

□ 원 저 □

특발성폐섬유화증에서 스테로이드와 면역억제제의 단기 치료효과 및 치료반응 예측인자

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과, 진단병리과*, 영상의학과**

강경우, 박상준, 고영민, 이상표, 서지영, 정만표, 한정호*,
김호중, 권오정, 이경수**, 이종현

= Abstract =

Short-Term Efficacy of Steroid and Immunosuppressive Drugs in
Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pre-treatment
Factors Associated with Favorable Response

Kyeong Woo Kang, M.D., Sang Joon Park, M.D., Young Min Koh, M.D.,
Sang Pyo Lee, M.D., Gee Young Suh, M.D., Man Pyo Chung, M.D.,
Jungho Han, M.D.,* Hojoong Kim, M.D., O Jung Kwon, M.D.,
Kyung Soo Lee, M.D.,** Chong H. Rhee, M.D.

Division of Pulmonology, Department of Medicine, Department of Diagnostic Pathology and
Radiology**, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a diffuse inflammatory and fibrosing process that occurs within the interstitium and alveolus of the lung with invariably poor prognosis. The major problem in management of IPF results from the variable rate of disease progression and the difficulties in predicting the response to therapy. The purpose of this retrospective study was to evaluate the short-term efficacy of steroid and immunosuppressive therapy for IPF and to identify the pre-treatment determinants of favorable response.

Method : Twenty patients of IPF were included. Diagnosis of IPF was proven by thoracoscopic lung biopsy and they were presumed to have active progressive disease. The baseline evaluation in these patients included clinical history, pulmonary function test, bronchoalveolar lavage (BAL), and chest high resolution computed tomography (HRCT). Fourteen patients received oral prednisolone treatment with initial dose of 1mg/kg/day for 8 to 12 weeks and then tapering to low-dose prednisolone (0.25mg/kg/day). Six patients who previously had experienced significant side effects to steroid received 2mg/kg/day of oral cyclophosphamide with or without low-dose prednisolone. Follow-up evaluation was performed after 6 months of therapy. If patients met more than one of followings, they were considered to be responders : (1) improvement of more than one grade

in dyspnea index, (2) improvement in FVC or TLC more than 10% or improvement in DLco more than 20% (3) decreased extent of disease in chest HRCT findings.

Result : One patient died of extrapulmonary cause after 3 month of therapy, and another patient gave up any further medical therapy due to side effect of steroid. Eventually medical records of 18 patients were analyzed. Nine of 18 patients were classified into responders and the other nine patients into nonresponders. The histopathologic diagnosis of the responders were all nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) and that of nonresponders were all usual interstitial pneumonia (UIP) ($p < 0.001$). The other significant differences between the two groups were female predominance ($p < 0.01$), smoking history ($p < 0.001$), severe grade of dyspnea ($p < 0.05$), lymphocytosis in BAL fluid ($23.8 \pm 16.3\%$ vs $7.8 \pm 3.6\%$, $p < 0.05$), and less honeycombing in chest HRCT findings (0% vs $9.2 \pm 2.3\%$, $p < 0.001$).

Conclusion : Our results suggest that patients with histopathologic diagnosis of NSIP or lymphocytosis in BAL fluid are more likely to respond to steroid or immunosuppressive therapy. Clinical results in large numbers of IPF patients will be required to identify the independent variables. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 685-696)

Key words : Idiopathic pulmonary fibrosis, Usual interstitial pneumonia, Nonspecific interstitial pneumonia, Steroid, Immunosuppressive therapy.

서 론

특발성폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis)은 만성적으로 폐간질과 폐포에 염증반응 및 섬유화가 진행되는 질환으로서 아직 뚜렷한 원인이 밝혀져 있지 않다¹⁾. 일반적으로 중년 이후의 성인에서 호발하며 기침, 호흡곤란 등의 호흡기증상으로 시작하여 점차 악화되어 결국에는 만성적인 호흡부전으로 사망한다고 알려져 있고 예후가 나빠 생존중앙값이 4~6년 정도로 보고되고 있다²⁻⁴⁾.

특발성폐섬유화증의 치료에 있어서의 문제점은 치료반응률이 30% 미만으로 매우 낮으면서^{2,3,5)} 치료약제들은 대부분 부작용이 심한 스테로이드나 면역억제제 밖에 없어, 경우에 따라서는 치료효과는 거의 없으면서 오히려 약제 부작용으로 고통받는 환자들이 적지 않은 실정이며, 효과를 입증할 만한 대조연구나 대상환자수가 적었기 때문에 치료시기와 방법에 대한 방침이 명확히 정립되어 있지 않다는 점이다⁶⁾. 그리고 특발성폐섬유화증의 예후 또는 치료반응을 예측

하는 인자를 찾기 위한 이전의 연구들에서는 병리소견^{2,7,8)}, 단기치료반응^{3,9,10)}, 흉부고해상단층촬영(high resolution computed tomography, 이하 HRCT로 약함) 소견¹¹⁾과 기관지폐포세척술(bronchoalveolar lavage, 이하 BAL로 약함) 소견^{5,12,13)} 등을 주요한 예후인자로 보고하고 있지만 대상환자군의 설정, 진단 방법 및 치료가 매우 달라 이를 일률적으로 받아들이기는 어려운 상태이다. 이런 상황에서 1994년 Katzenstein등⁷⁾이 치료반응 및 예후가 매우 좋은 비특이성 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia, 이하 NSIP로 약함)이라는 병리소견을 새로이 분류하여 기존의 통상형 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia, 이하 UIP로 약함)과는 확연히 다르다고 보고한 이래, NSIP에 대한 관심이 증가하고 있으나 아직 이에 대한 후속 보고가 많지 않은 상태일 뿐만 아니라 NSIP와 UIP 환자들을 구분하여 상호 비교한 치료결과는 거의 없는 실정이다. 더구나 국내에서는 특발성폐섬유화증 자체의 치료에 관한 보고도 많지 않아 박 등¹⁴⁾, 임 등¹⁵⁾의 제한된 결과 보고

외에는 없는 실정이다.

이에 저자들은 수술적 폐생검을 통해 확진된 특발성 폐섬유화증 환자들을 대상으로 스테로이드 및 면역억제제를 투여하여 단기간의 치료효과를 먼저 알아보고, 좋은 치료반응을 보이는 환자들의 치료전 예측인자를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1997년 1월 1일부터 1998년 6월 30일까지 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원에서 수술적 폐생검(thoracoscopic or open lung biopsy)을 시행하여 특발성폐섬유화증으로 진단된 환자들 중에 임상적으로 질환의 활동성이 있다고 판단되어 스테로이드를 비롯한 면역억제제 치료를 시작하여 6개월이상 경과한 환자만을 대상으로 하였다.

환자의 병력에서 간질성폐질환의 원인이 될 수 있는 약물, 분진이나 유해 작업환경에 노출된 경력이 있는 환자, 감염이나 결체조직질환(connective tissue disease)의 증거가 있는 환자나 급성 간질성 폐렴(acute interstitial pneumonia, 이하 AIP로 약함) 환자는 제외하였다. 질환의 활동성에 대한 기준은 이전의 흉부 X-선 검사와 비교하여 악화된 소견을 보이거나 비교적 근래에 호흡곤란 등의 증상이 새로 생기거나 악화된 경우로 하였다. 대상환자는 총 20명이었고 20명중 치료시작후 6개월이 경과하지 않은 상태에서 약제부작용으로 치료를 자의로 포기했던 1명과 폐질환 외의 다른 원인으로 사망했던 1명을 제외한 최종 18명의 환자에 대해 치료효과 및 예후인자를 분석하였다.

2. 치료 및 검사

1) 치료전 검사

환자의 병력에서 연령, 성별, 흡연력, 호흡기 증상이

발현된 시점부터 치료를 시작한 시점까지의 기간, 미국흉부학회(American Thoracic Society)에서 정의한 바에 따른 호흡곤란 정도(dyspnea scale)¹⁶⁾를 조사하였다. 폐기능검사는 SensorMedics 2200을 이용하여 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC)을 측정하였고, SensorMedics 6200을 이용하여 body plethysmography 법으로 전폐용적(total lung capacity, TLC)을 측정하였으며 일산화탄소를 이용한 단위호흡법으로 폐확산능(diffusing capacity of the lung, DLco)을 측정하였다.

흉부HRCT는 High speed advantage scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI)를 이용하여 흡기상태에서 폐첨부부터 기저부까지 1mm collimation으로 10mm 간격의 thin-section CT영상을 얻었다. HRCT영상의 분석은 흉부방사선과 전문의 2인의 의견 일치율 통해 분석하였으며, 환자의 흉부 HRCT 소견을 간유리음영(ground-glass opacity), 불규칙 망상음영(irregular linear opacity), 봉와양음영(honeycombing)으로 구분하여 각각의 음영이 전체 폐야에서 차지하는 면적의 비율을 산출하여 병변의 범위(extent of disease)로 정의하였고, 면적의 계산은 흉곽의 서로 다른 다섯 부위, 즉 대동맥궁(aortic arch), 기정맥궁(azygous arch), 근위 중간기관지(proximal bronchus intermedius), 하부 폐정맥(inferior pulmonary vein) 및 우심방과 하부 대정맥의 접합부위(right atrium junction with inferior vena cava)의 단면에서 얻은 영상으로 분석하였으며 개개인의 흉부 단면적 차이는 건강한 남녀 각각 20명씩의 평균 흉부 단면적을 기준으로 보정하여 산출하였다.

BAL은 흉부 HRCT소견상 병변이 전 폐야에 미만성으로 산재할 경우에는 우중엽이나 좌설엽에서 시행하였고 병변이 국한된 경우에는 가능한 한 간유리 음영이 있는 곳에서 시행하였다. 세척액은 37℃의 생리 식염수를 사용하였고 총 100-200ml를 30ml씩 4-7회에 걸쳐 주입한 후 첫번째 회수액은 버린 다음 나머

지 회수액을 모아 flow cytometry를 이용하여 백혈구 수, 감별세포계산(differential cell count) 및 CD4/CD8비율을 구하였다.

폐조직생검은 HRCT소견을 바탕으로 흉부외과 의사와 생검부위를 의논하여 정한 다음 흉강경을 통해 한쪽 폐의 최소한 2엽 이상에서 폐조직을 얻었으며, 본원과 외국의 서로 독립적인 흉부병리과의사 2명에게 판독을 의뢰하여 병리진단이 일치한 경우를 최종진단명으로 정하였고, 일치하지 않았던 경우에는 다른 흉부병리과의사 1명에게 추가적으로 의뢰하여 일치되는 진단명으로 정하였다. 병리조직학적 분류는 Katzenstein의 분류에 따라⁷⁾ UIP, 박리성 간질성 폐렴(desquamative interstitial pneumonia, 이하 DIP로 약함), NSIP로 나누었고 AIP로 진단된 경우는 대상환자에서 제외하였다.

2) 치 료

치료약물은 특발성폐섬유화증 치료에 있어서 가장 효과적인 약물로 알려진 스테로이드 제제를 선택하였는데, 초기 8주에서 12주까지는 prednisolone을 고용량(1.0mg/kg/day)으로 투여한 다음 서서히 용량을 줄여서 저용량(0.25mg/kg/day)으로 유지하는 방법을 택하였다^{13,17,18)}.

스테로이드 복용후 심각한 합병증을 경험한 적이 있거나 당뇨병, 고혈압, 허혈성 심질환과 같이 스테로이드 투여시 부작용이 발현될 위험이 높은 환자들은 cyclophosphamide경구제제를 2mg/kg/day로 투여하였고^{18,19)}, 환자에 따라서는 저용량의 prednisolone (0.25mg/kg/day)과 같이 병용하였다. 또한 스테로이드 투여중에 약제부작용으로 인해 지속적인 투여를 하기 힘들거나 치료에도 불구하고 증상, 흉부 X-선소견 및 폐기능이 단기간에 나빠져 스테로이드의 치료효과가 없다고 판단되는 경우에는 cyclophosphamide로 전환하여 치료를 계속하였다.

3) 치료효과와 판정

환자들은 치료시작후 6개월째에 호흡곤란 정도에 대

한 문진, 폐기능검사와 흉부 HRCT를 다시 시행하여 치료효과를 판정하였다. 효과판정은 (1) 호흡곤란 정도가 한 단계 이상 개선되거나 (2) 폐기능검사상 FVC나 TLC가 치료전에 비해 10% 이상 호전된 경우, 또는 DLco가 20% 이상 호전된 경우 (3) 흉부 HRCT 소견상 병변의 범위가 뚜렷이 감소한 경우의 3가지 항목 중에 2가지 이상 만족할 경우에 호전군(responder)으로, 나머지는 비호전군(nonresponder)로 정의하였다.

3. 통계학적 분석

연구결과는 SPSS(version 7.5)통계 프로그램을 이용하여 수량적 변수는 평균과 표준오차로 나타내었고, 평균값의 비교는 Mann-Whitney U test로 비교하였다. 그 외 명칭척도나 순위척도의 경우에는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 시행하여 유의성을 검증하였고 각각의 환자에서 치료전과 치료후의 검사치는 paired t-test를 시행하여 비교하였으며 p value가 0.05이하인 경우에 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

최종 대상환자 18명의 연령분포는 46세에서 69세로 연령의 중앙값은 54세였고 남자가 6명, 여자가 12명으로 여자가 많았다. 대상환자들의 평균 흡연력은 8.6년이었는데 흡연자가 모두 6명이었고 이중 여자가 1명, 남자가 5명이었다. 대상환자들의 치료시작전 호흡기증상의 기간은 약 10개월 정도였고, 모든 환자에서 호흡곤란을 호소하였는데 1도(mild)의 호흡곤란이 2명, 2도(moderate)의 호흡곤란이 9명, 3도(severe)의 호흡곤란이 4명, 4도(very severe)의 호흡곤란이 2명에서 있었다(Table 1).

Table 1. Pretreatment variables of the patients associated with treatment response

| | Total (n=18) | Responder (n=9) | Nonresponder (n=9) | p value |
|--|-----------------|--------------------|-----------------------|---------|
| Clinical variables | | | | |
| Age(years) | 54(46-69) | 53.3±1.9 | 59.3±2.2 | NS |
| Sex(male : female) | 6 : 12 | 0 : 9 | 6 : 3 | <0.01 |
| Smoking history(Pack years) | 8.6±3.5 | 0 | 17.2±5.8 | <0.001 |
| Dyspnea(≥grade 3) | 6 | 5 | 1 | <0.05 |
| Duration of symptom(month) | 10.1±3.8 | 8.8±2.9 | 12.7±4.2 | NS |
| Pulmonary function test | | | | |
| TLC(%) | 77.1±4.9 | 75.8±6.4 | 79.7±17.3 | NS |
| FVC(%) | 68.9±4.6 | 64.5±6.2 | 71.7±6.5 | NS |
| DLco(%) | 64.6±5.9 | 60.9±6.6 | 67.8±10.4 | NS |
| Bronchoalveolar lavage | | | | |
| Total cell count($\times 10^5/\mu l$) | 2.8±0.6 | 2.2±4.8 | 3.5±1.2 | NS |
| Macrophage(%) | 65.6±3.5 | 62.6±20.5 | 68.1±17.3 | NS |
| Lymphocyte(%) | 16.2±3.2 | 23.8±5.7 | 7.8±3.6 | <0.05 |
| Neutrophil(%) | 9.4±2.5 | 9.8±4.8 | 9.2±2.6 | NS |
| Eosinophil(%) | 2.1±3.9 | 1.5±1.7 | 2.7±7.0 | NS |
| CD4+/CD8+ | 0.8±0.4 | 0.76±0.3 | 1.02±0.8 | NS |
| High-resolution computed tomography | | | | |
| Ground glass opacity(%) | 25.4±2.7 | 21.8±4.2 | 29.0±3.3 | NS |
| Irregular linear opacity(%) | 6.8±1.2 | 3.3±0.9 | 10.3±1.5 | <0.05 |
| Honeycombing(%) | 4.6±1.5 | 0 | 9.2±2.3 | <0.001 |
| Lung pathology | | | | |
| NSIP | | 9 | 0 | |
| UIP | | 0 | 9 | <0.001 |

All data are presented as mean±SE.

NS : not significant, TLC : total lung capacity, FVC : forced vital capacity,

DLco : diffusing capacity, NSIP : Nonspecific interstitial pneumonia,

UIP : Usual interstitial pneumonia

2. 치료약제의 사용

전체 18명의 환자중 12명에서 prednisolone으로 치료를 시작하였는데 이중 2명은 치료에도 불구하고 악화를 보여 cyclophosphamide로 치료를 전환하였으

나 치료전환 후에도 질환의 악화가 진행하여 최종적으로 비호전군으로 판정되었다. 나머지 prednisolone만으로 끝까지 치료한 10명에서는 7명이 호전군으로 판정되었다. 그리고 cyclophosphamide로 치료하였던 6명은 2명이 호전군으로, 4명은 비호전군으로 판정되

었다.

3. 치료반응

총 18명의 환자중 호전군이 9명이었고 비호전군이 9명이었다.

임상증상중 호흡곤란 정도는 호전군 9명중 6명에서 한 단계씩 호전을 보였고 3명은 치료전과 비교하여 변화가 없었다. 비호전군에서는 9명중 4명이 한 단계씩 악화되었고 5명은 변화가 없었다.

폐기능검사는 FVC가 호전군에서 치료전에 비해 평균 15.7%가 증가하였고($p < 0.05$), TLC나 DLco

도 호전된 양상을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다. 비호전군에서는 세 항목 모두 악화되는 경향을 보였다(Fig. 1).

흉부HRCT는 호전군에서 간유리음영의 분포가 치료전에 비해 평균 8.5% 감소하였고($p < 0.05$), 불규칙 망상음영과 봉와양음영은 변화가 없었다. 비호전군에서는 간유리음영이 평균 2.2% 감소하였지만 치료전과 비교하여 유의한 수준은 아니었고 불규칙 망상음영(2.7% 증가, $p < 0.05$)과 봉와양음영(7.0% 증가, $p < 0.05$)이 치료에도 불구하고 모두 범위가 증가하였다(Fig. 2).

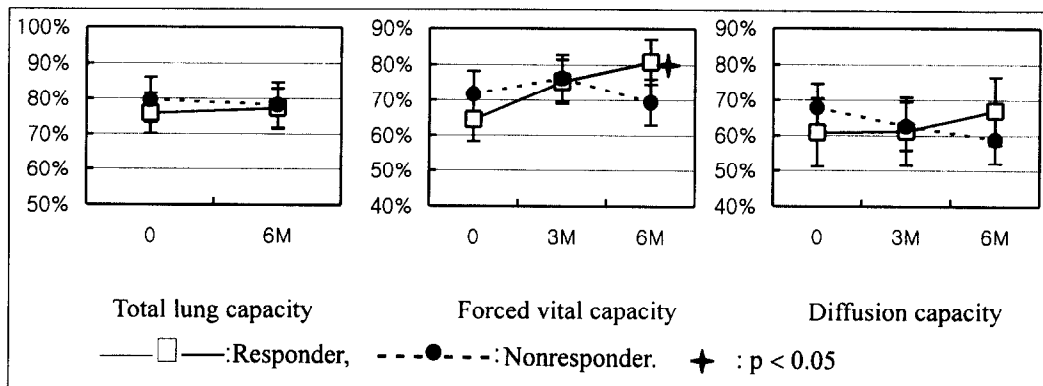


Fig. 1. Comparison of pulmonary function test before and after treatment for 6 months.

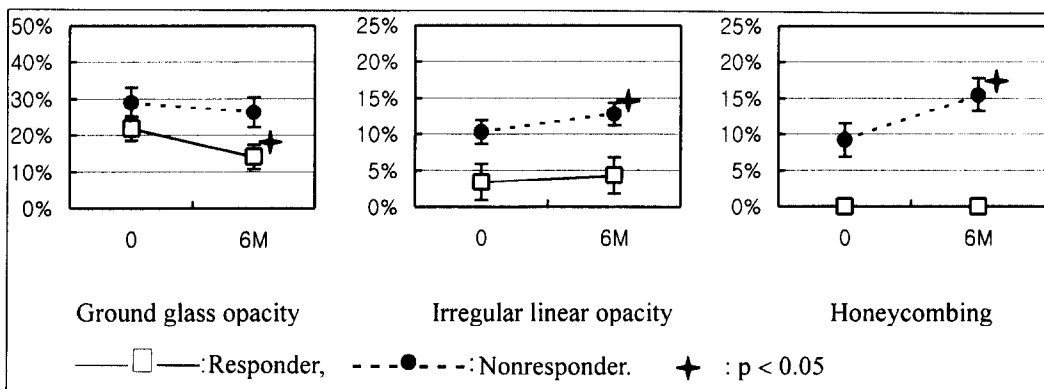


Fig. 2. Comparison of the findings of HRCT before and after treatment for 6 months

4. 약제 부작용

치료약제에 의한 부작용으로는 스테로이드 복용 환자 중 스테로이드 유발성 정신병(steroid-induced psychosis)이 1명에서 발생하여 더 이상의 치료를 포기함으로써 최종 대상환자인 18명에서 제외되었고, 6개월 치료를 종결한 환자중에서는 결핵성 늑막염 1명, 대상포진 2명, 백내장 1명, 당뇨병이 1명에서 발생하였으나 치료 후반부에 이러한 질환들이 주로 발생하였고 치료약제를 중단할 정도로 심하지 않아 치료기간동안 약제를 중단하거나 바꾼 경우는 없었다. Cyclophosphamide 복용 환자군에서는 가벼운 위장장애 외에는 특별한 부작용이 없었다.

5. 치료반응 예측인자

반응군과 비반응군간의 치료전 임상인자중 연령과 호흡기증상의 발현기간은 반응군에서 낮은 경향이 있었지만 통계학적인 유의성은 없었고, 비반응군보다 반응군에서 여자인 경우($p < 0.01$), 비흡연자($p < 0.001$), 치료전 호흡곤란 정도가 3도 이상으로 심했던 경우($p < 0.05$)가 많았다. 폐기능검사상 두 군간의 차이를 보이는 것은 없었고, BAL검사상 반응군에서 임파구 분율이 23.8%로, 비반응군의 7.8%보다 유의하게 높았으며($p < 0.05$) 전체 백혈구 세포수나 임파구 외 세포들의 분율에서는 차이가 없었다. 흉부 HRCT소견상 간유리음영의 분포면적은 양 군간에 차이가 없었고, 반응군에서 불규칙 망상음영($p < 0.05$)과 붕와양 음영의 면적이 비반응군보다 통계적으로 유의하게 적었다($p < 0.001$). 특히 병리조직학적 분류상 반응군은 모두 NSIP였고 비반응군은 모두 UIP로서 통계학적 유의성이 강하였으며($p < 0.001$), 약제의 종류에 따른 치료효과의 차이는 보이지 않았다(Table 1).

고 찰

특발성폐섬유화증은 자연경과가 명확히 알려져 있지

않지만 일반적으로 예후가 나빠서 4~5년내에 60% 이상의 환자가 호흡부전으로 사망한다고 알려져 있다¹⁾. 그러나 환자에 따라 폐섬유화의 진행속도가 다양하여 일부는 폐기능을 상실하는 시기가 아주 느려서 증상의 악화를 자각하지 못하는 경우가 있는 반면 일부는 급성 또는 아급성의 경과를 취하는 등, 그 임상경과가 매우 다양하므로 대상환자를 어떻게 선정하고 그 대상환자의 특성이 어떠한에 따라 치료반응이 매우 다르게 보고되고 있다. 본 연구에서는 특발성폐섬유화증의 내과적 치료약물들이 대부분 부작용이 많은 것으로 이미 알려져 있기 때문에¹⁷⁾ 대상환자들을 질환의 활동성이 있다고 판단되어 치료를 하지 않을 경우 폐질환이 진행될 가능성이 높은 환자들로 우선 한정하였다. 그리고 대상환자의 선정에 있어서 이전 보고들의 상당수가 NSIP를 따로 구분하기 이전의 분류에 따라 연구한 경우가 많고 결체조직질환이 있는 환자가 일부 포함되거나 진단방법이 모호하거나 통일되지 않은 경우가 많아 결과의 해석에 어려움이 있었으므로 수술적 폐생검을 통해 특발성폐섬유화증으로 확진되고 병리조직학적 분류도 가능한 환자만을 대상으로 하였다. 그러나 본 연구의 대상환자는 이런 엄격한 기준에 의해서 선별되어 그 수가 매우 적었고 수술적 폐생검을 하지 못할 정도로 질환이 중증인 환자는 제외되어 선택상의 오류로 작용할 수도 있었을 것이다.

치료효과 판정에 있어서도 임상증상, 폐기능 호전의 정도 및 HRCT소견을 모두 적용하여 상당히 호전된 환자만을 호전군으로 엄격하게 분류하였다. 일부 연구자들은 치료후 더 이상의 악화가 없는 환자군을 안정군(stable)으로 판정하여 치료약제에 대해 효과가 있는 군으로 분류하고 실제로 악화된 환자만을 악화군(aggravated)으로 판정한 바가 있었으나¹⁰⁾ 본 연구에서는 6개월간의 추적관찰로는 질환의 진행속도가 느린 환자에서 IPF의 치료반응을 판정하기 어려웠고, 연구목적이 단기 치료에서 뚜렷한 호전을 예측할 수 있는 인자를 찾고자 하였기 때문에 반응군과 비반응군으로만 분류하여 비교하였다. 그러나 비반응군으로 판정된 9명중 4명에서 6개월 치료후에도 증상이나 검

사결과의 변화가 없었던 안정군이라 분류할 수 있었는데, 악화된 나머지 5명과 비교하였을 때 악화군일수록 통계학적인 유의성은 없었지만 호흡기증상의 기간이 길었거나($p=0.175$) 흉부HRCT에서 봉와양음영의 면적이 넓은 경향($p=0.054$)을 보여 이미 질환의 진행정도가 심화된 경우 치료에 대한 반응이 좋지 않을 것으로 추정되었다.

치료약제에 의한 부작용으로 스테로이드 복용군에서는 스테로이드 유발성 정신병으로 치료를 포기했던 1명 이외에 치료기간이 비교적 단기간이었음에도 불구하고 부작용 발생률(46.2%)이 높아 상당히 부작용이 많음을 알 수 있었다. Cyclophosphamide의 경우에도 약제를 중단해야 될 만큼의 심각한 부작용은 없었지만 악성종양을 비롯한 치명적인 부작용의 발현률이 투여용량의 축적량과 밀접한 관계가 있다고 알려져 있어¹⁸⁾ 장기간 투여시에는 특히 주의가 필요할 것으로 생각된다. UIP환자의 경우는 스테로이드나 cyclophosphamide 어느 것을 투여해도 호전된 사람이 없었던 반면에, NSIP환자는 어느 약제로 치료해도 모두 호전되어, 비록 대상환자의 수가 적었지만 치료약제에 따른 효과의 차이는 없을 것으로 추정된다.

치료반응 예측인자를 찾기 위한 호전군과 비호전군 간의 비교에서 가장 뚜렷한 차이점은 병리조직학적 분류였다. 이전의 연구자들의 보고를 보면 NSIP경우 스테로이드를 비롯한 면역억제제 치료를 했을 때 70%-80%의 환자에서 임상적 호전을 보였고^{7, 21, 22)}, UIP경우는 30% 미만의 낮은 치료반응률을 보고하였는데^{2, 3, 5)} 이는 NSIP를 UIP와 구분하기 이전의 보고임을 감안할 때 UIP단독의 치료반응률은 더욱 낮을 것으로 추정되고 UIP의 경우 치료에 대한 반응이 전혀 없다는 최근의 보고²²⁾도 있어 본 연구의 결과와 동일한 경향임을 알 수 있었다. 그러나 NSIP와 확실히 구분된 UIP 환자가 모두 약물치료 반응이 없기 때문에 진단되면 처음부터 폐이식을 고려해야 하는지 아니면 일부 약물치료를 반응이 있는 환자군이 있는지는 향후 더 많은 환자들을 대상으로 한 임상연구가 필요하리라 사료된다.

그 외 다른 치료반응 예측인자들중 특이한 점은 남녀 성별에 따른 치료효과 차이가 뚜렷했다는 것인데 이는 병리조직학적 분류에서 NSIP환자 모두가 여자였고 동시에 호전군이었기 때문이다. 이전의 연구자들이 남녀의 차이가 특발성폐섬유화증의 장기 생존률과 관계있다는 보고를 하였고²³⁾ 치료반응률과의 관계에서는 Rudd등⁵⁾이 여자에서 2배 정도(47% vs 21%) 치료반응률이 높다고 한 보고들과 유사하지만, 최근의 연구보고에서는 성별에 따른 치료반응률의 차이를 찾을 수 없었다^{10, 24)}. 그리고 병리조직학적 분류에 따라서도 남녀의 성비가 이전의 연구보고와 차이를 보였는데 UIP와 DIP의 경우에는 남자가 1.8:1 정도로 빈도가 많았고²⁵⁾, NSIP에서는 1:1.5 정도로 여자에서 많거나⁷⁾ 차이가 없었다^{8, 21)}. 우리나라의 경우 수술적 폐생검을 통해 확진된 NSIP환자들에서 여자의 빈도가 월등히 많이 보고되었으나^{14, 26)} 최근 동양인에서 NSIP환자의 남녀 성별에 따른 빈도의 차이가 없다는 보고²²⁾도 있어 인종간에 차이보다는 다른 사회경제적 원인이 있을 것으로 추정되었다. 그리고 본 연구에서 남녀 성별에 따른 차이가 치료효과에 영향을 미치는 독립변수로서의 가치를 알아보고자 로지스틱 회귀분석을 시행하였지만 치료효과 판정결과와 병리조직학적 분류의 두 변수간에 자료가 완전히 일치하여 변수인식의 문제(identification error)가 발생하여 다변량분석의 관계식을 통한 모수의 검정이 불가능하였다. 흡연력의 차이 역시 우리나라에서 성별에 따른 흡연인구의 차이를²⁷⁾ 고려한다면 좀 더 많은 대상환자에서 보정해야 될 것으로 생각되었다.

특발성폐섬유화증의 흉부HRCT소견 중 간유리음영을 보이는 부위는 병리학적으로 폐포내 세포염증반응이 심하거나²⁸⁾, 질환의 경과중 아직 섬유화가 진행되지 않아 치료에 가역적인 반응을 보일 것으로 예측할 수 있는 병변이라고 초기에는 알려졌으나²⁹⁾, 간유리음영 부위에 대한 방사선-병리학적 상호 연관성에 대한 연구에서는 폐포내 염증반응뿐만 아니라 이미 섬유화 반응이 공존하거나 오히려 섬유화가 더 우세하게 진행된 부위에서도 나타날 수 있다고 보고되었다³⁰⁾. 특히

Hartman 등³¹⁾은 DIP와는 달리 UIP에서의 간유리음영은 치료에도 불구하고 대부분 불규칙 망상음영이나 봉와양음영으로 진행한다고 보고하여 단순히 흉부 HRCT소견상의 간유리음영이 좋은 치료반응을 예측하는 인자가 아니며 병리조직학적 분류가 훨씬 중요하다는 점을 밝혀 본 연구의 결과와도 일치하였다. 본 연구에서는 치료 전 HRCT 소견에서 호전군과 비호전군간에 간유리음영이나 불규칙 망상음영의 범위에 차이는 없었고 반응군에서 봉와양음영의 면적이 상대적으로 적었다. 이는 비가역적 섬유화 반응이 이미 많이 진행된 환자일수록 치료를 해도 회복될 수 있는 폐기능의 여유분이 적어 전체적인 증상과 폐기능의 호전이 뚜렷하지 않았던 것으로 추측되었다. 그리고 치료후에는 이러한 소견들중 간유리음영 부위만이 유의한 감소를 보인 것으로 보아 치료에 가역적인 부분이라는 것을 알 수 있었는데, 비호전군인 UIP에서는 간유리음영 부위의 감소가 유의한 수준으로 관찰되지 않았고 불규칙 망상음영과 봉와양음영의 면적은 오히려 치료를 함에도 불구하고 더욱 늘어나서 치료에 상관없이 질환이 진행함을 알 수 있었다. 일단 호전을 보인 병변이 계속 유지될 수 있을지는 현재는 알 수 없으나 추적촬영 간격이 이전 보고들^{11, 29)}의 비해 단기간이었던 점을 감안한다면 앞으로 장기간 치료를 했을 때의 변화를 관찰하여 분석해야 할 것으로 생각되었다.

치료전 폐기능검사에서는 두 군의 차이가 없었고 BAL액에서 임파구 분율이 호전군에서 유의하게 높았다. 호전군에서 보인 임파구 분율의 증가가 병리조직학적 분류와는 독립된 변수인지를 통계학적인 문제로 검증할 수는 없었지만 수술적 폐생검을 시행하지 못하는 환자에서는 치료반응을 예측할 수 있는 좋은 인자로 생각되며 이는 Turner-Warwick 등¹²⁾의 보고와도 일치하므로 폐생검을 시행하지 못하는 특발성폐섬유화증 환자에서는 가능한 한 치료전에 BAL을 시행하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

결론적으로 특발성폐섬유화증에서 질환의 활동성이 있다고 생각되어 스테로이드나 면역억제제 치료를 계획할 경우, 수술적 폐생검을 통해 병리조직학적 분류

가 확인된 NSIP환자에게 적극적으로 약물치료하는 것이 불필요한 약제 부작용을 피하면서 좋은 치료효과를 기대할 수 있는 방법으로 생각되었으며 향후 장기 추적관찰 결과를 통해 최종적인 약물효과 및 예측인자의 판정이 가능할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

특발성폐섬유화증은 만성적으로 간질 및 폐포에 염증 반응과 섬유화가 진행되어 평균 생존기간이 5년 정도에 불과한 예후가 나쁜 질환이고 스테로이드나 면역억제제와 같이 부작용이 많은 약물치료로 효과를 보이는 환자는 일부에 불과하여 적극적 치료를 하기 힘든 실정이다. 이에 저자들은 특발성폐섬유화증에서 스테로이드 및 면역억제제 치료의 단기간 치료효과를 평가하면서 치료효과에 영향을 미치는 인자를 밝히고자 하였다.

방 법 :

1997년 1월부터 1998년 6월까지 삼성서울병원에서 수술적 폐생검을 통해 특발성 폐섬유화증으로 확진된 환자중 질환의 활동성이 있다고 판단되어 스테로이드나 면역억제제를 투여한 후 6개월이 경과한 18명 환자의 기록과 방사선 소견을 조사하였다. 치료전 기저 검사로는 병력청취를 통한 임상적 특징과 폐기능검사, 기관지폐포세척술, 흉부HRCT를 시행하였고 치료 6개월째에 호흡곤란 정도의 변화, 폐기능검사의 변화와 흉부HRCT에서 병변 범위의 변화를 종합하여 치료효과를 판정하였다. 호전군은 1) 호흡곤란의 정도가 1단계이상 호전 2) FVC 또는 TLC가 10% 이상, 또는 DLco가 20% 이상 증가 3) 흉부HRCT소견상의 호전과 같은 3가지 항목중 2가지 이상 만족한 군으로 판정하였으며 나머지는 비호전군으로 정의하였다.

결 과 :

대상환자의 특성

대상환자 18명의 연령분포는 46세에서 69세로 연령의 중앙값은 54세였고, 남자가 6명, 여자가 12명이

었다. 평균 흡연력은 8.6년이었고 치료전 호흡기증상의 기간이 평균 10개월이었다.

치료약제의 사용

전체 18명의 환자중 12명에서 prednisolone으로 치료를 시작하여 이중 2명은 치료중에도 임상적으로 악화를 보여 cyclophosphamide로 치료를 전환하였으나 질환의 악화가 진행하였으며 나머지 10명은 prednisolone만으로 끝까지 치료하여 7명이 호전군으로 판정되었다. Cyclophosphamide로 치료를 시작하였던 6명은 모두 약제변경없이 끝까지 투여하여 2명이 호전군으로, 4명은 비호전군으로 판정되었다.

치료효과 및 약제부작용

18명의 환자중 호전군이 9명이었고 비호전군이 9명이었다. 폐기능검사상 호전군에서 유일하게 FVC가 평균 15.7%가 증가하였고($p < 0.05$) 흉부HRCT 소견중 간유리음영의 면적이 유의한 감소를 보였으며($8.5 \pm 3.6\%$ 감소, $p < 0.05$) 비호전군에서는 불규칙 망상음영(2.7% 증가, $p < 0.05$)과 붕와양음영(7.0% 증가, $p < 0.05$)의 범위가 증가하였다. 치료약제의 부작용으로는 스테로이드 유발성 정신병이 1명에서 발생하였는데 중도에 치료를 포기하여 최종 대상환자 18명에는 포함되지 않았고, 나머지 스테로이드 복용 환자중 결핵성 늑막염 1명, 대상포진 2명, 백내장 1명, 당뇨병이 1명에서 발생하였고 cyclophosphamide 복용 환자군에서는 가벼운 위장장애 외에는 특별한 부작용이 없었다.

치료효과에 대한 예측인자

조직학적 분류상 NSIP($p < 0.001$), 여성($p < 0.01$), 호흡곤란의 정도가 3단계이상($p < 0.05$) 및 비흡연자($p < 0.001$), BAL 검사상 임파구 증가 소견($p < 0.05$)이 있었던 경우와 흉부HRCT상 불규칙 망상음영이나 붕와양음영의 면적이 적었던 경우($p < 0.05$)에 치료에 대한 반응이 좋았다.

결 론 :

특발성폐섬유화증 환자에서 내과적 약물치료는 적지 않은 부작용이 있었으나, 병리진단이 NSIP로 확인되거나 기관지폐포세척술 검사상 임파구 증가 소견이 있

는 환자는 적극적인 스테로이드 및 면역억제제 치료를 통해 호전될 수 있을 것으로 생각된다. 향후 좀 더 많은 환자수에서 다변량분석을 통해 이러한 예측인자들의 독립적인 변수로서의 검정이 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Lynch JP : Chapter 70, Idiopathic pulmonary fibrosis, In Fishman AP(Ed.) Pulmonary diseases and disorders, 3rd Ed., p1069, New York, McGraw-Hill 1998
2. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG : Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. NEJM 298 : 801, 1978
3. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A : Cryptogenic fibrosing alveolitis : clinical features and their influence on survival. Thorax 35 : 171, 1980
4. Katzenstein AL : Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease, 3rd Ed., p. 48, W.B. Saunders, Philadelphia 1997
5. Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M : Cryptogenic fibrosing alveolitis : Am Rev Respir Dis 124 : 1, 1981
6. 김동순 : 특발성 폐섬유화증과 비특이성 간질성 폐장염. 결핵 및 호흡기질환 44 : 449, 1997
7. Katzenstein AL, Fiorelli RF : Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis : histologic feature and clinical significance. Am J Surg Pathol 18 : 136, 1994
8. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP : Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 157 : 199, 1998
9. Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, Korhola O,

- Valle M : Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 38 : 349, 1983
10. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP, Gross BH, Cascade PN, Spizarny DL, Flint A, Schork A, Whyte RI, Popovich J, Hyzy R, Martinez FJ : Idiopathic pulmonary fibrosis : predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 1063, 1998
11. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM : Serial CT in fibrosing alveolitis : prognostic significance of the initial pattern. *AJR* 161 : 1159, 1993
12. Turner-Warwick M, Haslam PL : The value of serial bronchoalveolar lavage in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 135 : 26, 1987
13. Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, Waldron JA, Dunn TL, Stanford RE, King TE : Idiopathic pulmonary fibrosis : pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 135 : 696, 1987
14. Park CS, Jeon JW, Park SW, Lim GI, Jeong SH, Uh ST, Park JS, Choi DL, Jin SY, Kang CH : Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis : clinical manifestations, histologic and radiologic features. *Korean J Int Med* 11 : 122, 1996
15. Lim GI, Lee KH, Jeong SW, Uh ST, Jin SY, Lee DH, Park JS, Choi DL, Kang CH, Park CS : Clinical features of interstitial lung diseases. *Korean J Int Med* 11 : 113, 1996
16. Fishman AP : Chapter 28, Approach to the patient with respiratory symptoms, In Fishman AP (Ed.) *Pulmonary diseases and disorders*, 3rd Ed., p370, New York, McGraw-Hill 1998
17. Hampton J, Martinez FJ, Orens J, Toews GB, Lynch JP : Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis : Toxicity may outweigh benefits [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 149 (suppl) : A878, 1994
18. Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M : Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 44 : 280, 1989
19. O'Donnell K, Keogh B, Cantin A, Crystal RG : Pharmacologic suppression of the neutrophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 136 : 288, 1987
20. Meier-Sydow J, Weiss SM, Buhl R, Rust M, Raghu G : Idiopathic pulmonary fibrosis : Current clinical concepts and challenges in management. *Semin in Respir Crit Care Med* 15 : 77, 1994
21. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF : Nonspecific interstitial pneumonia : Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 158 : 1286, 1998
22. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV : Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis : comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 12 : 1010, 1998
23. Schwartz DA, Helmer RA, Galvin JR, Fossen SV, Frees KL, Dayton CS, Burmeister LF, Hunninghake GW : Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 450, 1994
24. Oortegem KV, Wallaert B, Marquette CH, Ramon P, Perez T, Lafitte JJ, Tonnel AB : De-

- terminants of response to immunosuppressive therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 7 : 1950, 1994
25. Katzenstein AL, Myers JL : Idiopathic pulmonary fibrosis : Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 158 : 1301, 1998
26. Kim TS, Lee KS, Chung MP, Han J, Park JS, Hwang JH, Kwon OJ, Rhee CH : Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis : High resolution CT and pathologic findings. *AJR* 171 : 1645, 1998
27. 서 일 : 한국인의 흡연률과 그 역학적 특징. *한국역학회지* 10 : 131, 1988
28. Muller NL, Staples CA, Miller RR, Vedral S, Thurlbeck WM, Ostrow DN : Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis : CT and pathologic correlation. *Radiology* 165 : 731, 1987
29. Terriff BA, Kwan SY, Chan-Yeung MM, Muller NI : Fibrosing alveolitis : Chest radiography and CT as predictors of clinical and functional impairment at follow-up in 26 patients. *Radiology* 184 : 445, 1992
30. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A : Importance of ground glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease : Pathologic-CT correlation. *Radiology* 189 : 693, 1993.
31. Hartman TE, Primack SL, Kang E, Swenson SJ, Hansell DM, McGuinness G, Muller NL : Disease progression in usual interstitial pneumonia compared with desquamative interstitial pneumonia. *Chest* 110 : 378, 1996
-