

간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자의 예후 결정 인자

이화정^{1,2} · 최한나¹ · 김시혜¹ · 김지현^{1,2} · 박성훈^{1,2} · 김성규^{1,2} · 현대성¹ · 정경재³ · 배지숙⁴ · 최정윤^{1,2}

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 관절염 연구소², 영상의학교실³, 예방의학교실⁴

Prognostic Factors of the RA Patients with ILD

Hwajeong Lee^{1,2}, Han Na Choi¹, Si Hye Kim¹, Ji Hun Kim^{1,2}, Sung-Hoon Park^{1,2}, Seong-Kyu Kim^{1,2},
Dae Sung Hyun¹, Kyung-Jae Jung³, Jisuk Bae⁴, Jung-Yoon Choe^{1,2}

Department of Internal Medicine¹, Arthritis and Autoimmunity Research Center², Departments of Radiology³,
Preventive Medicine⁴, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Objective. Interstitial lung disease (ILD) is a common pulmonary manifestation of rheumatoid arthritis (RA), and an important cause of morbidity and mortality in RA. We compared demographic and clinical characteristics of usual interstitial pneumonia (UIP) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) patterns in RA patients and determined the prognostic factors that influence the survival of RA-ILD patients.

Methods. 51 enrolled RA patients (male n=21, female n=30) with ILD underwent HRCT. We categorized ILD into two groups, as the UIP pattern and the NSIP pattern, using HRCT. HRCT scans were scored to investigate the extent of the ILD. We divided the extent of the interstitial lung disease into 4 groups 1~14%, 15~19%, 20~24%, >25%.

Results. There were no significant differences between the UIP and NSIP pattern in the clinical characteristics, except for age at the time of the study (RA-NSIP pattern

vs RA-UIP pattern 62.3±11.7 vs 68.2±8.4, p=0.042). There were no significant differences in survival time between the RA-UIP and RA-NSIP pattern (Log rank p=0.985). The extent of ILD on chest HRCT was significantly associated with mortality (HR=1.044, 95% CI 1.019~1.069) and patients that were diagnosed with ILD at an older age (HR=1.109, 95% CI 1.024~1.200) were associated with a worse prognosis. Comparing four groups divided by the extent of the lung disease, there were significant differences in survival estimates (Log-rank p-value<0.001) based on an ILD extent of 15%.

Conclusion. Our study reveals that the extent of ILD on chest HRCT was found to be significantly associated with poor prognosis of RA-ILD patients.

Key Words. Rheumatoid arthritis, Interstitial lung disease, High resolution computed tomography, Lung disease extent, Prognosis

서론

간질성 폐질환은 류마티스관절염에서 흔히 동반되는 관절 외 증상으로 류마티스관절염 환자의 사망률을 높이는 중요

원인이다 (1). 류마티스관절염에서 간질성 폐질환은 단순 흉부 방사선 소견상 1.6~5%의 비교적 낮은 빈도로 발견되지만 고해상도 흉부 단층 촬영에서는 19~56%에서 발견될

<Received : September 21, 2012, Revised (1st: October 24, 2012, 2nd: October 31, 2012), Accepted : October 31, 2012>
Corresponding to : Jung-Yoon Choe, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Arthritis and Autoimmunity Research Center, Catholic University of Daegu School of Medicine, 3056-6, Daemyung 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea. E-mail : jychoe@cu.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

정도로 흔하다고 알려져 있다 (2). 류마티스관절염과 간질성 폐질환에 대한 연구는 류마티스 환자에서 발생한 폐질환의 빈도를 알아보는 연구부터 통상성 간질성 폐렴과 비특이성 간질성 폐렴을 분류하여 생존율 비교를 한 연구 등 다양한 연구가 있어왔지만 간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자에서 예후와 연관된 인자, 간질성 폐질환의 유병률 등은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다 (2-4).

류마티스 환자에서 동반되는 간질성 폐질환은 크게 나누어서 통상성 간질성 폐렴, 비특이성 간질성 폐렴, 염증성 기도 질환, 기질화 폐렴으로 분류할 수 있으며 통상성 간질성 폐렴, 비특이성 간질성 폐렴 두 군이 대부분을 차지한다. 위의 분류는 조직학적인 분류이지만 고해상도 흉부 단층 촬영에서도 특징적인 소견을 보이는데 통상성 간질성 폐렴은 흉부 단층 촬영상 흉막 아래쪽의 망상 모양과 벌집 모양이 특징으로 고해상도 흉부 단층 촬영상 특발성 폐 섬유증 소견은 조직병리학적 통상성 간질성 폐렴 소견과 잘 일치한다고 알려져 있어 고해상도 흉부 단층 촬영상 전형적인 통상성 간질성 폐렴 소견은 수술적 생검을 하지 않고도 통상성 간질성 폐렴으로 진단하기에 충분하다 (5). 비특이성 간질성 폐렴은 고해상도 흉부 단층 촬영상 젓빛 음영이 특징적이며 흉부 단층 촬영상 비특이성 간질성 폐렴 소견인 경우 그 조직형의 확인을 위해 수술적 생검이 필요하다. 간질성 폐질환이 동반된 류마티스관절염 환자에서 수술적 폐생검으로 조직학적 진단을 내리는 것은 가장 정확한 방법이지만 특징적인 통상성 간질성 폐렴 소견이 있으면 조직검사를 시행하지 않으며 모든 환자에 대해서 조직검사를 하는 것은 아니므로 조직학적으로 진단된 환자만을 대상으로 연구를 하는 경우 선택오류가 생길 가능성이 있다. 최근 결체 조직 질환에 동반된 간질성 폐질환을 고해상도 흉부 단층 촬영 소견으로 분류해보고 환자의 생존에 영향을 미치는 소견을 찾으려는 시도와 연구가 진행되었다 (6,7).

저자들은 고해상도 흉부 단층 촬영 검사 결과 간질성 폐질환이 진단된 류마티스 환자들을 대상으로 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군, 비특이성 간질성 폐렴 소견을 보인 군의 두 군으로 나누어 임상 소견과 폐기능 검사, 혈액 검사, 약물 복용력을 조사하여 비교해 보았다. 또한 고해상도 흉부 단층 촬영상 통상성 간질성 폐렴 소견, 비특이성 간질성 폐렴 소견과 폐 침범 범위 등을 포함하여 간질성 폐렴을 동반한 류마티스관절염 환자의 생존에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 요인들을 분석하고 예후에 미치는 영향을 보고자 하였다.

대상 및 방법

연구 대상

본 연구는 2002년부터 2011년까지 본원 류마티스 내과에서 1987년 미국 류마티스 학회에서 제시한 분류 기준에 따라 류마티스관절염을 진단받고 1년 이상 외래 추적 관찰

을 한 환자 중 고해상도 흉부 단층 촬영상 간질성 폐질환이 진단된 환자 51명을 대상으로 하였으며 본원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 통해 승인을 받았다.

연구 방법

1) 임상 데이터 수집: 이 연구는 후향적 관찰 연구로서 연구에 참여한 환자를 대상으로 병력 청취, 의무 기록 분석을 통해 성별, 나이, 류마티스관절염을 진단받은 나이, 류마티스관절염 유병 기간, 간질성 폐질환을 진단받은 나이, 간질성 폐질환 유병 기간, 흡연력, 항류마티스 약제 사용력을 조사하였다. 흡연력은 환자에게 직접 문진하거나 의무 기록을 참고하였고 조사 시점 이전에 최소 1년 이상 흡연을 한 환자를 ‘이전에 흡연의 경험이 있는 사람’(ever-smoker)으로 분류하였고 전혀 흡연을 하지 않은 사람을 ‘비흡연가’(non-smoker)로 분류하였다.

혈액 검사는 간질성 폐질환을 진단받을 당시 채혈되고 측정된 백혈구의 수, 류마티스인자, 항 CCP 항체, 항핵항체, 적혈구 침강 속도, C 반응성 단백질, 젖산 탈수소효소 검사 결과를 연구에 사용하였다.

2) 폐 기능 검사: 폐기능 검사는 폐활량 측정기(Vmax 22, Sensormedics Corp., Anaheim, CA, USA)를 이용하여 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC), 일초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)과 폐 확산능(Pulmonary diffusion capacity of carbon monoxide, DLco)을 측정하였다.

3) 흉부 단층화 촬영: 모든 환자들은 고해상도 흉부 전산화 단층촬영(64-slice VCT, GE Healthcare, USA 또는 128 channel Siemens definition flash CT, Siemens, Germany)을 시행하여 간질성 폐질환을 진단하였다.

모든 방사선학적 소견은 한 명의 흉부 영상의학과 전문의가 환자의 병력과 폐기능 검사 결과를 모르는 상태에서 조사하였고 통상성 간질성 폐렴 소견인지 비특이성 간질성 폐렴 소견인지 분류하였다. 폐 기저부에 망상 음영이 우세하거나 견인된 기관지 확장증과 벌집 모양이 있는 경우 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군으로 분류하였고 두드러진 폐하부의 젓빛음영을 보이지만 망상음영이나 벌집 모양은 거의 없는 경우 비특이성 간질성 폐렴 소견을 보인 군으로 분류하였다.

고해상도 흉부 단층 촬영상의 간질성 폐질환의 폐 병변의 범위 측정은 연구 대상자의 임상상이나 폐 기능에 대해 사전 지식이 없는 내과 전문의에 의해 다섯 개 위치에서 독립적으로 점수화 되었다: 1) 대혈관의 기시부 2) 기관 분기부 3) 폐정맥 합류 지점 4) 3번과 5번 구획의 절반 지점 5)우측 횡격막의 직상부. 관찰자는 각 위치의 간질성 폐질환의 범위를 측정하였고 이를 그 위치에서 측정된 폐의 면적으로 나누었다. 다섯 군데에서 측정된 간질성 폐질환의 범위(%)의 평균을 구하여 그 값을 간질성 폐질환 범위 값

으로 사용하였다. 폐 병변 범위의 측정은 Goh 등이 2008년 발표한 논문에서 사용한 방법을 사용하였다 (6).

통계 분석

폐기능 검사 결과, 간질성 폐질환의 범위(%)와 류마티스관절염을 진단받은 나이, 류마티스관절염의 유병 기간, 간질성 폐질환을 진단받은 나이, 간질성 폐질환의 유병 기간 등 연속 변수는 평균±표준편차로 표시하였고 두 군간의 평균 비교를 위해 Student's *t*-test 또는 one-way ANOVA를 사용하였다. 각 그룹들 간의 비율을 보기 위해 Fisher's exact test 또는 chi-square test를 사용하였다. 간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자의 생존을 분석을 하기 위해 환자들의 추적 관찰 기간은 환자가 고해상도 흉부 단층 촬영을 통해 간질성 폐질환을 진단받은 시점부터 사망, 중도 절단된 시점 또는 현재 추적관찰하고 있는 시점까지의 기간으로 정하였다. 고해상도 흉부 단층 촬영 상의 소견에 따른 간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자의 생존 가능성을 알아보기 위해 Kaplan-Meier curve와 log-rank test를 통해 비교하였다. Cox 회귀 분석으로 간질성 폐질환

을 동반한 류마티스관절염 환자의 생존에 영향을 미치는 인자를 구해보았고 고해상도 흉부 단층 촬영상 통상성 간질성 폐렴 소견, 간질성 폐질환 진단연령, 남성, 흡연 여부, 간질성 폐질환 기간, 간질성 폐질환의 범위에 대해 다변량 분석을 시행하였다. 통계 처리는 IBM SPSS statistics 19.0 (IBM Corp. Armonk, NY, USA)를 이용하였으며 통계학적으로 유의 수준은 *p*값이 0.05 이하인 경우로 하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특징

2002년부터 2011년까지 본원에서 류마티스관절염을 진단 받은 후 1년 이상 추적 관찰하였던 환자 중 고해상도 흉부 단층 촬영을 통해 간질성 폐렴이 진단된 환자는 총 51명으로 남자 21명, 여자 30명이었다. 고해상도 흉부 단층 촬영의 방사선학적 소견에 따라 분류한 결과 명확하게 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군이 35명(69%), 비특이성 간질성 폐렴의 소견을 보인 군이 16명(31%)이었고 비특이성 간질성 폐렴 소견에 비해 통상성 간질성 폐렴 소견을 동반한 환자의 수가 많았다. 간질성 폐렴 환자들의 평

Table 1. Demographic and clinical characteristics of RA with ILD according to HRCT pattern

	UIP (n=35)	NSIP (n=16)	p-value
Age	68.3±8.5	62.3±11.7	0.042
RA diagnosed age	57.5±14.4	54.4±13.3	0.464
RA duration (years)	7.5±5.7	7.9±8.2	0.856
ILD diagnosed age	64.9±8.9	59.8±10.8	0.079
ILD duration (month)	51.8±23.8	40.9±24.1	0.139
Female n (%)	20 (57.1%)	10 (62.5%)	0.718
Ever-smoker n (%)	11 (31.4%)	7 (43.8%)	0.393
Baseline FVC (L)	2.4±1.1	2.9±1.8	0.390
Baseline FEV1 (% predicted)	72.9±24.9	67.8±31.7	0.608
Baseline DLco (% predicted)	86.9±21.1	65.4±42.3	0.108
Lung extent (%)	19.1±14.6	17.9±17.8	0.823
RF (IU/mL)	224±241.9	199.9±214	0.734
Anti-CCP Ab positive	22 (62.9%)	12 (75%)	0.393
ANA positive	10 (28.6%)	3 (18.8%)	0.455
WBC count (10 ³ /μL)	9.5±4.4	10.3±3.5	0.539
LDH (IU/L)	481.7±155.5	482.6±254.2	0.988
ESR (mm)	48.6±32.7	44.5±20.8	0.597
CRP (mg/L)	25.6±41.7	29.2±46.3	0.783
Prednisone (mg)	3.69±2.0	4.8±2.6	0.107
Methotrexate n (%)	20 (57.1%)	10 (62.5%)	0.718
Leflunomide n (%)	2 (5.7%)	2 (12.5%)	0.403
Hydroxychloroquine n (%)	28 (80%)	11 (68.8%)	0.379
Sulfasalazine n (%)	24 (68.6%)	12 (75%)	0.640
Bucillamine n (%)	9 (25.7%)	4 (25%)	0.957
TNF-α inhibitor n (%)	1 (2.9%)	0 (0%)	0.495
Cyclosporine n (%)	5 (14.3%)	3 (18.8%)	0.684

RA: rheumatoid arthritis, ILD: interstitial lung disease, HRCT: high resolution computed tomography, FVC: forced vital capacity, FEV1: forced expiratory volume in 1 second, DLco: pulmonary diffusion capacity of carbon monoxide, ANA: anti-nuclear antibody, WBC: white blood cell, LDH: lactate dehydrogenase, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, TNF-α: tumor necrosis factor alpha

군 간질성 폐렴을 동반한 류마티스관절염 환자들의 인구 통계학적, 임상적 특징들은 Table 1에 나타내었다. 류마티스관절염을 동반한 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군과 비특이성 간질성 폐렴 소견을 보인 군 두 군 사이에 환자들의 연령은 68.3 ± 8.5 세, 62.3 ± 11.7 세로 유의하게 차이가 났으나($p=0.042$) 그 외에 류마티스관절염을 진단받은 연령, 간질성 폐질환을 진단받은 연령, 류마티스관절염 유병 기간, 간질성 폐질환 진단 후 추적관찰 기간, 스테로이드 평균 사용량, 항류마티스약제의 사용, 혈액검사, 폐기능 검사, 고해상도 흉부 단층 촬영상 폐 침범 정도에서 평균치의 차이를 보이지 않았고 남녀 성비와 흡연력 유무에서도 빈도의 차이를 보이지 않았다(Table 1).

간질성 폐렴이 동반된 류마티스관절염 환자들은 간질성 폐질환을 류마티스관절염보다 먼저 진단받은 환자가 3명(5%)이었고 류마티스관절염과 같이 진단받은 환자는 8명(15%)이었다. 환자들 중 26명(50%)은 류마티스관절염을 진단 받고 5년 내에 간질성 폐질환이 발생하였으며 5년 이후 발생한 환자는 14명(27%)이었다.

류마티스관절염에 동반된 간질성 폐렴 환자의 사망원인과 두 군 간의 생존율 비교

간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자의 중앙 생존기간은 72개월이었으며(7~99개월) 평균 추적 관찰 기간은 49개월이었고 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군과 비특이성 간질성 폐렴 소견을 보인 군의 중앙 생존기간은 각각 72개월, 62개월이었다. 간질성 폐렴 환자 51명 중에서 사망 환자는 24예(통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군 18예, 비특이성 간질성 폐렴 소견을 보인 군 6예)가 있었다. 확인된 사망 원인은 간질성 폐질환의 악화에 의한 사망 13예, 세균성 폐렴으로 인한 사망 2예, 폐암 2예, 담낭암 1예, 괴사성 근막염 1예, 뇌출혈 1예, 원인 미상인 경우 4예

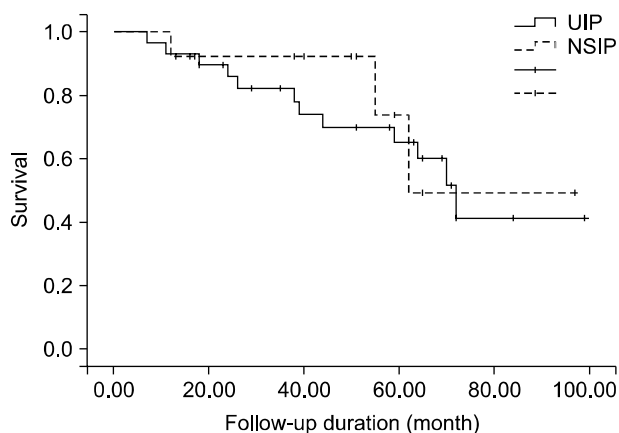


Figure 1. Kaplan-meier survival curve for patients with a RA associated UIP pattern and RA associated NSIP pattern. There were no significant differences in survival time between the RA-UIP and RA-NSIP pattern (Log rank $p=0.985$).

이었다. 이 중에서 간질성 폐질환의 악화로 폐렴으로 사망한 환자와 현재 생존자를 포함한 42명을 대상으로 두 군간 생존율을 비교를 하였고 42명 중 사망자는 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군에서 많았으나(통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군 12예, 비특이성 간질성 폐렴 소견을 보인 군 3예) 두 군간의 생존율은 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.675$) (Figure 1).

간질성 폐질환이 동반된 류마티스 환자에서 예후 예측인자

간질성 폐질환이 동반된 류마티스 환자의 생존 예측인자를 구하기 위해 51명의 간질성 폐질환 환자 중 암, 심근경색, 괴사성 근막염, 뇌출혈 등 간질성 폐질환과 관계없는 원인으로 인한 사망자와 사망 원인이 밝혀지지 않은 사망자를 제외하고 간질성 폐질환의 악화로 폐렴으로 사망한 환자와 현재 생존자 42명을 대상으로 COX 회귀 모형으로 생존 분석을 하였다. 단변량 회귀분석 결과 흉부 전산화 단층 촬영상 통상성 간질성 폐렴 소견은 예후와 연관이 없었고 고해상도 흉부 단층촬영에서 폐의 병변 범위가 넓을수록 사망 위험도가 높았다(HR=1.044, 95% CI 1.019~1.069). 류마티스관절염을 진단받은 나이는 예후와 연관이 없었으며 현재 환자의 나이가 많을수록(HR=1.087, 95% CI 1.004~1.176), 간질성 폐질환을 진단받은 나이가 많을수록(HR=1.109, CI 1.024~1.200) 예후가 나쁘고, 반면에 간질성 폐렴의 유병기간이 길수록 생존 가능성은 높음을 보여주었다(HR=1.044, 95% CI 1.019~1.069). 혈청학적 검사상 류마티스 인자(HR=1.002, 95% CI 1.000~1.004) 값이 높을수록, 백혈구의 수(HR=1.239 95% CI 1.038~1.478), 적혈구침강속도(HR=1.004, 95% CI 1.000~1.008), 젖산 탈수소효소(HR=1.003, 95% CI 1.000~1.005), C반응성 단백질(HR=1.012, 95% CI 1.002~1.022) 값이 높을수록 나쁜 예후와 연관이 높았다(Table 2). 약제 사용에 있어서 메토타렉세이트를 사용하는 것은 사망률을 높이지 않았으며(HR= 2.924, 95% CI 0.991~8.628 $p=0.052$) 메토타렉세이트의 누적 사용량(HR=1, 95% CI 0.999~1.000)과 평균 사용량(HR=0.912, 95% CI 0.797~1.045)과도 사망률은 연관이 없었다. 그 외에 성별, 흡연력 유무, 폐기능 검사 결과, 항 CCP항체, 항핵항체도 생존에 영향을 미치지 못하였다(Table 2). 단 폐기능 검사는 전체 환자를 대상으로 분석한 결과가 아니라 FVC, FEV1의 경우 11명의 환자에서 시행되지 못하였으며 DLCo의 경우 15명의 환자에서 시행되지 못하여 이를 결측치(missing data)로 처리한 결과이다.

다변량 회귀 분석을 한 결과는 간질성 폐렴의 유병 기간이 짧을수록(HR=0.426, 95% CI 0.274~0.663), 간질성 폐질환의 폐 침범 범위가 넓을수록(HR=1.078, 95% CI 1.029~1.130) 사망 가능성이 높았다(Table 3).

HRCT상 폐 침범 정도와 생존곡선

고해상도 흉부 단층 촬영을 통해 측정된 폐의 병변 범위

Table 2. Predictors of survival in RA patients with ILD (univariate analysis)

Variables	HR	95% CI	p-value
Age	1.087	1.004 ~ 1.176	0.039
Male	1.381	0.490 ~ 3.889	0.542
Smoking	1.242	0.395 ~ 3.907	0.711
Age at RA diagnosis	1.055	0.994 ~ 1.119	0.077
RA duration (year)	0.922	0.816 ~ 1.040	0.186
Age at ILD diagnosis	1.109	1.024 ~ 1.200	0.011
ILD duration (month)	0.710	0.587 ~ 0.857	<0.001
UIP pattern on HRCT	1.314	0.366 ~ 4.715	0.675
Extent of ILD	1.044	1.019 ~ 1.069	<0.001
Baseline FVC	0.823	0.582 ~ 1.163	0.27
Baseline FEV1	0.999	0.984 ~ 1.014	0.898
Baseline DLco	0.996	0.978 ~ 1.014	0.667
Anti-CCP antibody	1.008	0.344 ~ 2.956	0.988
ANA	3.226	0.716 ~ 14.525	0.127
WBC count	1.239	1.038 ~ 1.478	0.017
LDH	1.003	1.000 ~ 1.005	0.040
ESR	1.017	1.000 ~ 1.035	0.046
CRP	1.012	1.002 ~ 1.022	0.017
RF	1.002	1.000 ~ 1.004	0.025
Prednisolone	1.095	0.913 ~ 1.314	0.328
MTX	2.924	0.991 ~ 8.628	0.052
MTX accumulated dose	1	0.999 ~ 1.000	0.337
MTX mean dose	0.912	0.797 ~ 1.045	0.185

RA: rheumatoid arthritis, ILD: interstitial lung disease, UIP: usual interstitial pneumonia, HRCT: high resolution computed tomography, FVC: forced vital capacity, FEV1: forced expiratory volume in 1 second, DLco: pulmonary diffusion capacity of carbon monoxide, ANA: anti-nuclear antibody, WBC: white blood cell, LDH: lactate dehydrogenase, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, RF: rheumatoid factor, MTX: methotrexate

Table 3. Predictors of survival in RA patients with ILD (multivariate analysis)

Variables	HR	95% CI	p-value
UIP pattern on HRCT	3.45	0.683 ~ 17.437	0.134
Age at ILD diagnosis	1.035	0.942 ~ 1.137	0.477
Male	0.712	0.109 ~ 4.650	0.722
Smoking	0.577	0.115 ~ 2.905	0.505
ILD duration	0.426	0.274 ~ 0.663	<0.001
Extent of ILD	1.078	1.029 ~ 1.130	0.002

RA: rheumatoid arthritis, ILD: interstitial lung disease, UIP: usual interstitial pneumonia, HRCT: high resolution computed tomography

를 1~14%, 15~19%, 20~25%, >25%의 4군으로 분류하고 생존 곡선을 이용하여 생존율을 비교한 결과 Log-rank p-value<0.001로 폐 병변의 범위가 넓을수록 생존율이 유의하게 낮았고 폐 병변 범위 15%를 기준으로 생존 기간이 유의한 차이를 보여주었다. 이를 바탕으로 간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자들을 폐 병변 범위 15%를 기준으로 나누어 생존율 분석을 하였고 폐 병변 범위가 15% 이하인 경우 평균 생존기간이 89.4개월, 15%를 넘는 경우 49개월로 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다(p<0.001) (Figure 2).

고 찰

류마티스관절염에 동반한 간질성 폐질환은 병리조직학적 소견이나 방사선학적 소견은 다양하게 나타나지만 기본적으로 통상성 간질성 폐렴과 비특이성 간질성 폐렴이 많으며 임상적으로 이 두 군을 감별하는 것이 중요하다고 알려져 왔다. 저자들의 연구 결과 류마티스관절염에 동반된 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군과 비특이성 간질성 폐렴 소견을 보인 군 사이에 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군의 나이가 많은 것 외에 류마티스관절염의 유병기간과 흡연자의 비율, 남녀 성비 모두 유의한 차이가 없었다. 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군, 비특이성 간질성 폐렴 소견을 보인 군의 두 군으로 나누어 생존 분석을 한

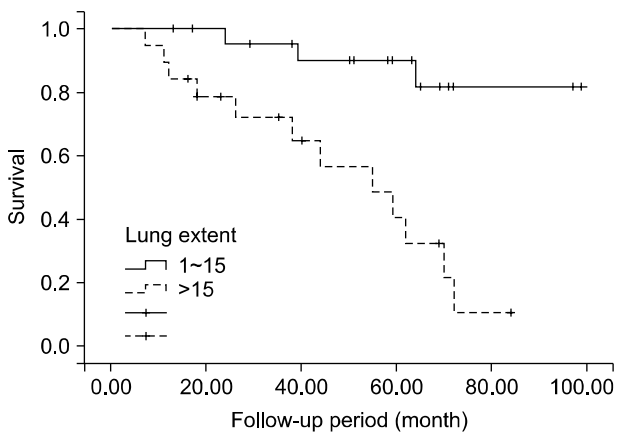


Figure 2. Survival compared between the extent of limited lung disease and extensive lung disease. There were significant differences in survival estimates based on an ILD extent of 15% (Log-rank p -value < 0.001). Median survival time of an ILD extent less than 15% was 89.4 months and median survival time of an ILD extent in excess of 15% was 49 months.

결과 두 군 사이에 생존율의 차이는 없었으며 고해상도 흉부 단층촬영에서 폐의 병변 범위가 넓을수록 사망 위험도가 높았다(HR=1.044, 95% CI 1.019~1.069). 연령, 성별, 흡연, 간질성 폐질환의 유병 기간, 폐 병변 범위를 보정하여 COX 회귀 모형으로 생존 분석을 한 결과에서도 결과는 같았다.

특발성 간질성 폐렴의 경우 통상성 간질성 폐렴은 흡연과 연관이 많고 질병 진행속도가 빠르며 스테로이드에 반응을 잘 하지 않으며 예후가 나쁜 것으로 알려져 있고 이에 비해 비특이성 간질성 폐렴은 예후가 비교적 좋은 편이며 항염증 치료에도 효과를 보인다고 알려져 있다 (5). 특발성 간질성 폐렴에서 통상성 간질성 폐렴과 비특이성 간질성 폐렴군 사이에 아주 다른 예후를 보이기 때문에 결체 조직 질환에서도 통상성 간질성 폐렴, 비특이성 간질성 폐렴 두 군 사이에 생존율의 차이가 나는지에 대해서 많은 연구가 있어왔다 (2,4,8). 하지만 특발성 간질성 폐렴에서 비특이성 간질성 폐렴군보다 통상성 간질성 폐렴군이 생존율이 매우 낮은 것과는 대조적으로 결체 조직 질환에 동반된 통상성 간질성 폐렴군과 비특이성 간질성 폐렴군을 비교했을 때 두 군간 생존율의 차이는 없었다고 하였다. 다만 류마티스관절염 환자에 동반된 통상성 간질성 폐렴의 경우에는 류마티스관절염을 제외한 결체 조직 질환에 동반된 통상성 간질성 폐렴군, 결체 조직 질환에 동반된 비특이성 간질성 폐렴군과 비교했을 때 생존율이 유의하게 낮았다 (8).

류마티스관절염에 동반된 간질성 폐질환을 흉부 전산화 단층 촬영 소견만으로 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군과 통상성 간질성 폐렴의 소견이 없는 군으로 분류하여 비교했을 때 두 군 사이에 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군에서 류마티스관절염의 유병 기간이 더 길었고 흡연자

의 비율은 더 낮았다. 두 군 사이의 생존 기간을 비교해 보았을 때 간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자의 중앙 생존기간은 5년이었고 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군은 3.2년, 통상성 간질성 폐렴의 소견이 없는 군은 6.6년으로 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군에서 생존 기간이 짧았고 폐기능 검사상 기저 폐 확산능이 높을수록, 여자일 경우 예후가 좋았고 흉부 전산화 단층 촬영상 명확한 통상성 간질성 폐렴 소견은 나쁜 예후 인자였으며 또한 견인된 기관지 확장증과 벌집모양 섬유화의 범위가 중요한 예후 인자였다 (2). 조직검사로 간질성 폐질환을 진단받은 류마티스관절염 환자들을 대상으로 한 다른 연구에서는 통상성 간질성 폐렴군과 비특이성 간질성 폐렴군 사이에서 흡연율은 차이가 없었고 통상성 간질성 폐렴군에서 남자 환자가 많았으며 평균 생존 기간은 통상성 간질성 폐렴의 경우 4.2년, 비특이성 간질성 폐렴의 경우 3.7년이었고 통상성 간질성 폐렴군에서만 사망 환자가 있었다고 보고하였다(10명 중 5명 사망) (9). 간질성 폐질환이 동반된 류마티스관절염 환자에서 통상성 간질성 폐렴군이 더 많다는 것은 이미 잘 알려진 사실이지만 간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자에서 통상성 간질성 폐렴군과 비특이성 간질성 폐렴군이 특발성 간질성 폐질환에서와 같이 예후에 차이가 있는지, 통상성 간질성 폐렴군이 예후가 더 나쁜지는 명확하지 않다.

저자들의 연구결과 고해상도 흉부 단층 촬영상 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군과 비특이성 간질성 폐렴 소견을 보인 군 사이에는 생존율의 차이가 없었으나 고해상도 흉부 단층 촬영상 폐 병변의 범위가 넓을수록 사망 위험도는 유의하게 높았다. Goh 등은 간질성 폐질환을 동반한 전신성 경화증 환자에서 고해상도 흉부 단층 촬영상 폐 병변의 범위와 기저 폐기능 검사 결과가 예후에 중요한 인자이며 흉부 단층 촬영과 폐기능 검사를 이용하여 제한된 범위의 폐 침범군과 광범위한 범위의 폐 침범군으로 나누어 예후를 예측하는 체계를 제안하였다 (6). 고해상도 흉부 단층 촬영에서 간질성 폐질환의 범위가 넓은 것은 간질성 폐질환을 동반한 전신경화증 환자에서 사망률을 높이는 영향력 있는 예측인자라고 보고하였고 폐 침범 범위가 20% 이상인 경우와 노력성 폐활량이 70% 이하인 경우는 광범위한 폐 침범으로 볼 수 있으며 유의하게 사망률이 높았다고 보고하였다 (6). 류마티스관절염에 동반된 폐질환에서도 Goh 등의 간질성 폐질환 범위 체계를 사용하여 폐 침범 범위를 구한 연구가 있었고 침범 범위에 따라 제한된 범위(0~20%), 중간 정도(20~25%), 광범위한 범위의 침범(>25%)으로 분류하였고 제한된 범위의 폐질환인 경우 장기간 관찰한 예후가 좋았다고 보고하였다 (10). 저자들의 연구 결과에서도 흉부 전산화 단층 촬영상 폐 침범이 심할수록 생존율이 낮았고 폐 침범 범위와 예후가 아주 밀접한 연관성을 보여주었다.

이에 저자들은 간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자들을 고해상도 흉부 단층 촬영상 폐 침범 정도를 1~

14%, 15~19%, 20~24%, $\geq 25\%$ 의 4군으로 분류하여 생존율을 비교하였고 폐 병변 범위가 1~14%인 군의 생존율이 유의하게 높았다. 이를 바탕으로 흉부 전산화 단층 촬영상 폐 침범범위를 15%를 기준으로 나누어 생존율 분석을 하였고 폐병변이 15% 이하인 환자는 21명으로 평균 생존기간이 89.4개월, 15%를 넘는 경우는 21명으로 평균 생존기간이 49개월이었다(Figure 2). 42명의 환자 중 폐 병변의 범위가 15% 이하인 경우 24개월, 39개월, 64개월에 3명의 사망자가 발생하였고 나머지 12건의 사망이 병변 15% 초과한 군에서 발생하였다. 폐 병변의 범위를 10% 기준으로 나누었을 때에는 39개월에 단 한 명의 사망자만이 발생하였고 나머지 14명의 사망이 10% 이상인 군에서 발생하였다. Goh 등은 전신경화증 환자에서 폐 침범범위 20%를 기준으로 생존 곡선에 차이가 났으며 20% 이하 폐침범을 ‘제한된 범위의 폐 침범’으로 정의하였으나 (6) 본 연구자들의 연구에서는 15%의 폐 침범을 기준으로 생존 곡선에 유의한 차이를 보였는데 이는 전체 대상 환자의 숫자가 적고 특히 15~19%, 20~24%의 폐 침범 군의 대상 환자의 수가 적었으므로 15%를 기준으로 생존 곡선이 유의하게 차이가 있을 가능성이 있다. 15%를 기준으로 할 때나 20%를 기준으로 할 때 모두 두 군의 생존 곡선은 유의한 차이를 보여주었다. 간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자에서 ‘제한된 범위의 폐 침범’의 경계가 15%가 더 적절할 지, 20%가 적절할 지에 대해서는 좀더 대규모의 연구가 필요하리라 사료되며 더 나아가 류마티스관절염에 동반된 이차성 간질성 폐 질환에서도 흉부 전산화 단층 촬영 소견과 폐 기능 검사를 이용하여 중증도를 평가하는 것이 치료 방향을 결정하거나 예후를 예측하는데 중요하리라 생각된다.

간질성 폐질환의 발생 유발인자, 예후인자 등에 관해 여러 연구가 있어 왔고 간질성 폐질환의 예후에 영향을 줄 것이라고 생각되어온 인자는 간질성 폐질환을 진단받은 환자의 나이, 흡연 유무, 간질성 폐질환의 이환 기간, 폐기능 검사 결과, 흉부 전산화 단층 촬영 소견, 류마티스 인자, 메토티렉세이트의 사용 등이 있다. Koduri 등은 간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자에서 발병 나이가 많을수록 사망 위험도가 높아지며 기저 검사의 적혈구 침강 속도와 건강 평가 설문조사(health assessment questionnaire) 결과가 높을수록 사망 위험성이 증가함을 단변량 분석에서 보여주었고 이들 인자는 다변량 분석에서는 경계선상 정도의 중요성을 보여주었다 (11). Rojas-Serrano 등은 환자가 간질성 폐질환을 진단받았을 때의 섬유화 정도가 예후에 중요하며 항류마티스약제의 사용이나 간질성 폐질환의 통상성 간질성 폐렴의 소견이나 비특이성 간질성 폐렴의 소견은 예후와 연관이 없다고 하였다 (12).

본 연구에서는 간질성 폐질환이 동반된 류마티스관절염 환자에서 간질성 폐질환을 진단 받은 나이가 많을수록 상대 위험도가 높았고 반면에 간질성 폐렴의 유병기간이 길수록 위험도는 낮아 생존 가능성이 높음을 보여주었다. 간

질성 폐렴의 유병기간이 길수록 생존 가능성이 높다는 것은 폐 침범 범위가 작은 경우 질병의 악화 없이 장기간의 생존 확률이 매우 높다는 것이며 이는 Sathi 등이 연구에서 보여준 제한된 범위의 폐 침범이 있는 이차성 간질성 폐질환은 예후가 좋다는 것과 일치하였다 (10). 더불어 생존곡선 결과에서 보여주듯 통상성 간질성 폐렴 또는 비특이성 간질성 폐렴 소견을 떠나서 간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자에서도 폐 침범 범위가 15% 이하인 경우 장기간의 생존율이 좋을 것을 예상할 수 있었다.

항류마티스 약제사용과 예후를 연관지어 보았을 때 메토티렉세이트의 사용은 간질성 폐 질환의 사망률을 높이지 않았다. Gaffo와 Alarcón은 현재보다 류마티스관절염 치료가 소극적이었던 때에 류마티스관절염의 관절 외 증상이 더 많았다고 보고하며 소수의 환자를 대상으로 단순한 분석 기법을 사용한 한 논문의 결과, 메토티렉세이트가 간질성 폐질환을 악화시킨다는 보고가 있으나 이를 받아들이기엔 증거가 부족하다고 하며 메토티렉세이트는 간질성 폐질환의 진행과 무관하다고 주장하였다 (13). 반면에 Toyoshima 등은 항 종양괴사 인자가 간질성 폐질환을 유발하거나 악화시킬 가능성이 높으며 뿐만 아니라 메토티렉세이트가 항 종양괴사 인자보다 간질성 폐질환의 유발 또는 악화에 더 큰 영향을 미친다고 보고하고 있다 (14-16). 메토티렉세이트가 드물게 급성 간질성 폐렴을 유발한다는 것이 보고되어 있으나 대부분의 류마티스관절염 환자에게 중대한 부작용 없이 사용되고 있고 메토티렉세이트를 사용한 적극적인 치료 이후 류마티스관절염의 관절 외 증상이 줄어들었다는 보고를 고려해볼 때 메토티렉세이트와 간질성 폐질환의 예후와의 연관은 좀더 신중히 연구되어야 할 필요가 있으며 추후 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 체계적인 연구가 필요하리라 생각되며 현재는 메토티렉세이트의 사용이 간질성 폐질환을 더 악화시킨다는 증거는 없는 것으로 생각된다 (11).

본 연구에서는 폐기능 검사 결과와 생존 기간 사이에 연관관계가 없었는데 이는 본 연구의 대상 환자에서 모두 폐기능 검사를 시행하지 못했다는 제한점이 있어 손실 자료로 인해 결과값이 유의하지 않을 가능성이 높다. Goh 등의 연구에 따르면 기저 폐기능 검사 결과는 추후 노력성 폐활량, 폐 확산능의 감소와 생존율과 연관이 있고 특히 노력성 폐활량이 70% 이하인 군은 70% 이상인 군에 비해 위험도가 2.11로 유의하게 높음을 보여주었다 (6). 폐기능 검사는 전반적인 폐기능을 보여줄 뿐만 아니라 간질성 폐질환 환자의 예후와 매우 밀접한 관계가 있다는 것은 여러 논문에서 이미 발표되었다 (2). 대부분의 환자에서 폐기능 검사가 추적 시행되지 못했고 간질성 폐질환 환자의 폐기능 감소에 대한 예후인자를 분석하지 못한 점은 이 연구의 제한점으로 생각되며 간질성 폐질환 환자에서 폐기능 검사가 갖는 의의나 폐기능 감소와 연관된 예후인자 등은 더 연구가 필요하리라 생각한다.

본 연구는 후향적 관찰 연구로 흉부 단층화 촬영으로 간질성 폐질환을 진단받은 환자를 대상으로 흉부 단층화 촬영 소견만으로 통상성 간질성 폐질환을 폐렴 소견을 보인 군, 비특이성 간질성 폐렴 소견을 보인 군으로 분류하고 예후에 영향을 주는 인자를 찾고자 하였다. 폐기능 검사의 경우 전 환자에서 시행하지 못한 제한점이 있고 흉부 전산화 단층 촬영의 경우 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군, 비특이성 간질성 폐렴 소견을 보인 군으로 명확하게 분류하는 과정이 까다로웠으며 또한 CPFE (combined pulmonary fibrosis and emphysema)라는 분류의 환자는 현재 간질성 폐질환으로 알려져 있으나 그 특성이 만성 호흡기 질환에 가까우며 간질성 폐질환과 매우 달라 연구 대상에서 제외하였다. 현재까지 간질성 폐질환을 동반한 류마티스 환자에서 주 관심사가 통상성 간질성 폐렴인지 비특이성 간질성 폐렴인지였지만 폐 조직검사를 통해 진단된 연구에서도 두 군의 예후가 큰 차이가 없었고 간질성 폐질환을 동반한 환자 모두에서 폐 조직 검사를 시행하는 것은 현실적으로 제한이 많다. 본 연구를 통해 저자들은 고해상도 흉부 단층 촬영상 폐질환의 범위를 통해 예후를 예상할 수 있으리라 제안하였으며 그에 따라 치료의 방향을 결정하는데 도움이 될 수 있을 것이라 기대해 본다. 추후 대규모의 환자를 대상으로 전향적 연구가 필요할 것이라 생각한다.

결론

간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자를 대상으로 환자의 생존에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 요인들을 분석하고 예후에 미치는 영향을 보고자 하였다. 고해상도 흉부 단층 촬영상 통상성 간질성 폐렴 소견을 보인 군과 비특이성 간질성 폐렴 소견을 보인 군 사이에는 생존율의 차이가 없었으나 고해상도 흉부 단층 촬영상 폐 병변의 범위가 넓을수록 사망 위험도는 유의하게 높았고 간질성 폐렴의 유병 기간이 짧을수록 사망 가능성이 높았다. 결론적으로 고해상도 흉부 단층 촬영을 이용한 폐 병변의 범위 측정은 간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자의 예후를 예측하는 데 도움을 줄 것이다.

참고문헌

- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583-91.
- Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;35:1322-8.
- Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J* 2011;37:1411-7.
- Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009;136:1397-405.
- Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2002;19:794-6.
- Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54.
- Zou YQ, Li YS, Ding XN, Ying ZH. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China. *Rheumatol Int* 2012;32:669-73.
- Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:705-11.
- 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.
- Sathi N, Urwin T, Desmond S, Dawson JK. Patients with limited rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease have a better prognosis than those with extensive disease. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:620.
- Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al; ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Study). Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1483-9.
- Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment. *Rheumatol Clin* 2012;8:68-71.
- Gaffo AL, Alarcón GS. Methotrexate is not associated with progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168:1927-8.
- Toyoshima M, Chida K, Suda T, Sato M. Methotrexate might increase mortality from interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1024.
- Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:372-8.
- Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:256-64.