

간질성 폐질환

성균관대학교 의과대학 내과학교실 삼성서울병원 호흡기내과

정만표

Interstitial Lung Disease

Man Pyo Chung, M.D.

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

Recently published articles on interstitial lung disease (ILD) have focused on the accurate diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), serum biomarkers, acute exacerbation of IPF, the prognostic factors of ILD and the trial of new treatment. In particular, reports on the serum biomarkers such as CC-chemokine ligand 18, surfactant protein, circulating fibrocytes, and acute exacerbation of IPF are sufficient to be mentioned here. Pirfenidone therapy is the most important trial for the treatment of IPF. Other newer treatment trials such as interferon-gamma, sildenafil and imatinib have been reported to be unsuccessful. On the other hand, the sirolimus trial for lymphangioleiomyomatosis is promising. Combined pulmonary fibrosis and emphysema and IgG4-related disease are established to be the new disease entities of ILD.

Key Words: Lung Disease, Interstitial; Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Pirfenidone

서 론

간질성 폐질환(interstitial lung disease, ILD)은 아직도 진단 및 치료에 관하여 논란이 많은 분야이고 난치성 폐질환이 많지만, 지난 수 년간 발표된 ILD 관련 논문들은 이런 논란에 대한 해답을 조금씩 주기 시작한다는 점에서 매우 주목할 만하다. 이에 최근 발표된 중요 review article을 참고문헌에 소개하고¹⁻²⁵, 최근 1~2년 내에 발표된 ILD 관련 original article 만을 6개의 주제로 나누어 기술하고자 한다.

특발성 폐섬유화증

(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 진단

IPF의 확진은 폐조직 검사에서 통상성 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)을 증명하고 원인미상이라는 것이 확인되어야 가능하지만, 고해상도 흉부 전산화 단층촬영(high resolution chest computer tomography, HRCT)의 발전과 더불어 진단 민감도가 증가하여 폐조직 검사 없이 IPF를 진단하는 것이 점점 흔해지고 있다. 그러나 전체 확진 IPF환자의 1/2~2/3에서만 전형적인 HRCT 소견을 보이고 있어²⁶ 폐조직 검사 이외의 IPF 진단방법에 대한 논란은 많은 상태이다.

1. Fell et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:832-7²⁷.

폐조직 검사로 확진된 97명의 IPF환자와 38명의 non-IPF 특발성 간질성 폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 환자를 후향적으로 분석하여 IPF 진단을 예측할 수 있는 임상지표를 찾아낸 결과, 고령의 나이(odd ratio

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, Irwon-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Phone: 82-2-3410-3423, Fax: 82-2-3410-3849

E-mail: mp.chung@samsung.com

Received: Apr. 19, 2011

Accepted: Apr. 21, 2011

[OR], 1.10; 95% confidence interval [CI], 1.06~1.16), 흉부 HRCT의 간질 평가 점수(OR, 17.20; 95% CI, 5.41~54.70)가 IPF 진단 예측지표이고 흉부 HRCT의 GGO 증가가 IPF가 아니라는(OR, 0.61; 95% CI, 0.43~0.87) 것을 시사한다고 하였다. 기존의 보고에 비해 연령이 IIP 진단에 영향을 준다는 것, 즉 고령의 환자일수록 IPF일 가능성이 높다는 것을 보여 주었다. 그러나 전체 대상환자 중에 IPF환자가 너무 많다는 단점이 있어 전향적인 연구를 통해 확인이 필요하다.

2. Ohshimo et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1043-7²⁸.

기관지 폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL) 소견이 포함되어 있지 않은 2002년 IPF 임상적 진단기준을 만족하는 74명의 ILD환자에서 BAL의 유용성을 평가한 결과, BAL lymphocytosis >30%를 보이는 6명(8%)은 최종적으로 비특이성 간질성 폐렴(Nonspecific interstitial pneumonia, NSIP) (3명)과 과민성 폐렴(3명)으로 진단되어 아직도 IPF 진단에 있어 BAL이 유용하다는 것을 주장하였다. 그러나, 모든 환자에서 폐조직 검사가 이루어지지 않은 점과 BAL lymphocytosis가 없는 나머지 68명의 환자에서도 충분한 문진과 임상 경과관찰이 이루어졌는지 여부가 불분명한 점이 제한점이라 할 수 있다.

3. Sverzellati et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology* 2009;254:957-64²⁹.

폐조직 검사로 확진된 55명 IPF환자의 흉부 HRCT를 후향적으로 3명의 영상의학과 의사가 임상정보 없이 독립적으로 진단한 결과, 34명(62%)의 환자에서는 다른 진단이 내려졌는데 NSIP (53%), 과민성 폐렴(12%), 유육종증(9%), organizing pneumonia (3%), 여러 가지 진단 가능성(23%)으로 나타났다. 따라서 IPF환자의 흉부 HRCT 소견이 굉장히 다양하다는 것을 보여주는 연구라고 하겠다.

4. Song et al. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009;136:23-30³⁰.

결체조직질환(collagen vascular disease, CVD)과 연관된 UIP환자의 예후는 IPF에 비해 좋다고 알려져 있는데, IPF환자에 비해 CVD-UIP 환자를 시사하는 임상적, 방사선학적 및 병리학적 차이를 후향적으로 분석한 연구이다. CVD-UIP 환자가 IPF환자에 비해 나이가 젊고 여성이 많았으며 흉부 HRCT에서 폐기종점수가 낮았고 honey-combing이 없는 비전형적 CT 소견을 더 많이 보였다. 폐조직 검사 소견에서는 CVD-UIP 환자에서 germinal center가 많은 것이 IPF와 가장 잘 구별할 수 있는 점(OR, 2.948; p=0.001)이었다. 특히, CVD 연관여부가 불확실한 UIP환자의 폐조직 검사에서 germinal center가 보이면 CVD 연관가능성이 많다는 점에 주목할 만하다.

5. van Moersel et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial idiopathic pulmonary fibrosis in a Dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1419-25³¹.

네덜란드의 familial IPF환자 20명과 비가족성 IPF환자 20명에서 surfactant protein (SP)-C 유전자변이를 조사한 결과, SP-C 유전자변이가 familial IPF에서는 25%, 비가족성 IPF에서는 0% 발견되었다. SP-C 유전자변이가 성인 familial IPF 발생의 한 원인이라는 것을 발견한 점에서 의의가 있다.

IPF 혈청 생체표지자(Biomarker)

IPF의 생체표지자로는 FVC, DLco와 같은 폐기능 검사, 도보거리와 최저 산소포화도 수치와 같은 6분 도보 검사, 흉부 HRCT가 알려져 있으나, 다양한 임상상과 경과를 보이는 IPF환자에서 좀 더 간단한 방법으로 진단 및 예후를 예측하기 위해서 혈청 생체표지자를 개발하려는 노력은 계속되어 왔다^{32,33}.

1. Prasse et al. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:717-23³⁴.

폐포대식세포에서 만들어져서 폐섬유화세포의 콜라겐 생성을 증가시키는 CC-chemokine ligand 18 (CCL18)을 72명의 IPF환자 혈청에서 진단 당시와 추적 시 측정하여 예후 반응 정도를 평가하였다. 기저 혈청 CCL18이 높을수록 6개월 후 FVC 감소($r=0.59$, $p<0.0001$) 및 TLC 감소($r=0.54$, $p<0.0001$)와 밀접한 상관관계를 가졌고, 혈청 농도 150 ng/mL 이상이 폐기능 감소를 가장 잘 예측하는 cut-off value이면서 사망률 증가와 관련이 있어(hazard ratio [HR]=7.98; 95% CI, 2.49~25.51; $p=0.0005$), 혈청 CCL18이 IPF환자의 진행 및 사망을 예측하는 생체표지자로 이용될 수 있음을 보여주었다. 그러나, 이 연구는 대상 환자들에서 통일된 치료지침을 사용하지 않아서 전향적 연구를 통해 확인이 필요하고, 혈청 CCL18을 측정한 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 방법이 표준화되어 있지 않아 다른 lab에서 이 측정치를 그대로 사용할 수 없는 단점이 있다.

2. Kinder et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;135:1557-63³⁵.

제2형 폐포상피세포에서 손상 초기에 분비되어 혈청에서 상승하는 SP-A를 82명의 IPF환자에서 측정하여 진단 당시 혈청 SP-A 농도가 1년 내 사망률과 폐이식까지의 기간과 밀접한 관련이 있음(HR=3.27; 95% CI, 1.49~7.17; $p=0.003$)을 보여줘서, 질환활동성이 높은 IPF환자를 찾아내는 데 도움을 줄 수 있다는 점을 시사하였다.

3. Moeller et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:588-94³⁶.

섬유화된 폐에서 발견되는 myofibroblasts는 골수에서 나오는 fibrocytes에서도 유래되는 것으로 알려져 있는데, 전체 백혈구 중 차지하는 혈청 fibrocyte의 %를 51명의 안정 상태 IPF환자와 7명의 급성 악화 IPF환자에서 측정하여 7명의 정상인과 10명의 급성 호흡곤란증후군 환자를 대조군으로 비교한 연구이다. 혈청 fibrocyte %는 정상인에 비해 안정상태 IPF환자에서 2.72배 증가해 있었고(p

<0.05), 급성 악화 IPF환자에서는 14.51배 증가해 있었다($p<0.001$). 또한 혈청 fibrocyte가 5% 이상인 IPF환자의 평균 생존기간은 7.5개월로, 5% 이하인 IPF환자의 27개월에 비해 유의하게 낮았다($p<0.0001$). 이로써 혈청 fibrocyte %는 IPF환자의 질환활동성을 잘 반영하고 초기 사망률을 예측하는 지표로 유용함을 시사하였다. 이 연구의 결과를 토대로 혈청 fibrocyte %는 IPF Network에서 진행하는 prednisone, azathioprine and N-acetylcysteine: a three arm study that evaluates responses in IPF (PANTHER) 임상시험에서 기저, 중간 추적 및 연구종료 단계에 측정하도록 설계되었다³⁷.

4. Collard et al. Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;299:L3-7³⁸.

47명의 급성 악화 IPF환자, 20명의 안정상태 IPF환자와 20명의 급성 폐손상환자의 혈청에서 KL-6, von Willebrand factor, SP-D, receptor for advanced glycation end-product (RAGE)와 같은 세포 활동성/손상지표, IL-6와 같은 전신 염증지표와 protein C, thrombomodulin과 같은 coagulation/fibrinolysis지표를 측정한 결과, 급성 악화 IPF환자에서 이런 혈청지표가 모두 유의하게 상승하여 제 2형 폐포상피세포가 IPF 급성 악화에서 중추적 역할을 한다는 것을 시사하였다.

ILD 급성 악화

1. Song et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011;37:356-63³⁹.

중앙값 22.9개월을 추적한 461명의 IPF환자를 후향적으로 조사한 결과 163명(35.4%)이 급격한 악화로 병원에 입원하였는데, 그 원인으로 급성 악화가 55.2%로 가장 흔했다. 급성 악화의 1년째 발생률은 14.2%, 3년째 발생률은 20.7%였으며, 발생 위험인자는 흡연력이 전혀 없는 경우와 낮은 FVC였다. 병원사망률은 50.0%였고 1년 생존율과 5년 생존율은 각각 56.2%, 18.4%였다.

2. Konishi et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:167-75⁴⁰.

IPF 급성 악화 시의 유전자 발현을 이해하기 위해 8명

의 IPF 급성 환자, 23명의 안정상태 IPF환자, 15명의 대조군 폐에서 RNA를 추출하여 조사하였다. CCNA2와 α -defensins는 가장 많이 발현이 증가된 유전자들 중 하나이다. CCNA2 단백질 발현은 증식하는 폐포상피세포에서 발견되었지만 mesenchymal cell에서는 발견되지 않아서 IPF 급성 악화는 폐포상피세포 손상과 연관이 있음을 시사하였다. α -defensin 발현은 상피세포에서 나타나면서 혈청수치도 안정상태의 IPF환자보다 의미 있게 높았($p < 0.05$) 급성 악화의 생체표지자로 이용할 수 있음을 시사하였다.

Suda et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med* 2009;103:846-53⁴¹. Huie et al. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: aetiology and outcomes. *Respirology* 2010;15:909-17⁴².

3. Kondoh et al. Prognostic factors in rapidly progressive interstitial pneumonia. *Respirology* 2010;15:257-64⁴³.

IPF가 급성 악화를 보이는 것처럼 non-IPF ILD에서도 급성 악화의 임상경과를 보일 수 있다는 것을 보고한 논문들이다.

ILD 예후

1. Park et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009;33:68-76⁴⁴.

중양값 53개월 추적한 폐조직 검사 확진 83명 idiopathic NSIP 환자를 후향적으로 분석한 결과, 5년 생존율은 74%였으나 36%의 환자에서 재발을 보였고 8명(8%)에서 CVD가 발생하였다.

2. Akira et al. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011;66:61-5⁴⁵.

폐조직 검사로 확진된 50명 NSIP환자에서 중양값 72개월 후 추적한 흉부 HRCT 소견 변화를 후향적으로 분석한 결과, ground-glass opacity와 consolidation은 감소하였으나 coarseness of fibrosis와 traction bronchiectasis는 증가했으며 78%의 환자에서 전반적인 폐병변 정도가 감

소하거나 안정상태를 유지하였다. 흉부 HRCT 진단이 NSIP에 합당했던 환자들이 UIP에 합당하거나 다른 진단을 시사했던 환자들에 비해 생존기간이 길었으며(각각 $p < 0.001$, $p=0.022$), 다변량 분석에서는 coarseness of fibrosis만이 유일한 예후 예측지표였다(HR=1.480; 95% CI, 1.100 ~ 1.990).

3. Lee et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:916-22⁴⁶.

폐조직 검사로 확진되었고 추적 흉부 HRCT를 시행한 22명의 cryptogenic organizing pneumonia 환자에서 중양값 8개월 후 추적한 흉부 HRCT 소견 변화를 후향적으로 분석한 결과, 27%에서는 완전 관해를 보였고 68%에서는 병변의 감소를 보였으며 1명에서만 병변이 변화 없이 관찰되었다. 병변이 남아 있는 경우의 흉부 HRCT 소견은 63%에서 fibrotic NSIP 소견과 유사하였다.

4. Ozawa et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* 2009;14:723-8⁴⁷.

진단 당시 폐암이 없었던 103명의 일본 IPF환자를 추적한 결과, 총 21명(20.4%)에서 폐암이 발병하였고 누적발생률은 1년째 3.3%, 5년째 15.4%, 10년째 54.7%로 증가하였다. 다변량분석에서는 진단 당시의 연령이 폐암 발병의 유일한 예측인자였다(HR=1.085; $p=0.024$).

5. Olson et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:372-8⁴⁸.

1998년에서 2004년까지 rheumatoid arthritis (RA) 연관 사망을 조사한 결과, 임상적으로 의미 있는 RA-ILD는 약 10%에서 관찰되었고 전체 RA 사망률은 해가 갈수록 감소했으나 RA-ILD로 인한 사망률은 특히 여성에서 28.3% 증가했다. 따라서 RA환자에서 ILD 발병은 생존기간 단축과 연관된다고 주장하였다.

6. Mukae et al. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest* 2009;136:1341-7⁴⁹.

11명의 amyopathic dermatomyositis (aDM)-ILD환자

와 16명의 classic DM (DM)-ILD환자의 임상경과를 후향적으로 분석한 결과, aDM-ILD환자에서 2개월 내 급성 ILD로 발현한 환자가 더 많았고(64% vs. 19%; $p < 0.05$) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio가 유의하게 낮았으며(258 mm Hg vs. 385 mm Hg; $p=0.0018$), 사망률도 45%로 DM-ILD환자의 6%에 비해 유의하게 높았다($p < 0.02$). 이 보고는 amyopathic type의 DM연관 ILD환자가 전형적인 type의 DM연관 ILD환자에 비해 예후가 매우 나쁘다는 점을 잘 보여준 연구다.

치 료

1. Taniguchi et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821-9⁵⁰.

총 275명의 IPF환자를 대상으로 일본에서 시행된 a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomized phase III clinical trial로서, pirfenidone 고용량군(1,800 mg/day), pirfenidone 저용량군(1,200 mg/day), 대조군을 2:1:2의 비율로 나누어 최종적으로 267명에서 52주째에 효과를 분석할 수 있었다. Primary end point (PEP)는 FVC 변화였고 secondary end point (SEP)는 progression-free survival (PFS)이었다. Pirfenidone 고용량군의 FVC 감소(-0.16 L)가 대조군(-0.09 L)에 비해 유의하게 낮았고($p=0.0416$), PFS도 대조군에 비해 유의하게 길었다($p=0.0280$). 부작용은 광과민성이 50% 이상 발생하여 제일 흔했으나 대부분 가벼운 정도였다. 이 연구보고의 결과로 pirfenidone은 일본 FDA 심의를 통과하여 판매가 허용되었으나 2010년 봄 미국 FDA 심의는 기각되었다.

2. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620-8⁵¹.

DLco가 예측치의 35% 이하인 진행된 IPF 180명을 대상으로 미국에서 시행된 a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial로서, sildenafil과 대조약을 1:1 무작위로 12주간 복용한 후(period 1) 추가 12주 동안은 모든 환자가 sildenafil을 복용하게 했다(period 2). PEP는 6분 도보 검사에서 도보거리 20% 증가인데 period 1 종료 시에 측정하였다. Sildenafil 복용 환자의 10%에서만 도보거리 20% 증가가 가능해서 대조군의 7%에 비해 차이가 없었고 SEP인 동맥혈 가스 분석치, DLco, 호흡곤

란 정도, QOL 등의 SEP에서는 유의한 차이를 보였다. 심각한 부작용은 관찰되지 않았다. 결국 이 연구에서 sildenafil은 IPF환자에서 운동능력 향상 효과를 입증하는 데는 실패했지만 일부 SEP를 달성하여 향후 임상연구 필요성의 여지가 남아 있다.

3. King et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:222-8⁵².

미국, 유럽, 캐나다의 81개 center에서 모집된 826명의 IPF환자를 대상으로 interferon gamma-1b와 대조약을 2:1 비율로 투여하면서 PEP를 생존기간으로 정하여 전향적 연구를 시행하였지만, 추적 중앙값 64주째인 2차 중간평가에서 interferon gamma-1b군의 사망률 15%가 대조군의 13%와 차이가 없어 임상연구가 중단되었다. 이로써 interferon gamma-1b는 IPF에서 효과가 전혀 없음이 입증되었고 향후 치료제로 사용하지 말라고 권고되었다.

4. Daniels et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:604-10⁵³.

Imatinib (Gleevec)가 섬유화에 관여하는 PDGF 등의 억제제인 점에 착안하여 119명의 미국/멕시코 IPF환자를 대상으로 시행한 an investigator-initiated, multicenter, multinational, double-blind, placebo-controlled randomized phase II clinical trial로서, 96주째에 imatinib 투여군은 PEP인 time to progression과 time to death에서 대조군과 비교해 차이가 없었고 SEP에서도 의미 있는 차이가 없었다. 결국 imatinib은 IPF환자에서 생존율이나 폐기능에 있어 개선효과를 가져오지 못했다고 결론지었다.

5. Klingsberg et al. Current clinical trials for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2010;154:19-31⁵⁴.

2010년 현재 진행되고 있는 IPF 대상 임상시험들에 대해 기술한 보고이다.

6. Thabut et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009;151:767-74⁵⁵.

미국에서 폐이식을 받은 IPF환자를 single-lung transplantation (SLT)군과 bilateral-lung transplantation (BLT)군으로 나누어 생존기간 등을 분석하였다. 중앙 생존기간은 BLT군에서 5.2년(4.3~6.7년)으로서 SLT군의 3.8년(3.6~4.1년)에 비해 유의하게 높았으나($p < 0.001$) 기저 특징 차이를 보정한 생존기간에는 차이가 없었다. 이식 첫해에는 HR가 BLT군에서 높았으나 그 이후에는 HR가 낮았고, 반대로 SLT군은 이식 첫해에 HR이 낮았으나 그 이후에는 HR이 낮았다. 이로써 IPF에서 SLT와 BLT는 서로 장단점이 있지만 생존기간에는 차이가 없음을 보고하였다.

7. Bissler et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140-51⁵⁶.

Lymphangioleiomyomatosis (LAM)이나 tuberous sclerosis complex 환자에서 발견되는 angiomyolipoma (AML)은 mTOR pathway가 활성화되어 나타나는 것으로 기전이 밝혀져서, mTOR 신호전달억제제인 sirolimus를 25명의 환자에게 12개월 동안 투여하고 24개월을 추적하였다. 12개월 약물투여를 완료한 20명에서 12개월째 AML volume은 기저치의 53.2%로 감소했지만($p < 0.001$) 24개월째에는 다시 기저치의 85.2%로 증가했다($p = 0.005$). 5명에서는 24개월째 AML volume이 기저치에 비해 30% 이상 감소를 유지하고 있었다. 기저치에 비해 12개월째 평균 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)은 118 ± 330 mL 증가했고($p = 0.06$), 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC)은 390 ± 570 mL 증가했다($p < 0.001$). 24개월째 평균 FEV₁과 FVC는 각각 기저치에 비해 각각 61 ± 411 mL, 346 ± 712 mL 증가해 있었다. 이 결과에 고무되어 현재 Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus (MILES) trial이 미국, 유럽, 일본의 LAM 환자를 대상으로 진행 중이고 2세대 약물인 everolimus에 대한 임상시험도 진행되고 있어 그 결과가 자못 기다려지는 상태이다.

최근 수 년에 보고된 새로운 질환 Category

1. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)

CPFE는 IPF에 비해 흡연과 관련이 있고 호흡곤란이 심하면서 DLco가 유난히 많이 감소하며 운동 시 저산소혈증이 많고 폐 상부에는 폐기종이 주로 보이고 폐 하부에는 폐섬유화 또는 ILD가 동반된 것이 특징이다⁵⁷. 이 환자들은 심한 폐동맥고혈압을 보이는 경우가 많고 사망률이 비교적 높아 예후가 좋지 않다고 알려져 있다^{58,59}.

2. IgG4-related ILD

IgG4-related disease는 최근 기술되기 시작한 전신적 경화 염증 질환으로서, 특징적으로 자가면역 췌장염과 연관이 있고 sclerosing cholangitis, sclerosing cholecystitis, sclerosing sialadenitis, retroperitoneal fibrosis 및 interstitial nephritis이 동반될 수 있다. 폐도 침범되는 장기 중 하나이며 IgG4-related ILD는 다른 장기와 같이 또는 단독으로 질환이 나타날 수 있다^{60,61}. 남자에서 더 흔하고 병리학적으로 IgG4 양성 plasma cell과 lymphocyte의 간질 침윤이 특징적이며, 혈청 IgG4 상승이 동반된다. 방사선학적으로는 4가지 형태로 분류된다⁶². Corticosteroids치료에 비교적 잘 반응하지만 중단 후에 재발하는 환자가 보고되어 유지용량이 필요할 경우도 있다.

국내 ILD연구회 주도 발간 논문

국내 ILD연구회는 그 동안 국내 ILD 질환을 공동으로 연구하면서 국내 증례를 모아왔고⁶³, 드문 ILD 질환인 폐랑게르한스 세포조직구증⁶⁴, 폐포단백증⁶⁵, LAM⁶⁶에 대해 보고하여 향후 국내 ILD 연구의 중심축으로 자리를 잡고 있다.

참 고 문 헌

1. Crosby LM, Waters CM. Epithelial repair mechanisms in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 298:L715-31.
2. Lee JS, Collard HR, Raghu G, Sweet MP, Hays SR, Campos GM, et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010;123: 304-11.
3. Rottoli P, Bargagli E, Landi C, Magi B. Proteomic analy-

- sis in interstitial lung diseases: a review. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:470-8.
4. Verma S, Slutsky AS. Idiopathic pulmonary fibrosis--new insights. *N Engl J Med* 2007;356:1370-2.
 5. Borchers AT, Chang C, Keen CL, Gershwin ME. Idiopathic pulmonary fibrosis-an epidemiological and pathological review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:117-34.
 6. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63 Suppl 5:v1-58.
 7. Dempsey OJ, Kerr KM, Remmen H, Denison AR. How to investigate a patient with suspected interstitial lung disease. *BMJ* 2010;340:c2843.
 8. Raghu G, Nicholson AG, Lynch D. The classification, natural history and radiological/histological appearance of idiopathic pulmonary fibrosis and the other idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir Rev* 2008;17:108-15.
 9. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431-40.
 10. Galvin JR, Frazier AA, Franks TJ. Collaborative radiologic and histopathologic assessment of fibrotic lung disease. *Radiology* 2010;255:692-706.
 11. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2010;19:237-41.
 12. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008;31:1357-67.
 13. Hyzy R, Huang S, Myers J, Flaherty K, Martinez F. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132:1652-8.
 14. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636-43.
 15. Schwartz DA. Genetic analysis of sporadic and familial interstitial pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:343-7.
 16. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010;138:251-6.
 17. Castellino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther* 2010;12:213.
 18. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009;33:882-96.
 19. Fischer A, Brown KK, Frankel SK. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Pulm Med* 2009;16:74-80.
 20. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest* 2008;133:507-16.
 21. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35:14-26.
 22. Huizar I, Kavuru MS. Alveolar proteinosis syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:491-8.
 23. Chung MP, Yi CA, Lee HY, Han J, Lee KS. Imaging of pulmonary vasculitis. *Radiology* 2010;255:322-41.
 24. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:573-81.
 25. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest* 2011;139:174-82.
 26. Maher TM. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and its complications. *Expert Opin Med Diagn* 2008;2:1317-31.
 27. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, Murray S, Han MK, Kazerooni EA, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:832-7.
 28. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1043-7.
 29. Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, Desai SR, Copley SJ, Aziz ZA, et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology* 2010;254:957-64.
 30. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009;136:23-30.
 31. van Moersel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, de Jong PA, van der Vis JJ, Ruven HJ, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1419-25.
 32. van den Blink B, Wijsenbeek MS, Hoogsteden HC.

- Serum biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:515-20.
33. Thomeer M, Grutters JC, Wuyts WA, Willems S, Demedts MG. Clinical use of biomarkers of survival in pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2010;11:89.
34. Prasse A, Probst C, Bargagli E, Zissel G, Toews GB, Flaherty KR, et al. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:717-23.
35. Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, Ix JH, Kervitsky A, Schwarz MI, et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;135:1557-63.
36. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, Cox G, Cook D, Gauldie J, et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:588-94.
37. Moore BB. Fibrocytes as potential biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:524-5.
38. Collard HR, Calfee CS, Wolters PJ, Song JW, Hong SB, Brady S, et al. Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;299:L3-7.
39. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011;37:356-63.
40. Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, Richards TJ, Zhang Y, Dhir R, et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:167-75.
41. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, Enomoto N, Fujisawa T, Imokawa S, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med* 2009;103:846-53.
42. Huie TJ, Olson AL, Cosgrove GP, Janssen WJ, Lara AR, Lynch DA, et al. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: aetiology and outcomes. *Respirology* 2010;15:909-17.
43. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Suzuki R, Ogura T, et al. Prognostic factors in rapidly progressive interstitial pneumonia. *Respirology* 2010;15:257-64.
44. Park IN, Jegal Y, Kim DS, Do KH, Yoo B, Shim TS, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009;33:68-76.
45. Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011;66:61-5.
46. Lee JW, Lee KS, Lee HY, Chung MP, Yi CA, Kim TS, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:916-22.
47. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* 2009;14:723-8.
48. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:372-8.
49. Mukae H, Ishimoto H, Sakamoto N, Hara S, Kakugawa T, Nakayama S, et al. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest* 2009;136:1341-7.
50. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821-9.
51. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620-8.
52. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:222-8.
53. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:604-10.
54. Klingsberg RC, Mutsaers SE, Lasky JA. Current clinical trials for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2010;15:19-31.
55. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009;151:767-74.
56. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140-51.
57. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur*

- Respir J 2005;26:586-93.
58. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;136:10-5.
59. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105-11.
60. Shigemitsu H, Koss MN. IgG4-related interstitial lung disease: a new and evolving concept. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:513-6.
61. Shrestha B, Sekiguchi H, Colby TV, Graziano P, Aubry MC, Smyrk TC, et al. Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis: report of 6 and 12 cases with similar histopathology. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1450-62.
62. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009;251:260-70.
63. Scientific Committee of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2008 National survey of idiopathic interstitial pneumonia in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2009;66:141-51.
64. Kim C, Jeong SH, Shim JJ, Cha SI, Son C, Chug MP, et al. Clinical features of pulmonary langerhans cell histiocytosis in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2009;66:98-103.
65. Byun MK, Kim DS, Kim YW, Chung MP, Shim JJ, Cha SI, et al. Clinical features and outcomes of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Korean population. *J Korean Med Sci* 2010;25:393-8.
66. Park HY, Nam HS, Chung MP, Jeong SH, Kim YJ, Cha SI, et al. A nationwide survey of lymphangioleiomyomatosis in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25:1182-6.