

통상성 간질성 폐섬유증의 임상경과

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실, 인제대학교 의과대학 내과학교실*,
교토의대 병리학교실**

박주현, M. Kitaichi**, 염호기*, 심태선, 임채만,
이상도, 고윤석, 김우성, 김원동, 김동순

= Abstract =

Clinical Course of Usual Interstitial Pneumonia

Joohun Park., M. Kitaichi**, Ho Kee Yum*, Tae Sun Shim, ChaeMan Lim,
Younsuck Koh., Sang Do Lee, Woo Sung Kim, Won Dong Kim, DongSoon Kim

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center,

University of Ulsan, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea.*

*Department of Pathology, Kyoto University**, Japan.*

Background : Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a fatal progressive fibrous disease of the lung of unknown etiology. Recently it has been classified into several distinct entities on the basis of pathologic and clinical characteristics, ie : usual interstitial pneumonia (UIP), desquamative interstitial pneumonia (DIP), acute interstitial pneumonia (AIP), bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP), and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). IPF is now applied only for UIP, which has the worst prognosis. The previous reports of 3-5 year median survival appears to be overoptimistic because other types with better prognosis like NSIP or BOOP might have been included. Therefore, this study was performed to determine the clinical course and the prognostic factors of UIP as diagnosed by surgical lung biopsy.

Methods : The subjects were 72 UIP patients (age 58.2 ± 11.6 years, M : F = 45 : 27, median follow up period : 18.1 months (0.7-103.6) diagnosed by surgical lung biopsy at the Asan Medical Center (68 patients) and the Paik Hospital in Seoul (4 patients). Clinical scores (level of dyspnea : 1-20 points), radiologic score (honey-

Address for correspondence :

Dong Soon Kim, M.D.

Department of Pulmonary Medicine, Asan Medical Center, School of Medicine, University of Ulsan
388-1, Poongnap-dong, Songpa-gu, Seoul, Korea.

Phone : 02-2224-3132 Fax : 02-2224-6968 E-mail : dskin@www.amc.seoul.kr

combing : HC score 0-5 points, ground glass : GG score 0-5 points), and physiologic scores (FVC : 1-12 points, FEV₁ : 0-3 points, TLC : 0-10 points, D_{lco} : 0-5 points, AaDO₂ : 0-10 points) were summed into a total CRP score.

Results : 1) The one year survival rate was 78.3%, while the rate for three year survival was 58.1%, and the median survival period was 42.5months.

2) Short term (1 year) prognosis : The patients who died within one year of diagnosis (14 patients) had the higher initial total CRP score (28.6 ± 8.3 vs. 16.6 ± 9.7) than those who lived longer than one year (46 patients). The difference in the total CRP score was attributed to the symptom score (8.4 ± 2.1 vs. 5.7 ± 3.9) and the physiologic score (15.7 ± 7.1 vs. 6.7 ± 5.7) including FVC, D_{lco} and AaDO₂.

3) Long-term (3year) prognosis : The total CRP score (12.2 ± 6.7 vs. 28.7 ± 7.9 : including symptom score, FVC, D_{lco} and AaDO₂) at the time of diagnosis were also different for the long-term survivors and those who lived less than 3 years.

4) Cox regression analysis showed D_{lco} ($\geq 60\%$) (Hazard ratio : 4.56, 95% CI : 2.30-16.04) was the independent prognostic factors of UIP ($P < 0.05$).

Conclusion : These results suggest that D_{lco} at the time of diagnosis seem to be a prognostic markers of biopsy-proven UIP. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 601-613)

Key words : UIP, Survival, Prognostic factor, D_{lco}, CRP score.

서 론

특발성 간질성 폐렴 (Idiopathic interstitial pneumonia : IIP)은 특징적인 임상양상 및 방사선학적조건, 폐기능검사조건과 병리학적 조건을 가지는 원인 불명의 질환군으로서¹⁻⁷ Liebow등은 통상성 간질성 폐렴 (usual interstitial pneumonia : UIP), 탈락성 간질성 폐장염 (desquamative interstitial pneumonia : DIP), 폐쇄성 세기관지염을 동반한 간질성 폐렴 (bronchiolitis obliterans with interstitial pneumonia : BIP), 임파구성 간질성 폐렴 (lymphoid interstitial pneumonia : LIP), 거대세포성 간질성 폐렴 (giant cell interstitial pneumonia : GIP)로 분류하였다⁸. 그러나 이후 GIP는 중금속에 노출되어 발생하는 진폐증의 일부로 밝혀졌고, LIP도 임파구성식성 질환군의 일부로 재분류되어 원인 불명의 간질성 폐렴군 (IIP)에서 제외되었다⁹. 1974년에 Epler¹⁰등은 UIP로 분류되었던 환자들 중에서 병리학적으로 특징

적인 세기관지염 소견이 동반된 폐쇄성세기관지염-기질화폐렴 (bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia : BOOP)이 임상적조건과 예후가 UIP와 다름을 기술하였고, Katzenstein등¹¹은 이전에 Hamman과 Rich의 보고와 비슷하게 임상양상이 급격하게 진행되는 경우를 급성폐장염 (Acute interstitial pneumonia : AIP)으로 UIP에서 분리하였다. 또한 1994년 역시 Katzenstein등¹²은 UIP와 병리학적인 양상은 매우 비슷하나 동일한 시기의 병변만이 관찰되어 여러 시기의 병변이 동시에 나타나는 것 (temporal heterogeneity)이 특징인 UIP와 차이가 있는 환자 군을 기술하면서 이들은 임상적으로도 steroid치료에 잘 반응하고, UIP에 비해 예후도 좋기 때문에 UIP에서 분리하여 비특이성 간질성 폐장염 (non specific interstitial pneumonia : NSIP)으로 명명하였다. 따라서 최근에는 IIP는 통상성 간질성 폐섬유증 (UIP), 탈락성 간질성 폐장염 (Desquamative interstitial pneumonia : DIP), 비특이성 간질성 폐

Table 1. Demographic features of the subjects

Age (years)	58.2 ± 11.6
Sex (Male : Female)	45 : 27
Smoking (Smoker : Ex-smoker : Nonsmoker)	25 : 20 : 26
Duration of symptom before diagnosis (month)	12.9 ± 15.2
Pulmonary function test	% predicted
FVC	72.3 ± 18.6
FEV ₁	82.8 ± 19.8
TLC	87.1 ± 20.7
D _{LCO}	59.7 ± 21.9
AaDO ₂ (mmHg)	9.5 ± 22.8

Table 2. Clinical component of total CRP score

Level of dyspnea	Number of points
Resting dyspnea	20
With minor exertion(dressing, prolonged talking)	16
Walking on ground level	12
1 flight of stairs	10
2 flights of stairs	8
3-4 flights of stairs	6
5-6 flights of stairs	4
No dyspnea	0

(Adapted from the reference 23.)

장염(NSIP), 급성 폐장염(AIP), 폐쇄성 세기관지염-기질화 폐렴(Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia : BOOP)으로 분류되고 있으며 최근에 미국흉부학회(ATS)와 유럽 호흡기학회(ERS)주관으로 발표된 Consensus Report에서도 이러한 분류를 권장하고 있다¹³. 특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis : IPF)은 임상에서 주로 많이 쓰는 용어로 이들을 전부 포함하는 포괄적인(I.I.P.와 같은)의미로 사용되기도 하나, 근래에는 UIP만을 지칭하는 경향이다.

IPF는 그 동안 매우 예후가 나쁜 병으로 5년 내에 약 반수의 환자가 사망한다고 알려져 왔고, IPF의 예후와 관련된 인자들로는

기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage : BAL)액에서 임파구가 증가¹⁴⁻¹⁶ 및, 호흡곤란의 정도^{2,17}, 초기 면역억제 치료에대한 반응¹⁷, 폐기능 검사 소견^{2,7,18,19}, 성별^{2,16} 등이 보고되었으나, 이들 보고들은 실제적으로 I.I.P.를 대상으로 한 것으로 BOOP나 NSIP등이 포함되었을 가능성이 많고 순수한 UIP만을 대상으로 한 보고는 없는 상태이다. 이에 연구자들은 수술적 폐생검 검사로 확진된 UIP환자들의 생존기간 및 임상경과를 증상(C)-방사선학적 소견(R)-생리학적 검사결과(P)를 종합한 지표인 CRP score를 이용하여 분석하고, 또한 진단시의 임상적 소견들과 치료후의 경과를 비교 분석하여 사망과 연관된 예후를 예측할 수 있는 지표를 찾고자 본 연구를 시행하였다.

Table 3. Radiologic(HRCT) component of total CRP score

Score	Degree
Alveolar score : Ground Glass (GG)score	
0 :	No alveolar disease
1 :	GG opacity involving <5% of the lobe (minimal but not normal)
2 :	GG opacity involving up to 25% of the lobe
3 :	GG opacity involving 25-49% of the lobe
4 :	GG opacity involving 50-75% of the lobe
5 :	GG opacity involving > 75% of the lobe
Interstitial score : Honeycombing (HC) score	
0 :	No interstitial disease
1 :	Interlobular septal thickening : no discrete HC
2 :	HC (+/- septal thickening) involving up to 25% of the lobe
3 :	HC (+/- septal thickening) involving 25-49% of the lobe
4 :	HC (+/- septal thickening) involving 50-75% of the lobe
5 :	HC (+/- septal thickening) involving >75% of the lobe

(Adapted from the reference 24.)

대상 및 방법

1) 대 상

1989년 3월부터 1999년 8월까지 개흉 또는 흉강경을 통한 수술적 폐생검검사로 UIP가 증명되었던 72명(서울중앙병원 68례, 서울 백병원 4례, 연령 58.2 ± 11.6 세, 남 : 여 = 45 : 27, 관찰기간 중앙값 : 18.1개월(0.7-103.6개월)을 대상으로 하였다(Table 1). 병리학적 진단은 환자들의 폐생검검사 조직표본을 교토대학에서 재검토하여 UIP로 의견이 일치된 경우로 하였다. UIP는 1)간질성 폐질환의 다른 원인이 없으면서 임상적으로 흡기말 수포음(velcro rale)이 양쪽 폐 하부에서 청진되고 흉부 X-선 검사 및 고해상도 CT (HRCT)검사상 UIP에 합당한 소견이 관찰되고 2)개흉 또는 흉강경을 통한 폐생검검사상 병변의 분포가 균일하지 않고 정상적인 폐조직과 병변이 함께 나타나는(patchy) 양상과 함께 병변 자체도 같은 폐엽에서 초기 염증소견과 말기의 섬유화 현상이 동시에

췌여서 관찰되는 경우(temporal heterogeneity)²⁰⁻²²에 UIP로 진단하였고 3)교원성 폐질환이나 악성 종양이 동반된 경우는 제외하였다.

2) CRP 점수 체계

Waters²³, Gay²⁴ 등이 제안한 CRP체계를 조정하여 진단시의 호흡곤란의 정도, 흉부고해상도단층촬영(high resolution computed tomography : HRCT), 폐기능검사소견, 및 동맥혈 가스검사소견을 종합하여 전체CRP점수를 계산하였고 환자의 예후와 비교분석하였다. Waters등과 Gay등은 전체점수를 100점으로 하고 경과 관찰 시 10점의 차이를 기준으로 안정군, 호전군, 및 악화군을 나누었으나 본 연구에서는 추적 관찰 시 운동폐기능검사가 누락된 레가 많아 이를 생리학적점수에서 제외하여 분석하여 전체 점수는 100점에서 70점이 되었다. 경과 관찰시의 변화도 7점 차이를 기준으로 호전군, 안정군, 및 악화군으로 나누었다.

Table 4. Physiologic component of total CRP score

Item	Points	Item	Points
Spirometry			
FVC*		DLco *	
≥80	0	80	0
75-79	1	70-79	1
70-74	2	60-69	2
65-69	3	50-59	3
60-64	5	40-49	4
55-59	7	<40	5
50-54	9		
<50	12	Resting Gas exchange	
FEV ₁ *		AaDO ₂ (mm Hg)	
≥80	0	≤10	0
70-79	1	11-15	2
60-69	2	16-20	4
<60	3	21-25	6
TLC *		26-30	8
90	0	>30	10
85-89	2		
75-84	4		
65-74	6		
60-64	8		
<60	10		

* : percentage of predicted value (Modified from the reference 23.)

증상점수(C) :

호흡곤란의 정도를 문진을 통하여 조사하여 최저 0점에서 최고 20점까지 점수화하였다(Table 2).

방사선허점수(R) :

HRCT상 각 엽 별로 봉와양소견 (honeycombing: HC 0-5점)과, 젖빛유리양소견(ground glass : GG 0-5점)을 방사선과전문의가 점수화하였고^{23,24} 각 엽의 점수를 종합하여 평균을 구하여 방사선허점수로 하였다(Table 3).

생리적검사점수(P) :

폐기능 검사 중 FVC 1-12점, FEV₁ 0-3점, TLC 1

-10점, D_{Lco} 0-5점, 으로 점수화하였고 폐기능 검사는 3번 실시하여 그 중 최고치를 채택하였다. 폐기능 검사는 미국 Sensor Medic사의 폐기능검사기 2200과 6200기종을 사용하였고, 추정 정상치는 Morris의 공식²⁵을 사용하였다. 폐기능 검사와 AaDO₂ (0-10점)를 종합하여 생리적검사점수로 하였다(Table 4).

증상점수(C), 방사선허점수(R)와 생리적검사점수(P)를 합하여 전체 CRP 점수를 구하였고, 경과 관찰시 CRP점수가 10점 이상 증가하면 악화군, CRP 점수변화가 10점 이내일 경우 안정군, CRP 점수가 10점 이상 감소 시에는 호전군으로 분류하였다.

Table 5. Cause of deaths in UIP patients

Cause	Number (N=14)
Respiratory failure due to disease progression	9 (64.3%)
Pneumonia	3 (21.4%)
CMV pneumonia	1 (7.1%)
Pneumonia after open lung biopsy	1 (7.1%)
Lung abscess with UPI progression	1 (7.1%)
Sepsis due to cellulitis	1 (7.1%)

3) 기관지폐포세척액검사

기관지폐포세척액검사는 고식적인 방법으로 50ml씩 5회 실시하여 총 세포 수 및 세포분획 감별산출을 하였다.

4) 분석방법

폐생검 전 2주 이내의 총 CRP점수, BAL액 소견, BAL액내 폐포대식세포의 세포간-접착분자(ICAM-1)발현도 및 혈청내 가용성 세포간-접착분자(sICAM-1) 농도를 조사하여 이들과 사망과 연관된 예후와의 관계를 전향적인 방법에 의하여 분석하였다. 폐생검검사에 의한 진단 후 1년째 생존군과 단기사망군(1년내 사망)간의 진단시의 예후 인자를 비교 분석하였고 전체CRP 점수를 추적 조사하여 안정 및 호전군과 악화 및 사망군사이의 경과를 분석하였다. 진단 후 3년째 생존여부를 조사하여 장기 생존군과 단기 사망군 사이의 진단시 예후 인자를 비교 분석하였다.

5) 통계방법

각 측정치는 평균±표준편차로 표시하였고 범주형 데이터들은 Chi-제곱검정과 Fisher's exact test를 실시하였고, 연속형 데이터들은 독립표본 t검정을 실시하였고 비모수적 검정에는 Mann-Whitney 검정을 실시하였다. 생존군과 사망군의 진단시의 초기 인자들

은 Receiver operation curve(ROC) 곡선을 그리고 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)가 가장 높아지는 점에서 구간을 나누어 두 구간을 비교 분석하였다. 생존률과 생존기간은 Kaplan-Meier분석에 의하여 비교하였고, 두 구간 생존기간의 비교 분석은 로그순위(log rank)법에 의하여 실시하였다. 다변수 분석은 Cox 회귀분석에 의하여 실시하였다. P값은 0.05미만인 경우에 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 임상경과 및 치료과정

대상환자들(UIP)의 1년 누적생존률은 78.3%, 2년 누적생존률은 64.1%, 3년 누적생존률은 58.1%, 4년 누적 생존율은 49.5%였고, 생존기간 중앙값은 42.5개월이었다. 대상군중 3년이상 생존자는 14명, 5년이상 생존자는 5명이었다. 질병 경과 중 사망하였거나 6개월이상 추적 관찰한 60례중 24례가 사망하였고(40.0%, 생존기간: 0.7-42.5개월), 1례(1.7%)는 급속악화 경과를 취하였으나 생존하였고, 2례(3.3%)는 서서히 악화되었으나 생존하였으며, 28례(46.7%)는 안정상태, 5례(8.3%)에서는 호전되었다. 급속악화를 보였던 11례(15.3%) 중 10례가 사망(90.9%)하였고 급속악화과정을 보이지 않은 61례(84.7%)중 14례(20.3%)가 사망하였다. 치료는 12례(16.7%)는 스테로이드 단독치료를 받았고 40례(55.6%)는 스테로이드와 cyclophosphamide 병합

Table 6. Prognostic factors for the short-term (one year) follow-up.

	Survival (N=46)	Death (N=14)	p-value
Age	58.5 ± 11.8	62.6 ± 9.9	0.244
Sex (M:F)	30 : 16	8 : 6	0.583
Smoking (Sm : Ex : Non)	17 : 11 : 18	6 : 6 : 2	0.144
Duration of Sx (month)	12.8 ± 17.1	11.8 ± 12.8	0.847
Total CRP score	16.6 ± 9.7	28.6 ± 8.3	0.001
Clinical score	5.7 ± 3.9	8.4 ± 2.1	0.013
Physiologic score	8.1 ± 7.3	16.1 ± 7.5	0.002
FVC (%)	75.9 ± 18.1	60.0 ± 11.8	0.003
FEV ₁ (%)	85.3 ± 19.2	74.8 ± 16.38	0.072
TLC (%)	89.6 ± 20.3	85.4 ± 23.3	N.S.
D _{LCO} (%)	62.2 ± 20.7	47.8 ± 18.0	0.031
AaDO ₂ (mm Hg)	5.8 ± 21.8	22.7 ± 23.2	0.020
Radiologic score	3.8 ± 1.3	4.0 ± 1.3	N.S.
HC score	1.9 ± 0.8	1.8 ± 0.7	N.S.
GG score	1.9 ± 0.8	2.2 ± 1.0	N.S.
BAL findings			
Total Cell, x10/ml	3.2 ± 0.2	3.4 ± 0.2	N.S.
AM** (%)	71.0 ± 15.3	70.4 ± 3.8	N.S.
Neutrophil (%)	7.2 ± 6.4	4.8 ± 2.2	N.S.
Lymphocyte (%)	18.4 ± 13.1	22.1 ± 14.4	N.S.
Eosinophil (%)	3.8 ± 7.7	2.9 ± 2.8	N.S.
T4/T8 ratio	2.2 ± 2.3	2.4 ± 1.0	N.S.

● : percentage of predicted value ● AM : alveolar macrophage ● N.S. : not significant

치료를, 7례(9.7%)는 초기에는 스테로이드와 cyclophosphamide, 후기에는 steroid와 azathiopurine 치료를 받았고, 8례(11.1%)는 아무 치료도 받지 않았다. 치료방법에 따른 예후의 차이는 관찰할 수 없었다. 전체 사망군 24례 중 사망원인이 확인된 14례를 분석하면 UIP진행에 의한 호흡부전이 9례(64.3%), 폐감염증이 4례 (28.5% : UIP진행에 동반된 폐농양 1례, 폐생검 후 병발한 폐렴 1례 포함), 봉소염(cellulitis)에 의한 패혈증 1례(7.1%)였다(Table 5).

2. 예후 인자 분석

1) 단기(1년) 예후인자

일년 이내에 사망한 단기 사망군(14명)만을 분리하

여 1년이상 생존군(46명)과 비교하였을 때 단기 사망군에서 진단 당시의 총CRP점수와 임상점수, FVC, D_{LCO}, AaDO₂가 유의하게 높았다(Table 6). 그러나 연령, 성별, 호흡곤란 증상의 기간, TLC, FEV₁, 방사선허점수와 BAL액소견 등은 유의한 차이가 없었다(Table 6). 1년 후 경과를 CRP score의 변화로 분석한 결과 호전군(10.0%)과 안정군(51.7%)이(이후 안정군으로 통칭) 61.7%의 비중을 차지하였고 악화군(15.0%) 및 사망군(23.3%)이(이후 악화군으로 통칭) 38.3%이었다. 안정군은 악화군에 비하여 연령(55.0 ± 11.5 vs. 63.6 ± 9.6)과 흡연률(흡연자 : 전 흡연자 : 비흡연자 비, 11 : 8 : 18 vs. 12 : 9 : 2), 진단 당시의 총CRP 점수(5.5 ± 4.1 vs. 7.6 ± 2.3)가 유의하게 낮았다. CRP 점수 중에서는

Table 7. Multi variate analysis of prognostic factors by cox regression analysis

	Hazard Ratio	95 % CI	p-value
Age	1.06	0.98-1.15	0.147
Sex (Male/Female)	3.53	0.75-16.53	0.110
Clinical score	1.07	0.88-1.29	0.510
FVC	1.01	0.97-1.06	0.140
D _{LCO} (≥ 60 %)	4.56	2.30-16.04	0.023
AaDO ₂	1.04	0.98-1.09	0.198

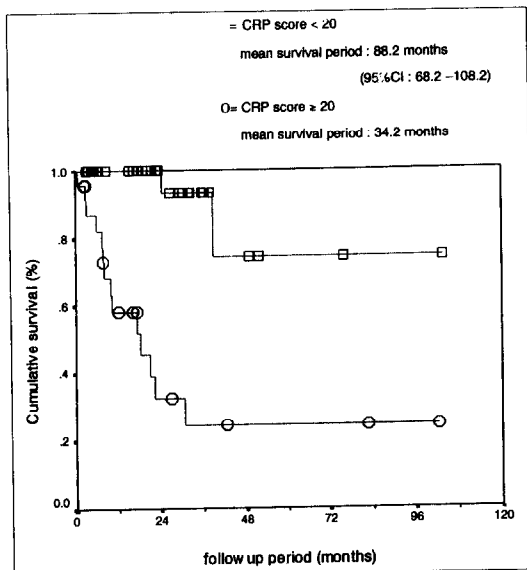


Fig. 1. Kaplan-Meier survival analysis according to total CRP score.

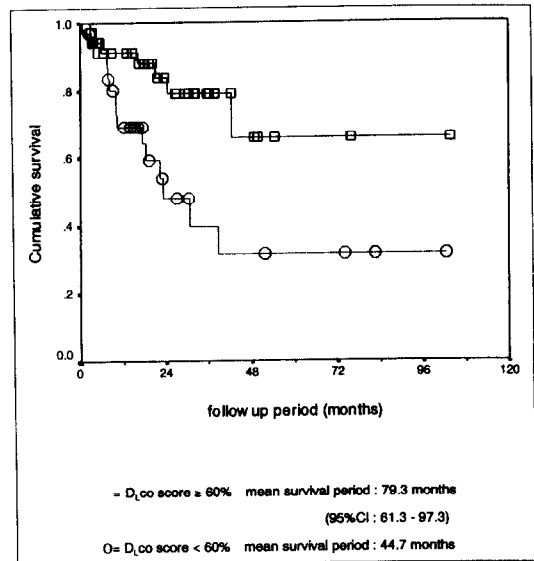


Fig. 2. Kaplan-Meier survival analysis according to the diffusion capacity.

증상점수와 AaDO₂, FVC가 차이가 있었고, D_{LCO}도 낮은 경향을 보였다.

2) 장기 예후 (3년)

3년이상 장기 생존군(14명)과 3년내 사망군(22명)의 진단 시 예후 인자 분석 시 총CRP점수는 장기 생존군(12.2 ± 6.7 점)이 사망군(28.7 ± 7.9 점)에 비하여 낮았으며, 이것도 증상점수(2.9 ± 3.0 vs. 14.0 ± 8.5)와 생리적점사점수(6.7 ± 5.7 vs. 15.7 ± 7.1 점)의 차이에 기인하였다. 장기 생존군에서 폐기능

(FVC : $76.6 \pm 15.3\%$, FEV₁: $88.1 \pm 15.0\%$, D_{LCO}: $66.4 \pm 15.2\%$)이 사망군(FVC: $60.0 \pm 11.8\%$, FEV₁: $75.0 \pm 15.2\%$, D_{LCO}: $48.8 \pm 16.4\%$)보다 높았고, AaDO₂ (7.9 ± 13.5 vs. 22.5 ± 19.2 mmHg)도 유의하게 높았다. 연령, 방사선허점수, TLC, 및 기관지폐포세척액 소견도 유의한 차이가 없었다.

3) 예후 인자에 따른 생존기간 분석

진단시 총CRP점수가 20점 미만군은 평균 생존기간이 88.2개월로 총CRP점수가 20점 이상군의 34.2개

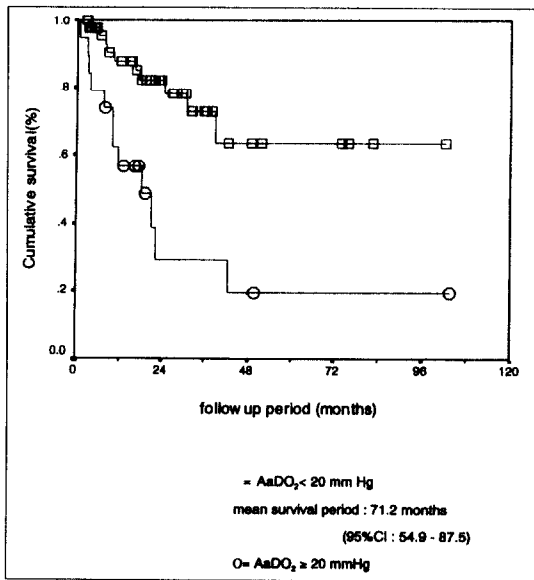


Fig. 3. Kaplan-Meier survival analysis according to $AaDO_2$

월에 비해 유의하게 길었다(Fig. 1). 역시 증상점수가 6점 미만인 군은 평균 생존기간이 84.0개월로 증상점수 6점 이상군의 41.7개월보다 길었고, 생리적 점수도 15점 미만인 군이(74.1개월) 15점 이상인 군(36.5개월)보다 오래 생존하였다. FVC가 70% 이상인 군에서(평균 생존기간 75.3개월) 70% 미만인 군(44.1개월)보다, 또한 D_{LCO} 가 60% 이상인 군(평균 생존기간 79.3개월)에서 60% 미만군(44.7개월)보다 생존기간이 길었다(Fig. 2). $AaDO_2$ 는 20 mmHg 이상인 군은 평균생존기간이 71.2개월로 20 mmHg 미만군(34.9개월)에 비해 유의하게 길었다(Fig. 3).

4) 예후인자들의 다변수 분석

Kaplan Meyer 분석을 이용한 단변수 분석 상에서 생존과 연관이 있는 인자로 나타난 FVC, D_{LCO} ($\geq 60\%$), $AaDO_2$, 증상점수, 연령, 및 성별에 대하여 Cox regression 분석을 시행한 결과, D_{LCO} ($\geq 60\%$)만이 UIP 사망의 독립적인 예측인자로 확인되었다(Table 5).

고 찰

본 연구의 결과 UIP환자들의 3년 누적생존률은 58.1%, 생존기간 중앙값은 42.5개월이었고, 경과를 급속 악화를 보인 환자들에서부터 장기 생존 환자까지 다양하였으며, 진단당시의 D_{LCO} 치가 예후와 관련된 독립적인 인자로 추정되었다. 지금까지 특발성 폐섬유화증(IPF) 환자들의 생존기간은 3-6년^{2,5-7,22}, 또는 대략 50%의 환자들이 5년 이내에 사망한다고 보고되었으나 이들 중에는 순수한 UIP만이 아니라 BOOP이나 NSIP 환자들이 다수 포함되었을 가능성이 많기 때문에 UIP만의 생존기간은 이전의 보고들보다는 짧을 것으로 예상이 되며 최근 Bjoraker 등²²은 63명의 UIP환자군에서 생존기간 중앙값을 2.8년이라고 보고하였다. 본 연구의 대상환자들에서는 UIP의 생존기간 중앙값이 42.5개월로 Bjoraker 보다는 길게 나타났는데 이는 폐생검이 시행된 UIP 환자만을 대상으로 하여 70세 이상의 고령층이나 환자의 상태가 중하여 폐생검이 시행되지 못하였던 환자들이 제외되어 평균 생존기간이 예상보다 올라갔을 가능성도 있다. 또한 본 연구의 UIP 환자군은 평균 연령이 58.2 ± 11.6 세로 Bjoraker 등²²이 보고한 UIP환자들보다(65 ± 9.1 세) 젊었고, 호흡곤란 증상의 이환기간도 12.9 ± 15.2 개월로 Bjoraker의 환자들보다(19 ± 27 개월) 짧아서 비교적 발병초기의 환자들이 많이 포함되어 생존기간이 길게 나왔을 가능성도 있다.

그러나 UIP환자들의 경과를 다양하기 때문에 진단 시 그 환자의 예후를 예측할 수 있는 지표를 찾는 것이 매우 중요하나 특발성 폐섬유화증의 예후 인자에 관하여는 많은 이견이 있어 왔다. 폐기능 검사치^{2,7,16,18,19}, HRCT와 병리조직 검사상 섬유화 정도²⁴, 임상적 소견으로는 남성이거나^{2,16}, 흡연자, 진단 시 호흡곤란의 정도^{2,17}, 또는 초기 면역억제 치료에 반응도^{17,24}, BAL액에서의 임파구 증가¹⁴⁻¹⁶ 등과 예후가 관련이 있다는 보고도 있었다. 그러나 이들 보고들에서는 특발성 섬유화증보다 예후가 좋은 것이 최근에 알려진 교원성 폐질환 환자들을²⁸⁻²⁹ 포함하여 분석한 경우도 있었고, 또한 거의 모든 보고가 대상환자 약 1000중

례들 중 38% 정도만이 폐생검을 시행하였을 정도로²⁰ 진단시 개흉 또는 흉강경을 통한 폐생검을 하지 않은 증례들을 많이 포함하여 DIP나 BOOP, NSIP를 UIP와^{20, 21} 분리하지 않고 전체를 대상으로 예후를 분석하였기 때문에 최근의 분류에 의한 순수한 UIP만의 예후 인자에 대한 보고는 없는 상태이다. 본 연구에서는 모든 대상군에서 수술적 폐생검을 하였을 뿐 아니라, 수술적 폐생검의 조직학적 소견을 이 분야에 전문인 병리학자가 재검토하여 최근의 병리학적 분류에 의하여 UIP로 확진된 환자들만을 대상으로 하여 예후인자를 분석하였다. 또한 UIP내에서도 임상양상, 치료에 대한 반응도가 환자들간에 차이를 보이며 자연경과도 다양한 경과를 보일 수 있기 때문에 환자들의 임상 경과를 객관화하기 위하여 Waters등²³과 Gay등²⁴이 사용한 CRP 점수체계를 수정 사용하여 분석하였다. 본 연구의 대산환자들에서는 23.3%가 1년 이내 사망하였으나, 58.1%가 3년간 생존하였고, 4년간 생존한 사람도 49.5%였기 때문에, 장기 안정군과 단기사망군의 특징을 알아보고, 이에 의하여 UIP의 예후와 연관된 진단시의 인자를 찾기 위하여 1년 및 3년 후의 사망과 관련된 예후인자들을 분석하여 보았다. 본 연구에서도 단기(일년) 예후는 연령과 흡연률, 진단 당시의 총 CRP 점수(AaDO₂, FVC와 D_{lco}포함한 생리학점수)가 유의한 관계를 보였으나, 장기 예후는 생리학점수를 포함한 총CRP점수만이 유의한 연관성을 보였다. 폐기능 검사항목들 중에서는 FVC, D_{lco}가 생존기간과 연관이 있었고 TLC는 연관관계를 찾을 수 없었는데 이는 대상군의 초기 폐기능검사 상 FVC와 D_{lco}는 심하게 저하되어 있었던 반면 TLC는 감소가 심하지 않았기 때문으로 추측된다. 그러나 다변수 분석에서는 단변수 분석 상에서 생존과 연관이 있는 것으로 나타난 여러 인자들 중에서 D_{lco} ($\geq 60\%$)만이 독립적인 예측인자로 확인되었다. 이같이 본 연구에서는 폐기능검사치가 예후와 가장 유의한 연관성을 보이는 것으로 나타났으나, 예후인자로서의 폐기능검사에 대해서는 그동안 많은 이견이 있었다. 앞에서 언급한 대로 D_{lco} 저하^{7, 19}, TLC 혹은 FVC 저하¹⁸, 및 FEV₁/FVC 비율이 높을 경우¹⁶

경과가 나쁘다는 보고가 있는 반면 폐기능이 생존기간에 중요한 영향은 없다는 보고도² 있었다. 또한 Hanson³⁰은 1년간의 치료 후 FVC와 D_{lco}의 변화를 생존기간을 예측할 수 있는 인자로 제시하였고, Erbes등¹⁸은 TLC와 FVC가 특발성 폐섬유화증의 예후를 예측할 수 있는 인자이고 가스교환의 지표인 AaDO₂, D_{lco}는 유의한 인자가 될 수 없다고 보고하여 이견을 보였다. 이같이 다양한 결과가 나타난 이유는 대상 환자들의 분포가 다르기 때문일 것으로 추정된다. 즉 대부분의 보고가 수술적 폐생검으로 진단된 환자들만을 대상으로 한 것이 아니므로 환자들 중 순수한 UIP만이 아니고 다른 유형의 I.I.P.가 포함되었을 가능성이 많고, 또 같은 IPF환자이더라도 중증도-또는 질병의 이환기간, 즉 비교적 경한 초기의 환자와 말기 환자들의 분포가 보고자들마다 다른 것이 결과에 영향을 미쳤을 가능성도 있다. 본 연구의 대상 환자들은 중증 환자들도 많았으나 증상은 그리 심하지 않고 방사선 검사상 이상소견이 심하여 진단하게 된 경한 환자도 포함되어 모든 정도의UIP 환자들에서의 경과를 잘 반영하였다고 간주되었다.

폐기능검사 이외에 근래에는 HRCT가 많이 사용됨에 따라 Gey등은 HRCT상의 섬유화 점수와 병리조직학적검사상의 섬유화 정도가 폐기능 검사보다 예후측정에 더 중요한 인자라고 보고하였다²⁴. 그러나 본 연구의 결과로는 HRCT 상의 소견은 예후를 예측하는데 도움을 줄 수 없는 것으로 나타났는데, 이는 Waters등의 CRP score system이 폐기능검사를 포함한 생리학점 검사소견의 비중이 방사선학적 소견보다 훨씬 크게 책정이 되어 폐기능이 예후의 중요인자로 강조된 반면, 방사선학적 소견의 비중은 상대적으로 과소평가되어 각 군간의 격차도 작아져서 예후와 연관관계를 보여주지 못하였을 가능성도 있다. 그러나 방사선학적 정도의 판정은 객관화되기가 매우 힘들기 때문에 높은 점수를 주기 힘들고, 최근의 폐섬유증환자들의 경과를 모두 같은 CRP system을 사용하기 때문에 외국의 보고와 비교하기 위해서 같은 방법을 사용하였다. 결론적으로 진단 당시의 CRP 점수, 즉 질병의 중증도와 생존기간이 관계가 있었으며, 임상

소견들 중에서는 진단 당시의 폐확산능이 예후를 예측할 수 있는 지표로 추정되었다.

요 약

연구배경 :

통상성 간질성 폐섬유증(usual interstitial pneumonia : UIP)은 특발성 간질성 폐렴(Idiopathic interstitial pneumonia : I.I.P)의 한 형태로서 생존기간 중앙값이 약 3-5년 정도로 보고되는 치명적인 질환으로 알려져 있으나, 최근 분류된 BOOP이나 NSIP 등을 제외한 순수한 UIP 환자들만을 대상으로 임상경과나 예후에 대한 연구는 외국에서도 극소수이고, 국내에서는 보고된 바가 없다. 이에 연구자들은 수술적 폐생검 검사로 확진된 UIP 환자들의 임상경과와 예후의 예측 지표를 찾고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

1989년 3월부터 1999년 8월까지 서울중앙병원에서 개흉 또는 흉강경을 통한 폐생검검사로 UIP로 진단된 72명(연령 58.2 ± 11.6 세, 남:여 = 45:27, 관찰기간 중앙값: 18.1개월(0.7-103.6개월))을 대상으로 하였다. 진단시의 임상증상과 흉부고해상도단층촬영, 폐기능검사, 동맥혈 가스검사 등을 증상점수(C) (1-20점), 방사선학점수(R) (봉와양 소견: 0-5점, 젖빛유리양 소견: 0-5점) 및 생리적검사점수(P) (FVC 1-12점, FEV₁ 0-3점, TLC 1-10점, D_{LCO} 0-5점, AaDO₂ 0-10점)로 수치화하여 CRP점수를 계산하였다. 임상경과와 진단시의 CRP점수, 기관지폐포세척액검사 등을 비교 분석하여 예후의 예측지표를 검색하였다.

결 과 :

1) 대상 UIP환자들의 1년 누적생존률은 78.3%, 3년 누적생존률은 58.1%였고, 생존기간 중앙값은 42.5개월이었다.

2) 단기(1년)예후: 단기 사망군(14명)은 생존군(46명)에 비하여 전체CRP점수(28.6 ± 8.3 vs. 16.6 ± 9.7)가 높았으며, 이는 주로 증상점수(8.4 ± 2.1 vs. 5.7 ± 3.9)와 FVC, D_{LCO}, AaDO₂를 포함하는 생

리적검사점수(16.1 ± 7.5 vs. 8.1 ± 7.3)의 차이에 기인하였다. 또한 호전 혹은 안정군(61.7%)과 악화군 및 사망군(38.3%) 사이에는 연령과 흡연률, 진단당시의 CRP점수(증상점수, FVC, AaDO₂, D_{LCO})가 유의한 차이가 있었다. 그러나 방사선학점수, TLC 및 기관지폐포세척액소견 등은 유의한 차이가 없었다.

2) 장기(3년) 예후: 장기생존군(14명)은 사망군(22명)에 비하여 역시 진단시 총CRP점수(12.2 ± 6.7 vs. 28.7 ± 7.9)와 증상점수, FVC, D_{LCO}, AaDO₂)가 차이가 있었다.

3) 생존기간분석에서도 총 CRP점수와 증상점수, AaDO₂, FVC, D_{LCO}가 생존기간과 유의한 상관관계를 보였다.

4) Cox 회기분석을 이용한 다변수 분석에서는 D_{LCO} ($\geq 60\%$: Hazard ratio: 4.56, 95% CI: 2.30-16.04)만이 UIP환자 사망의 독립적인 예측인자로 나타났다.

결 론 :

이상의 결과는 UIP진단시의 DLCO는 UIP환자의 예후를 예측할 수 있는 임상적 지표임을 시사하였다.

참 고 문 헌

1. Crystal RG, Fulmer JD, Robertz WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY. Idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med 1976;85:769-88.
2. Turner-Warwick M, Barrow B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. Thorax 1980;35:71-90.
3. Raghu G. 1987. Idiopathic pulmonary fibrosis: a rational clinical approach. Chest 1987;92: 148-54.
4. Cherniak RM, Crystal RG, Kalica AR. Currents concepts in idiopathic pulmonary fibrosis: a road map for the future. Am Rev Respir Dis. 1991; 143:680-3.
5. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGer-

- ald MX, Gupta RG. 1978. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Eng J Med* 1978;298: 801-9.
6. Turner-Warwick M, Barrow B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis : response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980;35:593-9.
7. Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, Kohola O, Valle M. Prognosis of Cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983;38:349-55.
8. Liebow AA, Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog. Respir Res.*8:1-31.
9. Katzenstein A-LA, Idiopathic interstitial pneumonia : classificaton and diagnosis. *Monogr pathol* 1993;36:1-31.
10. Epier GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington GB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152-8.
11. Katzenstein A-LA, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia : a clinicopathological, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:256-67
12. Katzenstein A-LA, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis : histologic patterns and clinical sinificance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:136-47
13. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis : Diagnosis and treatment. International Consensus statement. *Am J respir Crit Care Med* 2000, 161:646-64.
14. Watters LC, Schwarz MJ, Cherniack RM, Waldron JA, Dunn TL, Stanford RE. Idiopathic plmonary fibrosis : pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:696-704.
15. Rudd M, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis : relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:1-8.
16. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, et al 1994. Determinants of survival in IPF *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:450-4.
17. Schwartz DA, Van Fossen DS, David CS, Helmers RA, Dayton CS, Burmeister LF, et al. Determinants of progression in IPF. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:444-9.
18. Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1997;111:51-57.
19. Jezek V, Fucik J, Michaljanic A, Jezkova L. The prognostic significance of functional tests in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Bull Europ Physiopath Resp.* 1980;16:711-20.
20. Katzenstein A-LA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301-15.
21. Ryu JH Colby TV Hartman TE 1998 Idiopathic pulmonary fibrosis : Current concepts. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1085-101.
22. 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.
23. 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 pulmoanry fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 13:97-103.
24. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GE, 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.
25. Morris JF. Spirometry in the evaluation of pulmonary function. *Medical Progress. West J Med* 1976;125:110-1.
26. Primack SL, Hartman TE, Hansell DM, Muller NL. End-stage lung disease : CT findings in 61 patients. *Radiology* 1993;189:681-6.
27. Meier-Sydow JS, Weiss M, Buhl R, Rust M, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis : current clinical concepts and challenges in management. *Semin Respir Crit Care Med* 1994;15:77-96.
28. Papiris SA, Vachoyiannopoulos PG, Maniati MA, Karakostas KX, Constantopoulos SH, Moutsopoulos HH. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary fibrosis in diffuse systemic sclerosis : two fibroses with different prognoses. *Respiration* 1997;64(1):81-5.
29. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MS, Black CM, Newman-Taylor AJ, du Bois RM. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1583-90.
30. Hansel D, Winterbauer RH, Kirtland SH, We Rae. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. 1995;108:305-10.
-