.
- 2) Caplan A. Rheumatoid disease and pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Proc R Soc Med* 1959;52:1111-3.
- 3) Unge G, Mellner C. Caplan's syndrome-a clinical study of 13 cases. *Scand J Respir Dis* 1975;56(6):287-91.
- 4) Zielonka TM, Barella D, Zukowska M, Langfort R, Rudziński P, Chazan R. Caplan's syndrome: case report. *Pol Arch Med Wewn* 2005;114(2):779-84.
- 5) Kim YZ, Kim KA, Lim Y, Yun IG. Caplan's syndrome associated with cavitory pulmonary tuberculosis, case report. *Tuberculosis and Respiratory Disease* 1989;36(3): 280-5.
- 6) Castranova V, Vallyathan V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Environ Health Perspect* 2000;108:675-84.
- 7) Vanhee D, Gosset P, Wallaert B, Voisin C, Tonnel AB. Mechanisms of fibrosis in coal workers' pneumoconiosis. Increased production of platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor type I, and transforming growth factor beta and relationship to disease severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):1049-55.
- 8) Iyer R, Hamilton RF, Li L, Holian A. Silica-induced apoptosis mediated via scavenger receptor in human alveolar macrophages. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;141(1):84-92.
- 9) Driscoll KE, Lindenschmidt RC, Maurer JK, Perkins L, Perkins M, Higgins J. Pulmonary response to inhaled silica or titanium dioxide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;111(2):201-10.
- 10) Ezenwa AO. Prevalence of rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome) in metal miners. *Can Med Assoc J* 1979;120(12):1492-4.
- 11) Gough J, Rivers D, Seal RM. Pathological studies of modified pneumoconiosis in coal-miners with rheumatoid arthritis; Caplan's syndrome. *Thorax* 1955;10(1):9-18.
- 12) Attfield MD, Castranova V, Wagner GR. Respiratory disease in coal miners. In: Rom W, Markowitz SB. (eds) *Environmental and Occupational Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2007. pp 345-64.
- 13) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Scahller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
- 14) Balaan MR, Weber SL, Banks DE. Clinical aspects of coal workers' pneumoconiosis and silicosis. *Occup Med* 1993;8(1):19-34.
- 15) Darby PS, Brodtkin CA. Systemic rheumatologic disorder. In: Rosenstock L CM, Brodtkin CA, Redlich CA (eds) *Textbook of clinical occupational and environmental medicine*. WB Saunders. Philadelphia. 2005. pp 533-48.
- 16) Robertson MD, Boyd JE, Collins HP, Davis JM. Serum immunoglobulin levels and humoral immune competence in coalworkers. *Am J Ind Med* 1984;6(5):387-93.
- 17) Hahon N, Morgan WKC, Petersen M. Serum immunoglobulin levels in coal workers' pneumoconiosis. *Ann. occup. Hyg.* 1980;23(2):165-74.
- 18) Pearson DJ, Mentnech MS, Elliott JA, Price CD, Taylor G, Major PC. Serologic changes in pneumoconiosis and progressive massive fibrosis of coal workers. *Am Rev Respir Dis* 1981;124(6):696-9.
- 19) Lipsky P. Rheumatoid arthritis. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill Companies, Inc. New York. 2005. pp 1968-76.
- 20) British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 2000;55(3):210-8.