



교원성 질환에서 나타나는 간질성 폐질환

Interstitial Lung Diseases in Collagen Vascular Diseases

정 성 환 | 가천의대 호흡기내과 | Sung Hwan Jeong, MD

Department of Internal medicine, Gachon University of Medicine and Science

E-mail : jsw@gilhospital.com

J Korean Med Assoc 2009; 52(1): 30 - 40

Abstract

Different types of interstitial lung diseases (ILDs) develop in collagen vascular diseases (CVDs) such as scleroderma, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, Sjogren's syndrome, and mixed connective tissue disease. These CVDs represent various histological patterns, including usual interstitial pneumonia, desquamative interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, diffuse alveolar damage, and bronchiolitis. The clinical presentations, prognosis, and response to treatment vary depending on the underlying CVDs, as well as histological patterns of ILDs. In general, the prognosis and survival rate of ILDs in CVDs are better than idiopathic ILDs. Optimal treatment also varies depending on the type of CVDs and the presence of interstitial lung disease, although in many cases, a combination of corticosteroids and cytotoxic drugs are given.

Keywords: Collagen vascular disease; Interstitial lung disease; Fibrosis

핵심 단어: 교원성 질환; 간질성 폐질환; 섬유화

서론

교원성 질환은 전신성 질환으로서 폐를 침범할 경우, 간질성 폐질환과 흡인성 폐렴, 세기관지염(bronchiolitis), 기질화 폐렴(organizing pneumonia), 혈관염과 폐포출혈 등을 발생시킬수 있는데 특히 미만성 폐질환의 형태로 간질성 폐질환이 흔히 발생된다.

간질성 폐질환으로는 통상성 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)과 비특이성 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)이 가장 흔하게 발생하는데 특발성 폐섬유화증(IPF) 등과의 감별이 어려울 수 있으나 교원성 질환에 의하여 발생할 경우에는 흉막을 자주 침범하며, 폐상부를 흔히 침범하여 섬유화를 발생시키고 기

관지 확장증 발생빈도가 높다.

일반적으로 교원성 질환에 의한 간질성 폐질환은 특발성 간질성 폐질환(idiopathic interstitial lung disease, IIP)보다 예후는 좋은편이며, 만성적인 마른기침과 진행성 호흡곤란 등의 특징적 증세와 양측폐 하부에서 들리는 미세 악설음(fine crackles)은 다른 특발성 간질성 폐질환과 별다른 차이 없이 나타난다.

High-resolution computed tomography (HRCT) 소견으로는 망상결절음영(reticulonodular shadowing)과 젓빛음영(ground glass opacity), 벌집모양(honeycomb pattern) 등 역시 특발성 간질성 폐질환(IIP)과 차이가 없이 발생하지만 교원성 폐질환에서는 폐결절, 흉막병변, 소기도 병변인 세기관지염, 기관지 확장증 등이 자주 나타나는 차

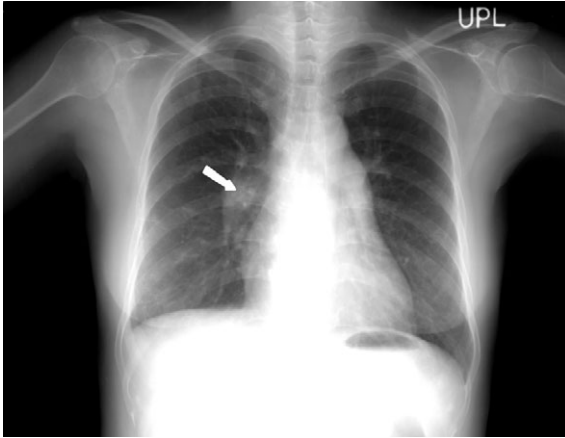


Figure 1. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis in a 46-year-old woman.

이를 보여준다.

폐기능검사상에는 역시 제한성 장애(restrictive pattern)와 확산능(diffusion capacity)의 감소가 크고, 안정시 동맥혈 산소 분압은 병이 아주 진행되기 전에는 비교적 정상소견을 보여준다.

본 특집에서는 각각의 교원성 질환에서 발생하는 간질성 폐질환의 병리소견과 병태생리, 임상적 특성을 열거하고 최근까지 보고된 치료에 대해서 알아보고자 한다.

피부경화증(Scleroderma)

1. 임상양상

피부경화증(scleroderma)에서 간질성 폐질환은 흔한 소견으로 환자의 70~80%까지 병리학적으로 나타난다. 폐 증상이 피부경화증에 선행하는 경우는 거의 드물고, 대부분은 피부경화증의 진행과정에서 점차적 증상으로 표현된다. 노작성 호흡곤란, 마른 기침이 가장 흔한 증상이며 폐섬유화가 방사선적으로 보이지 않을 때에도 호흡곤란이 나타날 수 있으며, 이는 폐 혈관염이 동반되어 있음을 나타낸다.

진찰소견에서 가장 흔한 이상소견은 미세 악설음(fine crackles)이 양쪽 폐하부에서 관찰되는 것이다. 폐섬유화는 우선적으로 폐의 하부에서 발생하고 점차적으로 폐하부 2/3 정도까지 확장되며, 방사선적으로 발견되는 간질성 폐

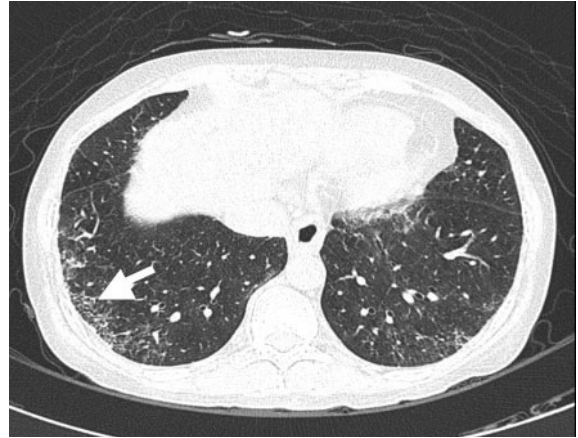


Figure 2. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis, in a 46-year-old woman.

질환의 빈도는 25~65%로 다양하다.

폐기능 검사에서 TLC (total lung capacity), VC (vital capacity), FVC (forced vital capacity), 일산화탄소의 DLco (diffusing capacity for CO)가 감소된 제한적 장애 소견을 보이나 잠재된 상태에서는 정상 폐기능을 가지고 있으며, 이때는 심폐 운동 시험을 하면 간질성 폐질환이 있음을 증명할 수 있다.

폐확산능(DLco)이 간질성 폐질환의 정도를 반영하는 가장 좋은 지표라고 보고 있으며, 일반적으로 피부경화증에서 간질성 폐질환이 있는 환자들은 특발성 폐섬유화증(IPF)을 갖고 있는 환자들에 비해 더 나은 생존율을 보인다.

2. 병 리

피부경화증(scleroderma)의 폐섬유화 소견에서 UIP로 진단되면 특발성 폐섬유화증(IPF)과 형태학적으로 구분할 수 없다. 초기에는 간질성 부종, 염증세포 침윤, 섬유모세포(fibroblast)의 증식소견이 나타나고 질병이 진행되면서 큰 낭종성 폐포(cystic airspace)를 보일 수 있으며 전형적으로 수많은 작은 낭종(cyst)들이 확장되면서 간질 섬유화 및 기관지 주변의 섬유화가 함께 발생한다.

폐고혈압은 폐실질에서 발생하는 기저 섬유화에 이차적으로 나타나며 최근 피부경화증에서 발생한 간질성 폐질환 환자들의 폐 조직검사의 병리 소견은 UIP보다 NSIP 소견이

좀 더 흔하다고 보고되고 있고 follicular bronchiolitis도 종종 보고되고 있다.

BOOP (bronchiolitis obliterance organizing pneumonia), DAD (diffuse alveolar damage)는 상대적으로 피부경화증 환자에서 비교적 드물게 발생하지만 최근에 급성이나 아급성 폐손상의 비특이적 소견으로 보고되고 있다.

3. 병태생리학

병인은 아직 잘 알려져 있지 않으며 혈관적, 면역학적 연관된 염증 가설이 유력하며 폐섬유화 발생에 복합적으로 작용할 것으로 생각된다. 폐모세혈관의 내피손상의 기전은 아직 확실치는 않으나, 피부경화증 환자에서 내피세포에 작용하는 여러 가지 자가항체들이 발견되어 면역성 손상을 뒷받침한다. 또한 초기 과정에서 매우 높은 수치의 Type I과 Type III collagen messenger ribonucleic acid (mRNA)을 가진 활성화된 섬유모세포들은 혈관에 인접해서 존재하여 섬유모세포 활성화와 조직의 섬유화가 모두 혈관과 관련이 있음을 암시한다. 섬유화과정에서 콜라겐(collagen)의 생성에 역할을 한다고 알려진 endothelin-1의 증가가 피부경화증 환자들의 혈장에서 높게 발견되며 혈관내피세포에서도 증가된 소견을 보여준다.

Endothelin-1의 증가는 폐포 염증세포에서 분비되는 TNF-alpha, TGF-beta, IL-8에 의해 매개되는 것으로 추측되고 있으며 피부경화증 환자의 폐모세혈관 내피세포에서 endothelin-1이 다른 성장인자(growth factors)들과 함께 섬유모세포의 활성화에 작용할 것이라고 보고있다.

또한 간질성 폐질환을 가진 피부경화증 환자들은 폐포내에 중성구(neutrophils)와 호산구(eosinophils), 활성화된 대식세포를 많이 포함하고 있고, 기관지 폐포세척액 내에서 림프구(lymphocyte)가 증가된 소견이 자주 나타나며 이런 소견은 폐증세가 없더라도 폐섬유화로 진행되는 초기 과정에 있음을 의미한다.

환자의 폐포 대식세포(alveolar macrophage)들은 정상인의 폐포 대식세포 보다 더 많은 양의 superoxide anion을 분비하고 IL-1, IL-6, TNF-alpha, fibronectin, growth factor 등의 분비를 비정상적으로 많이 하여, 염증세포들을

모이게 하고 adhesion molecule의 발현을 유도한다. 최근 보고에 의하면 피부경화증과 관련된 간질성 폐질환 환자들에서 폐포 대식세포에서 IL-8 mRNA와 IL-8 protein의 증가된 표현을 증명했는데, IL-8의 높은 수치는 폐포 내에서 중성구의 증가와 연관관계가 있다.

결과적으로 기관지 폐포 세척액에 포함된 염증세포들은 활성산소(reactive oxidant species)들과 collagenase, neutrophil elastase들을 증가시켜 폐구조를 손상시킬 수 있고, 혈관내에서 응고체계를 더욱 활성화 시킬 수 있다.

또한 비만세포(mast cells)는 간질 섬유모세포와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려졌는데, 비만세포의 비율과 histamine과 tryptase의 수치는 폐섬유화가 있는 환자에서 더 높아서 폐섬유화 과정에 영향을 주는 것으로 생각되고 있다.

결론적으로 염증세포와 면역 관련세포 들이 복합적으로 피부경화증 환자의 폐에서 손상과 복구 과정을 반복하면서 폐섬유화에 영향을 줄 것으로 생각된다.

4. 치 료

폐포염이 폐용적의 감소와 연관되어 있다는 개념에 기초해서 몇몇의 항염증약들이 피부경화증 폐섬유화의 치료에 이용되고 있다.

코르티코스테로이드가 폐섬유화 치료에 명확한 효과는 없지만 초기에 이용했을 때 폐기능이 향상되는 것으로 알려져 있고, Colchicine은 폐포대식세포에서 fibroblast growth factors (FGF)의 분비를 억제하는 작용을 하나, 명확한 효과가 증명되지는 않았다.

D-penicillamine은 콜라겐 형성을 억제하여 폐확산능을 향상시키지만, FVC는 호전되지 않는 면이 있고 Chlorambucil도 명확한 향상을 보이지 못했으나, Cyclophosphamide는 폐포염의 치료에 가장 성공적인 결과를 보여주어 중요한 치료제로 사용된다.

Cyclosporin A은 폐 섬유화 치료에서는 효과를 증명하지 못했으나 피부 두께는 감소시키는 효과가 있었고 단일 폐이식은 말기 폐섬유화가 발생된 환자에서 시행할 수 있으나, 지속적인 위식도 역류로 이식 후에 합병증이 자주 발생할 수 있으며 이식의 유지가 어렵다는 문제점이 있다.

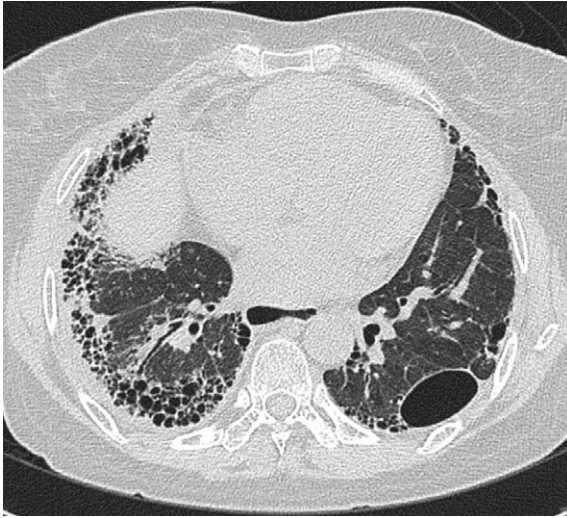


Figure 3. RA with fibrosing alveolitis in a 47-year-old woman. CT scan shows honeycombing, irregular linear hyperattenuating areas in the basal areas of both lungs.

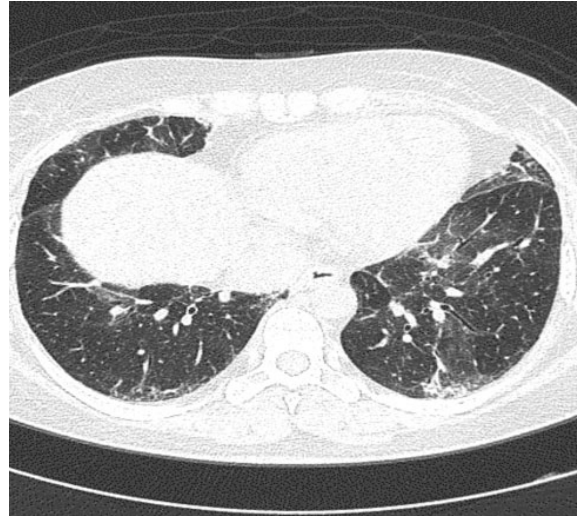


Figure 4. RA with NSIP in a 48-year-old woman. CT scan shows patchy distribution of irregular linear hyperattenuating areas and ground glass attenuation in both lungs.

류마티스 관절염(RA)

1. 임상 양상

류마티스 관절염(RA)에서 간질성 폐질환(ILD)은 단순 흉부방사선(simple chest film) 소견상 1.6~5%의 비교적 낮은 빈도로 발견되나 HRCT에서는 30~40%에서 발견된다.

환자들의 41%에서 폐확산능(diffusion capacity) 감소 소견이 있고 이들 환자중의 약 50%에서 폐조직 검사에서 림프구가 침윤된 섬유화가 보이면서, 더욱이 무작위로 선택된 환자들에서 시행된 폐생검의 80%에서 간질성 병변이 발견될 정도로 비교적 흔히 발생할 수 있다. 간질성 폐질환을 가진 환자의 거의 반은 무증상이고 늑막과 폐의 병변은 명확히 남성과 흡연자에서 증가하며 피하의 류마티노이드 결절이 많거나, 혈중의 rheumatoid factor 또는 항핵항체(anti-nuclear antibody)의 역가가 높으면 간질성 폐질환 발생의 중대한 위험요인으로 고려된다. 그러나 간질성 폐질환(ILD)의 빈도와 관절성 질환의 중증도와는 연관성이 없다.

또한 간질성 폐질환(ILD)의 상대적 위험은 non-M1M1 alpha 1-antitrypsin 환자들에서 상당히 증가되어 있다. 폐질환 발병의 평균 연령은 40~50대이다.

임상적 증세는 비특이적이나 점진적인 노력성 호흡곤란, 마른 기침이 가장 흔한 증상이다. 호흡곤란은 질환의 경과에서 비교적 늦게 나타나는데 이는 다발성 관절염(polyarthritis)으로 인해 환자 들이 운동을 포함한 육체적 활동에 제한이 있기 때문이다.

청진 소견상 양측폐하부에서 미세 악설음(fine crackle)이 대부분의 환자에서 관찰되지만, 곤봉지(clubbing)는 IPF 환자에서 보다 드물게 나타난다.

방사선적 소견은 다른 교원성 질환에서 기인한 간질성 폐질환과 구별되지 않으며, 단순 흉부방사선에서 초기 섬유화를 가진 환자들은 정상으로 보이다가 병변이 망상 결절(reticulonodular) 형태로 폐 하부부터 점차 진행되면서 나타난다.

말기 섬유화로 진행되면 전형적인 벌집모양(honeycombing pattern)이 발생하고 흉막액이 동반되는 경우가 일반적이다. IPF 및 다른 교원성 질환에서와 마찬가지로 HRCT는 RA에서 간질성 폐질환의 평가에 단순가슴사진(simple chest film)보다 훨씬 높은 정확도를 보이며 잿빛음영, 폐하부의 벌집모양, 기관지 확장(bronchiectasis) 및 폐기종을 포함하는 병변을 흔히 보인다. HRCT는 단순가슴사진에서



Figure 5. RA with necrobiotic nodule in a 47-year-old woman. High-resolution computed tomography shows a rheumatoid nodules located in the both lungs.

정상 소견을 보이는 RA환자에서 상당부분 간질성 폐장염을 발견할 수 있어 단순방사선에서 적은 변화 또는 간질성 폐질환의 위험인자가 있는 모든 RA환자에서 시행할 필요가 있다.

2. 병 리

RA와 관련된 간질성 폐질환의 병리소견은 IPF를 포함한 다른 교원성 질환들과 구분되지 않는다. 병변들은 초기 세포침윤 정도에서 벌집 모양(honeycombing)을 가진 말기 섬유화까지 다양하게 나타날 수 있고, 이중 UIP가 가장 빈번한 병변이나 nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), desquamative interstitial pneumonia (DIP)나 bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP)소견도 비교적 자주 발생한다. 또한 면역글로부린과 류마토이드 인자의 침착이 있는 proliferative bronchiolitis나 constrictive bronchiolitis 소견이 보일 수 있고, 이들 환자들에서는 빠르게 진행되는 기도 폐쇄가 나타나며 종종 치료에 반응이 없어 예후가 나쁠 수 있다.

이 외에도 소기도를 따라서 림프구의 침윤과 germinal center를 동반한 follicular bronchiolitis가 발생될 수 있다.

소기도 병변과 함께 전체 RA환자의 방사선소견상 약 0.2%에서 necrobiotic nodule이 발견되며 실제로 조직 병리 소견에서는 더 자주 관찰된다. 결절의 크기는 다양하고 주로 흉막과 연접한 부분에 호발한다. 조직소견상 중심부에 fibrinoid necrosis가 있으면서 주변에 조직구(histocyte), 거대세포(giant cell)들이 있고 종종 육아종(granulomas)이 형성되어 있다.

3. 병태생리(Pathophysiology)

RA환자의 폐포벽에는 일반적으로 염증세포와 폐포 대식세포(alveolar macrophages)에서 활성화 될 수 있는 면역 복합체가 존재하며, 중성구 폐포염(neutrophil alveolitis)이 임상적으로 간질성 폐질환을 가진 RA환자에서 자주 발견되고 기관지 폐포세척액에서 중성구의 비율이 높을수록 폐확산능의 감소와 연관되어 있다. 이들 환자들에서는 중성 다핵구가 활성화되면서 myeloperoxidase, collagenase, elastase의 분비가 증가되어 있으며 기관지 폐포세척액에서 procollagen peptide가 다량 포함되어 있고 면역 복합체의 농도와 히스타민(histamine) 수준 역시 현저하게 증가되어 있는 특징이 있다.

임상 증상이 발현되지 않은 림프구성 폐포염(lymphocytic alveolitis)이 정상 폐방사선과 폐기능을 가진 환자들의 약1/3에서 발견되며, 이들 환자들에서도 폐포 대식구는 활성화되어 superoxide anion, fibronectin, TNF-alpha를 증가시키며 이런 현상은 임상적으로 간질성 폐질환을 가진 환자들에서 더 자주 발견된다.

간질성 폐질환을 예측할 수 있는 위험인자로 남성, 혈청내 ANA 수치가 높거나 말초혈액 CD4 림프구 비율이 높은 경우이다. 또한 간질성 병변의 발달에서 Proteinase-antiproteinase 불균형이 non-M1M1 a1-antitrypsin 표현형을 가진 RA환자에서 상대적으로 간질성 폐질환의 발생 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다.

4. 치 료

IPF와 비교하여 RA와 관련된 간질성 폐질환은 대부분의 연구에서 폐기능의 악화가 비교적 천천히 진행되며 더 나은

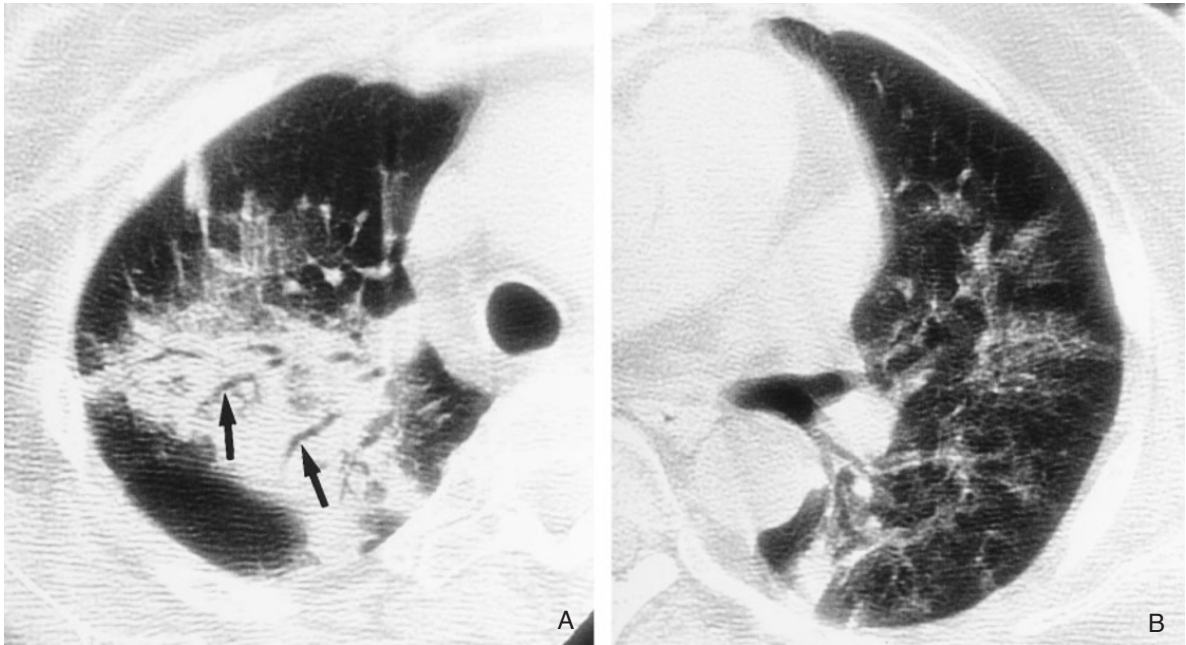


Figure 6. Systemic lupus erythematosus and acute lupus pneumonitis CT scans (3-mm collimation) obtained with lung window at the levels of the aortic arch (A) and lingular segmental bronchus (B) show airspace consolidation in the right upper lobe and ground-glass attenuation in the left upper lobe. Bronchial dilatation is seen in the consolidation in the right upper lobe (RadioGraphics 2002; 22: S151-S165). Images by courtesy of Kyung Soo Lee, MD; Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine.

예후를 가진 것으로 알려져 있다. 그러나 5년 생존율은 약 39% 정도이다. 적은 경우에 자발적 치유를 보이는 경우도 보고되나 면역억제 치료와 혈장 교환술(plasmapheresis)에도 반응을 잘 안보이는 경우도 보고되어 있다.

IPF에서 처럼, 기관지 폐포세척액내에 lymphocytosis(>11%)는 치료에 좋은 반응을 보이고 반면 중성구 비율이 높으면 대개 나쁜 예후를 보인다.

폐조직 소견상 세포성 염증 병변(NSIP cellular type, DIP)과 BOOP는 치료에 비교적 잘 반응하며, 좋은 예후를 보인다.

코르티코스테로이드는 일차적 치료제로 이용되고 있으며, 초기에 보통 프레드니손(prednisone) 1mg/kg/day을 6~8주간 사용하고 순차적으로 임상적, 폐기능을 평가하면서 감량한다.

코르티코스테로이드의 치료 반응은 매우 다양하며 초기 반응이 있을 때는 장기간으로 유지한다. 이 외에 methotrex-

ate, azathioprine, cyclophosphamide가 초기 치료에 단독 또는 프레드니손과 복합으로 이용할 수 있다.

따라서 코르티코스테로이드에 반응이 잘 안 될 경우 코르티코스테로이드와 azathioprine, cyclophosphamide 또는 methotrexate를 복합적으로 사용하거나 cyclosporine을 사용할 수 있다. 다만 진행된 간질성 폐질환이 있을 경우는 재발의 가능성을 배제할 수 없으나 단일 폐이식(single lung transplantation)이 우선적으로 고려되어야 한다.

5. Rheumatoid pneumoconiosis

Rheumatoid pneumoconiosis는 Caplan's syndrome으로 알려져 있으며 RA 환자에서 다수의 폐결절이 있으면서 광산 먼지에 노출력이 있을 때 정의되어 진다. 대부분 환자들은 본격적인 질병의 발생 이전에는 경증의 진폐증 정도만 있지만 점차 진행하여 RA를 가진 광부의 50%에서 점진적인 중증 폐섬유화증으로 진행된다. Caplan's syndrome



Figure 7. SLE with NSIP in a 42-year-old woman. CT scan shows patchy distribution of irregular linear hyperattenuating areas and ground glass attenuation with traction bronchiectasis in both lungs.

환자에서는 대부분 류마토이드 인자를 폐결절 조직에서 발견할 수 있고, 혈중의 류마토이드 인자들도 전체 환자의 70%에서 발견될 정도로 높은 분포를 보인다.

전신성 홍반성 낭창 (Systemic Lupus Erythematosus)

1. 임상 양상

SLE환자에서 만성적 폐섬유화는 비교적 드물며, 급성 루푸스 폐렴(acute lupus pneumonitis) 또는 폐포 출혈(alveolar hemorrhage) 형태가 자주 나타난다. 급성 루푸스 폐렴은 감염원이 없는 열성 폐렴 형태이고, 폐포 출혈시에는 기관지 폐포세척술시 haemosiderin을 함유한 폐포대식세포를 흔히 관찰할 수 있다. 중세로는 호흡곤란, 빈맥, 기침, 열, 흉막통, 객혈 등이 나타나고 가슴 방사선에서 전형적으로 편측 또는 양측의 경결(consolidation)이 주로 폐지저부에 관찰 되는데 흉막액이나 무기폐가 연관되어 나타나기도 한다.

2. 병리소견과 병태생리

급성 루푸스 폐렴(acute lupus pneumonitis) 및 폐포 출혈(alveolar hemorrhage)증후군에서 병리소견은 간질성

폐렴(interstitial pneumonitis), hyaline membranes, 폐포괴사 및 부종, 미세혈관 색전증(microvascular thrombosis) 등의 소견이 보이고 혈관염의 증거없이 동맥과 정맥에 다핵세포의 침윤 등이 나타난다. 폐포벽의 섬유화(alveolar septal fibrosis)는 폐포 출혈이 반복되면서 나타날 수 있고 세포벽과 간질, 내피세포를 따라 IgG, C3가 침착된 소견을 보여줘서 면역 복합체 침착에 의해 폐포 손상이 발생된다는 가설을 뒷받침한다.

일부 환자의 기관지 폐포세척액에서 획득 되어진 CD8 세포, CD56/CD16/CD3 (NK) 세포의 수는 폐확산능과 역비례의 관계가 있고 내선 공기에서 높은 nitric oxide (NO)가 발견되는 데, 이는 폐에서 염증과정의 진행에 의해서 발생하는 것으로 추측된다. 만성 간질성 폐렴은 흔한 소견은 아니지만 UIP, NSIP, BOOP 등이 보고되어 있다.

3. 치 료

SLE에서 사망의 주요한 원인은 감염이기 때문에 폐침범의 원인으로 감염을 배제하는 것이 첫 단계이다. 급성 루푸스 폐렴에서 전체 사망률의 50%가 발생할 수 있어 이런 경우 즉각적인 코르티코스테로이드, 면역억제제, 혈장 교환술(plasmapheresis) 등이 치료로 이용되고 있다. 일반적으로 azathioprine (2~2.5mg/kg~1/day), cyclophosphamide (2mg/kg-1/day) 같은 면역억제제와 함께 코르티코스테로이드(1~2mg/kg-1/day) 병합 치료가 좋은 방법으로 광범위하게 보고되고 있으나 만성으로 섬유화가 진행된 상태에서는 효과가 제한적이다.

피부 근염(Dermatopolymyositis)

1. 임상 양상

피부근염(DPM) 환자의 5~9%에서 간질성 폐질환이 발견되고 있으며, 임상적 표현형은 3가지 형태로 나타날 수 있는데 ① Hamman-Rich syndrome과 비슷하게 급성 열, 호흡곤란, 폐침윤이 발생하면서 빈번히 빠르게 진행되는 형태, ② 방사선적 이상이 서서히 나타나며 천천히 진행되는 노작성 호흡곤란을 가진 형태, ③ 증상은 없으나 방사선 소

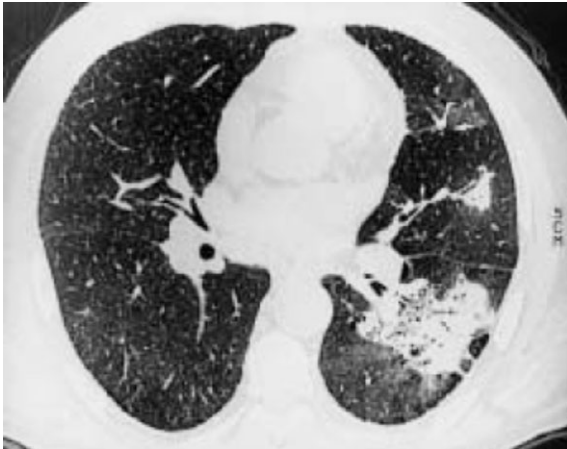


Figure 8. Dermatomyositis. High-resolution computed tomography at the level of the hilum shows a bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia pattern (ERJ 2001; 18: S32, 69s-80s).

견과 폐기능 이상을 가지는 형태를 보일 수 있다.

일반적으로 단순 방사선 소견상 양측 폐 기저부에 침윤을 자주 나타내고 HRCT상에는 흉막이상과 젖빛음영, 다발성 경결 등이 나타날 수 있다. 폐기능은 제한성 장애와 폐확산능 (DLCO)감소를 보인다.

혈청 항체검사상 Anti Jo-1 antibody가 피부근염에서 간질성 폐질환과 연관된 주된 중요 표지자이며, PL-7 (threonyl-transfer RNA synthetase)항체와 PL-12 (alanine-transfer RNA synthetase)항체가 연관이 있는 것으로 알려져 있다.

2. 병리 및 병태생리

피부근염(DPM) 폐에서 나타나는 주된 병리적 소견은 BOOP, UIP, NSIP, DAD (diffuse alveolar damage) 이다. BOOP에서는 종말 세기관지 안으로 염증성 폴립이 돌출되어 있는 특징이 있으며 NSIP와 함께 비교적 좋은 예후를 보이나 UIP소견을 보일때에는 예후가 나쁘다.

DAD는 폐포손상이 광범위하게 발생하면서 폐포벽 부종과 함께 fibrin 침착과 hyaline membrane형성이 특징적으로 나타나고 역시 예후가 나쁘다.

3. 치 료

코르티코스테로이드가 BOOP과 같이 발열, 호흡곤란을 보이는 경우 효과 있다고 되어 있으며 반면 UIP소견을 보이는 환자는 치료에 대한 반응이 약해, 5년 생존율이 33%정도이다.

피부근염에 의한 간질성 폐질환에서 코르티코스테로이드 (1~2mg/kg-1/day)와 cyclophosphamide (2mg/kg-1/day)의 병합 치료가 초기 치료에 좋은 반응이 있음이 보고되었고, 특히 기관지 폐포 세척액에서 중성구나 호산구 폐포염을 가진 환자에서 간질성 폐질환 발생이 높아서 이들 환자에서는 면역억제제 초기 치료가 필요하고 예후와 관련해서는 고령환자, 짧은 질환 기간, 연하곤란, 초기 관해 유도 치료의 실패가 있을 시에 경과가 나쁜 경향이 있다.

쉐그렌 증후군 (Sjögren's Syndrome)

쉐그렌 증후군에서 간질성 폐질환의 발생은 일반적으로 드물며, 발생 형태로는 follicular bronchiolitis에서부터 가성 림프종(pseudolymphoma), 악성 림프종을 포함한 lymphoid interstitial pneumonia의 형태가 비교적 흔하지만, 벌집모양(honeycombing)을 가지는 말기 폐섬유화의 진행은 드물다.

최근에는 BOOP, 범발성 세기관지염(diffuse panbronchiolitis)도 발생됨이 보고되었다.

기관지 폐포 세척액 분석 결과에서 정상 소견을 가진 환자들보다 폐포염을 가진 환자들은 면역글로부린, beta2-microglobulin, 류마티스 인자, 항핵항체(antinuclear antibodies)가 높게 나타난다.

특히 CD8+림프구 의 비율이 임상경과와 관련성이 높는데, 기관지 폐포 세척액에서 CD8+림프구가 증가하면서 CD4+/CD8+ 비율이 감소된 환자들은 빈번한 기침, 호흡곤란, 간질성 폐질환의 방사선적 소견, 폐기능의 이상이 더욱 자주 보인다.

아울러 쉐그렌 증후군을 가진 환자들에서 자연 살해 세포(natural killer cell)의 기능이 약해져 있고 폐 림프구에서 IL-2의 생산이 감소된 현상이 나타나는데 이러한 것들은 폐

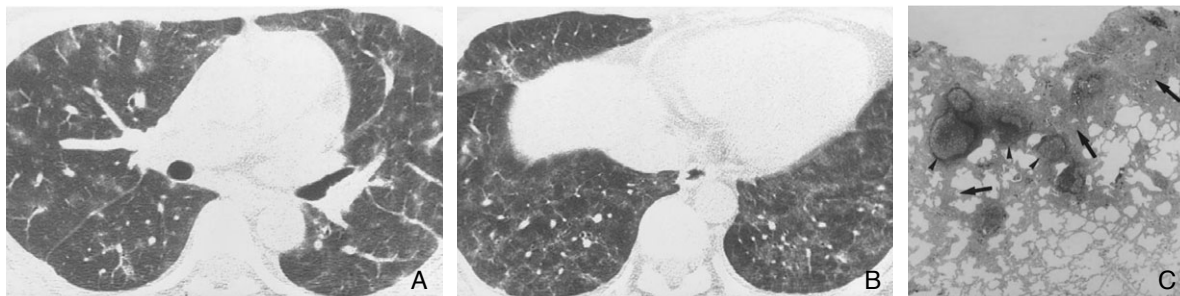


Figure 9. Dermatomyositis and usual interstitial pneumonia (A, B) CT scans obtained at the levels of the bronchus intermedius (A) and liver dome (B) show patchy areas of ground-glass attenuation and irregular linear hyperattenuating areas with random distribution in both lungs. (C) Photomicrograph (original magnification, x 12.5; H-E stain) shows irregular interstitial fibrosis (arrows) and mononuclear cell infiltration with subpleural predominance. Germinal center formation is also seen (arrowheads) (RadioGraphics 2002; 22: S151-S165). Images by courtesy of Kyung Soo Lee, MD; Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine.

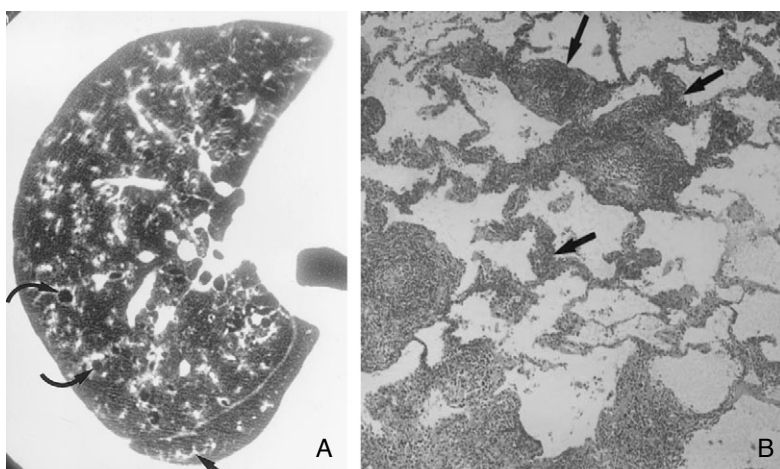


Figure 10. Sjögren's syndrome and lymphoid interstitial pneumonia (A) CT scan shows centrilobular nodules and branching linear structures (straight arrow) in the right lung. Many thin-walled cysts (curved arrows) were seen in both lungs. (B) Photomicrograph (original magnification, x 20; H-E stain) shows diffuse lymphocyte infiltration in the peribronchovascular interstitium and surrounding alveolar septa (arrows) (RadioGraphics 2002; 22: S151-S165). Images by courtesy of Kyung Soo Lee, MD; Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine.

chlorambucil은 일부 환자에서 극적인 호전을 보인다는 보고가 있다. 반대로 일부 환자들에서는 강력한 화학치료에도 불구하고 림프종(lymphoma)으로 발전되어 예후가 나쁘다.

Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)

MCTD환자에서 폐침범은 20~85%에서 보고되어 있으며 간질성 폐질환의 발생은 UIP와 NSIP가 잦은 것으로 알려져 있다. MCTD에서 나타나는 간질성 폐질환의 임상 양상은 피부경화증에서와 비슷하고, 병리소견상 폐포 염증 과정과 점진적으로 벌집양상(honey-comb)으로 진전되면 UIP소견을 보이

에서 림프구 매개 염증 반응이 발생하여 병변이 발생함을 뒷받침한다.

병리소견상 lymphoid interstitial pneumonia는 양성으로 생각되나 일부 환자에서는 전암 상태일 수 있으며 빈번하게 follicular bronchiolitis가 같이 존재한다.

치료제로서 스테로이드와 면역억제제는 침샘 등이 침투된 환자들의 약 절반정도에서 효과가 있음을 보였고

면서 특발성 폐섬유화증과 비슷한 양상을 보인다. 일반적으로 섬유화의 정도는 피부경화증이 동반된 환자들에서 더 심하다. 폐기능에서는 폐확산능 장애가 67%정도에서 보이고 50%에서는 제한성 장애가 보고되어 폐확산능이 MCTD에서 폐기능을 평가하는 가장 민감한 지표가 된다. 치료제로 코르티코스테로이드와 chlorambucil, cyclophosphamide 같은 제제들이 급성 치료에 효과적이라고 보고되었으나 일

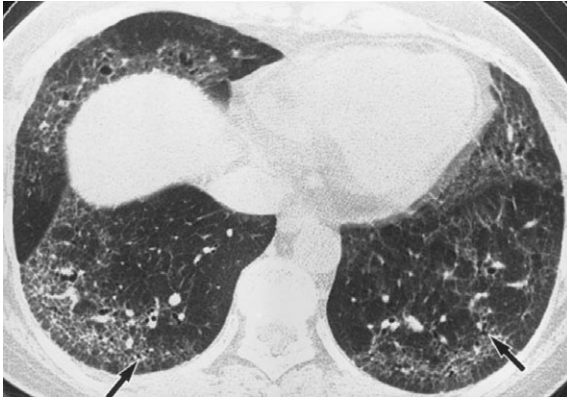


Figure 11. Mixed connective tissue disease and usual interstitial pneumonia. CT scan shows subpleural areas of ground-glass attenuation, irregular linear hyperattenuating areas, and traction bronchiectasis and bronchiolectasis (arrows) (RadioGraphics 2002; 22: S151-S165). Images by courtesy of Kyung Soo Lee, MD; Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine.

부 피부경화증양상이 위주로 나타나는 환자들에서는 스테로이드 또는 면역억제제 치료가 비교적 효과가 덜한 편이다.

결 론

폐에 간질성 폐질환을 발생시킬 수 있는 교원성 질환으로는 피부경화증, 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 낭창(SLE), 피부근염, 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), mixed connective tissue disease 등이 있으며, 각각의 교원성 질환에 따라 다양한 형태의 간질성 폐질환이 나타날 수 있는데 병리소견으로는 usual interstitial pneumonia (UIP), desquamative interstitial pneumonia (DIP), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), lymphoid interstitial pneumonia (LIP), bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP), bronchiolitis, diffuse alveolar damage (DAD) 등이 대표적으로 나타난다.

임상 양상, 예후, 치료 반응은 동반된 간질성 폐질환의 병리적 소견과 기저의 교원성 질환(collagen vascular disease)이 무엇이나에 따라 다양하게 나타나지만 일반적으로 특발성 간질성 폐질환(idiopathic interstitial lung disease)에 의한 폐병변보다 치료에 대한 반응과 예후가 비교적 좋은편이다.

참고문헌

1. Marten K, Dicken V, Kneitz C, Hohmann M, Kenn W, Hahn D, Engelke C. Intrstitial lung disease associated with collagen vascular disorders:disease quantification using a computer-aided diagnosis tool. *Eur Radiol* 2008; 11: 1.
2. Kim DS, Yoo B, Lee JS, Kim EK, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Colby TV, Kitaichi M. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 121-127.
3. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kuon OJ, Han J. Interstitial Lung Diseases Associated with Collagen Vascular Diseases: Radiologic and Histopathologic Findings. *Radio Graphics* 2002; 22: S151-S165.
4. Oguz Uzun, Tekin Akpolat, Levent Erkan, Pulmonary Vasculitis in Behcet disease: A Cumulative Analysis 2005; 127: 2243-2253.
5. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Diffuse Alveolar Damage: Uncommon Manifestation of Pulmonary Involvement in Patients With Connective Tissue Diseases. 2006; 130: 553-558.
6. Kang EH, Lee EB, Shin KC, Im CH, Chung DH, Han SK, Song YW. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis, *Rheumatology* 2005; 44: 1282-1286.
7. F.Figen Ayhan-Ardie, Ozgur Oken, Z.Rezan Yorgancioglu, Nilgun Ustun, F.Dilek Gokharman, Pulmonary involvement in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without respiratory symptoms, *Clin Rheumatol* 2006; 25: 213-218.
8. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases, *Eur Respir J* 2001; 18: S32, 69s-80s.
9. Suda T, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Naito T, Hashimoto D, Sato J, Toyoshima M, Hashizume H, Chida K. Interstitial lung diseases associated with amyopathic dermatomyositis, *Eur Respir J* 2006; 28: 1005-1012.
10. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, Galuska L, Csipo I, Vègh J, Garai I, Szegedi G. Rheumatology. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD), *Rheumatology* 2005; 44: 656-661.
11. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, du Bois RM. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1229-1236.
12. Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, Haslam PL, Corrin B, Addis BJ, Lawrence R, Millar AB, Black CM, Turner-Warwick M. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar

- lavage and 99mTc-DTPA clearance. *Respir Med* 1989; 83: 403-414.
13. Bouros DE, Polychronopoulos V, Conron M, Black CM, Nicholson A, duBois RM. Histopathologic subgroups in patients with fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 1999; 14: 30(s), 272S.
 14. Wallaert B, Aerts C, Bart F, Hatron PY, Dracon M, Tonnel AB, Voisin C. Alveolar macrophage dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 293-297.
 15. Wallaert B, Hatron PY, Grosbois JM, Tonnel AB, Devulder B, Voisin C. Subclinical pulmonary involvement in collagen vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. Relationship between alveolitis and subsequent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 574-580.
 16. White B, Wigley F, Wise R, Bleeker E. Expression of chemokines interleukin-8 (IL-8), RANTES, and macrophage inhibitory factor-1 (MIP-1) in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Rheum* 1994; 37: S263.
 17. Rennard SI, Bitterman PB, Ozaki T, Rom WN, Crystal RG. Colchicine suppresses the release of fibroblast growth factors from alveolar macrophages in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 181-185.
 18. DeClerck LS, Dequeker J, Francx L, Demedts M. D-Penicillamine therapy and interstitial lung disease in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 643-650.
 19. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and lowdose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 838-844.
 20. Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, Danovitch G, Hawkins R, Ippoliti A, Paulus HE. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a fortyeight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 75-83.
 21. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:770-777.
 22. McDonagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C. High resolution computed tomography of the lungs in patients with RA and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 118-122.
 23. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Human Pathol* 1985; 16: 700-706.
 24. Gosset P, Perez T, Lassalle P, Duquesnoy B, Farre JM, Tonnel AB, Capron A. Increased TNF- α secretion by alveolar macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 593-597.
 25. Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152-158.
 26. Rolla G, Brussino L, Bertero MT, Colagrande P, Converso M, Bucca C, Polizzi S, Caligaris-Cappio F. Increased nitric oxide in exhaled air of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 1066-1071.
 27. Holgate ST, Glass DN, Haslam P, Maini RN, Turner-Warwick M. Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus: A clinical and immunological study. *Clin Exp Immunol* 1976; 24: 385-395.
 28. Mino M, Noma S, Taguchi Y, Tomii K, Kohri Y, Oida K. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis: sequential evaluation with CT. *AJR* 1997; 169: 83-87.
 29. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairala RA, Barbas JV, Saldiva PHN, de Carvalho CRR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: clinical pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 15: 794-799.
 30. Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Chest* 1995;108: 316-319.



Peer Reviewers Commentary

최근 우리나라에서도 교원성 질환의 빈도가 증가함에 따라 이에 합병되는 간질성 폐질환의 빈도 또한 증가 추세에 있어 임상 의사들의 관심이 증가하고 있다. 본 논문은 이러한 시점에서 이들 질환에서 나타나는 다양한 간질성 폐질환에 대한 병태 생리, 임상적 특징과 치료에 대해 광범위한 내용을 적절하게 기술하고 있다. 교원성 질환에서 간질성 폐질환의 합병은 주요 사망 원인 중 하나이며, 치료 약제의 부재 및 치료 성적의 부진 등으로 임상 의사로부터 관심을 받지 못했지만, 최근 CT의 발달로 교원성 질환에서 폐합병증의 조기진단이 가능하며, 적극적인 면역억제제의 사용에 따른 임상 경과의 호전 등이 보고되면서 관심이 높아지고 있는 실정이다. 하지만 교원성 질환에서 임상적으로 중요한 간질성 폐질환의 빈도, 진단에서의 폐조직 검사의 역할, 폐합병증의 진단 방법 및 적절한 치료 방법 등이 구체적으로 확립되어 있지 않고 치료 효과를 입증할 만한 대조 연구가 적은 실정이어서 향후 신뢰있는 전향적 연구가 필요함을 인식하여야 하겠다.

[정리: 편집위원회]