



결체조직 질환과 간질성 폐질환

송진우

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Disease

Jin Woo Song

*Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan
College of Medicine, Seoul, Korea*

Interstitial lung disease (ILD) is one of the most serious pulmonary complications of connective tissue diseases (CTDs), resulting in significant morbidity and mortality. ILD is frequently seen in CTDs, particularly systemic sclerosis, polymyositis/dermatomyositis, and rheumatoid arthritis; however, determining that ILD is associated with an established CTD requires the exclusion of alternative causes. Non-specific interstitial pneumonia is the most commonly observed histopathological pattern in CTD-associated ILD (CTD-ILD) except for rheumatoid arthritis, characterized by a higher frequency of usual interstitial pneumonia. Although CTD-ILD usually shows a stable or slowly progressive course, a subgroup exhibits a more severe and progressive course and requires pharmacologic intervention. Treatment strategies typically involve empiri-

cal use of immunosuppressive therapies, although a large, randomized study has examined the impact of immunosuppressive therapy for systemic sclerosis associated ILD and should also address comorbid conditions considering implementation of adjunctive therapeutic strategies. A subgroup of patients with idiopathic interstitial pneumonia who meet some, but not all, diagnostic criteria for CTDs were identified and well organized prospective studies are needed in to better determine whether evidence of autoimmunity in those plays a part in the evolution to well-defined CTDs or carries prognostic significance.

Key Words. Connective tissue disease, Interstitial lung disease, Systemic sclerosis, Lung dominant connective tissue disease

서론

간질(間質, interstitium)이란, 폐포(alveolus)와 폐포 사이의 공간으로 폐포벽, 모세혈관, 림프관 등을 포함하며, 체내 가스교환(산소, 이산화탄소)이 일어나는 장소이다. 폐포 손상으로 이 부위에 반복적인 염증이 생기면 섬유화(纖維化)되어 가스교환의 장애가 오고, 심하면 환자는 호흡부전으로 사망에 이르기기도 하는데, 이러한 질환 중 비감염성, 비

종양성 질환을 통틀어 간질성 폐질환(interstitial lung disease, ILD)이라고 한다 (1). 간질성 폐질환은 무기물이나 유기물 흡입, 약물 복용, 결체조직질환, 방사선 등의 원인에 의해 발생할 수 있고, 자세한 검사에도 그 원인이 밝혀지지 않는 경우도 있는데, 이렇게 원인을 찾을 수 없는 종류를 특발성 간질성 폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)이라 하고, 그 중 가장 흔하며 예후가 불량한 종류가 특발성 폐섬유

<Received : December 5, 2014, Revised : December 16, 2014, Accepted : December 17, 2014>

Corresponding to : Jin Woo Song, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. E-mail : jwsong@amc.seoul.kr

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

Copyright © 2014 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.

증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)이다 (Figures 1, 2) (2).
결체조직질환(connective tissue disease, CTD)은 자가면역반
응에 의한 전신염증을 유발시킬 수 있는 질환으로, 폐침범
이 발생할 경우 심각한 질병 이환 상태로 생존기간을 단축
시킬 수 있다. 폐실질, 기도, 늑막, 폐혈관 등 호흡기계의 다

양한 부위가 각각 혹은 동시에 침범될 수 있고, 그 정도는
결체조직질환의 종류에 따라 다양하게 나타나는데, 전신경
화증(systemic sclerosis), 류마티스관절염(rheumatoid arthri-
tis), 다발근육염(polymyositis) 및 피부근염(dermatomyositis)
의 경우 다른 질환보다 간질성 폐질환이 호발하는 것으로

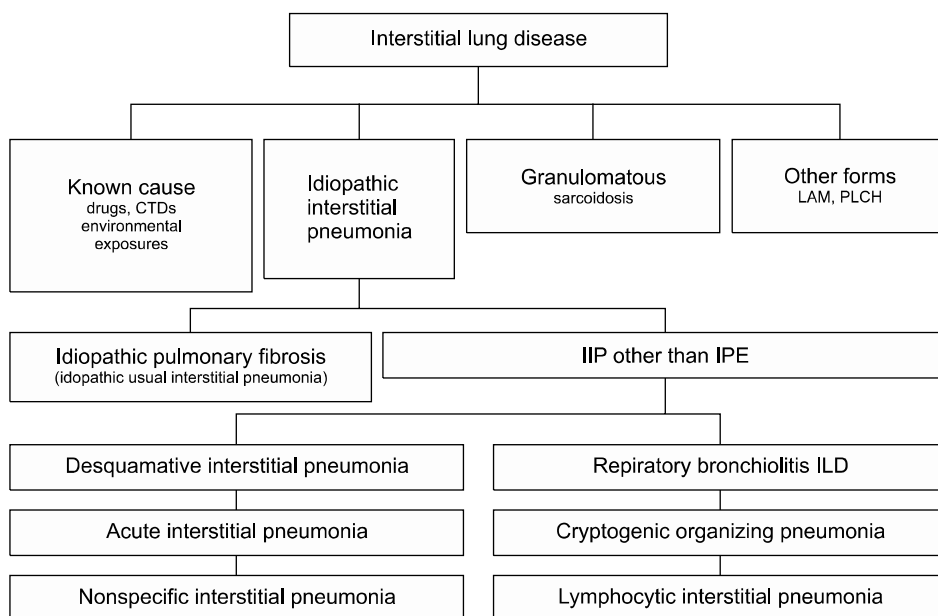


Figure 1. Classification of interstitial lung disease. CTDs: connective tissue disease, LAM: lymphangioliomyomatosis, PLCH: pulmonary Langerhans cell histiocytosis, IIP: idiopathic interstitial pneumonia, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, ILD: interstitial lung disease.

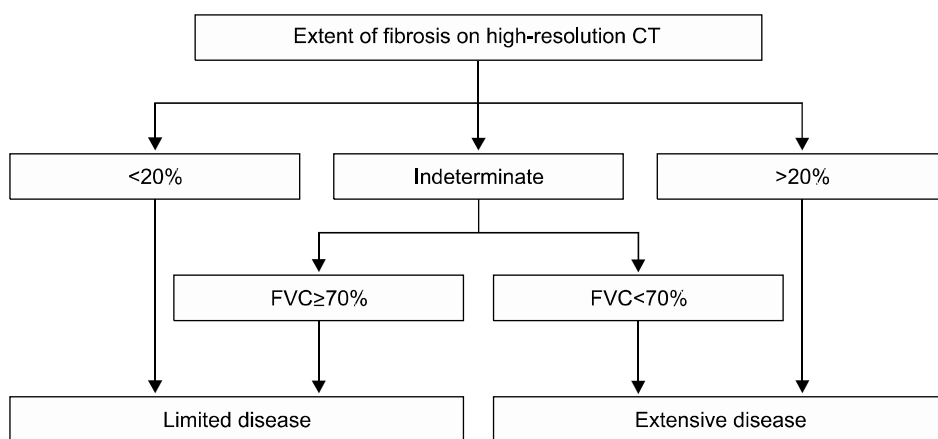


Figure 2. A simple staging system for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. FVC: forced vital capacity, CT: computed tomography.

Table 1. Connective tissue diseases and common pulmonary manifestations

	ILD	Airways	Pleural	Vascular	DAH
Systemic sclerosis	+++	—	—	+++	—
Rheumatoid arthritis	++	++	++	+	—
Primary Sjögren's syndrome	++	++	+	+	—
Mixed CTD	++	+	+	++	—
Polymyositis/dermatomyositis	+++	—	—	+	—
Systemic lupus erythematosus	+	+	+++	+	++

The sign show prevalence of each manifestation (—=no prevalence, +=low prevalence, ++=medium prevalence, +++=high prevalence). ILD: interstitial lung disease, DAH: diffuse alveolar hemorrhage, CTD: connective tissue disease.

알려져 있다 (Table 1) (3). 본 종설에서는 결체조직질환 연관 간질성 폐질환(connective tissue disease associated interstitial lung disease, CTD-ILD)의 일반적인 특징과 치료에 대해서 기술하고자 한다.

본 론

결체조직질환 연관 간질성 폐질환의 진단

간질성 폐질환의 유병률은 검사방법이나 대상에 따라서 다양하게 나타나나, 영상검사를 이용한 연구에서는 다양한 결체조직질환에서 33~57% 정도의 유병률을 보이는 것으로 보고되었다 (4-7). CTD-ILD는 주로 결체조직질환을 이미 진단받은 환자에서 확인되나, 기존의 IIP 환자에서 수개월-수년 후 결체조직질환의 특징적인 흉곽 외 증상이 발현하여 뒤늦게 진단되는 경우처럼 결체조직질환의 첫 징후로 나타날 수도 있다 (8,9). 실제 간질성 폐질환 환자 중 약 25%는 결체조직질환의 진단기준에는 맞지 않으나 결체조직질환에서 관찰되는 혈액 내 자가항체가 관찰되거나 결체조직질환을 의심할 수 있는 증상이나 징후를 동반하는 것으로 알려져 있다 (10,11). CTD-ILD는 다양한 경과를 보일 수 있는데 증상 없이 흉부영상이나 폐기능 검사상의 이상소견만을 보이거나 만성 진행형, 혹은 급격히 진행되는 형태로 나타날 수 있다 (4,12).

결체조직질환 환자에서 간질성 폐질환이 의심되는 소견이 발견될 경우 그것이 반드시 CTD-ILD를 의미하지는 않는다. 다수의 결체조직질환 환자들은 면역억제제를 복용하기 때문에 비정형균에 의한 감염 등 감염성 질환의 가능성을 고려하여야 하고, 결체조직질환에 사용되는 많은 약물이 폐독성을 가지고 있기 때문에 약으로 인한 간질성 폐질환의 가능성도 염두에 두어야 한다. 또한, 임상경과나 흉부영상소견 등이 CTD-ILD와 잘 맞지 않으면 과민성 폐장염(hypersensitivity pneumonitis) 등 다른 종류의 간질성 폐질환이 동반되었을 가능성도 있어, CTD-ILD를 진단하기 위해서는 간질성 폐질환이 발생할 수 있는 다른 모든 가능성을 배제하여야 한다.

결체조직질환 연관 간질성 폐질환의 임상, 폐기능 및 흉부영상 소견

CTD-ILD 환자들은 다른 간질성 폐질환 환자들과 마찬가지로 초기에는 무증상이나, 진행되면 마른기침, 호흡곤란, 전신 피로감 등을 호소한다 (1). 결체조직질환으로 인한 관절통증이나 근육약화 등을 동반한 경우 활동에 제한을 받으므로, CTD-ILD의 진단이 늦어지는 경우도 있다. 흉막염 등 늑막침범을 동반한 경우 흉통을 호소하며, 진행된 경우는 폐고혈압 및 우심부전을 동반하여 하지부종이나 실신 등을 경험하기도 한다. 이학적 검사상 양폐하부에서 velcro 양상의 흡기시 악설음(fine dry crackle)을 확인할 수 있고, 진행된 환자에서는 곤봉지(digital clubbing)가 관찰된다. 간질성 폐질환 중 IIP 환자와 CTD-ILD 환자의 임상소

견은 유사하여 구분이 쉽지 않으나, 간질성 폐질환 환자의 나이가 젊고 여성인 경우, 레이노 현상(raynaud's phenomenon), 피부발적, 관절부종 등 결체조직질환을 시사하는 증상이나 징후가 관찰될 경우 CTD-ILD를 의심할 수 있다 (13).

폐기능검사 소견은 초기에는 정상 혹은 폐확산능(diffusing capacity)의 감소만을 보이거나, 진행하면 제한성 환기장애 소견을 보인다 (14). 안정시 산소포화도가 정상인 경우에도 6분 도보검사(six minute walk test)시 운동 중 저산소증이 확인되어 산소치료가 필요할 수 있다. CTD-ILD 환자는 폐실질 외 기도, 폐혈관, 흉곽근육 등 호흡기계의 다른 부위의 침범을 동반할 수 있기 때문에 폐기능 검사 해석에 주의가 필요하다 (14). 예를 들면, 노력성 폐활량(forced vital capacity) 감소나 흉부 고해상 컴퓨터 단층촬영(high resolution computed tomography, HRCT) 상 질병 범위에 비해 폐확산능이 심하게 감소된 경우, 폐고혈압 등 폐혈관질환이 동반되었을 가능성을 생각하여야 하고, 반대로 폐확산능 감소보다 노력성 폐활량이 심하게 감소된 경우는 피부경화나 흉곽근육의 약화가 동반되었을 가능성을 고려하여야 한다.

흉부 단순촬영상에서는 초기에는 정상소견을 보일 수 있으나, 진행되면 양폐하부, 변연부 우세성의 간질음영(reticulation)을 관찰할 수 있고, 흉부 HRCT 상에서는 간유리음영(ground glass opacity), 봉와양폐(honeycombing), 간질음영, 기관지 확장(traction bronchiectasis), 폐경결(consolidation) 등 IIP와 유사한 소견을 보인다. 그러나, CTD-ILD는 IIP 보다 흉부 HRCT 상 간유리음영이 많고, 봉와양폐는 적으며, 흉수, 심낭삼출, 식도확장 등 폐실질 외 이상소견을 동반하기도 한다 (15). CTD-ILD에서 흉부 영상과 폐조직 병리소견간 일치 여부는 잘 알려져 있지 않으나, 최근 연구에서 류마티스관절염 연관 간질성 폐질환(rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease, RA-ILD)에서 흉부 HRCT상 변연부, 하엽 우세성의 간질음영과 봉와양폐를 보이며 간유리음영이나 폐경결은 거의 보이지 않는 통상형 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP) 유형을 보이는 경우 폐조직 병리소견과 높은 일치도를 보였다 (16).

결체조직질환 연관 간질성 폐질환의 폐조직 병리소견

CTD-ILD 폐조직형은 2002년에 발표된 IIP에 대한 미국-유럽 합의기준에 의한 분류를 따르고 있다 (Table 1) (1). IIP에서는 UIP가 가장 흔한 조직형이나 CTD-ILD에서는 비정형 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)이 가장 흔한 형태이다 (17). 하지만 RA-ILD에서는 IIP와 유사하게 UIP가 가장 흔한 것으로 보고되었다 (18). 다른 조직유형은 결체조직질환에 따라 다른 빈도를 보이는데, 경결성 폐렴(organizing pneumonia, OP)은 류마티스관절염과 다발근육염에서 흔히 관찰되고, 쇼그렌 증후군

과 전신 홍반 루푸스에서도 일부 관찰된다 (18-20). 림프구 간질성 폐렴(lymphocytic interstitial pneumoania, LIP)은 쇼그렌 증후군에서 가장 빈번히 관찰되고, 류마티스관절염에서도 확인된다 (21). CTD-ILD에서는 IIP와 다르게 다른 조직형이 동시에 관찰되기도 하고(예를 들면, UIP와 NSIP가 동시에 관찰), 폐실질 외 기도, 혈관, 늑막 침범소견을 함께 동반할 수 있으며, 림프구 침윤(lymphoid aggregates), 배중심(germinal centers), 혈관주변 콜라겐(perivascular collagen) 침착, 림프구 형질세포 염증(lymphoplasmacytic inflammation), 호산구 침윤(eosinophil infiltration) 등의 소견을 보여, 간질성 폐질환 환자의 폐조직에서 상기 소견이 관찰되면 CTD-ILD일 가능성을 고려해 보아야 한다 (22). 특히 UIP의 경우 CTD-ILD에서는 IIP 보다 섬유아세포병소(fibroblastic foci)의 수가 더 적고, 봉와양폐(honeycomb cysts)의 크기가 더 작으며, 배중심과 염증이 더 흔히 관찰되는데, 배중심의 정도가 CTD-ILD와 IIP를 구분해주는 특징적인 병리소견으로 보고되었다 (23).

IIP에서는 진단시 조직형이 예후에 영향을 주는 것으로 잘 알려져 있는데(UIP는 NSIP 보다 예후가 나쁨), CTD-ILD에서는 유형에 따른 차이가 관찰되지 않는다 (17,24). Bouros 등 (24)은 전신경화증 연관 간질성 폐질환(systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD) 환자를 대상으로 한 연구에서(n=80), 진단시의 폐조직형이 아닌 경과 중 폐확산능의 변화량이 예후예측과 관련됨을 보여주었고, 박 등 (17)은 조직검사를 시행한 CTD-ILD 환자를(n=93) 대상으로 한 연구에서 진단시 나이, 폐기능, 호흡곤란의 정도는 예후와 관련되었으나, 조직형은 영향을 주지 못했다고 보고하였다. 하지만, RA-ILD의 경우 UIP가 다른 조직형에 비해 예후가 좋지 않았다 (17,25,26). 따라서, 류마티스관절염을 제외한 CTD-ILD의 조직형은 환자의 예후나 치료에 차이를 주지 못하기 때문에 CTD-ILD에서의 외과적 폐생검의 필요성은 논란이 있고, 좀더 연구가 필요하다. 하지만, 결체조직질환 환자에서 임상 및 영상소견상 CTD-ILD 외 과민성 폐장염과 같은 다른 간질성 폐질환이 의심된다면 조직검사가 필요하다.

결체조직질환 연관 간질성 폐질환의 예후 및 경과 예측

CTD-ILD는 IIP에 비해 좋은 예후를 보인다 (17). 이는 예후가 좋은 조직형인 NSIP가 CTD-ILD에서 더 많기 때문이기도 하나, 박 등 (17)의 연구에서는 특히 UIP의 경우 같은 유형이더라도 CTD-ILD가 IIP 보다 예후가 좋은 것으로 보고하였는데, 그 이유는 불분명하나 앞서 언급한 조직 특성(CTD-ILD에서 적은 봉와양폐, 많은 배중심)이 일부 기여하는 것으로 생각된다 (23). 하지만 RA-UIP의 경우 IPF와 차이가 없을 정도로 나쁜 예후를 보여주었다 (17,25,26). Kim 등 (25)은 RA-ILD (n=82) 환자를 대상으로 흉부 HRCT상 UIP 소견을 보이는 환자와 그렇지 않은 환자 간 생존기간을 비교하였는데, RA-UIP의 경우 더 불량한 예후

를 보였고(생존기간의 중앙값, 3.2년 vs. 6.6년; $p=0.04$), IPF와도 차이가 없었다($p=0.66$). RA-ILD에서 남성, 진단시 낮은 폐기능, 흉부 HRCT상 UIP 유형을 보이는 경우 불량한 예후와 관련되어 저자들은 RA-ILD 환자에서 UIP가 확인된 경우는 나쁜 예후를 예상하여 폐이식도 고려해야 한다고 언급하였다. 이외 CTD-ILD는 IIP 보다 무증상의 비 진행형인 경우가 많고, 결체조직질환으로 인해 항염증치료를 받거나 조기진단 되는 경우가 많은 것도 좋은 예후에 영향을 주는 것으로 생각된다. 한편, CTD-ILD의 자연경과는 결체조직질환의 폐외침범과는 다를 수 있어 폐기능검사 등 주기적인 관찰이 필요하다.

SSc-ILD에서는 진단시 폐기능 감소와 흉부 HRCT상 폐섬유화 범위가 가장 중요한 예후예측 인자이다 (24,27). Goh 등 (27)은 SSc-ILD에서 진단시 흉부 HRCT상 폐섬유화 범위와 노력성 폐활량을 이용하여 limited stage와 extensive stage로 구분하였는데(Figure 2), 흉부 HRCT상 폐섬유화 범위가 전체 폐 면적의 20% 미만인 경우를 limited, 20% 이상인 경우 extensive로 정의하였고, 범위를 결정하기 어려운 경우는 폐기능 검사를 시행하여 노력성 폐활량이 정상에 측치의 70% 이상인 경우 limited, 미만인 경우 extensive로 분류하였다. 이러한 분류법은 다른 예후 예측인자보다 우수한 예후예측능력을 보여주어 SSc-ILD 환자에서의 약물 치료결정에 참고가 될 수 있으나, 다른 CTD-ILD에서의 유용성은 좀 더 확인이 필요하다.

2형 폐포상피세포에서 분비되는 MUC1 mucin, Krebs von den Lungen 6 (KL-6), surfactant protein D (SP-D) glycoprotein의 혈청 내 농도가 SSc-ILD를 포함한 다양한 간질성 폐질환을 진단하는데 도움이 되는 것으로 알려졌다 (28-30). 이들은 모두 폐포상피세포가 손상되면 혈액 내로 유리되어 증가하는데, 한 연구에서 SSc-ILD (n=66) 환자의 혈액에서 SP-D와 KL-6는 건강인보다 의미있게 증가하고, 흉부 HRCT상 폐섬유화 범위와도 연관됨을 보여주어 진단과 질병 추적에 유용함을 보여주었다 (28).

결체조직질환의 특징을 보이는 특발성 간질성 폐렴

IIP 중 다수의 환자에서 결체조직질환의 진단기준을 만족하지 못하나, 결체조직질환을 의심할 수 있는 자가항체나 폐조직소견, 증상 및 징후가 관찰되는데, 이러한 환자들을 미분화 결체 조직 질환(undifferentiated CTD, UCTD), lung dominant CTD 혹은 autoimmune featured ILD 등으로 분류하고자 하는 연구들이 있었다 (10,11,31). Corte 등 (31)은 조직검사로 확인이 된 IPF (n=56)와 NSIP (n=45) 중 각각 13%와 31%에서 UCTD의 기준을 만족하는 것으로 보고하였고, UCTD 진단은 NSIP의 조직형과 관련 되었으나, 생존과는 관련이 없는 것으로 보고하였다. Fisher 등 (11)은 IPF 환자(n=285) 중 25명에서 nucleolar pattern의 항핵항체(anti nuclear antibody, ANA)를 확인하였는데, 이들은 정도의 전신경화증을 시사하는 증상 및 징후를 보였으나 생존

에는 차이를 보이지 않았다. Vij 등 (10)은 간질성 폐질환 (n=200) 환자 중 63명을 자가항체를 동반하거나 결체조직 질환을 의심할 수 있는 증상 및 징후를 동반하여 autoimmune featured ILD로 분류하였으나, 생존에는 차이가 없었다. 하지만 그들 중 항핵항체 역가가 1 : 1,280 이상인 경우는 생존률이 더 높았다. 즉, 기존의 소규모의 후향적 분석연구에서 이들은 CTD-ILD와 달리 IIP와 예후차이를 보여주지 못하였으나, 전향적 연구를 통해 이들이 결체조직 질환으로 진행하는지, 이들의 예후가 IIP와 다른지 좀더 확인이 필요하다.

결체조직질환 연관 간질성 폐질환의 약물치료

CTD-ILD의 모든 환자가 치료를 필요로 하지는 않는다. 약물치료는 주로 스테로이드를 포함한 면역억제제를 이용하는데, 주로 진행된 혹은 병이 진행되는 환자가 대상이 되고, 치료결정은 치료 후 예상되는 가역성과 약물 치료의 부작용을 비교하여 결정한다. 대부분 경험적 치료로, SSc-ILD에서 cyclophosphamide의 효과에 대한 연구 외에는 근거가 부족하다 (32,33). CTD-ILD에 대한 약물치료 외 위식도역류나 수면무호흡, 폐고혈압 등 동반질환에 대한 고려가 필요하다.

스테로이드는 CTD-ILD에 대한 초기 및 유지치료에 사용된다(SSc-ILD를 제외하고는 주로 0.5~1 mg/kg) (34,35). 스테로이드 단독요법보다는 스테로이드의 용량을 줄일 목적으로 다른 면역억제제(azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide)를 병용하는 경우가 일반적이다.

Cyclophosphamide (CYC)는 림프구에 세포독성을 보여 세포 및 체액 면역을 억제하는데, SSc-ILD 환자를 대상으로 2개의 무작위 배정연구가 시행되었다 (32,33). The Scleroderma Lung Study에서 Tashkin 등 (33)은 SSc-ILD (n=158) 환자를 대상으로 12개월간 경구 CYC (2 mg/kg/d)와 위약을 투여하여 노력성 폐활량 감소에 미치는 영향을 살펴보고, CYC 군이 위약군에 비해 노력성 폐활량 감소가 적었다(두 군간 노력성 폐활량의 차이, 2.53%; $p < 0.03$). 진행된 환자(노력성 폐활량이 정상예측치의 70% 미만, 흉부 HRCT 상 높은 섬유화 점수)와 피부 경화가 심한 환자에서 효과가 더 좋았으나, 약물중단 1년 후 효과가 지속되지 않았고, 백혈구 감소나 혈뇨, 폐렴, 빈혈 등 합병증은 CYC 군에서 더 많았다 (36). The Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial (FAST)에서는 SSc-ILD (n=45) 환자를 대상으로 12개월 간 정주 CYC (600 mg/m²를 첫 6개월간 매달 투여 후 azathioprine 2.5 mg/kg/d로 6개월간 유지) 투약군과 위약군을 비교하였고, CYC 군에서 노력성 폐활량이 덜 감소하였다(두 군간 노력성 폐활량의 차이, 4.19%; $p=0.08$) (32). 정주 CYC 군에서의 부작용은 경구보다 적었는데, 골수억제는 없었고, 혈뇨도 덜 발생하였다. 상기 결과로 SSc-ILD에서의 CYC 사용은 질병진행을 예방하는데 효과적임이 확인되었으나, 절대적인 치료효과가 크지 않

고, 치료에 따른 부작용을 고려할 때 모든 환자에서의 치료는 추천되지 않고, 약물중단 후 치료효과가 소실되므로 향후 장기치료에 대한 연구가 필요하며 다른 CTD-ILD에서도 동일한 효과를 보이는지 확인이 필요하다. CYC는 또한 급성, 중증의 CTD-ILD에서 정주요법으로 이용되고 있다 (37).

CTD-ILD 환자를 대상으로 한 소규모의 후향적 연구에서 mycophenolate mofetil (MMF), azathioprine, cyclosporine 및 tacrolimus 치료가 도움이 된다는 보고가 있었으나 전향적 연구를 통한 확인이 필요하다 (32,38-42). MMF는 다양한 CTD-ILD (n=28) 환자에서 내약성이 좋고 폐기능을 보존하는데 도움이 되는 것으로 보고되었고, SSc-ILD에서도 폐기능을 호전시켰다 (39). 최근 다양한 CTD-ILD (n=125; 44 SSc, 32 PM/DM, 18 RA)를 대상으로 MMF (3 g/day over a 3 year period) 치료를 시행한 연구에서, MMF 치료는 폐기능 증가 및 스테로이드 용량감소에 효과가 있었고, 내약성도 좋은 것으로(90% 이상) 확인되었다 (42). 일부 연구에서 기존의 약물치료에 반응하지 않는 CTD-ILD에서 Rituximab 치료가 효과가 있었다(1 g 투여 2주 후 1 g 반복 투여). Keir 등 (43)은 중증 난치성 간질성 폐질환(n=50, 33 CTD-ILD) 환자를 대상으로 Rituximab을 사용한 연구에서, 대상자 중 85%가 약물치료에 반응하였는데, 투여 전 6개월~12개월간 이들의 노력성 폐활량 감소의 중앙값은 13.3%, 폐확산능은 18.8%였으나, 투여 후 6~12개월간 노력성 폐활량은 8.9% ($p < 0.01$) 증가하고 폐확산능은 감소하지 않았다($p < 0.01$).

결체조직질환 연관 간질성 폐질환의 비 약물치료

약물치료에 반응하지 않는 중증의 진행되는 환자에서 폐이식을 고려해볼 수 있다. 결체조직질환으로 인한 위식도 역류나 근육약화와 같은 폐 외 침범이 동반된 경우 이식 후 합병증 발생의 위험이 높아 주의가 필요하다. 한 연구에서 SSc-ILD에서 폐이식을 시행한 경우 특발성 폐섬유증과 2년 사망률이 유사하였고(38% vs, 33%), 다른 연구에서도 이식 후 1년 생존률은 SSc-ILD와 IPF 간 차이를 보이지 않았으나, SSc-ILD에서 급성이식거부반응이 호발하였다(hazard ratio 2.91, $p < 0.007$) (44,45). 안정시 혹은 운동시 저 산소증을 보이는 환자에서는 산소치료를 병행하여 산소포화도가 90% 이상 유지되도록 한다. 호흡재활치료는 만성폐질환자에서 운동능력증가와 호흡곤란 등 증상개선에 도움이 되는 것으로 알려져 있다 (46).

CTD-ILD 환자가 호흡곤란의 악화를 호소하는 경우 간질성 폐질환의 악화 외 합병증 발생을 염두해 두어야 한다. 허혈성 심장질환, 폐색전증, 폐고혈압, 수면무호흡증 등이 동반될 수 있어 이에 대한 조사가 필요하고 위식도 역류와 흡연은 질환 악화를 유도할 수 있으므로 적극적으로 치료하도록 한다.

결론

결체조직질환에서 간질성 폐질환을 비롯한 폐침범은 드물지 않고, CTD-ILD는 결체조직질환의 첫 징후로 나타날 수 있다. CTD-ILD의 경과를 대개 무증상이거나 서서히 진행되는 등 안정적인 경과를 보이나, 빠르게 진행하거나 높은 사망률을 보이는 급성경과를 보일 수 있다, CTD-ILD를 진단하기 위해서는 감염, 약물부작용 및 다른 간질성 폐질환의 동반 가능성을 염두해 두어야 한다. 치료는 아직 근거가 부족하나 진행된 혹은 진행중인 환자를 대상으로 스테로이드와 면역억제제의 병합요법을 이용하고, 비약물 보조요법이 도움이 된다. 적절한 치료대상 선정과 치료약제 선택, 치료기간 등을 확인하기 위한 전향적 연구가 필요하다.

감사의 글

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2013R1A1A1064957) and by a grant (14-495) from the Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, Seoul, Korea.

References

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
3. Olson AL, Brown KK, Fischer A. Connective tissue disease-associated lung disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32:513-36.
4. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168: 159-66.
5. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1789-801.
6. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging* 2001;16:282-9.
7. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001;56:622-7.
8. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2008;31:11-20.
9. Fischer A. Interstitial lung disease: a rheumatologist's perspective. *J Clin Rheumatol* 2009;15:95-9.
10. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest* 2011;140:1292-9.
11. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010;138:251-6.
12. Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132:214-20.
13. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med* 2009;103:1152-8.
14. Wells AU. Pulmonary function tests in connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:379-88.
15. Hwang JH, Misumi S, Sahin H, Brown KK, Newell JD, Lynch DA. Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen vascular disease. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:410-5.
16. Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, Colby TV, Kang BH, Ryu JH, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: radiologic identification of usual interstitial pneumonia pattern. *Radiology* 2014;270:583-8.
17. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:705-11.
18. 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.
19. 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 Spec No:S151-65.
20. Won Huh J, Soon Kim D, Keun Lee C, Yoo B, Bum Seo J, Kitaichi M, et al. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis- dermatomyositis. *Respir Med* 2007;101:1761-9.
21. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:632-8.
22. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med*

- 2007;28:369-78.
23. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009;136:23-30.
 24. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581-6.
 25. 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.
 26. Song JW, Lee HK, Lee CK, et al. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013;30:103-12.
 27. 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.
 28. Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, Li N, Elashoff R, Tashkin DP, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2009;36:773-80.
 29. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, Silver RM. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:73-88.
 30. Bonella F, Volpe A, Caramaschi P, Nava C, Ferrari P, Schenk K, et al. Surfactant protein D and KL-6 serum levels in systemic sclerosis: correlation with lung and systemic involvement. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:27-33.
 31. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2012;39:661-8.
 32. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962-70.
 33. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66.
 34. Ando K, Motojima S, Doi T, Nagaoka T, Kaneko N, Aoshima M, et al. Effect of glucocorticoid monotherapy on pulmonary function and survival in Japanese patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Respir Investig* 2013;51:69-75.
 35. Horai Y, Isomoto E, Koga T, Okada A, Kawashiri SY, Tamai M, et al. Early diagnosis and treatment for remission of clinically amyopathic dermatomyositis complicated by rapid progress interstitial lung disease: a report of two cases. *Mod Rheumatol* 2013;23:190-4.
 36. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1026-34.
 37. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuo S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:124-30.
 38. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2439-46.
 39. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006;130:30-6.
 40. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008;35:1064-72.
 41. Kotani T, Takeuchi T, Makino S, Hata K, Yoshida S, Nagai K, et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin Rheumatol* 2011;30:1021-8.
 42. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013;40:640-6.
 43. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 2014;19:353-9.
 44. Sagar R, Khanna D, Furst DE, Belperio JA, Park GS, Weigt SS, et al. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *Eur Respir J* 2010;36:893-900.
 45. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3954-61.
 46. Salhi B, Troosters T, Behaegel M, Joos G, Derom E. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with restrictive lung diseases. *Chest* 2010;137:273-9.