

특발성폐섬유증(IPF)의 치료

울산대학교 의과대학 호흡기내과학교실

김 동 순

Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Dong Soon Kim, M.D.

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine,
University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center*

서 론

특발성폐섬유증(IPF)은 원인 모르게 폐 내에 섬유화가 진행하여 대개 진단 후 3년 내에 반수가 사망한다고 알려진 치명적인 질환이나 효과적인 치료법을 아직은 찾지 못하고 있다¹⁻⁵. IPF는 자연적인 경과가 확실히 밝혀지지 않았을 뿐 아니라 그 빈도가 낮아 (3-20명/ 인구 100,000명)⁶, 위약을 사용한 무작위 이중 맹검조사 (placebo controlled randomized study)를 한 연구가 없었고, 대부분이 소수의 환자들을 대상으로 한 소규모 연구이고 그것도 용량이나 치료기간 등이 달라 서로 비교하기가 힘들다. 또한 과거의 보고들은 대상환자들 중 소수에서만 조직검사, 특히 수술적폐생검(surgical lung biopsy: SLBX)검사가 시행되었으며, 조직검사를 시행한 경우에도 최근의 병리조직학적-임상적 분류가^{6,11,16} 확립되기 이전의 경우에는 예후가 훨씬 좋은 비특이적 간질성폐렴(nonspecific inter-

stitial pneumonia : NSIP)이 같이 포함되었기 때문에 치료약제의 효과를 정확히 비교판정하기가 어렵고, 과거에 steroid제제에 반응하였던 환자들의 많은 수는 NSIP일 가능성이 많다. 따라서 최근에는 그 동안 통상적으로 사용되었던 고용량의 steroid제제와 면역억제제들은 그 효과가 미미할 뿐 아니라 심각한 부작용만 야기한다는 것에 의견이 일치하고 있고^{5,7-9} 아직까지는 어떠한 약제도 IPF의 생존율을 높일 수 있는 효과적인 약제로 인정된 것은 없다. 그러나 최근에 IPF의 발병기전이 아직은 명확히 확인된 것은 아니나 과거에 생각했던 것과 같이 폐포염에서 진행하여 섬유화가 되는 것 보다는 어떤 원인의 반복적인 자극에 의해 폐포상피세포가 손상을 받은 후 그 치유과정이 비정상적으로 일어나는 것, 즉 처음부터 폐 내 섬유모세포/근섬유모세포의 증식과 함께 교원질을 포함한 세포외기질(extracellular matrix: ECM)이 과도하게 침착되기 때문이라는 가설에 대한 증거들이 나

Address for correspondence :

Dong Soon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center
388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea
Phone : 82-2-3010-3132 Fax : 82-2-3010-6968 E-mail : dskim@amc.seoul.kr

타남에 따라¹⁷⁻²⁴, 이 과정에 관여하는 여러 가지 약제들에 대한 동물실험 및 소규모 임상연구가 시도되고 있고²³⁻³⁷ 그 중 몇 가지 희망적인 약제 (gamma-interferon과 pirfenidone)들에 대해서는 대규모 연구가 진행되고 있다²⁵⁻²⁷. 또한 최근의 유전자-분자생물학적 기법의 발달로 새로운 사실들이 급속도로 밝혀짐에 따라 앞으로 새로운 약제들이 개발될 가능성이 많다³⁸⁻⁴¹ IPF의 치료가 비관적이지만은 않으며, 2-3년 후에는 완전히 다른 내용으로 바뀔 가능성이 있으나, 현시점에서의 상황을 점검해 보고자 한다.

Steroid 및 면역억제제

1. Steroid

Steroid는 그 동안 효과가 있다는 특별한 증거가 없었음에도 불구하고 가장 많이 사용되었던 약제이며, 과거에는 일일 1mg/kg의 고용량을 2-3개월간 투여한 후 점진적으로 감량하는 방법이 주로 사용되었었다. 그러나 steroid제제의 효과를 판정할 만한 대조군을 이용한 대규모 전향적인 연구는 없으며 이전의 대부분의 연구들은 호전을 보인 환자는 20% 미만의 소수일 뿐 아니라 심각한 부작용이 많은 것을 보고하였다. Hubbard 등은 244명의 IPF환자들을 후향적으로 조사한 결과 steroid치료를 받은 군에서 사망률이 더 높은 것으로 보고하였고⁵ Douglas등은 1994년부터 1996년 사이의 487명의 환자들을 대상으로 한 후향적 연구에서 steroid투여군과 steroid와 colchicine 병합투여군에서 비치료군에 비해 사망률이 높았으나, 나쁜 예후 인자들인 고령, 남자, 폐확산능저하정도등을 고려한 다인자분석(multivariate analysis)에서는 치료군이나, 비치료군 사이에 사망률의 차이는 관찰하지 못하여 저용량 steroid는 효과도 없지만 큰 해는 없다고 결론지었다⁸. Steroid에 관한 전향적

연구로는 Douglas등이 HRCT로 진단된 26명을 대상으로 colchicine투여군과 고용량 steroid치료군을 전향적으로 비교하였을 때, 대부분 환자들은 질병이 계속 진행되었으며, 특히 steroid 투여군에서 부작용도 심하고, 폐기능도 더 심하게 저하되고 사망률도 높음을 보고하였다⁴². 그러나 이들 연구에는 SLBx를 하지 않은 환자들이 많이 포함되어 예후가 다른 NSIP등이 포함되었을 가능성이 많다. 수술적 폐생검으로 확인된 환자들을 대상으로 한 연구로는 Flaherty등이 조직검사로 진단된 41명을 대상으로 한 고용량 steroid 치료효과에 관한 전향적 연구를 시행한 결과 27%가 호전되었고, 46%는 안정상태를 유지하였으며, 이들 반응군에서 생존률이 높아서 steroid반응여부가 조직검사의 섬유화 정도와 세포침윤 정도와 함께 중요한 예후인자임을 관찰하였으나 모든 환자들이 다 한가지 이상의 부작용을 경험하여 효과는 한정된 것에 반하여 부작용이 너무 심하므로 앞으로 대조군을 이용한 무작위 이중맹검연구가 필요하다고 결론지었다⁹. 그 외 SLBx로 확인된 환자들만을 대상으로 시행된 여러 연구들에서는 비치료군과의 비교는 되지 못하였으나, steroid 단독, 또는 면역억제제와 병합치료에 반응한 경우는 10%이내이었고, 중간 생존률도 3년 정도로 나쁜 결과를 보고하였다¹²⁻¹⁶.

2. 면역억제제

면역억제제는 주로 steroid에 반응하지 않거나, 부작용이 심하거나, 70세이상의 고령환자, 당뇨병, 골다공증, 소화성궤양등 steroid치료에 위험성이 높은 환자들에서 사용되었고, 소수의 소규모 연구들의 결과로는 15-50%에서 효과가 있다는 보고도 있다.

1) Cyclophosphamide

아직까지는 cyclophosphamide가 steroid 단독치료나, 다른 면역억제제들과 비교해서 효과가 있다는

보고는 없다. Johnson등은 고용량steroid와 저용량 steroid+cyclophosphamide를 비교한 연구에서 3년 생존률은 cyclophosphamide군에서 약간 높았으나 5-9년 생존률은 차이가 없는 것을 관찰하였고⁴³, Zisman등은 19명의 환자들을 대상으로한 연구에서 단지 한명만 호전되었고 11명에서는 안정상태를 유지하였으나 2/3 정도의 환자들에서 심각한 부작용이 발생하는 것을 관찰하였고⁴⁴, 그외의 다른 비슷한 연구들과, 간헐적인 cyclophosphamide정맥 투여등의 방법으로도 효과는 뚜렷하지 않으면서 부작용이 심한것으로 보고되었다^{5,45}.

2) Azathioprine

Azathioprine은 cyclophosphamide보다 부작용이 훨씬 적은 약제로, Winterbauer등은 20명의 환자들을 대상으로 먼저 고용량 steroid투여 후 azathioprine을 병합하여 60%에서 폐기능이 호전되었다고 보고하였으나 대상환자들이 IPF가 아닌 다른 환자들 포함되었을 가능성이 많고⁴⁶, Raghu등은 27명의 환자들을 대상으로 위약을 이용한 이중맹검조사로 prednisolone+azathioprine투여군과 prednisolone+위약군을 비교한 결과 1년간은 차이가 없었으나, 3년 사망률이 prednisolone+azathioprine군이 43%로 prednisolone 단독투여군(77%)에 비해 감소하였고, 연령을 고려할 경우에는 통계학적 유의성도 있고, 부작용도 적어 비교적 안전하게 사용할 수 있는 것을 보고하였다⁴⁷ 저자들의 경험으로도 후향적 조사이기는 하나 SLBx로 UIP로 진단받고 치료를 받았던 99명을 대상으로 조사한 결과 steroid단독치료군은 20명 중 12명이 사망하였고, steroid와 cyclophosphamide 병합 투여군은 36명중 22명이 사망한 것에 비하여 steroid와 azathioprine을 같이 투여한 경우에는 43명중 8명만이 사망하여 유의하게 좋은 결과를 보였고, 단변수 분석에서 차이가 있었던 연령, 성별, DLCO, 증상정도 및 치료방법으로 다변수 분석을 한 경우에도 치료방법이 생존과 유의한 관계를 나타내었다. (미발표

결과: 초록집⁸⁸.)

3) 기타 면역억제제

Methotrexate, Chlorambucil, cyclosporin등도 시도되었으나, 부작용만 심하고 특별한 효과도 관찰되지 못하여 이들은 거의 사용되고 있지 못하다.

항 섬유화제제(Anti-fibrotic agents)

1. Colchicine

Colchicine은 시험관내 실험에서 IPF 또는 유육종증 환자들의 폐포대식세포에서 분비되는 fibronectin과 섬유모세포 성장촉진물질의 분비를 억제하는 것이 알려지면서⁴⁸ 환자들에게 사용되었고 23명의 환자들 중 23%가 호전되고 39%가 안정상태를 유지하는 것이 보고되었으나⁴⁹, 이후 steroid와 비교한 전향적 연구에서는 특별한 효과가 입증되지는 못하였고, 단지 부작용이 거의 없기 때문에 steroid제제에 대한 위험성이 높은 환자들에서 위약과 비슷한 제제로 사용할 수도 있음이 알려졌다. 또한 Selman등도 colchicines, prednisolone, D-penicillamine의 단독 또는 병합치료군들을 전향적으로 비교한 결과 5년 생존률에 차이가 없는 것을 관찰하였다⁵⁰.

2. D-penicillamine

D-penicillamine이 효과가 있다는 소수 보고들이 있으나, 제대로 효과를 입증할 만한 대조-연구는 시행되지 못하였고, 부작용이 심하여 권장할만한 치료제는 아니다¹.

3. Pirfenidone

Pirfenidone(5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone)은 pyridone분자로 시험관내에서 섬유화를 촉진시키

는 cytokine의 작용을 억제하고, TGF- β 에 의한 교원질 합성과 ECM의량을 감소시키고⁵¹, 동물실험에서 TGF- β 유전자 전사를 억제하여 bleomycin 투여 후의 폐섬유증을 완화시키는 것이 관찰된 후^{52,53} Raghu등이 steroid투여 후에도 계속 악화하거나, steroid를 사용할 수 없는 진행된 54명의 IPF환자들에 투여한 결과 1년 생존률이 78%(95% CI : 66%, 89%), 2년 생존률 63%(95% CI : 50%, 76%)이었고 폐기능도 유지하는 것을 보고하였고²⁶, Nagai등도 소수의 환자들에서 심한 부작용 없이 투여할 수 있는 것을 확인하여²⁷ 현재 대규모 연구가 진행 중에 있고 2003년 경에 상용화될 예정이다.

4. Interferon-gamma (IF- γ)

최근 폐섬유화의 발병기전에 임파구, 특히 Th2 임파구가 관여한다는 보고들이 있고⁵⁵⁻⁵⁷, Th1 cytokine인 IF- γ 가 시험관내 실험에서 폐내 섬유모세포의 증식을 억제하고, 특히 IF- γ 투여로 폐섬유화발생에 가장 중심역할을 하는 것으로 알려진 TGF- β 유전자전사를 억제함으로써 bleomycin에 의한 폐섬유화 발생이 억제되었고, 또한 Th0 세포들이 Th1 세포로 유도하는 IL-12 투여로도 역시 bleomycin 폐섬유화가 억제되는 것이 알려짐에 따라^{58,59}, Ziesche등은²⁵ steroid치료에 반응하지 않았던 18명의 IPF환자들을 무작위로 배정한 prednisolone 단독 투여군을 대조군으로 하고 일일 prednisolone 7.5mg과 IF-g 병합치료군의 효과를 일년 후 비교관찰한 결과 대조군들은 모두 악화되었는데 반하여 치료군에서는 TLC가 $70 \pm 6\%$ 에서 $79 \pm 12\%$ 로 ($P < 0.001$), PaO_2 는 65 ± 9 mm Hg에서 76 ± 8 mm 로 ($P < 0.001$) 유의하게 호전됨을 보고하였다. 뿐만 아니라 그들은 RT-PCR 법으로 치료 전 환자들의 조직 내 IF- γ 는 심하게 감소되었고, TGF- β 1와 connective tissue growth factor

(CTGF)가 정상인의 7배, 4배로 증가되었으나, 6개월후에는 IF- γ 투여군에서만 이들이 유의하게 감소하는 것을 관찰하였다. 이들의 보고는 지금까지 절망적이었던 IPF의 치료에 대한 견해를 뒤바꿀 만큼 좋은 결과이었으나 18명 중 15명에서만 SLBx가 시행되었고, 대부분의 IPF환자들의 경과와 달리 모든 환자들이 3년간 전부 생존한 점등으로 미루어 이들이 확실히 UIP인가에 대한 문제점들이 제기되어^{60,61} 미국흉부학회에서 저자와 공동으로 대상환자들의 재조사가 시행되었고, 그 결과 3명만이 UIP가 아닌 다른 질환으로 판명되었고(치료군 : 2, 대조군 : 1), 이를 감안한 재분석결과에서도 IF- γ 치료군에서 폐기능과 PaO_2 가 증가된 것이 확인되어, 현재 다국적 대규모연구가 진행 중이다.

새로운 치료효과의 가능성이 있는 제제들

1. 항산화제제

IPF의 발병기전이 폐포상피세포의 손상에서 시작되며, 유리산소기등 산화제들이 폐포 상피세포 손상을 유발할 수 있을 뿐 아니라, IPF 환자들의 폐포내 myeloperoxidase등의 산화제가 증가되고 glutathione등의 항산화제 농도는 감소된 것이 알려졌다기 때문에 항산화제가 치료에 사용될 수 있는 가능성이 제기되었고, 실제 glutathione, taurine, niacin등의 항산화제가 동물실험상 폐섬유화를 억제하는 것이 보고되었다⁶²⁻⁶⁵. 뿐만 아니라 Behr등은 18명의 IPF 환자들을 대상으로 면역억제제와 함께 glutathione전구물질인 N-acetylcysteine을 600mg 씩 하루 3번, 12주간 투여하여 glutathione과 methionine sulfoxide 농도 증가와 함께 폐기능이 호전되는 것을 관찰하여 N-acetylcystein이 보조치료제로 사용될 수 있음을 보고하였다⁶⁶.

2. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 길항제, captopril

ACE의 정상기전은 혈압조절이지만, angiotensin II가 섬유모세포 및 근세포의 증식 및 섬유모세포에서 ECM합성 증가, 폐포 상피세포의 apoptosis를 유발, 섬유화발생에서 증추작용을 하는 TGF- β 1 생성 항진, 등 섬유화를 유발하는 작용이 있을 뿐 아니라, bleomycin 투여한 쥐의 BAL액 및 섬유화 된 심장근육 내에 ACE가 증가하는 것이 보고되어 IPF의 발병 기전에도 관여될 것으로 추측되었다⁶⁷⁻⁷⁰. 실제 ACE 길항제가 동물에서 방사선조사나 bleomycin등에 의한 폐섬유화를 억제하는 것이 관찰되어^{71,72} 앞으로 IPF환자의 치료에도 사용될 가능성이 제시되었다.

3. Cytokine 길항제

Transforming growth factor (TGF)- β 는 섬유화발생의 가장 중요한 cytokine으로 Giri등은 TGF- β 1 항체로 bleomycin에 의한 폐섬유증을 감소시켰다고 보고하였고⁷³, TGF- β 2 항체는 동물실험에서 피부상처 후 남은 반흔을 감소시키고, 녹내장후의 섬유화를 방지할 수 있는 것이 밝혀져서^{74,75} 현재 영국에서는 눈의 trabeculectomy 수술 후유증 예방을 위한 임상실험이 진행되고 있다. 또한 다른 각도로 TGF- β 가 connective tissue growth factor(CTGF)를 통해 기능을 나타내므로 CTGF에 대한 길항제를 시도해 볼 가능성도 있다⁷⁶. 그러나 시험관내에서 TGF- β , IGF-1, PDGF, EGF, FGF등을 억제한다고 알려진 Suramin을 bleomycin 폐섬유증에도 시도해 보았으나 효과는 없어서 이러한 성장촉진제제의 길항제가 다 효과가 있는 것은 아니라는 것이 밝혀졌다⁷⁷.

4. Relaxin

Relaxin은 실제 임신 후반기에 자궁경부와 골반내

ligament들의 이완작용을 일으키는 물질로 TGF- β 에 의한 교원질이나 fibronectin생성을 억제할 뿐 아니라 MMP-1을 항진하고 TIMP생성을 억제하여 bleomycin에 의한 폐섬유화를 감소시킨다고 보고되었다⁷⁸.

5. Lovastatin

정상치유과정에서는 일단 손상된 부위가 복구된 후에는 증식되었던 근/섬유모세포들이 증식을 멈추고, 자연살해기전(apoptosis)에 의해 없어지는데 반해 이들이 계속 증식하는 현상이 근래에 섬유화를 일으키는 기전의 하나로 제시되었고, 따라서 이들 세포들의 자연살해기전을 항진하는 것이 또 다른 치료전략이 될 수 있다.

실제로 최근 HMG-Co-A reductase 길항제인 Lovastatin이 시험관내 실험으로 섬유모세포들의 자연살해기전을 항진하고 guinea pig wound chamber에서 육아조직(granulation tissue) 형성을 저하시키는 것이 증명되었다⁷⁹.

6. Leukotriene B₄ (LTB₄)

LTB₄는 호중구에 대한 화학주유인자일 뿐 아니라 섬유모세포의 증식과 교원질생성도 촉진하고, leukotriene knock-out 생쥐는 bleomycin투여 후에도 IF-g 생성이 높고 염증반응 및 섬유화는 감소하는 것이 관찰되어 leukotriene 길항제가 앞으로 치료에 이용될 가능성을 제시하였다⁸⁰.

7. 기타

섬유화의 기본병변은 ECM이 증가하는 것이고, 정상에서 ECM은 고정된 것이 아니라 생성과 분해가 균형을 이루고 있고 이 균형상태는 ECM분해기능을 가진 matrix metalloproteinase(MMP)와 이에 대한 길항작용을 하는 tissue inhibitor of

metalloproteinase(TIMP)의 조절에 의해 유지된다. 따라서 이 MMP/TIMP 불균형이 발생할 경우 섬유화가 일어나게 된다^{81,82}. 실제로 IPF에서 MMP/TIMP의 이상이 여러 연구에서 보고되었⁸³⁻⁸⁵, 특히 최근 microarray system을 이용한 연구 결과 MMP-7 (matrilysin)이 IPF및 bleomycin 폐 내에 증가된 것이 알려졌고, MMP-7 knock-out 생쥐에서 섬유화발생이 저하되는 것이 밝혀져⁸⁶, 앞으로 이를 이용한 치료법이 개발될 가능성도 있다.

현 시점에서 IPF의 치료

이상 고찰한 바와 같이 현 시점에서는 폐이식 이외에는 IPF에 효과가 있다고 인정된 치료법은 없으나, 현재 대규모 연구가 진행중인 약제들이 있어 이들의 결과가 나올 때까지 한시적으로는 2000년도에 발표된 ATS/ERS Consensus Statement의 권고를 따를 수 밖에 없다. ATS/ERS panel은 IPF의 나쁜 예후를 고려하면 회박하더라도 호전될 가능성을 기대하고 치료의 금기사항이나 부작용의 위험성이 높은 환자들 (70세 이상, 심장병이나, 당뇨병, 골다공증, 소화성궤양등 steroid치료에 위험성이 높은 환자들, 폐기능이 심하게 저하된 환자들이나, HRCT상 붕와양음영이 주로 나타나는 말기 섬유화환자)를 제외하고는 치료를 시작하라고 권유하였다.

1. 치료시작 시기

언제부터 치료를 시작하는 것이 좋을지는 규명된 것이 없으나, 병이 너무 진행된 후에는 치료효과를 기대하기 힘들기 때문에 진단이 되면 즉시 치료를 시작하는 것이 좋고, 폐기능 등 병이 악화되는 경우에도 시작을 하여야 하며, 특히 IPF환자들 중 급성 악화의 경과를 취하는 경우에는 치료로 호전되는 경우가 많기 때문에 치료를 시도하여야 한다.

2. 치료제제

과거의 고용량 steroid는 부작용이 심하므로 저용량 prednisolone 과 면역억제제의 병합요법을 권유하였다.

Steroid 용량은 처음에는 lean body weight (LBW) 1 kg당 매일 0.5 mg씩 4주간 투여하고, 다음에는 0.25 mg/kg(LBW)씩 8주 투여한 후, 매일 0.125 mg/kg 또는 0.25 mg/kg을 격일로 투여한다.

Azathioprine은 25-50 mg/d으로 시작하여 25 mg씩 7-14일 간격으로 증량하여 일일 2-3 mg/kg (LBW), 최대 150 mg/d 투여.

Cyclophosphamide를 25-50 mg/d으로 시작하여 7-14일 간격으로 25mg씩 증량하여 2 mg/kg LBW/day, 최대 150 mg/d으로 투여한다.

3. 치료기간

객관적인 치료효과는 3개월 이상 지난 후 나타나므로 특별한 부작용이 없는 한 적어도 6개월간 치료를 한 후 효과를 판정하여야 한다.

6개월 후 악화되는 경우에는 현 치료를 중단하고 폐이식을 하거나, 면역억제제를 다른 약제로 바꾸어 시도해 보고, 호전되는 경우에는 6개월마다 효과판정 검사를 하고, 뚜렷한 호전을 보인 경우에만해서는 무한정 치료를 계속할 수 있다고 하였다.

4. 효과판정 기준

1) 호 전

3-6 개월 간격으로 검사하였을 때, 다음 중 적어도 2가지 이상이 증명된 경우에 호전으로 판정한다.

- 증상 : 노력성 호흡곤란이나 기침
- 흉부 X-선이나 HRCT 상 폐침윤 호전
- 다음의 폐기능 검사상 적어도 2가지 이상 호전

① TLC 또는 VC 증가 $\geq 10\%$ (적어도 ≥ 200 -ml)

② DL_{co} 증가 $\geq 15\%$, (또는 적어도 ≥ 3 ml/min/mm Hg)

- ③ 운동능력 검사상 산소포화도가 정상화 되거나 ($\geq 4\%$ point 이상 증가, 또는 PaO_2 가 이전보다 $\geq 4\text{-mm Hg}$ 증가된 경우

2) 안정상태 (양호)

3-6 개월 간격으로 검사하였을 때, 다음 중 적어도 2가지 이상이 증명된 경우.

- TLC 또는 VC 변화: 10% 또는 $<200\text{-ml}$
- DLco 변화 $<15\%$ 또는 $<3\text{ ml/min/mm Hg}$
- 운동능력 검사상 산소포화도가 변화가 없거나, $<4\%$ 증가, 또는 PaO_2 증가 $<4\text{-mm Hg}$

3) 악 화

6 개월 치료 후에

- 호흡곤란이나 기침 등 증상 악화
- 흉부 X-선이나 HRCT 상 폐침윤 악화, 특히 붕와양음영이나 폐고혈압소견이 나타났을 때
- 다음의 폐기능검사상 적어도 2가지 이상 악화

- ① TLC 또는 VC 감소 $\geq 10\%$ (적어도 $\geq 200\text{-ml}$)
- ② DLco 감소 $\geq 15\%$, (또는 적어도 $\geq 3\text{ ml/min/mm Hg}$)
- ③ 운동능력검사상 산소포화도가 악화 되거나 ($\geq 4\%$ point 이상 감소, 또는 PaO_2 가 이전보다 $\geq 4\text{-mm Hg}$ 증가된 경우

5. 기타 치료

- ① 호흡재활치료
- ② 산소 요법
- ③ 기침 : 심하면 codeine 등 진해제
- ④ 폐고혈압 치료 : 혈관확장제들은 전신 혈압을 강하시키는 부작용이 있고, prostacyclin이나 NO 가스 흡입도 시도해 볼 수 있으나, 최근에 phosphodiesterase type 5 길항제인 Sildenafil 이 특별한 부작용이 없이 주로 폐혈관저항을 감소시키고, VQ 불균형도 감소시켜서 PaO_2 를 증가시킨다고 보고되었다⁸⁷.

6. 폐이식

폐이식술 만이 현재로는 유일한 치료법이고 이식 후 5년 생존률은 약 50-60%로 보고되었으나, 장기 공급이 부족하고 IPF의 예후가 나쁘기 때문에 이식을 기다리는 도중에 사망하는 경우가 많아 일찍 등록을 하는 것이 중요하고, 미국 장기 배정 system(United Network for Organ Sharing Registry)에서는 IPF 환자들에게는 3개월 더 먼저 받도록 배려를 하고 있다.

참 고 문 헌

1. The American Thoracic Society and the European Thoracic Society, Idiopathic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment : international consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000, 161:646-64
2. British Thoracic Society : Standards of Care Committee. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. Thorax 1999, 54 (suppl 1):S1S30
3. Gross TJ, Hunninghake G.W. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N. Engl. J. Med. 2001; 345(7): 517-25
4. King, TE, Tooze, JA, Schwarz, MI, et al Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1171-81
5. 박주현, M. Kitaichi, 염호기, 심태선, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김원동, 김동순 : 통상성 간질성 폐렴의 임상경과. 대한결핵 및 호흡기질환 2000;49(5):601-13
6. Coultas DW, Zumwalt DB, Black RE, Sobonya WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med 1994;150:967-72

7. Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present, and future. *Chest* 1996;110:1058-67
8. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR: Idiopathic pulmonary fibrosis : impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1172-8
9. Flaherty KR ToewsGB, LynchIII JP, Kazerooni AE, Gross BH, StrawdermanIII RL, Hariharan K, Flint A, Martinez FJ. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis : a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *A J Med* 2001;110:278-83
10. Katzenstein LA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-15
11. 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
12. Bjoraker A, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, OFFORD KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203
13. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, COLBY TV, Dubois RM. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:899-905
14. Travis WD, Matsui K, Moss J, FerransVJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia : prognostic significance of cellular and fibrosing patterns : survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000;24:19-33
15. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Izumi NT, Colby TV., Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998;12 :1010-19
16. Nicholson AJ, Colby TV, Dubois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2213-17
17. Kuhn, C, Boidt J, King TE, Crouch E, Varito T, McDonald JA. An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;140:1693-1703
18. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis : progress in understanding its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-51
19. Selman M, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis : an epithelial/fibroblastic cross-talk disorder. *Respir Res* 2002;3:3
20. Sime PJ, Xing Z, Graham FL, Csaky KG., Gauldie J. Adenovector-mediated gene tran-

- sfer of active transforming growth factor-1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung. *J. Clin. Invest.* 1997;100:768-76
21. Eitzman DT, McCoy RD, Zheng X, Fay WP, Shen T, Ginsburg D, Simon RIL. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in transgenic mice that either lack or overexpress the murine plasminogen activator inhibitor-1 gene. *J Clin Invest.* 1996;97:232-7
22. Romer J, Bugge TH, Pyke C, Lund LR, Flick MJ, Degen JL, Dano K. Impaired wound healing in mice with a disrupted plasminogen gene. *Nat Med.* 1996;2:287-92.
23. Giri SN, Hyde DM, Hollinger MA. Effect of antibody to transforming growth factor on bleomycin-induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax.* 1993;48:959-66
24. Teder PR, Vandivier W, Jiang D, Liang J, Cohn L, Pure E, Henson PM, Noble PW. Resolution of lung inflammation by CD44. *Science* 2002;296:155-8.
25. Ziesche RE, Hofbauer K, Wittmann V, Petkov Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon Gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:1264-9
26. Raghu G.W. Johnson C, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone : results of a prospective, open-label Phase II study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;159:1061-9
27. Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi M, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis.
28. Selman, M., Carrillo G, Salas J, Padilla RP, Prez-Chavira R, Sansores R, Chapela R. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. *Chest* 1998;114: 507-12
29. Behr JK, Maier B, Degenkolb F, Krombach Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis : adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;156:1897-901
30. Song L, Wang D, Cui X, Hu W. The protective action of taurine and L-arginine in radiation pulmonary fibrosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1998;17:151-7
31. Peters-Golden M, Bailie M, Marschall T, Wilke C, Phan SE, Toews GB, Moore BB. Protection from Pulmonary Fibrosis in Leukotriene-Deficient Mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165:229-35
32. Rwang R, Ibarra-Sunga O, Verlinski L, Pick R, Uhal BD. Abrogation of bleomycin-induced epithelial apoptosis and lung fibrosis by captopril or by a caspase inhibitor. *A J Physiol.* 2000;279:L143-L151
33. Tan A, Levrety H, Dahm C, Polunovsky VA, Rubins J, Bitterman PB. Lovastatin induces fibroblast apoptosis *in vitro* and *in vivo* : a possible therapy for fibroproliferative disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 220-7
34. Oury TD, Thakker K, Menache M, Chang LY, Crapo JD, Day BJ. Attenuation of

- bleomycin-induced pulmonary fibrosis by a catalytic antioxidant metalloporphyrin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25(2):164-9
35. Yi ES, Williams ST, Lee H, Malicki DM, Chin EM, Yin S, Tarpley J, Ulich TR. Keratinocyte growth factor ameliorates radiation- and bleomycin-induced lung injury and mortality. *Am J Pathol* 1996;149:1963-70
36. Piguet, P. F., H. Rosen, C. Vesin, and G. E. Grau. 1993. Effective treatment of the pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica with anti-CD 11anti-biotics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147: 435-41
37. Unemori EN, Pickford LB, Salles AL, Piercy CE, Grove BH, Erikson ME, Amento EP. Relaxin induces an extracellular matrix-degrading phenotype in human lung fibroblasts *in vitro* and inhibits lung fibrosis in a murine model *in vivo*. *J Clin Invest* 1996;98:2739-45
38. Kaminski N, Allard J, Pittet J-F, Zuo F, Griffiths MJD, Morris D, Huang XZ, Sheppard D, Heller RA. Global analysis of gene expression in pulmonary fibrosis reveals distinct programs regulating lung inflammation and remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1778-83
39. Munger, JS Huang XZ, Kawakatsu H, Griffiths MJD, Dalton SL, Wu JF, Pittet JF, Kaminski N, Garat C, Matthay MA, Rifkin DB, Sheppard D. The integrin $\alpha 6$ binds and activates latent TGF β 1 : a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell*. 96:319-28
40. Ronald G. Crystal, Peter B. Bitterman, Brooke Mossman, Marvin I. Schwarz, Dean Sheppard, Laura Almasy, Harold A. Chapman, Scott L. Friedman, Talmadge E. King, Jr., Leslie A. Leinwand, Lance Liotta, George R. Martin, David A. Schwartz, Gregory S. Schultz, Carston R. Wagner and Robert A. Musson. NHBLI Workshop Summary. Future Research Directions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *Am. Rev. Respir. Dis.* 2002, 166:236-46
41. Zuo F, Kaminski N, Eugui E, Allard J, Yakhini Z, Ben-Dor A, Lollini L, Morris D, Kim Y, DeLustro B, Sheppard D, Pardo A, Selman M, Heller RA. 2002. Gene expression analysis reveals matrilysin as a key regulator of pulmonary fibrosis in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 6292-7
42. Douglas WW, Ryu JH, Swensen JR, Offord KP, D. R. Schroeder, Caron Deremee RA, and Members of the Lung Study Group. Colchicine versus Prednisone in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Randomized Prospective Study *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;158:220-22
43. Johnson MA, Kwan S, Snell NJC, JH Darbyshire and M Turner-Warwick. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44:280-88
44. Zisman, D; Lynch, III, JP, Toews, GB; Kazerooni, EA; Flint, A, Martinez, FJ. Cyclophosphamide in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis* A Prospective Study in Patients Who Failed To Respond to

- Corticosteroids. *Chest*. 2000;117:1619-26
45. Baughman RP, Lower EE. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1992;102:1090-4
 46. Winterbauer RH, Hammar SP, Hallman KO, Hays JE, Pardee NE, Morgan EH, Allen JD, Moores KD, Bush W, Waler JH. Diffuse interstitial pneumonitis. Clinicopathologic correlations in 20 patients treated with prednisone/azathioprine. *Am J Med* 1978;65:661-72
 47. Raghu, G., Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, Hutchinson J, Pardee NE, Winterbauer RH. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : a prospective, double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144:291-2
 48. Rennard SI, Bitterman PB, Ozaki T, Rom WN, Crystal RG. Colchicine suppresses the release of fibroblast growth factors from alveolar macrophages *in vitro*: the basis of a possible therapeutic approach to the fibrotic disorders. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;137:181-5
 49. Peters SG., McDougall JC, Douglas WW, Coles DT, DeRemee RA. Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest* 1993;103:101-4
 50. Selman M, Carrilo G, Salas J, Padilla RP, Perez-Chavira R, Sansores R, Chapela R. Colchicine, D-penicillamin, and prednisolone, in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A controlled clinical trial. *Chest* 1998;114:507-12.
 51. Lurton JM., Trejo T, Narayanan AS, Raghu G. Pirfenidone inhibits the stimulatory effects of profibrotic cytokines on human lung fibroblasts *in vitro* (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 153: A403.
 52. Iyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, Hyde DM, Margolin SB, Giri SN. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced fibrosis in hamsters. *J. Lab. Clin. Med.* 1995;125:779-85
 53. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of Pirfenidone on Transforming Growth Factor- β Gene Expression at the Transcriptional Level in Bleomycin Hamster Model of Lung Fibrosis. *Pharmacol Exp Therapeut* 1999;291:367-73
 54. Nagai S, Hamada K, Kitaichi M, Hamada K, Nagao T, Hoshino Y, Miki h, Izumi T. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:209-2
 55. Buttner, C, Skupin A, Reimann T, Rieber EP, Unteregger G, Geyer P, and Frank KH. Local production of interleukin-4 during radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis in rats: macrophages as a prominent source of interleukin-4. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:315-25
 56. Gharaee-Kermani, M, Phan SH. Lung interleukin-5 expression in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:438-47
 57. Wallace WA, Ramage EA, Lamb D, Howie SE. A type 2(Th2-like) pattern of immune

- response predominates in the pulmonary interstitium of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA). *Clin Exp Immunol* 1995;101:436-41
58. Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Molecular mechanisms of antifibrotic effect of interferon gamma in bleomycin-mouse model of lung fibrosis : downregulation of TGF- and procollagen I and III gene expression. *Exp Lung Res* 1995;21:791-808
59. Maeyama T, Kuwano K, Kawasaki M, Kunitake R, Hagimoto N, Hara N. Attenuation of bleomycin-induced pneumopathy in mice by monoclonal antibody to interleukin-12. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001 Jun;280:L1128-37
60. Du Bois RM. Interferon Gamma-1b for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New Engl J Med* 1999;341:1302-4
61. King TE. Interferon Gamma-1b for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 1999;342:974-5
62. Cantin AM, North SL, Fells GA, Hubbard RC, Crystal RG.. Oxidant-mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1987;79:1665-73
63. Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;139:370-2
64. Song L, Wang D, Cui X, Hu W. The protective action of taurine and L-arginine in radiation pulmonary fibrosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1998;17:151-7
65. Oury TD, Thakker K, Menache M, Chang LY, Crapo JD, Day BJ. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by a catalytic antioxidant metalloporphyrin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:164-9.
66. Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis : adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am. J.Respir. Crit. Care Med.* 1997;156:1897-901
67. Wang R, Zagariya A, Ibarra-Sunga O, Gidea C, Ang E, Deshmukh S, Chaudhary G, Baraboutis J, Filippatos G, Uhal BD. Angiotensin II induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells. *Am. J.Physiol.* 1999;276:L885-L889
68. Venkatesan N., Punithavathi V, Chandrakasan G. Curcumin protects bleomycin-induced lung injury in rats. *Life Sci.* 1997;61:51-58
69. Sun Y, Zhang J, Ramires FJA. Angiotensin II, transforming growth factor-beta1 and repair in the infarcted heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998;30:1559-69
70. Uhal BD, Gidea C, Bargout R, Bifero A, Ibarra-Sunga O, Papp M, Flynn K, Filippatos G. Captopril inhibits apoptosis in human lung epithelial cells : a potential antifibrotic mechanism. *Am. J.Physiol.* 1998;275:L1013-L1017
71. Wang R, Ibarra-Sunga O, Verlinski, L. Pick R, Uhal BD. Abrogation of bleomycin-induced epithelial apoptosis and lung fibrosis by captopril or by a caspase inhibitor. *A J Physiol* 2000;279:L143-L151,
72. Ward WF, Molteni A, Ts'ao CH, Kim YT, Hinz JM. Radiation pneumotoxicity in rats:

modification by inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:623-5

73. Giri SN, Hyde DM, Hollinger MA. Effect of antibody to transforming growth factor beta on bleomycin induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax* 1993;48:959-966
74. Shah M, Foreman D, Ferguson M. Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *J. Cell Sci.* 1995;108:985-1002.
75. Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT. Human anti-transforming growth factor-beta2 antibody : a new glaucoma anti-scarring agent. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2225-35
76. Duncan MR, Frazier KS, Abramson S, Williams S, Klapper H, Huang X, Grotendorst GR. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor beta-induced collagen synthesis : down-regulation by cAMP. *FASEB J* 1999;13:1774-86.
77. Lossos IS, Izbicki G, Or R, Goldstein RH, Breuer R. The effect of suramin on bleomycin-induced lung injury. *Life Sci.* 2000;27:67(23):2873-81
78. Unenemori EN, Lesley B, Pickford AL, Salles, Christopher E, Piercy, Bebver H, Grove, Mark E, Erikson, and Edward P. Amento. Relaxin induces an extracellular matrix-degrading phenotype in human lung fibroblasts in vitro and inhibits lung fibrosis in a murine model in vivo. *J Clin Invest* 1996;98: 2739-45
79. Tan A, Levrety H, Dahm C, Polunovsky VA, Rubins J, Bitterman PB. Lovastatin induces fibroblast apoptosis *in vitro* and *in vivo* : a possible therapy for fibroproliferative disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:220-227
80. Peters-Goldes M, Bailie M, Marschall T, Wilke C, Phan SE, Toews GB, Moore BB. Protection from Pulmonary Fibrosis in Leukotriene-Deficient Mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002;165:229-35
81. Sternlicht MD Werb Z. How matrix metalloproteinase regulate cell behavior? *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2001;17:463-516.
82. Donald N. Cook, David M. Brass and David A. Schwartz . Perspective .A matrix for new ideas in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27:122-4,
83. Hayashi T, Stetler-Stevenson WG, Fleming MV, Fishback N, Koss MN, Liotta LA, Ferrans VJ, Travis WD. Immunohistochemical study of metalloproteinases and their tissue inhibitors in the lungs of patients with diffuse alveolar damage and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1996;149: 1241-56
84. Pardo A, Barrios R, Maldonado V, Melendez J, Perez J, Ruiz V, Segura-Valdez L, Sznajder JI, Selman M. Gelatinases A and B are up-regulated in rat lungs by subacute hyperoxia : pathogenetic implications. *Am J Pathol* 1998;153:833-44
85. 박주현, 심태선, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김원동, 김동순. 특별성 폐섬유화증환자의 기관지폐포세척액 및 폐포대식세포 배양액의 Matrix metalloproteinase의 변화, 결핵 및 호흡기 질환. 2001;51(4):303-14
86. Zuo F, Kaminski N, Eugui E, Allard J,

- Yakhini Z, Ben-Dor A, Lollini L, Morris D, Kim Y, DeLustro B, Sheppard D, Pardo A, Selman M, Heller RA. Gene expression analysis reveals matrilysin as a key regulator of pulmonary fibrosis in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99:6292-7
87. Ghofrani H, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360: 895-900
88. 제갈 양진, 오연목, 심태선, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김원동, 이진성, Travis WD, Kitaichi M, Colby TV, 김동순. 외과적 폐생검으로 확진된 비특이성 간질성 폐렴의 아형간 비교 및 통상성 간질성 폐렴과의 비교관찰. 대한결핵 및 호흡기학회 추계학술대회 초록집. 2002.
-