

미만성 간질성 폐질환

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

김 동 순

미만성 간질성 폐질환 (Diffuse Interstitial Lung Disease : DILD)¹⁾

폐조직에서 간질 (interstitium)이란 폐포벽을 이루는 조직을 말하며, 상피세포와 내피세포의 기저막, 이를 둘러싸는 결합조직 및 모세혈관과 임파관들로 구성된다. 미만성 간질성 폐질환은 폐포벽 및 그 주위의 조직을 주로 침범하는 비종양성, 비감염성 질환들의 총칭하며 150가지 이상의 다양한 질환들이 포함된다. 따라서 본 강좌에서는 DILD의 가장 대표적인 질환이면서 최근에 새로운 임상적-병리학적 분류가 시도됨에 따라 임상적 접근에도 변화가 생긴 특발성 간질성 폐질환 (Idiopathic interstitial pneumonia: IIP)만을 취급하고자 한다.

특발성 간질성 폐질환 (I.I.P.)의 분류

환자들중 호흡곤란을 호소하며 X-선상 미만성 간질성 폐침윤이 관찰되고 조직검사상으로는 폐실질의 염증 및 섬유화 등 폐포의 구조적 변화가 주로 나타나며 특별한 원인을 찾을 수 없을 때에 이를 특발성 간질성 폐질환 (idiopathic interstitial pneumonia: IIP)이라고 한다^{2,3)}. 근래에 간질성 폐질환의 빈도가 증가하는 경향을 보이고, 또한 의사들의 IIP에 대한 관심이 늘고, 특히 개흉 또는 흉강경을 통한 수술적 폐 생검검사가 많이 시행되면서 IIP가 단일한 질병이 아니라 병리조직학적으로 특성이 다른 몇 개의 군으로 분류할 수 있고, 또 병리조직학적 특성에 따라 임상 양상도 다른 것이 알려지게 되었다. IIP의 병리조직학적 분류는 그동안 Liebow 등⁴⁾은 통상성 간질성 폐렴 (UIP), 탈락성 간질성 폐질환 (Desquamative interstitial pneumonia: DIP), 폐쇄성 세기관지염을 동반한 간질성 폐렴 (bronchiolitis obliterans with interstitial pneumonia: BIP), 임파구성 간질성 폐렴 (lymphocytic interstitial pneumonia: LIP), 거대세포성 간질성 폐렴 (giant cell interstitial pneumonia:

GIP)로 분류하였다. 그러나 이후 GIP는 증금속에 노출되어 발생하는 진폐증의 일부로 밝혀졌고, LIP도 임파구 증식성 질환군의 일부로 재분류되어 원인 불명의 간질성 폐렴군 (IIP)에서 제외되었다⁵⁾ 1974년에 Epler⁶⁾등은 IPF로 분류되었던 환자들 중에서 병리학적으로 특징적인 세기관지염 소견이 동반된 폐쇄성세기관지염-기질화 폐렴 (bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia: BOOP)이 임상적소견과 예후가 UIP와 다를 것을 기술하였고, Katzenstein등⁷⁾은 이전에 Hamman과 Rich의 보고와 비슷하게 임상양상이 급격하게 진행되는 경우를 급성폐장염 (Acute interstitial pneumonia: AIP)으로 UIP에서 분리하였다. 또한 1994년 역시 Katzenstein등⁸⁾은 병리조직학적으로 이들 중 어느 하나에도 속하지 않는 별개의 환자 군을 기술하면서 이들은 임상적으로도 steroid치료에 잘 반응하고, UIP에 비해 예후도 좋기 때문에 UIP에서 분리하여 비특이성 간질성 폐질환 (Non specific interstitial pneumonia: NSIP)으로 명명하였다. 따라서 최근에는 IIP는 통상성 간질성 폐섬유증 (UIP), 탈락성 간질성 폐질환 (Desquamative interstitial pneumonia: DIP), 비특이성 간질성 폐질환 (NSIP), 급성 폐장염 (AIP), 폐쇄성 세기관지염-기질화 폐렴 (BOOP)으로 분류되고 있으며 최근에 미국흉부학회 (ATS)와 유럽 호흡기학회 (ERS)주관으로 발표된 Consensus Report에서도 이러한 분류를 권장하고 있다⁹⁾. 특발성 폐섬유화증 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)은 임상에서 주로 많이 쓰는 용어로 예전에는 이들을 전부 포함하는 포괄적인 (IIP와 같은)의미로 사용되어 왔으나, 수술적 폐생검검사를 많이 시행함에 따라 근래에는 UIP만을 지칭하는데 사용된다.

병리조직학적 특성⁵⁻¹²⁾

1. 통상성 간질성폐렴 (UIP)

UIP에서는 폐간질내 염증세포의 침윤과 섬유모세포의 증식 및 교원질 침착, 제 II형 폐포상피세포의 증식 소견 등이 관찰되고, 말기에는 이러한 섬유모세포의 증식 및 교원질의 침착과 폐포들의 허탈 (collapse)등으로 인해 폐조직의 구조가 완전히 교란되어, 이행화된 (metaplastic) 상피세포로 싸인 낭포들 및 확장된 세기관지들만이 섬유화된 간질사이에 보이는 붕와 양 폐소견이 보이거나 (1) 병변이 폐의 주변부, 특히 늑막 직하부위에 주로 나타나며, 병변의 분포가 균일하지 않고 병변 부위와 정상적인 폐조직이 섞여서 나타나는 (patchy) 양상을 보이며 (2) 병변 자체도 같은 환자의 같은 폐엽에서도 초기 병변인 염증소견이나 섬유모세포, 또는 근-섬유모세포 (myofibroblast)들이 느슨하게 모인 집단 (fibroblastic foci)들과 말기의 섬유화 현상이 동시에 섞여서 관찰되는 점이 (temporal heterogeneity) 다른 IIP와 구별되는 UIP의 가장 특징적인 소견이다.

2. 탈락성 간질성 폐장염 (DIP)¹¹⁾

DIP는 병변이 비교적 균일하게 분포하면서 병변 자체도 폐포내에 폐포대식세포들의 삼출이 주 소견이고 간질은 거의 변화가 없거나 정도의 염증세포 침윤만 관찰되며, 동일한 시기의 병변만이 나타나는 것이 특징이다. 호흡세기관지염-간질성 폐렴 (respiratory bronchiolitis-interstitial pneumonia : RBILD)는 흡연과 연관된 질환으로 DIP와 비슷한 소견을 보이거나 갈색색소 침윤이 있는 폐포대식세포들의 호흡세기관지와 그 주위 폐포내 침윤이 patchy 한 분포로 관찰되는 것이 차이이고, DIP의 한 spectrum으로 간주되기도 한다.

3. 급성 폐장염 (AIP)^{7, 12)}

AIP의 초기에는 폐간질의 부종과 상피세포의 괴사 및 탈락, 폐포내 섬유소양 삼출물 (fibrinous exudate)과 특징적으로 초자막(hyaline membrane)이 관찰되는 급성 폐손상 (diffuse alveolar damage: DAD) 소견이 나타난다. 시간이 경과하여 치유과정에 들어가면 초자막과 폐포내 삼출물들은 흡수되기 시작하고 제 II 형 폐포상피세포들이 증식하여 폐포벽을 덮고 간질 및 폐포내로 섬유모세포들이 증식하나 교원질의 침착은 거의 없는 소견이 관찰된다 (fibroproliferative phase). 그러나 이러한 소견은 패혈증, 유독가스의 흡입, 또는 약제 등에 의한 급성 호흡곤란 증후군 (acute respiratory distress

syndrome: ARDS)의 조직소견과 동일하므로 임상적으로는 뚜렷한 원인을 찾을 수 없는 특발성 (idiopathic) ARDS를 AIP라고 한다. AIP환자들의 조직소견은 이상의 소견들 중에서 조직검사가 시행된 시기에 따라 초기 또는 치유기의 동일한 시기의 병변이 모든 부위에서 고르게 관찰되며 정상적인 폐포는 보이지 않는 것이 특징이다.

4. 비특이성 간질성 폐장염 (NSIP)⁹⁾

간질성 염증소견과 섬유화소견은 UIP의 비슷하나, UIP는 여러시기의 병변이 동시에 나타나는 것이 특징인데 반해 NSIP는 동일한 시기의 병변이 비교적 균일하게 나오는 것이 다른 점이다. Katzenstein의 보고에 의하면, NSIP는 3개의 군으로 분류할 수 있는데, Group I은 간질내 염증세포 (임파구가 대부분이고 소수의 형질세포나 호산구)의 침윤이 주로 나타나고 섬유화는 거의 없으며, 일부에서는 BOOP 비슷한 병변이 동반되기도 한다. Group II는 Group I과 같이 염증세포 침윤이 있으나 섬유화가 같이 동반된 것이 다르며, Group III는 염증이 거의 없이 폐간질내 심한 섬유화가 주 병변으로서 교원질 침착으로 인한 폐간질의 비대 및 II형 상피세포의 증식이 관찰되며, 폐포의 크기는 작아져 있으나 비교적 일정하다. 병변은 주로 늑막하에 간질적으로 분포한다. 그러나 이러한 병변들은 말 그대로 비특이적인 것으로 교원성 질환이나, 과민성 폐장염, 약제에 의한 폐병변, 또는 서서히 회복되는 급성 폐손상에서도 나타날 수 있으므로 임상적으로 이들 질환이 동반되었는지를 확인해야 한다.

5. 폐쇄성 세기관지염-기질화 폐렴 (Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia : BOOP)

세기관지 내강이 섬유모세포, 또는 근-섬유모세포 (myofibroblast)를 포함하는 육아조직 (granulation tissue)들로 폐쇄된 현상이 BOOP의 가장 특징적인 소견이다. 이러한 섬유모세포 집단은 BOOP에서만 보이는 소견은 아니고 UIP나 NSIP에서도 관찰될 수 있지만 이때는 세기관지내가 아니라 폐포내에서 관찰되는 것 (fibroblastic foci)이 차이이다. 이러한 특징적인 세기관지 병변 외에도 주변의 폐실질, 즉 폐포 및 간질에도 다양한 정도의 염증 및 섬유화 소견이 같이 동반되나 비교적 동일한 시기의 병변이고 심한 폐조직의 파괴나 붕와

Table 1. Histopathologic characteristics

	UIP	DIP	AIP	NSIP
Temporal appearance	Variegated	Uniform	Uniform	Uniform
BOOP pattern	Occasional	Occasional	No	Occasional
Honeycomb area	Yes	No	No	No
IntraalveolarMO	Occasional	Yes	No	Occasional,
		diffuse		Patchy
Hyaline membrane	No	No	Yes, focal	No

From Katzenstein et al.⁶⁾, MO: macrophage

양 양상은 거의 관찰되지 않는다. 세기관지병변이 주 병변이므로 Katzenstein등은 BOOP를 IIP에 포함시키지 않았으나 임상양상은 다른 IIP와 비슷하고, 실제로 Epler등의 보고 이전에는 대부분이 IPF로 진단되었었기 때문에 이를 IIP에 포함시켜 분류되고 있다.

이상의 간질성 폐장염들의 소견은 교원성 질환이나, 기타 다른 여러 가지 질환과 동반되어 나타날 수도 있으므로 병리소견만 가지고 특정 질환으로 진단할 수는 없고 병리소견은 UIP pattern, DIP pattern, BOOP pattern, NSIP/NCIP pattern, DAD 등으로 기술하고, 임상에서는 반드시 원인질환이 따로 있는지를 확인하여야 하며 원인 불명의 경우에만 UIP, DIP, AIP, idiopathic BOOP, idiopathic NSIP라고 진단할 수 있다.

임상적 특성

임상적으로 임상증상의 발현양상에 따라 IIP를 분류하면^{6, 13)}

ㄱ) 급성 IIP. (수일-수주일)

- 급성 폐장염 (AIP)
- UIP의 급성악화 (acute exacerbation) : 전부터 폐 섬유증을 앓아오던 환자가 수일 내지 수주에 걸쳐 증상이 갑자기 악화되는 것으로 이때는 조직소견도 DAD의 소견이 주이나, 기존의 UIP의 병변이 깔려 있는 것이 AIP와 다른 점이다.

ㄴ) 아급성 IIP. (수주-수개월)

DIP, BOOP과 NSIP가 이에 속하며, NSIP의 경우에는 1~2년에 걸쳐 서서히 나타나는 경우도 있다.

ㄷ) 만성 IIP. (수개월-수년)

UIP. (드물게 NSIP도 수개월 이상에 걸쳐 만성형으로 발현하기도 한다.)

1. 통상성 간질성폐렴 (UIP)

1) 방사선학적 소견

조직학적으로 확인된 IPF 환자의 약 10%에서 단순 흉부 X선 소견이 정상으로 나올 수 있는 것으로 보고되었으나¹⁴⁾, 대부분의 환자들에서는 주로 폐저부에서 미세결절형, 또는 망상형, 망상-미세결절형 등의 간질성 음영이 관찰된다. 병이 더 진행하면 직경 0.5~1.0cm의 낭포들이 모인 봉와양 (honeycomb)소견이 나타나고 폐용적은 감소하게 된다.

• 고해상 CT (High resolution CT : HRCT) 소견: HRCT는 단순 흉부 X선 검사상 정상인 경우에도 병변을 발견할 수 있을 뿐 아니라, 다른 간질성 폐질환의 원인별 감별진단에도 도움이 되고, 개흉 폐생검을 할 경우에 조직검사를 해야하는 가장 좋은 부위를 선택하는 지침을 줄 수 있다¹⁵⁾. 그러나 역시 임상적 및 조직학적으로 진단된례에서 HRCT가 정상으로 나올 수 있기 때문에 HRCT에서 이상이 없다고 IPF 가능성을 완전히 배제할 수는 없다¹⁶⁾. UIP의 특징적인 HRCT 소견은 주로 양 폐기저부, 특히 늑막직하 부위에 가장 심한 망상 음영이며, 2-4 mm 의 소낭포 (봉와양현상, 또는 주위의 섬유화에 의해 소기관지나 세기관지들이 확장된: traction bronchi(ol)ectasis)들이 동반되기도 한다. 경결성변화 (consolidation)이나 결결은 UIP의 특징적인 소견이 아니고, 간유리양 음영 (ground glass density)도 UIP의 전형적인 소견은 아니다. 그러나 극히 일부분에서 망상 음영과 함께 나타날 수도 있지만 이 경우도 조직학적으로는 염증이 아니라 미세한 섬유화에 기인한다는 사실이 밝혀졌다^{17, 18)}. 이러한 특징적인 HRCT 소견이 보일 때 UIP를 진단할 확률은 90%이지만^{19, 20)}, 조직학적으로 진단된 UIP환자의 2/3에서만 전형적인 HRCT소견이 보

이므로, HRCT에만 의존하여 진단할 경우에는 약 1/3의 UIP 환자를 진단하지 못하게 된다²¹⁾.

2) 폐기능 검사 소견

ㄱ) 가스교환

폐확산능 (D_LCO)의 감소가 IPF 환자의 폐기능검사치 중 가장 먼저 나타나는 변화이고, 최근에 Agusti 등은 27명의 IPF 환자들을 3년간 경과관찰을 한 결과 진단시의 D_LCO 및 운동시 $AaDO_2$ 가 그 환자의 경과와 상관관계가 비교적 좋은 것을 보고하였으며²²⁾, 저자들의 연구결과도 여러 가지 인자들 중에서 다변수 분석 결과 폐확산능만이 혈청내 가용성 ICAM-1치와 함께 UIP 환자들의 예후의 예측인자로 나타났다²³⁾. 폐확산능이 감소하는 이유는 병변으로 인해 가스의 확산이 일어나는 폐포-모세혈관의 면적이 감소되기 때문이기도 하나, 간질이나 폐포내 섬유화로 인해 환기가 잘 되지않는 부위에 관류는 그대로 지속되어 환기-관류불균형 현상이 일어나기 때문으로 생각되고 있다. 초기에는 안정시의 PaO_2 는 정상일 수도 있으나 운동시에는 PaO_2 가 더 감소하고 폐포-동맥혈 산소분압차 ($AaDO_2$)가 계속 증가하며, 이는 운동시에는 혈류 속도가 빨라져서 폐확산속도의 감소로 인한 가스교환장애가 가산되기 때문인 것으로 추측되고 있다. 이러한 안정시 및 운동시의 가스교환장애(PaO_2 , $AaDO_2$)가 IPF 환자들에서 전제적인 병의 진행정도와 병의 경과를 반영하는 가장 예민하고 유용한 폐기능검사치로 알려져 있다²⁴⁾.

ㄴ) 폐용적 : 모든 폐용적 (TLC, FRC, RV, FVC)이 감소하고, 폐용적이 감소하므로 FEV_1 도 절대량은 감소한다. 전형적인 IPF 환자들에서는 기도저항이 증가하지 않으므로 FEV_1/FVC 비는 정상이거나 오히려 증가한다. 그러나 일부 환자들에서 기도저항이 증가된 경우가 있는데 이는 대개 흡연 때문으로 생각되고 있다²⁵⁾.

ㄷ) 폐탄성 (Compliance) : 폐탄성이 감소하는 것이 IPF의 잘 알려진 특징의 하나이고, 최고 transpulmonary pressure와 retraction coefficient (TLC에서의 transpulmonary pressure/TLC)가 증가한다²⁶⁾.

ㄹ) 운동부하 검사

IPF 환자들에서 운동시에 환기량은 증가하나, 이는 주로 호흡수가 증가하기 때문이고 상시호흡량 (tidal volume)은 별로 증가하지 않는다.

IPF 환자들의 운동부하 검사의 결과는 1. 최대 운동

량 및 최대 산소 소모량 (VO_{2max})이 감소하고, 2. 운동시에 정상인에 비해 산소 소모량 (VO_2)이 증가함에 따라 호흡곤란을 느끼는 정도가 훨씬 심하며, 3. 산소 소모량의 증가 정도에 비해 분당환기량이 더 많이 증가하고, 4. 호흡양상이 얇고 빠른 형태로 변하고, 5. 운동시 산소 포화도가 감소하며, 6. 최대 심박수가 기대치에 도달하지 못하는 것 등이며, 이러한 소견은 IPF에 특이한 것은 아니고, 다른 호흡기질환 환자들에서도 관찰된다²⁶⁾. 그러나 IPF 환자들에서 운동부하 검사는 이들의 장애정도를 더 정확히 측정하고, 심장이나 말초혈관 질환 등의 다른 질환이 병합되었는가를 알 수 있으며, 심한 환자들에서의 활동시 산소치방에 대한 지침이 될 수 있다.

3) 기관지폐포 세척액 검사 (BAL)

BAL은 DILD의 발병기전등을 연구하는데 큰 역할을 하였으나 결과가 비특이적이기 때문에 진단적 가치는 별로 없어 모든 환자들에서 다 시행할 필요는 없다. IPF에서는 BAL액내 총 세포수와 호중구의 %가 증가하는 것이 특징이며, 호산구와 비만세포도 약간의 증가를 보인다²⁷⁾. 예전에 소수의 환자들에서는 임파구가 증가하고 임파구가 증가하는 환자들은 steroid 치료에 잘 반응하고 예후도 좋은 반면 BAL액내 호산구가 증가하는 경우, 특히 임파구는 증가하지 않고, 호중구와 호산구만 증가하는 경우에는 예후가 나쁘다고 보고되었으나^{28, 29)} 이들 보고들은 수술적 폐생검을 한 환자들만을 대상으로한 것이 아니므로 BOOP이나 NSIP등 임파구가 증가하는 질환이 포함되었을 가능성이 많고 순수한 UIP에서는 임파구만 증가하는 경우는 매우 드물다.

4) 진단

IIP.중 특히 UIP는 예후가 나쁜 불치의 병이므로 최근에는 더 엄격한 진단기준을 적용하는 추세이며, 확진을 위해서는 개흉, 또는 흉강경을 통한 폐생검의 병리조직학적검사가 필수적이다. 이전에는 IPF를 의심하는 모든 환자에서 수술적 폐생검이 필요한지에 대해서 논란이 있었으나 최근 ATS와 ERS의 Consensus Report에서는 수술의 금기사항이 없는 한 모든 환자들에서 수술적 폐생검을 하기를 권유하고 있으며, 특히 임상적 및 HRCT상 UIP의 전형적인 경우가 아니면 반드시 이 검사를 하여야하고, 70세 이상의 고령이나 심한 폐기능장애 등 수술의 위험도가 높은 경우라도 수술적 폐생검을

하는 것이 더 유용하다고 권유하고 있다⁹⁾. 또한 조직학적으로는 UIP 소견이라도 임상적으로는 비슷한 소견을 가진 질병들이 많으므로, 이들과의 감별을 위해서는 무엇보다도 자세한 병력과 철저한 진찰이 동반되어야 한다.

ATS와 ERS의 Consensus Report에서 제시한 UIP 진단기준은 다음과 같다

• 수술적 폐생검상 UIP 소견이 확인된 경우

1. 약제나 환경적 요인, 또는 결체조직질환등 간질성 폐질환의 다른 원인이 없을 것
2. 폐기능 장애 : 제한성 폐기능변화 (VC감소), 안정시 또는 운동시 가스 교환장애 (AaDO₂ 증가), D_LCO 감소
3. 흉부 X-선이나 HRCT상 합당한 변화가 관찰될 것.

• 수술적 폐생검검사 없이는 UIP를 확진할 수는 없으나 면역기능이 정상인 성인에서 아래의 major criteria 전부과 minor criteria 4개중 3개가 만족될 경우에는 UIP의 가능성이 높다

*Major criteria

1. 약제나 환경적 요인, 또는 결체조직질환등 간질성 폐질환의 다른 원인이 없을 것
2. 폐기능 장애 : 제한성 폐기능변화 (VC감소), 안정시 또는 운동시 가스 교환장애 (AaDO₂ 증가), D_LCO 감소
3. HRCT상 양 폐저부에 망상음영이 보이고 간유리음영은 거의 없을 것
4. 경기관지 폐생검검사나 BAL 검사상 다른 질병의 증거가 관찰되지 않을 것

*Minor criteria

1. 연령>50세
2. 노작성 호흡곤란이 서서히 진행
3. 이환 기간이 3개월 이상 지속
4. 양폐저부에서 흡기시 "Velcro" 형의 수포음

5) 치료

IPF의 자연적인 경과가 아직 정확히 밝혀져 있지 못하고³⁰⁾, 현재 사용되는 약제들이 부작용이 심하고, 치료효과를 확실하게 증명할 만한 대조-연구가 많지 않기 때문에 IPF 환자를 언제, 또 어떻게 치료해야 되는지는 정립되어 있지 못하다. 그러나 IPF가 치료를 하지 않았을 때 계속적으로 악화되어 환자의 약 50% 이상이 5년내에 사망한다고 알려져 있고, 또 일단 병이 진행되어 완

전히 섬유화로 굳어진 다음에는 어떤 치료를 하더라도 호전이 되지 않기 때문에 치료를 한다면 초기에 진단하여 치료할 경우에 효과가 있을 가능성이 높을 것으로 예측하고 있다. ATS/ERS Consensus Report에서는 IPF의 모든 환자를 다 치료해야되는 것은 아니나 임상적, 또는 생리학적으로 폐기능장애가 있거나, 또는 경과관찰중 폐기능이 저하되는 것이 증명되면 곧 치료를 시도할 것을 권유하고 있다. 치료제로는 현재로는 steroid와 azathioprine, 또는 cyclophosphamide의 병합요법을 사용하는데 동의하고 있으나⁹⁾, steroid 치료에 대해 DIP와 BOOP은 반응이 좋은 반면 UIP는 객관적으로 호전을 보이는 경우는 드물다. 따라서 colchicine, pirfenidone, D-penicillamine, Lovastatin, angiotensin 길항제등, 여러 가지 섬유화 억제제들과 N-acetylcystine등의 항산화제들이 동물실험 및 소규모의 환자들에서 시도되었으나 뚜렷한 효과가 입증된 것이 없었고, 단지 최근에 gamma-interferon이 steroid등 다른 치료에 반응하지 않던 UIP 환자들에서 효과를 보였다는 보고가 나와³¹⁾ 현재 미국에서 randomized controlled study가 진행되고 있다.

또한 치료를 시작한 후에도, 치료의 효과를 판정하는 것도 쉽지 않기 때문에 ATS/ERS 어느 한가지 변수만 가지고 판정하는 것보다는 임상증상과 (C), 방사선학적 소견 (R), 폐기능 검사소견 (P)을 종합한 CRP 점수를 이용하는 것이 좋으므로 적절한 점수체제를 개발할 것을 제안하였다^{9, 32)}

A. 약물치료

• steroid와 면역억제제의 병합요법

Corticosteroid는 prednisone으로 처음에 경구로 매일 0.5 mg/kg을 4주간 투여후, 매일 0.25 mg/kg로 8주간 투여하고, 매일 0.125 mg/kg, 또는 격일로 0.25 mg/kg을 투여한다.

Azathioprine은 매일 2-3 mg/kg (최고 일일 150 mg)을 투여하는데, 처음에는 일일 25-50 mg부터 시작하여 7-14 마다 25-mg 씩 증량한다.

Cyclophosphamide는 일일 2 mg/kg를 투여하며, 처음에는 25-50 mg부터 시작하여 7-14일 간격으로 25mg 씩 증량한다.

상기 치료는 심각한 부작용을 야기할 수 있으므로 치료 전에 미리 환자에게 부작용에 대해 교육을 하고, 경과관찰 중에 부작용 발생 여부를 검사하여야한다.

• 치료기간

치료시작 후 6개월, 12개월, 18개월에 환자를 재차 검사하여 악화되는 경우에는 치료를 중단하고, 안정 (또는 호전)되는 경우에는 같은 치료를 계속한다.

• 효과판정 : 치료 시작후 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 환자 상태를 재 조사하여 판정한다.

1) 호전: 3-6개월 간격으로 검사시, 2회이상 연속하여 다음 중 2가지 이상이 나타날 때로 정의한다.

1. 기침이나 호흡곤란등의 증상이 감소
2. 방사선학적 호전 (흉부 X-선, 또는 HRCT)
3. 생리학적으로 다음 중 2가지 이상
 - TLC나 VC가 10% (적어도 200-ml) 이상 증가.
 - D_LCO (적어도 3 ml/min/mm Hg)가 15 %이상 증가
 - 산소 포화도가 정상으로 되거나 호전 (4% 증가), 또는 운동부하검사시 PaO_2 가 전보다 4 mmHg이상 증가한 경우.

2) 안정: 3-6개월 간격으로 검사시 2회이상 연속하여 다음 중 2가지 이상이 나타날 때로 정의한다.

1. TLC나 VC가 10% 이하 또는 < 200-ml 변화
2. DCO 가 < 15%, 또는 < 3 ml/min/mm Hg 변화
3. 산소포화도가 변화가 없거나 < 4% 증가, 또는 운동부하검사시 PaO_2 가 전보다 < 4-mm Hg 증가한 경우.

3) 악화

1. 기침이나 호흡곤란등의 증상이 증가
2. 방사선학적 악화 (흉부 X-선, 또는 HRCT)
3. 생리학적으로 다음 중 2가지 이상
 - TLC나 VC가 10% (적어도 200-ml) 이상 감소.
 - D_LCO (적어도 3 ml/min/mm Hg)가 15 %이상 감소
 - 산소 포화도가 감소 (4% 증가), 또는 운동부하검사시 PaO_2 가 전보다 4 mmHg이상 감소한 경우.

B. 보존적 치료

IPF는 여러 가지 합병증을 동반할 수 있는 만성 질환이므로 병 자체의 진행을 막는 치료법 외에도 여러 가지 보존적 치료가 필요하다.

1) 지속적 산소투여 및 호흡재활요법

안정시 또는 수면시나, 운동시 PaO_2 가 55mmHg이하거나 폐성심(cor pulmonale)으로 우측 심부전증상이 있을 때에는 24시간 지속적인 산소투여가 필요하다. 또한

근력을 유지하고, 심폐기능의 효율을 높이기 위한 지속적인 재활치료를 하는 것이 필요하다.

2) 합병증 치료

폐동맥고혈압증에 의한 심부전증이 발생한 경우에는 이뇨제 등의 치료가 필요하며, 좌측 심부전증이 있을 경우에는 이외에도 허혈성 심장질환이 동반되었을 가능성을 고려해야 하고, 갑자기 호흡곤란이 심해지면서 저산소혈증이 심해지는 경우에는 폐전색증의 가능성도 생각해야 한다. IPF 자체로 폐감염증의 빈도가 증가하고, 또 steroid 치료에 의해서도 감염증의 위험이 더욱 증가한다. 또한 기흉이 잘 병발하는데, IPF 환자에서 생긴 기흉은 폐가 잘 늘어나지 않기 때문에 치료가 매우 힘들어, 장기간 흉관삽입 및 음압배출을 해야 되는 경우가 많고 때로는 수술을 필요로 하기도 한다. IPF 환자들에서 폐암의 빈도가 높은 것으로 잘 알려진 합병증의 하나이다.

C. 폐 이식

말기 IPF 환자에서는 폐이식 외에는 다른 치료 방법이 없다. IPF는 병소가 있는 폐는 심한 섬유화로 기도 저항 및 폐혈관저항이 증가되어 한쪽폐만 이식을 하는 경우에 환기와 혈류가 모두 새로 이식된 정상폐로 주로 가고, 또 감염증도 동반되지 않으므로 일측 폐이식술의 가장 좋은 적응증이 되고, 실제로 결과가 좋다³³⁾. 폐이식을 시행하는 병원마다 이식 대상자의 선정 기준이 다르나, 일반적으로 환자의 연령은 60세 이하이고, 심한 폐기능 장애로 기대 생존기간이 6개월에서 18개월 이내이고 (폐기능 검사상 TLC: 기대치의 60%, D_LCO : 40%, 안정시 $AaDO_2$ 30mmHg), 다른 장기의 질환이나 정신질환이 동반되지 않고, 전에 흉곽수술을 받은 적이 없어야 하며, 수술 전에 Steroid 치료를 받는 경우에는 수술 후 합병증의 빈도가 높기 때문에 외과에서는 steroid를 수술 전에 완전히 중단할 수 있는 환자들을 선호하고 있다. 근래 외국에서는 장기공급이 부족하여 환자들이 순서를 기다리는 중에 사망하는 경우가 많으므로 장기이식 희망자로 일찍 등록하도록 권유하고 있고, 우리 나라에서도 최근 폐이식이 시작되고, 이식 장기를 등록자 순서로 배정하고 있으므로 일찍 등록하는 것이 중요하다.

2. 탈락성 간질성 폐장염 (DIP)

DIP는 ILD환자의 3% 미만인 드문 질환으로 30-40대에 호발하고, 대부분이 흡연자이다. 기침과 호흡곤란이

수 주 또는 수 개월에 걸쳐 나타나고 약 20%에서는 흉부 X-선상에서 정상 소견을 보일 수 있다. 흉부 X-선 및 HRCT상 간유리음영이 미만성으로 주로 폐저부에서 관찰된다. DIP와 비슷하며, 흡연으로 인해 발생한다고 생각되는 호흡세기관지염-간질성폐렴 (RBILD)는 흉부 X-선상 미세한 망상, 또는 결절성 음영이 관찰되고 HRCT상에서는 폐소엽 중심성 결절과 함께 간유리음영이 간헐적으로 관찰된다. 예후는 매우 좋아서 금연만으로도 호전되기도 하고, steroid 치료에 잘 반응하고, 10년 생존율이 70%로 알려져있다.

3. 급성 폐장염 (AIP)

평소 건강하던 사람에서 발열, 기침, 호흡곤란으로 시작해 수일-수주에 걸쳐 급격히 진행되는 드문 질환이다. 방사선학적 소견은 비특이적으로 양측 폐에 미만성 폐침윤이 관찰되고, HRCT상 양폐에 대칭적으로 간헐성 간유리음영 및 폐포성 경화소견이 관찰되어 임상적으로는 ARDS와 동일하나 일차적 원인이 없는 점이 다르다. 예후는 좋지 않아 사망률이 60% 이상이며, 생존한 경우에는 정상으로 회복될 수도 있으나 심한 섬유화가 남기도 한다.

4. 비특이성 간질성 폐장염 (NSIP)

NSIP는 임상양상이 UIP와 비슷하나 UIP보다 약 10세 정도 젊고 (50세), 기침과 호흡곤란등의 증상도 아급성으로 대개 2-3개월 이내로 IPF보다 훨씬 짧다. 곤봉지는 10%미만에서만 관찰된다. Katzenstein 환자들중 16%에서는 교원성질환이 동반되었고, 한 명에서는 앵무새로 인한 과민성폐장염으로 확진 되었으며 다른 10명 (15%)에서는 과민성 폐장염을 유발할 만한 물질과 접촉했던 병력이 있었다. 또한 수개월이전에 ARDS나, 관상동맥우회술, 심한 폐렴 등을 앓았던 환자들도 여러명 있어 NSIP가 특발성 뿐 아니라 이들과 연관되어 나타날 수 있으므로 임상적으로 이러한 질병에 대한 병력을 확인해야 하며, 또한 경과 관찰 중에도 교원성 질환의 발현여부를 관찰해야 한다. 검사 소견상으로는 Kyoto 환자들 중 NSIP의 57%에서 ANA가 양성이어서, IPF 환자에서 (34%)보다 높은 양성률을 보였다. 방사선학적소견도 다른 IIP보다 비특이적이고 다양하게 보고되었는데, 흉부 방사선검사상 주로 양 폐 하엽에 간헐적인 (patchy) 침윤이 가장 많이 관찰되는 소견이고 22%에서는 망상-

미세결절형의 음영이 관찰되었다. HRCT소견도 역시 다양하여 늑막하 양 폐하부에 간유리음영이 가장 많은 것으로 보고되었고, 그외에 불규칙적인 선상 음영도 약 반수에서 관찰되고 간헐적인 폐실질의 경결소견도 보일 수 있다. BAL 검사상 총세포수, 임파구%, 호중구%, 호산구%가 모두 증가하고, 임파구의 CD4/CD8비가 감소하는 경향을 보인다. 예후는 IPF와 달리 NSIP에서는 대부분에서, 특히 I군이나 II군에서는 steroid치료로 호전되고, 5년 내 사망률은 약 15-20% 정도로 추정된다.

5. 폐쇄성 세기관지염-기질화 폐렴 (BOOP)

대부분이 2-3개월 전에 발열, 기침, 등의 감기 몸살증상이나 피로-쇄약감, 체중감소 등으로 시작되며, 방사선학적으로는 양 폐야의 주변 부위에 미만성 폐포성 침윤이 관찰되나, 일부 환자들에서는 한쪽 폐에만 나타나기도 하고 이곳 저곳으로 이동해 나타나기도 한다. HRCT상에서도 주로 폐 주변부, 특히 기관지중심성으로 간헐적인 경결성 음영이나 간유리 음영이 특징적으로 관찰되며, 작은 결절들이나 기관지벽의 비후, 확장등이 동반되기도 하고 드물게 다발성 결절형태로 나타나기도 한다. BOOP는 UIP와 달리 steroid치료에 잘 반응하고, 자연적으로도 호전되는 경우도 있다.

REFERENCES

- 1) Schwarz MI, King TE, Cherniack RM. *Infiltrative and interstitial lung disease. General principles and diagnostic approach to the interstitial lung diseases. Textbook of respiratory medicine. Edited by Murray and Nadel, (2nd Ed.) WB saunders Co. Philadelphia, pp 1803, 1992*
- 2) Izumi T. *Introduction. Idiopathic interstitial pneumonia : Current concepts & management. Edited by Izumi T and King TE, American Thoracic Society (Postgraduate Course), New York, 1996*
- 3) DeRemee RA. *Clinical profiles of diffuse interstitial pulmonary disease. Mount Kisco, Futura, 1990*
- 4) Liebow A. *Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. Prog Respir Res 8:1, 1995*
- 5) Katzenstein A-LA. *Idiopathic interstitial pneumonia: classification and diagnosis. Monogr pathol 1993; 36:1-31.*
- 6) Epier GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington GB, Gaensler EA. *Bronchiolitis obliterans organizing*

- pneumonia*. *N Engl J Med* 1985;312:152-158.
- 7) Katzenstein A-LA, Myers JL, Mazur MT. *Acute interstitial pneumonia: a clinicopathological, ultrastructural, and cell kinetic study*. *Am J Surg Pathol* 1986;10:256-267
- 8) Katzenstein AI, Fiorelli RF. *Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance*. *Am J Surg Pathol* 18:136-147, 1994
- 9) American Thoracic Society. *Idiopathic pulmonary fibrosis : Diagnosis and treatment. International Consensus statement*. *Am J respir Crit Care Med* 2000, 161:646-664.
- 10) Colby TV. *Pathologic spectrum and differential diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias*. In *Idiopathic interstitial pneumonia : Current concepts & management*. Edited by Izumi T and King TE, American Thoracic Society, New York, 1996
- 11) Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. *Desquamative interstitial pneumonia*. *Am J Med* 39:369-404, 1965
- 12) Olson J, Colby TV, Elliott CG. *Hamman-Rich syndrome revisited*. *Mayo Clin Proc* 65:1538-1548, 1990
- 13) Nagai S. *Nonclassifiable interstitial pneumonia(NCIP)*. In *Idiopathic interstitial pneumonia : Current concepts & management*. Edited by Izumi T and King TE, American Thoracic Society, New York, 1996
- 14) Epler GR, McLound TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. *Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease*. *New Engl J Med* 298:934, 1978
- 15) Muller NL. *Differential diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease on high-resolution computed tomography*. *Semin in Roentgenol* 26:132, 1991
- 16) Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, Curtis JL, Gross BH, Flint A, Lynch JP. *The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study*. *Chest* 108:109-115, 1995
- 17) Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. *Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease : pathologic-CT correlation*. *Radiol* 189:693-698, 1993
- 18) Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM. *Serial CT in fibrosing alveolitis : Prognostic significance of the initial pattern*. *Am J Roentgenol* 161:1159-1165, 1993
- 19) Lynch, DA, Newell JD, Logan PM, King Jr. TE, Muller NL. 1995, *Can CT distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis?* *Am J Roentgenol* 165:807-811
- 20) Tung KT, Wells AU, Rubens MB, Kirk JM, du Bois RM, Hansell DM. *Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis*. *Thorax* 48:334-338, 1993
- 21) Swensen SG, Augenbaugh G, Myer J. 1997, *Diffuse lung disease : diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung*. *Radiology* 205:229-234
- 22) Fulmer JD, Roberts WC, Von Gal Er, Crystal RG. *Morphologic-physiologic correlation of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis*. *J Clin Invest* 63:665, 1979
- 23) 박주현, M. Kitaichi**, 염호기*, 심태선, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김원동, 김동순. *통상성 간질성 폐섬유증의 임상경과 결핵 및 호흡기질환* 49:601-613, 2000
- 24) Agusti C, Xaubet A, Agusti AGN, Roca J, Ramirez J, Rodriguez-Roisin R. *Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis-results of a 3 year follow-up*. *Eur Respir J* 7:643-650, 1994
- 25) Cherniack RM. *Physiologic alteration in interstitial lung disease*. In *Interstitial lung disease* edited by Schwarz MI and King TE, Jr. 2nd Edition, Mosby-Year Book Inc. St. Louis, 1993. p79
- 26) O' Dnnell DE. *Pulmonary function and the role of exercise testing*. In *Idiopathic interstitial pneumonia : Current concepts & management*. Edited by Izumi T and King TE, American Thoracic Society, New York, 1996.
- 27) King TE JR. *Idiopathic pulmonary fibrosis*. In *Interstitial lung disease* deited by Schwarz MI and King TE Jr. 2nd Edition, Mosby-Year Book Inc. St. Louis, 1993. P367
- 28) Turner-Warwick M, Haslam PL. *The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with organizing fibrosing alveolitis*. *Am Rev Respir Dis* 135:26, 1987
- 29) Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, Waldron JA, Dunn TL, Stanford RE, King TE. *Idiopathic pulmonary fibrosis : pretreatment of bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy*. *Am Rev Respir Dis* 135:696, 1987
- 30) Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. *Cryptogenic fibrosing alveolitis : reponse to corticosteroid treatment and its effect on survival*. *Thorax* 35:593, 1980.
- 31) Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block L-H. *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 341:1264-1269, 1999*
- 32) Watters LC, King TE, Schwarz MI, Waldron JA, Stanford RE, Chermak RM. *A clinical, radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary*
- fibrosis. Am Rev Respir Dis 133:97, 1986*
- 33) Toronto lung transplantation group. *Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 314:396, 1986*
-