

특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암 환자의 임상적 특징

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실, 진단방사선과학교실*

박주현, 이진성*, 송근식* 심태선, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김원동, 김동순

= Abstract =

The Clinical Characteristics of Lung Cancer in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Joohun Park, M.D., Jin Seong Lee, M.D.*, Koun-Sik Song, M.D.*,
Tae Sun Shim, M.D., Chae-Man Lim, M.D., Younsuck Koh, M.D.,
Sang Do Lee, M.D., Woo Sung Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D.,
Dong-Soon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Diagnostic Radiology, Asan Medical Center,
University of Ulsan, College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : It has been generally known that the incidence of lung cancer is higher in the patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) than those in general population. The reported incidence was variable from 4.8 to 43.2%. There were controversies on the most frequent cell type (squamous cell carcinoma vs. adenocarcinoma) and no study was done about the real concordance of cancer and the fibrotic lesion. And the pulmonary fibrosis may influence not only the development of cancer but also the treatment and prognosis of the cancer, but there was no report on that point.

Method : Total 63 patients (66.8 ± 7.8 year, M : F = 61 : 2) were diagnosed as IPF combined with lung cancer (IPF-CA) at Asan Medical Center. A retrospective analysis was done about the risk factors of the lung cancer, pulmonary function test, the site of cancer (especially the relationship of the cancer with the fibrotic lesion), the histologic types, and the stage of cancer. The histologic types were compared with those of 2,660 patients with lung cancer who were diagnosed at the same institute for the same period. The effect of IPF on the treatment of the cancer was evaluated with the survival time after the detection of lung cancer.

Results : The lung cancer was found in 63 (22.9%) out of 281 patients with IPF. But in most of them (45 patients), lung cancer was detected at the same time with IPF and only in 18 patients, the cancer was diagnosed during the follow-up (25.2 ± 17.7 months) of IPF. So in our study, 6.7% of patients with IPF developed lung cancer during the course of the disease. The age (66.8 ± 7.84 vs. 63.4 ± 11.1 years), percentage of smoker (88.9

vs. 67.2%), and the male gender (96.8 vs. 67.6%) were significantly higher in IPF-CA compared with lone IPF ($p < 0.05$). The odds ratio of smoking was 4.7 compared with non smoking IPF controls. The lung cancer was located more frequently in the upper lobe and 55.5% was in the periphery of lung. The cancer was developed in the fibrotic lesion in 23 patients (35.9%), and in the majority of the patients, the cancer was separated from the fibrosis. The cell type of the lung cancer in IPF-CA was squamous cell carcinoma 34.9%, adenocarcinoma 30.2%, small cell carcinoma 19.0%, large cell undifferentiated carcinoma 6.3%, and others 9.5%. No significant difference in the distribution of histologic type of the lung cancer was found between IPF-CA and lone lung cancer. There was no significant difference in demographic features, cell types, location and the stage of the cancer between the group with concurrent IPF-CA and the group with cancer diagnosed during the follow up of IPF. There was a tendency (but statistically not significant : $p = 0.081$) of higher incidence of adenocarcinoma among the cancers developed in the fibrotic area (43.5%) (F-CA) than in the cancers in non-fibrotic area (22.5%) (NF-CA). The prognosis of the patients with F-CA was poor (median survival : 4 months) compared with the patients with NF-CA (7 months, $p = 0.013$), partly because the prevalence of severe IPF (the extent of fibrosis in HRCT 50%) was higher in F-CA group.

Conclusion : These data suggest that the lung cancer in the patients with IPF has similar features to the ordinary lung cancer. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 674-684)

Key words : Idiopathic pulmonary fibrosis, Lung cancer, Smoking, Histologic type.

Corresponding author : Dong Soon Kim

서 론

특발성 폐섬유화증 환자에서 폐암의 빈도가 높다고 알려져 있으나, 실제 그 빈도는 4.8~43.2%로 다양하게 보고되었으며, 흔하게 발생하는 세포형태도 편평상피암, 선암 등으로 보고자마다 차이가 있다¹⁻⁷⁾. 특발성 폐섬유화증과 연관된 폐암의 발생기전은 섬유화 부위 상피세포의 이형성화로 인한 일종의 반흔성 암 (scar cancer)로 생각되어 왔었고 따라서 폐암의 호발 부위도 폐섬유화가 진행된 말초부위로 알려져 왔었다²⁻³⁾. 그러나 최근에 특발성 폐섬유화증과 연관된 폐암도 흡연자 및, 남성에 호발하여 일반적인 폐암과 차이가 없다는 보고도 있어 특발성 폐섬유화증과 폐암과의 연관성에 의문이 제기되었다⁸⁾. 또한 특발성 폐섬유화증과 폐암과의 연관성을 직접적으로 반영할 수 있는 폐섬유화 부위와 폐암의 부위가 일치하여 발생한 빈도에 관한 연구는 아직까지 보고된 바가 없고, 특히 국

내에서는 이 등⁴⁾이 특발성 폐섬유화증과 연관된 폐암의 방사선학적 소견을 보고한 것 외에는 임상상에 관한 연구는 없는 실정이다. 이에 저자들은 폐암과 폐섬유화증의 연관 관계를 알아보기 위하여 특발성 폐섬유화증이 동반된 폐암 환자들에서 폐암의 발생부위, 특히 섬유화 부위와의 일치도와 조직학적 분포 및 폐암의 위험인자 등의 임상양상을 비교 분석하고, 특발성 폐섬유화증이 폐암의 치료와 예후에 미친 영향을 조사, 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1989년 5월부터 1998년 8월까지 서울중앙병원에서 특발성 폐섬유화증과 폐암이 동반되었던 63명(연령 66.8 ± 7.8 세, 남 : 여 = 61 : 2)을 대상으로 하였다.

이들의 임상상을 동일한 기간동안 동일한 병원에서 특발성 폐섬유화증으로 진단받은 281명(연령 63.4 ± 11.1 세, 남:여=190:91명)과 비교 분석하였고 또한 동일한 기간동안 서울중앙병원을 내원한 2,660명의 대조폐암환자들의 연령, 성별, 및 폐암 조직형의 차이를 비교 분석하였다.

특발성 폐섬유화증은 1)간질성 폐질환의 다른 원인이 없으면서 2)임상적으로 흡기말 수포음(velcro rale)이 양쪽 폐 하부에서 청진되고 3) 개흉폐생검 또는 흉막경을 통한 폐생검검사로 특발성 폐섬유화증이 증명되었거나, 방사선학적으로 흉부고해상도단층촬영(high-resolution computed tomography: HRCT)상 특발성 폐섬유화증의 특징적 소견인 붓와양(honey-combing) 병변이나 망상(reticular) 또는 결절성(nodular) 병변이 늑막에 인접한 폐 주변부위에서 양측성으로 관찰된 경우에 진단하였다^{5-7,9)}. 개흉폐생검 또는 흉막경을 통한 폐생검검사는 특발성 폐섬유화증 환자중 91명에서 실시되었다.

폐섬유화에 의한 폐침범도는 흉부고해상도단층촬영 소견에 의하여 폐의 50% 이상 침범시 중증 폐섬유화증으로 하였다.

기관지 내시경으로 관찰할 수 있는 부위에 기관지내 병소를 가지고 있거나 단순 흉부 X-선상에서 장축 흉막에서 3cm이상 떨어진 거리에 폐암이 위치할 경우 중심형 폐암이라 하였다^{3,4)}.

2. 방 법

폐암 발생의 위험인자인 연령, 성별, 흡연여부, 폐암의 위치에 따른 발생빈도, 흉부고해상도단층촬영상 섬유화 병변과 폐암 병변의 일치도 및 폐암의 조직형, 폐섬유증 발생후 폐암진단까지의 기간, 폐암 진단시의 폐기능 검사소견, 폐암 진단 후 생존기간, 및 폐암의 치료형태를 후향적으로 조사하였다.

폐섬유화와 폐암과의 직접적인 연관 관계를 알아보기 위하여 폐섬유화 병변과 일치한 부위에 발생한 폐암군과 폐섬유화 병변과 다른 부위에 발생한 폐암군으

로 나누어 비교 분석하였고, 특발성 폐섬유화증과 폐암이 동시에 발견된 군과 특발성 폐섬유화증으로 치료 도중 폐암이 발견된 군으로 비교 분석하였으며 폐암 진단 후 치료 및 경과를 조사하였다.

통계방법

각 측정치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였고 범주형 데이터들은 카이제곱검정과 Fisher's exact test를 실시하였고, 연속형 데이터들은 독립표본t검정을 실시하였다. 생존률은 Kaplan-Meier방법에 의하여 분석하였고, 두 군간 생존기간의 비교 분석은 로그순위(log rank)법에 의하여 실시하였다. P값은 0.05미만인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

특발성 폐섬유화증과 폐암이 병발하였던 환자는 63명(22.4%)으로 그 중 45명(71.9%)의 환자에서는 특발성 폐섬유화증과 폐암이 동시에 발견되었으며 18명(28.1%)은 특발성 폐섬유화증으로 치료 중 25.2 ± 17.7 개월이 지나 폐암이 발견되었다. 특발성 폐섬유화증과 폐암이 병발한 환자는 특발성 폐섬유화증 환자에 비하여 연령(66.8 ± 7.8 vs. 63.4 ± 11.1 세, $p=0.007$)이 높았고 남성(96.8 vs. 67.6% , $p<0.001$)에 많았으며 흡연자(88.9 vs. 67.2% , $p<0.001$)의 빈도가 높았고 흡연에 의한 폐암발생의 대용 위험도는 4.7이었다(Table 1). 또한 대조폐암환자와 비교시에도 연령과 남성 비율이 의미있게 높았다(Table 2).

폐암의 위치는 28명(44.4%)에서는 중심부위에 위치하였고 35명(55.6%)은 말초부위에 위치하였다. 그러나 말초부에 폐암이 발생하였던 환자들 중에서도 23명(65.7%)만 폐섬유화 병변과 암발생 부위가 일치하였고 12명(34.3%)은 폐섬유화 병변과 다른 부위에 폐암이 발생하였다. 폐암의 분포는 우상엽에 20명(31.3%), 우중엽에 2명(3.1%), 우하엽에 19명(29.7%), 좌상엽에 13명(20.3%), 좌하엽에 8명

Table 1. Demographic feature of the subjects

	IPF	IPF with lung cancer	p-value
No. of patients	281	63	
Age(year)	63.4±11.1	66.8±7.8	0.007
Sex (M : F)(% of male)	190 : 91(67.6%)	61 : 2(96.8%)	<0.001
Smoker(%)	67.2%	88.9%	<0.001

Table 2. Comparison between total lung cancer and lung cancer with IPF groups

	Total lung cancer	Lung cancer with IPF	p-value
Total number	2660	63	
Age (year)	61.3±10.7	66.8±7.8	0.000
Sex (M : F)(% of male)	2124 : 536(79.8%)	61 : 2(96.5%)	0.001
Histologic type			
Squamous	1188(44.6%)	22(34.9%)	N.S.
Adeno	909(34.2%)	19(30.2%)	N.S.
Large	40(1.5%)	4(6.3%)	N.S.
Not specified		5(7.9%)	N.S.
Small cell	390(14.7%)	12(19.0%)	N.S.
Others	133(5.0%)	1(1.6%)	N.S.

N.S. : Not significant

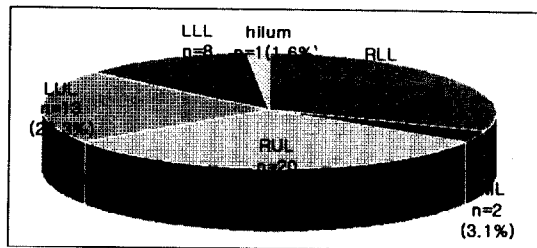


Fig. 1. Location of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

(12.5%), 폐문부에 1명(1.6%)으로 우상엽에 가장 많은 분포를 보였다(Fig. 1).

특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암의 조직형은 편평상피암 22명(34.9%), 선암 19명(30.2%), 소세포암 12명(19.0%), 대세포암 4명(6.3%), 소세포암과 편평상피암의 혼합례 1명(1.6%), 기타 5명(7.9%)이

있고 폐 종괴 없이 악성흉막삼출로 발현한 1례는 분석에서 제외하였다. 2660명의 대조폐암환자군의 조직형은 편평상피암 44.6%, 선암 34.2%, 소세포암 14.7%, 대세포암 1.5%, 기타 5.0%로 조직형의 분포에 있어 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 2).

특발성 폐섬유화증과 폐암이 동시에 발견된 군과 특발성 폐섬유화증의 치료 중 폐암이 발견된 군간에도 폐암의 조직학적 분포의 유의한 차이는 없었다(Table 3). 폐섬유화병변과 일치한 부위에 발생한 폐암군의 조직형은 편평상피암 9명(39.1%), 선암 10명(43.5%), 소세포암 0명(0%), 대세포암 3명(13.0%), 기타(비소세포암) 1명(4.3%)이었으며, 폐섬유화와 다른 부위에 발생한 폐암군에서는 편평상피암 13명(32.5%), 선암 9명(22.5%), 소세포암 12명(30%), 대세포암 1명(2.5%), 혼합례 1명(2.5%) 기타(비소세포암) 4명(10.0%)이었다. 폐섬유화 병변과

Table 3. Comparison of patients according to the detection time of lung cancer.

	Coincidental detection	Detection during treatment of IPF	p-value
Total number	45(71.4%)	18(28.6%)	
Age(year)	67.4±7.3	65.2±9.1	0.323
Sex (M : F)	43 : 2	18 : 0	
Histology			
Squamous	16(35.6%)	6(33.3%)	
Adeno	12(26.7%)	7(38.8%)	
Large	3(6.7%)	1(5.6%)	
Not specified	3(6.7%)	2(11.1%)	
Small Cell (%)	10(22.2%)	2(11.1%)	
Multiple lung cancer	1(2.2%)		
Staging of Non-small Cell (%)			
I	3(9.1%)	3(17.6%)	
II	2(6.1%)	0	
IIIa	8(24.2%)	3(17.6%)	
IIIb	13(39.4%)	6(35.3%)	
IV	7(21.2%)	4(23.5%)	
Staging w/u not done	1(2.9%)	1(5.9%)	
Staging of Small cell (%)			
Limited	2		
Extensive	8	2	
Location of cancer			
peripheral lesion	23(51.1%)	12(66.7%)	0.262
fibrotic area	15(33.3%)	8(44.4%)	0.408
Severe fibrosis	15(33.3%)	11(61.1%)	0.043
(≥50% of lung field)			
Median survival (months)	7	4	0.397
FVC (%)*	75.0±17.7(n=41)	71.6±16.2(n=18)	0.499
FEV ₁ (%)*	79.5±20.1(n=41)	75.5±15.8(n=18)	0.471
DLCO (%)*	61.0±14.7(n=30)	53.3±18.7(n=12)	0.161

*percentage of predicted value

일치한 부위의 폐암군에서 선암의 빈도가 높은 경향 (43.5 vs. 22.5%)을 보였으나 통계적 의미는 없었으며(p=0.081), 소세포암은 모두 중심부 폐암으로 폐 섬유화와는 다른 부위에 발생하였다(Table 4).

특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암의 병기는 비소세포암군에서 I기가 6명(12.2%), II기가 2명(4.1%), IIIa기가 11명(22.4%), IIIb기가 19명(38.8%), IV기가 11명(22.4%)이었고 소세포암군에서는

Table 4. Comparison of the patients according to the location of lung cancer

	Lung cancer		p-value
	Fibrotic area(%)	Non fibrotic area(%)	
Total number	23	40	
Age(year)	66.5 ± 8.4(n=23)	66.9 ± 7.6(n=36)	0.846
Histology			
Squamous	9(39.1%)	13(32.5%)	0.081
Adeno	10(43.5%)	9(22.5%)	
Large	3(13.0%)	1(2.5%)	
Not specified	1(0.4%)	4(10%)	
Small Cell	0(0.0%)	12(30%)	0.002
Multiple lung cancer		1(2.5%)	
Staging of Non-Small Cell			
I	2(9.1%)	4(14.8%)	
II	0	2(7.4%)	
IIIa	7(33.3%)	4(14.8%)	
IIIb	7(33.3%)	12(44.4%)	
IV	6(27.2%)	5(18.5%)	
Staging w/u not done	1	1	
Staging of Small Cell			
Limited		2	
Extensive		10	
Severe fibrosis (≥50% of lung field)	13/23(56.5%)	13/40(32.5%)	0.062
Median survival(months)	4	7	0.013
FVC(%)*	72.9 ± 18.2(n=23)	74.7 ± 16.8(n=36)	0.701
FEV ₁ (%)*	77.4 ± 19.9(n=23)	78.6 ± 18.5(n=36)	0.806
DLCO(%)*	59.2 ± 14.2(n=15)	58.6 ± 17.3(n=27)	0.903

*percentage of predicted value

제한병기(limited stage) 2명(16.7%), 전신병기(extensive stage) 10명(83.3%)이었다. 특발성 폐섬유화증과 폐암이 동시에 발견된 군과 특발성 폐섬유화증의 치료 중 폐암이 발생한 군 사이에 폐암의 병기에 있어 유의한 차이는 없었고(Table 3), 폐섬유화증과 폐암부위가 일치한 군과 일치하지 않은 군간에도 병기에 있어 유의한 차이는 없었다(Table 4).

특발성 폐섬유화증과 폐암이 동시에 발견된 군과 특발성 폐섬유화증의 치료 중 폐암이 발견된 군간에 폐기능 검사중 FVC(75.0 ± 17.7 vs. 71.6 ± 16.2%)와 FEV₁(79.5 ± 20.1 vs. 75.5 ± 15.8%)은 유의한 차이가 없었고, 폐확산능(61.0 ± 14.7 vs. 53.8 ± 18.7%)은 특발성 폐섬유화증 치료 중에 폐암이 발견된 군에서 낮은 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었다(p=

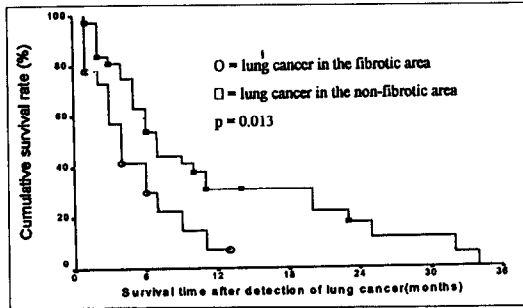


Fig. 2. Kaplan-meier curves showing survival time according to the location of lung cancer.

0.161). 섬유화에 의한 폐침범 정도는 중증 섬유화의 빈도가 특발성 폐섬유화증 치료 도중에 폐암이 발견군에서는 61.1% (11/18명)로 특발성 폐섬유화증과 폐암이 동시에 발견군의 33.3% (15/45명)에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았다 ($p=0.043$) (Table 3).

폐섬유화 병변과 일치한 부위에 발생한 폐암군과 폐섬유화 병변과 다른 부위의 폐암군의 비교 분석시 두 군간 연령이나 (66.5 ± 8.4 vs. 66.9 ± 7.6 , $p=0.846$), FVC (72.9 ± 18.2 vs. 74.7 ± 16.8 %, $p=0.701$), FEV₁ (77.4 ± 19.9 vs. 78.6 ± 18.5 %, $p=0.806$)은 유의한 차이가 없었다. 섬유화에 의한 폐침범 정도는 중증 섬유화가 폐섬유화병변과 일치한 부위의 폐암군에서 56.5% (13/23명)로 폐섬유화와 다른 부위 발생한 폐암군 32.5% (13/40명)에 비하여 통계적 의미는 없었으나 폐침범 정도가 심한 경향을 보였다 ($p=0.062$) (Table 4). 중앙값 생존기간은 폐섬유화 병변과 일치한 부위의 폐암군은 4개월로 폐섬유화 병변과 다른 부위 발생한 폐암군의 7개월에 비하여 짧았고 ($p=0.013$) (Fig. 2), 소세포암을 제외한 비소세포암에서도 두 군간 생존기간 (중앙값 생존기간: 4 vs. 7개월, $p=0.007$)은 유의한 차이가 있었다.

비소세포암군에서 병기 IIIa 이하 19명중 33.3% (폐엽절제술 6명, 전폐절제술 1명)에서 수술을 시행하였고 이들의 폐기능검사소견은 FVC가 기대치의 84.7 ± 14.3 %, FEV₁이 기대치의 89.0 ± 14.3 %였

다. 2명은 수술을 거부하였고 10명은 폐기능과 활동능력을 고려하여 수술을 시행하지 못하였다. 중앙값 생존기간은 수술 시행군과 수술을 시행하지 않은 군 (11 vs. 4개월, $p=0.67$) 사이에 유의한 차이는 없었다.

고 찰

본 연구의 결과, 특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암에서도 말초부위의 발생이 기존의 보고에 비하여 적었으며, 폐하엽보다 폐상엽에 더 높은 빈도를 보였고, 폐암과 폐섬유화 부위의 일치율이 63명중 23명 (36.5%)으로 낮게 관찰되었으며, 조직형의 분포도 편평상피암이 가장 많아서 전체 폐암환자와 유의한 차이가 없었다.

특발성 폐섬유화증에서 폐암의 발생빈도는 흔히 증가한다고 알려져 있으나 실제 보고되는 빈도는 다양하다. 국내에선 이 등⁴⁾이 13.1%, Nagai⁸⁾는 총 99명중 31명 (31.3%, 흡연자중 38%, 비흡연자중 10.7%), Kinoshita 등¹⁰⁾은 38명중 43.2%, Turner-Warwick 등¹¹⁾은 205명의 특발성 폐섬유화증 환자중 20명 (9.8%)로 다양하게 보고하였고 4.8%의 낮은 보고율¹⁾도 있다. 본 연구에서 특발성 폐섬유화증과 폐암이 동반된 경우는 본원에서 진단된 전체 특발성 폐섬유화증의 22.9%였으나, 대부분이 폐암과 특발성 폐섬유화증이 동시에 발견된 경우이고, 특발성 폐섬유화증으로 진단받고 경과 중에 폐암이 발생한 빈도는 6.4%로 다른 보고들에 비해 낮은 경향을 보였다. 또한 폐섬유화가 폐암 발생에 영향을 주었다고 고려되는 폐섬유화와 일치한 부위에서의 폐암의 발생빈도에 관한 보고는 이제까지 없었으나 본 연구에서는 특발성 폐섬유화증과 동반된 폐암의 36.5%에서만 병변이 일치하였고 이는 폐섬유증과 폐암이 동시에 발견된 군이나, 폐섬유증 경과 도중에 폐암이 발견되었던 군이나 비슷한 양상이었다.

다른 형태의 폐섬유화증에서도 폐암의 발생이 보고되었으며, 석면폐증 환자에서는 30% 이상에서 폐암이

발생하고, 전신적 경화증이나 류마티스 폐질환에 연관된 폐암 발생도 보고되고 있다^{12, 13)}.

전체 폐암은 폐상엽에 높은 빈도의 발생률을 보이나, 특발성 폐섬유화증에서 폐암은 폐섬유증이 심한 하엽과 말초 부위에서 흔하게 발생하는 것으로 보고되어 왔다²⁾. 이 등^{3, 4)}은 특발성 폐섬유화증에서 폐암은 65.6%, Yutaka 등²⁾은 58%가 폐하엽에 위치한다고 보고하였으나 본 연구에서는 오히려 폐상엽에 발생한 경우가 51.3%의 높은 빈도를 나타내어 일반 폐암과 비슷한 양상을 보여 주었다. 또한 폐암이 말초부위에 위치한 빈도도 본 연구에서는 54.7%로 이 등⁴⁾의 65.6%, Nagai 등⁸⁾의 87.9%, Yutaka 등²⁾의 91%에 비하여 낮은 양상을 보였다. 말초부위와 폐하엽에 비교적 낮은 발생률을 보인 것은 특발성 폐섬유화증에서 흡연의 상대위험도가 Nagai 등⁸⁾이 3.5로 보고한 바에 비하여 본 연구에서는 4.7로 본 연구의 대상자들이 폐섬유화에 의한 영향보다 흡연의 영향을 많이 받은 것에 기인할 가능성도 있다. 말초부위의 폐암은 호흡기 증상이 적고 객담세포검사와 기관지 내시경검사상 음성으로 나오는 경우가 많아 진단이 힘든 경우가 많다. 또한 말초부위에 위치한 폐암의 방사선학적 소견은 섬유화와 종괴 주변 폐조직의 수축에 의하여 경결양 병변(ill defined consolidation-like mass)의 양상이 주로 관찰됨이 보고되었고^{3, 4)} 섬유화 부위에 일치하여 폐암이 발생한 경우에는 섬유화 병변과 혼동되기 쉬울 뿐 아니라, 특발성 폐섬유화증에서도 종괴동내 임파선 비후의 소견이 관찰될 수 있기 때문에 진단 및 병기 판정에 주의를 요한다^{14, 15)}.

특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암의 조직학적 분포에 대해서는 선암의 빈도가 높다고 알려졌었고 이러한 선암의 높은 빈도를 폐섬유화에 의한 반흔과 폐암의 발생을 연관지으려는 주장^{16, 17)}도 있으나, 편평상피암이 가장 흔하게 발생한다는 보고^{2-4, 8)}도 있으며, 폐암이 동시에 다발성으로 발생시에는 소세포암의 발생 빈도가 높아진다는 보고²⁾도 있다. 본 연구에서 가장 흔한 조직형은 편평상피암이었고 조직형의 분포에 있어 대조 폐암환자군과 유의한 차이가 없었는데 Yutaka

등²⁾도 전체 폐암과 특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암간에 조직형의 분포에 차이가 없음을 보고한 바 있다. 또한 기존의 조직학적 분포에 관한 보고는 특발성 폐섬유화증에서 폐암의 발생부위를 중심성과 말초성으로 나누어 분석하였으나 말초성 병변 중에서도 폐섬유화와 일치하지 않는 부위의 폐암군(본 연구의 말초성 폐암 중 34.3%(12/35명))이 있기 때문에 본 연구는 폐섬유화 병변과 일치한 부위의 폐암군과 폐섬유화 병변과 다른 부위의 폐암군으로 나누어 두 군간 차이를 분석하였다. 소세포암은 중심성 병변으로 발생하였기 때문에 폐섬유화와 다른 부위에만 발생하는 양상을 보였고, 선암의 빈도는 폐섬유화 병변과 일치한 부위의 폐암군에서 통계적 의미는 없었으나 높은 경향을 보여 폐섬유화가 폐암발생에 영향을 미쳤을 가능성을 시사하였다. 그러나 폐섬유화와 일치한 부위에서의 선암의 높은 빈도는 폐섬유화에 의한 영향보다는 특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암이 말초부위에 많이 발생하고, 일반적인 폐암에서도 말초부위에는 선암이 많기 때문일 가능성도 있다. 따라서 전체폐암환자와 특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암환자군에서의 말초성 폐암의 빈도에 대한 비교 분석이 필요할 것으로 사료되나 전체 폐암환자를 중심성과 말초폐암으로 나누어 비율을 분석한 보고는 없는 상태이다. 폐섬유화 병변과 일치한 부위의 폐암군과 폐섬유화 병변과 다른 부위의 폐암군간 연령, 폐기능, 및 병기에 있어 유의한 차이는 없었으나 폐섬유화와 일치한 부위의 폐암군에서 중앙값 생존기간이 유의하게 짧았고, 이는 폐섬유화와 일치한 부위의 폐암군은 방사선학적으로 폐섬유화의 침범도가 더 광범위하게 진행된 경향을 보여 생존기간의 감소와 연관성이 있을 것으로 사료되었다. 이같이 본 연구에서는 이전의 보고와 달리 특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암도 발생부위나 조직형의 분포 등이 전체 폐암과 차이가 없는 것이 관찰되었고, 이는 본 연구의 대상의 71.4%가 폐암과 폐섬유증이 동시에 발견된 환자들일 가능성도 있다. 즉 폐암과 특발성 폐섬유화증이 동시에 발견된 환자들에서는 컴퓨터단층촬영 등의 폐암의 진단수기로 인하여 특발성 폐섬유화증

이 조기에 발견되어 일반적인 폐암과 비슷한 결과를 초래하였을 가능성이 있으므로 특발성 폐섬유화증 경과 도중에 폐암이 발생한 군과 특발성 폐섬유화증과 폐암이 동시에 발생한 군을 비교하였으나 양 군간에 인적사항이나, 폐암의 위치, 조직형, 병기등에 유의한 차이를 관찰 할 수 없었다. 또한 두 군 사이에 FVC 나 FEV₁은 유의한 차이는 없었으나 폐섬유화증 치료 중 폐암 발견된 군에서는 폐확산능이 낮은 경향을 보였고 방사선허적 폐침범도가 심한 양상을 보였다. 이는 특발성 폐섬유화증과 폐암이 동시에 발견된 군에서는 특발성 폐섬유화증이 폐암과 동시에 발견되어 특발성 폐섬유화증의 병변이 상대적으로 진행되지 않았고 폐섬유화증 치료 중 폐암이 발견된 군에서 폐암의 진단 이전에 특발성 폐섬유화증의 병변이 더 심하게 진행되었기 때문으로 사료되었다.

폐암의 치료는 비소세포암군에서 병기가 IIIa이하로 수술을 고려하였던 19명중 폐기능과 활동능력을 고려하여 33.3%에서만 수술이 시행되었고 수술 시행여부에 의한 생존기간의 유의한 차이는 없었다. 특발성 폐섬유화증에서 폐암의 치료 방침은 보다 많은 환자를 대상으로 하는 연구가 필요하다고 사료된다.

특발성 폐섬유화증이 폐암에 미치는 영향은 아직까지 명확히 밝혀지진 않았다. 특발성 폐섬유화증에서 폐암의 발생기전으로 Meyer와 Liebow¹⁸⁾, Fraire 등¹⁹⁾, 및 Haddad 등²⁰⁾은 폐섬유화가 심한 부위에서 폐암이 자주 발생하고 또한 부검시 폐상피세포의 비정형화 또는 이형성화가 폐암으로 전이됨을 근거로 폐섬유화가 폐암의 주요한 발생 기전이라고 주장하였다. 또한 미만성 폐질환에서는 병변 자체에 의한 수명의 단축으로 국소성 형태보다 섬유화에 의한 폐암의 발생이 적음을 보고하였다¹⁹⁾. 이 등⁴⁾은 특발성 폐섬유화증에서 폐암이 말초부(65.6%)에 흔하게 발생하지만 가장 흔한 조직학적 형태가 편평상피암이고(18/32, 56.3%) 중심부에 흔하게 발생하는 편평상피암이 말초부에 흔하게 발생함(13/18, 72.2%)을 근거로 폐섬유화와 연관된 반흔성 암의 가능성을 제시하였다. 그러나 Nagai 등⁸⁾은 폐암이 하엽 말초부위에 흔하게

발생하지만 섬유화의 심한 정도가 폐암의 유병률과 조직학적 형태에 영향을 주지 않고, 특발성 폐섬유화증에서 흡연의 상대위험도(3.5)가 일반인구에서의 폐암 발생과 동일함을 근거로 폐암의 높은 발생률은 흡연과 연관되어 있고 흡연과 폐섬유화증은 각각 폐암 발생에 독립적인 위험인자임을 보고하였다. 본 연구에서도 전체 폐섬유화증 환자들과 비교시에 폐암이 동반되었던 환자들에서 연령, 남성 및 흡연을(대응위험도 4.7)이 폐암 발생의 위험인자였다. 또한 특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암에서도 말초부위의 발생이 기존의 보고에 비하여 적었으며 폐상엽에 더 높은 빈도를 보였고, 폐암과 폐섬유화 부위의 일치율이 63명중 23명(36.5%)으로 낮게 관찰되었으며, 조직형의 분포가 전체 폐암환자와 유의한 차이가 없었다. 따라서 본 연구의 결과는 특발성 폐섬유화증과 동반된 폐암에서도 폐섬유화에 의한 영향보다는 남성, 흡연, 및 연령 등 폐암 발생의 일반적 위험인자가 더 연관되는 것으로 사료되었다.

요 약

연구배경 :

특발성 폐섬유화증에서 폐암의 발생이 높다고 알려져 왔으나 실제로는 보고자마다 차이가 많고 가장 많은 조직형에 대해서도 논란이 많다. 또한 동반된 폐섬유증에 의해 폐암의 발견시기나 치료방침, 예후 등이 다를 것이 예상되나 아직 이에 대한 보고는 없는 실정이다. 본 연구는 특발성 폐섬유화증이 동반된 폐암 환자에서 위험인자, 폐암의 발생부위 및 조직학적 분포, 특히 폐암과 폐섬유화 부위의 일치도 등을 분석하여 특발성 폐섬유화증이 폐암 발생에 미친 영향을 알아보고, 특발성 폐섬유화증이 폐암의 치료에 미친 영향을 알아보고자 시행되었다.

방 법 :

서울중앙병원을 방문하였던 특발성 폐섬유화증 환자 중 폐암이 동반되었던 63명(66.8±7.8세, 남 : 녀 = 61 : 2)을 대상으로 폐암의 위치, 조직형, 폐암 진단

시 폐기능 검사소견, 폐암의 치료형태, 폐암 진단 후 생존기간 등을 후향적으로 조사하였다. 또한 대조군으로 본원을 내원한 2,660명의 대조폐암환자와 조직형의 차이를 분석하였다.

결 과 :

특발성 폐섬유화증환자들 중 22.4%(63/281명)에서 폐암이 동반되었다(IPF-CA). 45명(71.4%)의 환자에서는 폐암이 동시에 발견되었고 18명(28.6%)에서는 특발성 폐섬유화증 진단 후 25.2(3.7-42.9)개월이 지나 폐암이 발견되어, 폐섬유증의 경과 도중에 폐암의 발생율은 6.7%이었다. 폐 말초부에 위치한 폐암은 35명(55.5%) 뿐 이었고, 28명(44.4%)에서는 중심부 폐암이었으며, 폐하엽 보다는 상엽에 33명(51.6%)으로 더 많았다. 전체 특발성 폐섬유화증군에 비하여 특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암군에서 연령(66.8 ± 7.84 vs. 63.4 ± 11.1 세, $p=0.007$), 남성 비율(96.8 vs. 67.6%, $p<0.001$), 흡연력(88.9 vs. 67.2%, $p<0.001$)이 의미있게 높았다. 폐섬유화 병변과 일치한 부위에 폐암이 발생한 경우는 23명(35.9%)뿐 이었고, 40명(62.5%)은 폐섬유화 병변과 다른 부위에서 폐암이 발생하였다. 특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암의 조직형은 편평상피암 22명(34.9%), 선암 19명(30.2%), 소세포암 12명(19.0%), 대세포암 4명(6.3%), 기타가 6명(9.5%)이었다. 2,660명의 대조폐암환자군의 조직형은 편평상피암 44.6%, 선암 34.2%, 소세포암 14.7%, 대세포암 1.5%, 기타 5.0%으로 조직형의 분포에 있어 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 특발성 폐섬유화증의 경과 도중에 폐암이 발생한 군과 특발성 폐섬유화증과 폐암이 동시에 발견된 군간에 인적사항이나, 폐암의 위치, 조직형 및 병기 등에 유의한 차이를 관찰 할 수 없었으나 중증 섬유화증(방사선학적 소견상 폐침범 정도가 50% 이상)은 특발성 폐섬유화증 경과 도중에 폐암이 발견된 군에서 특발성 폐섬유화증과 폐암 동시 발견군에 비하여 심한 양상을 나타내었다(33.3% vs. 61.1%, $p=0.043$). 폐섬유화와 일치한 부위의 폐암군은 방사선학적으로 폐섬유화가 더 광범위하게 진행된 경

향을 보였고 중앙값생존기간이 폐섬유화와 다른 부위의 폐암군에 비하여 낮았다(4개월 vs. 7개월, $p=0.04$). 비소세포암군에서 병기 IIIa이하인 19명중 33.3%(폐엽절제술 6명, 전폐절제술 1명)에서만 수술이 시행되었다. 10명은 수술 후 잔여 폐기량과 활동능력을 고려하여 수술을 시행하지 못하였고 2명은 수술을 거부하였다.

결 론 :

특발성 폐섬유화증에서 폐암 발생은 폐섬유화에 의한 영향보다는 연령, 흡연 및 성별(남성) 등의 위험인자와 더 연관되는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Wells C, Mannino DM. Pulmonary fibrosis and lung cancer. *South Med J* 89 : 505, 1996
2. Mizushima Y, Kobayashi M. Clinical characteristics of synchronous multiple lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 108 : 1272, 1995
3. Lee HJ, Im JG, Ahn JM, Yeon KM. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 20 : 979, 1996
4. 이학중, 임정기, 안중모, 연경모. 특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암 : 발생빈도 및 CT소견. *대한방사선의학회지* 31 : 1087, 1994
5. Cherniack RM, Crystal RG, Kalica AR. Current concepts in idiopathic pulmonary fibrosis : a road map for the future. *Am Rev Respir Dis* 143 : 680, 1991
6. King TE. Diagnostic advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 100 : 238, 1991
7. Marinelli WA. Idiopathic pulmonary fibrosis : progress and challenge. *Chest* 108 : 297, 1995
8. Nagai A, Chiyotani A : Lung cancers in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Exp Med* 167 : 231, 1992 :

9. Raghu G. Interstitial lung disease : a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am Rev Respir Crit Care Med* 151 : 909, 1995
 10. Kinoshita A, Hirose K, Taniguchi T et al. Lung cancer associated with idiopathic interstitial pneumonia. *Jpn J Thorac Dis* 28 : 852, 1990
 11. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 35 : 496, 1980
 12. Berry G, Newhouse ML, Turok M. Combined effect of asbestos exposure and smoking on mortality from lung cancer in factory workers. *Lancet* 2 : 476, 1972
 13. Richard RL, Milne JA. Cancer of the lung in progressive systemic sclerosis. *Thorax* 13 : 238, 1958
 14. Bakris GL, Mulopulos GP, Yoon BH et al. Pulmonary scar carcinoma. *Cancer* 52 : 493, 1983
 15. Bergin C., Castellino RA. Mediastinal lymph node enlargement on CT scans in patients with usual interstitial pneumonitis. *AJR* 154 : 251, 1990
 16. Limas C, Japaze H, Garcia-Bunnell R. Scar carcinoma of the lung. *Chest* 59 : 219, 1971.
 17. Kawai T, Yakumaru K, Suzuki M, Kageyama K. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and lung cancer. *Acta Pathol Jpn* 37 : 11, 1987
 18. Meyer EC, Liebow AA. Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to lung cancer. *Cancer* 18 : 322, 1965
 19. Fraire AE, Greenberg SD. Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of lung. *Cancer* 31 : 1078, 1973
 20. Haddad R, Massaro D. Idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis, atypical epithelial proliferation and lung cancer. *Am J Med* 45 : 211, 1968
-