

□ 원 저 □

## 통상성 간질성 폐렴과 비특이성 간질성 폐렴의 치료에 있어 Cyclophosphamide의 역할

성균관대학교 의과대학 내과학교실 삼성서울병원 호흡기내과, 영상의학과\*, 병리과\*\*

전경만, 정만표, 신성철, 유창민, 고원중, 서지영  
김호중, 권오정, 김태성\*, 이경수\*, 한정호\*\*

=Abstract=

### Cyclophosphamide in the Treatment of Idiopathic UIP and NSIP

Kyeongman Jeon, M.D., Man Pyo Chung, M.D., Sung-Chul Shin, M.D.,  
Chang Min Yu, M.D., Won-Jung Koh, M.D., Gee Young Suh, M.D.,  
Hojoong Kim, M.D., O Jung Kwon, M.D., Tae Sung Kim, M.D.\*,  
Kyung Soo Lee, M.D.\*, Joung-ho Han, M.D.\*\*

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

**Background** : Although corticosteroid and cytotoxic agent such as cyclophosphamide have been used for the treatment of idiopathic interstitial pneumonia (IIP), efficacy of these toxic drugs are unclear because previous reports included the patients who did not undergo surgical lung biopsy and none evaluated the response according to histopathologic entities of IIP. To answer this, we retrospectively analyzed the treatment response and side effects of corticosteroids and cyclophosphamide therapy in patients with idiopathic UIP and NSIP.

**Methods** : Among 61 patients with UIP and 26 patients with NSIP diagnosed by surgical lung biopsy at Samsung Medical Center from July 1996 to June 2002, those who received corticosteroid or cyclophosphamide therapy for at least 6 months and were followed for at least one year after the initiation of treatment were enrolled (32 UIP, 23 NSIP). Treatment response of 55 patients was assessed by ATS response criteria (clinical symptoms, pulmonary function test and radiological findings).

---

<sup>†</sup> 본 논문의 요지는 2002년도 제95차 대한결핵 및 호흡기학회 추계학술대회에서 발표되었음.

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

Adverse reactions to either agent (42 cases of cyclophosphamide $\pm$ low-dose prednisolone, 49 cases of prednisolone alone) were also analyzed.

**Results** : Irrespective of treatment regimen, NSIP showed more favorable response than UIP (6 months: 78.3% vs. 9.4%, 12 months: 69.6% vs. 9.4%,  $p<0.001$ ). Cyclophosphamide showed comparable response to corticosteroid in NSIP while its efficacy was as poor as those of corticosteroid therapy in UIP. Significant adverse reaction to drug more frequently occurred in corticosteroid group (35.7%) than cyclophosphamide group (14.3%) ( $p=0.017$ ).

**Conclusion** : Cyclophosphamide is effective and more tolerable than corticosteroids in the treatment of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 55:175-187)

**Key words** : Idiopathic interstitial pneumonia, Usual interstitial pneumonia, Nonspecific interstitial pneumonia, Cyclophosphamide, Prednisolone.

## 서 론

특발성 간질성 폐렴(Idiopathic Interstitial Pneumonia, 이하 IIP로 약함)은 폐 간질에 원인 불명의 염증 및 섬유화가 발생하는 질환으로서, 통상적인 치료 약제로 크게 스테로이드와 세포독성 약물(cytotoxic agent)이 사용되고 있다<sup>1</sup>. 스테로이드는 IIP 치료의 1차 약제로, 약 26-57%에서 치료반응이 있다고 보고되고 있지만<sup>2-7</sup> 장기 투여가 필요하고 그에 따른 약제 부작용의 빈도가 높다. 이에 반해 스테로이드에 반응하지 않는 환자나 스테로이드에 의한 약제 부작용이 있는 환자들에게 주로 사용되고 있는<sup>7,8</sup> cyclophosphamide(이하 CP라 약함)나 azathioprine 같은 세포독성 약물들은 치료반응이 10-50%라고 보고되고 있으며<sup>2-4,6-10</sup>, 이 또한 약제 독성이 문제가 되고 있다<sup>11,12</sup>.

지금까지 CP와 스테로이드의 IIP 치료효과에 대한 비교 연구에 의하면 의미 있는 차이는 없다고 보고되고 있으나<sup>9,10</sup>, 이런 보고들은 대상 환자들이 모두 조직학적 진단이 이루어지지 않는다고, 각 조직학적 아형에 따른 비교가 되지 않았으며, 치료반응에 대한 판정이 불명확한 문제점들이 있다. 특히 1994년에 Katzenstein 등<sup>13</sup>이 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, 여러 보고들이 치료나 예후에 있어 UIP와 NSIP는 매우 다른 질환임을 보여주고 있어<sup>14-18</sup> 각각의 조직학적 아형에 따라 CP와 스테로이드의 치료효과가 매우 다를 수 있음을 추정할 수 있다. 따라서 외과적 폐생검으로 조직학적 아형이 확인된 환자를 대상으로 객관적인 치료 판정 기준을 적용한 임상 연구가 있어야 이들 약제의 치료효과를 비교할 수 있을 것이다.

이에 본 연구자들은 IIP 환자 중 외과적 폐생검이 이루어진 환자들을 대상으로 CP와 스테로이드의 치료효과를 미국흉부학회에서 제시한 임상적, 방사선학적, 생리학적 판정 기준으로 평가하고<sup>7</sup>, 조직학적 아형에 따라 각 약제의 효과 및 부작용을 비교 분석하기 위해 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

1996년 7월부터 2002년 6월까지 성균관대의 삼성서울병원에서 외과적 폐생검을 통해 확진된 IIP 환

자 112명 중에 병리학적으로 특발성 UIP와 특발성 NSIP로 확진된 87명(UIP 61명, NSIP 26명)을 대상으로 치료 약제, 치료반응 및 약물 부작용에 대해 후향적 조사를 시행하였다. 87명의 대상 환자는 과거력상 급 만성 폐 손상의 병력이 전혀 없었고, 약물, 직업 및 환경적 유발인자에 노출되었을 가능성도 자세한 문진을 통해 배제되었으며, 혈청검사와 류마티스내과 전문의의 자세한 평가를 통해 교원성 질환도 없다는 것이 확인되었다. 또한 모든 환자에서 객담과 기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage, 이하 BAL로 약함)액으로 세균 및 결핵균 등의 세균학적 검사를 시행하였고 필요 시 혈액배양검사 및 혈청검사를 시행하여 감염성 폐질환의 가능성을 배제하였다. 약물 부작용은 중독 투여를 포함하여 적어도 한 종류 이상의 약제를 1개월 이상 투여한 환자 91례(스테로이드 단독 요법 42례, CP-저용량 스테로이드 병합 요법 49례)를 대상으로 조사하였다. 치료반응은 최소 6개월 이상의 연속적인 약제 투여와 약제 투여 후 1년 이상의 추적 관찰이 이루어진 환자 55례(UIP 32례, NSIP 23례)만을 대상으로 판정하였다.

## 2. 연구 방법

### 1) 임상 소견

각 환자들의 진단 당시 성별, 연령, 흡연력, 호흡곤란 정도 및 동반 임상 증상과 그 기간, 신체검사 소견, 혈액검사 등을 의무기록을 통해 확인하였다. 호흡곤란 정도는 미국흉부학회(ATS)의 호흡곤란 척도를 기준으로 4등급으로 나뉘었으며<sup>19</sup> 신체검사상 곤봉지(finger clubbing)가 관찰되었는지 조사하였다.

### 2) 폐기능검사

폐기능검사는 SensorMedics 사의 폐기능검사 기기를 이용하였고, 제한성 폐기능 장애가 있는지 알아

보기 위하여 노력성 폐활량(forced vital capacity, 이하 FVC로 약함)과 전폐용량(total lung capacity, 이하 TLC로 약함)을 측정하였고, 폐확산능의 장애가 있는지 알아보기 위하여 폐확산능(diffusing capacity, 이하 DLco로 약함)을 측정하였다.

### 3) 흉부 방사선 촬영

흉부 고해상도 단층촬영(high-resolution computed tomography, 이하 HRCT로 약함)은 High speed advantage scanner(General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI)를 이용하여 흡기 상태에서 폐첨부부터 기저부까지 10mm 간격으로 thin-section CT 영상을 얻어 대동맥궁(aortic arch), 기정맥궁(azygos arch), 원위 우중간기관지(distal bronchus intermedius), 우하폐정맥(right inferior pulmonary vein), 간의 둥근천정(liver dome)이 보이는 다섯 부위(level)를 선택하여 분석하였다. HRCT상 관찰되는 폐병변은 붕와양 음영(honeycombing), 불규칙 선상 음영(irregular linear opacity), 간유리 음영(ground-glass opacity), 폐경화(consolidation)로 구분하였고 각 병변이 전체 폐야에서 차지하는 면적의 비율을 산출하여 병변의 범위로 정하여 다섯 부위에서의 비율을 평균하여 구하였고<sup>20</sup>, 2명의 독립된 흉부방사선과 전문의의 의견 일치율을 통해 결정하였다. 추적관찰 기간 동안 HRCT를 시행하지 못한 환자(UIP 4례, NSIP 4례)는 단순 흉부 X-선 검사를 통해 치료반응을 평가하였고, 이 또한 2명의 흉부 방사선과 전문의의 의견 일치율을 통해 결정하였다.

### 4) BAL

BAL은 흉부 HRCT 소견상 병변이 전폐에 미만성으로 산재할 경우에는 우중엽이나 좌상엽에서 시행하였고 병변이 국한된 경우에는 간유리 음영이 주로 관찰되는 곳에서 시행하였다. 세척액은 37℃의 생리식염수를 사용하여 30mL 씩 4-7회에

걸쳐 총 120-210mL를 주입하였고, 첫 번째 회수액은 버린 다음 나머지 회수액을 모아 flow cytometry를 이용하여 총 백혈구 수, 백혈구 감별 세포 계산(differential cell count) 및 림프구의 helper T cell/suppressor T cell (이하 CD4/CD8)의 비율을 구하였다<sup>21</sup>.

#### 5) 폐생검술 시행 및 폐병리 진단

외과적 폐생검은 흉부 방사선과 전문의와 상의하여 생검 부위를 정하였고, 심하게 섬유화가 진행되었거나 완전히 정상으로 보이는 부위는 피하면서 중등도로 이상이 있는 부위의 2군데 이상에서 조직을 떼어내 부적절한 생검으로 인한 병리진단의 오류를 최소화하였다<sup>22</sup>. 채취된 폐조직의 병리진단은 삼성서울병원 병리과의 폐병리 전문의, 일본 Kyoto University의 Kitaichi 교수, 그리고 미국 Mayo Clinic Scottsdale의 Colby 교수의 병리진단 중 2인 이상이 일치할 경우에 확정을 하였다. UIP 10례와 NSIP 3례는 외부 병원에서 외과적 폐생검을 시행하였기 때문에 폐조직 슬라이드를 빌려와 직접 검토하여 병리학적 진단을 확정하였다.

#### 6) 약물 치료 및 추적 관찰

스테로이드는 prednisolone을 하루 1mg/kg의 용량으로 4-8주간 투여 후 증상이 호전되면 서서히 용량을 감량하여 하루 0.25mg/kg의 저용량을 유지하면서 총 치료기간이 6~12개월 이상 되도록 투여하였다. 치료 시작 전 호흡곤란이 미국흉부학회 기준 3등급 이상이고 비교적 급성으로 발현되었을 경우에는 빠른 호전을 위해 methylprednisolone 0.5~1mg/kg의 용량을 하루 2~4회에 걸쳐 정맥주사로 먼저 투여한 후 임상적인 호전을 보이면 경구 prednisolone으로 바꿔 치료를 계속하였다.

CP의 투여는 심각한 부작용으로 인해 스테로이드 복용을 계속할 수 없는 환자나 스테로이드 투여의 금기증(70세 이상, 잘 조절되지 않는 당뇨병

이나 고혈압, 허혈성 심장질환, 비만, 심한 골다공증, 소화성 궤양)<sup>78</sup>이 있거나 환자 또는 의사가 선호하여 선택한 경우에 이루어졌다. 경구용 CP를 하루 2mg/kg로 투여하였고, UIP 26례 중 6례와 NSIP 14례 중 8례에서는 하루 prednisolone 0.25mg/kg의 저용량 그대로 병용하였으나 모두 3개월 이내에 병용투여를 중단하였다. 경구용 CP의 유지 용량은 복용 2주 후 혈액 백혈구 수치가 3,000/mm<sup>3</sup> 이상, 혈소판 수치가 100,000/mm<sup>3</sup> 이상 되도록 다시 조절하였고 CP 복용 전에 출혈성 방광염(hemorrhagic cystitis)의 발생 가능성을 알려 주면서 물을 자주 먹고 소변을 자주 보도록 하는 예방법을 환자에게 반드시 교육하였다<sup>23</sup>. 스테로이드나 CP를 복용하는 모든 환자에게는 면역저하에 따른 주폐포자충(Pneumocystis carinii) 폐렴 발생 방지를 위해 trimethoprim-sulfamethoxazole을 예방적으로 투여하였고<sup>24</sup>, 스테로이드로 치료 받는 환자는 골다공증 예방 치료를 병행하였다.

환자는 약물 복용 후 1-2개월 간격의 외래 방문을 통해 호흡곤란 정도에 대한 문진, 단순 흉부 X-선 검사를 시행하였고, 폐기능검사는 3개월에 1회, 흉부 HRCT는 6개월에 1회씩 시행하여 치료 경과를 관찰하였다. 또한 매 외래 방문 시 스테로이드 또는 CP 복용에 따른 합병증 발생 여부에 대해서도 문진 하였다.

#### 7) 치료반응 평가

약물 치료의 반응에 대한 판정은 치료 후 6개월, 12개월에 임상 증세, 폐기능 검사, 방사선학적 소견의 3가지를 기준으로 호전, 안정, 악화(사망 포함)로 판정하였다. 판정의 기준은 최근 미국흉부학회에서 제시한 임상적, 방사선학적, 생리학적 기준<sup>7</sup>을 따랐으나 본 연구에서는 산소포화도(SpO<sub>2</sub>)와 운동 폐기능 검사 시 동맥혈 산소분압(PaO<sub>2</sub>)이 추적검사로 시행되지 않았기에 이를 제외한 판정기준으로 결정하였다. 즉, 1) 환자의 호흡곤란 정도

**Table 1.** Pre-treatment characteristics of patients with UIP and NSIP

	UIP			NSIP		
	CP±P (n=26)	P only (n=6)	p value	CP±P (n=14)	P only (n=9)	p value
Age, year	60(46~69)	59.5(49~62)	0.645	62(45~71)	50(44~71)	0.107
Sex, M : F	21 : 5	4 : 2	0.590	1 : 13	2 : 7	0.538
Smoking			0.292			0.142
Current	5	3		0	2	
Ex	14	2		1	0	
Never	7	1		13	7	
Dyspnea scale						
Gr1 : Gr2 : Gr 3 : Gr4	5 : 16 : 5 : 0	1 : 3 : 1 : 1	0.214	5 : 3 : 5 : 1	3 : 3 : 1 : 2	0.469
Clubbing	12/26(46.2%)	1/6(16.7%)	0.361	1/14(7.1%)	0/9(0%)	1.0
PFT						
FVC, %pred	80.5(47~115)	67.5(41~111)	0.453	81(47~107)	55(39~95)	0.548
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	83(61~92)	79.5(63~93)	0.980	79(73~95)	85(75~91)	0.615
TLC, %pred	74(49~114)	82(78~105)	0.112	76(48~100)	58(57~102)	0.267
DL <sub>CO</sub> , %pred	62(26~108)	62(30~88)	0.803	65.5(39~90)	68(42~93)	0.462
HRCT						
GGA*, %	18.65(3~57.1)	22.35(7~49.7)	0.411	13.5(3~54)	30(5~85)	0.329
ILO†, %	10(4~21)	10(7.5~21)	0.628	7.5(0~19)	6(2~70)	0.570
Honeycombing, %	6(0~29.4)	11(1~14)	0.646	0(0)	0(0~2)	0.423
Consolidation, %	0(0)	0(0)	1.0	0(0~7)	0(0~12)	1.0
BAL fluid analysis						
Lymphocyte, %	4.07(0.62~16.32)	4.57(2.79~20.6)	0.526	19.23(2.2~42.97)	11.22(8.48~51.0)	0.057
Neutrophil, %	10.29(2.98~41.2)	4.19(2.73~41.2)	0.126	6.08(1.37~50.0)	6.61(3.0~47.42)	0.068
Eosinophil, %	0.735(0~8.56)	0.38(0~1.19)	0.273	0.39(0~4.08)	0(0~4.45)	0.731
Lengths of Tx, month	11.5(6~18)	7(6~12)	0.260	12(6~23)	12(6~32)	0.449
DOS‡, month	14(1~64)	11(4~27)	0.698	16(5~33)	3(1~11)	<0.001

CP±P Cyclophosphamide±low dose prednisolone; P-Prednisolone

\* Ground Glass Appearance

† Irregular Linear Opacity

‡ Duration of Symptoms prior to treatment

가 1등급 이상 호전, 2) 단순 흉부 X-선 촬영 또는 흉부 HRCT 소견상 폐실질 병변의 감소, 3) FVC 또는 TLC가 10% 이상 증가(절대값이 적어도 200ml 이상 증가)하거나 DLco가 15% 이상 증가(절대값이 적어도 3ml/min/mmHg 이상 증가)한 경우의 3가지 기준 중 2가지 이상을 만족한 경우 ‘호전’이라 하였고, 이와 반대인 경우나 사망을 ‘악

화’라 하였으며, ‘호전’과 ‘악화’에 모두 속하지 않는 경우를 ‘안정’으로 판정하였다.

#### 8) 약제 부작용 평가

치료 약제에 대한 부작용은 크게 5단계로 나누어, 부작용이 없는 경우를 grade 0, 부작용이 있으나 약제 용량의 변경이나 약제 교체를 필요로 하지

않는 경우를 grade 1, 약제 부작용으로 인해 용량의 변경이 필요한 경우를 grade 2, 약제 부작용으로 인해 투여를 중단하거나 다른 약제로의 교체가 필요한 경우를 grade 3, 약제로 인해 사망한 경우를 grade 4라고 하였고, grade 3 이상을 의미 있는 약제 부작용이라 판정하였다.

## 9) 통계

통계 처리는 SPSS for Windows(SPSS Inc., USA)를 이용하였다. 스테로이드와 CP 두 군간의 변수 비교는 카이 제곱 검정(Pearson's chi-square test)과 독립 표본 t 검정(independent samples t-test)의 비모수적 방법(Mann-Whitney test)으로 비교 분석하였고, 유의수준은 p 값 0.05 이하로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상상 및 검사소견

전체 UIP 환자 중 최소 6개월 이상의 연속적인 약제 투여와 약제 투여 후 1년 이상의 추적 관찰이 이루어진 CP 치료군은 26례였고 스테로이드 치료군은 6례였다. CP 치료군 중 6례에서는 저용량의 스테로이드를 병용하였다. 치료약제군 간의 연령, 성별, 흡연 유무, 호흡곤란 정도, 곤봉지 유무, 총 투약 기간, 증상 발생 후 치료 개시까지 기간의 차이는 없었다(Table 1).

전체 NSIP 환자 중 최소 6개월 이상의 연속적인 약제 투여와 약제 투여 후 1년 이상의 추적 관찰이 이루어진 CP 치료군은 14례였고 스테로이드 치료군은 9례였다. CP 치료군 중 8례에서 저용량의 스테로이드를 병용하였다. 증상 발생 후 치료 개시까지 기간의 중앙값은 CP 치료군에서 16개월(5-33개월), 스테로이드 치료군은 3개월(1-11개월)로서 스테로이드 치료군이 CP 치료군보다 짧았다

( $p<0.001$ ). 치료약제군 간의 연령, 성별, 흡연 유무, 호흡곤란 정도, 곤봉지 유무, 총 투약 기간의 차이는 없었다(Table 1).

치료 개시 전 시행한 폐기능 검사는 UIP 환자 중 CP 치료군 1례(3.8%), NSIP 환자 중 CP 치료군 1례(7.1%)에서 심한 호흡 곤란으로 인해 시행하지 못하였다. UIP 환자에서 CP 치료군과 스테로이드 치료군 사이에 기저 폐기능 검사의 의미 있는 차이는 없었고, NSIP 환자에서도 두 치료약제군 간에 의미 있는 차이는 없었다(Table 1).

전체 환자의 흉부 HRCT 소견은 치료 약제로 나누어 비교했을 때 의미 있는 차이는 없었다. 그러나 UIP 환자에서는 폐경화가 관찰되지 않았고, NSIP 환자에서는 2례(8.7%)에서만 봉와양 음영이 관찰되어 UIP 환자군과 NSIP 환자군 간의 차이를 관찰할 수 있었다(Table 1).

기관지 내시경은 치료 개시 전 모든 환자에서 시행하였으나 UIP 환자 중 CP 치료군 8례(30.7%), 스테로이드 치료군 1례(16.7%), NSIP 환자 중 CP 치료군 3례(21.4%)에서는 심한 호흡곤란으로 검사를 하지 못하였다. NSIP 환자의 스테로이드 치료군에서 림프구 분획(%)이 중앙값 26.5%(34-51.0%)로 CP 치료군 10.7%(2.2-43.0%) 보다 증가되어 있는 경향을 보였으나 통계학적으로 차이를 보이지는 않았다( $p=0.057$ )(Table 1).

### 2. 치료반응

#### 1) UIP 환자에서 치료약제에 따른 치료반응

UIP 환자에서 치료 약제에 따른 6개월째 치료반응은 CP 치료군에서 호전 3례(11.5%), 안정 17례(65.4%), 악화 6례(23.1%)를 보였고, 스테로이드 치료군은 호전 0례, 안정 4례(66.7%), 악화 2례(33.3%)를 보여 양 군간에 유의한 차이가 없었다( $p=0.638$ )(Table 2). 12개월째 치료반응도 CP 치료군에서 호전 3례(11.5%), 안정 12례(46.2%), 악화

**Table 2.** Comparison of treatment response by treatment regimen in UIP

	CP±P (n=26)			P only (n=6)			
	Favorable	Stable	Deteriorated	Favorable	Stable	Deteriorated	
6 Months	3(11.5%)	17(65.4%)	6(23.1%)	0(0%)	4(66.7%)	2(33.3%)	p=0.638
12 Months	3(11.5%)	12(46.2%)	11(42.3%)	0(0%)	4(66.7%)	2(33.3%)	p=0.549
Last F/U*	2(7.7%)	12(46.2%)	12(46.2%)	0(0%)	4(66.7%)	2(33.3%)	p=0.590

CP±P Cyclophosphamide± low dose prednisolone; P-Prednisolone

\* Mean duration of F/U: 21.3±12.7 months

**Table 3.** Comparison of treatment response by treatment regimen in NSIP

	CP±P (n=14)			P only (n=9)			
	Favorable	Stable	Deteriorated	Favorable	Stable	Deteriorated	
6 Months	9(64.3%)	5(35.7%)	0(0%)	9(100%)	0(0%)	0(0%)	p=0.116
12 Months	9(64.3%)	5(35.7%)	0(0%)	7(77.8%)	2(22.2%)	0(0%)	p=0.657
Last F/U*	5(35.7%)	8(57.1%)	1(7.1%)	6(66.7%)	3(33.3%)	0(0%)	p=0.303

CP±P Cyclophosphamide± low dose prednisolone; P-Prednisolone

\* Mean duration of F/U: 30.2±12.8 months

11례(42.3%)를 보였고, 스테로이드 치료군은 호전 0례, 안정 4례(66.7%), 악화 2례(33.3%)를 보여 양군간에 유의한 차이는 없었다( $p=0.549$ )(Table 2). 평균 21.3±12.7개월의 최종 추적 관찰시 CP 치료군은 호전 2례(7.7%), 안정 12례(46.2%), 악화 12례(46.2%)를 보였고, 스테로이드 치료군은 호전 0례, 안정 4례(66.7%), 악화 2례(33.3%)를 보여 UIP 환자의 치료반응은 주로 악화 또는 안정으로 판정되었지만 치료약제군 간에 유의한 차이는 없었다( $p=0.590$ )(Table 2).

## 2) NSIP 환자에서 치료약제에 따른 치료반응

NSIP 환자에서 치료 약제에 따른 6개월째 치료반응은 CP 치료군에서 호전 9례(64.3%), 안정 5례(35.7%), 악화 0례를 보였고, 스테로이드 치료군은 호전 9례(100%)를 보여 양군간에 유의한 차이가 없었다( $p=0.116$ )(Table 3). 치료 후 12개월째 치료반응도 CP 치료군에서 호전 9례(64.3%), 안정 5례(35.7%), 악화 0례를 보였고, 스테로이드 치료군은 호전 7례(77.8%), 안정 2례(22.2%), 악화 0례를 보

여 양군 간에 유의한 차이는 없었다( $p=0.657$ )(Table 3). 평균 30.2±12.8개월의 최종 추적 관찰시 약제에 따른 치료반응도 CP 치료군은 호전 5례(35.7%), 안정 8례(57.1%), 악화 1례(7.1%)였고, 스테로이드 치료군은 호전 6례(66.7%), 안정 3례(33.3%), 악화 0례를 보여 NSIP 환자의 치료반응은 주로 호전 또는 안정으로 판정되었지만 치료약제군 간에 유의한 차이는 없었다( $p=0.303$ )(Table 3).

## 3) 전체환자의 조직학적 아형에 따른 치료반응

치료 약제와 관계없이 조직학적 아형에 따른 6개월째 치료반응은 NSIP 환자가 호전 18례(78.3%), 안정 5례(21.7%), 악화 0례로, UIP 환자의 호전 3례(9.4%), 안정 21례(65.6%), 악화 8례(25.0%)보다 치료반응이 좋았다( $p<0.001$ )(Table 4). 12개월째 치료반응도 NSIP 환자가 호전 16례(69.6%), 안정 7례(30.4%), 악화 0례로, UIP 환자의 호전 3례(9.4%), 안정 16례(50.0%), 악화 13례(40.6%)보다 치료반응이 좋았다( $p<0.001$ )(Table 4). 평균 25±

**Table 4.** Comparison of treatment response by histopathology

	UIP (n=32)			NSIP (n=23)			
	Favorable	Stable	Deteriorated	Favorable	Stable	Deteriorated	
6 Months	3(9.4%)	21(65.6%)	8(25.0%)	18(78.3%)	5(21.7%)	0(0%)	p<0.001
12 Months	3(9.4%)	16(50.0%)	13(40.6%)	16(69.6%)	7(30.4%)	0(0%)	p<0.001
Last F/U*	2(6.3%)	16(50.0%)	14(43.8%)	11(47.8%)	11(47.8%)	1(4.3%)	p<0.001

\* Mean duration of F/U: 25.0±13.4 months

**Table 5.** Significant ( $\geq$  grade 3) adverse effects of treatment regimen

Cyclophosphamide (n=49)		Prednisolone (n=47)	
GI trouble 3 (6.1%)		Infection 5 (10.6%)	
Hemorrhagic cystitis 2 (4.0%)		Anxiety 3 (6.4%)	
Hepatotoxicity 1 (2.0%)		Insomnia 2 (4.3%)	
Leukopenia 1 (2.0%)		Diabetes 2 (4.3%)	
		GI trouble 1 (2.1%)	
		Hypertension 1 (2.1%)	
		Skin eruption 1 (2.1%)	
Total 7/49 (14.3%)		Total 15/47 (31.9%)	p=0.005

13.4개월의 최종 추적 관찰 시 치료반응 또한 NSIP 환자에서는 호전 11례(47.8%), 안정 11례(47.8%), 악화 1례(4.3%)인 반면 UIP 환자에서는 호전 2례(6.3%), 안정 16례(50.0%), 악화 14례(43.8%)를 보여 NSIP 환자가 치료반응이 훨씬 좋았다(p<0.001)(Table 4).

### 3. 치료 약제의 부작용

치료 약제로 최소 1개월 이상 CP를 복용했던 총 49례 중 21례(42.8%)가 소화기 장애(오심, 구토, 식욕부진 또는 설사)(5례), 탈모증(5례), 백혈구 감소증(4례), 출혈성 방광염(2례), 과색소 침착(2례), 대장포진(1례), 세균성 폐렴(1례) 등의 약물과 관련된 부작용을 경험하였고, 스테로이드를 복용했던 총 42례 중 32례(76.2%)가 폐렴과 같은 세균 감염(6례), 당뇨(5례), 안면 홍조(4례), 불안증(4례), 대장포진(3례), 불면증(3례), 결핵(3례), 소화기 장애(1

례), 고혈압(1례), 말초신경염(1례), 피부발진(1례) 등의 약물 부작용을 경험하였다. 이 중 grade 3 이상의 약제 부작용(약제 부작용으로 인해 투여를 중단하거나 다른 약제로의 교체가 필요한 경우와 약제로 인해 사망한 경우)만 고려할 경우 스테로이드 치료군에서는 폐렴으로 사망한 1례를 포함한 세균성 감염 5례(10.6%), 불안증 3례(6.4%), 당뇨 2례(4.3%), 불면증 2례(4.3%), 소화기 장애 1례(2.1%), 조절되지 않는 고혈압 1례(2.1%), 피부발진 1례(2.1%)가 발생하여 CP 치료군에서의 소화기 장애 3례(6.1%), 출혈성 방광염 2례(4.0%), 백혈구 감소증 1례(2.0%), 간염 1례(2.0%)보다 유의하게 심각한 약제 부작용 빈도가 높았다(p=0.017)(Table 5).

### 고 찰

본 연구는 IIP 환자의 치료 성적에 대한 이전 연구



들의 문제점을 최소화 하기 위해, 대상 환자를 조직학적 진단이 이루어진 경우로 제한하였고, 각각의 조직학적 아형에 따라 비교하였으며, 보다 객관적인 치료반응 평가를 위해 공인된 평가 기준을 사용하였다는데 의의가 있다. 그 결과로 약제에 관계없이 NSIP가 UIP보다 치료반응이 좋았다는 점과<sup>16,17</sup> 약제의 종류가 치료반응에 있어 영향을 주지 않는다는 점<sup>10</sup>은 이전 연구 결과와 다르지 않으나, 1) NSIP 환자들에서 약제에 관계없이 치료반응이 좋다는 점, 2) 약제 부작용 면에서 cyclophosphamide가 스테로이드보다 우월하다는 점은 본 연구의 의미 있는 결과라 하겠다.

특발성 폐 섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis, 이하 IPF로 약함)의 치료는 제한된 치료법, 기대 이하의 치료반응 등으로 아직까지 논란의 여지가 많다. 과거에는 염증반응을 경감한다는 측면에서 스테로이드나 면역억제제/세포독성약물들이 쓰여왔으나 아직까지 무작위 위약 대조(randomized placebo-controlled) 연구가 이루어지지 않았고 다양한 조직학적 아형들이 포함되어 있어 그 결과를 해석하는데 있어서 어려움이 있다<sup>25</sup>. 게다가 대규모 후향적 연구들도 여러 약물 치료들의 생존기간 연장 효과를 증명하지 못하여<sup>7,26,27</sup> 미국흉부학회(ATS)와 유럽호흡기학회(ERS)의 IPF에 대한 국제 합의 성명서에서도 현재 사용되는 모든 치료법은 생존 기간 연장이나 삶의 질 향상을 증명할 만한 자료가 없다고 결론지었다<sup>7</sup>. IPF의 치료에 가장 많이 사용되었던 약물은 스테로이드인데, 비록 스테로이드의 용량, 투여기간, 투여방법에 대한 비교 연구들은 없지만 이전 연구들의 결과는 약 26-57%의 치료반응을 보인다고 보고되고 있다<sup>2-7</sup>. 그러나 완전 관해가 드물고, 감량에 따른 잦은 재발로 장기투여가 필요하게 되어 이에 따른 심각한 약제 부작용들이 문제가 되고 있으며<sup>28,29</sup>, 미국흉부학회(ATS), 유럽호흡기학회(ERS), 영국흉부학회(BTS)에서도 IPF의 치료에 고용량의 스테로이

드 사용을 반대하면서 특별한 적응이 되는 환자를 위해 스테로이드 사용을 보류해야 한다고 권고하고 있다<sup>7,8</sup>.

약물 부작용으로 스테로이드를 사용할 수 없는 환자들이나 스테로이드에 반응이 없는 환자들에게는 세포독성약물이 사용되면서 일부 치료 효과가 보고되었으나<sup>2, 46-10</sup> 아직까지 이견이 많다<sup>7-11</sup>. 세포독성약물에 대한 부작용 또한 문제가 된다. Cyclophosphamide의 경우 출혈성 방광염, 골수 억제, 구내염, 소화기 장애, 탈모증, 생식기 장애 등 외에 방광암, 백혈병 등 악성종양이 문제가 된다<sup>11,12,30</sup>. 이보다 부작용이 덜한 azathioprine도 쓰이나 효과 면에서 cyclophosphamide에 미치지 못한다<sup>30</sup>. 결국 미국흉부학회(ATS), 유럽호흡기학회(ERS)에서도 약제 종류에 따른 우월성이 증명되지 않은 시점에서 스테로이드와 세포독성약물의 병합 요법을 권고하고 있다<sup>7</sup>. 그러나 스테로이드에 반응이 없는 IPF 환자에서의 cyclophosphamide 치료 효과에 대한 최근의 전향적 연구 결과<sup>12</sup>에 따르면 스테로이드에 반응이 없는 IPF 환자는 cyclophosphamide에도 반응이 없었다고 보고하였고, 본 연구에서도 UIP는 치료약제에 관계없이 치료반응이 좋지 않은 결과를 보였다.

NSIP의 치료에 있어서도 스테로이드의 역할은 중요하다<sup>15,16</sup>. 그러나 약물 중단이나 용량 감량에 의한 잦은 재발로 인해 장기투여가 필요하고 그에 따른 부작용이 문제가 된다<sup>15</sup>. 일부 연구에서는 스테로이드 단독치료가 극적인 효과를 보이지 않으며 이러한 환자들에게 면역억제제를 추가함으로써 치료효과를 향상시켰다는 보고가 있고<sup>16</sup>, 다른 연구에서는 약제에 따른 치료효과 차이는 없는 것으로 보고하고 있다<sup>31</sup>. 그 외의 연구에서도 NSIP가 UIP 보다 치료반응이 좋으나 약제간 치료효과 차이는 확인할 수가 없었다<sup>16,17</sup>. 최근 보고된 바에 의하면 병리학적으로 섬유화 없이 주로 염증만 보이는(cellular pattern) NSIP가 섬유화가 동반된

(fibrosing pattern) NSIP보다 예후가 좋다고 알려져 있지만<sup>15,16,18,31</sup> 본 연구에서는 cellular NSIP의 표본의 크기가 작아(cellular NSIP 3례, fibrosing NSIP 20례) 이를 분석할 수는 없었다. 따라서 아직까지 NSIP의 치료에 스테로이드와 면역억제제/세포독성약물의 효과에 대해 비교한 연구는 없지만 NSIP는 스테로이드나 cyclophosphamide 모두에 좋은 치료반응을 보이므로 약제 부작용이나 스테로이드 금기증 여부 혹은 증상의 경중에 따라 약제를 선택하면 될 것으로 사료된다.

본 연구에서 치료약제로 사용된 스테로이드나 경구용 cyclophosphamide는 모두 부작용이 상당히 많았으나 치명적인 감염 등의 중증 부작용이나 그 빈도를 고려하면 경구용 cyclophosphamide가 부작용 면에서 의미 있게 우월하였다. 그러나 cyclophosphamide는 총 용량 10g 이상 복용하면 장기적 부작용으로 종양 발생과 같은 치명적 부작용이 발생할 수 있으며, 매일 복용할 경우 출혈성방광염의 빈도도 증가하므로 cyclophosphamide를 치료약제로 투여하려면 총 투여량이 적으면서 1개월에 1회씩 투여하는 간헐적 주사 치료(intravenous pulse therapy)가 권고되기도 한다<sup>23</sup>. 또한 스테로이드는 일반적으로 치료반응을 3개월 이내에 알 수 있는 반면 cyclophosphamide는 적어도 3-6개월 정도 기다려야 치료반응이 나타나는 것으로 알려져 있어<sup>23</sup> 치료반응의 속도도 약물 선택에 있어 고려하여야 한다. 스테로이드나 cyclophosphamide는 모두 면역억제에 따른 감염이 초래될 수 있어 과거 보고에서는 이로 인한 사망이 보고되었지만, 본 연구에서는 그 빈도가 1례로 극히 적었다. 이는 치료 전 충분히 다른 감염 여부에 대한 검사 및 평가를 시행한 점도 있으나 주폐포자충 폐렴 방지를 위해 trimethoprim-sulfamethoxazole을 예방적으로 투여한 것<sup>24</sup>이 다른 세균성 폐렴도 예방하는 효과를 가져왔을 것으로 추정된다.

결론적으로 cyclophosphamide는 특발성 UIP에

서는 스테로이드와 마찬가지로 치료 효과가 별로 없었지만, 특발성 NSIP에서는 치료 효과가 스테로이드와 동등하면서 부작용이 적어 향후 치료약제로서 적극적으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

## 요 약

### 연구배경 :

특발성 간질성 폐렴의 치료제로 스테로이드가 많이 사용되고 있으나 병리 소견에 따라 치료효과가 다르고 부작용이 많아 cyclophosphamide와 같은 세포독성 약물들이 추천되고 있다. 그러나 그 효과 및 우월성에 대해선 아직도 논란이 많다. 이에 각 약제의 치료효과 및 부작용에 대해 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

### 방 법 :

1996년 7월부터 2002년 6월까지 삼성서울병원에서 수술적 폐생검을 통해 확진된 특발성 간질성 폐렴 환자 87명(UIP 61명, NSIP 26명)을 대상으로 치료약제, 치료반응 및 약물 부작용에 대해 후향적 조사를 시행하였다. 치료반응은 최소 6개월 이상의 연속적인 약제 투여와 약제 투여 후 1년 이상의 추적 관찰이 이루어진 환자 55례(UIP 32례, NSIP 23례)를 대상으로 치료 후 6개월, 12개월에 임상 증세, 폐기능 검사, 방사선학적 소견의 3가지를 기준으로 호전, 안정, 악화(사망 포함)로 판정하였다. 약물 부작용은 최소 한 종류 이상의 약제 투여가 이루어진 환자 91례(스테로이드 단독 요법 42례, CP 병합 요법 49례)를 대상으로 조사하였다.

### 결 과 :

- 1) NSIP 환자가 UIP 환자보다 약제 종류에 상관없이 호전 반응이 많았다(6개월: 78.3% vs. 9.4%,  $p<0.001$ , 12개월: 69.6% vs. 9.4%,  $p<0.001$ ).
- 2) UIP 환자에서 약제에 따른 치료반응의 차이는 없었다( $p>0.05$ )
- 3) NSIP 환자에서 약제에 따른 치료반응의 차이는

없었다( $p>0.05$ )

4) 약물 부작용으로 투여가 중단된 경우는 스테로이드 치료군에서는 감염, 불안 장애 등이, cyclophosphamide 치료군에서는 위장 장애, 출혈성 감염 등이 있었고, 스테로이드 치료 군(15례, 35.7%)에서 cyclophosphamide 치료군(7례, 14.3%)보다 많았다( $p=0.017$ ).

#### 결 론 :

스테로이드 보다 부작용이 적고 동등한 치료효과를 보이는 cyclophosphamide는 특발성 UIP보다 치료반응이 좋은 특발성 NSIP에서 보다 적극적으로 이용될 수 있다고 사료된다.

#### 참 고 문 헌

- King TE, Schwarz MI. Idiopathic interstitial pneumonias In: Murray JF and Nadel JA, ed. Textbook of respiratory medicine. 3<sup>rd</sup> ed., Philadelphia: Saunders. 2000;1671-90
- Stack BHR, Choo-Kang YFJ, Heard BH. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. Thorax 1967;27:291-304
- Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, Korhola O, Valle M. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. Thorax 1983;38:349-55
- Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. Thorax 1980;35:593-9
- Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present, and future. Chest 1996;110:1058-67
- Gay SE, Kazerooni EA, Towes GB, Lynch JP III, Gross BH, Cascade PN, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1063-72
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-64
- British Thoracic Society. The diagnosis, assessment, and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults: British thoracic society recommendations. Thorax 1999; 54:S1-S30
- Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am Rev Respir Dis 1991;144:291-6
- Johnson MA, Snell NJC, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. Thorax 1989;44:280-8
- Mason RJ, Schwarz MI, Hunninghake GW, Musson RA. Pharmacological therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1771-7
- Zisman DA, Lynch JP III, Toews GB, Kazerooni EA, Flint A, Martinez FJ. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroid. Chest 2000;117:1619-26
- Katzenstein AA, Fiorelli RF. Nonspecific

- interstitial pneumonia/fibrosis: histologic feature and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136-47
14. 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
15. 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
16. 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;12:1010-9
17. 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
18. 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
19. Stulbarg MS, Adams L. Dyspnea. In: Murray JF and Nadel JA, ed. *Textbook of respiratory medicine*. 3rd ed., Philadelphia: Saunders. 2000:541-66
20. 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;171:613-8
21. King TE. The handling and analysis of bronchoalveolar lavage specimen. In: Baughman RP, ed. *Bronchoalveolar lavage*. 1st ed. St. Louis : Mosby, Inc.1992:3-25
22. 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. 1997:1-13
23. Lynch JP, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:395-420
24. Sen RP, Walsh TE, Fisher W, Brock N. Pulmonary complications of combination therapy with cyclophosphamide and prednisone. *Chest* 1991;99:143-6
25. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-15
26. Hubbard R, Johnston I, Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. *Chest* 1998;113:396-400
27. Selman M, Carrillo G, Salas J, Padilla RP, Perez-Chavira R, Sansores R, et al. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. *Chest* 1998;114:507-12
28. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caron GM, et al. Colchi-

- cine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:220-5
29. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP III, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reaction, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001;110:278-82
30. Meier-Sydow J, Weiss SM, Buhl R, Rust M, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: current clinical concepts and challenges in management. *Sem Repir Crit Care Med* 1994; 15:77-96
31. Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2213-7
-