

## 임상적으로 진단된 특발성 폐섬유화증의 임상경과

가천의과대학교 길병원 호흡기내과, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과<sup>1</sup>  
경선영, 박철희, 임영희, 안창혁, 이상표, 박정웅, 전경만<sup>1</sup>, 이병훈<sup>1</sup>, 정만표<sup>1</sup>, 정성환

### Clinical Course of Probable Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Sun Young Kyung, MD, Cheul Hee Park, MD, Young-Hee Lim, MD, Chang Hyeok An, MD, Sang Pyo Lee, MD,  
Jeong Woong Park, MD, Kyeongman Jeon, MD<sup>1</sup>, Byoung-Hoon Lee, MD<sup>1</sup>, Man Pyo Chung, MD<sup>1</sup>, Sung Hwan Jeong, MD

*Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Gachon Medical School, Gil Medical Center, Incheon, Korea*

*<sup>1</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea*

**Background** : According to the 2002 consensus report of the American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS), idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) was classified as biopsy proven or probable IPF. Probable IPF is defined as those with distinctive features that allow for a confident diagnosis of IPF/usual interstitial pneumonia (UIP) within an appropriate clinical setting. The determination of the clinical course of probable IPF, as diagnosed by the ATS/ERS criteria, was studied.

**Methods** : Between March 1995 and August 2002, 36 patients with probable IPF, from two tertiary referral hospitals, were enrolled in this study. The clinical characteristics, prognostic factors and treatment efficacy of these patients were retrospectively evaluated.

**Results** : The mean age of the subjects was  $65 \pm 6$  years. The one and 3 year survival rates were 82.4 and 50.3%, respectively, and a median survival period of 42.0 months. The total cell count of bronchoalveolar lavage was higher in the death than the survival group ( $p < 0.05$ ). No survival benefits were found in the cytoxan and steroid treatment groups compared with other treatment groups.

**Conclusion** : These results suggest that the clinical course of probable IPF may be similar to that of biopsy-proven UIP. However, atypical patients must undergo an open lung biopsy for confirmation of the diagnosis.

(*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 77-85)

**Key words** : Idiopathic pulmonary fibrosis, Probable IPF

## 서 론

특발성 간질성 폐렴 (idiopathic interstitial pneumonia, 이하 IIP로 약함)은 1976년 Crystal 등<sup>1</sup>에 의해 특징적인 병리 소견을 가진 원인 불명의 폐렴 증후군을 묶어 특발성 폐섬유화증 (idiopathic pulmonary fibrosis, 이하 IPF로 약함)이라고 명명한 이래, 여러 번의 분류 체계를 거쳐 현재에 이르게 되었다. 기본적으로 Liebow 등<sup>2</sup>에 의해 통상성간질성폐렴 (usual interstitial pneumonia, 이하 UIP로 약함), 박리성간질성폐렴 (desquamating interstitial pneumonia, 이하 DIP로 약함), 폐

쇄성 세기관지염을 동반한 간질성 폐렴 (bronchiolitis obliterans with interstitial pneumonia), 림프구성 간질성폐렴 (lymphoid interstitial pneumonia, 이하 LIP로 약함), 거대세포성간질성폐렴 (giant cell interstitial pneumonia)으로 분류되었다. 이 후 1974년 Epler 등<sup>3</sup>이 UIP와 폐쇄성세기관지성기질화폐렴 (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, 이하 BOOP로 약함)을 구분하여 분류하였고, Katzenstein 등<sup>4,5</sup>이 급성간질성폐렴 (acute interstitial pneumonia, 이하 AIP로 약함)과 비특이성간질성폐렴 (nonspecific interstitial pneumonia, 이하 NSIP로 약함)을 UIP와 구분하여 분류하면서 2000년에 발표된 미국흉부학회 (American thoracic society, 이하 ATS로 약함)의 IIP 분류가 확립되었고, 현재 원인이 특발성이면서 병리적으로 UIP의 소견을 보이는 경우를 임상적으로 IPF로 정의하고 있다<sup>6</sup>.

Address for correspondence : **Sung Hwan Jeong, M.D.**

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Gachon Medical School, Gil Medical Center, 1189 Kuwol-Dong, Namdong-Gu, Incheon, Korea

Phone : 032-460-3818 Fax : 032-469-4320

E-mail : jsw@ghil.com

Received : Apr. 4. 2005

Accepted : Jul. 11. 2005

이와 같이 IIP의 분류가 병리학적 소견에 기초하였으므로 IIP의 확진은 수술적 폐생검에 의해서만 가능하였다. 그러나 2000년 ATS에서 수술적 폐생검 없이도 임상적 소견과 방사선학적 소견 등이 IPF의 전형적인 양상을 보이면 임상적으로 IPF를 진단할 수 있으며 이를 probable IPF라 정의하였고, 이의 진단 기준을 제시하였다<sup>6</sup>. 이는 임상적 소견과 방사선학적 소견에 의한 진단이 수술적 폐생검에 의한 조직학적 확진만큼이나 진단의 정확성이 높다는 의견의 결과이다<sup>7</sup>. 그리고 2002년 ATS와 유럽호흡기학회 (European respiratory society, 이하 ERS로 약함) 합동 보고에서 정의가 모호했던 몇 가지 진단 기준이 구체적으로 제시되면서 probable IPF의 정의가 명확해졌다<sup>8</sup>.

1994년 Katzenstein 등<sup>4,5</sup>의 분류와 2000년 미국흉부학회의 분류 이후 원인이 특발성이면서 병리학적으로 UIP의 소견을 보이는 질환군이 IPF로 정의되면서, 기존의 여러 다른 질환군을 포함하고 있던 IPF의 임상경과에 오류가 있다고 판단, 수술적 폐생검을 통해 UIP로 확진된 IPF 환자들을 대상으로 한 임상경과 및 예후인자에 대한 연구가 국내외적으로 이루어졌다<sup>9,10,11-15</sup>. 그러나 아직까지 probable IPF의 진단이 과연 기존의 수술적 폐생검에 의해 확진된 IPF와 비교하여 어느 정도의 진단적 정확성을 가질 수 있을지에 대해서는 아직 확립된 바가 없다<sup>16,17</sup>. 또한 probable IPF의 임상경과가 어떠한지에 대해서도 알려진 바가 없다.

이에 저자들은 ATS/ERS 진단 기준에 의해 수술적 폐생검 없이 임상적으로 진단된 IPF 환자들의 임상경과를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

1995년 3월부터 2002년 8월까지 가천의대 길병원과 성균관의대 삼성서울병원에서 수술적 폐생검을 시행하지 않고 방사선 및 임상적 소견 등에 의해 IPF로 추정되었던 149명 (가천의대 길병원 28례, 성균관의대 삼성서울병원 121례)의 환자의 의무 기록과 검사 소견을 조사하여 이 중에서 ATS/ERS가 제시한 probable IPF의 진단 기준을 만족하는 36명을 최종 대상으로 하였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) ATS/ERS가 제시한 probable IPF의 진단 기준

2002년 ATS/ERS가 제시한 probable IPF의 진단 기준 중, 주 진단 기준 (major criteria)과 부 진단 기준 (minor criteria)은 표 1과 같고, 저자들이 모호한 진단 기준을 일부 수정하여 다음과 같이 구체화하였다. 제

Table 1. Modified ATS/ERS criteria for probable IPF

Major criteria
(1) Exclusion of other known causes of ILD such as certain drug toxicities, environmental exposures, and connective tissue diseases
(2) Abnormal pulmonary function studies that include evidence of restriction FVC $\leq$ 80% and* DLco $\leq$ 80%*
(3) Bibasilar reticular abnormalities with minimal ground glass opacities on HRCT; ground glass opacity on HRCT $<$ 30%*
(4) Transbronchial lung biopsy or BAL showing no features to support an alternative diagnosis; exclude if BAL lymphocytes $\geq$ 15% or eosinophils $\geq$ 15%*
Minor criteria
(1) Age $>$ 50 years
(2) Insidious onset of otherwise unexplained dyspnea on exertion
(3) Duration of illness $\geq$ 3 months
(4) Bibasilar, inspiratory crackles (dry or "Velcro" type in quality)
The presence of 4 major criteria as well as at least 3 of 4 minor criteria increases the likelihood of a correct diagnosis of IPF.

\*Modified in this study

한성 폐기능 장애의 기준을 노력성 폐활량 (forced vital capacity, 이하 FVC로 약함), 폐확산능 (diffusing capacity of the lung, 이하 DLco로 약함) 이 각각 예측치의 80% 이하로 감소되어 있는 경우로 정의하였고<sup>16</sup>, IPF에 합당한 흉부 HRCT 소견을 양측 폐 기저부에 서 망상형의 이상 소견을 보이면서 간유리 음영이 전체 폐 면적의 30% 이하에서 관찰되는 경우만을 포함시켰으며<sup>16</sup>, 기관지폐포세척(Bronchoalveolar lavage, 이하 BAL로 약함) 검사 결과에서 BAL 림프구가 15% 이상이거나 호산구가 20% 이상인 경우는 다른 질환을 먼저 고려해야 하므로 제외시켰다<sup>8</sup>.

## 2) 폐기능검사

폐기능검사는 Sensor Medics사 (CA, USA)의 폐기능검사 기기를 이용하였고, FVC, 총폐용량 (total lung capacity, 이하 TLC로 약함), DLco를 측정하였다.

## 3) 흉부 HRCT 분석

흉부 HRCT는 대동맥궁 (aortic arch), 기정맥궁 (azygos arch), 원위 우중간기관지 (distal bronchus intermedius), 우하폐정맥 (right inferior pulmonary vein), 간의 둥근 천정 (liver dome)이 보이는 다섯 부위를 선택하여 분석하였다. HRCT에서 관찰되는 폐 병변을 봉와양 음영 (honeycombing), 불규칙 선상 음영 (irregular linear opacity or reticular density), 간유리 음영 (ground-glass opacity), 경화 (consolidation) 로 구분한 뒤 각각의 병변이 전체 폐야에서 차지하는 비율을 산출하여 병변의 범위 (extent of disease) 로 정하여 다섯 부위에서의 비율을 평균하여 구하였고, 2명의 독립된 흉부 방사선과 전문의의 의견 일치를 통해 결정하였다<sup>10</sup>.

## 4) BAL

BAL은 HRCT 소견 상 병변이 미만성으로 산재할 경우에 우중엽이나 좌상엽에서 시행하였고, 병변이 국소적으로 위치한 경우에는 간유리 음영이 주로 관찰되는 곳에서 시행하였다. 37 °C의 생리 식염수를 50 ml씩 3-4회에 걸쳐 총 150-200 ml를 주입하였고, 첫 번째 회수액은 버리고 나머지 회수액을 모아 flow

cytometry를 이용하여 총 백혈구 수와 세포분획 감별 산출 (differential cell count)을 구하였다. 두 병원 간에 검사 방법은 동일하였으며 BAL 소견의 표준화는 따로 시행하지 않았다.

## 5) 의무기록 검토 및 임상 경과 관찰

Probable IPF의 진단 기준을 만족하는 환자들에서 직업력을 포함한 과거력, 흡연력, 동반 질환, 진단 당시 성별, 연령, 주 증상 및 동반 임상 증상과 기간, 진찰 소견, 혈액 검사를 의무 기록을 통해 조사하였다. 임상 증상은 기침, 호흡곤란, 발열 유무를 조사하였고, 진찰 소견 상 양측 폐 하부에서 흡기 시 악설음 (Velcro-type rale)이 들리는지 여부를 알아보았다. 2000년 임상적으로 IPF를 진단할 수 있는 ATS 진단 기준이 나오기 이전에 진단된 30례에서 수술적 폐 생검을 시행하지 않은 이유, 추적 관찰 기간 중에 사망한 22례의 사망 원인을 조사하였다.

## 6) 분석 방법

대상군의 임상 경과, 생존율과 생존 기간을 분석하였고, 생존군과 사망군으로 나누어 진단 당시의 예후 인자를 알아보았다. 스테로이드나 cyclophosphamide 등의 면역 억제 치료를 시도한 군 (치료군)과 그렇지 않은 군 (비치료군)을 나누어 생존율을 분석하여 예후를 비교하였다.

통계 방법은 각 측정치는 평균  $\pm$  표준편차로 나타내었고, 각 데이터들은 Mann-Whitney 검정을 실시하였고, 생존율과 생존 기간은 Kaplan-Meier 분석에 의하여 비교하였다. P값은 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 해석하였다.

## 결 과

### 1. 임상 경과

대상군의 평균 연령은  $65 \pm 6$ 세 였고, 성별은 남자 26례, 여자 10례로 여자에 비해 남자가 많은 양상을 보였다. 진단 시의 주된 임상 증상은 노작성 호흡곤란이 33례 (92%)로 가장 많았고, 6례 (17%)에서는 발열

Table 2. Demographic features of the subjects (n=36)

Age (years)	65 ± 6
Sex (Male : Female)	26 : 10
Smoking (Smoker : Ex-smoker : Nonsmoker)	9 : 12 : 15
Symptoms	
Exertional dyspnea	33 (92%)
Cough	30 (83%)
Fever	6 (17%)
Duration of symptoms before diagnosis (months)	16
Pulmonary function test (% predicted)	
FVC	71.8 ± 19
TLC	75.2 ± 15
DLco	60.4 ± 21
FEV1	80.0 ± 18

Data are presented as mean ± standard deviation.

Table 3. The reason for absence of surgical lung biopsy (n=36)

Old age (over 70 years)	15 (42.0%)
To meet the ATS/ERS criteria	6 (16.5%)
Refusal by the patient	5 (14.0%)
Severe comorbid illnesses	4 (11.0%)
Others	6 (16.5%)

도 동반하고 있었으며, 평균 증상 기간은 16개월 이었다. 진단 시의 폐기능 검사는 FVC가 예측치의  $71.8 \pm 19\%$ , DLco가 예측치의  $60.4 \pm 21\%$ 였다 (표 2). FEV1은  $80.0 \pm 18\%$ 였으며 흡연자와 비흡연자 사이에 FEV1의 차이는 없었다.

대상군에서 수술적 폐생검을 시행하지 않은 이유를 분석하였다. 2000년 이후에 진단되어 probable IPF의 임상적 진단 기준을 만족하여 수술적 폐생검을 시행하지 않은 경우는 6례 (16.5%)였고, 고령으로 인해 수술적 폐생검으로 인한 합병증 발생 위험성이 높다고 판단되어 시행하지 않은 경우가 15례 (42.0%)로 가장 높았으며 이 경우 모두 환자의 나이가 70세 이상이었다. 그 외 환자가 거부한 경우 5례 (14.0%), 심부전, 간경화, 폐색전증, pneumocystis carinii 폐렴이 동반되어 각각 시행하지 못한 경우 4례 (11.0%), IPF에 의한 호흡곤란이 심한 경우 2례 (5.5%), 원인을 알 수 없는 경우 4례 (11.0%)가 있었다 (표 3).

본 연구에서 추적 기간은 평균 32개월이었고, 생존군의 경우 최소 추적 기간은 18개월이었다. 생존기간 중앙값은 42개월이었고, 1년 누적 생존율은 82.4%, 2년 누적 생존율은 64%, 3년 누적 생존율은 50.3%이었다 (그림 1). 총 관찰기간 동안 22례가 사망하였는데

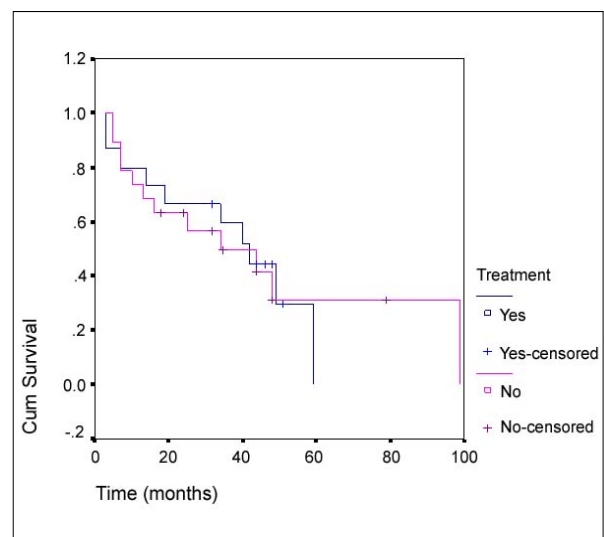


Figure 1. Overall survival in probable IPF

(67%), 사망 원인은 IPF의 진행에 의한 호흡 부전이 13례 (59%), 호흡기 감염이 3례 (14%), 요로 감염 1례 (5%), 그 외 출혈이나 원인을 알 수 없는 경우가 5례 (23%) 이었다. 6개월 이내에 단기 사망한 경우는 2례 (9%)였는데, 1례는 세균성 폐렴으로, 나머지 1례는 IPF 진행에 의한 급성 호흡부전으로 사망하였다. 이후 1년 이내에 사망한 경우는 4례로 3례는 IPF 진행에 의한 급성 호흡부전으로, 1례는 요로 감염으로 사망하였다.

## 2. 예후 인자

생존 여부가 확실치 않은 3례를 제외하고 총 33례 중 사망군이 22례였고, 생존군이 11례였다.

Table 4. Causes of death in probable IPF (n=22)

Respiratory failure due to disease progression	13 (59%)
-Acute respiratory failure	11
-Chronic respiratory failure	2
Pulmonary infection	3 (14%)
Urinary tract infection	1 (5%)
Others	5 (23%)
-Unknown	3
-Trauma	1
-Varix bleeding	1

두 군 간에 연령, 성별, 흡연력은 유의한 차이를 발견할 수 없었고, 증상이 있었던 기간이 사망군 13.9 ± 17.6 개월, 생존군 9.2 ± 20.6 개월로 사망군에서 증상이 오래된 경향이 있었으나 통계학적 유의성은 없었다 (p=0.16).

폐기능검사에서 FVC는 사망군이 예측치의 67.9 ± 17.1%, 생존군이 79.0 ± 21.5%로 사망군에서 낮은 경향을 보였고 (p=0.25), TLC는 사망군이 79.2 ± 17.4%, 생존군이 72.8 ± 13.9%로 오히려 생존군에서 낮은 경향을 보였으나 (p=0.69) 이 또한 통계학적 유의성은 없었다. DLco는 사망군에서 예측치의 60.6 ± 19.3%, 생존군에서 71.3 ± 22.7%를 보여 사망군에서 낮은 경향을 보였다 (p=0.41).

흉부 HRCT 분석 결과, 전체 병변의 비율은 사망군에서 33 ± 15였고, 생존군에서 28 ± 12로 사망군이 높았다. 각 병변의 분포는 붕와양 음영은 사망군에서 12 ± 9%, 생존군에서 7 ± 6%이었고 (p=0.18), 불규칙 선

상 음영은 사망군에서 14 ± 9%, 생존군에서 11 ± 5%이었으며 (p=0.60), 간유리 음영은 사망군에서 9 ± 6%, 생존군에서 10 ± 11%이었다 (p=0.70). 붕와양 음영과 불규칙 선상 음영은 사망군에서 높은 경향을 보였고, 간유리 음영은 생존군에서 높은 경향이 있었으나 모두 통계학적 유의성은 없었다. 전체 병변의 비율도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.

BAL 결과에서는, 총 세포수는 사망군이 5.1 ± 4.3 ( $\times 10^5$ /ml), 생존군이 2.7 ± 1.5 ( $\times 10^5$ /ml)로 사망군에서 생존군에 비해 유의하게 높은 소견을 보였다 (p=0.04). 세포 분획은 호중구의 경우, 사망군에서 6.3 ± 9.8 %, 생존군에서 18.1 ± 26.0 %이었고 (p=0.45), 림프구의 경우 사망군 14.2 ± 11.6 %, 생존군 6.3 ± 9.1 %이었다 (p=0.05).

### 3. 치료 반응

대상군을 cyclophosphamide나 스테로이드 치료를 시도한 치료군과 다른 보존적 치료만을 시도한 비치료군으로 나누어 두 군 간 예후를 생존율 분석을 통하여 비교하였다. 치료군은 16례로 이 중 스테로이드 단독 치료가 13례, cyclophosphamide 단독 치료가 3례였고, 비치료군은 20례였다. 치료군의 경우 생존기간 중앙값이 42개월, 비치료군의 경우 32개월로 치료군의 생존 기간이 긴 경향은 보였으나 통계학적 유의성

Table 5. Prognostic factors at the time of diagnosis in probable IPF

	Survivors(n=12)	Decedents(n=21)	p-value
Age (years)	65.0 ± 6.3	64.2 ± 6.3	NC
Sex (M : F)	9 : 3	16 : 6	NC
Smoking (Sm:Ex:Non)	5 : 2 : 4	6 : 9 : 6	
Duration of symptom (months)	9.2 ± 20.6	13.9 ± 17.6	NC
PFT (%pred)			
FVC	79.0 ± 21.5	67.9 ± 17.1	NC
TLC	72.8 ± 13.9	79.2 ± 17.4	NC
DLCO	71.3 ± 22.7	60.6 ± 19.3	NC
HRCT score Total	28 ± 12	33 ± 15	NC
Honeycomb	7 ± 6	12 ± 9	NC
Ground glass	10 ± 11	9 ± 6	NC
Irregular linear opacity	11 ± 5	14 ± 9	NC
BAL findings			
Total cell ( $\times 10^5$ /ml)	2.7 ± 1.5	5.1 ± 4.3	0.04
Neutrophils (%)	18.1 ± 26.0	6.3 ± 9.8	NC
Lymphocytes (%)	6.3 ± 9.1	14.2 ± 11.6	0.05

Data are presented as mean ± standard deviation.

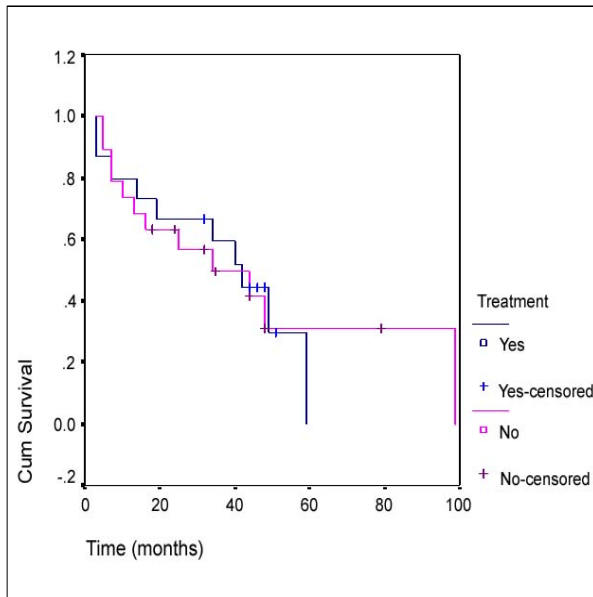


Figure 2. Kaplan-Meier survival analysis according to treatment.

은 없어 두 군 간에 예후의 차이는 없었다.

## 고 찰

본 연구의 결과에 따르면, probable IPF 환자의 평균 연령은  $65 \pm 6$ 세였고, 남녀비는 2.6 대 1로 남자가 많은 경향이였다. 국내에서 1999년 박 등<sup>18</sup>은 수술적 폐 생검을 통해 UIP로 확진된 91례와 임상적 진단 기준에 기초한 IPF 190례를 합쳐 총 281례를 보고하였는데 평균 연령  $63.4 \pm 11.1$ , 남녀비 2.1 대 1이었다. 이 당시 임상적 진단 기준은 ATS 임상적 진단 기준 중에서 특발성이고 HRCT 상 특징적인 소견이라는 2가지 주 진단 기준과 진찰 소견 상 흡기말 수포음이 폐양 하부에서 청진되는 1가지 부 진단 기준을 만족하는 경우로 정의하였다. 이 후 2000년에 박 등<sup>9</sup>과 안 등<sup>16</sup>의 연구에서 수술적 폐 생검을 통해 확진된 UIP만을 대상으로 하여 각각 72례, 42례가 보고 되었는데 이들의 평균 연령은 각각  $58.2 \pm 11.6$ 세,  $59.5 \pm 7.1$ 세였고, 남녀비는 1.7 대 1, 3.7 대 1로 남자가 많았다. Probable IPF 환자가 기존의 수술적 폐생검을 통해 UIP로 확진된 IPF 환자보다 평균 연령이 약간 높은 경향이 있는데 이는 고령일수록 수술적 폐생검을 시행하지 못하는 경우가 많기 때문인 것으로 생각된다. 실제로 본

연구에서 수술적 폐 생검을 시행하지 않은 이유를 분석해 본 결과, 고령 자체로 인해 검사의 위험성이 높다고 판단되어 시행하지 않은 경우가 42% (15/36례)로 가장 많았으며, 이들 모두 70세 이상이었다. 또한 probable IPF의 부 진단 기준에 환자 연령이 50세 이상이라는 기준이 있어 probable IPF 환자의 평균 연령이 높은 경향을 보였을 가능성도 배제할 수는 없다. 국외 연구를 보면, King 등<sup>12</sup>은 조직학적으로 확진된 UIP/IPF 238례를 대상으로 한 연구에서 연령 중앙값을 61.4세 (27-79세)로 보고하였고, Flaherty 등<sup>15</sup>도 역시 조직학적으로 확진된 UIP/IPF 80례를 대상으로 하여 연령 중앙값을 62세 (26-78세)로 보고하였다. ATS/ERS consensus에서 언급한 IPF의 임상상도 대부분의 환자가 50세 이상의 고령이고 남자가 많은 경향이 있다고 되어있으며, 이는 probable IPF도 크게 다르지 않는 것으로 본 연구에서도 나타났다고 할 수 있겠다.

본 연구에서 probable IPF 환자들의 진단 시 증상은 노작성 호흡곤란이 92% (33/36례)로 가장 많았고, 발열도 17% (6/36례)에서 관찰되었다. 이는 기존의 조직학적으로 확진된 UIP/IPF 환자들의 임상상과 크게 다르지 않은 것으로 생각된다.<sup>16</sup> 진단 시까지 환자들의 평균 증상 기간은 16개월로 나타났는데 이도 또한 국내 기존의 조직학적으로 확진된 UIP/IPF 환자들의 증상 기간과 유사하다<sup>9,16</sup>. 국외의 경우 6개월 미만으로 보고된 경우도 있으나<sup>11,15</sup> 대부분 12개월에서 24개월 정도로 평균 증상 기간이 보고되었다<sup>12,13,15</sup>.

Probable IPF 환자들의 생존률을 분석해 본 결과, 생존기간 중앙값은 42개월 (3.5년)이었고 1년 누적 생존률은 82.4%, 3년 누적 생존률은 50.3%로 나타났다. 2000년 ATS consensus에 의하면 초기 IPF의 생존기간은 4-6년으로 보고되었다가 IPF의 정의가 조직학적으로 UIP를 보이는 특발성 폐섬유화증으로 좀 더 명확해지면서 최근 보고에서 생존기간이 2-4년으로 줄어드는 경향이 있다고 언급하였는데, 실제로 Flaherty 등<sup>15</sup>은 생존기간 중앙값을 5.81년으로 보고하였는데 이는 29례의 NSIP가 포함된 자료였다. 조직학적으로 확진된 UIP의 경우, King 등<sup>12</sup>에 의한 연구에서는 생존기간 중앙값이 35.2개월, Lasti 등<sup>13</sup>에서는 33개월로 보고되었고, 국내에서는 박 등<sup>9</sup>에 의해서 42.5개월로

보고되었다. 본 연구에서는 42개월의 생존기간 중앙값을 보여 국내 보고와 크게 다르지 않은 결과를 보였다.

환자들의 사망 원인은 IPF 진행에 의한 급, 만성 호흡 부전이 59% (13/22례)로 가장 흔한 원인이었고, 그 외 호흡기 감염 14% (3/22례)가 두 번째로 흔한 원인이었다. 본 연구에서는 호흡 부전 시에 세균성 폐렴은 배양 검사를 통해 배제하였으나 바이러스성 폐렴은 완전 배제하지는 못했다. IPF의 사망 원인은 여러 가지가 알려져 있는데 호흡부전과 심부전이 흔한 원인으로 알려져 있고, 호흡기 감염은 약 3% 정도로 그리 흔치 않은 원인으로 알려져 있는데, 본 연구에서는 14%로 두 번째로 흔한 사망 원인으로 작용했다. 박 등<sup>9</sup>에 의한 국내 보고에서 조직학적으로 확진된 UIP의 경우도 가장 흔한 사망 원인은 IPF 진행에 의한 호흡 부전이었고 그 외 호흡기 감염이 28.5%로 두 번째로 흔한 사망 원인으로 보고되어 본 연구와 유사한 결과를 보여주었다. 국내에서는 폐렴을 비롯한 호흡기 감염이 IPF환자의 사망 원인으로 상당 부분 작용한다고 할 수 있겠다.

32개월의 추적 관찰 기간 동안에 probable IPF 환자들을 생존군과 사망군으로 나누어 예후 인자를 알아보았는데, 연령, 성별, 흡연력은 두 군 간에 유의한 차이가 없었고, 사망군에서 진단시까지 증상 기간이 긴 경향은 있었으나 유의한 차이는 보이지 않았다. 폐기능 검사의 경우 FVC와 DLco는 사망군에서 낮은 경향을 보였고, TLC의 경우 오히려 생존군에서 낮은 경향을 보였는데 모두 통계적 유의성은 없었고 결과의 일관성이 없어 예후 인자로 작용했다고 보기는 어려울 것으로 보인다. HRCT 점수 결과는 사망군에서 봉와양 음영과 불규칙 선상 음영이 높고, 생존군에서 간유리 음영이 높은 경향을 보여 예후 인자로서의 가능성은 보여주었으나 통계학적 유의성은 없었다. BAL 소견 상, 사망군이 림프구 분획이 높고, 생존군이 다형핵백혈구 분획이 높은 경향을 보였으나 유의성은 없었다. 유일하게 BAL 총 세포수가 사망군에서 생존군보다 유의하게 높았다 ( $p=0.04$ ). IPF 환자들의 임상 경과가 다양하여 진단 시 환자의 예후를 예측할 수 있는 예후 인자를 찾고자 하는 노력이 많이 있어왔으나 여러 보고마다 그 결과가 매우 다양하다<sup>9,11-15</sup>. 일

반적으로 연령, 흡연력, 진단 시 호흡곤란 정도, 폐기능 검사치, HRCT와 병리조직 검사 상 섬유화 정도, BAL 소견 상 림프구 분획 증가 정도가 알려져 있으나 명확치 않다.<sup>11-15</sup> 국내에서는 박 등<sup>9</sup>에 의해서 조직학적으로 확진된 UIP의 경우 DLCO가 독립적인 예후 인자로 작용할 수 있음이 밝혀진 바 있다. 최근 국외에서도 조직학적으로 확진된 UIP만을 대상으로 하여 예후 인자에 대하여 여러 연구가 이루어졌는데, King 등<sup>12</sup>의 연구에서 고령, 흡연력이 없거나 현재 피우지 않는 경우, 곤봉지 소견, 방사선적 섬유화, 폐기능 상 폐 용적 감소, 운동 시 저산소증을 나쁜 예후 인자로 밝혔고, Watters 등<sup>10</sup>이 제안한 clinical-radiologic-physiologic(CRP) 점수 체계가 이를 반영하고 있다고 제안하였다. 본 연구에서 조사된 예후 인자들이 기존의 IPF나 조직학적으로 확진된 UIP에서 밝혀진 여러 예후 인자들과 그 경향은 같이 하고 있으나 유의한 차이를 보이지는 못했고, BAL 소견 상 총 세포수만이 유의하게 사망군에서 높은 결과를 나타냈다. BAL에서 총 세포수가 많을수록 폐 실질 내에서 염증 또는 섬유화 반응이 활발히 일어나고 있는 증거이고 그로 인해 더 예후가 나쁠 수 있다는 예측을 해볼 수는 있으나 이를 독립적인 예후 인자로 인정하기에는 어려울 것 같고 좀 더 많은 대상군을 포함하여 연구되어야 할 것으로 생각된다.

IPF의 치료에 대해서는 아직도 여러 시도가 이루어지고 있으며 또한 아직 치료 효과가 확실히 인정된 것도 없는 상태이다<sup>21,22</sup>. 본 연구에서는 미국 흉부 학회에서 권유하는 치료 방법의 하나인 스테로이드와 사이클로포스파마이드 병행요법이나 스테로이드로 치료를 시도했던 치료군과 그 외의 보존적 방법만을 시행했던 환자들을 비치료군으로 정의하여 두 군 간의 차이를 생존률 분석을 통해 알아보았는데 두 군 간에 유의한 차이는 발견하지 못했다.

한 가지 더 주목해야할 점은 본 연구에서 수술적 폐생검을 시행하지 않고 방사선 및 임상적 소견 등에 의해 IPF로 추정되었던 149명을 연구 대상으로 하였으나 probable IPF의 진단 기준을 만족시키는 환자는 불과 36명이었던 것이다. 이는 국내에서 상당수의 환자들에서 조직학적 확진이 필요함을 시사하고 있다고

생각해 볼 수 있다. 임상적 진단 기준을 만족하지 못하는 경우에는 즉, 임상적으로 전형적이지 않은 경우에는 반드시 수술적 폐 생검을 통한 적극적인 진단 자세가 필요하며, 또한 NSIP와의 임상적, 방사선학적 감별점에 대한 연구가 좀 더 이루어져서 임상적 진단 기준의 진단 특이도를 높일 수 있는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 연구배경 :

2002년 ATS/ERS consensus에서 제시된 진단 기준에 의하면 수술적 폐 생검 없이도 임상적으로 IPF를 진단할 수 있으며 이를 probable IPF라고 정의하였다. 이에 본 저자들은 probable IPF의 진단 기준을 만족하는 환자들의 임상 경과를 알아보고자 하였다.

### 방 법 :

1995년 3월부터 2002년 8월까지 가천의대 길병원과 성균관의대 삼성서울병원에서 수술적 폐 생검을 시행하지 않고 방사선 및 임상적 판단에 의해 IPF로 추정되었던 환자 149례 (길병원 28례, 삼성서울병원 121례) 중에서 probable IPF의 진단 기준을 만족하는 36명의 환자를 후향적으로 분석하였다.

### 결 과 :

대상 환자의 평균 연령은 65.6세 였고 남녀비는 2.6대 1이었다. 임상 증상은 호흡곤란 92% (33/36례)이 가장 많았고, 17% (6/33례)에서 발열이 동반되었으며, 평균 증상 기간은 16개월이었다. 수술적 폐 생검을 실시하지 않은 이유는 70세 이상의 고령인 경우가 가장 많았고(42%), 진단 기준을 만족한 경우(27%), 환자가 거부한 경우(14%), 동반 질환이 심각한 경우(11%) 순이었다. 대상 환자들의 1년 누적 생존률은 82.4%, 3년 누적 생존률은 50.3%였고, 생존기간 중앙값은 42개월이었다. 사망 원인은 IPF의 진행에 의한 호흡부전(59%), 호흡기 감염(14%)이 주된 원인이었다. 사망군이 생존군에 비해 BAL액의 총 세포수가 증가되어 있었다( $p<0.05$ ). 치료군과 비치료군 간에 생존률의 차이는 없었다.

## 결 론 :

Probable IPF의 임상 경과는 조직학적으로 확진된 UIP/IPF의 알려진 임상경과와 유사하며, 임상적 진단 기준을 만족하지 못하는 경우 반드시 수술적 폐 생검을 통한 적극적인 진단 노력이 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Crystal RG, Fulmer JD, Robert WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY. *Idiopathic pulmonary fibrosis. clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects.* Ann Intern Med 1976;85:769-88.
2. Liebow AA. *Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology.* Prog Respir Res 1975;8:1-31.
3. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington GB, Gaensler EA. *Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia.* N Eng J Med 1985;312:152-8.
4. Katzenstein AL, Meyers JL, Mazur MT. *Acute interstitial pneumonia: a clinicopathological, ultrastructural and cell kinetic study.* Am J Surg Pathol 1986;10:256-67.
5. Katzenstein AL, Fiorelli RF. *Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic patterns and clinical significance.* Am J Surg Pathol 1994;18:136-47.
6. American Thoracic Society. *Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: internal consensus statement.* Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-64.
7. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, et al. *Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med 2001;164:193-6.
8. American Thoracic Society. *American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias.* Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.
9. Park JH, Kitaichi M, Yum HK, Shim TS, Lim CM, Kim DS, et al. *Clinical course of usual interstitial pneumonia.* Tuberc Respir Dis 2000;49:601-13.
10. Muller NL, Mawson JB, Mathieson JR, Abboud R, Ostrow DN, Champion P. *Sarcoidosis: correlation of extent of disease at CT with clinical, function and radiographic findings.* Radiology 1989;171:613-8.
11. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP 3rd, 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.
12. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. *Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171-81.
13. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. *Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:531-7.
14. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. *Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:538-42.
15. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. *Prognostic implications of physiologic and radiologic changes in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:543-8.
16. An CH, Koh YM, Chung MP, Suh GY, Kang SJ, Kang KW, et al. *Clinical differential diagnosis of usual interstitial pneumonia from nonspecific interstitial pneumonia. Tuberc Respir Dis* 2000;48:932-43.
17. Peckham RM, Shorr AF, Helman DL Jr. *Potential limitations of clinical criteria for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis/cryptogenic fibrosing alveolitis. Respiration* 2004;71:165-9.
18. Park JH, Lee JS, Song KS, Shim TS, CM Lim, Koh YS, et al. *The clinical characteristics of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Tuberc Respir Dis* 1999;46:674-84.
19. Watters LC, King TE, Schwarz MI, Waldron JA, Stanford RE, Cherniack RM. *A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis* 1986;133:97-103.
20. Watters LC, King TE, Schwarz MI, Wladron JA, Stanford RE, Cherniack RM. *A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis* 1986;133:97-103.
21. Lynch JP 3rd, White E, Flaherty K. *Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis. Curr Opin Pulm Med* 2001;7:298-308.
22. Baughman RP, Alabi FO. *Nonsteroidal therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. Curr Opin Pulm Med* 2001;7:309-13.