

결정형 유리규산에 노출된 석공에서 발생한 사르코이드증

가톨릭대학교 서울성모병원 직업환경의학과, 가톨릭대학교 여의도성모병원 내과¹⁾

조영승 · 김경연 · 윤형규¹⁾ · 구정완

— Abstract —

A Case of Sarcoidosis in a Stonemason Exposed to Crystalline Silica

Young-Seung Cho, Kyeong-Yeon Kim, Hyoun-Gyu Yoon¹⁾, Jung-Wan Koo

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

Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea¹⁾

Background: Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease that can affect any organ, the exact cause of which is uncertain. Currently, investigations of crystalline silica improve the mechanism how it works the course of autoimmune diseases and some hypothesis supports that it also can attribute to sarcoidosis.

Case report: The patient was a 53-year-old male, who works as a stonemason for 30 years. Sarcoidosis was suspected based on his chest X-ray and CT(Computed tomography). A biopsy was performed and he was indeed diagnosed with sarcoidosis.

Conclusion: It is thought that sarcoidosis is more prevalent in the people who work at places with a risk of exposure to crystalline silica. This case suggests that if a patient gets sarcoidosis after being exposed to crystalline silica, or after once being diagnosed with silicosis, his or her sarcoidosis may have occurred due to exposure to crystalline silica.

Key words: Pneumoconiosis, Silicosis, Sarcoidosis

서 론

사르코이드증(Sarcoidosis)은 전신을 침범하는 원인 미상의 육아종성 염증 질환¹⁾으로, 외부 인자에 의한 자가면역반응이 중요한 발생기전으로 여겨지고 있다. 최근 결정형 유리규산 노출이 자가면역반응을 일으킨다는 연구들이 보고되고 있으며, 결정형 유리규산 노출과 사르코이드증의 연관성 또한 보고되고 있다²⁾.

이에 저자들은 30년간 결정형 유리규산 분진 노출의 직업력이 있는 근로자에게 발생한 사르코이드증의 증례를

경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자: 53세, 남자

주소: 지속적인 호흡곤란

현병력: 2008년부터 시작된 지속적인 호흡곤란 및 마른 기침으로 2009년 1월 본원 산업의학과를 방문하였다. 단 순 흉부 방사선 사진에서 오른쪽 폐문 비대를 보였으며, 추가적으로 시행한 흉부 컴퓨터 단층 촬영 검사에서 가슴

〈접수일: 2011년 5월 24일, 1차수정일: 2011년 8월 1일, 2차수정일: 2011년 11월 22일, 3차수정일: 2012년 2월 2일.

4차수정일: 2012년 4월 18일, 채택일: 2012년 4월 18일〉

교신저자: 구 정 완 (Tel: 02-2258-6268) E-mail: jwkoo@catholic.ac.kr

세로칸, 양측 폐문의 림프절 종대 소견이 관찰되어, 결핵, 림프종, 전이성 악성종양 및 사르코이드증의 감별을 위해 호흡기 내과로 전과하여 입원하였다.

직업력 및 과거병력: 1969년부터 1972년까지 서울 및 경기지역에서 건설 현장 일용직으로 근무하며 건물 외벽 석재 부착 작업을 하였으며, 1973년부터 90년대 초반까지 포천에서 묘비 제조 작업을 하였다. 이 후, 90년대 중반부터 2008년까지는 건축물의 바닥에 사용되는 석재 세공 및 연마를 위한 그라인딩 작업을 한 자로, 총 약 30년간의 결정형 유리 규산 분진 노출의 직업력이 있었다. 과거병력 상 당뇨병 이외에 다른 질병은 없었으며, 기타 폐질환 및 자가 면역 질환의 가족력은 없었다. 21세부터 30년간 하루 1갑 정도의 흡연력이 있었으며, 2008년부터 금연하였고, 음주력은 없었다.

이학적 소견: 입원 당시 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 80 회/분, 호흡수 20 회/분, 체온 36.8 °C로 안정적인 활력징후를 보였다. 흉부진찰 소견에서 폐 청진음은 깨끗하였으며 심박동 및 심음은 정상이었다. 피부 진찰에서 특이 소견은 보이지 않았고, 사지와 신경학적 검사에서도 특이소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 본입원 당시 말초혈액검사에서 백혈구 수 $3,770 /\text{mm}^3$ 이었으며 호중구 63.9%, 림프구 21.2%, 단핵구 12.7%으로 백혈구 감별계산에서는 정상 비율을 보여 림프구 감소소견은 보이지 않았으나, 혈액 내의 CD4/CD8 림프구 비는 3:1로 상승된 소견을 보였다. 혈청 칼슘은 9.3 mg/dl로 정상 범위였으나, 24시간 소변 검사에는 15.5 mg/dl로 상승된 소견을 보였으며, 엔지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE)는 두 차례의 검사에서 정상 범위였다. 결핵감별을 위한 객담 도말검사 및 배양검사에서는 음성 소견을 보였으며, 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCE)검사 또한 음성이었다. 면역화학 검사에서 C3보체 및 C4보체는 정상범위였으며 항핵항체는 양성이었다. 암배아항원(carcinoembryonic antigen), 알파태아단백질(α -fetoprotein), CA19-9, 베타사람융모생식샘자극호르몬(β -human chorionic gonadotropin) 등의 종양표지자 검사는 모두 정상 범위였다. 심전도 검사는 정상이었다.

흉부 영상 소견: 흉본원에서 시행한 단순 흉부 방사선 영상(Fig. 1)에서 우측 폐문 림프절 종대와 종양 및 진행성 거대섬유화(progressive massive fibrosis)를 의심할 수 있는 경계가 분명한 경화 소견이 있었으며, 양측 폐 하부에는 폐기종 소견이 관찰되었다. 이어 촬영한 흉부컴퓨터 단층 영상(Fig. 2)에서 양측 폐문, 세로칸 및 용골하의 거대 림프절 종대 소견을 보였으며, 기관지주변 림프절의 크기가 커진 소견을 보였다. 또한 양쪽폐의 폐



Fig. 1. Chest X - ray film. There are extensive linear reticular round and irregular opacities in both lung fields and large opacities in right hilar region. Both emphysematous lungs are present.

기종 소견 및 전폐야에 걸쳐 소결절을 확인할 수 있었다.

치료 및 경과: 오른쪽 폐문 림프절 종대 부위의 조직검사 및 기관지 세척액 검사를 위하여 기관지 내시경을 시행하였다. 기관지 세척액 검사에서 결핵균에 대한 도말검사, 배양검사 및 PCR검사를 시행하였으며, 결과는 음성이었다. 종격동 부위의 림프절 종대에 대하여 세로칸 내시경술(mediastinoscopy)을 이용한 조직검사(Fig. 3)를 시행한 결과 비건락 육아종 소견을 확인하여 사르코이드증으로 진단하였다.

폐기능 검사에서 노력성폐활량(Forced vital capacity)은 2.60L로 정상 예측치의 81%였으며, 1초간 노력성 호기량(Forced expiratory volume at 1sec)은 1.03L로 정상예측치의 39%였다. 또한 1초율은 51%로 심한 폐쇄성 폐기능 장애 소견을 보였으며, 폐포 용적으로 보정한 폐확산능(alveolar compensated pulmonary diffusing capacity)은 33%로 심한 감소를 보였다.

사르코이드증의 전신 침범 정도를 알기 위하여 시행한 세극등 검사와 형광안저조영술, 심장초음파, 뇌 컴퓨터 단층 촬영 검사에서 특이소견은 보이지 않았다. 양전자방출단층촬영(positron emission tomography)영상(Fig. 4)에서 양측 쇄골위 림프절, 오른쪽 세로칸 림프절, 기관주변 림프절 및 양측 폐문 림프절에서 높은 ^{18}F -Fluorodeoxyglucose(FDG)의 섭취 증가를 보였고, 오른쪽 겨드랑이, 용골하, 세기관지 주변, 위·간·췌장 주변 림프절 등 다발성의 광범위한 FDG 섭취 증가를 보여, 전신 림프절의 사르코이드증 침범을 확인하였다. 현

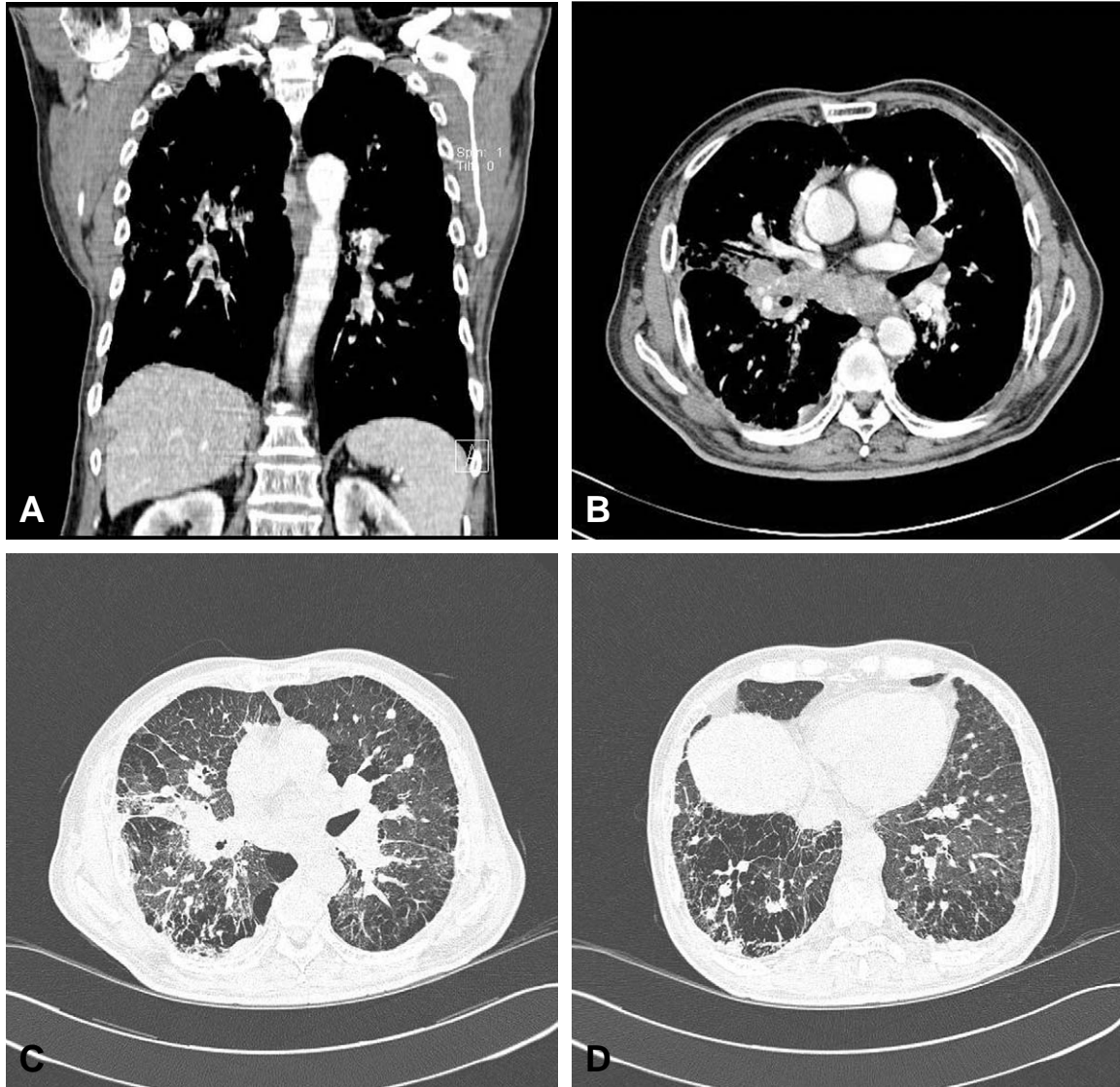


Fig. 2. Chest computed tomograph. (A, B) There are extensive lymphadenopathies in the mediastinum, hilum, and interlobar region in both lung. (C, D) There are multiple nodules and extensive emphysema with reticulations in both lung.

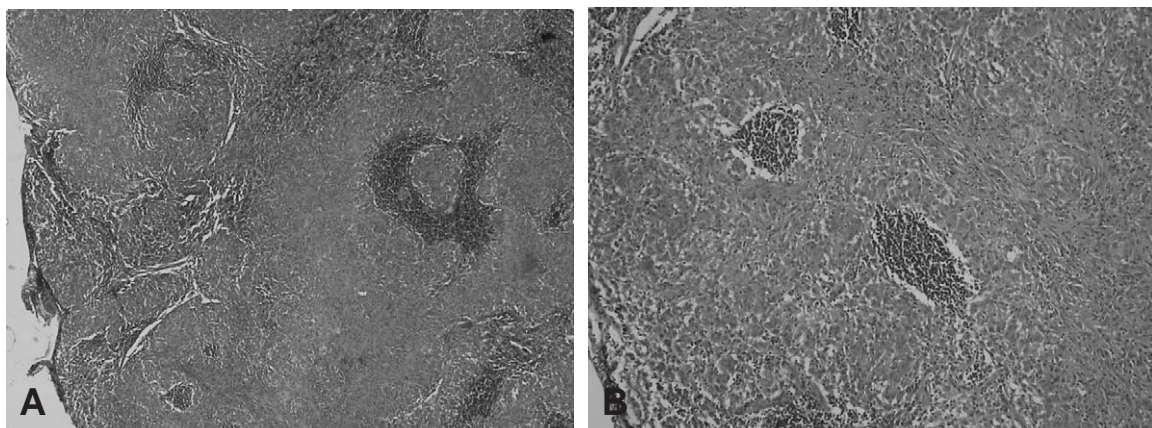


Fig. 3. Histologic finding. (A) Multiple well-formed non-caseating granulomas are observed in mediastinal lymph nodes (H&E stain $\times 50$). (B) There are many multinucleated giant cells in lymph nodes (H&E stain $\times 100$).

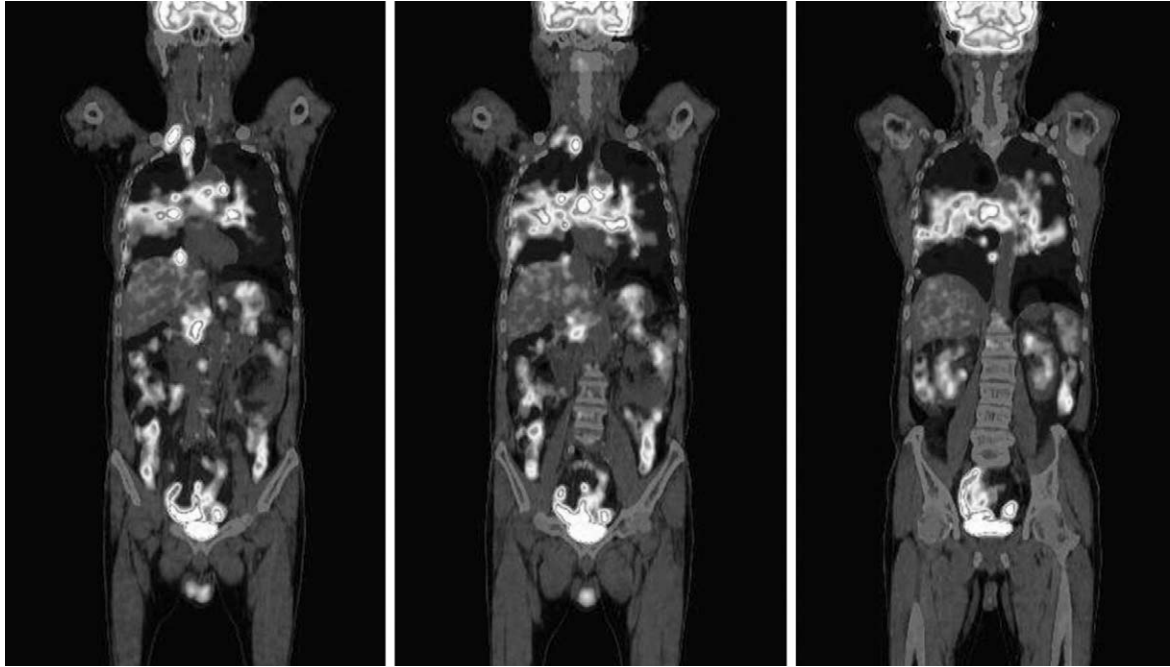


Fig. 4. ^{18}F -FDG † PET-CT. There are multiple lymphadenopathies with FDG hypermetabolism that include both supraclavicular, right highest mediastinal, upper paratrachea, lower paratracheal, left lower paratracheal, prevascular, subcarinal, both hilar, both peribronchial, right axilla, perigastric, porta hepatis peripancreatic and aortocaval areas.

*f-fluorodeoxyglucose.

† positron emission tomography-computed tomography.

재 환자는 스테로이드 치료 및 경과관찰 중이다.

고 찰

사르코이드증은 전신을 침범하는 원인 미상의 육아종성 염증 질환으로 50세 미만의 젊은 층에서 호발하며, 우리나라에서는 특히 30대에 호발 한다¹⁾. Hutchinson³⁾이 유두상 건선이라는 피부 질환으로 사르코이드증을 처음 보고하였으며, 1899년에 조직병리학적으로 비건락성 육아종을 특징으로 하는 질병으로 규명된 이후 전세계적으로 보고되고 있다. 사르코이드증은 90%이상에서 흉곽 내 림프절, 폐, 피부 및 안구 침범 소견을 보이며, 그 중 흉곽 내 침범이 가장 흔한 것으로 알려져 있으나 모든 장기를 침범할 수 있다⁴⁾. 사르코이드증의 진단은 폐 사르코이드증의 경우 호흡곤란, 마른 기침 등의 호흡기 증상이 있고, 방사선학적으로 양측 폐문부 림프절 비대 등의 사르코이드증에 합당한 소견이 있으며, 조직학적으로 비건락성 육아종이 있으면서 육아종을 형성할 수 있는 다른 질환을 배제할 수 있을 경우 진단할 수 있다. 검사실 소견으로 CD4/CD8의 비가 대부분의 사르코이드증 환자에서 2:1이상으로 상승되어 있고, 60% 정도에서 혈청 칼슘과 ACE가 증가하는 것으로 알려져 있으나 검사실 소견은 사르코이드증 진단에 특이적이지 않은 것으로 알려져 있다⁵⁻⁸⁾.

본 증례의 환자는 지속적인 호흡곤란 및 마른 기침 등의 호흡기 증상을 호소하였고, 흉부 영상 소견 상 폐문과 종격동을 포함한 림프절의 종대 소견이 있었다. 이에 흉곽 내 림프절 종대의 흔한 원인인 결핵, 림프종, 전이성 악성종양 및 사르코이드증 등을 감별하기 위하여 기관지 내시경 검사 및 세로칸 내시경술을 이용한 폐문 림프절의 조직검사를 시행하였으며, 조직검사에서 비건락 육아종 소견을 확인 하였고, 기관지 세척액 검사 및 조직검사에서 결핵, 림프종, 전이성 폐암 등의 질환이 배제되어 사르코이드증으로 진단하였다.

사르코이드증의 원인과 발생기전은 명확하지 않으나, 결핵균, 프로피오박테리움, 리켓차, 클라미디아, 보툴리아 및 바이러스 등과 같은 외부의 감염⁹⁾과 베릴리움, 지르코늄, 알루미늄 등의 금속 및 꽃가루 등의 유기물, 탈크, 먼지 등의 환경적인 인자¹⁰⁾들이 항원으로 작용하여 유도된 자가 면역기전이 중요한 발생기전으로 생각되고 있다. 외부 항원에 의하여 활성화된 CD4+ helper T1 림프구가 인터루킨(interleukin)-2, 인터루킨-12, 인터페론(interferon)- γ , 포식세포 염증 단백질(macrophage inflammatory protein) 1 α , 과립구-포식세포 집락-자극 인자(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) 등의 매개물질을 방출하여 단핵구를 유인·활성화하여, 육아종을 형성하는 것이 사르코이드증의 주요 병리기전이며, 이러한 기전에 의하여 폐의 만성염증과

폐섬유화 또한 수반하게 된다¹¹⁻¹³⁾. 이 외에도 수많은 사이토카인과 면역매개물질들이 사르코이드증의 육아종성 염증반응에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 최근엔 조절 T 세포(Regulatory T cell) 등에 의한 면역 반응들도 밝혀지고 있다¹⁴⁾.

사르코이드증과 결정형 유리규산 노출과의 관계에 대한 선행 연구로써 Rafnsson 등²⁾은 아이슬란드의 구조토 광산에서 결정형 유리규산에 노출된 근로자들을 대상으로 사르코이드증의 발생률을 조사하여, 결정형 유리규산에 노출된 근로자들의 사르코이드증의 발생률이 높으며, 그것은 노출된 양과 관련이 있다고 보고하였다. Gena 등¹⁵⁾은 921명의 아프리카계 미국인의 직업에 따른 사르코이드증의 발생률을 조사하였으며, 티타늄 등의 금속 노출, 식물성 분진에의 노출 및 습한 환경의 작업장에서 일하는 근로자들에게 사르코이드증의 발생률이 의미있게 증가하는 것으로 나타났으나 결정형 유리규산 노출과 관련이 있는 직업군에서 사르코이드증의 발생이 증가하지는 않는 것으로 보고하였다. 또 다른 대규모 연구인 ACCESS(A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) 연구¹⁶⁾에서는 건축자재, 유기 분진 등은 사르코이드증의 발생과 양의 관계가 있으며, 금속 분진은 음의 관계가 있는 것으로 보고하여, 현재까지 결정형 유리규산과 사르코이드증의 발병과의 관계가 일관성 있게 보고되고 있지는 않다.

결정형 유리규산의 노출에 의해 발생 가능한 질병 중 가장 널리 알려진 규폐증의 병리 기전에서, 만성 염증반응 및 폐섬유화 과정에서 매개물질들이 작용¹⁷⁻¹⁸⁾하는 과정은 사르코이드증과 동일한 것으로 알려져 있다. 또한 규폐증의 병리 기전에 대한 실험실 연구에서는, 결정형 유리규산으로 인하여 반응자 T 림프구와 조절 T 세포가 활성화 되고, 이후 세포자멸사 과정을 통하여 조절 T 세포의 조절 기능은 감소하고 반응자 T 림프구의 기능만이 남아 결정형 유리규산 노출에 T 림프구가 더욱 민감하게 반응하는 것으로 나타나, 사르코이드증과 같이 자가면역 기전이 중요한 역할을 하며, 조절 T 세포의 역할 또한 중요한 것으로 밝혀지고 있다¹⁹⁾. 또한 Steenland와 Brown²⁰⁾은 3000명 이상의 광부를 조사한 연구에서 결정형 유리규산 노출에 의하여 자가면역질환인 전신성 루푸스, 류마티스 관절염, 피부경화증 등의 발생위험이 높아진다고 하였으며, Parks 등²¹⁾은 직업 및 환경적으로 결정형 유리규산에 노출된 사람에게서 피부경화증, 류마티스 관절염, 전신성 루푸스 등의 발생률이 증가하거나 규폐증과 동시 발생할 가능성이 높다고 보고하였다. 또한 유리 규산의 노출이 루푸스를 가진 쥐의 자가면역기전을 가속화 시킨다는 실험 결과도 있어²²⁾, 결정형 유리규산의 노출과 자가면역반응과의 상관성은 크다고 할 수 있다.

최근에는 동물 실험에서 경구 혹은 혈액내로 유리 규산

을 투입한 쥐에서 사르코이드증이 발생하였다는 연구²³⁾가 있었으며, 유리규산이 포함된 타블렛 형태의 약물을 복용한 사람에게서 사르코이드증이 보고²⁴⁾되는 등 결정형 유리규산과 사르코이드증과의 연관성을 지지하는 결과들이 발표되고 있다. 따라서 결정형 유리규산 노출이 자가면역 반응을 일으킬 수 있으며, 외부의 항원에 의한 자가면역 기전이 사르코이드증 발생에 중요한 부분을 차지하고 있고, 규폐증의 자가면역 기전이 사르코이드증과 많은 부분을 공유함을 생각할 때 사르코이드증을 일으키는 원인으로서의 결정형 유리규산 노출의 가능성을 생각해 볼 수 있을 것이다.

또한, 규폐증 환자에서 사르코이드증이 병발하였을 경우이거나, 결정형 유리규산에 노출된 근로자에게서 사르코이드증이 발생하였을 경우 사르코이드증의 원인으로 결정형 유리규산에 대한 노출을 생각해 보아야 하며, 결정형 유리규산에의 노출과 사르코이드증 발생간의 상관성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경: 사르코이드증(Sarcoidosis)은 원인 미상의 전신을 침범하는 원인 미상의 육아종성 염증 질환으로, 외부 인자에 의한 자가면역반응이 중요한 발생기전으로 받아들여지고 있으며, 결정형 유리규산에의 노출과 사르코이드증의 발생의 연관성 또한 보고되고 있다.

이에 본 저자들은 30년간 석공으로 근무한 근로자에게 발생한 사르코이드증의 증례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례: 30년간 결정형 유리 규산 분진 노출의 직업력이 있는 53세 남자가 지속적인 호흡곤란을 주소로 본원을 방문하였다. 영상의학적 소견에서 림프절 종대 소견을 보여 시행한 기관지 세척액 검사 및 조직검사에서 결핵, 림프종, 전이성 악성종양 등의 질환이 배제되고 비전력 육아종 소견을 확인하여 사르코이드증으로 진단하였다.

결론: 결정형 유리규산의 노출에 의한 대표적인 질환인 규폐증의 병리기전에서 자가면역기전이 중요한 역할을 하는 것이 밝혀지고 있으며, 이러한 자가면역기전은 사르코이드증과 많은 부분 유사한 것으로 알려져 있다. 또한 결정형 유리규산 노출과 사르코이드증 발병과의 연관성을 지지하는 연구 결과들도 발표되고 있으므로, 사르코이드증의 외부항원으로 결정형 유리규산을 생각해 볼 수 있을 것이다. 따라서, 결정형 유리규산에 노출된 근로자에게서 사르코이드증이 발생하였을 경우 사르코이드증의 원인 물질로 결정형 유리규산을 생각해 볼 수 있으며, 결정형 유리규산의 노출과 사르코이드증의 발병에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Estrella FF. Epidemiology of sarcoidosis. Arch Bronconeumol 2007;43(2):92-100.
- 2) Rafnsson V, Ingimarsson O, Hjalmarsson I, Gunnarsdottir H. Association between exposure to crystalline silica and risk of sarcoidosis. Occup Environ Med 1998;55:657-60.
- 3) Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee. Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:736-55.
- 4) Kang EH. Sarcoidosis in Korea: Revisited J Korean Med Assoc 2008;51(10):925-32.
- 5) Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med 2007;357:2153-65.
- 6) Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. Allergy 2005;60:565-82.
- 7) Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. Lancet 2003;361:1111-8.
- 8) James DG, Sharma OP. From Hutchinson to now : a historical glimpse. Curr Opin Pulm Med 2002;8:416-23.
- 9) du Bois RM, Goh N, Mcgrath D, Cullinan P. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? J Intern Med 2003;253:4-17.
- 10) Moller DR. Etiology of sarcoidosis. Clin Chest Med 1997;18:695-706.
- 11) Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis : clinical presentation, immunopathogenesis, and theapeutics. JAMA 2011;305(4):391-9.
- 12) Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:573-81.
- 13) Robert P, Baughman RP, Lower EE. Sarcoidosis. In : Kasper D.L, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Banachereau J, Steinman RM (eds) Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill. New York. 2008. pp 2135-45.
- 14) Taflin C, Miyara M, Nochy D, Valeyre D, Naccache JM, Altare F, ek-Peyron P, Badoual C, Bruneval P, Haroche J, Mathian A, Amoura Z, Hill G, Gorochov G. FoxP3⁺ regulatory T cells suppress early stages of granuloma formation but have little impact on sarcoidosis lesions. AM J Pathol 2009;174:497-508.
- 15) Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL, Coon SW, Major ML, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Occupational risk factors for sarcoidosis in african-american siblings. Chest 2003;123:1527-35.
- 16) Barnard J, Rose C, Newman L, Canner M, Martyny J, McCammon C, Bresnitz E, Rossman M, Thompson B, Rybicki B, Weinberger SE, Moller DR, McLennan G, Hunninghake G, DePalo L, Baughman RP, Iannuzzi MC, Judson MA, Knatterud GL, Teirstein AS, Yeager H Jr, Johns CJ, Rabin DL, Cherniack R. ACCESS Research Group. Job and industry classifications associated with sarcoidosis in a case-control etiologic study of sarcoidosis. J Occup Environ Med 2005;47:226-34.
- 17) Demedts M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, Slabbynck H, Rizzato G, Poletti V, Verbeken EK, Thomeer MJ, Kokkarinen J, Dalphin JC, Taylor AN. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. Eur Respir J 2001;32:2-16.
- 18) Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol 2008;214: 199-210.
- 19) Maeda M, Nishimura Y, Kumagai N, Hayashi H, Hatayama T, Katoh M, Miyahara N, Yamamoto S, Hirastuka J, Otsuki T. Dysregulation of the immune system caused by silica and asbestos. J Immunotoxicol 2010;7:268-78.
- 20) Steenland K, Brown D. Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow-up. Am J Ind Med 1995;27:217-9.
- 21) Parks CG, Conrad K, Cooper GS. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. Environ Health Perspect 1999;107(5):793-802.
- 22) Brown JM, Archer AJ, Pfau JC, Holian A. Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice. Clin Exp Immunol 2003;131(3):415-21.
- 23) Yeager H, Gopalan S, Mathew P, Lawless O, Bellanti JA. Sarcoidosis: Can a murine model help define a role for silica? Med Hypotheses 2012;78(1):36-8.
- 24) Sola R, Boj M, Hernandez-Flix S, Camprubi M. Silica in oral drugs as a possible sarcoidosis-inducing antigen. lancet 2009;373(9679):1943-4.