

□ 원 저 □

급성 간질성 폐렴에서 조기 부신피질호르몬 치료의 효과

단국대학교 의과대학 호흡기내과, 병리과*

이계영, 지영구, 김윤섭, 명나혜*, 박재석

= Abstract =

Efficacy of Early Steroid Therapy in Acute Interstitial Pneumonia

Kye Young Lee, M.D., Young Koo Jee, M.D., Youn Seup Kim, M.D.,
Na Hye Myong, M.D.*, Jae Seuk Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Pathology, Dankook University, College of Medicine, Chonan, Korea*

Background : Steroid therapy has been shown to improve the clinical outcome in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients with histological evidence of fibroproliferation in the lung tissue and no identifiable source of infection. Because the histopathological features of acute interstitial pneumonia (AIP) are identical with that of ARDS, early steroid therapy was used in AIP patients who had histological evidence of fibroproliferation in the lung tissue and no identifiable source of infection. We analyzed seven years of our experience to evaluate the efficacy of early steroid therapy in AIP.

Methods : A retrospective review was performed on AIP patients who received steroid therapy within 7 days of mechanical ventilatory support in Dankook University Hospital between May 1995 and May 2002. AIP was diagnosed clinically by ARDS without a known cause of the etiology and pathologically by a lung biopsy showing a fibroproliferative stage of diffuse alveolar damage. The clinical response and physiologic parameters were evaluated during steroid therapy.

Results : Five AIP patients received intravenous methylprednisolone ($1-2 \text{ mg/kg}$ every 6 hours) after 0.6 ± 1.7 days of mechanical ventilatory support. Lung biopsies were performed after 1.8 ± 1.4 days of mechanical ventilatory support. Four patients (80%) survived and were extubated after 2.8 ± 0.4 days of steroid therapy with

*이 연구는 2000학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.

Address for correspondence :

Jae Seuk Park, M.D. & Ph.D.

Division of Pulmonary Medicine Dankook University Medical Center

16-5 Anseo-dong, Chonan, 330-715, Korea

Phone : 82-041-550-3055 Fax : 041-556-3256 E-mail : jspark@anseo.dankook.ac.kr

improvement in the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio (127.4 ± 10.0 at day 0 to 223.8 ± 37.6 at day 7) by steroid therapy. However, one patient (20%) died of respiratory failure after 15 days of steroid therapy.

Conclusion : Early steroid therapy appears to be beneficial in AIP patients without evidence of infection. However, as our study group was too small, further large scale studies to define the effectiveness of steroids are required. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 519-528)

Key words : Acute interstitial pneumonia, Steroid, Fibroproliferation

서 론

급성 간질성폐렴(acute interstitial pneumonia, AIP)은 임상적으로 뚜렷한 원인 없이 수일에서 수주에 걸쳐 급속히 호흡부전으로 진행되는 드문 간질성 폐질환으로 Hamman-Rich syndrome으로 불리기도 한다^{1,2}. AIP의 병리소견을 보면 초기에는 폐포내 삼출액과 특징적인 유리질막(hyaline membrane)이 관찰되다가(exudative phase) 시간이 경과하면 유리질막과 삼출액이 흡수되고 제 II형 폐상피세포들과 섬유모세포(fibroblast)들이 증식하게 되는데(fibroproliferative phase) 이러한 소견은 급성 호흡부전증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)에서 관찰되는 미만성 폐포손상(diffuse alveolar damage)의 소견과 일치하므로 ARDS 중에서 원인을 찾을 수 없는 경우 AIP라고 부르기도 한다(idiopathic ARDS)³. 그러나, 대부분의 AIP 환자들에서 바이러스성 상기도 감염과 같은 전구 증상(prodromal symptom)을 보이므로, 현재 사용할 수 있는 검사방법으로는 원인을 밝힐 수 없는 바이러스 감염과 같은 손상에 대한 폐의 면역학적 반응이 AIP의 발생 기전에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다³. AIP는 3개월 사망률이 70% 이상으로 예후가 불량한 질환이지만⁴, 아직까지 효과적인 치료 방법이 알려져 있지 않으며 대부분 보존적인 치료에 의존하고 있는 실정이다.

부신피질호르몬은 대표적인 염증 및 섬유화 억제 물질로서 널리 사용되고 있다⁵. 그러나 초기 ARDS 환자들을 대상으로 한 대규모의 전향적 임상시험에서 부

신피질호르몬치료가 환자들의 생존율을 증가시키지 못하였다^{6,7}. 그 이유로는 부신피질호르몬이 광범위한 면역억제제로 감염균에 대한 숙주의 방어기전을 저하시키므로 감염병이 동반된 질환에서는 감염병을 악화시킬 수 있는데, 이들 임상시험에서는^{6,7} 많은 환자들 이 세균성 폐렴을 포함한 감염성 질환을 동반하고 있어서 부신피질호르몬의 염증 및 섬유화 억제효과가 상쇄된 것으로 설명되고 있다⁸. 이러한 설명은 최근 ARDS 환자 중에서 활동성의 감염의 증거가 없고, 폐 조직소견 상 섬유증식의 소견을 보이는 선택된 환자들에게 부신피질호르몬을 투여하였을 때 환자들의 사망률이 낮아지고 생리학적인 지표들이 뚜렷하게 호전되었다는 연구결과들에 의해 뒷받침되고 있다^{8,9}.

진행성의 섬유증식과 이로 인한 폐섬유화증은 AIP의 주 사망원인이다. 폐섬유화증은 직접 호흡부전을 일으키기도 하지만 간접적으로 호흡부전 치료를 위해 장기간 기계호흡이 필요함에 따라 기흉, 폐렴과 같은 합병증을 일으켜 사망률을 증가시키기도 한다³. 그러므로 AIP에서 섬유증식이 폐섬유화로 진행되는 것을 차단하기 위해 부신피질호르몬이 AIP의 치료에 경험적으로 사용되어 왔다³. 그러나, AIP 환자들에서 부신피질호르몬의 치료성적을 분석한 몇몇 연구에 따르면 부신피질호르몬이 AIP 환자들의 생존율을 증가시키지 못하였다^{3,4}. 그러나 이들 연구의 대상환자들 중에서 많은 환자들 이 장기간 인공호흡치료를 받는 환자들에서 관찰되는 기흉, 기관지흉막루(bronchopleural fistula), 폐렴과 같은 합병증을 동반하고 있었으며, 폐조직 검사에서 후기 섬유화기(late fibrotic stage)의 소견을 보인 경우가 많았다³. 그러므로 광범

위한 섬유화가 진행된 후에는 부신피질호르몬의 섬유증식억제 효과가 떨어진다는 사실과^{10,11}, 부신피질호르몬 치료대상 환자 중에서 감염성 질환을 동반한 환자 수가 많이 포함된 것을 고려하면 이들 환자에서 부신피질호르몬의 치료실패는 놀라운 일은 아니다. 그러므로 AIP 환자에 대한 부신피질호르몬의 치료 효과는 감염증을 동반하지 않고, 광범위한 폐섬유화로 진행하기 전인 섬유증식기에 가장 클 것으로 생각된다. 이에 저자들은 감염병을 동반하지 않은 AIP 환자들 중에서 폐조직검사상 섬유증식 소견을 보이는 시기에 부신피질호르몬을 투여한 환자들의 임상양상과 치료 성적을 살펴봄으로써 AIP 환자들에 대한 조기 부신피질호르몬 치료의 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

저자들은 1995년 5월부터 2002년 5월까지 단국대학교 부속병원에 입원한 환자들 중에서 임상소견상 AIP가 의심되는 8 명의 환자들에 대해 폐생검과 함께 조기 부신피질호르몬 치료(호흡부전으로 인한 인공호흡치료를 시작한 지 1 주 이내)를 시행하였다. 부신피질호르몬 치료는 1-2 mg/kg의 methylprednisolone sodium succinate를 매 6시간마다 정맥으로 투여하였으며, 부신피질호르몬 치료로 임상소견이 호전되어 인공호흡기로부터 이탈이 가능한 환자들에 대해서는 인공호흡기로부터 이탈 후 부신피질호르몬의 용량을 서서히 감량하였다. 폐생검 소견과 혈청 검사 등으로 AIP가 아닌 것으로 진단된 3명의 환자 [폐쇄성 세기관지-기질화 폐렴(bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia) 1례, 쯤쯤가무시병(scrub typhus) 1례, 한타바이러스 폐증후군(hantavirus pulmonary syndrome) 1례]을 제외한 5명의 환자들을 대상으로 하여 진료기록과 병리소견을 후향적으로 조사하였다. AIP의 진단은 평소 건강하던 환자에서 수일 이내에 호흡부전이 발생하

고, 단순 흉부방사선 소견상 양측폐의 범발성 폐침윤의 소견을 보이고, 임상소견과 심초음파 소견상 좌심부전의 소견이 없으며, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 비가 200 이하이며, 과거력과 검사소견상 감염병, 교원성 질환, 약물 등 ARDS를 유발할 수 있는 것으로 알려진 원인인자가 없는 환자들로 하였다. 폐생검 소견상 폐쇄성 세기관지-기질화폐렴의 소견이나 봉소상 폐(honeycomb lung)의 소견이 보이는 경우는 제외하였다. 부신피질호르몬 치료기간 동안 임상소견과 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 비 등을 포함한 생리지수들(physiologic indices)을 분석하였다. 병리소견상 섬유증식의 진행 정도를 분석하기 위해 섬유증식, 간질성 섬유화(interstitial fibrosis), 유리질막(hyaline membrane) 형성, 간질성 세포침윤(interstitial cellular infiltration), 제 II형 폐상피세포의 증식 정도를 평가하여 0에서 4까지 등급화(grading) 하였다³. 결과는 평균값과 표준오차(mean \pm standard error)로 표기하였다.

결 과

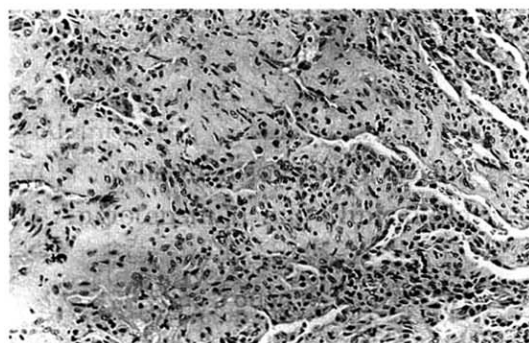
1. 대상환자들의 임상상

5명의 AIP 환자(남자 3명, 여자 2명)가 조기 부신피질호르몬 치료를 받았다(Table 1). 1 명의 환자가 인슐린 비의존성 당뇨병으로 경구혈당강하제를 복용하고 있는 것 이외에 기저 질환을 가진 환자는 없었다. 모든 환자에서 호흡부전 발생 이전에 기침, 인후통, 전신통과 같은 전구 증상이 있었으며, 전구증상 발생 시기부터 호흡부전으로 인공호흡을 시작한 시기까지의 기간은 8.8 ± 2.4 일이었다. 입원당시 체온이 38.3°C 이상인 환자는 없었으며, 4명(80%)의 환자에서 혈액백혈구 수치가 $10,000/\text{mm}^3$ 이상으로 증가되어 있었다. 전구증상 발생시기부터 부신피질호르몬 치료시작 시기까지의 기간은 8.8 ± 1.9 일이었으며, 인공호흡 시작 시기부터 부신피질호르몬 치료시작 시기까지의 기간은 0.6 ± 1.7 일이었다.

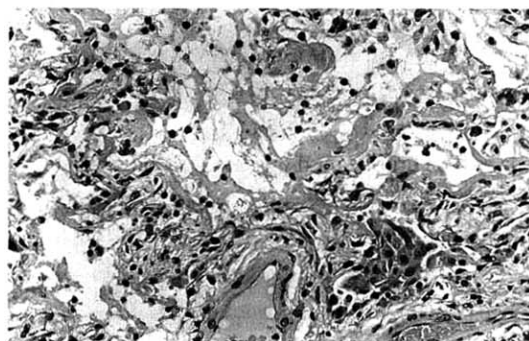
Table 1. Clinical Features of Patients with Acute Interstitial Pneumonia

Case	1	2	3	4	5
Age/Sex	57/M	55/M	58/F	53/M	52/F
Smoking	+	+	-	+	-
Underlying disease	-	-	-	DM*	-
Body temp.(°C)	37.5	37.1	37.5	37.0	37.5
Total neutrophils(/mm ³)	11900	13800	8900	22040	5870

*DM : diabetes mellitus



A



B

Fig. 1. The histologic features of AIP. Histologic section of case 1(A) reveals diffuse interstitial widening with fibrosis and case 2(B) reveals prominent formation of hyaline membranes in the alveolar space.

2. 검사 소견

모든 환자에서 혈액, 객담, 기관지 폐포세척액에 대한 미생물 검사 소견상 병원균은 관찰되지 않았으며, 교원성 질환에 대한 혈청 검사 소견상 음성이었다. 모든 환자에 대해서 폐생검이 시행되었으며(개흉 폐생검 4례, 경기관지내시경 폐생검 1례), 인공호흡 시작 시기부터 폐생검 시기까지의 기간은 1.8 ± 1.4 일이었다. 폐생검으로 인해 지속적인 공기배출(air-leakage)과 기흉이 발생한 환자는 없었다. 병리조직 소견상 모든 환자에서 미만성의 섬유아세포(fibroblast)와 제II형 폐상피세포의 증식이 관찰되어 미만성 폐포손상의 섬유증식기에 합당한 소견을 보였으며(Fig. 1), 3명(60%)의 환자에서 유리질막이 관찰되었다(Fig. 1B, Table 2). 인공호흡시작 시기부터 폐생검 시기까지의 기간이 7일로 가장 길었던 환자(case 1)에서 병리조직 소견상 간질성 섬유화의 소견이 가장 뚜렷하게 관찰되었다(Fig. 1A, Table 2).

3. 치료 성적

4명(80%)의 환자에서 부신피질호르몬 치료로 임상 소견이 호전되어 인공호흡기로부터 이탈과 퇴원이 가능하였다. 생존한 환자들의 부신피질호르몬 치료 후 인공호흡기로부터 이탈까지의 기간은 2.8 ± 0.4 일이었으며(Table 3), 부신피질호르몬의 총 투여기간은

Table 2. Histopathologic grading of acute interstitial pneumonia

Cases	1	2	3	4	5
Interstitial widening and fibroblast proliferation	1	2	3	2	3
Interstitial fibrosis	2	0	0	0	0
Hyaline membranes	0	3	1	0	2
Interstitial cellular infiltrate	2	1	1	1	2
Type II pneumocyte hyperplasia	2	2	2	4	3

Table 3. Clinical characteristics between survivals and nonsurvival

Characteristics	Survivals	Nonsurvival
Days from symptom onset to MV*	7.3±2.0	9
Days from symptom onset to steroid	8.8±1.9	9
Days from MV to steroid	2.3±0.6	-6
Days from MV to biopsy	2.3±1.5	0
PaO ₂ /FiO ₂ on day of steroid	122.5±10.0	212

*MV : mechanical ventilator

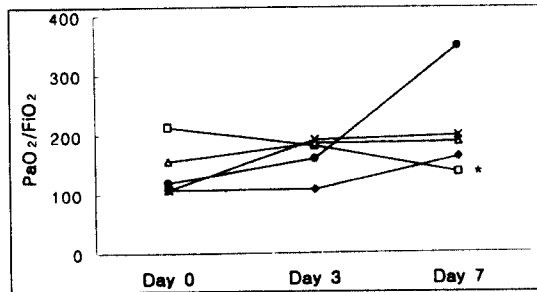


Fig. 2. Evolution of PaO₂/FiO₂ ratio on day 0, 3, 7 of steroid therapy.

* : patient nonsurvived

45.2±9.7일이었으며, 재원기간은 18.5±2.7 일이었다. 1명의 환자(20%)에서 부신피질호르몬 치료에도 불구하고 호흡부전이 악화되어 부신피질호르몬 치료 15일째 호흡부전으로 사망하였다(case 5). 생존한 환자들의 PaO₂/FiO₂비는 부신피질호르몬 치료기간에 따라 증가하였지만(Day 0 ; 122.5±10.0, Day 3 ; 161.3±17.0, Day 7 ; 223.8±37.6), 사망환자의 PaO₂/FiO₂비는 부신피질호르몬 치료에도 불구하고

감소하였다(Fig. 2). 부신피질호르몬 치료로 인한 위장관 출혈과 감염의 증거를 보인 환자는 없었다.

고 찰

AIP의 병리소견은 ARDS에서 관찰되는 미만성 폐포 손상과 같은 시간적 스펙트럼을 보인다³. 급성기는 유리질막의 형성과 간질성 부종이 특징적이며(exudative phase), 시간이 지남에 따라 유리질막의 소실과 제 II형 폐상피세포의 증식이 나타나며 이어서 섬유아세포의 증식과 교원질의 침착이 일어나는데(fibroproliferative phase) 대개 급성 폐손상 1주 내지 2주 후에 나타난다³. 섬유증식의 진행은 손상에 대한 폐의 염증반응에 의해 결정되는데¹², 대표적인 염증매개 사이토카인인 tumor necrosis factor(TNF)- α 는 transforming growth factor(TGF)- α , TGF- β , platelet-derived growth factor(PDGF)와 같은 섬유화 촉진 사이토카인(profibrotic cytokine)들의 생산 증가를 매개한다¹³. 쥐의 폐섬유화 모델에서 TNF- α 가 TGF- β 의 발현을 증가시키며, 증가된 TGF- β 가

섬유화의 진행을 매개하였다¹⁴.

부신피질호르몬은 숙주의 염증반응과, 섬유화의 진행을 억제시키는 대표적인 약물로 오래 전부터 연구 대상이었다⁵. 부신피질호르몬은 사람 단핵세포로부터 TNF- α , Interleukin(IL)-1 β 와 같은 염증매개 사이토카인의 분비를 억제하며¹⁵, 대식세포의 교원질 분해효소 활성을 억제시킨다¹⁶. 쥐의 실험적 폐손상 모델에서 부신피질호르몬의 투여기간 동안 폐부종과 교원질 형성이 억제되고, 부신피질호르몬의 투여를 중지했을 때 이와 같은 부신피질호르몬의 효과는 없어졌다¹⁷. 또한 ARDS 환자에게 부신피질호르몬을 투여했을 경우 혈청과 기관지폐포세척액에서의 III형 procollagen aminopeptide 농도가 감소하였다¹⁸.

진행성의 섬유증식이 AIP의 주된 병리소건이므로 섬유화의 진행을 억제하기 위해 부신피질호르몬을 AIP의 치료에 경험적으로 사용되어 왔지만^{3,4} 그 유용성에 대한 보고는 아직 없는 실정이다. 29명의 AIP 환자들의 임상상을 후향적으로 분석한 Olson 등³의 보고에 의하면 29명의 환자 중에서 12명(41%)이 생존하였고, AIP로부터 생존한 환자들 중에서 75%가 부신피질호르몬 치료를 받았고, AIP로 사망한 환자들 중에서 65%가 부신피질호르몬 치료를 받았다. 이에 Olson 등은 부신피질호르몬 치료의 유무와 생존율 사이에 연관성이 없다고 보고하였다³. 그러나 이 연구의 대상환자들 중에서 많은 환자가 장기간 인공호흡치료를 받는 환자들에서 관찰되는 기흉, 기관지흉막루(bronchopleural fistula), 폐렴과 같은 합병증을 동반하고 있었으며, 폐조직 검사에서 후기 섬유화기(late fibrotic stage)의 소견을 보인 경우가 많았다³. 부신피질호르몬의 섬유화 억제효과는 초기 섬유증식기에 가장 크며 섬유화가 진행된 후기 섬유화기에서는 부신피질호르몬의 섬유화 억제효과가 거의 없어지므로⁸, 섬유화가 진행된 후기 AIP 환자들을 포함한 대상군에서 부신피질호르몬 치료가 생존율의 향상을 가져올 수 없었던 것은 당연한 결과라 하겠다^{3,4}. 그러므로 AIP에서 부신피질호르몬의 치료효과를 보기 위해서는 섬유증식기에서 비가역적인 폐섬유화로

진행하기 이전에 부신피질호르몬을 투여하여야 할 것이다. 비록 대상 환자의 숫자가 적지만 본 연구의 경우 조직소견상 섬유증식의 소견을 보이는 시기의 AIP 환자들에 대해 부신피질호르몬을 투여하였을 때 80%의 생존율을 보였다. 최근 보고된 두 개의 중례 보고에서도 AIP 환자에서 병리소견상 섬유증식의 소견을 보이는 초기에 부신피질호르몬을 투여하였을 경우 뚜렷하게 임상소견이 호전되는 것을 보고하였다^{19,20}.

본 연구에서 초기에 부신피질호르몬 치료를 시행했음에도 불구하고 1명(20%)의 AIP 환자가 사망하였다. 병리조직 소견(Table 2) 및 생리지수(Table 3)에 있어서 생존한 환자와 사망한 환자들 사이에 차이가 없었다. Olson 등³의 연구에서도 사망군과 생존군 사이에 조직소견에 특징적인 차이가 없었다. 그러므로 AIP 환자에 대한 부신피질호르몬 치료의 실패를 예측할 수 있는 방법은 현재로는 없는 것으로 생각된다. 최근 부신피질호르몬 수용체 유전자의 alternative splicing에 의한 silence receptor(GR β)의 생성이 부신피질호르몬 치료에 내성을 보이는 천식환자에서 관찰되었다²¹. 그러므로 부신피질호르몬에 대한 내성이 부신피질호르몬 치료에도 불구하고 폐섬유화가 진행되는 원인 중의 하나 일 것으로 사료된다.

부신피질호르몬은 감염균에 대한 숙주의 면역학적 방어기전을 약화시키므로 감염병을 악화시킬 수 있다. 이러한 현상은 폐렴 및 감염병을 동반한 ARDS 환자들에서 부신피질호르몬 치료가 효과가 없었지만^{6,7}, 감염병을 동반하지 않은 ARDS 환자들만을 대상으로 하였을 때는 부신피질호르몬 치료가 효과가 있었다는 연구결과들과 일치한다¹⁰. 그러므로 AIP 환자에서 부신피질호르몬 치료를 고려할 때 감염성 질환을 동반하지 않는 것을 확인하는 것이 중요하다. 그러나 방사선 소견상 양측성 폐침윤을 보일 때 섬유증식으로 인한 폐침윤과 폐렴으로 인한 폐침윤을 임상적으로 감별하기는 쉽지 않다. 고열과 백혈구 증가증(leukocytosis)이 있으면 폐렴의 가능성이 더 증가하지만 폐렴을 동반하지 않은 섬유화기의 ARDS 환자들에서도 고열과 백혈구 증가증을 보일 수 있어 감별진단에는 큰 도

움이 되지 않는 것으로 알려져있다²². 감염병을 동반하지 않은 AIP 환자에서의 체온과 혈액 백혈구 수치에 관한 연구보고는 아직 없다. 그렇지만 본 연구의 경우 입원당시 38.3℃ 이상의 고열을 보인 환자는 없었으며, 60%의 환자에서 혈액 백혈구 수치가 10,000/mm³ 이상으로 백혈구 증가증의 소견을 보였다. 객담과 기관지폐포세척술로 얻은 검체의 경우 구강에 있는 세균들로 오염될 수 있으므로 폐렴의 진단율을 높이기 위해 기관지 내시경을 통한 protected specimen brushing과 ballon catheter를 이용한 protected bronchoalveolar lavage를 이용하여 얻은 검체에 대하여 세균의 농도를 정량하는 방법들이 이용되기도 한다²³. 그러나 배양이 어렵고, 혈청학적인 방법으로만 진단할 수 있는 감염병의 경우 원인진단이 늦어질 수 있다. 특히 바이러스성 폐렴의 경우 급성호흡부전증후군을 일으킬 수 있는 바이러스의 종류가 많으며^{24, 25}, 임상 검사실에서 이들 바이러스의 배양과 혈청학적 검사를 시행할 수 없는 경우가 많으므로 바이러스성 폐렴과 AIP를 감별하는데 많은 어려움이 있다. 본 연구에서도 조직검사를 포함한 초기 검사에서 AIP로 진단하고 조기 부신피질호르몬 치료를 시행한 환자 중 2명에서 추후에 혈청검사로 췌췌가무시병과 동반된 미만성 폐포손상²⁶ 그리고 한타바이러스 폐증후군²⁷으로 진단되어 대상환자에서 제외하였다.

임상적 소견만으로 AIP를 진단하기가 어려우므로 ARDS 소견을 보이는 환자 중에서 ARDS를 일으키는 것으로 알려진 기저질환이 발견되지 않을 경우, 대개 폐생검을 시행하며, 특징적인 섬유증식의 소견을 보일 경우에 AIP로 진단하게 된다. 그러나 급성 호흡부전으로 인공호흡 치료를 받고 있는 환자들에 대해서 폐생검과 같은 침습적인 진단방법을 선택하기란 쉽지 않다. 특히 면역억제환자들과 같이 감염성 질환에 의한 급성 폐침윤의 가능성이 큰 환자군에서는 원인진단을 위한 개흉폐생검의 유용성에 대해서는 아직도 이견이 많은 실정이다^{28, 29}. 그러나 미만성폐침윤으로 인한 급성 호흡부전 시 개흉폐생검으로 정확한 진단을 내릴 수 있는 경우가 많으며 이 경우 초기에 개흉폐생검을

시행하는 것이 가장 많은 이익을 얻을 수 있는 것으로 알려져 있다^{30, 31}. 저자들은 본 연구에서는 AIP를 확실히 하기 위해 모든 환자에서 초기에 폐생검을 시행하였는데, 기흉과 같은 폐생검으로 인한 합병증은 관찰되지 않았다. Warner 등³⁰의 보고에 의하면 미만성 폐침윤을 동반한 급성 호흡부전환자에서 개흉폐생검을 시행하였을 때 19%에서 지속적인 공기유출, 피하기증(subcutaneous emphysema), 기흉과 같은 합병증이 발생하였지만 합병증의 발생이 생존율을 유의하게 저하시키지 않았다고 보고하였다. 인공호흡기 치료의 기간이 길어질수록 인공호흡기 연관 폐렴(ventilator associated pneumonia)의 위험성이 증가하고¹⁰, 폐섬유화가 진행되면 부신피질호르몬 치료의 효과가 줄어든다. 본 연구에서도 인공호흡기 치료시작부터 부신피질호르몬 투여시기가 가장 길었던 환자의 조직소견상 폐섬유화가 가장 많이 진행된 소견을 보였으며 부신피질호르몬 치료 후 인공호흡기로부터 이탈 기간이 가장 길었다. 그러므로 임상소견상 AIP가 강력히 의심되면 적극적으로 초기 폐생검과 부신피질호르몬 치료를 고려하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

AIP 치료에서 부신피질호르몬의 용량과 기간에 관해서는 보고는 없지만 섬유화의 진행을 막기 위해서는 투여기간을 충분히 하여야 한다는 보고들이 있다¹¹. 급성 폐손상의 동물실험 모델에서 부신피질호르몬 투여 중에는 폐 교원질의 침착과 부종의 형성이 억제되다가, 부신피질호르몬의 투여를 중단하면 재빨리 부신피질호르몬의 효과가 없어졌다¹⁹. ARDS 환자들에서도 부신피질호르몬 치료를 초기에 중단하면 폐 호흡 생리 지수들이 악화되고, 부신피질호르몬을 다시 투여하면 생리 지수들이 호전되었다³². 본 연구의 대상환자들은 부신피질호르몬 치료 초기에는 4-8 mg/kg methylprednisolone을 매일 투여하였으며, 인공호흡에서 이탈이 가능하였던 환자들의 경우 15일에서 62일에 걸쳐 부신피질호르몬의 용량을 감량하였으며 부신피질호르몬 중단 후 재발한 환자는 없었다.

비록 대상환자 수는 적지만 본 연구의 결과는 AIP가 의심되는 환자들에 대해서 초기에 폐생검과 같은

적극적인 진단과 초기에 부신피질호르몬을 투여하는 것이 치료에 도움이 된다는 것을 시사한다. 그러나 AIP 환자에 대한 초기 부신피질호르몬의 유용성을 증명하기 위해서는 보다 많은 환자들을 대상으로 하는 전향적인 연구(prospective study)가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

급성 호흡부전증후군(ARDS) 환자 중에서 폐생검에서 섬유증식의 조직소견을 보이고 감염의 증거가 없을 경우 부신피질호르몬 치료가 임상경과를 호전시키는 것으로 알려져 있다. 급성 간질성폐렴(AIP)의 폐조직소견이 ARDS의 미만성 폐포손상과 일치하므로 감염의 증거가 없는 AIP 환자들에서 초기 부신피질호르몬치료의 효과를 알아보았다.

방 법 :

1995년 5월부터 2002년 5월까지 단국대학교 병원에 입원한 AIP 환자 중에서 인공호흡치료 7일 이내의 초기에 부신피질호르몬 치료를 받은 환자들을 대상으로 부신피질호르몬 치료의 효과를 진료기록을 중심으로 후향적으로 조사하였다. AIP의 진단은 ARDS의 원인으로 알려진 원인인자 없이 발병한 ARDS 환자 중에서 조직소견상 섬유증식기의 미만성 폐포손상의 소견을 보였을 때 진단하였다. 대상환자들의 병리소견, 임상소견, 그리고 부신피질호르몬 치료에 대한 폐생리지수 등을 분석하였다.

결 과 :

5명(남자 3명, 여자 2명)의 AIP 환자들이 초기 부신피질호르몬 치료를 받았다. 방법으로는 methylprednisolone, 1-2 mg/kg을 매 6시간마다 경정맥으로 투여받았다. 인공호흡 시작시기부터 부신피질호르몬 부신피질호르몬 치료시작 시기까지의 기간은 0.6 ± 1.7 일이었으며, 인공호흡 시작시기부터 폐생검까지의 기간은 1.8 ± 1.4 일이었다. 모든 환자에서 폐조직소견상 섬유증식의 소견을 보였으며, 폐생검으로 인한

합병증을 일으킨 환자는 없었다. 4명(80%)의 환자에서 부신피질호르몬 치료로 뚜렷한 임상소견의 호전으로 기계호흡으로부터 이탈이 가능하였고, 부신피질호르몬 치료 시부터 이탈까지의 기간은 2.8 ± 0.4 일이었으며, 부신피질호르몬 치료 후 PaO_2/FiO_2 비는 치료 첫날의 127.4 ± 10.0 에서 치료 7일째 223.8 ± 37.6 으로 호전되었다. 1명의 환자에서(20%)에서 부신피질호르몬 치료에도 불구하고 사망하였다. 부신피질호르몬 치료로 인한 합병증을 보인 환자는 없었다.

결 론 :

본 연구의 결과 감염증의 증거가 없는 AIP 환자에서 초기 부신피질호르몬 치료가 효과가 있을 것으로 사료된다. 그러나 대상 환자 수가 너무 적으므로 앞으로 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Katzenstein A-LA, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia : a clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. Am J Surg Pathol 1986;10:256-67.
2. Hamman L, Rich AR. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Bull Johns Hopkins Hosp 1944;74:177-212.
3. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. Mayo Clin Proc 1990;65:1538-48.
4. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. Eur Respir J 2000;15:412-8.
5. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, Torky ME, Leeper KV. Fibroproliferative phase of ARDS ; Clinical finding and effects of corticosteroids. Chest 1991;100:943-52.
6. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress

- syndrome. *NEJM* 1987;317:1565-70.
7. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD. Ineffectiveness of high dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:62-8
8. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. *Chest* 1994;5:1516-27.
9. Biffl WL, Moore FA, Moore EE, Haenel JB, McIntyre RC, Burch JM. Are corticosteroid salvage therapy for refractory acute respiratory distress syndrome? *Am J Surg* 1995;170:591-6.
10. Meduri GU, Headley S, Tolley E, Shelby M, Stentz F, Postlethwaite A. Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. *Chest* 1995;108:1315-25.
11. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome : randomized controlled study. *JAMA* 1998;280:159-65.
12. Meduri GU, Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 1995;108:1303-14.
13. Liu J, Brass DM, Hoyle GW. TNF-receptor knockout mice are protected from the fibroproliferative effects of inhaled asbestos fibers. *Am J Pathol* 1998;153:1839-47.
14. Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, Xing Z, Hewlett BR, Graham FL, Gauldie J. Transfer of tumor necrosis factor- α to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor-1 and myofibroblasts. *Am J Pathol* 1998;153:825-32.
15. Joice DA, Gimblett G, Steer JH. Targets of glucocorticoid action on TNF- α release by macrophages. *Inflamm Res* 2001;50:337-40.
16. Wilson JW. Treatment or prevention of pulmonary cellular damage with pharmacological doses of corticosteroid. *Surg Gynecol Obstet* 1972;134:675-81.
17. Hesterberg TW, Last JA. Ozone-induced acute pulmonary fibrosis in rats-prevention of increased rate of collagen synthesis by methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:47-52.
18. Meduri GU, Tolley EA, Chinn A, Stentz F, Postlethwaite A. Procollagen types I and III aminoterminal peptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment. *Am J Respir Care Med* 1998;158:1432-41.
19. Anton E, De Miguel J, Hermida J, Aramburu J, Jara B, Juretschke M. Acute interstitial pneumonia : favorable outcome with corticosteroid therapy. *Arch Bronchopneumol* 2001;37:286-8.
20. Tamma K, Yamato T, Yoshida M, Sakihira K, Suzuki T, Ischii T, et al. A case of probable acute interstitial pneumonia with a dramatic responses to pulse corticosteroid administration. *J Med* 2000;31:77-89.
21. Leung DYM, Hamid Q, Vottero A, Szeffler SJ, Surs W, Minshall E, et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta. *J Exp Med* 1997;186:1567-74.
22. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981; 80:254-8.
23. Meduri GU, Beals DH, Maijub AG, Baselski V. Protected bronchoalveolar lavage : a new bron-

- choscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretions. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:855-64.
24. Zaroukian MH, Kashyap GH, Wentworth BB. Respiratory syncytial virus infection : a cause of respiratory distress syndrome and pneumonia in adults. *Am J Med Sci* 1988;295:218-22.
25. Stopyra GA, Mulhaupt HA, Alexa L, Husson M, Stern J, Warhol MJ. Epstein-Barr virus-associated adult respiratory distress syndrome in a patient with AIDS : a case report and review. *Mod Pathol* 1999;12:984-9.
26. Jae Seuk Park, Young Koo Jee, Kye Young Lee, Keun Youl Kim, Na Hye Myong, Pil Weon Seo. Acute respiratory distress syndrome associated with scrub typhus : diffuse alveolar damage without pulmonary vasculitis. *J Korean Med Sci* 2000;15:343-5.
27. 이계영, 김윤섭, 지영구, 배현주, 윤성철, 김건열. 한타바이러스 폐증후군. 결핵 및 호흡기질환 1997;44:1382-89.
28. McKenna RJ Jr, Montain CF, McMurtrey MJ. Open lung biopsy in immunocompromised patients. *Chest* 1984;86:671-4.
29. McCabe RE, Brooks RG, Mark JBD, Remington JS. Open lung biopsy in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1985;78:609-16.
30. Warner DO, Warner MA, Divertie MB. Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:90-4.
31. Nelems JM, Cooper JD, Henderson RD, Peng T, Phillips MJ. Emergency open lung biopsy. *Ann Thorac Surg* 1976;22:260-4.
32. Hooper RG, Kearn RA. Established ARDS treated with a sustained course of adrenocortical steroids. *Chest* 1990;97:138-43.