

□ 원 저 □

특발성 폐섬유화증에서 Interferon gamma-1b 치료의 단기 임상경험

성균관대학교 의과대학 내과학교실,
삼성서울병원 호흡기내과, ¹방사선과, ²병리과

황정혜, 정만표, 강은해, 김경찬, 이병훈, 고원중,
서지영, 김호중, 이경수¹, 한정호², 권오정

=Abstract=

Short-term Clinical Experience on Interferon gamma-1b Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Jung Hye Hwang, M.D., Man Pyo Chung, M.D., Eun Hae Kang, M.D.,
Kyung Chan Kim, M.D., Byoung-Hoon Lee, M.D., Won-Jung Koh, M.D.,
Gee Young Suh, M.D., Hojoong Kim, M.D., Kyung Soo Lee, M.D.¹
Joungho Han, M.D.², O Jung Kwon, M.D.

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine,
¹Department of Radiology, ²Department of Pathology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Corticosteroids in combination with cytotoxic drugs are the mainstays of therapy for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). However, there has been no regimen showing any survival benefit. The aim of this study was to describe a short-term clinical experience on interferon gamma-1b (IFN- γ 1b) therapy for IPF, as an antifibrotic agent.

Methods : Medical records of 27 patients who were treated with IFN- γ 1b (2 million IU, 3 times a week, subcutaneous injection) were retrospectively reviewed. Treatment response was assessed using ATS/ERS criteria in 17 patients who received IFN- γ 1b for more than 6 months. In addition, we compared the efficacy of IFN- γ 1b therapy with that of cyclophosphamide \pm prednisolone therapy (n=26).

Results : The median age of IFN- γ treated group (M:F=19:8) was 59 years (44-74 years). Compared to the patients who showed a stable response at 6 months (n=12), the deteriorated group (n=5) had

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, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Phone: (02) 3410-3429 Fax : (02) 3410-3849 E-mail : mpchung@smc.samsung.co.kr

worse baseline lung function (FVC, $55.4 \pm 11.3\%$ vs. $70.7 \pm 10.9\%$, $p=0.019$; DLco, $50.3 \pm 7.3\%$ vs. $76.9 \pm 19.6\%$, $p=0.014$). Lower baseline PaO₂ on room air breathing was observed in the deteriorated group ($68.6 \pm 7.8\text{mmHg}$ vs. $91.4 \pm 6.6\text{mmHg}$ $p=0.001$). Subcutaneous IFN- γ 1b did not show better efficacy than prednisolone. Five patients discontinued IFN- γ because of severe side effects. ARDS developed in one patient, who eventually died.

Conclusion : The administration of IFN- γ 1b is not desirable for patients diagnosed with IPF with poor lung function. Long-term and large-scaled clinical studies are needed for its efficacy in IPF. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2004, 56:619-627)

Key words : Pulmonary fibrosis, Usual interstitial pneumonia, Interferon-gamma.

서 론

특발성 폐섬유화증(Idiopathic pulmonary fibrosis, 이하 IPF로 약함)은 만성적으로 폐섬유화가 진행되는 치명적인 폐질환으로서, 치료로 항염증제인 corticosteroids나 cyclophosphamide, azathioprine과 같은 면역억제제가 추천되고 있지만 그 효과는 아직도 논란이 많으며 어떠한 치료로도 생존율을 향상시켰다는 보고가 없는 실정이다¹.

과거에 IPF는 밝혀지지 않은 원인에 의해 폐실질에 손상이 가해져 만성적인 염증반응의 결과로 폐실질에 섬유화가 초래된다는 것이 발병기전으로 여겨져^{2,3} 이 기전을 바탕으로 일련의 염증반응을 차단하여 IPF를 치료하고자 항염증제와 면역억제제를 사용해 왔으나 효과를 보지 못했다⁴⁻⁷. 최근 섬유아세포와 결합조직(connective tissue)의 과도한 증식과 축적으로 이루어진 섬유모세포 병소(fibroblast foci)가 IPF의 조직학적인 특징으로 알려지면서^{3,8-10}, IPF는 반복적인 폐손상을 통해 염증반응 없이 폐섬유화가 야기된다는 새로운 가설로서 발병기전이 이해되고 있다. 또한 이 과정에 섬유화를 조장하는 cytokine인 transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)이 주요 역할을 하는데⁹⁻¹¹ interferon gamma (이하 IFN- γ 로 약함)가 TGF- β 1을 억제하는 것으로 밝혀졌다¹². 이제 IPF는 염

증질환이 아닌 순수한 섬유화성 질환으로 인정되고 있어 이전에 많이 사용하였던 항염증제제는 점점 설 자리를 잃게 되었고, TGF- β 1의 작용을 억제하여 폐실질의 섬유화를 방지하는 IFN- γ 를 IPF의 치료로 사용하게 되었다.

1999년 Ziesche 등 이 9명의 IPF 환자에게 1년간 IFN- γ 피하주사 치료를 시도하여 대조군 9명보다 폐기능과 동맥혈 산소분압에서 호전이 있었다고¹³ 보고한 이후, 그 효과를 많은 환자에서 검증하고자 외국에서 다기관 3상 전향적 임상연구를 진행하였으나 그 효과가 확실하지 않고 아직 국내 보고는 없는 실정이다. 이에 저자들은 삼성서울병원에서 IFN- γ 치료를 받은 한국인 IPF 환자들에 대한 단기 임상경험을 보고하여 향후 이 제제의 IPF 치료제로서의 가능성 및 부작용을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1996년 7월부터 2003년 8월까지 성균관대의대 삼성서울병원에서 외과적 폐생검을 통해 IPF로 확진된 환자는 총 96명이었다. 96명의 IPF환자 중 2000년 이후에 IFN- γ 1b (인터맥스 감마[®], LG생명과학)

피하주사 치료를 받은 27명의 환자들을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 이 환자들은 임상적으로 폐섬유화를 유발할 만한 직업력 및 약물 복용력이 없었고 결합조직질환도 동반하지 않았으며 폐조직 소견에서 통상성 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia, 이하 UIP로 약함)을 보인 환자들이었다. 또한 모든 환자에서 객담과 기관지폐포 세척(bronchoalveolar lavage, 이하 BAL로 약함)액으로 세균 및 혈청 검사를 시행하여 감염성 폐질환의 가능성을 배제하였다.

2. IFN- γ 치료 및 추적검사

치료 전 환자들에게 치료제의 효과 및 부작용에 대해 충분한 설명을 하고 동의를 얻었으며 이 환자들은 입원하여 IFN- γ 1b 치료를 받기 시작하였다. 급성 부작용 발생 여부를 확인하기 위해 목표 투여용량의 절반인 100만 IU를 먼저 피하주사 한 후 환자를 이틀간 관찰하였으며 특별한 부작용이 없으면 200만 IU로 증량하여 주 3회씩 피하주사로 치료하였다. 환자가 퇴원 후 자가주사가 가능하도록 피하주사 방법을 자세히 교육하였다. IFN- γ 1b 피하주사 후 발열이나 오한, 근육통과 같은 독감양 증세(flu-like symptoms)가 발생한 경우에는 해열 진통제를 필요에 따라 복용하도록 처방하였다. IFN- γ 1b 치료 시작 후 1-2개월 간격으로 외래를 방문하여 호흡곤란 정도와 IFN- γ 1b로 인한 부작용 발생 여부에 대한 문진, 동맥혈 가스검사, 단순 흉부 X-선 검사를 시행하였고 폐기능 검사와 흉부 고해상도 단층촬영(high-resolution computed tomography, 이하 HRCT로 약함)은 6개월 쯤 시행하였다.

3. 연구 방법

1) 임상 소견

의무기록을 통해 각 환자들의 성별, 연령, 흡연력,

주증상, 호흡곤란 정도, IFN- γ 1b 피하주사 후 발생한 부작용들을 조사하였다. 호흡곤란 정도는 미국흉부학회(ATS) 호흡곤란 척도를 기준으로 5등급으로 분류하였다¹⁴.

2) 폐기능 검사

폐기능 검사는 폐기능 검사 기기(Vmax SPECTRA 22D, Sensor Medics, CA, USA)를 이용하여 측정하였고 노력성 폐활량(Forced vital capacity, 이하 FVC로 약함)과 전폐용량(Total lung capacity, 이하 TLC로 약함), 폐확산능(Diffusing capacity, 이하 DLco로 약함)의 변화를 치료 전후로 관찰하였다. DLco는 혈액소와 폐용적으로 보정되지 않은 값을 이용하였다.

3) 흉부 HRCT 소견 분석

흉부 HRCT는 High speed advantage scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)를 이용하여 흡기상태에서 폐첨부부터 기저부까지 10mm 간격으로 thin-section CT 영상을 얻어 대동맥궁(aortic arch), 기정맥궁(azygos arch), 원위 우중간 기관지(distal bronchus inter-medius), 우하폐정맥(right inferior pulmonary vein), 간의 둥근 천정(liver dome)이 보이는 다섯 부위(level)를 선택하여 흉부 방사선과 전문의가 분석하였다. HRCT에서 관찰되는 폐병변은 간유리 음영(ground-glass opacity)과 불규칙 선상 음영(irregular linear opacity), 봉와양 음영(honey combing)으로 구분하였고 각 병변이 전체 폐야에서 차지하는 면적의 비율을 산출하여 다섯 부위에서의 비율을 평균하여 구하였다¹⁵.

4) 치료반응 평가

치료 반응은 6개월 이상 IFN- γ 1b 치료를 받은 환자를 대상으로 평가하였다. 미국흉부학회에서 제시한 기준¹에 따라 임상 증세, 방사선학적 소견, 폐

Table 1. Comparison of Pre-treatment Data Between Patients Showing a Stable Response and Those Showing a Deteriorated Response

	Stable group (n=12)	Deteriorated group (n=5)	p-value
Age (yr, range)	59(44-74)	56(48-65)	NS**
Sex Male	9(75%)	1(20%)	NS
Female	3(25%)	4(80%)	
Dyspnea (ATS gr.)			NS
0	1(8%)	0	
1	4(34%)	1(20%)	
2	6(50%)	2(40%)	
3	1(8%)	1(20%)	
4	0	1(20%)	
Duration of symptoms (months)	19.2±23.5	14.4±12.4	NS
PFT*			
FVC (% pred.)	70.7±10.9	55.4±11.3	0.019
DLco (% pred.)	76.9±19.6	50.3±7.3	0.014
TLC (% pred.)	77.2±6.9	63.7±14.2	NS
PaO ₂ on room air breathing (mmHg)	91.4±6.6	68.6±7.8	0.001
HRCT [†]			
GGO [‡] (%)	14.3±10.6	20.8±7.3	NS
ILO [§] (%)	7.7±5.1	10.8±4.6	NS
HC (%)	3.2±4.3	2.0±4.5	NS
BAL [¶] fluid analysis			
Neutrophils (%)	20.5±10.8	28.7±23.2	NS
Lymphocyte (%)	9.4±9.2	5.5±2.4	NS
Eosinophils(%)	0.8±0.8	1.7±1.7	NS

*Pulmonary function test, [†]High-resolution computed tomography, [‡]Ground glass opacity,[§] Irregular linear opacity, ^{||} Honeycombing, [¶] Bronchoalveolar lavage, **Not significant.

기능 검사의 변화를 종합하여 호전, 안정, 악화(사망 포함)로 판정하였다. 즉, 1) 호흡곤란의 악화, 2) 단순 흉부 X-선 촬영 또는 흉부 HRCT 소견에서 폐실질 병변의 진행, 3) FVC 또는 TLC가 10% 이상 감소(절대값이 200 mL 이상 감소)하거나 DLco가 15%이상 감소(절대값이 3 mL/min/mmHg 이상 감소)한 경우의 3가지 중 2가지 이상을 만족한 경우나 특발성 폐섬유화증과 관련되어 사망한 경우를 ‘악화’라 하였고, 악화되지 않은 경우를 ‘안정’으로 판정하였으며 ‘호전’ 반응을 보인 환자는 없었다.

IFN- γ 1b 치료효과를 기존 치료 약제 효과와 비교하기 위해서, 삼성서울병원에서 corticosteroids와 cyclophosphamide를 투여하여 치료효과를 관찰하였던 26명의 IPF 환자들¹⁶을 대조군으로 삼아 분석하였다.

5) 통계

자료는 평균과 표준편차로 표시하였다. 통계 처리는 SPSS 프로그램(SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)을 이용하였다. 안정군과 악화군 간의 기저

변수 비교는 비연속 변수인 경우 카이 제곱 검정을 실시하였고 연속 변수인 경우 독립 표본 T-검정의 비모수적 방법(Mann-Whitney test)으로 비교 분석하였다. p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

1. 임상상 및 검사 소견

IFN- γ 1b 치료를 받은 27명의 환자 중 남자가 19

명(70%), 여자가 8명(30%)이었으며 연령의 중앙값은 59세(44~74세)였다. 이 환자들은 IPF로 진단 받은 후 평균 6.4 ± 12.0 개월째 IFN- γ 1b 치료를 시작하였다. 이 중 21명은 IPF로 진단 받은 후 이 질병에 대해 다른 약물 치료를 받은 적이 없었던 환자로 임상적 또는 방사선학적으로 악화되고 있는 환자였었고 나머지 6명은 IFN- γ 1b 치료 이전에 스테로이드나 면역억제제 치료를 받았었으나 IPF가 진행되고 있는 환자였다. 27명 모두 IFN- γ 1b 피하주사 치료를 받기 시작한 후에는 스테로이드나 면역억제제 치료가 병행되지 않았다.

Table 2. Comparison of Baseline Demographic Data Between the IFN- γ 1b Group and the Prednisolone \pm Cyclophosphamide Group*.

	IFN- γ 1b group (n=17)	Prednisolone \pm Cyclophosphamide group (n=26)
Age (yr, range)	58(44-74)	60(46-69)
Sex Male	10(59%)	21(80%)
Female	7(41%)	5(20%)
Dyspnea (ATS gr.)		
0	1(6%)	0
1	5(30%)	9(43%)
2	8(47%)	7(33%)
3	2(11%)	5(24%)
4	1(6%)	0
Duration of symptoms (months)	17.8 ± 20.5	18.8 ± 17.6
PFT [†]		
FVC (% pred.)	66.0 ± 13.0	78.6 ± 8.0
DLco (% pred.)	69.3 ± 20.8	64.2 ± 9.2
TLC (% pred.)	73.8 ± 10.4	75.9 ± 5.3
PaO ₂ on room air breathing (mmHg)	80.8 ± 16.0	77.4 ± 11.5
HRCT [‡]		
GGO [§] (%)	16.2 ± 10.0	23.6 ± 13.4
ILO (%)	8.6 ± 5.0	10.4 ± 4.6
HC [¶] (%)	8.1 ± 9.0	8.9 ± 8.4
BAL ^{**} fluid analysis		
Neutrophils (%)	20.5 ± 10.8	28.7 ± 23.2
Lymphocyte (%)	9.4 ± 9.2	5.5 ± 2.4
Eosinophils (%)	0.8 ± 0.8	1.7 ± 1.7

*There was no significant difference between the two groups.

[†]Pulmonary function test, HRCT: [‡]High-resolution computed tomography,

[§] Ground glass opacity, ^{||} Irregular linear opacity, [¶] Honeycombing, ^{**} Bronchoalveolar lavage.

Table 3. Comparison of Treatment Response Between the IFN- γ 1b Group and the Prednisolone \pm Cyclophosphamide Group*

	IFN- γ 1b group (n=17)	Prednisolone \pm Cyclophosphamide group (n=26)
Stable group	12 (71%)	20 (77%)
Deteriorated group	5 (29%)	6 (23%)

*There was no significant difference between the two groups.

2. IFN- γ 1b 치료 후 반응

IFN- γ 1b 치료를 받은 27명중 부작용으로 치료를 중단한 5명과 치료를 시작한지 6개월이 지나지 않은 5명을 제외한 17명을 대상으로 치료반응에 대한 평가를 하였다. 미국흉부학회에서 제시한 기준¹에 의해 평가한 결과, 안정군은 12명이었고 악화군은 IPF가 진행하여 사망한 2명을 포함하여 5명이었다. 안정군(n=12)과 악화군(n=5)의 치료전의 기저 특성과 기저 폐기능 및 동맥혈 산소분압, 흉부 HRCT 소견, BAL 세포 소견을 비교한 결과, 연령, 성별, 호흡곤란 정도, 증상 기간 등은 두 군간에서 서로 차이는 없었으나 기저 폐기능 검사 중 FVC가 악화군인 경우 더 낮았고(p=0.019), DLco도 악화군이 더 나빴다(p=0.014). 동맥혈 산소분압도 악화군이 안정군에 비해 더 낮은 수치를 보였다(p=0.001). 두 군간 흉부 HRCT 소견과 BAL 세포 분석에서는 차이가 없었다(Table 1).

3. 기존 치료약제와의 치료반응 비교

Corticosteroids와 cyclophosphamide로 치료 받은 26명의 IPF 환자들과 IFN- γ 1b 로 치료 받은 17명의 기저 특성과 폐기능검사, 동맥혈 산소분압, 흉부 HRCT 소견 및 BAL 세포 분석들은 차이가 없었다(Table 2). Corticosteroids와 cyclophosphamide로 6개월 치료한 후 평가한 치료반응에서는 26명중 20명(77%)의 환자가 안정군이었고 6명(23%)이 악화군이었다. IFN- γ 1b로 6개월 이상 치

료 받은 17명 중에서는 안정군이 12명(71%), 악화군이 5명(29%)으로 판정되어 두 치료군 간에 치료 반응에서 차이는 없었다(p=0.73)(Table 3).

4. IFN- γ 1b 부작용

27명중 12명(44%)의 환자에서 IFN- γ 1b 피하주사와 관련된 부작용이 발생하였다. 발열(40%)이 가장 많았고 그 다음으로 근육통(36%)이 많았다. 그 외 오한, 두통과 같은 독감양 증세가 있었으나 해열제로 조절이 가능하였다. 부작용이 발생했던 12명중 5명은 심한 부작용으로 IFN- γ 1b 치료를 시작한지 91일째(5-115일)에 치료를 중단할 수 밖에 없었다. 1명은 치료 후 5일만에 급성 호흡곤란 증후군이 발생하여 사망하였으며 3명은 해열제로도 잘 조절되지 않는 심한 발열로 91일째(30-115일)에, 나머지 1명은 면역성 합병증인 홍맥유출과 관절통이 발생하여 112일째에 치료를 중단하였다. 급성 호흡곤란 증후군으로 사망한 환자의 기저 폐기능은 TLC가 예측치의 78%였고 FVC와 DLco는 각각 예측치의 75%, 56% 이었다.

고 찰

본 연구에서는 27명의 IPF 환자에게 IFN- γ 1b 피하주사 치료를 시도하여 6개월 이상 IFN- γ 1b 치료를 받은 17명의 환자 중 안정 반응을 보인 환자가 12명이었으나 이 중 증상이나 폐기능에서 호전을 보인 예는 한 명도 없었다. 또한 IPF의 진행으

로 악화되거나 사망한 환자는 5명이었다. 악화군 환자들의 기저 폐기능과 기저 동맥혈 산소분압이 안정군보다 더 나빠서 이미 폐섬유화가 진행된 IPF환자의 경우에는 IFN- γ 1b 치료가 별 효과가 없음을 시사하였다. 그러나 타 연구들에 비해 비교적 적은 수인 12명의 안정군과 5명의 악화군을 대상으로 비교한 것이라 단정적으로 결론을 지을 수는 없었다.

Ziesche 등¹³은 IFN- γ 피하주사 치료가 대조군에 비해 폐기능과 동맥혈 산소분압을 호전시켰고 최근 Antoniou 등¹⁷도 colchicine으로 치료한 경우에 비해 생존율이 좋았다고 발표하였으나 이 연구들은 적어도 기저 TLC가 45% 이상이면서 기저 FVC가 65% 이상인 환자만을 대상으로 이루어진 것이라 본 연구에 비해 기저 폐기능이 좋은 환자들, 즉 폐섬유화가 많이 진행되지 않은 환자들의 치료 결과였다. 하지만 비교적 폐기능이 좋은 IPF 환자들을 대상으로 미국에서 시행한 전향적 무작위 대규모 연구에서도¹⁸ IFN- γ 1b 치료가 대조군에 비해 폐기능을 호전시키지 못했을 뿐 아니라 생존기간에도 영향을 미치지 못해 IFN- γ 1b가 과연 IPF 환자 치료에 효과를 보이는 지는 의문의 여지가 있다.

또한 본 연구에서 기존 치료제인 corticosteroids와 cyclophosphamide로 치료받았던 26명의 환자들의 치료 반응과 비교해 본 결과, IFN- γ 1b가 이들 치료제에 비해 더 좋은 반응을 보여주지는 못하여 IFN- γ 1b가 처음의 보고만큼 향후 우수한 치료제로 각광받지는 못할 것으로 사료된다. 그러나 암세포와 달리 결합조직들의 교체율은 매우 느리기 때문에, 항섬유화제제로 12개월 이상의 긴 기간 동안 치료를 하여 좋은 효과를 본 연구들에^{13,17} 비해 본 연구의 치료기간이 6개월로 짧았던 점이 좋은 효과를 보지 못했던 이유가 될 수도 있다. 그러나 적절한 IFN- γ 1b 치료 기간에 대한 방침은 없는 실정이며 향후 본 연구에 등록된 환자들을 좀

더 오랜 기간 추적할 예정이다.

이번 연구에서는 기존에 발표되었던 외국 연구와 달리 IFN- γ 1b의 피하주사 용량을 200 μ g의 절반 용량인 100 μ g(200만 IU)으로 줄여 치료하였다. 이는 처음 주사 치료시 이 용량으로도 발열 및 근육통이 워낙 심하여 더 이상 용량을 올릴 수 없었을 뿐만 아니라 외국 연구에서 200 μ g으로 용량을 정한 객관적 근거가 없고 IFN- γ 1b 약제에 대한 용량-반응 관련성에 대해 보고된 바 없어 우리나라 환자들의 체중 및 순응도를 고려하여 적은 용량으로 치료하였다. 그럼에도 IFN- γ 1b 치료를 받은 27명중 5명의 환자가 심각한 부작용으로 치료를 중단하게 되었는데, 이 중 1명이 3번째 IFN- γ 1b 피하주사 후 급성호흡곤란증후군이 발생하여 사망하였다. IFN- γ 1b 치료 후 급성호흡곤란증후군의 발생에 대한 보고¹⁹에 의하면, 18개월 동안 10명의 IPF 환자들에게 IFN- γ 1b 피하주사 치료를 하던 중 4명의 환자에서 급성호흡곤란증후군이 발생하였고 이들의 경우 급성호흡부전이 발생하지 않았던 환자들에 비해 기저 폐기능이 좋지 않은 경향(TLC \leq 예측치의 45%, DLco \leq 예측치의 30%)을 보였다고 하였다. 그러나 본 연구에서 급성호흡곤란증후군으로 사망하였던 환자의 기저 폐기능은 TLC가 예측치의 78%였고 DLco는 예측치의 56%로 비교적 좋아, 반드시 기저 폐기능이 좋지 않았던 사람에서만 급성호흡곤란증후군이 발생하는 것은 아니라는 것을 시사하였다. 또한 총 44%의 환자에서 발열 및 근육통이 발생하여 IFN- γ 1b 피하주사를 받은 날에는 해열진통제를 복용해야 했으므로, IFN- γ 1b 주사치료는 부작용을 상당히 감수해야 하는 치료임을 알 수 있었다.

결론적으로 한국인 IPF 환자에서 단기간 IFN- γ 1b 피하주사를 시도한 결과, 폐기능이 좋지 않아 이미 상당히 폐섬유화가 진행된 IPF 환자의 치료로는 바람직하지 못하다고 생각되고 비교적 폐기능이 유지된 환자들에게 시도해 볼 수 있으나 급성호흡

곤란증후군과 같은 치명적인 부작용이 발생할 수 있으므로 매우 신중하게 치료 여부를 결정해야 하며 향후 전향적 연구나 장기 추적 결과를 통해 최종적인 치료 효과가 밝혀지리라 사료된다.

요 약

연구배경 :

특발성 폐섬유화증의 치료로서 항섬유화제제인 IFN- γ 1b로 단기간 치료 받은 환자들의 치료반응 및 부작용을 보고자 하였다.

방 법 :

IFN- γ 1b (200만 IU씩 주 3회 피하주사)로 치료 받은 특발성 폐섬유화증 환자 27명을 대상으로 후향적 연구를 하였다. 이 중 6개월 이상 IFN- γ 1b 치료를 받은 17명의 치료반응을 평가하여 corticosteroids와 cyclophosphamide로 치료 받은 26명의 치료반응과 비교하였다.

결 과 :

- 1) 총 27명의 연령은 59(44-74)세 였고 남자가 19명(70%) 이었다.
- 2) 사망 및 진행을 보인 약화군(5명)은 안정군(12명)에 비해 치료 전 FVC(55% vs. 71%, $p=0.019$)와 DLco(50% vs. 77%, $p=0.014$)가 좋지 않았고, 치료전 동맥혈 산소분압(69mmHg vs. 91mmHg, $p=0.001$)도 낮았다.
- 3) corticosteroids와 cyclophosphamide로 치료 받은 26명과 IFN- γ 1b로 치료 받은 17명의 6개월 후 치료반응은 서로 차이가 없었다($p=0.73$).
- 4) 부작용은 총 12명(44%)에서 발생하였고 이 중 5명은 심각한 약제 부작용으로 치료를 중단하였고 1명은 급성호흡곤란증후군으로 사망하였다.

결 론 :

IFN- γ 1b의 단기간 치료는 폐기능이 좋지 않거나 진행된 상태의 특발성 폐섬유화증 환자의 치료로는 바람직하지 않으며 치명적인 부작용이 발생할

수 있으므로 조심스럽게 사용하여야 한다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary Fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-64.
2. Mason RJ, Schwarz MI, Hunninghake GW, Musson RA. NHLBI Workshop Summary. Pharmacological therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present, and future. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1771-7.
3. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1301-15.
4. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE. Idiopathic pulmonary fibrosis: current concepts. Mayo Clin Proc 1998;73:1085-101.
5. Kolb M, Kirschner J, Riedel W, Wirtz H, Schmidt M. Cyclophosphamide pulse therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 1998;12:1409-14.
6. Dayton CS, Schwartz DA, Helmers RA, Pueringer RJ, Gilbert SR, Merchant RK, et al. Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy. Implications for further studies. Chest 1993;103:69-73.
7. Zisman DA, Lynch JP 3rd, 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 corticosteroids. *Chest* 2000;117:1619-26.
8. Specks U, Nerlich A, Colby TV, Wiest I, Timpl R. Increased expression of type VI collagen in lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1956-64.
 9. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134:136-51.
 10. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345:517-25.
 11. Sime PJ, Xing Z, Graham FL, Csaky KG, Gauldie J. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor-beta1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung. *J Clin Invest* 1997;100:768-76.
 12. Elias JA, Freundlich B, Kern JA, Rosenbloom J. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1990;97:1439-45.
 13. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999;341:1264-9.
 14. Fishman AP. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 370.
 15. Muller NL, Mawson JB, Mathieson JR, Aboud R, Ostrow DN, Champion P. Sarcoidosis: correlation of extent of disease at CT with clinical, functional, and radiographic findings. *Radiology* 1989;171:613-8.
 16. 전경만, 정만표, 신성철, 유창민, 고원중, 서지영, 등. 통상성 간질성 폐렴과 비특이성 간질성 폐렴의 치료에 있어 Cyclophosphamide의 역할. *결핵 및 호흡기질환* 2003;55:175-87.
 17. Antoniou KM, Polychronopoulos V, Dimadi M, Rapti A, Lambrakis C, Lasti P, et al. Comparison of Interferon Gamma-1b and Colchicine in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Interim Results of a Prospective, Multicenter Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(7) A168.
 18. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004;350:125-3.
 19. Honore I, Nunes H, Groussard O, Kam-bouchner M, Chambellan A, Aubier M, et al. Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:953-7.