

□ 원 저 □

미만성 간질성 폐섬유증의 경과 관찰에서의 고해상도 CT(HRCT)의 의의

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실, 방사선과교실*

김홍규 · 광승민 · 송준식* · 임채만
고윤석 · 김우성 · 김동순 · 김원동

= Abstract =

The Role of HRCT in the Follow-Up Evaluation of Diffuse Interstitial Pulmonary Fibrosis

Hong Kyu Kim, M.D., Seung Min Kwak, M.D., Koun Sik Song, M.D.,*
Chae Man Lim, M.D., Younsuck Koh, M.D., Woo Sung Kim, M.D.,
Dong Soon Kim, M.D. and Won Dong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Radiology,
Asan Medical center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea*

Background: Because of the power of HRCT to detect the minute changes in lung parenchyme and the advantage of noninvasiveness, it may be the ideal method of follow-up evaluation of the patients with diffuse interstitial pulmonary fibrosis. So the aim of the study is to find out whether the change of HRCT during the course of the disease can represent the change in symptom and pulmonary function test.

Method: Thirteen patients with diagnosis of diffuse interstitial pulmonary fibrosis who had more than two times of HRCT during the course of disease were studied. The extent of the disease in HRCT was measured at three levels using image analyzer. The relationship between the percent change in the disease extent in HRCT, symptom score, and pulmonary function tests were analysed.

Results: The change of disease extent in HRCT has good correlation with the change in dyspnea and diffusion capacity($r=0.716$, $p=0.0012$). But there was no correlation between the change of HRCT and FVC or TLC. Also significant inverse correlation was noted between the change in dyspnea and diffusion capacity($r=-0.707$, $p=0.0047$).

Conclusion: These data suggest that HRCT may be a good method of follow-up in diffuse interstitial pulmonary fibrosis.

Key Words: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis, HRCT

서 론

미만성 간질성 폐섬유증은 아직 밝혀지지 않은 원인에 의하여 폐포염으로부터 시작하여 점차 섬유화로 진행하여 치료를 하지 않을 경우 대개 50% 이상의 환자가 5년내에 사망하게되는 치명적인 질환이나, 원인이 명확하지 못하기 때문에, 특별한 치료도 개발되지 못하고, 통상적으로 스테로이드나 면역억제제가 시도되고 있을 뿐이다^{1,2,3)}. 그러나 이러한 약제들은 심각한 부작용을 야기할 수 있기 때문에 실제로 이들이 치료효과가 있는지를 판단할 수 있는 정확한 판정 기준이 필요하다. 지금까지 사용된 객관적인 검사 지표들인 단순 흉부 방사선사진이나 폐기능 검사 소견들은 환자들의 증상, 병리 소견 및 임상경과등을 잘 반영하지 못하는것으로 알려져왔다^{4,5)}. 그러므로 그동안 개흉 폐생검, 기관지폐포 세포검사(BAL), 갈륨 폐 주사(Gallium scan)등의 방법으로 이 질병의 병기 판정 및 치료 효과 판정이나 예후 판정의 지표로 사용하려는 시도들이 있었다. 그러나 개흉 폐생검은 가장 정확한 검사이지만 전신마취하에서 실시하여야 하는 침습적 방법이므로 모든 환자에게 용이하게 실시하지 못하며 더구나 치료 효과를 보기위해 재차 시행하기는 힘들고, 기관지폐포 세포 검사나 갈륨 폐 주사도 별 도움이 되지 못하는 것으로 알려져 왔다^{6,7,8)}. 최근 고해상도 CT(High-resolution-computed tomography: 이하 HRCT로 약함)의 개발로 폐실질의 미세한 변화까지 관찰할 수 있게 되었고^{9,10,11)}, 특히 비침습적 방법으로 용이하게 여러번 반복하여 실시할 수 있는 장점이 있기 때문에, HRCT가 다른 검사보다 병의 경과, 또는 스테로이드 등 치료의 효과를 객관적으로 판단하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 추정하여 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1989년 부터 1993년 10월 까지 서울 중앙 병원 내과에 입원하여 임상소견 및 수술적 폐생검(open lung biopsy: 10명) 또는 경기관지폐생검(transbronchial lung

Table 1. Clinical Characteristics of Patients

Total No	13
IPF	11
Rheumatoid arthritis	1
Polymyositis	1
Age (year)	53.0±12.7
Sex (M:F)	6:7
Mean Follow-up duration(Month)	17.8±12.3
Treatment: Steroid only	8
Steroid+cyclophosphamide	4
Steroid+methotrexate	1

Table 2. Clinical Symptom Score

Grade	Symptom
0	No dyspnea
1	Dyspnea on 2 flights of stairs
2	Dyspnea on 6 flights of stairs
3	Dyspnea on ordinary activity
4	Dyspnea at rest

biopsy; TBLB: 3명)을 실시하여 폐섬유증으로 진단받고 두번 이상 HRCT를 시행하였던 환자 13명에 대하여 병력 및 폐기능검사소견, HRCT, 폐조직학적 소견 등을 비교 검토하였다. 이들의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 이중 3명은 HRCT를 세번 실시하였으므로 모두 16회를 비교하였다.

2. 방 법

1) 호흡 곤란 지수(symptom score)

호흡 곤란 지수는 Denver group의 지수법을 변형하여 사용하였으며(Table 2). 임상 증상의 변화는 호흡 곤란 지수의 차이로 표시하였다.

즉, 임상 증상 변화=(치료후 호흡 곤란 지수)-(치료전 호흡 곤란 지수)

2) 폐기능 검사

폐활량(spirometry)과 폐확산능(diffusing capacity)을 측정하였는데 폐확산능은 Burrows 등의 일회 호흡법(single-breath technique)으로 시행하였고 측정은 Sensor Medics 2100을 이용하였다(Table 3). 모든 폐기능 검사치는 추정 정상치(predicted value)에 대한 백분율로 표시하였으며, 치료 전후의 폐기능 변화는 치료 전후

Table 3. Initial Pulmonary Function Test of the Patients(%predicted)

FVC	63.7+15.0
FEV1	71.9+18.9
DLco	55.0+15.0
TLC	77.3+15.5

의 차이를 치료 전 수치로 나눈 백분율로 표시하였다.

즉,

폐기능검사변화=
(%)

$$\frac{(\text{치료후 폐기능 검사 수치}-\text{치료전 폐기능 검사 수치})}{(\text{치료전 폐기능 검사 수치})} \times 100$$

3) HRCT Score

치료전 후 각 시점에서 폐기능 검사와 HRCT는 1개월 이내에 시행한것을 분석하였고 대부분은 2주 이내에 실시된 것 들이었다. HRCT는 1.5- mm collimation scan(CT/T 9800 scanner; GE Medical system, 1200 SX Picker)으로 촬영하였고, high-spatial-resolution(bone) algorithm을 사용하여 재구성하였다. 영상은 폐실질에 적절한 window level과 width에서 촬영하였고, ① 대동맥궁 위치(aortic arch level)와 ② 좌측 상엽 기관지 기시부(bifurcation level of left upper lobe bronchus), ③ 횡격막 원개 위치(diaphragmatic dome level)의 세 위치에서 측정하였다.

IPF의 HRCT소견은 간유리음영(ground glass opacities), 선상 망상 음영(linear reticular opacities), 벌집상 음영(honeycombing) 등으로 분류할 수 있으나 본 연구의 목적이 치료전과 후의 결과를 비교하는데 있고 각시점에서 임상 증상이나 폐기능 장애를 초래하는 것은 각 병변의 성격보다는 병변이 일어난 전체범위가 더 문제가 될것이므로, 이들 병변을 나누어 분석하지 않고 전체 병변의 범위를 측정하였다. 병변의 범위는 영상 분석기(Image analyzer: Cambridge Instrument Quantimet 520)를 사용하여 환자의 임상 양상을 알지 못하는 방사선과 전문의가 측정하였고, 병변 면적을 전체 폐실질 면적에대한 백분율로 표시하였으며, 세 위치에서의 평균치를 취하였다.

치료 전후의 HRCT 변화도 폐기능 검사와 마찬가지로 치료 전후의 차이를 치료전 수치로 나눈 백분율로 나

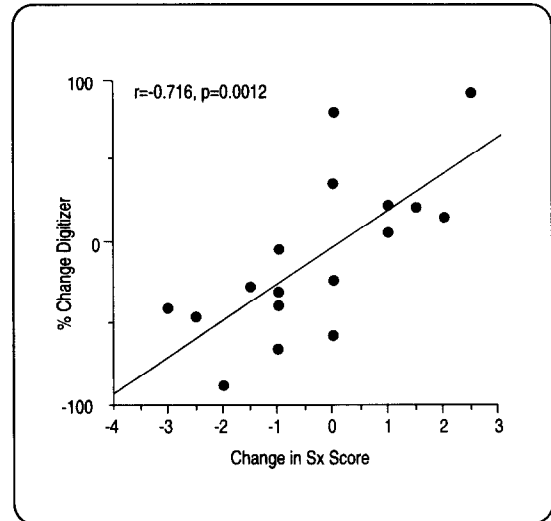


Fig. 1. The correlation between the change in symptom score and the extent of the disease in HRCT.

타내었다.

통계적 방법

두 변수 사이의 연관성에 대한 측정은 Spearman rank-correlation coefficient를 이용하였다.

결 과

증상 시작 이후 진단까지의 평균 기간은 5.54+3.98개월이었고, 치료 시작 전의 호흡 증상 지수는 최소 1, 최대 3.5, 평균은 2.42+0.81이었고 치료전 확산능의 평균은 55+15.03%였다.

먼저 HRCT에서의 변화와 각 임상지표의 변화간의 상관 관계를 살펴보았는데, 영상 분석기를 이용한 HRCT에서의 병변 범위의 변화와 호흡 곤란 지수의 변화는 $r=0.716$, $p=0.0012$ 로 매우 유의한 상관관계를 나타내었다(Fig. 1).

그러나 HRCT의 변화와 폐기능 검사와의 관계를 살펴보면 단지 폐확산능의 변화만이 HRCT상의 변화와 유의한 상관 관계를 보였고(Fig. 2. $r=-0.671$, $p=0.0086$), FVC나 TLC와는 뚜렷한 연관성을 찾을 수 없

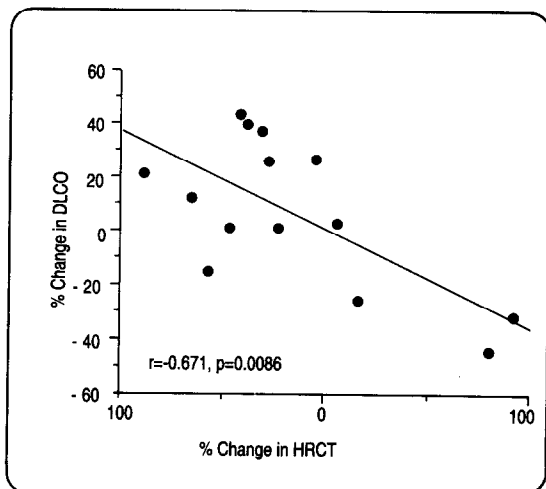


Fig. 2. The correlation between the change in the extent of the disease in HRCT measured with digitizer and diffusion capacity.

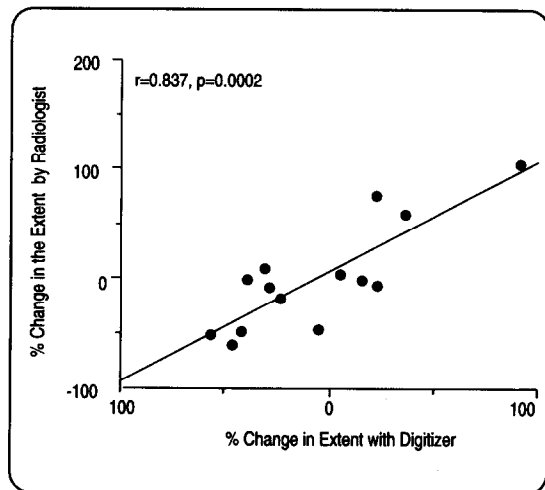


Fig. 4. The correlation between the extent of disease measured with digitizer and by radiologist's eye.

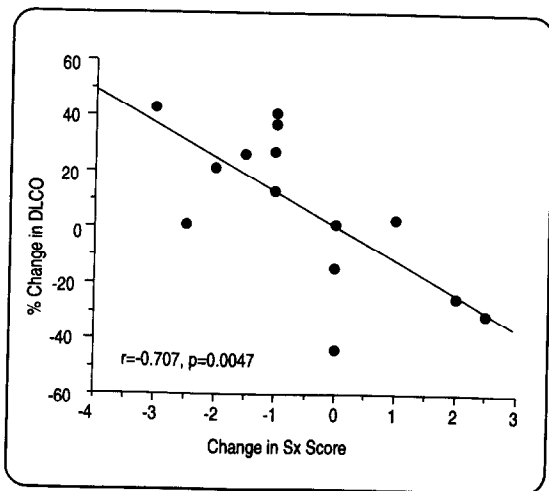


Fig. 3. The correlation between the change in symptom score and diffusion capacity.

었다.

임상 증상의 변화와 폐기능 변화와의 상관 관계를 보면 역시 폐확산능의 변화만이 호흡 곤란 지수의 변화와 $r = -0.707$, $p = 0.0047$ 로 유의한 역상관관계를 보였고(Fig. 3), 다른 폐기능 검사 지수, 즉 FVC($r = -0.267$, $p = .3173$)나, TLC($r = -0.592$, $p = 0.2155$)의 변화는 호흡 곤란 지수의 변화와 유의한 상관 관계를 찾을 수 없었다.

고 찰

미만성 폐섬유증은 그 원인이나 발병 기전이 아직도 명확하지 못하기 때문에 스테로이드나 cyclophosphamide 등의 면역 억제제가 사용되고 있으나, 그 효과는 환자에 따라 다양한 것으로 보고되고 있다¹²⁾. 스테로이드의 경우 지금까지의 보고로는 약 반수에서는 임상 증상의 호전을 보이거나 단순 흉부 방사선 검사나 폐기능 검사 등의 객관적 지표의 호전을 보이는 경우는 단지 10~30%인 것으로 알려져있고¹³⁾, 또 이들 치료제들은 장기간 투여시 심각한 부작용을 야기할 수 있으므로 치료 시작 전에 어떤 환자가 이들 약제에 반응할 것인지, 또 투여 후에 임상 증상의 호전만 보이고 폐기능 검사나 단순 흉부 방사선 검사상 변화가 없을 때 치료를 계속해야 될지 중단해야 될지를 판단하는 것이 매우 중요하나, 현재로서는 뚜렷한 기준이 확립되어 있지 못하다. 또한 여러 가지 연구 결과, 병리 조직학적으로 초기 염증 변화가 주인 경우에는 대부분 말기 섬유화로 진행된 경우보다 스테로이드 등에 대한 치료에 잘 반응하고 예후도 좋다는 것은 알려져있으나^{1,6,10,14)}, 이러한 병리 조직학적 소견을 얻기 위해서는 개흉 폐생검이 필요하다. 그러나 개흉 폐생검은 매우 침습적인 방법으로 모든 환자에서

실시하기는 힘들고, 특히 치료 효과 판정을 위해 반복 시행하기는 거의 불가능하다. 그러므로 비침습적으로 예후 및 치료 경과를 예측 할 수 있는 방법을 찾기위해 기관지폐포 세포검사(BAL), 갈리움 주사능 등이 시도 되었으나 결국 이들은 환자의 경과를 잘 반영하지 못하는것으로 판명되었다^{6,7,8)}.

최근 폐의 미세 구조까지 자세히 반영할 수 있는 HRCT가 개발되면서 미만성 간질성 폐질환의 감별 진단에 많은 기여를 하였고^{9,10)}, 미만성 간질성 폐섬유증의 예후 판단에도 사용하려는 시도들이 있었다. 또한 HRCT 소견과 병리 조직학적 소견을 비교 연구한 결과 HRCT상 간유리 음영은 조직학적으로 염증 소견과 일치하고 벌집상 음영은 말기 섬유화와 일치하므로 간유리 음영이 주로 나타나는 경우에는 스테로이드치료를 반응을 잘하고 비교적 예후도 좋다는 것이 알려졌다^{15,16)}.

Terrif 등¹⁷⁾은 CT상의 불규칙적 선상 병변의 범위는 호흡 곤란의 정도와 가스 전달 장애, 폐용적 감소등과 상관 관계가 있었고 HRCT상 간유리음영은 불규칙적 선상 병변으로 변하는것을 관찰하여 간유리음영이 초기 변화라고 보고하였다. Staples 등¹⁸⁾은단순 흉부 방사선 사진상의 standard profusion score와 CTscan상 각 section별로 간질성 병변(선상 및 그물상 병변과 벌집상 섬유화)의 범위를 전체 폐실질에 대한 백분율로 나타내어 두 방법을 비교한 결과, 단순 방사선 사진은 임상 및 폐 기능적 변화와 연관성을 보이지 못하는 반면, CT상의 병변 범위는 호흡 곤란 정도와 폐확산능의 감소와 좋은 상관 관계를 보여 CT가 흉부 단순 방사선보다 병변의 정도를 더 잘 반영하는것을 확인하였다.

이 등¹⁹⁾은 대동맥궁, 기관 분기점, 좌심실과 흉막 원개의 4 부위에서 우측 폐엽만을 비교하였는데, 말기 병변인 벌집상 섬유화와 정상폐 부분을 제외한 활동성 염증 소견으로 생각되는 간유리 음영과 섬유화부분과 섞여있는부분의 면적만을 대상으로 하여 전체 폐면적에 대한 백분율로 표시하여 4 부위의 평균치를 구하였다. 그리고 이러한 간유리음영의 평균 %와 스테로이드 치료후의 폐기능 검사치의 변화와의 상관 관계를 분석한 결과 간유리음영의 범위는 스테로이드 치료후 DLCO%, FVC%, FEV1%의 변화와 의미있는 연관성을 나타내었다. 즉 간유리음영이 대부분인 경우에는 치료후 폐기능

검사 소견이 호전을 보여 간유리음영은 좋은 예후를 나타내는 지표라고 보고하였다.

이와같이 HRCT는 미만성 간질성 폐섬유증의 감별 진단이나 예후 판정을 위해서는 좋은 지표가될 수 있으나 이제까지는 치료 전 후 HRCT의 변화가 임상 소견의 변화나 폐기능 변화를 얼마나 잘 반영하는가에 대한 보고는 없었다. 그러나 실제로 앞에서 언급한 것과 같이 많은 환자들에서 스테로이드 치료후 임상 증상의 변화와 폐기능 검사소견의 변화가 일치하지 않기 때문에 이러한 경우에 조직학적 변화를 반영한다고 알려진 HRCT의 변화가 어떠한지를 아는 것이 많은 도움이 될것으로 생각되어 본 연구를 실시한 결과, HRCT의 변화는 임상 증상의 변화 및 폐확산능의 변화와 서로 유의한 상관 관계가 있는것을 관찰하였다.

환자의 증상과 예후는 이미 알려진대로 단지 병변의 정도만이 아니라, 병변의 상대적 분포와 범위도 관련되는 것으로²⁰⁾, 본 연구에서는 병변 부위를 섬유화와 간유리 음영 등으로 구분하지 않고, 병변의 총 범위를 비교하여 HRCT상 총 병변 범위의 score와 호흡 증상 지수는 의미있는 연관성이 있음을 알았다(Fig. 1).

또한 본 연구에서는 주관적인 오차를 줄이고 좀 더 객관화, 정량화를 하기위하여영상 분석기로 병변의 범위를 비교적 정확히 측정하려고 노력하였다. 그러나 실제로 영상 분석기 사용 전에 흉부 전공 방사선과 전문의의 눈짐작으로 계산한 병변 범위와 영상 분석기로 측정한 병변 범위와의 관계를 분석한 결과 Fig. 4에 보이는 바와 같이 비교적 좋은 상관관계를 보여 영상 분석기 없이도 경험있는 방사선과 전문의의 판독이있으면 비교적 정확히 판단할 수 있는것으로 사료되었다.

요 약

연구배경: 최근 HRCT의 개발로 폐실질의 미세한 변화까지 관찰할 수 있게 되었고, 특히 비침습적 방법으로 용이하게 여러번 반복하여 실시할 수 있는 장점이 있기 때문에, HRCT가 다른 검사보다 병의 경과, 또는 스테로이드 등 치료의 효과를 객관적으로 판단하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 추정하여 본 연구를 실시하였다.

방법: 폐섬유증으로 진단받고 두번 이상 HRCT를 시

행하였던 환자 13명에 대하여 치료 전후의 임상 증상(호흡 곤란 지수)의 변화, 폐기능 검사 소견의 변화와 영상 분석기로 측정된 HRCT상의 병변 범위의 변화와의 관계를 분석하였다.

결과:

1) 영상 분석기를 이용한 HRCT에서의 병변 범위 변화와 호흡 곤란 지수의 변화는 $r=0.716$, $p=0.0012$ 로 매우 유의한 상관관계를 나타내었다.

2) 호흡 곤란 지수의 변화와 확산능 변화 사이에는 $r=-0.707$, $p=0.0047$ 로 유의한 역상관관계가 있는 것으로 나타났다.

3) HRCT의 변화와 폐확산능의 변화는 유의한 상관관계를 보였으나 FVC나 TLC는 뚜렷한 연관성을 찾을 수 없었다.

결론: HRCT의 변화는 임상 증상의 변화 및 폐확산능의 변화와 서로 유의한 상관 관계를 보이는 것을 알았고, 향후 환자의 경과 관찰에 임상 증상, 폐확산능 및 HRCT의 추적 검사가 도움이 될 것으로 사료되었다.

REFERENCE

- 1) Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* **298**:801-809, 1978
- 2) Stack BHR, Choo-Kang YFJ, Heard BE. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* **27**:535-42, 1972
- 3) Turner-Warwick M, Burrow B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: Clinical feature and their influence on survival. *Thorax* **35**:171-80, 1980
- 4) Winterbauer RH, Hammar SP, Hallman KO, Hays JE, Pardee NE, Morgan EH, Allen JD, Moores KD, Bush W, Walker JH. Diffuse interstitial pneumonitis: Clinicopathologic correlations in 20 patients treated with prednisolone/azathiopurine. *Am J Med* **65**:661-72, 1978
- 5) Chinet T, Jaubert F, Dusser D, Danek C, Chretien J, Huchon G. Effects of inflammation and fibrosis on pulmonary function on diffuse lung fibrosis. *Thorax* **45**:675-8, 1990
- 6) Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WD, Moss ML, Line BR, Reynolds HY: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* **85**:769-788, 1976
- 7) Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis: Pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* **135**:696-704, 1987
- 8) Niden AH, Mishkin FS, Khurana MML. 67-Gallium citrate lung scans in interstitial lung disease. *Chest* **69**:266-268, 1986
- 9) Muller NL. Differential diagnosis of chronic infiltrative lung disease on HRCT. *Seminars in Roentgenology Vol XXVI, No 2(April), 1991*: 132-142.
- 10) Hansell DM, Kerr IH. The role of HRCT in the diagnosis of interstitial lung disease. *Thorax* **46**: 77-84, 1991
- 11) Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Brown LR: High-resolution computed tomography of the lung. *Mayo Clin Pro* **64**:1284-1294, 1989
- 12) Brown CH, Turner-Warwick M. The treatment of cryptogenic fibrosing alveolitis with immunosuppressant drugs. *Q.J. Med* **40**:289-302, 1971
- 13) Turner-Warwick M, Burrow B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: Response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* **35**:593-599
- 14) Fulmer JD, Robert WC, von Gal ER, Crystal RG. Morphologic-physiologic correlate of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* **63**:665-676, 1979

- 15) Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, Nagai S, Kan-
aoka M, Itoh H: Usual interstitial pneumonia: Hi-
stologic correlation with HRCT. *Radiology* **182**:
337-342, 1992
 - 16) Muller NL, Miller RR, Webb WR, Evans KG,
Ostrow DN: Fibrosing alveolitis: CT-Pathologic
correlation. *Rdiology* **160**:585-588, 1986
 - 17) Terrif BA, Kwan SY, Chan-yeung MM, Muller
NL: Fibrosing alveolitis:chest radiography and CT
as predictors of clinical and functional impairment
at follow-up in 26 patients. *Radiology* **184**:445-
449, 1992
 - 18) Staples CA, Muller NL, Vedal S, Abboud R, Ost-
row D, Miller R: Usual interstitial pneumonia: co-
rrelation of CT with clinical, functional, and radi-
ographic findings. *Radiology* **162**:3770381, 1987
 - 19) Lee JS, Im JG, Ahn JM, Kim YM, Han MC: Fib-
rosing Alveolitis: prognostic implication of gr-
ound-glass attenuation at HRCT. *Radiology* **184**:
451-454, 1992
 - 20) Wright PH, Heard BE, Steel SJ, Turner-Warwick
M: Cryptogenic fibrosing alveolitis: assessment by
graded trephine lung biopsy histology compared
with clinical, radiographic, and physoiologic featu-
res. *Br J Dis Chest* **75**:61-70, 1981
-