

다발성 폐결절로 발견된 카플란증후군 1예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실, ³폐질환연구소

이상국¹, 이상훈¹, 김승이¹, 이우경¹, 신동호¹, 방우대¹, 노송미², 심효섭², 박병훈^{1,3}, 이경중^{1,3}, 박무석^{1,3}, 김영삼^{1,3}, 장준^{1,3}, 김세규^{1,3}, 강영애^{1,3}

Caplan's Syndrome Presenting as Multiple Pulmonary Nodules

Sang Kook Lee, M.D.¹, Sang Hoon Lee, M.D.¹, Song Yee Kim, M.D.¹, Woo Kyung Lee, M.D.¹, Dong Ho Shin, M.D.¹, Woo Dae Bang, M.D.¹, Song Mi Noh, M.D.², Hyo Sup Shim, M.D.², Byung Hoon Park, M.D.^{1,3}, Kyung Jong Lee, M.D.^{1,3}, Moo Suk Park, M.D.^{1,3}, Young Sam Kim, M.D.^{1,3}, Joon Chang, M.D.^{1,3}, Se Kyu Kim, M.D.^{1,3}, Young Ae Kang, M.D.^{1,3}

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, ³The Institute of Chest Diseases, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We report a case of Caplan's Syndrome, which presented as multiple pulmonary nodules. A 58-year-old male was admitted to hospital due to multiple pulmonary nodules. In addition, the patient presented with multiple arthritis, and dyspnea on exertion. Rheumatoid arthritis had been diagnosed 35 years ago. The patient had worked as a stonemason for 20 years. Computed Tomography (CT) revealed numerous well-defined tiny nodules scattered in both lungs, which was suspicious of miliary tuberculosis or malignancy. The patient was started on antituberculous medications and referred to our hospital. First, a transbronchial lung biopsy was performed, which showed no evidence of granuloma. It was our opinion that the biopsy was insufficient, and a follow-up video-associated thoracoscopy was performed. The pathological report determined necrotizing granulomatous inflammation and silicosis on background. According to imaging studies, pathologic reports, and clinical symptoms, we concluded that the patient had Caplan's syndrome. We controlled his rheumatic medications, and instructed him to avoid exposure to hazardous dust.

Key Words: Caplan Syndrome; Multiple Pulmonary Nodules; Arthritis, Rheumatoid

서 론

Caplan¹은 1953년 일부 탄광 광부들에서 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)과 진폐증(pneumoconiosis)이 동반되어 있는 예를 최초로 보고하였고, 이후 몇몇 연구보고서에서 Caplan의 관찰결과를 확인하게 되었다. 이는 Caplan's syndrome 또는 rheumatoid pneumoconiosis로 명명되었다. Caplan's syndrome은 진폐증(pneumoconio-

sis)과 함께 혈청 류마티스인자(rheumatoid factor)가 양성인 류마티스 관절염환자에서 진단될 수 있으며, 결핵 및 악성 종양은 배제되어야 한다. 1959년 Caplan²은 이와 같은 증후군이 탄광 광부들 이외에도 석면이나 규소 등 다양한 진폐증환자에서도 나타날 수 있음을 보고하였다. 아직까지 Caplan's syndrome의 명확한 병인은 밝혀지지 않았으나, 일부 동물실험에서 규소를 흡입시켰을 때 면역 글로불린의 생산을 촉진했다는 연구결과도 있다³. Caplan¹이 최초 보고하였을 때 14,000명의 진폐증환자 중 류마티스 관절염이 있는 경우는 0.4%였고, 이들 중 90%가 종괴성 섬유화를 보여 Caplan's syndrome으로 진단되었으며, 다른 연구결과들에서도 발생빈도는 높지 않은 증후군으로 국내에서도 단 2개의 증례만 보고되었다.

본 저자들은 다발성 폐결절을 주소로 내원한 58세 남자

Address for correspondence: Young Ae Kang, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 250, Seongsan-no, Sudaemoon-gu, Seoul 120-752, Korea
Phone: 82-2-2228-1986, Fax: 82-2-393-6884
E-mail: mdkang@yuhs.ac

Received: Jun, 12, 2010

Accepted: Jul, 23, 2010

환자의 증례를 통하여, 류마티스 관절염을 동반한 다발성 폐결절환자에서 드물지만 원인질환의 하나로 Caplan's syndrome도 고려해야 함을 환기하려고 한다.

증례

환자: 58세, 남자

주소: 호흡곤란, 관절통 및 다발성 폐결절

직업력 및 과거력: 환자는 1978년부터 1998년까지 20년간 석재가공업에 종사하였으며, 이후로는 어부로 생활하는 중이다. 35년 전 지역병원에서 류마티스 관절염 진단을 받고 1년간 약물치료를 하였으나, 이후 증상이 호전되어 중단하고 경과관찰 하던 중 2년 전부터 관절염증상이 다시 나타나 지역병원에서 약물 및 주사치료를 간간히 받았었다. 40년간 하루에 2갑 정도의 흡연력이 있었으며 2010년 2월에 끊었다고 했다. 술은 소주를 한 주에 2병 정도로 마셨다고 했다.

현병력: 환자는 5년 전부터 간간히 호흡곤란 증상이 있었으나 특별한 검사를 하지 않고 지내던 중 20여 일 전부터 증상이 심해져 지역병원에 내원하여 시행한 흉부 단순촬영에서, 다발성 폐결절이 발견되었고, 속립성 폐결핵 또는 폐암이 의심되어 응급실을 통해 본원으로 전원되었다.

문진: 20일 전부터 운동 시 호흡곤란 및 양쪽 어깨, 팔꿈치, 손목, 손가락, 무릎 등에 다발성 관절통 증세를 호소하였다.

이학적 소견: 환자의 응급실 내원 시 혈압은 137/92 mm Hg, 맥박은 110회/분, 호흡 수 18회/분, 체온 36.5°C 였다. 의식은 명료하였으며, 전신상태는 만성 병색을 보였다. 청진결과 호흡음은 양측 폐하엽에서 다소 거칠게 들렸으며, 심잡음은 들리지 않았다. 촉진으로 만져지는 종괴는 없었으나, 양측 슬관절, 수지 및 족관절, 무릎관절

에 부종을 동반한 압통 소견을 보였다.

검사실 소견: 입원 당시의 말초 혈액 검사상 혈색소 13.1 g/dL, 적혈구 용적치 40.3%, 백혈구 수 15,070/ μ L, 혈소판 수 500,000/ μ L, 적혈구 침강 속도 98 mm/hr, 요 검사 소견은 정상이었다. 간기능, 신기능 및 심전도 소견은 모두 정상범위 내였다. 류마티스 관절염에 관한 혈청면역화학 검사에서, 류마티스 인자는 810.0 IU/mL, anti-cyclic citrullinated peptide antibody >100 U/mL, C-반응 단백질 157 mg/L로 크게 증가해 있었고, anti-nuclear antibody, Immunofluorescence assay (ANA IFA)는 음성이었다. protoplasmic-staining antineutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA)는 양성, classical antineutrophil cytoplasmic antibodies (C-ANCA)는 음성이었다. C3는 190.6 mg/dL로 증가하였고, C4는 34.44 mg/dL



Figure 1. The initial chest X-ray showed multiple nodular opacities in the whole lung field.

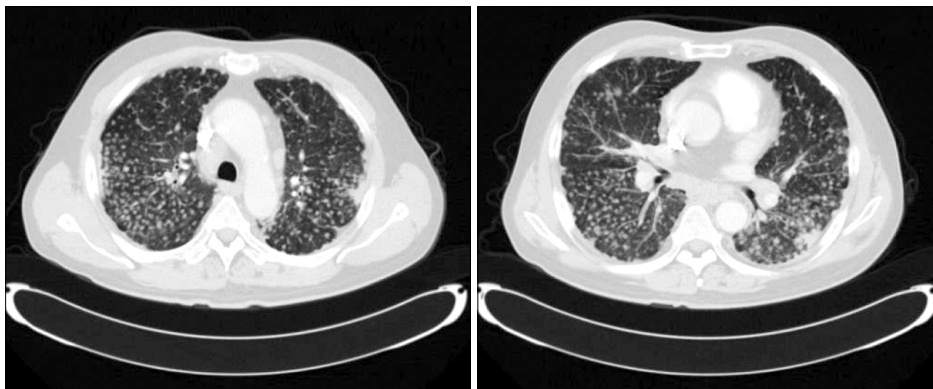


Figure 2. The chest computer tomography (CT) revealed numerous well-defined tiny nodules scattered in both lungs with perilymphatic distribution.

로 정상범위였다. 동맥혈 가스 검사는 pH, 7.425; PaO₂, 75.1 mm Hg; PaCO₂, 32.0 mm Hg; HCO₃⁻, 21.2 mEq/L 였다.

방사선학적 소견: 단순 흉부 X-선 촬영상 전 폐야에 걸쳐 작은 결절들이 관찰되었다(Figure 1). 흉부 전산화 단층촬영에서도 전 폐야에 작은 결절들과 양쪽 유문부와 종격동에 임파선 종대가 관찰되었고(Figure 2), 외부 병원에서 시행한 양전자 방출 단층촬영 결과에서 폐 실질과, 흉막 양측 그리고 양쪽 유문부와 종격동 림프절에 SUV



Figure 3. The PET-CT showed uptake in lung parenchyma, pleura, hilar lymph nodes and mediastinal lymph nodes. PET: positron emission tomography; CT: computer tomography.

(standard uptake value)가 증가된 소견이 관찰되었다(Figure 3). 폐 병변의 조직학적 진단을 위하여 기관지 내시경과 경기관지 폐생검을 시행하였다.

기관지 내시경 검사 소견: 우중엽으로 외부에서 압박하는 소견을 보였으며 오른쪽 중측중기관지(RB5)는 좁아져 있었으나, 기관지 내 병변은 보이지 않았다. 좌하엽에서 경기관지 폐생검을 시행하였다.

임상 경과: 환자는 외부병원의 단순 흉부촬영에서 속립성 폐결핵과, 폐암이 의심되는 상태로, isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide를 포함한 항결핵 화학요법을 시작하고 본원에 내원하였다. 본원에서 시행한 결핵균 특이항원 자극 인터페론 검사는 음성이었고, 기관지 내시경 세척액에서 시행한 항산균 도말 및 배양 검사는 음성이었다. 경기관지 폐생검을 통한 조직검사 결과 국소적 림프구의 침윤과 폐포 벽의 증대를 포함한 만성 염증 소견 외에 특이적 진단을 얻지 못하였으며, 조직에서 시행한 항산균 염색 검사도 음성이었다. 경기관지 폐생검을 통한 조직검사 결과가 충분하지 못하여, 추가로 비디오 내시경을 이용한 생검술(Video assisted thoracoscopic surgery)을 통한 폐 조직 검사를 시행하였다. 폐 조직 검사 결과 규소입자가 배경에 있으며, 괴사성 육아종을 동반한 염증(necrotizing granulomatous inflammation)과 규소입자를 탐식한 대식세포가 보였고(Figure 4), 혈관염의 증거는 없었으며 추가로 시행한 항산균 염색 및, 결핵균 특이 PCR 검사는 음성이었다. 류마티스 관절염의 과거력 및 환자의 임상증상 등을 종합하여, Caplan's syndrome으로 진단하였다. 환자는 류마티스 관절염에 대하여 약물을

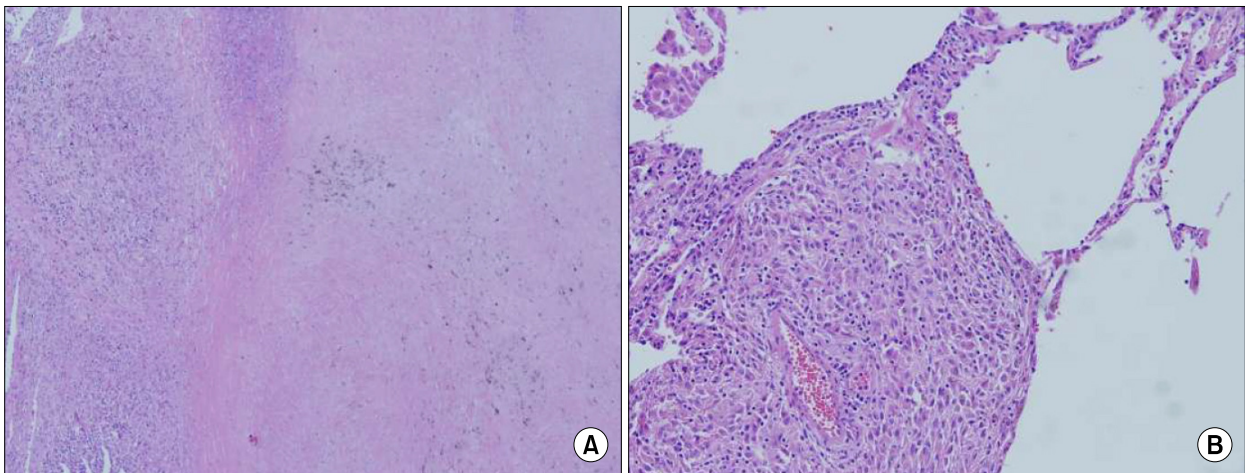


Figure 4. This slide showed silicotic nodule in background (A: Hematoxylin and Eosin stain, ×40) and accumulation of dust-laden macrophages (B: Hematoxylin and Eosin stain, ×200).

조절하였고, 호흡기계 증상에 대해선 대증요법 시행 후 임상증상이 호전되어 퇴원하였다. 현재 환자는 호흡기 내과와 류마티스 내과 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

폐결절은 경계가 좋거나 나쁜 직경 3 cm 이하의 원형 또는 불규칙한 국소 음영으로, 다발성 폐결절이 보일 수 있는 질환으로는 사르코이드증, 규폐증/탄광부 진폐증, 활석증, 폐전이, 폐암, 림프종, 림프세포 증식 질환, 기질화 폐렴, 베게너 육아종증, Churg-Strauss 증후군, 아밀로이드증, 속립성 폐결핵, 폐감염, 원형무기폐와 드물게 Caplan's syndrome이 있다. 1953년 영국흉곽외과학회에서 Caplan's syndrome이 발표된 이후¹, 이를 입증하는 여러 연구와 사례가 보고되었다. Caplan¹은 이 질환이 사진에서 진행성 종괴성 섬유화(Progressive massive fibrosis)와 유사해 보이지만, 둥글고, 모양이 규칙적이며, 균일한 밀도를 가지는 결절성 음영이 0.5~5 cm 크기로, 폐 주변부에 주로 위치하고, 짧은 기간 동안 나타나 공동을 잘 형성하는 점들이 다르다고 하였다. 또한 Caplan's syndrome은 결절수가 다발성인 경우가 많다고 하였다. 1965년에 Caplan⁴은 류마티스 관절염환자에서, 석탄과 규소의 비직업적인 노출이 폐에서의 류마토이드 결절을 일으킬 수 있다고 하였다.

1955년에 Gough 등⁵은 이 증후군의 조직 병리학적 변화를 기술하였는데, 결절에는 다양한 정도의 분진침착이 동반되며 중심부에는 괴사성 교원질이 있고, 주변부로는 대식세포와 임파구를 포함하는 염증과정이 존재한다고 보고하였다. 또한 진폐증 결절, 규폐성 결핵증, 진행성 종괴성 섬유화 등이 공존할 수 있으며 구별은 쉽지 않다고 하였다. 초기에 Caplan은 이 증후군을 탄광부 진폐증 환자들에서 주로 기술하였지만, 1959년 발표에서 규폐증 및 석면폐증 환자에서도 발생할 수 있으며², Zielonka 등⁶은 본 환자에서처럼 주물업 근로자에게서 규소에 노출된 후 Caplan's syndrome이 발생한 것을 기술하였다.

Caplan's syndrome은 두 가지 형태로 분류될 수 있는데, 고전적인(caplan) 형태와 규폐증 형태가 있다. 고전적 형태는 경미한 진폐증으로 나타나고, 균일한 괴사조직을 가지고 있는 큰 결절들로 특징지어진다. 이와 달리, 규폐증 형태는 괴사조직 안에 규소입자들을 포함하고 있는 작은 결절들이 특징이다⁷. 본 환자의 경우는 규폐증 형태라고 볼 수 있다. Caplan's syndrome의 병리생태학적 기전

은 명확히 밝혀지진 않았다. 일부 연구결과에 따르면 Caplan's syndrome에서 HLA-DR4 항원이 대조군보다 더 높게 발견되었고(61% vs. 21%)⁸, Hahn 등⁹이 발표한 내용에 따르면 C3, IgA, IgG가 Caplan's syndrome 환자에서 증가한다고 하였는데, 본 환자에서도 C3는 190.6 mg/dL로 증가 소견을 보였다. 류마티스 인자는 Caplan's syndrome 환자의 약 70%에서 양성 소견이 관찰되었다는 보고가 있었고¹⁰, 본 증례에서도 양성 소견을 보였다. Angiotensin convertase와 b-glucuronidase가 증가한다는 보고도 있었는데, 이는 규소분진에 의해 변형된 폐포 내피세포와, 자극된 대식세포가 지속적으로 활성을 가지기 때문이라고 하였다¹¹. 또한 동물실험에서 흡인된 규소분진은 류마토이드인자와 유사한 면역 글로불린의 생산을 촉진한다는 보고도 있었다³. Allison 등¹²은 대식세포에 탐식된 규소입자에 의해, 대식세포의 기능과 항원성이 변형된다고 하였다. 대식세포에 탐식되었을 때, 규소입자는 세포막을 공격하고 활성산소와, 리소좀의 효소를 방출하여 독성효과를 발휘하게 된다. 동물모델에서 규소입자는 단핵세포와 대식세포를 자극하여, 결과적으로 인터루킨-1(interleukin), 과립구-대식세포 군락 촉진인자(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), 종양괴사인자(Tumor necrosis factor-a), 혈소판 유래 성장인자(Platelet-derived growth factor) 등의 방출을 촉진한다는 보고도 있다¹³. 이로 인해 폐 실질이 파괴되고 폐의 비가역적인 섬유화가 일어난다.

일부 국외문헌에 따르면 진폐증환자의 0.4~4%에서 Caplan's syndrome이 발생한다고 하나, 국내에서는 규폐증환자에서 발생한 Caplan's syndrome이 보고된 예는 단 한 개 밖에 없었다. Caplan's syndrome은 현재까지 류마티스 관절염에 대한 것이 주 치료로 알려져 있고, 진폐증에 대해선 입증된 치료는 없지만 심각한 호흡기계 증상을 일으키는 경우는 드물다고 알려져 있다¹⁴. Honma와 Vallyathan¹⁵은 류마토이드 결절이 없는 진폐증환자에서 보다, Caplan's syndrome의 경우 결핵발생률이 증가한다는 것을 보고하기도 하였다. Caplan's syndrome은 매우 드문 질환이며, 규소분진에 일어나는 사례는 더욱더 드물다. 더욱이 국내에선 현재 탄광이나 석재가공업 등의 직업은 상당부분 감소추세에 있으며, 직업력과 동반한 Caplan's syndrome은 증례를 찾아보기가 힘들다. 하지만 다발성 폐결절이 있고 폐암 등과의 감별이 꼭 필요할 때 본 환자처럼 Caplan's syndrome의 가능성도 있으므로, 영상 검사 및 조직 검사 등과 함께 환자의 기저질환과 과거

력에 대한 면밀한 관찰이 필요하다.

참 고 문 헌

1. Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax* 1953;8:29-37.
2. Caplan A. Rheumatoid disease and pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Proc R Soc Med* 1959;52:1111-3.
3. Verhaeghe A, Voisin C, Grailles M, Delcambre B, Bouscatie F. Developmental aspects of Caplan's syndrome. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1969;36:109-23.
4. Caplan A. Rheumatoid pneumoconiosis syndrome. *Med Lav* 1965;56:494-9.
5. Gough J, Rivers D, Seal RM. Pathological studies of modified pneumoconiosis in coal-miners with rheumatoid arthritis; Caplan's syndrome. *Thorax* 1955;10:9-18.
6. Zielonka TM, Bareńa D, Zukowska M, Langfort R, Rudziński P, Chazan R. Caplan's syndrome: case report. *Pol Arch Med Wewn* 2005;114:779-84.
7. Benedek TG. Rheumatoid pneumoconiosis. Documentation of onset and pathogenic considerations. *Am J Med* 1973;55:515-24.
8. Darke C, Wagner MM, Nuki G, Dyer PA. HLA-A, B and DR antigens and properdin factor B allotypes in Caplan's syndrome. *Br J Dis Chest* 1983;77:235-42.
9. Hahon N, Morgan WK, Petersen M. Serum immunoglobulin levels in coal workers' pneumoconiosis. *Ann Occup Hyg* 1980;23:165-74.
10. Payne RB. Serum protein fractions in rheumatoid pneumoconiosis without arthritis. *J Clin Pathol* 1962;15:475-7.
11. Ondrasík M. Caplan's syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1989;3:205-10.
12. Allison AC, Harington JS, Birbeck M. An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages. *J Exp Med* 1966;124:141-54.
13. Pernis B. Silica and the immune system. *Acta Biomed* 2005;76 Suppl 2:38-44.
14. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, Waldburg N, Goette A, Merget R. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med* 2010;21:168-72.
15. Honma K, Vallyathan V. Rheumatoid pneumoconiosis: a comparative study of autopsy cases between Japan and North America. *Ann Occup Hyg* 2002;46 Suppl 1:265-7.