

□ 원 저 □

## 특발성 비특이성 간질성 폐렴 18례의 임상상 및 치료반응

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과, 진단병리과\*,  
영상의학과†, 강북삼성병원 내과‡

강은해, 정만표, 강수정, 안창혁, 안종운, 한정호\*,  
이경수†, 임시영‡, 서지영, 김호중, 권오정, 이종현

= Abstract =

### Clinical Features and Treatment Response in 18 Cases with Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia

Eun Hae Kang, M.D., Man Pyo Chung, M.D., Soo Jung Kang, M.D.,  
Chang Hyeok An, M.D., Jong Woon Ahn, M.D., Joung-ho Han, M.D.\*,  
Kyung Soo Lee, M.D.†, Si Young Lim, M.D.‡, Gee Young Suh, M.D.,  
Hojoong Kim, M.D., O Jung Kwon, M.D., Chong H. Rhee, M.D.

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine,  
Department of Pathology\*, Department of Radiology†, Samsung Medical Center,  
Kangbuk Samsung General Hospital‡, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

**Background :** Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) has been reported recently to have shown much better response to medical treatment and better prognosis compared with idiopathic UIP. However, clinical characteristics of idiopathic NSIP discriminating it from UIP have not been clearly defined.

**Method :** Among 120 patients with biopsy-proven diffuse interstitial lung diseases admitted to the Samsung Medical Center between July 1996 and March 2000, 18 patients with idiopathic NSIP were included in this study. Retrospective chart review and radiographic analysis were performed.

**Results :** 1) At diagnosis, 17 patients were female and the average age was  $55.2 \pm 8.4$  years (44~73 years).

---

Address for correspondence :

Man Pyo Chung, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine,  
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine  
50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul, 135-710, Korea

Phone : 02-3410-3429 Fax : 02-3410-3849 E-mail : mpchung@smc.samsung.co.kr

The average duration from development of respiratory symptom to surgical lung biopsy was  $9.9 \pm 17.1$  months. Increase in bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes ( $23.0 \pm 13.1\%$ ) was noted. On HRCT, ground glass and irregular linear opacity were observed, but honeycombing was absent in all patients. 2) Corticosteroids were initially given to 13 patients, but the medication was stopped in 3 patients due to severe side effects. Further medical therapy was not possible in 1 patient who experienced steroid-induced psychosis. Herpes zoster ( $n=3$ ), tuberculosis ( $n=1$ ), avascular necrosis of the hip ( $n=1$ ), cataract ( $n=2$ ) and diabetes mellitus ( $n=1$ ) developed during prolonged corticosteroid administration. Of the 7 patients receiving oral cyclophosphamide therapy, hemorrhagic cystitis hindered one patient from continuing with the medication. 3) After medical treatment, 14 of 17 patients improved, and 3 patients remained stable (mean follow-up;  $24.1 \pm 11.2$  months). FVC increased by  $20.2 \pm 11.2\%$  of predicted value and the extent of ground glass opacity on HRCT decreased significantly ( $15.7 \pm 14.7\%$ ). 4) Of the 14 patients who had stopped medication, 5 showed recurrence of NSIP and 2 became aggravated during steroid tapering. All patients with recurrence showed deterioration within one year after completion of initial treatment.

Conclusion : Since idiopathic NSIP has unique clinical profiles and shows good prognosis, diagnosis different from UIP, and aggressive medical treatment are needed. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 530-541)

Key words : Nonspecific interstitial pneumonia, Usual interstitial pneumonia, Surgical lung biopsy, Idiopathic pulmonary fibrosis.

## 서론

특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis, 이하 IPF로 약함)은 약물, 감염, 방사선 조사, 환경 또는 직업성 분진, 과민성 폐장염, 유육종증, 교원성 질환(collagen vascular disease) 등과 같은 알려진 유발인자 없이 폐포 및 간질에 진행성 염증 및 이에 따른 섬유화가 초래되는 질환으로서<sup>1</sup>, 환자의 약 50%가 5년내에 사망한다고 알려져 있는 예후가 나쁜 질환이다<sup>2</sup>. 그러나 1994년 Katzenstein 등이 기존의 통상성 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia, 이하 UIP로 약함)과 달리 치료반응 및 예후가 매우 좋은 비특이성 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia, 이하 NSIP로 약함)을 병리소견으로 구별하여 발표한 이래<sup>3</sup>, 여러 보고들이 치료나 예후에 있어 NSIP가 UIP와는 매우 다른 질환임을 보여주고 있다<sup>4-8</sup>. 최근에 미국흉부학회에서 발표한 IPF의 진

단지침에서도 IPF는 병리 소견상 UIP를 보이는 질환으로 국한하여 정의하면서 NSIP는 UIP와 비슷하지만 치료 반응 및 예후가 좋은 별개의 질환으로 구분하였다<sup>9</sup>. 하지만 이런 NSIP를 UIP와 구별하기 위해서는 수술적 폐생검을 시행해야만 하고 이전 보고의 NSIP 환자수가 많지 않을 뿐만 아니라<sup>4,5,7</sup>, 교원성 질환, 과민성 폐장염이나 과거 폐손상과 같이 다른 유발원인이 있는 환자들을 다수 포함하고 있어<sup>3,5</sup> 유발원인이 없는 특발성(idiopathic) NSIP 환자들의 보고는 최근에야 발표된 Nagai 등<sup>6</sup>, Danill 등<sup>7</sup>, Travis 등<sup>8</sup>의 보고에 불과할 만큼 아직 특발성 NSIP에 대한 임상상은 잘 밝혀져 있지 않아 UIP와의 감별이 쉽지 않은 상태이다. 국내에서는 박 등이 특발성 NSIP 환자 7례에 대해 보고한 것이 유일하여<sup>10</sup> 한국인 특발성 NSIP 환자의 특징 및 치료에 대한 보고는 더욱 필요한 실정이다. 이에 저자들은 성균관대의대 삼성서울병원에서 경험한 특발성 NSIP 환자 18례의

임상상, 치료 및 그 경과를 후향적으로 분석함으로써 보다 쉽게 UIP와 구별할 수 있는 임상적 특징을 밝히고 한국인 특발성 NSIP의 예후를 보다 명확히 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

1996년 7월부터 2000년 3월까지 성균관대의대 삼성서울병원에서 개흉술 또는 흉강경을 통해 수술적 폐생검을 받은 120명의 미만성 간질성 폐질환(감염, 종양 제외) 환자중에 특발성 간질성 폐렴(idiopathic interstitial pneumonia)으로 확진된 환자는 총 83례가 있었는데, UIP, 박리성 간질성 폐렴(desquamative interstitial pneumonia), 급성 간질성 폐렴(acute interstitial pneumonia, 이하 AIP로 약함), 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴(bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia)과 같은 특정 병리학적 분류에 속하지 않으면서 NSIP로 진단된 환자가 총 18례 있었다(Table 1). 이 환자들 외에도 폐조직 소견이 NSIP인 환자가 추가로 7례가 있었지만 교원성 질환 동반 3례, 석면폐증 1례와 병리학적으로 각각 만성 과민성 폐염, UIP, AIP와 정확히 구분되지 않아 미정(undetermined)으로 분류된 3례는 최종적으로 특발성 NSIP라고 확진되지 않아 본 대상환자에는 포함시키지 않았다. 미정으로 분류된 3례는 정확한 병리 진단을 위해 국내 심폐병리연구회 및 외국의 저명한 폐병리의사에게 판독을 의뢰하였으나 병리의사마다 의견이 서로 달라 최종적으로 미정으로 분류하게 되었다. 18례의 대상 환자는 과거력상 급만성 폐손상의 병력이 전혀 없었고 약물, 직업 및 환경적 유발인자에 노출되었을 가능성도 자세한 문진을 통해 배제되었으며, 교원성 질환 동반 여부는 교원성 질환에 대한 혈청검사와 류마티스내과 전문의의 자세한 평가를 통해 없다는 것이 확인되었다. 또한 모든 환자에서 객담과 기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage, 이하

BAL로 약함)액으로 일반세균 및 결핵균 등의 세균학적 검사를 시행하였고, 필요시 혈액배양검사 및 혈청검사를 시행하여 감염성 폐질환의 가능성을 완전히 배제하였다.

### 2. 치료전 임상적 검사

환자들의 진단 당시 성별, 나이, 흡연력, 임상 증상 및 그 기간, 신체검사 소견, 혈액검사 등을 의무기록을 통해 확인하였다. 모든 환자에서 단순 흉부 X-선 검사를 비롯한 기본적인 검사가 시행되었고, 폐기능검사는 SensorMedics사의 폐기능검사 기기를 이용하여 노력성 폐활량(forced vital capacity, 이하 FVC로 약함), 전폐용적(total lung capacity, 이하 TLC로 약함), 폐확산능(diffusing capacity of the lung, 이하 DLco로 약함)을 측정하였으며 흉부 HRCT는 High speed advantage scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI)를 이용하여 흡기상태에서 폐첨부부터 기저부까지 1mm 두께로 10mm 간격의 thin-section CT 영상을 얻었다.

HRCT상 관찰되는 폐병변을 간유리 음영(ground-glass opacity), 불규칙 선상 음영(irregular linear opacity 또는 reticular density), 봉와양 음영(honeycombing)으로 구분하여 각각의 병변이 전체 폐야에서 차지하는 면적의 비율을 산출하여 병변의 범위(extent of disease)로 정하였고<sup>11</sup> 이 3가지 병변을 모두 합친 면적을 총폐침범(overall lung involvement)으로 하였으며, 2명의 독립된 흉부 방사선과 전문의가 의견 일치를 통해 결정하였다. BAL은 흉부 HRCT 소견상 병변이 전폐에 미만성으로 산재할 경우에는 우중엽이나 좌설상엽에서 시행하였고 병변이 국한된 경우에는 간유리 음영이 주로 관찰되는 곳에서 시행하였으며, 세척액은 37℃의 생리식염수를 사용하여 30ml씩 4-7회에 걸쳐 총 100-200ml를 주입한 후 첫번째 회수액은 버린 다음 나머지 회수액을 모아 flow cytometry를 이용하여 총 백혈구 수, 백혈구 감별(differential cell count) 및 림프구의 CD4/CD8

또는 helper T cell/suppressor T cell의 비율을 구하였다<sup>12</sup>.

### 3. 폐생검술 시행 및 폐병리 진단

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<sup>13</sup>. 채취된 폐조직의 병리진단은 삼성서울병원 진단병리과의 폐병리 전문의와 일본 Kyoto University의 Kitaichi 교수의 병리진단이 일치할 경우에 확정을 하였고, 최종적으로 두 병리외사의 병리진단이 다를 경우에는 국내 심폐병리연구회와 미국 University of California in San Diego(UCSD)의 서은희 교수에게 다시 자문을 받았다. 1례는 내원 2년 전에 외부병원에서 폐생검을 이미 시행하였기 때문에 당시의 폐조직 슬라이드를 직접 빌려와 마찬가지로 자세히 분석한 후 조직진단을 NSIP로 확정하였다.

### 4. 약물 치료

외과적 폐생검후 특발성 NSIP로 확진되면 우선적으로 prednisolone을 하루 1mg/kg의 용량으로 투여하였고 이 용량으로 8~12주간 치료후 호전되면 서서히 용량을 감량하여 하루 0.25mg/kg의 저용량을 유지하면서 총 치료기간이 6~12개월 이상 되도록 스테로이드를 복용하였다. 치료를 시작하기 전에 호흡곤란이 미국흉부학회 기준<sup>14</sup> 3등급 이상으로 산소 투여가 필요할 정도이면서 비교적 급성으로 발현되었을 경우에는 빠른 호전을 위해 methylprednisolone 0.5~1mg/kg의 용량을 하루 2~4회에 걸쳐 정맥주사로 먼저 투여한 다음 임상적인 호전을 보이면 경구 prednisolone으로 바꿔 치료를 계속하였다. 심각한 부작용으로 인해 스테로이드 약물 복용을 계속할 수 없는 환자나 70세 이상, 잘 조절되지 않는 당뇨병이나 고혈압, 허혈성 심장질환, 비만, 심한 골다공증, 소화성 궤

양과 같이 스테로이드 투여의 금기증이 있는<sup>1</sup> 환자에게는 경구용 cyclophosphamide를 하루 2mg/kg로 투여하였고 환자에 따라서는 하루 0.25mg/kg의 스테로이드를 병용하기도 하였다. 경구용 cyclophosphamide의 유지 용량은 복용 10~14일후 혈액 백혈구 수치가 3,000/mm<sup>3</sup> 이상, 혈소판 수치가 100,000/mm<sup>3</sup> 이상 되도록 다시 조절하였고 환자가 cyclophosphamide를 복용하기 전에 반드시 출혈성 방광염(hemorrhagic cystitis)의 발생 가능성을 알려주면서 물을 자주 먹고 소변을 자주 보도록 하는 예방법을 교육하였다<sup>15</sup>. 스테로이드나 cyclophosphamide를 복용하는 모든 환자에게는 면역억제에 따른 주폐포자충(*Pneumocystis carinii*) 폐렴 발생 방지를 위해 trimethoprim-sulfamethoxazole을 1주일에 2일간 예방적으로 투여하였고<sup>16</sup> 스테로이드로 치료받는 환자는 골다공증 예방을 위해 칼슘제제를 같이 복용하도록 하였다.

### 5. 치료시 추적 검사 및 반응 판정

환자는 약물 복용후 1~2개월 간격으로 외래를 방문하여 호흡곤란 정도에 대한 문진, 단순 흉부 X-선 검사를 시행하였고 폐기능검사는 3개월에 1회, 흉부 HRCT는 6개월에 1회씩 시행하여 치료 경과를 관찰하였다. 또한 외래를 방문할 때마다 스테로이드 또는 면역억제제 복용에 따른 합병증 발생 여부에 대해서도 문진하였다.

약물치료후 경과를 6개월, 12개월째에 조사된 호흡곤란 정도, 흉부 HRCT 소견 및 폐기능검사 소견의 변화를 기준으로 호전, 안정, 악화로 판정하였다. 판정의 기준은 최근 미국흉부학회에서 제시한 기준<sup>9</sup>을 그대로 따르긴 하였지만 본 연구에서는 동맥혈 산소분압(PaO<sub>2</sub>)과 운동 폐기능검사를 추적검사로 시행하지 않았기 때문에 이를 제외한 판정기준으로 결정하였다. 즉, 치료전에 비해 1) 환자의 호흡곤란 정도가 1등급 이상 호전, 2) 흉부 HRCT 소견상 총폐침범(overall lung involvement)의 면적이 10% 이상 감소, 3) FVC 또는 TLC가 10% 이상 증가하면서 동시에

절대값으로 200ml 이상 증가하였거나 DLco가 15% 이상 증가하면서 동시에 절대값으로 3ml/min/mmHg 이상 증가한 경우의 3가지 기준 중 적어도 2가지 이상을 만족한 경우에 “호전”이라고 판정하였고 이 3가지 기준의 반대 상황을 2가지 이상 만족한 경우를 “악화”라고 정하였으며 “호전” 또는 “악화”에 모두 속하지 않는 경우는 “안정”으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 진단 당시 환자의 일반적 특징 및 증상

환자 18례중 여자가 17례, 남자가 1례였고 평균 연령은  $55.2 \pm 8.4$ 세(44~73세)였으며 연령의 중앙값은 53세였다. 흡연력은 여자 1명과 남자 1명에서 각각 과거 흡연 경력이 있었을 뿐 대부분이 비흡연자였다.

진단 당시 환자들의 호흡기 증상으로는 호흡곤란(18명)과 기침(17명)이 가장 흔하였고 호흡곤란의 정도는 미국흉부학회 기준 1등급이 1명, 2등급이 9명, 3등급이 6명, 4등급이 2명이었다. 진단 당시 발열이 6명에서 동반되었고 호흡곤란으로 인해 기계호흡이 필요한 환자는 없었다. 증상 발현후 병원을 찾기까지의 기간은  $7.3 \pm 16.9$ 개월(1~72개월), 외과적 폐생검까지의 기간은  $9.9 \pm 17.1$ 개월(1~72개월)이었고 약물 치료 시작까지의 기간은  $11.3 \pm 17.7$ 개월(1~72개월)이었다. 신체검사상 곤봉지는 외부병원에서 2년전 외과적 폐생검을 받았던 1명에서만 관찰되었고 흡기시 악설음(crackle)은 모든 환자에서 청진되었다.

### 2. 진단 당시 검사 소견

혈청검사상 rheumatoid factor 및 antinuclear antibody가 양성인 환자는 검사를 시행한 15명 중 각각 4명, 3명에서 관찰되었고 동시에 2가지 모두 양성인 환자는 1명이었으며 이 환자들 모두 교원성 질환에

대한 자세한 검사를 시행하였으나 교원성 질환은 발견되지 않았다. 산소 투여 없이 측정한 안정시 동맥혈 산소분압( $n=16$ )은  $78.9 \pm 16.2$ mmHg(60~103mmHg), 폐포-동맥혈간 산소분압 차이(alveolar-arterial  $O_2$  difference,  $P_{A-O_2}$ )는  $20.3 \pm 15.2$ mmHg(0~47mmHg)였다.

진단 당시 폐기능검사는 FVC가 예측치의  $66.6 \pm 17.8\%$  ( $1.91 \pm 0.61$ L), TLC가 예측치의  $72.3 \pm 18.1\%$  ( $3.00 \pm 0.74$ L), DLco가 예측치의  $64.1 \pm 19.8\%$  ( $12.1 \pm 3.8$ ml/min/mmHg)였고 약물 치료를 시작하기 전에 BAL은 총 17명에서 시행할 수 있었는데 총 백혈구 수는  $3.2 \pm 4.0 \times 10^5/mm^3$ 으로 증가되어 있었고 이 중 림프구가  $23.0 \pm 13.1\%$ 를, 호중구 및 호산구는 각각  $10.7 \pm 10.4\%$ ,  $3.0 \pm 6.0\%$ 를 차지하였고, 림프구 중 helper T cell/suppressor T cell의 비가  $0.76 \pm 0.49$ 였다.

흉부 HRCT는 진단시 18명 모두에서 시행하였는데 전체 폐 면적중 간유리 음영이  $29.1 \pm 15.6\%$ , 불규칙 선상 음영이  $7.9 \pm 8.4\%$ 에서 관찰되었고 붕와양 음영은 전혀 관찰되지 않았다. 이런 폐병변으로 인해 전체 폐야중 이상 소견을 보이는 총폐침범(overall lung involvement)의 면적은  $36.9 \pm 20.9\%$ 였다.

병리학적 소견상 Katzenstein에 따른 NSIP 폐조직 분류는<sup>3</sup> 염증 소견만 있고 섬유화가 관찰되지 않는 1군(group 1)이 3명, 염증과 폐섬유화가 섞여 있는 2군(group 2)은 11명, 간질의 염증은 별로 없고 폐섬유화가 주된 소견인 3군(group 3)의 환자가 4명이었다.

### 3. 초기 치료 약제 투여

삼성서울병원에서 진단후 스테로이드가 먼저 투여된 환자는 13명이었고, 이 중 3명은 각각 스테로이드 유발성 정신병(steroid-induced psychosis), 심한 피부 질환, 심한 무력감으로 인해 치료 개시 1달 이내에 스테로이드를 중단할 수 밖에 없어 2명은 경구 cyclophosphamide로 약제를 변경하여 치료할 수 있었으나

정신병이 발생했던 1명의 환자는 향후 모든 치료를 거부하였다. 다른 병원에서 스테로이드를 먼저 복용하였던 2명도 부작용으로 인해 더 이상의 스테로이드 치료를 강력히 거부하여 본원에서는 경구 cyclophosphamide로 치료를 시작하였고, 과거 스테로이드 복용력이 없음에도 불구하고 경구 cyclophosphamide를 먼저 투여하였던 3명은 각각 고령(73세), 허혈성 심장질환, 심한 골다공증/비만과 같은 스테로이드 금기증<sup>1)</sup>이 있었다.

결국 18명의 환자 중 스테로이드는 10명에서 지속적인 치료약제로 먼저 투여할 수 있었고 경구 cyclophosphamide로 약물 치료를 시작한 7명은 모두 저용량 스테로이드를 동시에 복용하지 않고 경구 cyclophosphamide 단독으로 약제를 복용하였으며, 환자 1명은 스테로이드를 복용한 지 1달 이내에 스테로이드 유발성 정신병이 유발되어 모든 치료를 포기하였다.

#### 4. 약물 치료 경과 및 재발

스테로이드를 먼저 복용하였던 10명 중 9명은 치료하면서 판정 기준상 호전을 보였고 1명은 안정 상태를 유지하였다. 2명은 현재 각각 3개월, 5개월째 스테로이드 복용중이고 2명은 안면 부종 및 무력감으로 인해 6개월 치료후 약물을 중단하였으며 나머지 6명은 12개월간 스테로이드 복용을 마치고 약물 투여 중단을 시도하였다. 중단을 시도하였던 6명 중 2명에서는 prednisolone 하루 10mg 이하로 감량한 이후 다시 폐병변이 악화되어 경구 cyclophosphamide로 바꿔 6개월간 추가로 치료하였고 나머지 4명은 악화 없이 스테로이드를 중단할 수 있었다. 6개월만 스테로이드를 복용했던 2명 중 1명은 약물 중단 2개월만에 다시 폐병변이 재발되어 경구 cyclophosphamide를 1년간 투여후 중단하였고, 스테로이드를 성공적으로 중단하였던 4명 중 2명은 복용 중단후 각각 3개월, 10개월 만에 재발을 보여 다시 경구 cyclophosphamide로 치료중이고, 2명은 모두 3년 이상 재발없이 추적 관

찰중이다.

경구 cyclophosphamide를 먼저 복용하였던 7명 중에서는 5명이 호전을 보였고 2명이 안정 상태를 유지하였다. 이 중 1명은 현재 10개월째 약물 복용중이고 1명은 탈모증 및 위장 장애를 호소하여 6개월 치료후 투여를 중단하였으나 3개월후 다시 재발되어 1년간 추가로 경구 cyclophosphamide를 투여하였다. 18개월간 경구 cyclophosphamide를 복용했던 환자 1명은 12개월째 흉부 HRCT 소견상 아직도 간유리 음영이 많아 총 18개월간 약물치료를 시행하였으나 약물 중단후 5개월만에 다시 재발하여 현재 azathioprine으로 치료중이고 나머지 4명은 12개월 약물 복용후 약제 투여를 중단하였고 각각 2년, 10개월, 8개월, 6개월 추적 관찰상 재발의 증거는 없는 상태이다.

2000년 3월 현재 치료 시작후 평균  $24.1 \pm 11.2$ 개월(3~38개월)의 추적 관찰이 이루어졌는데, 적어도 6개월 이상의 약물 치료를 시행한 15명 중에 12명이 호전되고 3명이 안정 상태를 유지하였으나 약물 투여를 중단한 14명 중 5명이 재발하였고 2명은 스테로이드 감량중 악화되는 경과를 보였다. 임상 경과중 진단 당시에 없었던 교원성 질환이 발견된 환자는 전혀 없었고 NSIP의 악화나 약물 부작용으로 인해 사망한 환자도 전혀 없어 모든 환자가 살아 있는 상태이다.

#### 5. 치료후 추적검사 소견

약물 치료를 받은 17명 중 치료 시작후 12개월 이상 경과된 환자가 14명이었고 1명은 10개월째 치료중이고 나머지 2명은 각각 3개월, 5개월째 치료중이다. 6개월 이상 치료를 받았던 15명에서 호흡곤란 정도의 변화는 1등급 호전이 7명, 2등급 호전이 6명, 3등급 호전이 1명에서 있었고 호흡곤란 정도가 1등급이었던 1명은 치료후 변화가 없었다.

추적 폐기능검사에서는 FVC(n=15)가 예측치의  $85.5 \pm 17.7\%$ 로서 치료전에 비해 예측치 절대값으로 평균  $20.2 \pm 11.2\%$ 가 증가하였고(Fig. 1), TLC(n

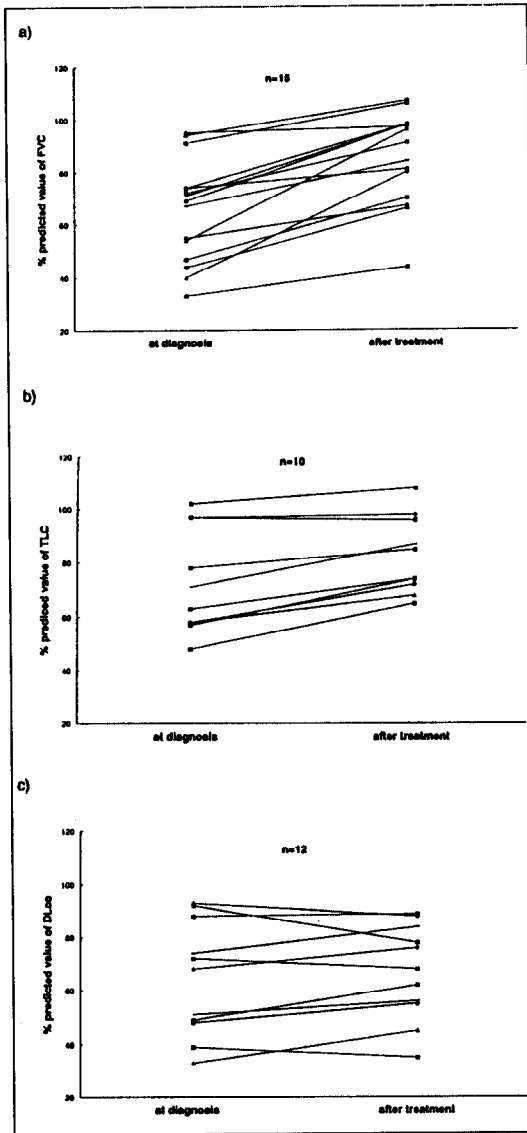


Fig. 1. Change of pulmonary function variables at the time of diagnosis and after medical treatment in patients with idiopathic nonspecific interstitial pneumonia : a) FVC ; b) TLC ; c) DLco.

=10), DLco(n=12)는 각각 예측치의  $84.6 \pm 13.0\%$ ,  $69.4 \pm 20.7\%$ 를 보여(Fig. 1) 치료전보다 예측치 절대값으로 각각 평균  $9.8 \pm 6.5\%$ ,  $3.5 \pm 8.7$

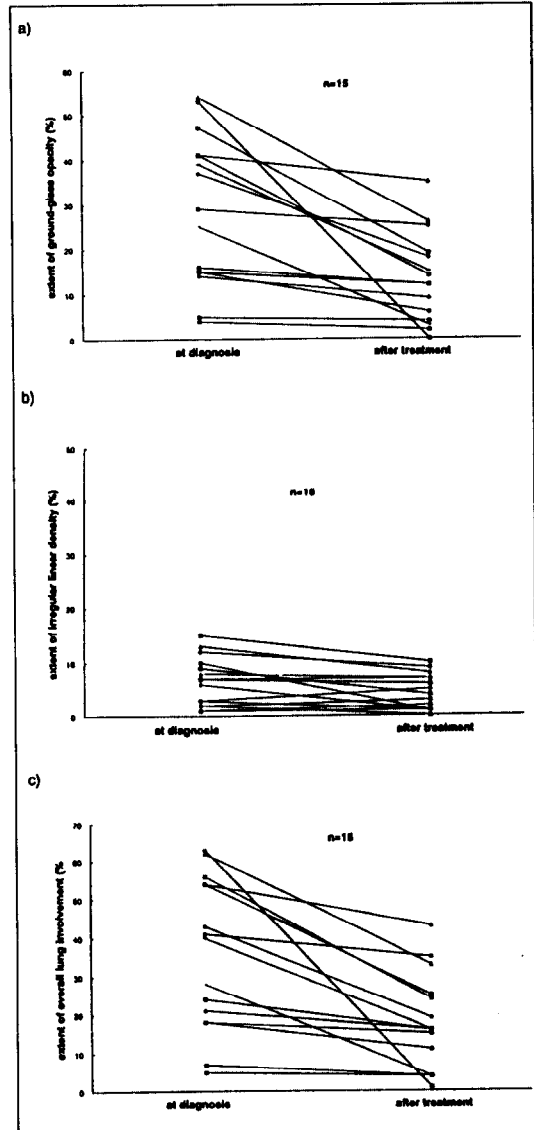


Fig. 2. Change in a) the extent of ground glass opacity, b) the extent of irregular linear opacity and c) the extent of overall lung involvement on HRCT before and after medical treatment in 15 patients with idiopathic nonspecific interstitial pneumonia.

%가 증가하였다.

추적 흉부 HRCT 소견상에서는 봉와양 음영(n=15)은 진단 당시와 마찬가지로 추적 검사에

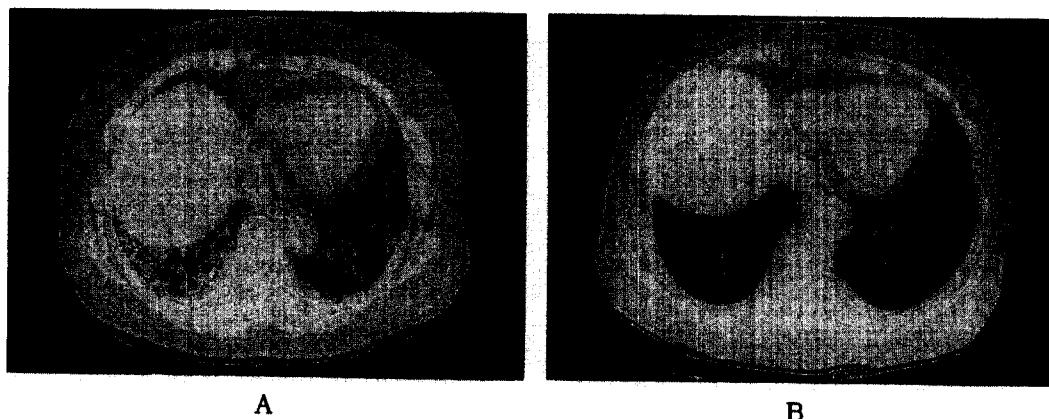


Fig. 3. HRCT scans of a 73-year-old woman with idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (group 2). A) Initial HRCT scan (1.0-mm collimation) obtained at level of inferior vena cava shows mainly subpleural areas of ground glass opacity and irregular linear opacity in both lungs. B) Follow-up CT scan obtained at level similar to a similar level and after 12 months after A) shows markedly decreased ground glass opacity and irregular linear opacity. Patient was treated with daily oral cyclophosphamide.

서도 전혀 관찰되지 않았고 간유리 음영의 정도( $n=15$ )는  $13.3 \pm 10.0\%$ 를 보여 치료전에 비해 절대값으로  $15.7 \pm 14.7\%$ 가 감소하였으나(Fig. 2) 불규칙 선상 음영의 정도( $n=15$ )는 치료후에  $4.3 \pm 3.3\%$ 를 보이면서 절대값으로  $2.3 \pm 3.0\%$ 만 감소했다(Fig. 2). 결국 총폐침범의 정도( $n=15$ )는 치료전에 비해 절대값으로  $17.9 \pm 16.5\%$ 가 감소하였다(Fig. 2 & Fig. 3).

## 6. 치료 약제의 부작용

위에서 언급한 것과 같이 본원에서 스테로이드를 먼저 시도했던 13명 중 1명은 스테로이드 유발성 정신병으로 향후 모든 치료가 불가능하였고 2명은 각각 심한 피부질환 및 무력감으로 인해 1달 이내에 투여를 중단할 수 밖에 없었다. 지속적으로 스테로이드 투여가 가능하였던 10명중에서는 대상포진(herpes zoster) 3례, 백내장 2례, 결핵 1례, 대퇴골 허혈 괴사(avascular necrosis of femur) 1례, 심한 불면증 2례, 당뇨 1례가 각각 발생하였고 이 외에도 체중 증가, 안면 부종, 과민성(irritability) 등과 같이 피할

수 없는 부작용은 정도의 차이가 있었지만 모든 환자에서 관찰되었다.

반면에 초기 치료약으로 또는 스테로이드 복용후 대체 약제로 경구 cyclophosphamide를 복용했던 환자는 총 12명이었는데, 출혈성 방광염이 투여 5개월만에 1례에서 발생하여 투여를 중단하였고 대상포진 1례, 반복성 질염(recurrent vaginitis) 1례도 관찰되었다. 그 외에도 가벼운 탈모증, 손톱의 과색소 침착(hyperpigmentation), 위장장애는 대부분의 환자에서 관찰되었지만 심하지는 않아 약물 중단이 필요한 정도는 아니었고 cyclophosphamide 복용 용량을 낮추어야 할 정도로 심한 백혈구 감소증이나 혈소판 감소증은 없었다.

치료 약물의 부작용으로 폐렴이 발생했던 환자는 1명도 없었고 그 외에 종양이 발생하거나 사망한 환자도 없었다.

## 고 찰

먼저 이 연구는 임상적으로 NSIP 환자가 어떤 특징을 보이는지를 조사한 보고로서, 기존에 알려져 있는



UIP와 구별되는 몇 가지 특징을 발견할 수 있었다. 먼저 문진 및 진찰 소견상 관찰되는 NSIP의 특징으로는 여자가 압도적으로 많은 점, 평균 나이가 55세인 점, 1/3의 환자에서 발열이 동반된 점, 증상 발현 후 병원을 찾기까지 기간이 10개월 미만인 점, 곤봉지가 1명에서만 관찰된다는 점이라 할 수 있는데, 상대적으로 UIP는 남자가 2배 정도 많고 평균 나이가 66세 정도이며 발열이 동반되는 경우는 흔하지 않으면서 보통 1~3년 정도의 증상 발현 기간이 있고 곤봉지는 25~50%의 환자에서 관찰되는 것으로 알려져 있다<sup>2,9,17,18</sup>. NSIP에 관한 Katzenstein 등과 Nagai 등의 보고에서도 증상 발현 기간이 각각 8.1개월, 2개월이었고 발열 동반은 각각 21.8%, 32.3%에서 관찰되어 본 연구 결과와 비슷하였고<sup>3,6</sup> 곤봉지는 Nagai 등은 9.7%(3/31)에서 관찰된다고 보고한 반면<sup>6</sup> Danill 등은 40%(6/15)라 보고하여 조금 높았지만 UIP 환자에서의 93.3%보다 유의하게 낮아 임상적으로 구별되는 점이라 하였다<sup>7</sup>. 이는 UIP가 만성적인 임상 경과를 보이는데 비해 NSIP는 아급성 질환(subacute illness)이라는 것을 시사하는 증거라고 생각되고<sup>6</sup> 평균 연령도 43세<sup>7</sup>, 47.1세<sup>8</sup>, 57.7세로 보고되어 UIP에 비해 NSIP의 연령은 낮은 경향을 보이는 것을 알 수 있었다. 그러나 성별을 보면 NSIP는 적어도 남녀간 빈도에 차이가 없다고 보고되어 왔지만<sup>3,6,7</sup> 본 연구 결과처럼 여자에서 압도적으로 많은 경우는 흔하지 않았다. 다만 Fujita 등도 NSIP 24명 중 17명이 여자인 것으로 보고했고<sup>19</sup> 박 등의 국내 보고에서도 7명 중 6명이 여자로 보고하여<sup>10</sup> 본 연구 결과와 완전히 다르지는 않다고 사료된다. 이는 여성에 많은 교원성 질환의 발현이 폐에만 특발성 NSIP의 형태로 먼저 나타났을 가능성도 있고 아직 보고된 NSIP 환자수가 많지 않으면서 NSIP의 병리학적 진단에도 오류가 많기 때문일 수도 있으므로 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구 결과가 필요하리라 생각된다.

본 연구에서 NSIP의 검사상 특징으로 나타난 것은 BAL 검사상 림프구 증가가 있다는 점과 흉부

HRCT 검사상 붕와양 음영이 전혀 관찰되지 않으면서 주로 간유리 음영과 불규칙 선상 음영만 보인다는 점이었다. 최근 발표한 IPF(=특발성 UIP)의 임상적 진단기준도 BAL 검사상 림프구 증가 소견이 보이면 UIP보다는 NSIP 등과 같은 다른 질환을 먼저 의심하라고 기술하면서 UIP에서 BAL 검사상 림프구만 단독으로 증가된 경우는 10% 미만이라고 하였다<sup>9</sup>. 또한 Nagai 등도 NSIP는 BAL 검사상 림프구가  $37.3 \pm 5.2\%$ 를 보여 UIP의  $7.2 \pm 7.4\%$ 에 비해 유의하게 높아 NSIP의 특징이라고 하였다<sup>6</sup>. 흉부 HRCT 소견상 붕와양 음영은 NSIP 환자에서 진단 당시나 치료후 추적 검사에 전혀 관찰되지 않아 붕와양 음영이 흔히 관찰되는 UIP와 구별되는 소견이었는데, 이전에도 NSIP에서는 붕와양 음영이 전혀 관찰되지 않았다는 것이 보고된 바 있고<sup>5,20-22</sup> Hunninghake 등은 외과적 폐생검으로 증명된 91명의 IPF 환자의 진단에 도움을 주는 가장 중요한 방사선학적 소견은 하엽의 붕와양 음영(lower lobe honeycombing)으로 보고하여<sup>23</sup> 붕와양 음영의 존재 여부는 NSIP와 UIP를 구별하는 좋은 방사선학적 소견으로 사료된다.

본 연구에서는 치료후 추적검사로 호흡곤란 개선 여부 외에 폐기능검사와 흉부 HRCT를 시행하여 호전 여부를 판정하였다. 본 연구에서는 폐기능검사중 TLC나 DLco보다는 FVC가 치료후 호전 여부를 제일 잘 반영하는 지표로 나타났는데 이는 TLC, DLco는 변이성이 큰 반면 FVC는 이런 변이성이 작으면서 제일 좋은 추적 폐기능검사라고 한 Robertson의 주장<sup>24</sup> 뒷받침하는 결과라 하겠다. 치료후 추적 검사된 흉부 HRCT에서는 주로 간유리 음영이 현저히 감소한 반면 불규칙 선상 음영은 별 변화가 없어 병리학적으로 간유리 음영은 주로 염증을, 불규칙 선상 음영은 주로 섬유화를 반영한다는 이전 보고와<sup>25</sup> 일치하는 결과이고 스테로이드나 cyclophosphamide와 같은 항염증제 또는 면역억제제로는 염증이 호전될 수 있지만 섬유화는 호전되지 않는다는 점을 잘 보여준다고 하겠다. 따라서 NSIP 환자의 추적에는 특히 FVC와

간유리 음영의 변화를 주시하는 것이 환자의 임상 경과를 가장 잘 판단할 수 있을 것으로 사료되었다.

NSIP는 약물 치료에 대한 반응에 있어서도 15명 중 12명이 호전되고 평균 2년간의 추적 관찰상 사망한 환자는 전혀 없어 기존 보고와 같이<sup>3-8, 26</sup> 좋은 치료 반응 및 예후를 보였다. 최근 보고된 바에 의하면 병리학적으로 섬유화 없이 주로 염증만 보이는(cellular pattern) NSIP 환자들은 10년 생존율이 100%인 반면 섬유화가 동반된(fibrosing pattern) NSIP 환자들은 10년 생존율이 35%로 나타나 NSIP도 폐 섬유화 여부에 따라 예후가 다름이 밝혀졌으나<sup>8</sup> 본 연구에서는 추적 기간이 짧아 이를 확인할 수는 없었다. 치료 약제에 있어서도 NSIP는 스테로이드나 경구 cyclophosphamide 단독 투여에 모두 좋은 반응을 보여 약제 부작용이나 스테로이드 금기증 여부에 따라 약제를 선택하면 될 것으로 생각되었고 cyclophosphamide 복용시 저용량 스테로이드를 동시에 투여하지 않는 cyclophosphamide 단독 치료로도 NSIP가 호전될 수 있음도 알 수 있었다.

이 연구에서 치료 약제로 사용된 스테로이드나 경구 cyclophosphamide는 모두 부작용이 상당히 많았는데, 스테로이드는 단기적 부작용이 심해 지속적으로 투여를 할 수 없는 환자도 많았고 복용중 여러 가지 부작용도 많았던 반면에 경구 cyclophosphamide는 단기적 부작용으로 출혈성 방광염이 1례에서 있었을 뿐이어서 부작용 면에서는 스테로이드보다 적은 경향이 있었다. 그러나 cyclophosphamide는 장기적 부작용으로 종양 발생과 같은 치명적 부작용이 유발될 수 있어 총 용량 10g 이상 복용했을 때부터 그 위험도가 증가하고 매일 복용시 출혈성 방광염의 빈도도 증가하므로 cyclophosphamide를 치료 약제로 투여하려면 총 투여량이 적으면서 1달에 1회씩 투여하는 간헐적 주사 치료(intravenous pulse therapy)를 하는 것이 바람직한 것으로 알려져 있다<sup>15</sup>. 또한 스테로이드는 일반적으로 치료 반응을 투여 3개월 이내에 알 수 있는 반면 cyclophosphamide는 적어도 3~6개월 정도는 기다려야 치료 반응이 나타나는 것으로 알려져 있어<sup>15</sup>

치료 반응의 속도도 약물 결정에 고려해야 할 것이다. 스테로이드나 cyclophosphamide는 모두 부작용으로 면역 억제에 따른 감염이 초래될 수 있어 과거 보고에서는 이로 인한 사망이 보고되었지만, 이 연구에서는 다행히 폐렴과 같은 치명적 부작용은 발생하지 않아 약물 부작용으로 인한 사망은 없었다. 이는 치료전 충분히 다른 감염 여부에 대한 검사 및 평가를 한 점도 있었으나 주폐포자충 폐렴 방지를 위해 trimethoprim-sulfamethoxazole을 1주일에 2일간 예방적으로 투여한 것이<sup>16</sup> 다른 세균성 폐렴도 예방하는 효과를 가져왔을 것으로 추정되었다.

이렇게 치료 반응이 좋은 NSIP도 치료 중단후 재발이 많아 14명 중 5명에서 재발하였다. 비록 환자수는 적었지만 특히 6개월만 약물 치료를 받았던 3명에서는 2명이 재발하여 6개월의 치료 기간은 충분하지 않을 것으로 사료되었고 치료 중단후 1년내에 재발이 없었던 4명의 환자는 이후에도 재발의 증거가 없었음을 알 수 있었으나 그 외에 재발한 환자와 재발하지 않은 환자를 구별할 수 있는 인자는 찾을 수 없었다. 최근 보고된 IPF에 대한 미국흉부학회 치료 지침도 최소한 1~2년간의 약물 치료를 권장하여<sup>9</sup> NSIP도 적어도 12개월은 약물 치료를 시행하고 환자에 따라 2년까지 치료를 시도하는 것이 바람직한 것으로 생각되나 고령의 환자에서 부작용이 많은 치료 약제를 장기적으로 투여하는 것이 현실적으로 쉽지 않아 향후 적절한 치료기간 및 재발에 대한 임상적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 특발성 NSIP는 UIP와 다른 임상적 특징이 있으면서 치료 반응 및 예후가 매우 좋아 UIP와는 별개의 질환으로 사료되므로 본 연구에서 나타난 NSIP의 임상적 특징을 보이는 환자는 적극적인 검사와 치료로 예후를 높일 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

### 연구배경 :

특발성 폐섬유화증은 병리조직학 소견이 usual inter-

stitial pneumonia(UIP)이면서 치료반응과 예후가 좋지 않은 질환이지만 1994년 처음 보고된 nonspecific interstitial pneumonia(NSIP)는 UIP와는 달리 치료반응 및 예후가 매우 좋아 정확한 감별 진단 및 적극적인 치료가 필요하지만 아직 특발성 NSIP의 임상적 특징 및 치료경과에 대한 보고가 별로 없어 UIP와의 감별이 쉽지 않은 실정이다.

#### 방 법 :

1996년 7월부터 2000년 3월까지 성균관대의 삼성서울병원에서 외과적 폐생검을 통해 미만성 간질성 폐질환으로 확진된 120명 중 총 18례의 특발성 NSIP에 대한 임상적 특징 및 치료 경과를 의무기록 조사 및 방사선학적 분석을 통해 후향적으로 평가하였다.

#### 결 과 :

##### 1) 진단 당시의 임상적 특징

18명의 환자중 17명이 여자였고 평균 연령은  $55.2 \pm 8.4$ 세(44~73세)였으며 호흡곤란 및 기침 이외에 발열이 6명의 환자에서 관찰되었다. 이학적검사상 끈봉지는 1명에서만 관찰되었고 증상 발현후 병원을 찾기까지의 기간은  $7.3 \pm 16.9$ 개월, 외과적 폐생검까지의 기간은  $9.9 \pm 17.1$ 개월이었다. BAL 검사상 림프구가  $23.0 \pm 13.1\%$ 로 증가되어 있었고 흉부 HRCT 소견상 봉와양 음영은 전혀 관찰되지 않으면서 간유리 음영 및 불규칙 선상 음영이 주로 관찰되었다.

##### 2) 치료 약제 및 부작용

13명이 스테로이드로 먼저 치료를 시작하였고 5명은 경구 cyclophosphamide 단독으로 치료를 시작하였다. 스테로이드로 치료를 시작한 13명 중 3명은 치료 개시 1달 이내에 심각한 부작용으로 스테로이드 복용을 중단하여 2명은 경구 cyclophosphamide로 전환하여 치료를 계속할 수 있었으나 스테로이드 유발성 정신병이 유발된 1명은 향후 모든 치료를 포기하였다. 스테로이드로 치료를 계속 받은 10명에서는 대상포진 3례, 백내장 2례, 결핵 1례, 대퇴골 허혈 괴사 1례, 당뇨 1례 등이 유발되었고 7명의 경구 cyclophosphamide 복용 환자에서는 출혈성 방광염 1례, 대상포진 1례, 반복성 질염 1례 등이 부작용으

로 나타났다.

##### 3) 약물 치료후 반응

치료 시작후  $24.1 \pm 11.2$ 개월간 추적 관찰한 결과, 스테로이드를 복용한 10명 중 9명이 호전, 1명이 안정 상태를 보였고 경구 cyclophosphamide를 복용한 7명에서는 5명이 호전, 2명이 안정 상태를 보였다. 폐 기능검사상 FVC(n=15)는 예측치 절대값으로  $20.2 \pm 11.2\%$ 가 증가하였고 흉부 HRCT 소견상 간유리 음영의 면적(n=15)은 절대값으로  $15.7 \pm 14.7\%$ 가 감소하였으며 추적검사상 봉와양 음영이 나타난 환자는 전혀 없었다.

##### 4) 약물 치료 중단후 재발

호전후 약물 치료를 중단하였던 14명 중 5명이 재발하였고 2명은 스테로이드 감량중 악화되었다. 재발한 5명중 4명은 치료 중단 6개월 이내에, 1명은 10개월째에 재발하였고 치료 중단 1년내에 재발이 없었던 4명의 환자는 이후에도 재발의 증거가 전혀 없었다. 추적 관찰 기간( $24.1 \pm 11.2$ 개월)중에 사망한 환자는 1명도 없었다.

#### 결 론 :

특발성 NSIP는 뚜렷한 임상적 특징과 좋은 치료 반응을 보이므로 예후가 좋지 않은 UIP와 적극적으로 감별하여 치료를 시행해야 할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Lynch JP. Chapter 70. Idiopathic pulmonary fibrosis. In : Fishman AP, editors. Pulmonary diseases and disorders. 3rd ed., New York : McGraw-Hill, Inc. ; 1998. p. 1069.
2. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. New Engl J Med 1978;298:801-09.
3. Katzenstein AA, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis ; histologic feature and clinical significance. Am J Surg Pathol 1994;18:

- 136-47.
5. Bjoraker 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.
5. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia : Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1286-93.
6. 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;12:1010-19.
7. Danill ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, Colby TV, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:899-905.
8. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. *Am J Surg Pathol* 2000;24:19-33.
9. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
10. Park CS, Jeon JW, Park SW, Lim G, Jeong SH, Uh S, et al. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis : clinical manifestations, histologic and radiologic features. *Korean J Int Med* 1996;11:122-32.
11. Muller NL, Mawson JB, Mathieson JR, Abboud R, Ostrow DN, Champion P. Sarcoidosis : correlation of extent of disease at CT with clinical, functional, and radiographic findings. *Radiology* 1989;171:613-618.
12. King TE. Part 1. The handling and analysis of bronchoalveolar lavage specimen. In : Baughman RP, editor. *Bronchoalveolar lavage*. 1st ed. St. Louis : Mosby, Inc ; 1992. p.1-25.
13. Katzenstein AA. Chapter 1. Handling and interpretation of lung biopsies. In : Katzenstein AA, editor. *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders, Inc ; 1997. p. 1-13.
14. Fishman AP. Chapter 28. Approach to the patient with respiratory symptoms. In : Fishman AP, editor. *Pulmonary diseases and disorders*. 3rd ed. New York : McGraw-Hill, Inc;1998. p. 370.
15. Lynch JP, McCune WJ : Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:395-420.
16. Sen RP, Walsh TE, Fisher W, Brock N. Pulmonary complications of combination therapy with cyclophosphamide and prednisone. *Chest* 1991; 99:143-46.
17. Lee KS, Chung MP. Idiopathic pulmonary fibrosis : clinical findings, pathogenesis, pathology and radiologic findings. *J Korean Med Sci* 1999;14: 113-27.
18. Ryu JH, Colby TV, Hartmen TE. Idiopathic pulmonary fibrosis : current concepts. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1085-1101.
19. Fujita J, Yamadori I, Suemitsu I, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Yamaji Y, et al. Clinical features of non-specific interstitial pneumonia. *Respir Med* 1999;93:113-8.
20. Kim EY, Lee KS, Chung MP, Kwon OJ, Kim TS,

- Hwang JH. Nonspecific interstitial pneumonia : serial high-resolution CT findings with functional correlation. *AJR* 1999;173:949-53.
21. Park JS, Lee KS, Kim JS, Park CS, Suh Y, Choi DL, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis : radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology* 1995;195:645-48.
22. Kim TS, Lee KS, Chung MP, Han J, Park JS, Hwang JH, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis : high-resolution CT and pathologic findings. *AJR* 1998;171:1645-50.
23. Hunninghake G, Zimmerman M, Lynch D, Muller N, Galvin J, Gross B, et al. lung CT and the diagnosis of IPF. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A64.
24. Robertson HT. Clinical application of pulmonary function and exercise tests in the management of patients with interstitial lung disease. *Semin Respir Med* 1994;15:1-9.
25. 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;58:431-36.
26. 강경우, 박상준, 고영민, 이상표, 서지영, 정만표 등. 특발성 폐섬유화증에서 스테로이드와 면역억제제의 단기 치료 효과 및 치료 반응 예측인자. *결핵 및 호흡기 질환* 1999;46:685-96.
-