

류마티스관절염에 동반된 폐침범의 양상과 관련인자 분석

김지원¹ · 이화정¹ · 황준현² · 박성훈¹ · 이혜선¹ · 김성규¹ · 최정윤¹대구가톨릭대학교 의과대학 ¹내과학교실 류마티스내과, ²예방의학교실

Factors Associated with Airway Disease and Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis

Ji-Won Kim¹, Hwajeong Lee¹, Jun Hyun Hwang², Sung-Hoon Park¹, Hye-Sun Lee¹, Seong-Kyu Kim¹, Jung-Yoon Choe¹¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, ²Department of Preventive Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Objective. This study examined lung involvement in patients with rheumatoid arthritis (RA) and identified factors associated with airway disease (AD) and interstitial lung disease (ILD). **Methods.** A total of 507 RA patients were enrolled in a cross-sectional study. Lung involvement was assessed by high-resolution computed tomography scan. The patient groups were classified according to normal, AD, and ILD. Multinomial logistic regression analysis was performed to identify factors associated with AD and ILD. **Results.** The most frequent lung involvement was AD (38.3%) followed by ILD (12.6%). Old age (adjusted odds ratio [aOR] 2.58, 95% confidence interval [CI] 1.70 to 3.90 for AD; aOR 4.38, 95% CI 2.30 to 8.35 for ILD), male gender (aOR 2.57, 95% CI 1.22 to 5.42 for AD; aOR 5.48, 95% CI 2.20 to 13.65 for ILD) were factors associated with AD and ILD in RA patients. ILD was associated with short disease duration (aOR 0.30, 95% CI 0.14 to 0.62), AD was associated with high titers of anti-cyclic citrullinated peptides antibodies (anti-CCP; aOR 1.61, 95% CI 1.07 to 2.44). **Conclusion.** AD was the most frequent lung involvement in patients with RA. Old age and male gender were both associated with AD and ILD. Short disease duration was associated with ILD. High titers of anti-CCP was associated with AD. (*J Rheum Dis* 2016;23:101-108)

Key Words. Rheumatoid arthritis, Obstructive lung diseases, Interstitial lung diseases, X-ray computed tomography, Risk factors

서론

류마티스관절염은 관절의 활막염을 동반하는 전신적인 자가 면역 질환으로 피부, 눈, 조혈계, 심혈관계, 호흡기계 질환 등 다양한 관절 외 증상을 나타낸다. 류마티스관절염 환자의 약 40%에서 관절외 증상을 보이며 이 중 많은 수에서 호흡기계 질환을 포함한다[1-3]. 류마티스관절염의 폐침범 임상양상은 기도 질환(airway disease), 간질성 폐 질환(interstitial lung disease), 흉막 질환(pleural disease),

혈관 질환(vascular disease) 등이 있다. 이 외에 이차적인 호흡기계 감염 또는 약제 독성으로 인한 폐질환도 나타날 수 있다[4,5].

류마티스관절염 환자의 폐침범은 관절 증상이 나타난 이후에 동반되는 경우가 전형적이거나 어떤 경우에는 폐침범이 류마티스관절염의 첫 임상양상일 수 있으며 가장 위험한 임상양상으로 나타나기도 한다[5]. 폐침범은 심혈관계 질환, 암에 이은 류마티스관절염의 세 번째로 흔한 사망원인이다[6]. 따라서 류마티스관절염 환자에서 폐침범 여부

Received : September 10, 2015, Revised : October 14, 2015, Accepted : October 15, 2015

Corresponding to : Jung-Yoon Choe, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea. E-mail : jychoe@cu.ac.kr

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

Copyright © 2016 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

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.

는 중요하며 이와 관련한 인자들에 대한 관심이 증가하고 있다.

류마티스관절염 환자들의 간질성 폐질환과 기도 질환의 발생에 영향을 주는 인자들에 대한 연구 결과, 간질성 폐질환의 관련 인자로 고령, 남성, 흡연, 류마티스인자(rheumatoid factor, RF) 역가, 항CCP항체(anti-cyclic citrullinated peptides antibodies, anti-CCP) 역가, 질병 활성도를 언급하였고, 기도 질환의 관련인자는 흡연, 유병기간, RF 역가, anti-CCP 역가, 질병 활성도를 언급하였다[7-15]. 류마티스관절염의 폐침범에 RF 역가, anti-CCP 역가와 같은 혈청학적 인자와의 관련성에 대한 관심이 증가하고 있으며 연구가 진행되고 있다[16-20]. 하지만 연구 방법, 연구 대상의 숫자가 다양하며 연구 결과들도 저마다 다르다. 또한 간질성 폐질환과 기도 질환의 관련인자들을 함께 연구한 논문은 드물다.

본 연구에서는 한국인 류마티스관절염 환자에서 고해상도 흉부 전산화단층촬영을 통하여 간질성 폐질환과 기도 질환의 침범 양상을 분석하였다. 또한 류마티스관절염에 동반된 간질성 폐질환과 기도 질환의 관련인자를 분석하였다.

대상 및 방법

연구 대상

2002년부터 2014년까지 대구가톨릭대학교병원에 내원하여 1987년 개정된 미국 류마티스학회 분류 기준에 따라 류마티스관절염을 진단받고[21] 최근 5년 내 고해상도 흉부 단층촬영을 시행한 환자 625명이 연구에 참여하였다. 고해상도 흉부 단층촬영은 호흡기 증상 여부와 상관없이 폐질환 선별검사 목적으로 시행하였다. 이 중 1년 이상 추적 관찰하지 못한 환자 62명, 활동성 결핵환자 5명, 결핵 이외 급성 감염성 폐질환을 가진 환자 51명은 본 연구에서 제외하여 507명을 연구 대상으로 하였다. 본 연구는 대구가톨릭대학교병원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB No. CR-15-009)의 승인을 받았다.

임상 정보

연구에 참여한 대상 환자의 의무기록을 참고하여 성별, 나이, 류마티스관절염을 진단 받은 나이, 류마티스관절염 유병기간, 흡연력, 항류마티스 약제 사용력을 조사하였다. 흡연력은 조사 시점 이전에 최소 1년 이상 흡연을 한 환자를 흡연자로 분류하였고 과거 흡연력이 있으나 현재 금연 중인 환자도 흡연자에 포함시켰으며 전혀 흡연을 하지 않은 사람을 비흡연자로 분류하였다. 항류마티스 약제 사용력은 고해상도 흉부 전산화단층촬영 시행 전에 처방된 약제를 조사하였다.

급성기반응물질 평가는 고해상도 흉부 전산화단층촬영 시행을 기준으로 전후 6개월 이내에 측정된 적혈구침강속

도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응단백질(C-reactive protein, CRP)을 이용하였다. 연구에 참여한 대상 환자의 ESR과 CRP의 삼분위수를 기준으로 ESR은 23 mm/h 이하, 24~49 mm/h, 50 mm/h 이상으로 구분하였고 CRP는 0.8 mg/L 이하, 0.9~4.0 mg/L, 4.1 mg/L 이상으로 구분하였다. 류마티스관절염 관련인자로 RF와 anti-CCP 검사 결과를 이용하였다. 연구에 참여한 대상 환자의 RF와 anti-CCP의 중앙값을 기준으로 RF는 110 IU/mL 이상을 고역가로 구분하였고 anti-CCP는 100 U/mL 이상을 고역가로 구분하였다.

고해상도 흉부 전산화단층촬영

연구에 참여한 환자들은 고해상도 흉부 전산화단층촬영(LightSpeed VCT; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)을 시행하였다. 영상 판독은 두 명의 흉부 영상의학과 전문의가 환자의 임상정보를 모르는 상태에서 개별적으로 시행하였고 일치하지 않는 영상은 서로 합의 하에 결론을 내렸다. 이에 따라 폐에 이상소견이 없는 정상 환자군, 기도 질환군, 간질성 폐질환군으로 나누었으며 흉막 침범, 혈관 침범 여부도 조사하였다[5]. 기도 질환은 기관지확장증, 기관지염, 폐기종, 소기도 질환 등 기도 관련 소견을 포함하였고 간질성 폐질환은 특징적인 젓빛유리혼탁(ground-glass opacity), 벌집모양(honeycombing) 등을 가진 경우로 분류하였다[22]. 간질성 폐질환 중 폐 기저부에 그물화(reticulation), 벌집모양이 보이는 경우 통상성 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)으로 분류하였고 폐 하부에 젓빛유리혼탁, 그물화를 보이지만 벌집모양은 거의 없는 경우 비특이성 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)으로 분류하였다[22]. 흉막 침범은 흉막비후나 흉수가 있는 경우로 정의하였고 혈관 침범은 폐동맥 확장이나 모자이크강습를 보이는 경우로 정의하였다[4].

통계분석

나이, 류마티스관절염을 진단받은 나이, 류마티스관절염의 유병기간, ESR, CRP, RF, anti-CCP 등 연속형 변수는 중앙값(사분범위)로 표시하였다. 본 연구의 연속형 변수는 모두 정규성을 만족하지 않아 비모수적인 방법으로 통계 검정을 하였다. 정상군, 기도 질환군, 간질성 폐질환군 간의 연속형 변수 비교는 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 나이 65세 이상, 유병기간 10년 이상, 남성, 흡연자, 삼분위수 ESR, 삼분위수 CRP, 고역가 RF, 고역가 anti-CCP, 항류마티스 약제 사용력 등의 범주형 변수는 빈도와 백분율로 제시하였다. 정상군, 기도 질환군, 간질성 폐질환군 간의 범주형 변수 비교는 chi-square test를 사용하였다. 정상군과 비교하였을 때 기도 질환군과 간질성 폐질환군에 각각의 관련인자가 미치는 영향을 보기 위해 multinomial logistic regression analysis를 이용하여 단변량

분석과 다변량 분석을 시행하였다. 통계 처리는 PASW Statistics ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며 $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특성

대상 환자들의 연령은 35~87세의 분포를 보이고 중앙값은 62.0세(54.0~70.0세)였으며 65세 이상의 고령이 209명(41.2%)였다(Table 1). 진단받을 당시의 연령은 12~83세의 분포를 보이고 중앙값은 48.0세(39.0~57.0세)였다. 유병기간의 중앙값은 14.0년(10.0~17.0년)이었으며 10년 이상의 유병기간을 가진 환자가 398명(78.5%)으로 대부분을 차지하였다. 대상 환자 중 남성과 흡연자의 비율은 각각 16.0%, 10.1%로 나타났다. ESR, CRP의 중앙값은 각각 35.0 mm/h (18.0~60.0 mm/h), 1.8 mg/L (0.5~6.6 mg/L)이며 RF와 anti-CCP의 중앙값은 각각 113.6 IU/mL (48.0~241.5 IU/mL), 100 U/mL (21.8~500.0 U/mL)였다.

폐 침범 양상

대상 환자는 고해상도 흉부 전산화단층촬영으로 정상 249명, 기도 질환 194명, 간질성 폐질환 64명으로 나누었으며 흉막 침범은 9명에서 동반되었다(Table 2). 기도 질환이 38.3%로 가장 많은 폐의 이상소견으로 나타났고, 기도 질환의 세부 형태는 기관지확장증, 세기관지염, 폐기종, 소기도 질환 순으로 나타났다. 간질성 폐질환은 12.6%를 차지하였으며 형태를 구분하지 못하는 간질성 폐렴이 가장 많았고 이후 UIP, NSIP 순이었다. 흉막 침범은 기도 질환 또는 간질성 폐질환에 동반하여 흉수와 흉막 비후로

나타났다. 흉수는 심부전에 의한 것으로 생각되는 환자 1명을 제외하고는 다른 원인을 발견할 수 없었고 흉막 비후를 나타낸 환자들 중 결핵의 과거력을 가진 환자는 발견할 수 없었다. 혈관 침범은 이 연구에서 고해상도 흉부 전산화단층촬영으로는 보이지 않았다.

정상군, 기도 질환군, 간질성 폐질환군의 임상 소견 비교

고해상도 흉부 전산화단층촬영으로 정상군, 기도 질환군, 간질성 폐질환군으로 나누었으며 각각의 임상 정보와 혈액 검사의 차이는 Table 3에 나타내었다. 각 군의 나이, 진단 당시 나이, 유병기간, 남성 비율, 흡연자 비율, ESR, CRP, RF, anti-CCP, 항류마티스 약제 사용력 등을 기술하여 정상군, 기도 질환군, 간질성 폐질환군을 비교하여 세 군 간에 유의한 차이가 있는지 조사하였다. 항류마티스 약제 사용력을 제외한 모든 임상 정보와 혈액 검사에서 정상군, 기도 질환군, 간질성 폐질환군 사이에 유의한 차이를 보였다. 나이, 나이 65세 이상 비율, 진단 당시 나이, 남성 비율, 흡연자 비율은 정상군보다 기도 질환군과 간질성 폐질환군에서 높았으며 유병기간, 유병기간 10년 이상 비율은 간질성 폐질환군에서 가장 낮았다. ESR과 CRP의 중앙값은 정상군과 기도 질환군보다 간질성 폐질환군에서 높았다. 고역가 RF 비율과 고역가 anti-CCP 비율은 정상군보다 기도 질환군과 간질성 폐질환군에서 높았다. 항류마티스 약제 사용력은 정상군, 기도 질환군, 간질성 폐질환군을 비교하였을 때 세 군간에 유의한 차이가 없었다.

Table 1. Generalized characteristics of enrolled patients

Characteristic	Total (n = 507)
Age (yr)	62.0 (54.0~70.0)
At diagnosis	48.0 (39.0~57.0)
≥ 65	209 (41.2)
Disease duration (yr)	14.0 (10.0~17.0)
≥ 10	398 (78.5)
Male	81 (16.0)
Smoking history	51 (10.1)
ESR (mm/h)	35.0 (18.0~60.0)
CRP (mg/L)	1.8 (0.5~6.6)
RF (IU/mL)	113.6 (48.0~241.5)
Anti-CCP (U/mL)	100 (21.8~500.0)

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, RF: rheumatoid factor.

Table 2. Distribution of lung involvement in enrolled patients

Pulmonary involvement	Data
No lung disease	249
Airway disease*	194
Bronchiectasis	145 (74.7)
Bronchiolitis	47 (24.2)
Emphysema	26 (13.4)
Small airway disease	10 (5.2)
Interstitial lung disease	64
UIP	20 (31.3)
NSIP	11 (17.2)
Unspecified	33 (51.5)
Pleural involvement	9
Pleural effusion	5 (55.6)
Pleural thickening	4 (44.4)
Vascular involvement	0

Values are presented as number only or number (%). NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, UIP: usual interstitial pneumonia. *Twenty-nine patients were accompanied by bronchiectasis and bronchiolitis. Four patients were accompanied by bronchiectasis and emphysema. One patient was accompanied by bronchiolitis and emphysema.

Table 3. Comparison of clinical parameters between no lung disease, airway disease, and interstitial lung disease

Characteristic	No lung disease (n = 249)	Airway disease (n = 194)	Interstitial lung disease (n = 64)	p-value
Age (yr)	58.0 (51.0 ~ 65.0)	65.0 (58.0 ~ 72.0)	68.0 (61.0 ~ 75.0)	< 0.001*
≥ 65	70 (28.1)	98 (50.5)	41 (64.1)	< 0.001 [†]
At diagnosis	44.0 (35.0 ~ 52.0)	51.0 (44.0 ~ 59.0)	58.0 (48.5 ~ 64.0)	< 0.001*
Disease duration (yr)	14.0 (11.0 ~ 17.0)	14.0 (10.0 ~ 17.0)	11.0 (5.5 ~ 16.5)	< 0.001*
≥ 10	211 (84.7)	152 (78.4)	35 (54.7)	< 0.001 [†]
Male	18 (7.2)	39 (20.1)	24 (37.5)	< 0.001 [†]
Smoking history	15 (6.0)	23 (11.9)	13 (20.3)	0.002 [†]
ESR (mm/h)	32.0 (16.0 ~ 56.0)	33.5 (17.0 ~ 59.0)	44.5 (30.0 ~ 76.0)	0.003*
Low tertile (≤ 23)	85 (34.1)	72 (37.1)	12 (18.8)	0.048 [†]
Middle tertile (24 ~ 49)	92 (36.9)	61 (31.4)	24 (37.5)	
High tertile (≥ 50)	72 (28.9)	61 (31.4)	28 (43.8)	
CRP (mg/L)	1.3 (0.3 ~ 4.0)	1.9 (0.5 ~ 6.6)	6.1 (1.1 ~ 26.1)	< 0.001*
Low tertile (≤ 0.8)	100 (40.2)	67 (34.5)	12 (18.8)	< 0.001 [†]
Middle tertile (0.9 ~ 4.0)	87 (34.9)	63 (32.5)	16 (25.0)	
High tertile (≥ 4.1)	62 (24.9)	64 (33.0)	36 (56.3)	
RF (IU/mL)	86.1 (33.7 ~ 211.4)	125.8 (60.7 ~ 272.4)	180.4 (76.4 ~ 331.0)	< 0.001*
High-titer (≥ 110)	105 (42.2)	111 (57.2)	42 (65.6)	< 0.001 [†]
Anti-CCP (U/mL)	76.4 (14.2 ~ 500.0)	121.2 (35.2 ~ 500.0)	267.5 (64.2 ~ 500.0)	< 0.001*
High-titer (≥ 100)	119 (47.8)	122 (62.9)	46 (71.9)	< 0.001 [†]
TNF- α inhibitors	23 (9.2)	16 (8.2)	3 (4.7)	0.500 [†]
Abatacept	2 (0.8)	2 (1)	0 (0)	0.721 [†]
Methotrexate	204 (81.9)	152 (78.4)	45 (70.3)	0.119 [†]
Bucillamine	13 (5.2)	8 (4.1)	5 (7.8)	0.508 [†]
Sulfasalazine	43 (17.3)	38 (19.6)	16 (25.0)	0.366 [†]
Leflunomide	24 (9.6)	25 (12.9)	3 (4.7)	0.156 [†]

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, RF: rheumatoid factor, TNF- α , tumor necrosis factor alpha. Analysis was done by *Kruskal-Wallis test or [†]Pearson chi-square test.

기도 질환군과 간질성 폐질환군의 관련인자 분석

정상군과 비교하였을 때 기도 질환군과 간질성 폐질환군의 관련인자를 분석하기 위해 다항 로지스틱 회귀분석을 단변량(Table 4)과 다변량(Table 5)으로 시행하였다. 단변량 분석의 경우 기도 질환군을 정상군과 비교하였을 때 나이 65세 이상 비율, 남성 비율, 흡연자 비율, 고역가 RF 비율, 고역가 anti-CCP 비율이 기도 질환군에서 높았다. 유병기간 10년 이상 비율은 정상군이 기도 질환군보다 더 높았으나 유의한 차이를 보이지는 않았다. 간질성 폐질환군과 정상군을 비교한 단변량 분석에서는 관련인자 모두에서 유의한 차이를 보였으며 기도 질환군과 마찬가지로 나이 65세 이상 비율, 남성 비율, 흡연자 비율, 고역가 RF 비율, 고역가 anti-CCP 비율은 간질성 폐질환군에서 높았으며 유병기간 10년 이상 비율은 정상군에서 더 높았다. ESR과 CRP 비율은 중앙 삼분위수군과 최저 삼분위수군은 유의한 차이가 없으나 최고 삼분위수군은 최저 삼분위수군과 비교하여 유의하게 높았다.

다변량 분석에서 기도 질환군의 나이 65세 이상 비율

(adjusted odds ratio [aOR]=2.58, 95% confidence interval [CI] 1.70~3.90), 남성 비율(aOR=2.57, 95% CI 1.22~5.42), 고역가 anti-CCP 비율(aOR=1.61, 95% CI 1.07~2.44)이 정상군과 비교하여 통계적으로 유의하게 높았다. 간질성 폐질환군의 다변량 분석에서는 나이 65세 이상 비율(aOR=4.38, 95% CI 2.30~8.35), 남성 비율(aOR=5.48, 95% CI 2.20~13.65)이 간질성 폐질환군에서 통계적으로 유의하게 높았으나 유병기간 10년 이상 비율(aOR= 0.30, 95% CI 0.14~0.62)은 정상군에서 유의하게 더 높았다. 즉 다변량 분석에서 정상군과 비교하였을 때 기도 질환군과 간질성 폐질환군 모두에서 나이 65세 이상, 남성일수록 위험도가 높았다. 이 외에 다변량 분석에서 정상군과 비교하였을 때 고역가 anti-CCP 비율은 기도 질환군에서만 유의하게 높았으며 유병기간 10년 이상 비율은 간질성 폐질환군에서만 유의하게 낮았다.

Table 4. Determination of factors associated with lung involvement in univariate analysis

Characteristic		Airway disease vs. no lung disease		Interstitial lung disease vs. no lung disease	
		cOR (95% CI)	p-value*	cOR (95% CI)	p-value*
Age (yr)	< 65	1		1	
	≥ 65	2.61 (1.76 ~ 3.87)	<0.001	4.56 (2.55 ~ 8.15)	<0.001
Disease duration (yr)	< 10	1		1	
	≥ 10	0.65 (0.40 ~ 1.06)	0.084	0.22 (0.12 ~ 0.40)	<0.001
Gender	Female	1		1	
	Male	3.23 (1.78 ~ 5.85)	<0.001	7.70 (3.83 ~ 15.46)	<0.001
Smoking history	No	1		1	
	Yes	2.10 (1.06 ~ 4.14)	0.033	3.98 (1.78 ~ 8.87)	0.001
ESR (mm/h)	Low tertile (≤ 23)	1		1	
	Middle tertile (24 ~ 49)	0.78 (0.50 ~ 1.23)	0.287	1.85 (0.87 ~ 3.92)	0.110
	High tertile (≥ 50)	1.00 (0.63 ~ 1.59)	0.999	2.76 (1.31 ~ 5.81)	0.008
CRP (mg/L)	Low tertile (≤ 0.8)	1		1	
	Middle tertile (0.9 ~ 4.0)	1.08 (0.69 ~ 1.69)	0.734	1.53 (0.69 ~ 3.42)	0.297
	High tertile (≥ 4.1)	1.54 (0.97 ~ 2.46)	0.690	4.84 (2.34 ~ 10.00)	<0.001
RF (IU/mL)	Low-titer (< 110)	1		1	
	High-titer (≥ 110)	1.83 (1.26 ~ 2.68)	0.002	2.62 (1.48 ~ 4.65)	0.001
Anti-CCP (U/mL)	Low-titer (< 100)	1		1	
	High-titer (≥ 100)	1.85 (1.26 ~ 2.72)	0.002	2.79 (1.53 ~ 5.08)	0.001

Analysis was done by univariate multinomial logistic regression analysis. Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, CI: confidence interval, cOR: crude odds ratio, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, RF: rheumatoid factor.

*p-values were obtained by comparison with patients with no lung disease.

Table 5. Determination of factors associated with lung involvement in multivariate analysis

Characteristic		Airway disease vs. no lung disease		Interstitial lung disease vs. no lung disease	
		aOR (95% CI)	p-value*	aOR (95% CI)	p-value*
Age (yr)	< 65	1		1	
	≥ 65	2.58 (1.70 ~ 3.90)	<0.001	4.38 (2.30 ~ 8.35)	<0.001
Disease duration (yr)	< 10	1		1	
	≥ 10	0.73 (0.42 ~ 1.28)	0.274	0.30 (0.14 ~ 0.62)	0.001
Gender	Female	1		1	
	Male	2.57 (1.22 ~ 5.42)	0.013	5.48 (2.20 ~ 13.65)	<0.001
Smoking history	No	1		1	
	Yes	0.88 (0.36 ~ 2.15)	0.782	0.76 (0.25 ~ 2.30)	0.630
ESR (mm/h)	Low tertile (≤ 23)	1		1	
	Middle tertile (24 ~ 49)	0.72 (0.44 ~ 1.17)	0.182	1.47 (0.63 ~ 3.42)	0.374
	High tertile (≥ 50)	0.77 (0.44 ~ 1.36)	0.373	1.52 (0.60 ~ 3.83)	0.373
CRP (mg/L)	Low tertile (≤ 0.8)	1		1	
	Middle tertile (0.9 ~ 4.0)	0.94 (0.57 ~ 1.55)	0.800	0.92 (0.38 ~ 2.21)	0.854
	High tertile (≥ 4.1)	1.20 (0.66 ~ 2.16)	0.553	1.60 (0.63 ~ 4.09)	0.327
RF (IU/mL)	Low-titer (< 110)	1		1	
	High-titer (≥ 110)	1.45 (0.97 ~ 2.17)	0.073	1.62 (0.85 ~ 3.01)	0.142
Anti-CCP (U/mL)	Low-titer (< 100)	1		1	
	High-titer (≥ 100)	1.61 (1.07 ~ 2.44)	0.023	1.68 (0.85 ~ 3.31)	0.135

Analysis was done by multivariate multinomial logistic regression analysis. Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, aOR: adjusted odds ratio, CI: confidence interval, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, RF: rheumatoid factor. *p-values were obtained by comparison with patients with no lung disease.

고 찰

류마티스관절염에 동반한 간질성 폐질환의 유병률은 19%~58%로 연구마다 다양하게 나타난다[9,13,23]. 간질성 폐질환이 동반된 경우, 류마티스관절염의 경과에 나쁜 영향을 미치는 것으로 잘 알려져 있으며[24] 간질성 폐질환의 동반과 관련이 있는 인자들에 대한 연구들이 활발히 이루어져왔다. 고령, 남성, 흡연, RF 역가, anti-CCP 역가, 질병활성도 등은 류마티스관절염에 동반된 간질성 폐질환의 발생과 연관이 있었다[7-10,12-15,18,24]. Wilsher 등[25]은 60명의 새로이 진단된 류마티스관절염 환자를 대상으로 기도 및 폐실질 침범을 조사하였고 고해상도 흉부 전산화단층촬영 결과 기관지확장증, 기관지 벽의 비후 등 기도 질환에 부합한 소견이 간질성 폐질환의 소견보다 흔하게 관찰되었다. 하지만 류마티스관절염에 동반한 기도 질환에 대한 인식은 낮은 편으로, 기도 질환의 동반과 관련이 있는 인자들에 대한 일관된 연구결과도 부족하다[11,12]. 이에 저자들은 한국인 류마티스관절염 환자에서 간질성 폐질환과 기도 질환의 침범 양상을 분석하고, 간질성 폐질환과 기도 질환의 관련인자를 함께 비교 분석하고자 하였다. 이전의 연구들은 간질성 폐질환의 관련인자 또는 기도 질환의 관련인자를 각각 분석하였으나 본 연구는 간질성 폐질환과 기도 질환의 관련인자를 동시에 분석하여 비교하였다는 것에 의미가 있다. 본 연구에서는 류마티스관절염에 동반된 간질성 폐질환과 기도 질환은 공통적으로 고령, 남성과 연관이 있었다. 또한, 간질성 폐질환은 류마티스관절염의 짧은 유병기간과 연관이 있었고 기도 질환은 높은 anti-CCP 역가와 연관이 있었다.

류마티스관절염 환자들의 고해상도 흉부 전산화단층촬영을 통해 기도 질환의 유병률이 38.3%로 류마티스관절염에 동반된 폐질환 중 가장 높음을 알 수 있었다. 50명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 Perez 등[26]의 연구에서도 고해상도 흉부 전산화단층촬영으로 29명(58%)의 환자에서 기도 질환을 진단하였다. 폐기능 검사를 이용한 류마티스관절염 환자의 기도 질환 유병률은 8%~65%로 연구마다 다양하였다[11]. 류마티스관절염에 동반하는 기도 질환의 전산화단층촬영의 영상학적 소견은 기관지 벽 비후, 기관지 확장, 중심소엽성 결절(centrilobular nodule), 모자이크 패턴(mosaic perfusion), 공기결립(air trapping)으로 나타난다[22,26]. 본 연구의 고해상도 흉부 전산화단층촬영에서 나타난 기도 질환의 진단은 기관지확장증, 세기관지염, 폐기종, 소기도 질환으로 그 중 기관지 확장증이 차지하는 비율이 가장 높았다. Mori 등[27]의 연구에서도 기관지 벽의 비후와 확장, 소결절이 대부분의 기도 질환에서 나타났다.

간질성 폐질환은 주로 UIP과 NSIP로 나타나며, 조직학적 및 방사선학적 검사로 진단할 수 있다[28,29]. 전신성 경화증, 염증성 근염, 쇼그렌증후군과 같은 결체 조직 질환에

동반된 간질성 폐질환은 NSIP가 더 흔하지만 류마티스관절염 환자의 간질성 폐질환은 보고마다 다양하다. UIP가 우세하다는 보고도 있으며[18,22,29] NSIP가 우세하다는 보고도 있으나[27,30] 대상 환자의 수가 적고, 시행한 검사 방법도 달라서 결과 해석에 한계가 있다. 하지만 다른 결체 조직 질환의 간질성 폐질환의 대부분이 NSIP인 점과 비교하면 류마티스관절염에서는 UIP의 비율이 훨씬 높다고 할 수 있다[28]. 본 연구의 류마티스관절염에 동반한 간질성 폐질환 환자들에서 UIP가 NSIP보다 많았다. UIP 또는 NSIP로 분류되지 않은 군도 존재하였으며, 고해상도 흉부 전산화단층촬영 판독에서 어느 한 쪽의 소견이 우세하다고 판독을 할 수 없는 환자들을 포함하였고 기질화 폐렴 소견도 포함하였다. Kelly 등[18]은 류마티스관절염 환자에 동반된 간질성 폐질환 연구에서 65%가 UIP를 보였고 24%에서 NSIP를 보였으며 11%는 UIP 또는 NSIP로 분류되지 않는 군으로 보고하였다. 본 연구에서 수술적 폐 조직 검사를 시행하지 않았으므로 미분류된 환자들을 대상으로 폐 조직 검사를 시행할 경우 간질성 폐질환의 분류 양상이 달라질 수도 있다. 여러 연구들을 종합한 결과, 고해상도 흉부 전산화단층촬영에서 UIP로 나타난 환자의 89%에서 폐 조직검사에서도 UIP로 나타났으며, 고해상도 흉부 전산화단층촬영에서 NSIP로 나타난 환자의 93%에서 조직 소견도 NSIP로 나타나[28] 간질성 폐질환의 방사선학적 소견과 병리학적 소견과의 상관관계가 있음을 유추할 수 있다. 따라서 고해상도 흉부 전산화단층촬영에서 명확한 경우 수술적 폐 조직 검사를 반드시 시행할 필요는 없다.

356명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 연구에서 간질성 폐질환의 위험인자는 고령(65세 이상), 높은 RF 역가, 높은 anti-CCP 역가였으며 성별, 흡연력은 유의한 상관관계를 보이지 않았다[12]. 582명의 류마티스관절염 환자를 추적한 코호트 연구에서 간질성 폐질환의 발생 위험인자는 발병 시 고령의 나이, 남성, 질병의 활성도 및 중증도(관절의 변형, 높은 ESR 수치 등)였다[24]. 영국 내 류마티스관절염에 동반된 간질성 폐질환 환자 230명을 대상으로 한 연구에서 높은 anti-CCP 역가가 가장 높은 상관관계를 나타냈고 높은 RF 역가, 남성, 흡연, 고령도 위험인자에 해당하였다[18]. 본 연구에서 간질성 폐질환의 관련인자로 고령, 남성이 높은 상관관계를 나타내서 기존의 연구 결과와 비슷한 결과를 보여 주었다. 간질성 폐질환과 류마티스관절염의 유병기간은 음의 상관관계로 나타났는데 비교적 초기의 류마티스관절염 환자에서도 간질성 폐질환이 동반됨을 유추할 수 있다. 하지만 Chen 등[31]이 발표한 연구에서 류마티스관절염 환자의 유병기간이 간질성 폐질환을 동반한 군에서 동반하지 않는 군보다 길어 본 연구와는 상반된 결과를 나타냈다. 본 연구는 호흡기 증상의 유무와는 상관없이 류마티스관절염 환자에서 폐질환을 선별할 목적으로 고해상도 흉부 전산화단층촬영을 시행하였으므로 호흡기 증상이 나타나기 이전의 비교적 유병기

간이 짧은 류마티스관절염 환자도 간질성 폐질환으로 진단되는 선택오차가 발생했을 가능성이 있다. Mori 등[27]은 질병 유병기간이 각각 1년 미만, 3년 이상인 류마티스관절염 환자의 간질성 폐질환의 동반 여부를 비교하였고 류마티스관절염의 유병기간에 관계없이 간질성 폐질환이 동반되는 것을 확인하였다. 이는 짧은 유병기간의 류마티스관절염 환자에서도 간질성 폐질환이 동반될 수 있음을 시사한다. 류마티스관절염의 유병기간과 간질성 폐질환의 관계에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다. 본 연구에서 간질성 폐질환 환자의 RF 역가 중앙값 및 anti-CCP 역가 중앙값이 각각 180.4 IU/mL (76.4~331.0 IU/mL), 267.5 U/mL (64.2~500.0 U/mL)로 정상군의 RF 역가 중앙값 및 anti-CCP 역가 중앙값(86.1 IU/mL [33.7~211.4 IU/mL], 76.4 U/mL [14.2~500.0 U/mL])보다 높았으나 다변량 로지스틱 회귀분석에서 유의한 상관관계를 보이지 않았다(aOR 1.62, 95% CI 0.85~3.01; aOR 1.68, 95% CI 0.85~3.31).

기도질환의 관련인자에 관한 자료는 많지 않다. 189명의 류마티스관절염 환자 중 소기도 폐쇄를 보이는 47명을 대상으로 분석한 연구에서 호흡기 증상, 흡연력, 류마티스관절염의 유병기간과 상관관계를 나타냈다[11]. 356명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 연구에서 기도 질환과 anti-CCP가 높은 수준의 유의한 상관관계를 보였으며, RF 역가 및 유병기간과도 상관관계를 나타냈다[12]. 본 연구에서는 류마티스관절염의 유병기간과 기도 질환의 발생은 상관관계가 없었으나 anti-CCP 역가와 유의한 상관관계를 보였고, 고령, 남성도 기도 질환의 관련 인자에 해당하였다.

최근 anti-CCP 및 RF 역가와 폐질환과의 관련성에 대한 연구들이 이뤄지고 있다. Wilsher 등[25]의 연구에서 anti-CCP와 RF 역가는 류마티스관절염에 동반된 폐질환과의 관련성을 보였고 Aubart 등[16]은 류마티스관절염 환자에서 높은 anti-CCP 역가는 폐질환의 동반과 관련이 있음을 보여주었다. 기관지 주위 또는 폐 사이질에 위치한 inducible bronchus-associated lymphoid tissue가 류마티스관절염의 폐질환의 발병 기전에 관계하며, 이는 류마티스관절염의 자가 면역의 초기 표적이 될 수 있으며, 류마티스관절염의 자가 면역이 폐에서부터 시작될 수도 있음을 시사한다[4,32]. 실제로 anti-CCP 양성인 간질성 폐질환 또는 기도 질환 환자들을 추적 관찰한지 수년 후 류마티스관절염이 발병한 연구 결과들이 있다[33-35]. 본 연구에서는 류마티스관절염에서 나타난 기도 질환이 높은 anti-CCP와 관련이 있음을 확인하였다.

본 연구의 제한점으로 폐기능 검사를 포함하지 못하여 류마티스관절염의 폐질환을 진단하는데 고해상도 흉부 전산화단층촬영과 폐기능 검사의 연관성을 파악하지 못하였다. 기존 연구에서는 폐기능 검사를 이용하여 기도 폐쇄의 유무를 확인하기도 하였다[11,26,36]. Perez 등[26]의 연

구에서는 고해상도 흉부 전산화단층촬영과 폐기능 검사 결과가 기도 질환의 유무를 확인하는데 서로 의미 있는 연관성을 보였고, 정상 폐기능을 나타낸 33명의 환자들 중 20명에서 고해상도 흉부 전산화단층촬영에 기도 질환의 소견을 보여 기도 질환의 진단에 폐기능 검사보다 오히려 고해상도 흉부 전산화단층촬영이 더 민감한 검사법이였다. 본 연구는 단면조사연구로 고해상도 흉부 전산화단층촬영을 통해 류마티스관절염 환자의 폐질환을 구분하고 그 관련인자를 분석하였다. 연구 방법의 한계로 기도 질환이나 간질성 폐질환이 류마티스관절염에 선행하여 나타났는지 여부는 알 수 없었고, 본 연구에서 언급한 폐질환의 관련인자와 기도 질환이나 간질성 폐질환과의 인과관계를 규명하지는 못하였다. 향후 이러한 제한점을 개선한 전향적 연구들이 필요할 것으로 생각한다.

결론

류마티스관절염 환자들의 폐침범 양상을 분석한 결과, 기도 질환이 가장 흔하게 관찰되었다. 간질성 폐질환은 UIP와 NSIP 등으로 나타나며, 기도 질환과 간질성 폐질환 외에 흉막 침범 소견도 관찰되었다.

류마티스관절염에 동반된 기도 질환과 간질성 폐질환의 관련인자에는 고령, 남성이 해당하며, 간질성 폐질환은 류마티스관절염의 짧은 유병기간과 연관이 있었고 기도 질환은 높은 anti-CCP 역가와 연관이 있었다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:897-900.
- Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:213-7.
- Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-7.
- Demoruelle MK, Solomon JJ, Fischer A, Deane KD. The lung may play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol* 2014;9:295-309.
- Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:225-36.
- England BR, Sayles H, Michaud K, Caplan L, Davis LA, Cannon GW, et al. Cause-specific mortality in male US vet-

- erans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:36-45.
7. Alexiou I, Germanis A, Koutroumpas A, Kontogianni A, Theodoridou K, Sakkas LI. Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:511-3.
8. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Celenk C, Unsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25:429-35.
9. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:528-35.
10. 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.
11. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011;21:164-73.
12. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012;106:1591-9.
13. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1996;39:1711-9.
14. Sakaida H. IgG rheumatoid factor in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Ryumachi* 1995;35:671-7.
15. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol* 2010;20:280-6.
16. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz K, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:979-82.
17. Inui N, Enomoto N, Suda T, Kageyama Y, Watanabe H, Chida K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lung diseases associated with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 2008;41:1074-7.
18. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al; British Rheumatoid Interstitial Lung (BRILL) Network. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics-a large multi-centre UK study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1676-82.
19. Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V, Olsen H, Hensvold AH, Harju A, et al. Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:31-9.
20. Rocha-Muñoz AD, Ponce-Guarneros M, Gamez-Nava JI, Olivas-Flores EM, Mejía M, Juárez-Contreras P, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and severity of interstitial lung disease in women with rheumatoid arthritis. *J Immunol Res* 2015;2015:151626.
21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
22. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004;232:81-91.
23. 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.
24. 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.
25. Wilsher M, Voight L, Milne D, Teh M, Good N, Kolbe J, et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012;106:1441-6.
26. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1658-65.
27. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1513-21.
28. 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.
29. 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.
30. Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou 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.
31. Chen J, Shi Y, Wang X, Huang H, Ascherman D. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:406927.
32. Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, Gaxiola M, Selman M, Randall TD. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2006;116:3183-94.
33. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, Lynch DA, Sachs PB, Pedraza IF, et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2012;64:1756-61.
34. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, Deane KD, Olson AL, Fernandez-Perez ER, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med* 2012;106:1040-7.
35. Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, Kervitsky A, Meehan RT, Brown KK, et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. *Clin Rheumatol* 2009;28:611-3.
36. Geddes DM, Webley M, Emerson PA. Airways obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979;38:222-5.