

## 결체 조직 질환에서 조직학적으로 확진된 통상성 간질성 폐렴과 비특이성 간질성 폐렴의 임상상과 흉부 HRCT 소견의 비교 및 방사선학적 변화와 임상적 지표와의 연관성

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실, 진단병리학교실\*, 영상의학과교실\*\*,  
성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 내과학교실\*\*\*

안중경 · 고은미 · 이유선\*\*\* · 차훈석 · 정만표 · 한정호\* · 오대근\*\* · 이경수\*\*

= Abstract =

### HRCT Findings and Clinical Features in Non-specific and Usual Interstitial Pneumonia with Connective Tissue Diseases

Joong Kyong Ahn, M.D., Eun-Mi Koh, M.D., You Sun Lee, M.D.\*\*\*, Hoon-Suk Cha, M.D.,  
Man Pyo Chung, M.D., Jungho Han, M.D.\*, Dae Kun Oh, M.D.\*\*\*, Kyung Soo Lee M.D.\*\*

*Departments of Medicine, Diagnostic Pathology\*, and Radiology\*\*, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Department of Internal Medicine, Masan  
Samsung Medical Center\*\*\*, Sungkyunkwan University School of Medicine, Masan, Korea*

**Objective:** The purpose of this study is to assess the clinical characteristics and the serial changes of high resolution CT (HRCT) findings and to correlate those with the results of clinical parameters in biopsy proven nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) and usual interstitial pneumonia (UIP) with connective tissue diseases (CTD).

**Methods:** Retrospective analysis was made of forty patients with CTD diagnosed of NSIP and UIP from a single tertiary hospital between January 1996 and February 2006.

**Results:** UIP was common in rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and Sjogren's syndrome, while NSIP was frequent in polymyositis/dermatomyositis. No significant difference was found in the clinical characteristics of patients with NSIP and UIP. In initial HRCT findings, extents of honeycombing and reticulation pattern were significantly more in UIP-CTD than in NSIP-CTD.

< 접수일 : 2007년 3월 8일, 심사통과일 : 2007년 4월 30일 >

※통신저자 : 고 은 미

서울시 강남구 일원동 50번지

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

Tel : 02) 3410-3439, Fax : 02) 3410-3849, E-mail : eunmi.koh@samsung.com

In bronchoalveolar lavage (BAL) results, proportion of alveolar macrophages was significantly higher in NSIP-CTD than in UIP-CTD. In NSIP-CTD, significant increment in the extent of reticulation and honeycombing was noted in the serial HRCT findings despite the aggressive treatment. Significant correlation was found between leukocytosis and honeycombing change in NSIP-CTD. Despite no significant difference of survival between two groups, patients with UIP-CTD seem to have a higher mortality than those with NSIP-CTD.

**Conclusion:** It is suggested that chest HRCT and BAL fluid analysis may be helpful in the differential diagnosis of NSIP- and UIP-CTD and leukocytosis in initial blood test might be predictive of honeycombing progression in NSIP-CTD. Further study will be required to compare with the prognosis of NSIP- and UIP-CTD.

**Key Words:** Usual interstitial pneumonia, Nonspecific interstitial pneumonia, Connective tissue disease, Chest CT, Biopsy

## 서 론

간질성 폐렴은 폐간질(interstitium)을 주로 침범하며 결체 조직 질환에서 발현되는 증상의 하나로 결체 조직 질환 환자의 이환 및 사망을 결정짓는 중요한 원인으로 알려져 있다 (1,2).

2002년 미국-유럽 흉부 학회의 제안에 의해 간질성 폐렴이 새롭게 분류되었는데, 이 중 특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)이 가장 흔하며 병리학적으로는 통상성 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)으로 진단된다. 비특이성 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)은 임상적 특징이 IPF와 비슷하나 치료 반응 및 예후가 매우 달라 감별 진단이 중요하다 (3,4).

최근 결체조직질환과 동반된 간질성 폐렴 환자들의 임상적 특징이나 예후에 관한 연구들이 보고되고 있다. 전신성 경화증(progressive systemic sclerosis)이나 피부근염(dermatomyositis), 다발성 근염(poly-myositis)에 동반되는 간질성 폐렴인 경우에는 특발성 간질성 폐렴보다 예후가 좋다는 결과를 보여주었는데 (4,5), 그 이유는 결체조직질환과 동반되는 간질성 폐렴이 주로 NSIP로 진단되는 경우가 많다는 것을 근거로 한다. 그러나 결체조직질환과 동반된 간질성 폐렴을 조직학적으로 확인한 환자들을 대상으로 예후를 비교한 연구에서는 NSIP와 UIP의 생존율이 서로 다르지 않았다고 보고된 바 있어 (6,7), 현재까지 결체조직질환과 동반된 간질성 폐렴의 임상적 특징이나 예후에 관해 논란이 있는 실정

이다.

간질성 폐렴은 임상 소견과 청진, 흉부 X-선 촬영, 폐기능 검사, 기관지 폐포 세척액 검사(bronchoalveolar lavage, BAL), 흉부 고해상도 컴퓨터 촬영(high resolution computed tomography, HRCT)이 진단에 유용하게 이용되고 있다. 특히 흉부 HRCT는 다른 검사들보다 정확한 진단이 가능하며, 특징적인 HRCT 소견이 간질성 폐렴의 예후와 연관성이 있다고 알려진 바 있어 (8,9), 결체조직질환과 동반된 간질성 폐렴 환자들의 조기 진단이나 폐합병증의 진행 경과를 파악하는 데 도움이 된다.

본 연구에서는 결체조직질환에 동반된, 조직학적으로 NSIP와 UIP로 확진된 환자들을 대상으로 임상적 특징과 흉부 HRCT의 소견을 비교, 폐기능 검사 등의 임상적 검사 결과와의 연관성 그리고 예후를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

1996년 1월부터 2006년 2월까지 본원에서 결체 조직 질환에 동반된 간질성 폐렴으로 진단받은 환자 중 개흉 또는 흉강경을 통한 폐 조직 검사로 UIP와 NSIP가 확진된 40명을 대상으로 후향적 조사를 하였다. UIP는 22명(55%)이었고, NSIP로 진단된 환자는 18명(45%)이었다. 40명의 모든 환자들은 미국류마티스학회가 정한 각각의 진단 기준에 부합하였으며 (10-14), 각 환자의 임상 정보는 의무기록을 통해 확인하였다. 성별과 연령, 흡연력, 동반된

임상 증상과 기간, 치료 방법, 검사실 소견, 폐기능 검사, BAL 검사, 흉부 HRCT 소견 등의 자료들을 조사하였다. 생존 여부와 사망 원인은 의무 기록과 전화 인터뷰를 통해 확인하였다. 혈액학적 검사와 폐기능 검사는 폐조직 검사 당시에 가장 인접한 이전의 검사를 이용하였다. 폐기능 검사는 SensorMedics사 (Yorba Linda, CA)의 폐기능 검사기기를 이용하여 측정하였다. BAL은 흉부 HRCT 소견 중 간유리 음영이 주로 관찰되는 곳에서 시행하였고 병변이 국한되어 있지 않은 경우에는 우중엽이나 설상엽에서 시행하였다. Flow cytometry를 이용하여 총백혈구수, 백혈구 감별(differential cell count) 및 림프구의 CD4/CD8의 비율을 구하였다 (15). 수술적 폐생검은 흉부 방사선과 전문의와 상의하여 생검 부위를 정하였고, 심하게 섬유화가 진행되었거나 완전히 정상으로 보이는 부위는 피하면서 중등도로 이상이 있는 부위의 적어도 2군데 이상에서 조직을 떼어내 부적절한 생검으로 인한 병리진단의 오류를 최소화하였다 (16). 조직학적 진단은 임상적, 방사선학적 소견을 전혀 모르는 진단 병리와 전문의가 기존의

진단 기준에 따라 재검토하였다 (17,18).

## 2. 흉부 고해상도 단층 촬영 결과

흉부 HRCT는 high speed advantage scanner (General Electric Medical System, Milwaukee, WI)를 이용하여 흡기말에 폐첨부부터 기저부까지 1 mm 두께로 10 mm의 간격의 thin-section CT 영상을 얻었다. 흉부 방사선과 전문의는 임상적 또는 병리학적인 진단을 모르는 상태에서 CT 영상을 분석하여 간유리 음영(ground-glass opacity)과 경화(consolidation), 벌집 모양 음영(honeycombing), 망상 음영(reticulation)으로 구분하였다 (19). 그리고, 각각의 이상 소견의 침범 범위를 전체 영상과 견주어 5% 단위로 점수화하여 기록하였다 (8).

## 3. 통계 분석

범주형 자료는 Chi-제곱 검정과 Fisher's exact test를, 연속형 자료는 독립 표본 t-검정과 Wilcoxon signed ranks test를 실시하였으며 상관 관계 분석은 Spearman's rho correlation, 생존 분석은 Kaplan-Meier

**Table 1.** Baseline characteristics of patients with UIP and NSIP with connective tissue diseases

	CTD-NSIP (n=18)	CTD-UIP (n=22)	p-value
Sex, female	14 (77.8)	21 (95.5)	0.155
Age, years (mean±SD)	47.5±12.7	52.2±13.1	0.260
Never-smoker	14 (77.8)	20 (90.9)	0.381
Signs			
Crackle	15 (83.3)	19 (86.4)	1.000
Clubbing	3 (17.6)	5 (23.8)	0.709
Time of ILD diagnosis (Dx)			
Concomitant with CTD Dx (%)	9 (50.0)	5 (22.7)	
After CTD Dx	5 (28.0)	6 (36.3)	
Before CTD Dx	4 (22.0)	11 (50.0)	
Treatment modalities			
Corticosteroid	2 (11.1)	4 (18.2)	
Corticosteroid+cytotoxic drug	13 (72.2)	8 (36.4)	
No treatment	3 (16.7)	10 (45.5)	
Cumulative dose for ILD treatments			
Corticosteroid (gram)	4.68±4.58	1.42±2.43	0.014
Cyclophosphamide (gram)	9.67±14.52	5.69±12.29	0.361
Azathioprine (gram)	14.06±25.65	2.03±7.38	0.084

Unless otherwise indicated, values are frequency (percentage) or mean±standard deviation (SD). UIP: usual interstitial pneumonia, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, CTD: connective tissue disease, ILD: interstitial lung disease, Dx: diagnosis

분석을 시행하였다. p값은 0.05 미만인 경우에 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다. 통계 분석은 Window용 SPSS 프로그램(version 10.0, Chicago, IL)을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특징

결체 조직 질환과 동반된 UIP군과 NSIP군의 연령과 성별, 흡연력, 증상 등의 기본적인 임상 특징은 두 군간 서로 차이가 없었다(표 1). 간질성 폐렴이 결체조직질환보다 먼저 진단된 경우는 15명(37.5%)이었다. NSIP 환자의 83%, UIP 환자의 55%가 부신피질호르몬이나 면역억제치료를 받았으며, NSIP군의 부신피질호르몬 누적 투여 용량이 UIP군

보다 많았으며( $p=0.014$ ), 또한 azathioprine은 NSIP군에 많이 투여되는 경향이 관찰되었다( $p=0.084$ ) (표 1). 자료를 제시하지는 않았지만, 결체조직 질환의 치료 목적으로 사용한 부신피질 호르몬 투여량은 각 군간에 유의한 차이가 없었다.

두 군간의 일반 혈액 검사와 동맥혈 산소분압 검사는 서로 차이가 없었다. 항핵항체 역가는 NSIP군과 UIP군에서 각각 61%, 59.1%의 양성률을 보였으며 류마티스 인자가 두 군에서 매우 높게 측정되었다. 그러나 두 군간에 이런 자가 항체의 양성률이나 역가의 차이는 관찰되지 않았다. 또한 기저 폐 기능 검사 결과에서도 서로 유의한 차이가 없었다(표 2). BAL 결과를 비교하였을 때, UIP군의 폐포성 대식 세포 비율이 NSIP군보다 높은 결과를 보였( $p=0.050$ ). NSIP군의 다형 백혈구 비율이 보다 높은

**Table 2.** Laboratory findings of patients with biopsy-proven UIP and NSIP in connective tissue disease

	No. pts examined	CTD-NSIP	CTD-UIP	p-value
WBC ( $\mu$ L)	40	7,498 $\pm$ 3,069	8,214 $\pm$ 3,509	0.502
ESR (mm/hr)	40	48.1 $\pm$ 25.4	42.5 $\pm$ 28.8	0.519
CRP (mg/dL)	40	1.76 $\pm$ 2.69	1.91 $\pm$ 3.21	0.881
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	25	77.68 $\pm$ 14.46	83.21 $\pm$ 16.11	0.378
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	25	36.75 $\pm$ 6.60	37.95 $\pm$ 4.12	0.586
LDH (IU/L)	27	801.66 $\pm$ 507.46	578.00 $\pm$ 211.38	0.153
ANA (%)	40	11 (61.1)	13 (59.1)	1.000
Rheumatoid factor	38	265.42 $\pm$ 819.91	218.59 $\pm$ 485.80	0.828
Anti-SSA (%) / Anti-SSB (%)	36	2 (12.5) / 2 (12.5)	3 (15.0) / 0 (0)	1.000 / 0.190
Anti-Jo-1	31	3 (23.1)	9 (50)	0.158
BAL fluid analysis	31			
Total cell count ( $\times 10^5$ /mL)		3.84 $\pm$ 5.28	2.14 $\pm$ 0.94	0.240
Alveolar macrophage (%)		62.03 $\pm$ 16.29	76.20 $\pm$ 22.5	0.050
Neutrophil (%)		16.41 $\pm$ 14.61	7.40 $\pm$ 10.61	0.061
Lymphocyte (%)		20.13 $\pm$ 17.31	11.48 $\pm$ 8.21	0.446
CD4/CD8 ratio		2.55 $\pm$ 3.61	1.99 $\pm$ 3.61	0.680
Pulmonary function test	39			
FEV1 (L/min)		1.96 $\pm$ 0.62	1.74 $\pm$ 0.55	0.244
FEV1 (%)		73.69 $\pm$ 18.63	74.68 $\pm$ 22.48	0.872
FVC (L/min)		2.38 $\pm$ 0.80	2.10 $\pm$ 0.65	0.244
FVC (%)		68.18 $\pm$ 19.56	69.09 $\pm$ 20.14	0.888
FEV1/FVC (%)		83.53 $\pm$ 7.34	82.86 $\pm$ 6.34	0.763

Unless otherwise indicated, values are frequency (percentage) or mean $\pm$ standard deviation (SD). Pts: patients, UIP: usual interstitial pneumonia, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, CTD: connective tissue diseases, WBC: white blood cell, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, LDH: lactate dehydrogenase, ANA: antinuclear antibody, BAL: bronchoalveolar lavage, FEV1: forced expiratory volume 1, FVC: forced vital capacity

경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다( $p=0.061$ ). 그리고 NSIP 환자군의 림프구 비율이 정상 범위보다 증가되어 있었다.

각각의 결체 조직 질환별로 분류하여 UIP와 NSIP로 진단된 경우를 조사하였다. 류마티스관절염

과 전신성 경화증에는 UIP가 흔히 동반되었고, 전신 홍반루푸스와 염증성 근병증에서는 NSIP가 흔하였다. 그리고, 쇼그렌씨 증후군과 비분화성 결체 조직 질환 환자는 모두 UIP로 진단되었다(표 3).

## 2. 흉부 고해상도 단층 촬영 소견의 변화와 임상적 지표와의 연관성

흉부 HRCT의 방사선학적 소견을 비교한 결과, 경화 소견과 간유리 음영이 관찰되는 빈도는 두 군 간 차이가 없었다. 그러나, 벌집 모양 음영과 망상 음영 소견이 UIP군에서 관찰되는 경우가 NSIP군에 비해 유의하게 많았다(표 4).

연속적으로 2번 이상 흉부 HRCT를 촬영한 환자들은 25명(UIP=10, NSIP=15)이었다. 이들의 흉부 HRCT 평균 추적 관찰 기간은 UIP군이 32.4 ( $\pm 19.5$ )개월, NSIP군이 21.4 ( $\pm 13.5$ )개월이었다( $p=0.106$ ). 연속적으로 시행한 흉부 HRCT의 소견의 변화를 비교한 결과, UIP에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았으나, NSIP는 벌집 모양 음영( $p=0.068$ )과 망상 음영( $p=0.024$ )의 정도가 유의하게 증가하였다(표 4).

NSIP군 환자들의 흉부 HRCT의 벌집 모양 음영 변화는 일반 혈액 검사의 백혈구 수치와 중등도의 양의 상관 관계를 보였다(표 5). 그 외에 자료를 제시하지는 않았지만 두 군에 있어 흉부HRCT 소견의 변화와 항핵항체 등의 검사소견과의 상관 관계 또한 관찰되지 않았다. 또한, 기저 BAL 분석 결과나 기저 폐기능 검사 수치와 관련성을 분석하였으나 의미있는 결과를 얻지 못했다(표 5).

**Table 3.** Pathologic diagnosis of NSIP and UIP with connective tissue disease

Connective tissue diseases	n	Biopsy-proven NSIP	Biopsy-proven UIP
		40	22 (55%)
Rheumatoid arthritis	5	1	4
Systemic sclerosis	10	2	8
Systemic lupus erythematosus	6	5	1
Inflammatory myopathy*	8	7	1
Mixed connective tissue disease	4	2	2
Sjogren's syndrome	3	0	3
Undifferentiated connective tissue disease	2	0	2
Overlap syndrome	2	1	1

\*Including polymyositis, dermatomyositis, focal myositis. Unless otherwise indicated, values are frequency. UIP: usual interstitial pneumonia, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia

**Table 4.** Extent of individual HRCT pattern on initial HRCT and Inter-scan change in HRCT pattern in patients with CTD-ILD

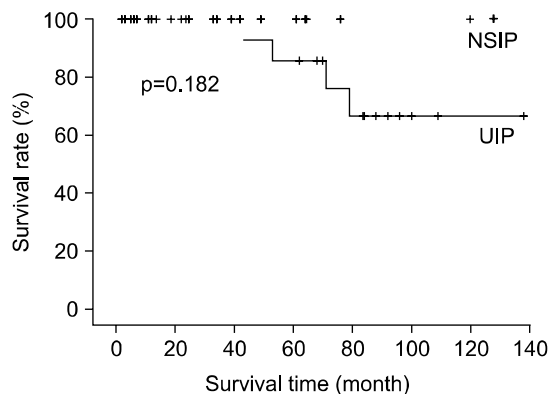
Pattern	Initial extent		p-value	Inter-scan change			p-value
	UIP	NSIP		UIP	p-value	NSIP	
GGO	16.0 $\pm$ 10.5	17.3 $\pm$ 12.1	0.779	-0.50 $\pm$ 11.89	0.932	0.94 $\pm$ 8.61	0.675
Consolidation	8.5 $\pm$ 12.0	11.3 $\pm$ 12.0	0.569	4.50 $\pm$ 17.55	0.581	-2.18 $\pm$ 7.30	0.107
Honeycombing	22.5 $\pm$ 19.0	2.7 $\pm$ 7.0	0.010	3.00 $\pm$ 18.29	0.351	5.63 $\pm$ 15.15	0.068
Reticulation	22.5 $\pm$ 11.8	13.0 $\pm$ 8.2	0.026	1.00 $\pm$ 8.76	0.705	4.68 $\pm$ 6.70	0.024

Unless otherwise indicated, values are frequency (percentage) or mean $\pm$ standard deviation (SD). p-value calculated by Wilcoxon signed ranks test. UIP: usual interstitial pneumonia, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, GGO: ground-glass opacity

**Table 5.** Relationship between initial PFT and inter-scan change of individual HRCT pattern in patients with CTD-ILD

	NSIP			
	G	C	H	R
Bronchoalveolar lavage				
Macrophage	-0.145	0.187	0.157	0.367
Neutrophil	0.159	0.069	-0.226	-0.038
lymphocytes	-0.198	-0.196	-0.065	0.402
Pulmonary function test				
FEV1 (L/min)	-0.139	0.102	0.363	0.359
FVC (L/min)	0.046	0.076	0.523	0.375
Laboratory data				
WBC (/ $\mu$ L)	0.119	0.089	0.596*	-0.087
ESR (mm/hr)	-0.298	0.175	0.105	-0.373
CRP (mg/dL)	0.320	0.037	0.272	-0.328

\* $p < 0.05$ , coefficient variable (r) calculated by Spearman's rho correlation. PFT: pulmonary function test, HRCT: high resolution computed tomography, CTD: connective tissue disease, ILD: interstitial lung disease, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, G: interval change of ground glass opacity, C: interval change of consolidation, H: interval change of honeycombing, R: interval change of reticulation, FEV1: forced expiratory volume in 1 sec, FVC: forced vital capacity, WBC: white blood cell, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein



**Fig. 1.** Comparison of survival between NSIP and UIP patients with connective tissue diseases (CTD).

### 3. 결체 조직 질환이 동반된 간질성 폐렴에서 사망 원인

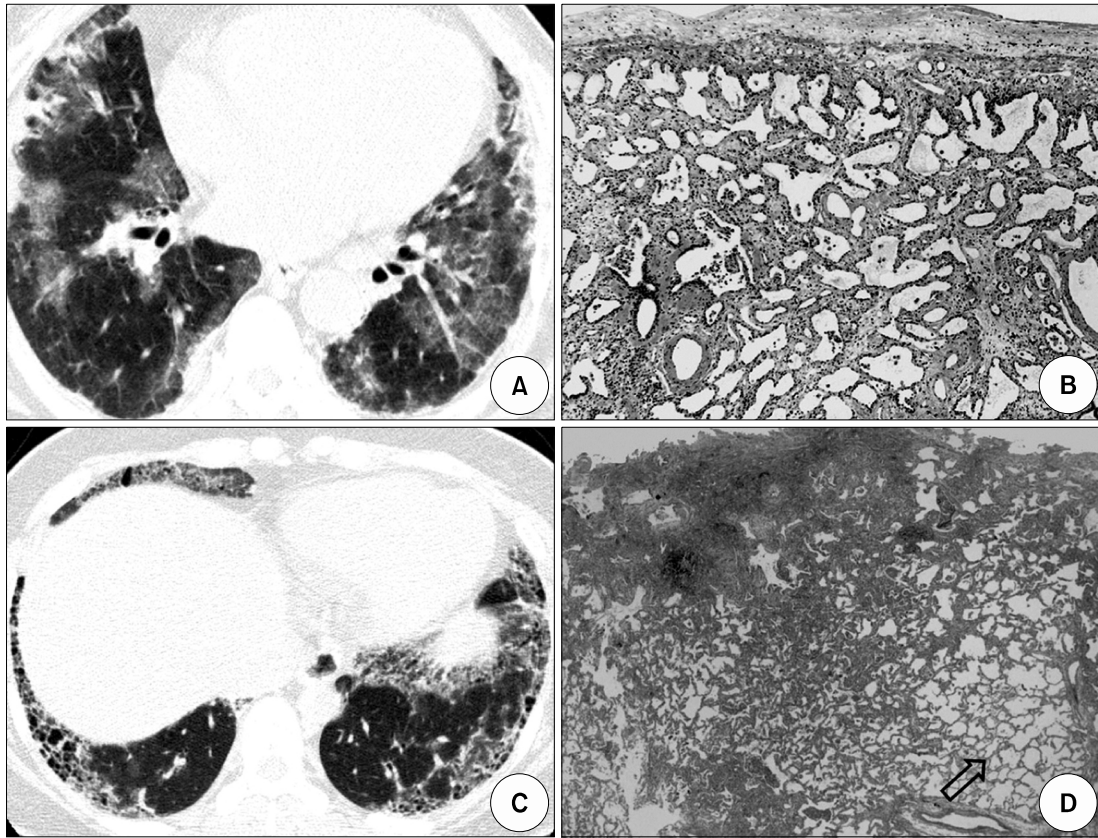
NSIP와 UIP군의 평균 추적 관찰 기간은 각각  $49.8 \pm 40.0$ 개월,  $58 \pm 38.4$ 개월이며 사망 유무를 알 수 없었던 UIP 환자 2명을 제외한 38명의 환자 중에서 사망 환자는 7예(18.4%, NSIP 1예, UIP 6예)가 있었

다. 사망한 예는 UIP군에서 더 많았으나 NSIP와 UIP 두 군간의 생존율은 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.182$ ) (그림 1). 사망 원인이 확인된 4예 모두 UIP 환자로서 사망 원인은 UIP 진행에 의한 호흡 부전 및 중증도의 폐고혈압에 의한 사망이 각각 1예, 폐암 1예 그리고 세균성 폐렴으로 인한 사망이 1예였다. 각 결체 조직 질환에 따라 보았을 때, 루푸스 2예, 류마티스관절염 2예, 전신성 경화증 2예 그리고 중복 증후군 1예였다.

## 고 찰

본 연구는 여러 종류의 결체조직질환 환자에 동반된 간질성 폐렴 환자들을 대상으로 조직학적으로 UIP와 NSIP가 확진된 환자들의 임상상을 비교한 국내의 첫 번째 연구이다. 저자들은 두 질환을 대상으로 임상 소견과 BAL 분석 결과, 폐기능 및 흉부 HRCT 소견을 조사하여 서로 감별할 수 있는 임상적 특징을 찾고자 하였다. 또한 HRCT 소견의 변화와 상관 관계가 있는 검사실 소견을 분석하고 두 군의 생존율을 비교하였다.

그림 2는 결체조직질환에 동반된 UIP와 NSIP 환



**Fig. 2.** Typical HRCT and histologic features of NSIP (A, B) and UIP (C, D) associated with connective tissue diseases (A) Patchy areas of consolidation and wide spread ground-glass attenuation are seen in both subpleural lungs. (B) Histology shows interstitial fibrosis with inflammatory cells infiltration and temporal uniformity without fibrous foci (H&E  $\times 200$ ). (C) HRCT scan shows honeycombing change, irregular line and ground glass opacity in the subpleural area of both lungs. (D) Histology shows irregular interstitial fibrosis and inflammation in subpleural area with patch lymphoid follicles containing germinal center, alternating with relatively normal lung parenchyma (arrow)(H&E  $\times 100$ ).

자의 전형적인 흉부 HRCT 소견과 조직학적 소견이다. 결체 조직 질환에 동반된 UIP군과 NSIP군을 구분할 수 있는 임상상의 차이는 없었으나, 두 군 모두 여자가 압도적으로 많았다. IPF에서 남자가 2배 정도 더 많다는 것을 고려하면, 이는 결체 조직 질환에 동반된 UIP가 IPF와 구별되는 특징이다 (20,21). 본 연구 결과 NSIP군의 BAL 세포 비율 중 폐포성 대식 세포 비율이 UIP군에 비해 유의하게 낮았으며 다형 백혈구 비율이 증가하였다. NSIP군의 림프구 비율은 정상 범위보다 증가되어 있었으나 UIP군과 유의한 차이는 관찰되지 않았다. BAL의

세포 비율 결과가 간질성 폐렴의 감별 진단과 예후에 도움이 되지 않는다는 보고도 있으나 (22,23) 미국 흉부 학회의 특발성 IPF의 임상적 진단 기준은 림프구 증가 소견이 보이면 NSIP와 같은 질환을 먼저 의심할 것을 권고하였다 (24). 또한 BAL 결과에서 림프구가 증가되어 있으면 NSIP의 특징적 소견이라고 보고하였다 (21,25). 본 연구는 NSIP와 UIP의 감별 진단에 림프구 증가 소견보다는 폐포성 대식 세포 비율과 다형 백혈구의 비율이 좀 더 유용한 소견임을 알 수 있었다. 이전의 보고와 다른 이유 중의 하나는 과거 대부분의 연구가 조직학적 확

진이 아닌 임상적, 방사학적으로 의심이 되는 환자를 모두 포함하였기 때문으로 생각된다.

결체조직질환에서 NSIP는 UIP보다 많은 것으로 알려져 있지만 본 연구에서는 비슷한 빈도로 관찰되었다 (3,4). UIP는 류마티스관절염, 전신성 경화증, 염증성 근병증에서 흔한 것으로 보고되었다 (26-28). 본 연구에서도 류마티스관절염과 전신성 경화증에서 UIP가 흔한 것으로 관찰되었다. 그러나, 염증성 근병증에서는 2002년 이전의 결과에서는 UIP가 흔하였지만 (28) 최근 새로운 분류 기준에 근거한 경우, 본 연구처럼 NSIP가 흔하였다 (3,17). 이처럼 각 결체 조직 질환에서의 NSIP와 UIP의 빈도에 대한 본 연구 결과는 비교적 이전 연구들과 비슷하였다. 쇼그렌씨 증후군은 다른 연구에서 NSIP가 흔하였지만 본 연구에서는 3예 모두에서 UIP였다 (3,29).

본 연구에서 UIP의 HRCT 소견은 벌집 모양 음영과 망상 음영이, NSIP에서는 간유리 음영이 가장 흔한 소견이었다. 벌집 모양 음영과 망상 음영은 UIP와 NSIP군에서 유의한 차이를 보여, 결체 조직 질환에서의 UIP 진단에 도움이 될 것으로 생각된다. 이전 연구에서도 HRCT에서 벌집 모양 음영과 전인성 기관지 확장(traction bronchiectasis)이 관찰되면 민감도 90%, 특이도 86%로 UIP를 진단할 수 있다고 하였다 (30). 하지만, NSIP는 HRCT 소견으로 판단하였을 때 진단율은 단지 41%에 불과하다 (31). Hartman 등의 보고에 따르면 조직학적으로 확진된 NSIP의 71%에서 HRCT 소견이 UIP나 다른 폐질환에 더 가까운 소견이었다 (32). 따라서, 임상적 및 방사선학적 소견에 근거한 NSIP의 진단은 신중해야 하며 현재까지의 보고에 따르면 NSIP와 UIP의 생존율은 뚜렷한 차이를 보이기 때문에 조직학적으로 확진하려는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

연속적으로 UIP군의 흉부 HRCT 소견을 관찰하였을 때, 병변이 악화되거나 호전되지 않았다. NSIP군의 흉부 HRCT 소견은 벌집 모양 음영과 망상 음영이 증가하였다. 일반적으로 BAL 세포 분석에서 다형 백혈구 비율이 10% 이상을 차지하는 경우 약물 치료에 반응하지 않으며 질환이 악화되는 것으로 알려져 있다 (33,34). 본 연구에 포함된 NSIP군이 UIP군에 비해 BAL 세포 분석에서 평균 다형 백

혈구 비율이 16.4%로 높았기 때문에 흉부 HRCT의 섬유화 소견이 증가할 것으로 예측하였고, 실제로도 비슷한 결과가 관찰되었다. 그러나, 두 군의 마지막 흉부 HRCT 소견은 NSIP군에서 벌집 모양 음영과 망상 음영이 증가하기는 하였으나, 이 병변에 의한 침범 정도는 UIP군에 비해서 통계학적으로 유의하게 적었다. 이런 결과는 BAL 검사에서 활성도가 높은 경우 질병의 진행을 억제하기 위해 적극적인 치료를 해야 한다는 이전 보고와 일치하는 결과이다 (35). 또한, 우리는 BAL 결과의 다형 백혈구 비율이 NSIP군에서 HRCT 소견의 악화를 예측할 수 있을 것으로 가정하였지만 다형 백혈구 비율을 포함한 다른 BAL 세포 분석 결과에서 흉부 HRCT 소견의 변화를 예측할 수 있는 지표는 없었다. BAL 결과가 간질성 폐렴의 예후 예측 인자가 될 수 있는지에 대해서는 여전히 논란이 되고 있어 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다 (22,34,36).

우리는 NSIP군의 HRCT 소견의 변화와 상관 관계를 갖는 또 다른 지표를 찾고자 하였다. 그 결과 수술적 생검을 시행하기 전 일반 혈액 검사에서 백혈구 증가는 벌집 모양 음영의 증가와 관련이 있었다. 하지만, ESR, CRP와 같은 급성 염증성 반응물 질과의 관련성을 찾을 수 없었고, 한 시점의 검사이므로 이를 임상적으로 이용하기에는 제한점이 있을 것으로 생각된다. 일초간 노력성 호기량 및 노력성 폐활량이 HRCT 소견의 변화와 연관성을 갖는 지를 분석한 결과, 어떤 관련성도 찾을 수 없었다. 다른 연구를 보면, 류마티스 관절염과 전신성 경화증 환자에서 폐확산능이 HRCT 소견의 악화를 예측할 수 있다고 하였다 (5,36). 염증성 근병증이 동반된 간질성 폐렴에서는 노력성 폐활량과 폐확산능이, 쇼그렌씨 증후군에서는 폐확산능이 폐병변의 악화를 예측할 수 있다고 하였다 (37,38). 본 연구에서 폐확산능 검사를 시행하지 않은 환자들이 많았기 때문에 연관성을 분석할 수 없었다. 현재까지는 폐확산능이 비교적 HRCT 소견의 변화와 관련이 있을 것으로 생각되지만, 많은 연구들은 이에 대해 일관된 결과를 보이지 않고 있다. 이것은 본 연구를 포함한 상당수의 연구들이 후향적 연구이며 여러 종류의 간질성 폐렴이 포함되었기 때문일 가능성이 있다. 또한 결체 조직 질환에 다른 다양한 임



상경과와 이에 따른 사용 약제의 영향도 있을 것으로 생각된다.

사망 유무를 알 수 없었던 UIP 환자 2명을 제외한 38명의 환자 중에서 사망 환자는 7예(18.4%)가 있었으며 UIP 군에서 더 많이 사망하였다. 별집 모양의 정도가 질병의 생존 기간 상관 관계가 있다는 이전의 보고와 같이 (9,23,31,39) 본 연구에서도 UIP 군은 초기에 별집 모양 음영이 NSIP군보다 유의하게 많았기 때문에 UIP군에서 더 많은 사망은 당연한 결과로 생각되었다. 그러나, 예상과 달리 두 군간의 생존율은 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 본 연구의 UIP군의 사망 환자수가 분명히 NSIP군보다 많았다는 점과 대상 환자수가 적고 추적 관찰기간이 짧았다는 점을 고려한다면 UIP군과 NSIP군의 생존율은 차이가 없다는 결론은 내리는 것은 무리가 있을 것으로 생각된다. 그리고 본 연구는 후향적 연구라는 제한점과 조직 검사를 시행한 환자를 대상으로 하였으므로 선택 편견(selection bias)도 고려해야 할 것으로 생각된다.

요약하면, 본 연구 결과는 류마티스 관절염과 전신성 경화증, 쇼그렌씨 증후군의 경우 UIP가 흔히 동반되었고 염증성 근병증에서는 NSIP로 확인된 예가 많았다. UIP군에서 흉부 HRCT 소견 중 별집 모양 음영과 BAL 세포 분율 중의 높은 폐포성 대식세포의 비율은 NSIP군과 구분되는 소견이었다. NSIP군의 별집 모양 음영의 분포와 백혈구 수는 양의 상관 관계를 보였다. UIP와 NSIP가 동반된 결체 조직 질환 환자들의 생존율에 유의한 차이를 보이지 않았으나 UIP군의 환자들이 NSIP군보다 더 많이 사망하는 경향을 보였다.

## 결 론

결체 조직 질환에서 조직학적으로 확진된 NSIP와 UIP는 BAL 세포 분율과 흉부 HRCT 소견에서 유의한 차이가 관찰되었으며, 이는 결체 조직 질환에서 동반된 UIP와 NSIP의 감별 진단에 도움이 될 수 있으리라 생각된다. 그리고 흉부 HRCT의 진행은 폐생검 시행 전 일반 혈액 검사의 백혈구 수치와 연관성을 보였다. 향후 결체 조직 질환에 동반된 NSIP와 UIP의 예후에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. Clin Chest Med 2004;25:549-59.
- 2) Lynch JP 3rd, Hunninghake GW. Pulmonary complications of collagen vascular disease. Annu Rev Med 1992;43:17-35.
- 3) Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakopoulou A, du Bois RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. Histopathology 2004;44:585-96.
- 4) Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. Radiographics 2002;22:S151-65.
- 5) Kim EA, Johkoh T, Lee KS, Ichikado K, Koh E-M, Kim TS, et al. Interstitial pneumonia in progressive systemic sclerosis: serial high-resolution CT findings with functional correlation. J Comput Assist Tomogr 2001;25:757-63.
- 6) Nakamura Y, Chida K, Suda T, Hayakawa H, Iwata M, Imokawa S, et al. Nonspecific interstitial pneumonia in collagen vascular diseases: comparison of the clinical characteristics and prognostic significance with usual interstitial pneumonia. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2003;20:235-41.
- 7) Kocheril SV, Appleton BE, Somers EC, Kazerooni EA, Flaherty KR, Martinez FJ, et al. Comparison of disease progression and mortality of connective tissue disease-related interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia. Arthritis Rheum 2005; 53:549-57.
- 8) Sreaton NJ, Hiorns MP, Lee KS, Franquet T, Johkoh T, Fujimoto K, et al. Serial high resolution CT in non-specific interstitial pneumonia: prognostic value of the initial pattern. Clin Radiol 2005;60:96-104.
- 9) Jeong YJ, Lee KS, Muller NL, Chung MP, Chung MJ, Han J, et al. Usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia: serial thin-section CT findings correlated with pulmonary function. Korean J Radiol 2005;6:143-52.
- 10) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classi-

- fication of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- 11) Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
- 12) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
- 13) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
- 14) Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7.
- 15) An CH, Chung MP, Suh GY, Kang SJ, Kang KW, Ahn JW, et al. Clinical differential diagnosis of usual interstitial pneumonia from nonspecific interstitial pneumonia. *Tuberc Respir Dis* 2000;48:932-43.
- 16) Kang EH, Chung MP, Kang SJ, An CH, Ahn JW, Han JH, et al. Clinical features and treatment response in 18 cases with idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Tuberc Respir Dis* 2000;48:530-41.
- 17) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- 18) Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136-47.
- 19) Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996;200:327-31.
- 20) Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.
- 21) 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* 1998;12:1010-9.
- 22) Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003;22:239-44.
- 23) Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:450-4.
- 24) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
- 25) Park CS, Jeon JW, Park SW, Lim GI, Jeong SH, Uh ST, et al. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: clinical manifestations, histologic and radiologic features. *Korean J Intern Med* 1996;11:122-32.
- 26) Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005;127:2019-27.
- 27) Harrison NK, Myers AR, Corrin B, Soosay G, Dewar A, Black CM, et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:706-13.
- 28) Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, Colby TV. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:727-33.
- 29) Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:632-8.
- 30) Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:275-83.
- 31) Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003;58:143-8.
- 32) Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby TV, Myers JL, Tazelaar HD, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 2000;217:701-5.
- 33) Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 3rd ed. p. 315,

- New York, Mosby, 2003.
- 34) Meyer KC. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25: 637-49.
- 35) Xaubet A, Agusti C, Luburich P, Roca J, Monton C, Ayuso MC, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:431-6.
- 36) Biederer J, Schnabel A, Muhle C, Gross WL, Heller M, Reuter M. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2004;14:272-80.
- 37) Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y, Nakajima Y, Takeda A, Fukushima Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest* 2003;123:1096-103.
- 38) Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA. Thin-section chest CT findings of primary Sjogren's syndrome: correlation with pulmonary function. *Eur Radiol* 2002;12:1504-11.
- 39) Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP 3rd, Gross BH, Cascade PN, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1063-72.
-