

간질성폐질환 (ILD) 임상진료지침

제작 : 대한결핵 및 호흡기학회
간질성폐질환 임상진료지침 개발위원회

발간사

특발성폐섬유증을 포함한 간질성폐질환은 비교적 드문 질환으로 많은 의사들이 낯설어 하는 질환입니다. 그러나, 최근에는 유병률이 우리나라에서도 정의에 따라 인구 10만명당 40여명까지도 보고되는 등 결코 드물지만은 않은 질환입니다. 하지만 의사들은 여전히 간질성폐질환의 진단이나 치료를 결정하는데 어려움을 느끼고 있습니다.

대한결핵 및 호흡기학회에서는 이러한 회원 여러분의 고충을 덜고자 간질성폐질환 진료지침을 발간하게 되었습니다.

이번 지침은 간질성폐질환에 대한 간략한 요약정리와 함께 그간 국내외에서 발표된 간질성폐질환관련 임상연구 결과들에 대한 체계적 문헌고찰을 통한 권고안 설정과 이에 대한 근거 수준 및 권고 강도를 제시함으로써, 객관적이고 표준화된 진단 및 치료적 접근을 제시하고자 노력하였습니다. 간질성폐질환, 특히, 특발성폐섬유증 이외의 간질성폐질환의 경우 체계적인 임상연구가 거의 없는 경우가 많기는 하였으나 그런 경우 전문가들의 심도 있는 의견교환을 통해 임상 상황을 최대한 반영하고 간질성폐질환 환자를 진료하는데 실질적인 도움이 되는 지침을 만들하고자 노력하였습니다.

이러한 지침서의 발간은 간질성폐질환을 진료하시는 선생님들께 큰 도움을 드릴 수 있을 뿐 아니라 간질성폐질환 환자를 거의 진료하지 않는 선생님들께도 간질성폐질환이라는 병을 이해하는데 도움이 될 것으로 생각하며 나아가서, 대한결핵 및 호흡기학회원들의 진료 및 연구에도 참조할 수 있는 좋은 참고 자료가 될 것으로 생각합니다.

지침서 발간을 위하여 애써 주신 대한결핵 및 호흡기학회 간질성폐질환 임상진료지침 개발위원회 위원들께 진심으로 감사 드립니다. 또한, 본 지침이 일선에서 간질성폐질환 환자들을 진료하는 임상의학들에게 큰 도움이 되기를 기대합니다.

2018년 4월 2일
대한결핵 및 호흡기학회 회장 정은택
이사장 김영균

발간사

간질성폐질환 진료지침 제정은 낯설고 어려워 보이는 질환에서 진료지침이 가장 필요하다는 생각에 호기롭게 시작한 작업이었습니다. 다른 호흡기 질환들과는 달리, 드문 질환인 간질성폐질환에 대해서는 체계적인 임상연구가 많지 않아 진료지침을 만드는데 많은 어려움과 고민이 있었습니다. 예상은 했지만 생각보다 임상연구의 부족과 과학적인 임상 진료지침 사이의 간격을 메우는 일은 힘들었습니다.

하지만, 지금까지 나온 연구결과를 바탕으로 최대한 객관적이고 실질적으로 도움이 되는 진료지침을 만들었습니다. 첫 술에 배부르지는 않지만 그 첫 술이 없으면 배부를 수 없듯이 간질성폐질환의 첫 진료지침이 완벽하지는 않지만 향후 더욱 개선된 개정판의 발판이 되리라 생각합니다. 더불어 개정판 발간 시에는 더 많은 객관적 근거를 제시할 수 있도록 간질성폐질환에 대한 임상연구가 많이 이루어지기를 기대해 봅니다.

간질성폐질환 진료지침 발간에 참여하신 여러 선생님들의 노고에 감사 드리며 특히, 문헌선정과 고찰에 조언을 아끼지 않으신 고려의대 근거중심의학연구소 김현정 교수님께도 감사 말씀을 드립니다.

부족하지만 이번에 새롭게 제정된 본 지침이 일선에서 간질성폐질환을 진료하시는 선생님들께 큰 도움이 되기를 기대하며 대한결핵 및 호흡기학회 여러분들께는 진료지침의 보완과 개선을 위한 많은 조언을 부탁드립니다.

2018년 4월 2일
대한결핵 및 호흡기학회
ILD 연구회장 정만표

Contents

■ 요약본	1
■ I. 총론 - 특발성간질성폐렴	15
1. 분류	17
2. 진단	21
■ II. 특발성폐섬유증	29
1. 역학	31
2. 정의와 발병기전	34
3. 위험인자	48
4. 임상양상과 진단	52
5. 치료	58
6. 예후	60
7. 급성악화	68
■ III. 특발성비특이간질성폐렴	73
1. 역사	75
2. 역학	76
3. 임상양상	76
4. 진단	76
5. 치료	80
6. 자연경과와 예후	81
■ IV. 특발성기질화폐렴	87
1. 배경	89
2. 임상양상과 진단	90
3. 치료	93
4. 자연경과와 예후	93
■ V. 결체조직연관 간질성폐질환	97
1. 분류 및 임상양상	100
2. 진단	103
3. 치료	110
4. 예후	115
■ VI. 기타 간질성폐렴	123
1. 호흡세기관지염-간질성폐질환과 박리간질성폐렴	125
2. 림프구간질성폐렴	134
3. 급성간질성폐렴	139
■ 핵심질문과 근거표	143
■ 부록	209
1. 기관지폐포세척검사	211
2. 6분보행검사	214
3. 특발성폐섬유증의 치료 약제	219
4. 간질성폐질환에서의 스테로이드 치료	222
5. CTD-ILD 치료제로 사용할 수 있는 약제들	226

간질성폐질환 진료지침의 목적과 대상

1. 지침의 목적

간질성폐질환 환자를 진료하는 일선 진료의사가 간질성 폐질환 환자 또는 유소견자 진료 시 진단 및 치료, 그리고 환자의 경과를 추적 평가하는 데 도움을 주고자 하였다.

2. 지침사용 대상자

지침 사용 대상자는 한국에서 간질성 폐질환을 진료하는 의사를 주 대상으로 하였고, 정부 관계자, 간호사, 의과대학생, 환자, 일반인 등도 사용할 수 있다.

진료지침 개발의 엄격성

1. 치료영역의 개발 과정

- 1) 문헌검색: 간질성 폐질환의 주요 4개 질환의 (특발성폐섬유증, 특발성비특이간질성폐렴, 특발성기질화폐렴, 결체조직연관 간질성폐렴) 치료영역에 대하여 핵심질문을 선정하였다. 치료팀의 도출된 핵심질문에 대한 문헌검색은 3개의 검색원 (Medline, Embase, Cochrane library)을 대상으로 하였다. 검색용어는 각 실무위원에 의해 도출된 검색어로부터 최대한 문헌검색의 민감도를 높이기 위한 방법을 고려하여 광범위한 검색전략을 수립하였다. 날짜와 용어의 제한은 하지 않았으며 연구설계는 핵심질문에 따라 다르게 제한하였다. 문헌검색방법은 일차문헌과 체계적 고찰을 모두 검토대상으로 하였다. 잘 평가된 체계적고찰이 있는 경우 검색년도까지 포함된 연구들의 근거표는 그대로 받아들이고 이후 출간된 동일한 주제 논문은 추가적으로 포함시켜 동일한 방식으로 분석하였다 (단, 근거수준 평가를 위해 기존 체계적 고찰에 포함된 문헌의 경우 기존 고찰에서 문헌평가결과가 제시되지 않은 경우는 해당 문헌을 추가적으로 평가 하여 근거수준 평가에 적용하였다).
- 2) 문헌선택: 수집된 문헌은 각 핵심질문에 따라 최소 두명의 전문가에 의해 개별적인 선택과정을 거쳤으며 다음과 같은 배제기준에 따라 문헌을 선택하였다. 각 전문가에 의한 문헌선택에 이견이 있는 경우 두 연구자의 합의 과정을 거쳐 최종 대상 문헌을 선정하도록 하였다.
- 3) 문헌의 배제기준
 - (1) 연구설계의 적합성 여부: 핵심 질문에 따라 사전에 정한 연구 설계에 해당되지 않는 문헌은 고찰하지 않았다.
 - (2) 연구대상의 적합성 여부: 체계적 고찰에 포함된 문헌의 경우, 소아 환자는 제외하였다.

(3) 추적관찰기간, 연구대상: 무작위대조군 연구, 체계적 고찰 문헌은 추적 관찰 기간 및 연구 대상 수에 무관하게 배제하지 않았다.

(4) 언어, 연도: 한국어와 영어로 제한하였으며 연도는 배제하지 않았다.

4) 권고안 도출 방법: 각 권고 사항에 대해서는 해당하는 최소 2인의 진료 지침 위원들이 1차 권고안을 만들었으며 이후 진료지침 운영위원회의 검토와 투표를 거쳐 결정하였다. 1차 권고안 중 권고 강도에 대해서는 투표를 통해 다수결로 권고 강도를 채택하였다.

5) 근거의 질: 최종 선정된 문헌은 두 가지 절차에 의해 근거의 질을 평가하였다. 첫째 개별문헌의 질의 평가이며 둘째 각 핵심질문 전체에 대한 근거수준의 평가이다. 개별문헌의 질은 코크란의 비뮌림 위험을 평가하는 도구를 이용하였으며 전체 포함된 근거의 질은 GRADE의 방법론을 적용하였다. GRADE에서는 무작위 대조군 연구는 근거의 수준을 높음으로 평가하며 각 핵심질문에 포함된 문헌들에 있어 개별연구수행의 질, 근거의 일관성, 직접성, 정확성, 출판편향의 다섯 가지 항목에 의해 근거의 수준을 하향 조정한다. 본 지침개발에서도 이와 같은 방법을 적용하여 각 근거표에 평가결과를 제시하였다. 근거수준은 높음, 보통, 낮음, 매우 낮음의 4단계로 구성된다. 추가적으로 해당 핵심질문에 근거가 없는 경우이나, 전문가 합의에 의해 근거가 있음을 가정할 수 있거나, 근거는 없으나 반드시 권고가 필요한 경우는 전문가 의견이라는 근거수준을 생성하였다. 근거수준은 다음 표와 같다.

근거수준	내용
높음	추가적인 연구가 수행되어도 추정된 효과의 신뢰성이 변할 가능성은 매우 낮다
보통	추가적인 연구가 수행된다면 우리의 추정치가 변하거나 효과의 신뢰성의 중요한 영향을 미칠 가능성이 있다
낮음	추가적인 연구가 수행된다면 우리의 추정치가 변하거나 효과의 신뢰성의 중요한 영향을 미칠 가능성이 크다
매우 낮음	효과에 대한 추정치는 매우 불확실하다
전문가 의견	과학적 근거는 없으나 전문가 견해 혹은 경험으로 효과가 있다고 가정되거나 권고의 필요성이 있다

6) 권고의 강도: 권고의 강도는 바람직한 효과와 바람직하지 못한 효과의 균형, 근거의 질, 환자의 가치와 선호도에 대한 확신, 의료비용 및 자원배분을 고려하여 강력히 권고함 또는 약하게 권고함으로 평가하였다. 즉 대부분의 환자에게 권고를 따랐을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있음이 확실하다고 판단되는 경우 강력히 권고함으로 하였고, 권고를 따랐을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있을 것으로 판단되나 환자의 가치와 선호도 혹은 환자의 개별적인 상태에 따라 차이가 존재할 수 있는 경우 약하게 권고함으로 하였다.

권고의 강도	내용
강하게 권고함	대부분 혹은 모든 개인은 권고사항에 의한 서비스를 제공받는 것이 최선이다.
약하게 권고함	모든 개인에게 권고사항에 의한 서비스를 제공하는 것이 최선이 아닐 수 있으며 환자의 가치와 선호도, 상황 등을 고려하여 판단한다

간질성폐질환 임상진료지침 개발위원회

위원장 정만표 (성균관의대)

위원 김영환 (서울의대)

이홍렬 (인하의대)

정성환 (가천의대)

어수택 (순천향의대)

신종욱 (중앙의대)

박성우 (순천향의대)

박용범 (한림의대)

김용현 (가톨릭의대)

박무석 (연세의대)

이진화 (이화의대)

이현경 (인제의대)

제갈양진 (울산의대)

송진우 (울산의대)

김이형 (경희의대)

이은주 (고려의대)

박소영 (경희의대)

강지영 (가톨릭의대)

박진경 (성균관의대)

박종선 (서울의대)

김희정 (건국의대)

이재하 (인제의대)

김송이 (연세의대)

강형구 (인제의대)

최선미 (서울의대)

이 현 (성균관의대)

이상훈 (서울의대)

최수인 (고려의대)

임재민 (울산의대)

전병우 (한림의대)

구소미 (순천향의대)

이종민 (가톨릭의대)

조강원 (가톨릭의대)

한덕재 (가톨릭의대)

정원재 (고려의대)

자문위원 김현정 (고려의대 근거중심의학연구소)

임상 진료지침 개발과정과 진료지침 개발위원회 모임

과거 질환에 대한 정보가 부족하고 특별한 치료방법이 없어 상대적으로 관심을 받지 못하였던 분야의 하나인 간질성폐렴이 최근 특발성폐섬유증의 치료제가 개발되고 지속적인 연구결과의 축적에 따른 질환의 이해로 그 중요성이 점차 강조되고 있다. 이에 대한결핵 및 호흡기학회의 지원으로 간질성폐질환 연구회 회원을 중심으로 특발성폐섬유증을 포함한 다양한 특발성간질성폐렴의 치료에 중점을 두어 진료지침을 개발하기로 하였다. 먼저 연구회 회원들의 토의를 통하여 실제 환자를 보는데 실질적인 도움을 줄 수 있는 주제 및 핵심질문을 결정하고 2016년 2월부터 진료지침 위원회를 구성하여 근거중심의 진료지침 개발을 시작하였다. 약 2년동안 각 질환 별 소위원회의 개별 모임과 거의 매달 정기적인 전체 위원회 모임을 통하여 지침의 개발이 이루어졌다.

진료지침 개발위원회 모임일지

날짜	내용
2016년 1월 13일	ILD 진료지침 개발위원회 준비모임 / 위원 구성
2016년 2월 3일	진료지침의 대상질환과 주제 선정, 각 질환별 담당세부위원 결정
2016년 3월 9일	진료지침 개발을 위한 교육 및 기존 외국의 지침 고찰
2016년 4월 6일	각 질환별 핵심질문 (PICO) 결정
2016년 6월 8일	체계적 문헌고찰을 위한 문헌 검색식 결정
2016년 7월 13일	1 차 문헌검색과 선정 시작
2016년 9월 21일	문헌 자료추출 및 연구 질 평가에 대한 특강
2016년 11월 9일	문헌검색 정리 및 자료추출표 작성 계획 수립
2016년 12월 14일	2차 문헌검색과 각 질환별 문헌검색 소모임 개시
2017년 2월 8일	진료지침 교과서식 기술 양식 및 계획 토의
2017년 3월 8일	진료지침 용어통일에 대한 토의 및 기준정립
2017년 4월 12일	진료지침 부록 기술에 대한 논의 및 교과서식 기술 초안 점검
2017년 6월 14일	최종 핵심질문 정리 및 자료추출표 원고 완성
2017년 7월 12일	진료지침 초안원고 검토 및 수정 작업 시작
2017년 9월 6일	핵심질문에 대한 근거검토 및 권고수준에 대한 위원회 투표
2017년 10월 11일	진료지침 최종안 원고 편집 시작
2017년 11월 1일	진료지침 편집본 검토와 추가 내용 삽입
2017년 12월 7일	진료지침 요약본 편집 시작 및 편집본 검토
2018년 1월 10일	진료지침 공청회 프로그램 준비 및 연자 결정
2018년 2월 21일	진료지침 공청회용 책자 원고편집

요약본

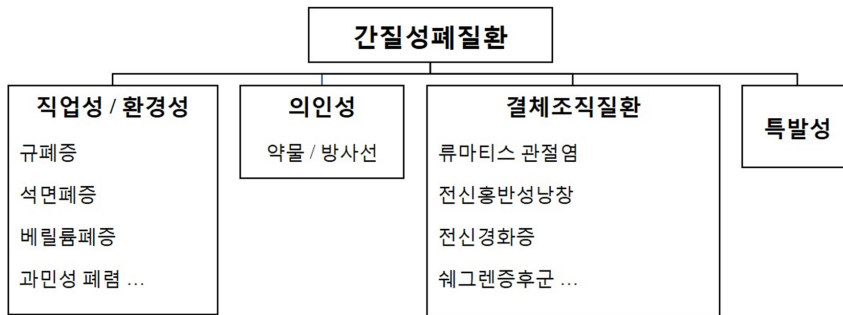
1. 특발성간질성폐렴

간질성폐질환(ILD)은 폐 간질부(interstitial compartment)의 증식과 함께 다양한 염증세포들의 침윤 및 때로는 섬유화(fibrosis)가 동반되어 비정상적인 콜라겐 침착을 나타내는 질환들을 총칭한다.

다양한 ILD 중 특발성간질성폐렴(IPP)은 원인이 불명이며 폐간질을 침범하는 조직학적 형태로 구분되는 폐질환들이다.

주된 질환은 특발성폐섬유증, 특발성비특이간질성폐렴, 호흡세기관지염-간질성폐질환, 박리간질성폐렴, 급성간질성폐렴이 있다.

이들 질환들은 예후와 치료법이 다르며, 진단을 위하여 흉부 HRCT, 조직학적 소견, 임상소견을 종합한 다학제적 접근이 필요하다.



2. 특발성폐섬유증

권고사항

- 특발성폐섬유증(IPF) 환자에서 폐기능(FVC)의 감소로 정의되는 질환의 진행을 늦추기 위하여 Pirfenidone의 사용을 권장한다(근거수준: 보통, 권고수준: 강함)
- 특발성폐섬유증(IPF) 환자에서 폐기능(FVC)의 감소로 정의되는 질환의 진행을 늦추기 위하여 Nintedanib의 사용을 권장한다(근거수준: 보통, 권고수준: 강함)
- 특발성폐섬유증 환자에서 폐이식은 대조군(폐이식 받지 않은 군)에 비해 생존율을 증가시키므로 적절한 시기에 고려한다(근거수준: 보통, 권고수준: 약함)

1) 역학

특발성폐섬유증(IPF)은 특발성간질성폐렴 중에서 가장 흔하며 지역과 국가에 따라서 다양하나, 유병률은 10/100,000명 내외이고, 연간 발생률 역시 0.6~10/100,000명, 국내 보고는 1.7명이다.

남성, 70대에서 호발, 흡연 및 분진 노출과 연관, 역류성 식도질환, 당뇨, 폐결핵, 비결핵항산균폐질환, 심장질환, 폐암, 만성폐쇄성폐질환, 바이러스감염 등과 관련 보고가 있다.

2) 발병기전

IPF는 원인 불명의 섬유성 간질성폐렴이 만성적으로 진행되는 특수한 형태로 주로 노년층에서 그리고 폐에 국한되어 발생하며 조직병리학적 및/또는 방사선학적으로 통상간질성폐렴(UIP)의 형태와 연관된다. IPF로 진단하기 위해서는 다른 특발성간질성폐렴(IPP)을 포함한 다른 형태의 간질성폐렴과 환경적인 노출 및 약물 또는 전신질환과 연관된 간질성폐질환 등이 배제되어야 한다.

최근 IPF의 발병 기전은 폐포상피세포가 다양한 노출에 의해 반복적으로 손상을 받음으로써 IPF가 발생한다고 알려져 있다. 유전적인 선행 요인을 가진 개체, 또는 고 연령층에서 흡연이나 분진, 위식도역류, 또는 기타 여러 가지 환경적 요인에 장기간 노출되어 비정상적 경로가 활성화됨으로써 정상적으로 상처가 치유되지 않게 된다.

IPF의 섬유화 기전은 아직 다 규명되지는 않았지만 폐포 상피세포의 다양한 미세 손상으로 섬유화가 유발되며 손상된 상피세포에서 분비된 성장인자들이 섬유모세포를 모으게 되고 이 섬유모세포는 근섬유모세포로 분화하게 된다. 이미 폐에 존재하거나 폐로 모인 섬유모세포로부터 분화된 근섬유모세포는 아교질(collagen)을 분비하며, 아교질분해효소와 그들의 조직억제제 간의 불균형으로 인해 아교질이 축적하게 된다.

IPF는 상피세포 및 섬유모세포의 기능 이상, 그리고 상피-간엽의 상호 작용으로 초래되며, 섬유화 반응이 시작되고 지속되는 것은 유전적 요인, 환경적 촉진, 그리고 산화제와 항산화제 사이의 균형 또는 1형(Th1)과 2형(Th2) 면역 반응에서 유래된 사이토카인 간의 불균형 등 여러 가지 요인에 의해 결정된다.

3) 위험인자

유전적 소인, 환경적 인자, 폐 감염 사이에 복잡한 상호작용으로 폐 섬유화가 진행되어 IPF가 발병하는 것으로 생각된다.

위험인자:

나이와 성별: 고령, 남성에서 호발. 노화는 또한 세포기능의 노화로 폐포 손상이 잘 치유되지 않으며, 비정상으로 짧은 telomeres나 돌연변이, unfolded protein을 축적으로 인한 세포질그물 스트레스 증가와

mesenchymal stem cell의 기능에 변형을 일으켜서 폐포 표피 재생에 이상을 초래한다.

흡연: 흡연 자체가 표피세포 손상을 일으킬 뿐만 아니라 조직 치유과정에 관여하는 유전자 발현을 조절하는 염색질(chromatin) 변형과 DNA 메틸화(methylation)와 같은 후생유전학적 변화를 일으킨다.

다양한 환경적 노출: IPF의 발병 위험을 높인다. 금속먼지(뿔쇠, 납, 강철)와 나무먼지(소나무), 농사, 새를 기르거나 미용, 석공, 식물먼지나 동물털에 노출되는 것도 IPF와 관련이 있다고 보고되었다.

감염: 감염은 염증 반응의 가장 흔한 원인으로, 폐포 손상을 개시하고 염증반응을 지속시키기 때문에 폐섬유증의 발병과 진행에 주요인자로 생각된다.

유전적 소인: 지금까지 7개 유전자(MUC5B, TERT, TERC, RTEL1, PARN, SFTPC, SFTPA2)의 염기서열변화와 적어도 11개 유전자변이가 관련된 복잡한(complex) 유전질환으로 생각된다. 전체 IPF 환자 중 surfactant 유전자변이는 1%, mucin 유전자의 하나인 MUB5B의 promoter 변이는 35%에서, telomerase 유전자변이는 3%에서만 관찰되고, 나머지 60% 환자에게서는 알려진 유전자변이가 발견되지 않는다.

위식도역류: 일반인구에 비해 IPF 환자에서 위식도역류의 유병률이 높고, 반복적인 미세흡인이 폐 손상을 지속적으로 일으켜서 섬유화가 발생할 수 있다. 위식도역류에 대한 치료가 IPF의 진행속도를 늦추었다는 보고도 있다.

4) 임상양상과 진단

특발성폐섬유증은 원인 불명의 6개월 이상의 만성 호흡곤란, 기침, 흡기 수포음을 특징으로 하는 진행성, 비가역적 섬유화 질환이다.

50세 이후, 남자, 흡연자에서 호발한다.

흉부 HRCT상 폐 기저 말초부위의 망상음영의 혼탁이 특징적인 소견으로 견인성 기관지 확장증이 흔히 동반된다. 간유리음영은 적게 나타나며, 벌집모양의 변화는 자주 나타나며, 진단에 있어 중요한 소견이다.

가장 중요한 조직병리학적 특징은 통상간질성폐렴(UIP)양상으로 저배율 소견에서 정상 부위, 간질 염증, 섬유화 및 벌집모양 부위가 혼재되어 동시에 보이는 것이다. 섬유모세포병소(fibroblastic foci)가 자주 관찰된다.

진단은 임상 소견, 방사선 소견과 병리조직학적 소견을 고려하며, 호흡기내과, 영상의학과, 병리 의사의 다학제 접근에 의해 이루어진다.

진단기준

간질성폐렴을 유발할 수 있는 원인의 배제(거주 환경 및 직업 환경적 노출, 결체조직질환, 약물에 의한 간질성 폐렴)

외과적 폐생검을 하지 않는 환자에서 흉부 HRCT에서 UIP 패턴의 존재

외과적 폐생검을 시행한 환자에서 흉부 HRCT 소견과 폐생검에서 병리조직형의 특정조합

5) 치료

특발성폐섬유증의 치료는 2015년 미국 및 유럽, 일본, 라틴아메리카 흉부학회에서 만든 가이드라인을 바탕으로 조건부 사용 권고인 pirfenidone과 nintedanib 및 폐이식에 대해 PICO를 선정하고, 각 PICO에 대한 체계적인 문헌 고찰과 가능한 경우 메타 분석을 시행하고, 권고 수준 및 강도에 대하여 기술하였다 (위의 권고사항 참조).

아래는 2015년 출판된 IPF 치료 가이드라인이다.

표 1. 2015년과 2011년 특발성폐섬유증 치료 가이드 권고사항 비교(1)

치료 약제	2015년 가이드라인	2011년 가이드라인
새롭게 수정된 권고사항		
항응고제 (와파린)	강력 비사용 권고(중간 근거 수준)	조건부 비사용 권고(매우 낮은 근거 수준)
PL+ AZA+NAC 병합치료	강력 비사용 권고(낮은 근거 수준)	조건부 비사용 권고(낮은 근거 수준)
선택적 내피세포 수용체 길항제 (ambrisentan)	강력 비사용 권고(낮은 근거 수준)	내용 없음
하나의 표적 티로신 키나아제 억제제, Imatinib	강력 비사용 권고(중간 근거 수준)	내용 없음
다중 표적 티로신 키나아제 억제제, nintedanib	조건부 사용 권고(중간 근거 수준)	내용 없음
Pirfenidone	조건부 사용 권고(중간 근거 수준)	조건부 비사용 권고(낮은 근거 수준)
이중 내피세포 수용체 길항제 (macitentan, bosentan)	조건부 비사용 권고(낮은 근거 수준)	강력 비사용 권고(중간 근거 수준)
Phosphodiesterase-5 억제제 (sildenafil)	조건부 비사용 권고(중간 근거 수준)	내용 없음
변하지 않은 권고 사항		
제산제 치료	조건부 사용 권고(매우 낮은 근거 수준)	조건부 사용 권고(매우 낮은 근거 수준)
NAC 단독치료	조건부 비사용 권고(낮은 근거 수준)	조건부 비사용 권고(낮은 근거 수준)
IPF연관 폐동맥고혈압에 대한 폐동맥고혈압 치료제	예전 권고사항 재평가 연기	조건부 비사용 권고(매우 낮은 근거 수준)
폐이식: 일측 또는 양측	일측 vs 양측 폐이식 추천은 연기	내용 없음

PL; prednisone, AZA; azathioprine, NAC; N-acetylcysteine

6) 예후와 예후인자

IPF는 진단 이후 약 3년의 평균 수명을 보이는 매우 예후가 나쁜 질병으로, 대부분의 사망 원인은 호흡부전의 진행 등 질환 자체에 기인한다. 그러나, 질병의 자연 경과는 매우 광범위하고 다양하여, 개별 환자에 있어서의 질병 경과를 예측하기 어렵다.

예후 예측인자: IPF의 사망률과 관련되어 있는 개개 변수들에 대한 연구 결과들이 있으나, 단독 변수만으로 정확히 예후를 예측할 수는 없으며, 이러한 개개 변수들을 혼합한 임상예후 예측 모델(clinical prediction model)들이 제안되어 왔으나, 사용하기 어렵고 외인적인 검증이 되지 않았다.

임상적 예후 예측 지표: 동반질환(폐동맥고혈압, 폐암, 폐기종, 위식도역류), 연령(고령), 성별(남성), 흡연, 낮은 체질량지수, 호흡곤란 정도, 산소치료(높은 산소요구량), 기저 폐기능(낮은 FVC, DLCO), 폐기능변화(6~12개월 FVC 10% 이상 감소, DLCO 감소, 산소분압차 증가), 6분보행거리, 급성 악화

영상, 조직병리 및 혈청 예측인자: 흉부 HRCT에서 관찰되는 섬유화 및 벌집모양(honeycombing)의 정도, 폐실질 이상 증가, 조직병리학적 예측인자로서 섬유모세포병소(fibroblastic foci)의 증가, 아직 생물표지자 단백질은 없음.

복합적 위험 지표(risk indices): 복합적인 임상-영상-생리(Clinical-radiologic-physiologic; CRP) 점수 체계, 복합 생리 지표(composite physiologic index (CPI), 위험표준화 도구 (risk stratification Score (ROSE), 다차원적 GAP 지표(성별: gender [G], 연령: age[A], 및 2가지 폐장 생리학적 변수[P] [FVC와 DLCO]가 개발되었으며 임상진료 시 사망을 예측할 수 있는 주요 변수를 포함한 GAP calculator가 개발되어 사용되고 있다.

예후 판정과 검사 권고안: 각 환자에서 이후의 임상경과와 예후를 예측할 수 있는 초기 임상적 악화 속도를 폐기능 검사 결과(폐활량검사 및 폐확산능검사)를 이용하여 평가한다. 진단 당시 및 진단 이후 6개월과 12개월째 시행한다. 진단 당시 환자와 섬세한 태도로 예후에 대하여 상담해야 하며, 이 때 환자의 질병 중증도와 평균 예측 수명, 질병의 다양한 경과와 생존 기간의 범위, 선택 가능한 치료 방법에 대한 정보를 제공해야 한다.

7) IPF 급성악화

급성악화는 특발성폐섬유증 환자에서 새로운 양측성 폐침윤을 보이는 급성, 중증의 호흡악화로 주로 진행된 환자에게서 드물지 않게 발생하는 치명적 합병증이다. 산소치료 등 보존적 치료와 고용량의 스테로이드 치료가 시행되나 아직 효과가 입증된 치료는 없다. 최근 개발된 항섬유화제가 일부 보고에서 급성악화의 발생을 억제해주는 것으로 확인되었다.

정의: 원인미상의 acute worsening, 즉 IPF 환자에서 급성, 중증, 원인미상의 질병악화를 경험하는 경우를 급

성악화(acute exacerbation)로 정의한다.

임상양상: 최근 한달 내 호흡곤란의 악화가 주된 증상으로, 일부 환자에서는 발열, 기침 및 객담증가를 동반하며, 흉부 방사선 검사상 양폐의 미만성 폐침윤, 폐조직검사상 미만폐포손상(DAD)이나 다수의 폐섬유모세포 병소(fibroblastic foci)나 기질화폐렴(organizing pneumonia)을 보인다.

의의 및 발생률: 주로 진행된 환자에게서 드물지 않게 발생하는 치명적 합병증으로, 연간 발생률은 5-10% 정도로 알려져 있다.

위험인자: 진단 시 폐기능(FVC, DLCO, TLC), 호흡곤란의 중증도(MMRC \geq 2), 흉부 CT상 질병범위(fibrosis extent), 6개월간 FVC의 감소량 등이 연관된 위험인자이며, 검사 또는 수술 후 악화 가능하다.

원인: 잘 알려져 있지 않으나, 급성 폐손상을 특징으로 하는 기저질환의 악화 가능성과 일부 바이러스 감염, 흡인, 대기오염이 발생에 기여할 가능성 있다.

진단기준: 2016년 개정된 급성악화 진단기준은 새로운 양측성 폐침윤을 동반한 급성, 중증의 호흡 악화로 1) IPF가 이미 진단되었거나 현재 진단된 경우로, 2) 전형적으로는 최근 한 달 내 호흡곤란이 새로 발생하거나 악화되고, 3) 흉부 CT상 통상간질성폐렴 (UIP) 형태를 보이면서 간유리음영이나 폐경화 소견이 양폐에 새롭게 관찰되며, 4) 이러한 이상소견이 심부전이나 수액과다로 충분히 설명되지 않는 경우 진단된다. 이전과 마찬가지로 급성악화가 의심되나 상기 조건을 하나라도 만족하지 못하는 경우 '급성악화 의증(suspected acute exacerbation)'으로 정의한다.

예방 및 치료: 2011년에 발표된 국제 권고안에서는 급성악화치료의 근간은 급성 폐손상에 대한 지지요법으로, 약물치료에 대한 근거는 부족하나 고용량의 스테로이드 요법을 우선적으로 시도해 보도록 권하였다. 일부 환자에서 대기오염노출억제, 예방접종, 역류성식도염 치료가 예방에 도움이 될 가능성이 있다. 급성악화환자에서 심한 호흡부전으로 인한 기계환기는 폐이식을 고려하지 않는다면 높은 사망률로 추천되지 않는다.

3. 비특이간질성폐렴

권고사항

- 특발성비특이간질성폐렴(NSIP)에서 질병 완화를 위하여 스테로이드 치료를 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고수준: 강함)
- 특발성비특이간질성폐렴(NSIP)에서 질병 완화를 위하여 스테로이드 단독치료가 효과가 없을 때 스테로이드와 면역억제제 병합요법을 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고수준: 약함)

특발성비특이간질성폐렴은 다양한 특발성간질성폐렴 중 하나의 독립된 질환으로 조직학적으로 비특이간질성폐렴양상(NSIP pattern)을 확인하고 이의 이차적인 다른 원인 혹은 기저질환을 배제하면 특발성 NSIP로 진단할 수 있

다. 호흡곤란과 기침으로 나타나는 임상증상은 아급성이나 만성경과를 가지며 50-60세의 여자, 비흡연자에서 흔히 발생한다. 흉부 HRCT에서 가장 흔한 소견은 폐하부에 양측성으로 나타나는 망상 음영, 견인성 기관지확장증, 폐엽의 용적 감소, 간유리 음영이며 병변은 양측 폐에 미만성으로 나타나거나 흉막 하에 분포한다. IPF와는 달리 벌집모양의 변화는 전혀 보이지 않거나 있더라도 매우 드물다.

치료는 흔히 스테로이드와 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin, mycophenolate mofetil 같은 면역억제제를 단독 혹은 병용요법으로 사용한다. 하지만 이에 대한 효과의 근거는 많지 않다. 예후는 특발성폐섬유증보다 좋아 많은 연구에서 5년 생존율은 70% 이상으로 보고되고 있다.

4. 특발성기질화폐렴

권고사항

- 특발성기질화폐렴(COP) 치료는 스테로이드를 권장한다(근거수준: 전문가 의견, 권고수준: 강함).
- 특발성기질화폐렴(COP) 환자에서 스테로이드 단독 치료가 효과가 없는 경우 azathioprine이나 cyclophosphamide, 그리고 cyclosporin과 같은 면역억제제와 병합치료를 하지 않을 것을 고려한다(근거수준: 전문가 의견, 권고수준: 약함).

특발성기질화폐렴(COP)은 급성 혹은 아급성의 경과를 보이는 특발성 간질성 폐렴 중 하나이다.

흉부 HRCT에서 흉막하부와 기관혈관주변부를 따라 분포하는 양측성 폐경화가 가장 흔한 소견이다. 조직 검사에서는 폐포와 폐포관 및 세기관지 내부에 결체조직소견이 보인다. 스테로이드 치료에 반응이 좋고 빠른 임상적 호전을 보이거나 재발이 흔하다.

5. 결체조직질환 연관 간질성폐질환

권고사항

- 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 질환의 진행을 늦추기 위하여 cyclophosphamide 사용을 고려한다(근거수준: 낮음, 권고수준: 약함)
- 류마티스관절염 연관 간질성폐질환 환자에서 질환의 진행을 막기 위하여 스테로이드 및 면역억제제 사용을 고려한다(근거수준: 전문가 의견, 권고수준: 약함)

결체조직질환(CTD)이란 자가항체가 전신을 순환하면서 여러 장기에 손상을 끼치고, 이로 인하여 다양한 증상과 징후가 발생하는 질환으로, 이 병과 관련된 간질성폐질환을 결체조직질환 연관 간질성폐질환(CTD-ILD)이라 한다.

CTD-ILD는 특발성간질성폐질환과 치료 및 예후가 다르기 때문에 간질성폐질환이 진단된 환자에서는 임상, 혈청 검사 및 영상의학적 소견을 검토하여 CTD 합병 유무를 철저히 조사해야 한다. 간질성폐질환이 동반될 수 있는 대표적인 CTD에는 류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA), 전신경화증(systemic sclerosis, SSc), 쇼그렌증후군(Sjögren's syndrome), 혼합결합조직병(mixed connective tissue disease, MCTD), 특발성 염증근육병증(idiopathic inflammatory myopathies, IIM), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE) 등이 있으며, SSc에서 ILD의 동반이 가장 흔하다. 흉부 HRCT에서 ILD소견을 보이면서 CTD 중 각각의 특징적인 진단기준을 만족시키는 경우 CTD-ILD를 진단할 수 있다.

CTD-ILD는 발생률이 높지 않아 치료에 대한 잘 계획된 무작위 연구를 시행하기 어렵다. 그 결과 SSc-ILD를 제외하고는 무작위 대조군 연구가 거의 없어 치료 방법이 잘 정립되어 있지 않다. CTD-ILD가 급성으로 발현하거나 진행하여 증상이 발생하는 경우에는 통상적으로 스테로이드 및 면역억제제를 치료로 고려한다.

1) 류마티스관절염 연관 간질성폐질환

간질성폐질환은 류마티스관절염 연관 폐질환(RA-ILD) 중 가장 흔한 형태로, RA 환자에서 종종 관찰된다. 병리학적으로 가장 흔한 형태는 통상간질성폐렴(UIP) 양상이다. RA는 여성에서 흔하지만, RA-ILD는 남성에서 흔하다.

2) 전신경화증 연관 간질성폐질환(SSc-ILD)

SSc에서 폐침범은 흔하고, RA에서보다 더 흔하게 나타난다. 가장 흔한 흉부 HRCT 및 병리소견은 비특이간질성폐렴(NSIP)양상이다. 가장 흔한 자가항체는 anti-Scl-70이다. 치료를 고려해야 하는 경우는 진단 시 폐 침범범위가 넓고(>20%), FVC가 70% 미만이거나 추적 폐기능검사서 FVC나 DL_{CO}가 의미 있게 감소할 때 등이다.

3) 쇼그렌증후군 연관 간질성폐질환(Sjögren's syndrome-ILD)

쇼그렌증후군 연관 간질성폐질환의 병리소견 중 가장 흔한 것은 비특이간질성폐렴(NSIP) 양상이다.

4) 특발성염증근육병증 연관 간질성폐질환(IIM-ILD)

IIM-ILD는 다양한 경과를 보인다. 전신결체조직질환이 진단되기 전에 ILD가 먼저 나타나는 비율이 CTD-ILD 중 IIM에서 가장 흔하다. IIM에 ILD가 합병된 경우 예후가 불량하다.

5) 결체조직질환 연관 간질성폐질환의 진단

(1) 병력 및 CTD유무 평가

CTD가 이미 진단된 환자에서 ILD가 동반될 경우 CTD-ILD일 가능성이 높으나 약제유발 ILD, 감염 등 다른 원인에 대한 배제가 필요하다. CTD-ILD의 첫 번째 임상양상이 ILD인 경우가 있으므로, 이전에 CTD를 진단받지 않은 ILD 환자의 경우에도 CTD 동반여부에 대한 철저한 평가가 필요하다.

(2) 영상소견(흉부 HRCT 소견)

영상소견으로 CTD-ILD와 IIP를 구분할 수는 없다. IIP의 경우 UIP 양상이 가장 흔하지만, CTD-ILD는 NSIP나 OP 양상으로 자주 나타나므로 UIP 양상이 아닌 경우 기저 CTD의 존재 가능성을 확인해야 한다.

(3) 조직검사

CTD-ILD 진단을 위해 반드시 수술적 폐생검이 필요한지에 대해서는 논란이 있다. 병리소견만으로는 CTD-ILD와 IIP를 완벽하게 구분할 수는 없다. CTD-ILD의 병리소견으로는 NSIP의 비율이 높으므로, 병리소견상 NSIP로 진단된 경우 기저질환으로 CTD의 존재가능성을 확인해야 한다. 병리 소견에서는 UIP 양상을 보이지만 섬유모세포병소가 비교적 적고, 벌집모양섬유화가 덜 심한 경우 그리고 종자중심(germinal center), 림프구증식(lymphoid hyperplasia) 및 광범위한 plasmatic infiltration이 동반된 경우에는 CTD-ILD의 가능성이 높다.

(4) 자가항체

ILD 진단 시 CTD-ILD 가능성의 감별을 위해 자가항체검사가 필요하다. 자가항체가 존재하지만 임상적으로 CTD에 해당하지 않거나 특정 CTD 진단기준에 맞아 떨어지지 않는 경우, 추후에 CTD 관련증상이 발생하기도 하므로 CTD 증상발현 여부에 대한 경과관찰이 필요하다.

6) 치료

CTD-ILD에 포함되는 질환은 광범위하고 임상상도 매우 다양하기 때문에, 대규모 무작위대조군연구가 거의 없으며 표준치료법도 정립되어 있지 않다. ILD가 진단 시부터 증상이거나 진행이 빠른 경우 스테로이드나 azathioprine, cyclophosphamide (CYC), mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimus를 사용해 볼 수 있다(약물별 용량은 부록 참조). 근거문헌이 부족하기 때문에 전문가의 판단에 따라 치료시작시점, 치료약제 및 용량결정이 필요하다.

CTD-ILD중 유일하게 SSc-ILD에서 몇 개의 무작위대조군 연구가 진행이 되었는데, 2006년 발표된 Scleroderma Lung Study (SLS)에서 1년간의 CYC 투약은 위약군에 비해 FVC 감소 속도를 유의하게 늦추고 여러 2차 지표들에서도 유의하게 호전을 보였다. 그러나 연구 종료 후 1년간 약물 투약 없이 양군의 환자를 추적 관찰 한 결과 약물 중단

후 12개월에는 그 효과가 소실되었고, 호흡곤란의 호전만 유의하게 유지되었다. 2016년 발표된 SLS II 연구에서는 MMF 24개월 투약군과 CYC 12개월 투약군을 비교하였고 양 군에서 FVC 감소 저하 효과는 차이가 없으나 MMF가 부작용이 적다고 보고하였다. 2017년 SLS II의 MMF투약군과 SLS I의 위약군을 비교한 연구에서는 MMF가 위약에 비해 24개월까지 지속되는 FVC, DLco, 호흡곤란의 향상 효과를 보여주었다. 따라서 CYC 치료의 장기적 효과에 대한 증거는 불충분하지만 SSc-ILD가 중증이거나 악화되는 일부 환자에서 전문가의 판단하에 단기간의 CYC 사용을 고려해볼 수 있겠으며, 최근 연구 결과를 바탕으로 MMF를 초기치료 및 유지요법으로 고려할 수 있겠다. RA-ILD환자에서 임상적으로 중증인 경우 전문가의 판단 하에 스테로이드 및 MMF, rituximab의 사용을 고려해볼 수 있다.

6. 기타 간질성폐렴

1) 호흡세기관지염-간질성폐질환과 박리간질성폐렴

호흡세기관지염-간질성폐질환(RB-ILD)과 박리간질성폐렴(DIP)은 담배와, 관련 유해물질로 인해 발생하는 드문 간질성 폐렴이다.

색소가 침착된 폐포탐식세포(alveolar macrophage)가 폐포에 축적되는 병리적 특성이 유사하여 두 질환은 동일 질환으로 간주되기도 하였다. 하지만, RB-ILD로 인한 사망은 거의 없는 반면, DIP 의한 사망은 6~30%가 발생하여, 두 질환은 서로 다른 질환으로 생각하게 되었다.

두 질환의 가장 흔한 임상 증상은 서서히 진행되는 운동성 호흡곤란과 마른 기침이지만 RB-ILD는 무증상인 상태에서 신체검사서서 수포음, 영상 사진 이상 또는 폐기능의 이상 등으로 종종 발견되기도 한다.

RB-ILD에서는 폐쇄성/제한성/혼합성 폐기능 장애가 발생할 수 있는 반면, DIP에서는 주로 제한성 폐기능 장애가 발생한다. 흉부 CT 에서 RB-ILD는 주로 폐하엽 주변부에 중심소엽성간유리결절(centrilobular ground glass nodule)을 보이나 불규칙한 간유리음영(patchy ground glass opacity)과 함께 두꺼워진 기관지벽(bronchial wall thickening)이 관찰되는 특징을 갖는다. 반면, DIP는 미만성간유리음영이 전반적으로 늑막과 인접한 양측 폐 상부부터 하부까지 침윤하는 특징을 가진다.

기관지폐포세척검사서서 두 질환 모두 전체 세포 수의 증가와 색소가 침착된 폐포탐식세포 수의 증가가 특징적으로 관찰된다.

두 질환 모두 주된 치료는 금연이다. DIP에서는 스테로이드를 투여해 볼 수 있다. 일반적으로 RB-ILD에 비해 DIP의 예후가 더 나쁜 것으로 알려져 있다.

2) 림프구간질성폐렴

림프구간질성폐렴(LIP)은 폐 실질에 다중클론성 림프구 증식이 일어나는 드문 간질성 폐질환으로 특발성 또는 자

가면역질환이나 감염성질환과 연관되어 발생할 수 있다.

호흡기 증상으로는 호흡곤란, 기침, 객담이 흔하며, 전신증상으로는 피로, 발열, 체중 감소 등이 발생하며, 청진상 수포음이 흔히 들리고, 천명이 들릴 수도 있다.

폐기능검사에서 제한성 폐기능장애를 가지며 기관지폐포세척검사서 림프구 증가증이 보일 수 있다.

흉부 HRCT 에서 간유리음영(ground glass-opacity), 중심소엽 소결절(centrilobular nodules), 기관지혈관속비후(bronchovascular bundle thickening), 기관지혈관주위 낭종(peribronchovascular cysts) 등이 주로 양폐 하엽에 나타나는 특징을 가진다.

조직학적 특징은 작은 림프구와 다양한 수의 형질세포의 간질성 침윤이다.

특발성 혹은 기저질환과 연관된 림프구간질성폐렴 모두 증상이 경미할 경우에는 치료없이 경과 관찰할 수 있다. 증상이 있거나 폐기능 손상이 있는 경우에는 스테로이드 투여가 주된 치료법이다.

3) 급성간질성폐렴

급성간질성폐렴(AIP)은 드물지만 기저 폐질환이 없는 정상인에서 급속히 진행되는 전격성 폐질환으로, 임상적으로 급성호흡곤란증후군(ARDS)와 유사하지만 원인이 명확하지 않다는 차이점이 있다.

40세 이상에서 성별 및 흡연 유무와 관계 없이 발생하며, 발병 7~14일 이전에 전구 증상이 동반되고 발현 이후 수 일 내에 급속히 진행한다.

ARDS와 유사한 임상적 특징과 미만폐포손상(DAD)의 조직학적 확인에 의해 진단한다.

현재까지 확립된 치료는 산소 공급과 폐보호환기를 통한 보존적 치료이다. 임상적으로 사용 되는 전통적인 스테로이드 치료, 대체 면역억제 치료 및 폐 이식은 현재로서는 임상적인 근거가 부족하므로 추가적인 경험과 연구가 필요하다.

I. 총론 - 특발성간질성폐렴

총론 - 특발성간질성폐렴

1. 분류

요약

특발성간질성폐렴은 원인불명으로 주로 폐간질을 침범하는 조직학적으로 구분되는 폐질환이다. 주된 특발성간질성폐렴은 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 특발성비특이간질성폐렴(idiopathic nonspecific interstitial pneumonia), 호흡세기관지염-간질성폐렴(respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease), 특발성기질화폐렴(cryptogenic organizing pneumonia), 박리간질성폐렴(desquamative interstitial pneumonia), 급성간질성폐렴(acute interstitial pneumonia) 으로 분류된다. 이들 질환들은 예후와 치료법이 다르며, 진단을 위하여 흉부 HRCT, 조직학적 소견, 임상소견을 종합한 다학제적 접근이 필요하다.

1) 서론

간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD)은 폐 간질부(interstitial compartment)의 증식과 함께 다양한 염증 세포들의 침윤 및 때로는 섬유화(fibrosis)가 동반되어 비정상적인 콜라겐 침착을 나타내는 질환들을 총칭한다. 간질성폐질환의 분류와 범위에 대해서는 여러 의견이 있으나, 크게 발생 원인을 알 수 있는 경우와 알 수 없는 경우로 나눌 수 있고, 발생 원인(causal etiology)을 알 수 있는 경우는 그 원인에 따라 크게 4가지로 구분해 볼 수 있다(그림 1). 첫째로, 직업적, 환경적 요인으로 인한 간질성폐질환으로 규폐증(silicosis), 석면폐증(asbestosis), 베릴륨폐증(berylliosis) 등의 직업성 폐질환 및 과민성폐렴(hypersensitivity pneumonitis) 등이 이에 속한다. 두 번째로, 항생제, 항암제, 항부정맥제 등에 의한 약물 및 방사선으로 인한 의인성 간질성폐질환이 있다. 세 번째로, 류마티스 관절염, 루푸스 등에 의한 결체조직질환 및 자가면역질환에 의한 간질성 폐질환이 있다. 그 밖에 림프관평활근종증(lymphangiomyomatosis), 랑게르한스세포 조직구증(pulmonary Langerhans' cell histiocytosis), 폐포단백증(pulmonary alveolar proteinosis) 등도 간질성폐질환에 속하는 폐질환이다. 발생 원인이 불분명한 경우 특발성간질성폐렴(IIP)으로 정의된다. 특발성간질성폐렴은 조직학적인 구분에 따른 여러 가지 종류의 질환들이 있으며, 이들 질환의 예후 및 치료가 현저히 다르다. 이들의 진단을 위해서는 영상학적 소견, 조직학적 소견, 임상적인 측면들을 종합하여 판단하여야 한다. 본 지침에서는 여러 간질성폐질환 중 특발성간질성폐렴에 대하여 다루고자 한다

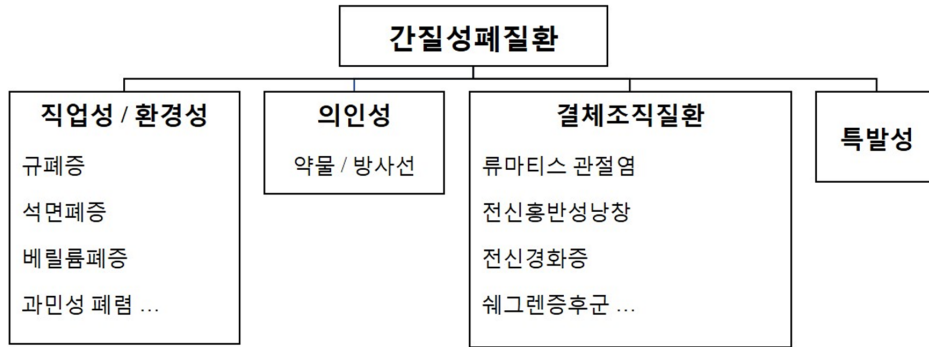


그림 1. 원인에 따른 간질성폐질환의 분류

2) 특발성간질성폐렴 (IIP)의 분류

이 분류는 2002년의 ATS/ERS 분류를 update한 2013년 ATS/ERS 분류¹에 근거하여 정리하였다. 이들 분류는 임상, 영상의학의, 병리의사들이 함께 토의하여 결정하는 다학제 접근진단(multidisciplinary diagnosis, MDD)으로 이루어지며, 임상자료는 흡연, 유해물질(약물) 노출, 직업력, 타병력, 폐기능검사 등을 포함한다. 유해물질 흡입, 약물, 결체조직 질환과 같은 원인이 있는 경우는 IIP의 진단에서 제외된다.

표 1. ATS/ERS 분류에 따른 특발성간질성폐질환¹

주요 특발성간질성폐렴(Major idiopathic interstitial pneumonias, Major IIP) 특발성폐섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 특발성비특이간질성폐렴(Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, idiopathic NSIP) 호흡세기관지염-간질성폐질환(Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease, RB-ILD) 박리간질성폐렴(Desquamative interstitial pneumonia, DIP) 특발성기질화폐렴(Cryptogenic organizing pneumonia, COP) 급성간질성폐렴(Acute interstitial pneumonia, AIP)
희귀 특발성간질성폐렴(Rare idiopathic interstitial pneumonias, rare IIP) 특발성림프구간질성폐렴(Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia, idiopathic LIP) 특발성흉막실질섬유탄력섬유증(Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, idiopathic PPFE)
분류불가능 특발성간질성폐렴(Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias, unclassifiable IIP*)

(1) IIP의 분류에서 감별해야 할 주요 질환들

① 과민성폐렴(hypersensitivity pneumonitis, HP)

만성 HP의 경우엔 흉부 HRCT 및 폐생검에서도 IPF, NSIP와 감별이 어려운 경우가 있으며 자세한 원인물질에의

노출력 조사, 혈청내 원인물질 특이 IgG 항체 검사가 도움이 될 수 있으며 약 30%는 원인물질을 찾지 못하는 것으로 알려져 있다.

② **결체조직질환(connective tissue disease)**

간질성폐질환들의 원인이 될 수 있으며 특히 NSIP와 연관성이 깊다. 임상적, 혈청학적 검사를 통해 IIP와 감별에 유의해야 한다. 류마티스관절염(RA), 전신홍반성낭창(SLE), 전신경화증(systemic sclerosis), 쉼그렌증후군(sjogren's syndrome)들에서 다양한 형태의 간질성 폐질환이 호발된다².

③ **가족력을 가진 간질성폐렴(familial interstitial pneumonia)**

IIP의 2~20%에서 가족력이 있는 것으로 보고되며 SFTPC, SFTPA2, TERT, TERC와 같은 유전자의 돌연변이가 20% 정도 알려져 있다^{3,4}. 최근에는 MUCB 유전자의 촉매제변이(promoter variant)가 가족력 및 산발(sporadic) IIP 발생과 관련됨이 보고 된 바 있다⁵.

④ **여러 타입의 혼합형(coexisting pattern)**

흉부 HRCT에서 여러 다른 질환 패턴으로 조직학검사에선 한 부위 또는 여러 폐 부위에서 다른 조직학적인 결과가 나타날 수 있으며, 흡연자의 경우 랑게르한스세포 조직구증(pulmonary Langerhans cell histiocytosis, PLCH), RB-ILD, DIP, UIP, 폐기종(emphysema) 등이 혼재되기도 한다. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) 등이 대표적인 예이며, 이런 혼합형은 다학적 협진을 통한 임상적인 중요성을 기준으로 판단해야 한다.

(2) 발현기간, 흡연과 관련된 주요 IIP의 구분

표 2. 발현기간, 흡연관련으로 구분되는 IIP¹

분류	임상-영상-병리 진단	연관된 영상 또는, 병리적 형태
만성 섬유성 간질성폐렴	특발성폐섬유증 특발성비특이간질성폐렴	통상간질성폐렴 비특이간질성폐렴
흡연연관 간질성폐렴	호흡세기관지염-간질성폐질환 박리간질성폐렴	호흡세기관지염 박리간질성폐렴
급성/아급성 간질성폐렴	특발성기질화폐렴 급성간질성폐렴	기질화폐렴 미만폐포손상

(3) 희귀 특발성간질성폐렴(Rare IIPs)

① **특발성림프구간질성폐렴(idiopathic lymphoid interstitial pneumonia, LIP)**

대부분은 자가면역질환들, 림프구증식성질환(lymphoproliferative disorder) (lymphoma, BMT state, HIV, EBV

등)과 연관되므로 특발성인 경우는 매우 드물다.

② Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)

흉막 및 흉막하의 폐실질 섬유화가 나타나며, 주로 폐상엽에 병변이 나타난다. 조직학적으로 폐포 탄력섬유화 (alveolar elastosis)와 주변 폐실질의 섬유화를 보이며, 임상적으로 기흉이 잘 발생되고 자주 감염이 발생하는 특징을 가진다⁶.

(4) 분류불가능 IIP (Unclassifiable IIP)

여러 종류의 조직학적, 흉부 HRCT의 소견이 서로 겹치고 임상, 영상, 병리조직의 결과가 서로 일치되지 않아 다학제 접근을 통해서도 확진이 되지 않은 경우를 총칭한다. 결체조직질환 및 약물 투여 즉 치료 후 조직 검사를 시행한 상황에서 나타날 수 있다. 이들 질환의 명확한 분류기준 및 임상 양상에 대한 데이터는 아직 정립되지 않은 상태이다.

참고 문헌

1. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias *Am J Respir Crit Care Med* Vol 188, Iss. 6, pp 733-748, Sep 15, 2013
2. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2012;39:661-668.
3. Nogee LM, Dunbar AE III, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001;344:573-579.
4. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002;57:338-342.
5. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;364:1503-1512.
6. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012;40:377-385.

2. 진단

요약

특발성간질성폐렴의 진단은 임상증상, 흉부 HRCT 소견, 폐기능 검사, 조직학적 진단 등을 바탕으로 이루어진다. 조직학 진단을 위해선 흉강경을 이용한 폐생검(VATS), 경기관지폐생검(TBLB) 등이 이용된다. 또한 결체조직 질환과 연관된 간질성폐질환을 확인하기 위하여 자가면역항체 검사 등이 추가로 필요할 수도 있다. 최근 질환의 예후와 관련된 많은 바이오마커들이 발굴되고 있으며, 향후 이들의 임상적 의의에 대한 연구들이 필요하다. 간질성폐질환의 종류는 복잡하고 다양하기 때문에 정확한 진단을 하기는 쉽지 않으며, 다른 모든 질병의 진단과 마찬가지로 정확한 병력청취와 철저한 진찰소견이 가장 중요하다¹.

1) 병력

(1) 성별

간질성폐질환 중 여성에게 주로 호발하는 질환은 림프관평활근중증(lymphangiomyomatosis, LAM)으로 가임기 여성에서 대부분 발생하며, 결체조직질환과 연관된 간질성폐질환은 류마티스관절염(rheumatoid arthritis)은 예외이나 대개 여자에 호발한다. 남성에게 호발하는 간질성폐질환은 진폐증, 랑게르한스세포조직구증(pulmonary Langerhans cell histiocytosis, PLCH), 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)이다.

(2) 발병형태

간질성폐질환이 급성(수 일~수 주)으로 발병하면 감염, 급성간질성폐렴(AIP), 급성호산구폐렴(AEP), 과민성폐렴(HP), 폐포출혈(DAH)을 고려하고 아급성(수 주~수 개월)으로 발병하면 특발성기질화폐렴(COP), 사르코이드증, 만성호산구폐렴(CEP), 약제에 의한 질환 등을 고려해 보아야 한다. 또한 만성(수 개월~수 년)으로 오는 경우는 IPF, 진폐증, 사르코이드증, PLCH을 생각해야 한다.

(3) 직업력

현재의 직업뿐만 아니라 연차 별로 관여했던 모든 직업의 종류, 종사기간, 직장에서의 실제적인 역할, 작업환경 등의 병력이 매우 중요하다.

(4) 취미활동 및 기타 환경적 병력

과민성폐렴의 경우에는 애완동물 등 환경적 요인에 대한 병력이 중요하고 집에서 직접 키우는 경우뿐만 아니라 공원 등에서 노출되는 경우도 있고 노출을 수 일간 중지한 경우에 호전 되었다가 재 노출 시에 증상이 재발되는 병력이 도움이 된다.

(5) 투약 경력

약제 복용에 대한 문진은 현재뿐만 아니라 과거력도 중요하다. 역류성 식도질환으로 인한 위액 흡인은 서서히 간질성폐질환을 가져온다. 실사제인 mineral oil 사용 또는 야간에 oily nose drops의 사용으로도 가능하다. 약제사용과 증상 발생의 순서 및 기간이 중요하나, 때로는 약제사용 수 주-수 년 후에 발병하기도 한다. 또한 방사선치료나 고농도 산소 치료 경력도 중요하다.

(6) 흡연력

흡연력은 매우 중요하며 PLCH 환자 90% 이상은 진단 당시에 흡연을 하고 있었고, 호흡세기관지염-간질성폐질환(RB-ILD), Goodpasture syndrome 환자도 흡연력이 있다. 석면에 노출된 사람에게서 흡연자는 비흡연자보다 13배 정도 간질성 섬유화가 잘 발생한다. 사르코이드증, 과민성폐렴은 비흡연자에서 주로 호발한다.

(7) 가족력

우리나라에는 드물지만 여러 가지 유전성 대사장애 질환에서는 가족력이 중요하며, 사르코이드증이나 특발성간질성폐렴도 가족 내 발생이 나타날 수 있다.

(8) 여행경력 등 기타병력

기생충 감염이 폐 호산구증을 유발할 수 있기 때문에 여행력이 중요하고, HIV 감염 위험요인에 대한 병력도 중요하다.

2) 증상

간질성폐질환의 증상은 수 개월에서부터 수 년에 걸쳐 발생할 수 있고 다양하게 진행할 수 있다. 주된 증상으로는 점진적으로 진행되는 호흡곤란과 기침이며, 만성호산구폐렴, 과민성폐렴에서는 천명음(wheezing sound)이 드물게 발생할 수 있다. 또한 사르코이드증에서는 흉골하 흉통(substernal chest pain)이 드물게 발생할 수 있다. 흉막기인 흉통은 결절조직질환과 약제에 의한 간질성폐질환에서 동반될 수 있다. PLCH, LAM, 결절성경화증(tuberous sclerosis), 또는 신경섬유종증(neurofibromatosis)에서 기흉에 의한 흉통이 갑자기 발생할 수 있다. 객혈은 미만폐포출혈증후군(DAH), 림프관평활근증증, 폐정맥폐쇄질환(pulmonary venoocclusive disease)에서 전형적으로 발생한 다. 간질성폐질환에서 객혈은 종양 동반 가능성이 높다.

3) 신체검사

양측 폐 하부위에 흉기 수포음이 청진되고, 곤봉지는 진행성 섬유화질환에서 관찰되며 말기에는 만성적인 저산소혈증으로 폐고혈압증이나 폐성심 소견이 나타난다.

4) 방사선학적 소견

(1) 흉부 X-선

흉부 X-선이 HRCT와 같이 간질성폐질환을 진단하는 것에 민감하지는 않으나 간질성폐질환을 찾기 위한 첫 번째 관문이다. 간질성폐질환은 흉부 X-선에서 주로 양 폐야 하부에서부터 망상음영(reticular pattern), 결절음영(nodular pattern), 간유리음영(ground glass pattern), 폐경화(consolidation)들이 관찰될 수 있으며, ILD 초기에는 정상으로 보일 수 있다.

(2) HRCT (High Resolution Computed Tomography)

흉부 HRCT 촬영을 통하여 간질성폐렴 유무, 폐 병변의 분포, 특징 및 그 심한 정도를 알 수 있고 다른 동반 질환 여부도 평가할 수 있다.

5) 검사실 소견

간질성폐질환이 의심되는 환자에서 결체조직질환과 관련된 자가항체를 측정하는 것이 어떤 역할을 하는지에 대해서는 명확하지 않으나, 대체적으로 결체조직질환이 의심되는 증상이 있을 때에는 관련된 자가항체검사를 시행해 보는 것이 좋다. 2011년 한 지침에서는 IPF가 의심되는 환자에서 결체조직질환을 시사 하는 증상이 없어도 rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, anti-nuclear antibody 정도는 선별검사로 측정해 볼 것을 제시하고 있다². 미국의 한 연구에서는 IPF 환자의 22%에서 자가항체 양성소견을 보였고 이들은 자가 항체가 음성인 IPF 환자에 비해 좋은 예후를 보였다. 최근의 연구에서는 통상간질성폐렴 양상(UIP pattern)를 보이는 환자들 중 자가항체 1개 이상이 양성이거나 결체조직질환을 시사하는 증상 또는 징후가 1개 이상 있으면서 명확하게 결체조직질환으로 진단되지 않은 경우 이러한 소견이 없는 IPF 환자에 비해 예후는 좋다고 보고한 논문도 있다.

(1) 특이항체

유기물질 분진(organic dust)이나 단백질에 대한 항체는 양성이라도 이는 노출 경력만 인정할 뿐이고 이 소견만으로 과민성폐렴을 진단할 수는 없다. 특이항체로 항-사구체기저막 항체(anti-GBM Antibody), 항-호중구세포질항체(ANCA)을 검사할 수 있다.

(2) 비특이항체

항핵항체(ANA), 류마티스인자(RF), Scl-70은 결체조직질환에 동반된 간질성폐렴의 진단에 도움이 된다.

(3) Angiotensin 변환 효소(Angiotensin Converting Enzyme)

이의 농도를 측정하는 것은 사르코이드증 진단에 도움이 된다.

6) 폐기능 및 동맥혈 가스분석

특징적인 폐기능 검사 소견은 폐유순도(compliance)가 감소하고 FVC와 TLC 등 폐용적이 감소하는 제한성변화 소견이며, FEV₁/FVC와 기도저항은 정상이다. 대부분 환자들에서 폐확산능이 감소하며, 안정기의 동맥혈 가스검사 결과는 정상 또는 환기/관류 불균형에 의한 저산소혈증과 호흡성 알칼리혈증 소견이 나타날 수 있다. 운동 시에는 환기/관류 불균형 외에도 폐확산능의 저하로 인해 저산소혈증이 더 심화되는 것이 특징이다.

7) 기관지폐포세척검사(Bronchoalveolar lavage; BAL)

굴곡성 기관지내시경을 기관지 분지에 밀착시킨 후 30~50 ml 무균생리식염수로 하부의 세기관지 및 폐포 내 세포와 물질을 세척해 검사하는 방법으로 비흡연 정상인의 경우 폐포 대식세포가 90% 내외, 림프구가 10% 정도, 호중구는 1% 미만이며 질환에 따라서 주로 증가하는 세포의 종류에 차이가 있어 간질성폐질환의 감별진단에 도움을 줄 수는 있다. 세포성 NSIP, 과민성폐렴 또는 COP에서는 림프구가 증가하게 되어 주로 중성구가 증가하는 IPF와 감별이 될 수 있다. 하지만 결과가 비특이적이기 때문에 진단적 가치는 별로 없어 모든 환자에서 다 시행할 필요는 없다. 임상 의사의 판단에 따라 시행해 볼 수 있다고 언급하고 있다².

8) 폐조직검사

폐조직검사는 진단을 확립하는 가장 확실한 방법이며 경기관지폐생검(TBLB, TBLC)와 수술적 폐생검(개흉 폐생검 및 흉강경을 통한 폐생검: VATS)이 있다.

(1) 경기관지폐생검(Transbronchial Lung Biopsy, TBLB)

경기관지폐생검(TBLB)으로 진단이 잘 되는 질병은 폐 사르코이드증(sarcoidosis), 악성종양(기관지 폐포암), 림프관암증증(lymphangitic carcinomatosis), 폐포단백증, 폐포자충(*Pneumocystis jirovecii*) 등에 의한 폐렴이나 결핵 등의 감염증, 호산구폐렴 등이 있다.

(2) 경기관지냉동폐생검 (Transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)

수술적인 폐 조직 생검이 표준 조직학적 검사법으로 알려져 있으나 수술적 생검은 비용과 위험성 면에서 불리한 점이 많다. 최근의 연구에서는 cryoprobe를 이용하여 TBLB를 시행할 경우 40~50 mm²정도 크기의 폐 조직을 얻을 수 있고, 특발성 폐질환이 강하게 의심되는 환자에서는 수술적 폐조직검사 만큼 진단에 기여하는 바가 크다고 보고 한 바 있다³. 경기관지냉동폐생검(TBLC)을 시행하여 폐조직을 충분히 얻을 수 있고 병리의사가 확실한 조직학적 진단을 내릴 수 있다. UIP 진단에 있어 병리의사 사이의 조직학적 진단의 일치율도 높다. 합병증으로 기흉이 많게는 28%까지 보고되기도 하며, 아직 표준화된 방법으로 많은 연구들이 진행된 것은 아니어서 후속 연구 결과들을 조

심스럽게 기다려 보아야 하겠다.

(3) 수술적 폐생검(Video-Assisted Thoracoscopic Biopsy, VATS)

수술적 폐조직검사는 진단을 위해 가장 유용한 방법이지만, 환자 나이, 전신상태 및 기저질환, 합병증을 고려하여 선별적으로 시행되어야 한다^{2,4}. 적응증으로는 흉부 HRCT 소견으로는 진단이 명확하지 않으며 진행성인 병변을 가지거나, 면역억제제와 같은 부작용이 심각한 치료제의 사용 전 치료반응을 미리 예측하거나, 암이나 감염을 III의 진행과 감별을 요할 때 시행할 수 있다^{4,5}. 상대적 금기로는 미만성 말기 폐상태(벌집모양 병변)가 대부분인 경우는 섬유화된 폐조직만 얻을 가능성이 높고, 심한 폐기종이 동반되거나 폐확산능이 예측치의 35% 이하, 심한 저산소증, 심질환이 심한 경우 등이 있다^{4,5}. 흉부 HRCT로 가장 잘 전체 병변을 대표할 수 있는 생검 부위를 선정하고 말기 벌집모양 폐 부위는 피하며, 충분한 크기의 조직을 2개 이상 다른 엽에서 얻도록 한다. 우중엽이나 좌상엽의 설분절은 비특이적 염증과 수동 울혈(passive congestion)이 자주 발생하는 부위이므로 최대한 피하는 것이 좋다. 조직검사가 진단을 위해 중요하지만 조직검사 만으로는 간질성폐질환의 정확한 진단을 할 수 없고 임상 소견, 방사선학적 소견을 같이 고려하여야 한다.

9) 바이오마커(Biomarkers)

현재까지 연구자들은 특발성폐섬유증의 바이오마커 발굴에 많은 관심을 가져왔다. 그 결과로 간질성폐질환의 진단, 치료, 예후에 있어 의미하는 몇 가지 재미있는 결과를 찾았다. 예를 들어 SP-A, SP-D, KL-6 (Krebs von den Lungen-6), CCL18 (chemokine ligand-18), MMP-7 (matrix metalloproteinase-7) 와 같은 상피세포, 대식세포와 관련된 단백질의 높은 혈청 수치는 폐기능의 빠른 감소, 생존율 감소와 연관성이 있음을 알게 되었다. 이는 진행할 가능성이 높은 위험 환자를 찾을 수 있다는 점에서 임상적 유용성이 있는 바이오마커로 사용될 수 있다. 혈청 SP-A 는 NSIP/COP 보다 IPF에서 의미 있게 높고, SP-D는 IPF에서 CTD-IP 보다 의미 있게 높다.

폐와 기관지폐포세척검사액에서 NSIP는 helper T-cell type 1-like pattern을 보이고 IPF에서는 helper T-cell type 2-like response와 chemokine receptor-7 (CCR7)와 CCL7의 발현이 증가되어 있다.

아래의 도표는 혈액와 기관지폐포세척검사액에서 생존과 관련된 바이오마커이다⁶.

표 1. 혈액 및 기관지폐포세척액에서의 바이오마커들(높을수록 예후가 나쁨)

Biomarker	Patients	HR (95% CI)	P Value	Reference
SP-A	52 IPF (survivors vs. nonsurvivors)		0.0125	Takahashi et al. ¹⁵⁵
SP-D			0.0032	
SP-A	142 IPF	1.73	0.031	Greene et al. ¹⁵⁶
SP-D		2.04	0.003	

표 1. Continued 1

Biomarker	Patients	HR (95% CI)	P Value	Reference
KL-6 (>1,000 U/ml)	27 IPF	12.56 (1.195-131.90)	0.035	Yokoyama et al. ¹⁵⁷
KL-6 (≥1,000 U/ml)	152 IIP and 67 CVD	2.95 (1.71-5.08)	0.0001	Satoh et al. ¹²⁹
SP-D (≥253)	82 IPF		0.0013	Takahashi et al. ¹⁵⁸
SP-A			NS	
KL-6 (>1.014)			0.0087	
Oxidative stress levels	21 IPF	FVC r= -0.79	<0.01	Daniil et al. ¹⁵⁹
		DLco r= -0.75	<0.01	
MMP-7	74 IPF	Higher decline of DLco (r = -0.53)	0.002	Rosas et al. ¹⁶⁰
MMP-1		and FVC (r = -0.51)	0.002	
SP-A	82 IPF	3.27 (1.49-7.17)	0.003	Kinder et al. ¹²⁸
SP-D (>460 ng/ml)	72 IPF	3.22 (1.33-7.81)	0.01	Barlo et al. ²⁹
CCL18 above 150 ng/ml	72 IPF	7.98 (2.49-25.51)	0.0005	Prasse et al. ¹³¹
CD4 ⁺ CD28 ^{null} > 18% of total CD4	89 IPF	13.0 (1.6-111.1)	0.0004	Gilani et al. ¹⁶¹
MMP-7, ICAM-1, IL-8, VCAM-1, S100-A12	241 IPF (derivation; 101, validation)	In the derivation cohort, high concentration predicted poor survival, poor transplant-free survival and poor progression-free survival. In the validation cohort high concentrations of all five were predictive of poor transplant-free survival; MMP-7, ICAM-1, and IL-8 of overall survival; and ICAM-1 of poor progression-free survival	Overall survival derivation cohort MMP-7: 0.0021 ICAM-1: 0.0015 IL-8: 0.029 VCAM-1: 0.00030 S100-A12: 0.0013	Richards et al. ¹⁶²
BAL	20 IPF	Higher in rapid progressors	0.028	McKeown et al. ^{*163}
MMP-8, MMP-9			0.015	

표 1. Continued 2

Biomarker	Patients	HR (95% CI)	P Value	Reference
BAL	39 IPF	Higher in nonsurvivors	<0.02	Shinoda et al.* ¹⁶⁴
CCL2				
BAL	20 IPF	Negative correlation with PFT		Richter et al.* ¹⁶⁵
Endostatin		FVC (r = -0.604)	0.006	
		TLco (r = -0.612)	0.005	

Definition of abbreviations: BAL = bronchoalveolar lavage; CI = confidence interval; CCL = chemokine ligand; CVD = collagen vascular disease; DLco = diffusing capacity or transfer of the lung for carbon monoxide; HR = hazard ratio; ICAM = intercellular adhesion molecule; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; KL-6 = Krebsvon den Lungen-6; MMP = matrix metalloproteinase; NS = not significant; PET = pulmonary function test; S100-A12 = protein encoded by S100-A12 gene; SP = surfactant protein; TLco = carbon monoxide diffusion factor; VCAM = vascular cell adhesion protein

참고문헌

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by The ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American Journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183:788-824.
3. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary fibrosis. *American Journal of respiratory and critical care medicine* 2015.
4. Poletti V, Ravaglia C, Gurioli C et al. Invasive diagnostic techniques in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology* 2016;21:44-50.
5. Halkos ME, Gal AA, Kerendi F et al. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(6):2172
6. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-748.

II. 특발성폐섬유증

1. 역학

요약

IPF는 특발성간질폐렴 중에서 가장 흔하면서 유병률은 10/100,000명 내외이고, 연간 발생률 역시 0.6~10/100,000명, 국내 보고는 1.7명이다.

특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)은 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 중에서 가장 흔하면서 중증의 형태로 나타나는 질환으로서, 지역과 국가에 따라서 다양한 유병률과 발생률을 보이고 있다. 유병률은 낮게는 0.7/100,000명에서부터¹ 높게는 63.0/100,000명까지² 보고되는데, 대부분의 연구에서는 10/100,000명 내외의 결과를 보이고 있다³⁻⁶. 연간 발생률 역시 0.6/100,000명에서부터¹ 10.7/100,000명까지³ 다양하게 보고된다. 이러한 다양한 결과를 보이는 중요한 이유 중의 하나는, 역학과 관련된 많은 연구들이 2011년 개정된 IPF 진단기준이 발표되기 이전의 서양 지역에서 시행된 것들이라는 점이다^{2-5,7}. 국내에서 시행된 2008년도 IIP 전국실태조사보고에 따르면, 2003년도부터 2007년도까지 IIP로 진단된 2,186명 중에서 1,685명(77.1%)이 IPF인 것으로 확인되었고⁸, 또 다른 국내의 한 연구에서는 2011년 개정된 IPF 진단기준에 따른 IPF 연간 발생률은 1.7/100,000명으로 보고하기도 하였다⁹.

IPF의 유병률과 발생률은 여성보다 남성에서 높은 경향을 보이고 나이가 증가할수록 증가하는 경향을 보이며, 진단시의 나이는 70대가 가장 흔하다^{4,10,11}. 국내에서 시행된 연구에서도 1,685명의 IPF 환자 중에서 남자가 1,220(72.4%)명으로 여자보다 높은 비율을 보였고, 진단시 평균 나이는 69세였다⁸. 이외에도 다양한 외부 환경 물질의 노출과 IPF 발생과의 관련성이 보고되고 있는데, 흡연의 경우에는 과거 흡연과 현재 흡연 모두가 IPF 발생과 관련이 있는 것으로 보고되었고^{8,12}, 한 연구에서는 흡연자에서의 IPF 발생의 상대위험도가 건강한 성인에 비해서 2.94배 높게 나타남을 확인하기도 하였다¹¹. 또한, 축산업 종사, 목재 분진, 금속 분진, 석재, 그리고 디젤 배출 입자도 IPF 발생과 관련성이 있는 것으로 보고되고 있는데^{5,13}, 국내의 연구 자료에서는 분진노출과 관련된 IPF 환자들은 다른 IPF 환자에 비해서 진단 연령이 낮으며 증상이 오래 지속되는 것으로 확인되었고, 분진노출이 환자의 사망과 관련된 위험 인자로 확인되었다¹⁴. 또한, 최근의 한 연구에서는 정상인에 비해서 IPF 환자의 종격동 림프절에서 실리콘, 알루미늄과 같은 무기물성분이 유의하게 많이 축적되어 있음이 확인되기도 하였다¹⁵.

최근에는 다른 질환과 IPF와의 관련성이 제시되고 있는데, 역류성 식도질환, 당뇨, 폐결핵, 비결핵항산균폐질환,

심장질환, 폐암, 만성폐쇄성폐질환등과의 관련성이 보고되고 있다¹⁶⁻¹⁸. 국내의 연구 자료에서는 IPF 환자 중에서 당뇨는 18%, 결핵은 12%, 심장질환은 6%, 폐암은 6.6%, 그리고 만성폐쇄성폐질환은 1.8%에서 동반됨이 확인되었다.8 또 다른 국내 연구들에서는 795명의 IPF 환자 중에서 35명(4.4%)에서 폐결핵 그리고 16명(2.0%)에서 비결핵 항산균폐질환이 동반됨이 확인되기도 하였고¹⁹, IPF와 폐암과의 관련성을 분석한 연구에서는 연간 폐암 발생률을 1.03/100명으로 보고하기도 하였다²⁰.

이 외에도, 바이러스 질환과 IPF 발생과의 관련성이 제시되기도 하였는데, 엡스타인바바이러스(Epstein-Barr virus), 거대세포바이러스(cytomegalovirus) 등의 헤르페스바이러스(herpesvirus)가 IPF 환자의 폐 조직에서 높은 빈도로 검출됨이 보고된 바가 있다^{21,22}. 하지만 이러한 높은 바이러스 검출 빈도가, IPF 환자의 잦은 면역억제치료에 의한 결과인지 아니면 IPF 발생의 원인인지에 대한 구분은 아직까지 명확하지 않다. 또한, 혈중 C형 간염바이러스 항체의 빈도가 IPF 환자에서 높게 발견됨이 보고되어 그 관련성이 제기되기도 하였는데²³, 아직까지 그 인과관계를 설명할 만한 근거는 충분하지 않다.

참고문헌

1. Lai CC, Wang CY, Lu HM, Chen L, Teng NC, Yan YH, Wang JY, Chang YT, Chao TT, Lin HI et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study. *Respir Med* 2012; 106: 1566-74.
2. Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, Yi ES, Ryu JH. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010; 137: 129-37.
3. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967-72.
4. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810-6.
5. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *Bmj* 1990; 301: 1015-7.
6. von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med* 2003; 97: 428-35.
7. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, Latsi P, Polychronopoulos V, Birba G, Ch L et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009; 103: 1122-9.
8. 2008 National Survey of Idiopathic Interstitial Pneumonia in Korea. *The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2009; 66: 141-51.
9. Gjonbrataj J, Choi WI, Bahn YE, Rho BH, Lee JJ, Lee CW. Incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Korea based on the 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT statement. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 742-6.
10. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61: 980-5.

11. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 670-5.
12. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242-8.
13. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996; 347: 284-9.
14. Lee SH, Kim DS, Kim YW, Chung MP, Uh ST, Park CS, Jeong SH, Park YB, Lee HL, Song JS et al. Association between occupational dust exposure and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a Korean national survey. *Chest* 2015; 147: 465-74.
15. Kitamura H, Ichinose S, Hosoya T, Ando T, Ikushima S, Oritsu M, Takemura T. Inhalation of inorganic particles as a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis--elemental microanalysis of pulmonary lymph nodes obtained at autopsy cases. *Pathol Res Pract* 2007; 203: 575-85.
16. Tobin RW, Pope CE, 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804-8.
17. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE, 2nd, Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-42.
18. Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nakagawa T, Kudoh S. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003; 123: 2007-11.
19. Park SW, Song JW, Shim TS, Park MS, Lee HL, Uh ST, Park CS, Kim DS. Mycobacterial pulmonary infections in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Korean medical science* 2012; 27: 896-900.
20. Lee KJ, Chung MP, Kim YW, Lee JH, Kim KS, Ryu JS, Lee HL, Park SW, Park CS, Uh ST et al. Prevalence, risk factors and survival of lung cancer in the idiopathic pulmonary fibrosis. *Thoracic Cancer* 2012; 3: 150-5.
21. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, Brigham KL, Oates JA, Jr., Loyd JE, Stecenko AA. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2633-40.
22. Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, Egan JJ, Stewart JP. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 510-3.
23. Ueda T, Ohta K, Suzuki N, Yamaguchi M, Hirai K, Horiuchi T, Watanabe J, Miyamoto T, Ito K. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 266-8.

2. 정의와 발병기전

요약

IPF는 원인 불명의 섬유화성 간질성 폐렴이 만성적으로 진행되는 질환으로 최근 IPF의 발병 기전은 폐포 상피 세포가 다양한 노출에 의해 반복적으로 손상을 받음으로써 IPF가 발생한다고 알려져 있다. 유전적인 선형 요인을 가진 개체, 또는 고 연령층에서 흡연이나 분진, 위식도역류, 또는 기타 여러 가지 환경적 요인에 장기간 노출되어 비정상적 경로가 활성화됨으로써 정상적으로 상처가 치유되지 않게 된다. IPF의 섬유화 기전은 아직 다 규명되지는 않았지만 상피세포 및 섬유모세포의 기능 이상, 그리고 상피-간엽의 상호 작용으로 초래되며, 섬유화 반응이 시작되고 지속되는 것은 유전적 요인, 환경적 촉진, 그리고 산화제와 항산화제 사이의 균형 또는 1형(Th1)과 2형(Th2) 면역반응에서 유래된 사이토카인 간의 불균형 등 여러 가지 요인에 의해 결정된다.

1) IPF의 정의

특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)은 원인 불명의 섬유성 간질성폐질환이 만성적으로 진행되는 특수한 형태로 주로 노년층에서 그리고 폐에 국한되어 발생하며 조직병리학적 혹은 방사선학적으로 통상간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)의 형태와 연관된다. IPF로 진단하기 위해서는 다른 특발성간질성폐질환(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)을 포함한 다른 형태의 간질성폐질환과 환경적인 노출 및 약물 또는 전신적인 질환과 연관된 간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD) 등이 배제되어야 한다¹.

2) IPF의 발병기전

(1) 서론

최근에 일반적으로 수용되는 병인적 모형은 상피세포가 다양한 노출에 의해 반복적으로 손상을 받음으로써 IPF가 발생한다는 것이다. 유전적인 선형 요인을 가진 개체, 또는 고연령층에서 흡연이나 분진, 위식도역류, 또는 기타 여러 가지 환경적 요인에 장기간 노출되어 비정상적 경로가 활성화됨으로써 정상적으로 상처가 치유되지 않게 된다².

IPF의 섬유화 기전은 아직 모두 규명되지는 않았지만 다수의 기여 요인들은 확인되었다. 폐포 상피세포의 다양한 미세 손상으로 섬유화가 유발되며 손상된 상피세포에서 분비된 성장인자들이 섬유모세포를 모으게 되고 이 섬유모세포는 근섬유모세포로 분화하게 된다. 근섬유모세포는 섬유모세포와 평활근 세포, 양자의 특징을 표현하며 α -평활근 actin (smooth muscle actin, SMA)으로 확인된다. 이미 폐에 존재하거나 폐로 모인 섬유모세포로부터 분화된 근섬유모세포는 아교질(collagen)을 분비하며, 아교질분해효소와 그들의 조직억제제 간의 불균형으로 인해 아교질이 축적하게 된다³.

과거에는 염증이 섬유화에 선행된다는 의견이 우세했는데 이에 대한 근거로는 동물 모형에서 염증이 섬유화에 선

행하며 염증성 폐포염을 억제하면 연이는 섬유화가 약해지는 것이 확인되었고, 조직학적으로도 동물 모형에서 초기 폐섬유증의 폐포염에서 다양한 염증세포의 침윤이 지배적인 소견으로 확인되었기 때문이다. 그리고 가족성 IPF 증 증상이 없는 인척에서 병이 발현되지 않았더라도 세포성 폐포염이 확인되었고, 만성 과민성폐렴의 일부에서 UIP 형태가 염증 후에 발생하는 것도 확인되었다⁴⁵. 하지만 IPF 환자에서 전반적으로 염증이 미약하면서 초기에도 염증은 뚜렷하지 않고, 스테로이드와 같은 항염증제가 치료 효과가 없으며 동물 모형에서 염증 없이도 섬유화가 유도될 수 있기 때문에 최근에는 염증이 IPF 발생에 충분하거나 필수적이지 않을 수 있다는 결론이 우세하다^{1,3,6}.

또 하나의 이론은 IPF가 염증 없이 상피세포 및 섬유모세포의 기능 이상, 그리고 상피-간엽의 상호 작용으로 초래된다는 것이다³. 이는 유의한 염증세포의 침윤 없이, 손상된 상피세포 바로 하부의 기저막이 파괴된 부위에 섬유화 병소(fibrotic focus)이 존재하는 것으로 뒷받침된다⁷. 섬유화 반응이 시작되고 지속되는 것은 유전적 요인, 환경적 촉진, 그리고 산화제와 항산화제 사이의 균형 또는 1형(Th1)과 2형(Th2) 면역반응에서 유래된 사이토카인 간의 불균형 등 여러 가지 요인에 의해 결정된다^{8,9}.

(2) 상피세포 (Epithelium)

상피세포의 손상은 상피 하부 및 인접한 내피 기저막까지 포함한다. 상피세포가 손상을 받으면 폐포 내에 삼출물이 형성되어 폐포 벽이 벗겨지고 표면활성제가 소실되어 폐포의 허탈을 초래한다. 섬유화로 진행되기 위해서는 상피세포와 기저막의 손상이 모두 필요하다. 정상에서 폐포 상피는 주로 I형 상피세포로 구성되며 II형 상피세포는 비교적 적다. 손상을 받게 되면 II형 상피세포가 증식하고 I형 상피세포로 분화하여 손상된 폐포의 재생피화(reepithelialization)를 담당하게 된다. IPF에서는 I형 상피세포가 소실되고 II형 상피세포가 두드러지게 증식하나 II형 상피세포가 I형 상피세포로 원활하게 분화되지 않아 폐포를 재생피화하지 못하는데 이는 기저막이 조각나고 증착되는 손상과 관계가 있는 것으로 보인다. 기저막의 이러한 손상으로 간질 조직으로부터 폐포 내로 간엽세포(mesenchymal cell)가 이동하게 되고 아교질이 과다하게 축적됨으로써 허탈된 폐포가 다시 퍼지지 못하게 된다. 이런 형태의 변화가 폐포 상피에 만성적으로 반복적인 손상을 주어서 폐포 내가 섬유화되고 재형성(remodeling)되게 한다^{3,10}.

IPF에서 재생피화가 정상적으로 일어나지 못하는 이유에 대해서 부분적으로, 손상에 따른 Wnt 신호 경로의 비정상적인 활성화로 설명하기도 한다. Wnt 단백질은 glycogen synthase kinase 3b (GSK3b)에 의한 β -catenin의 인산화를 억제해서 β -catenin이 핵으로 이동하는 것과 lymphoid enhancing factor/T-cell factor (LEF/TCF) 전사 인자의 활성화를 방지한다. 이로 인해 II형 폐포 상피세포의 증식이 활성화되나 I형 폐포 상피세포로의 분화는 억제되고 상피간엽이행(epithelial mesenchymal transition, EMT)을 유도한다¹¹. 폐포 상피세포의 또 다른 이상으로 IPF 환자에서는 재생 능력이 손상되는데 이는 유전적 또는 노화 때문으로 설명한다. 가족성 IPF에서 보이는 끝분절(telomere) 단축이 그 예로써, 이로 인해 세포의 노화가 촉진되고 재생피화가 원활하지 못하게 된다. 그 외에도 섬유화를 유발하는 사이토카인과 성장인자들이 과다하게 생산되고 분비되어 폐포 상피세포의 이상이 초래된다¹².

섬유화는 전염증성 및 항염증성 사이토카인, 섬유화를 유발하거나 억제하는데 관여하는 polypeptide, 산화제와 항산화제, 그리고 혈관형성 촉진 및 혈관형성 억제에 관여하는 물질 등을 포함하는 수 많은 분자 군 간의 불균형 때문에 진행된다. IPF 환자의 기관지폐포 세척액에는 전환성장인자(transforming growth factor, TGF)가 증가하는데 특히 TGF- β 1은 결합조직 합성을 촉진하는 강력한 조절 인자일 뿐만 아니라 섬유화를 촉진하는 다수의 성장인자들과 사이토카인들을 유도할 수 있다. 여기에는 결합조직 성장인자(connective tissue growth factor, CTGF), 섬유모세포 성장인자(fibroblast growth factor, FGF)-2, 혈소판 유도 성장인자(platelet derived growth factor, PDGF), insulin-유사 성장인자(insulin-like growth factor, IGF), endothelin-1 (ET-1), interleukin (IL) 등이 포함된다. 종양괴사인자(tumor necrosis factor- α ; TNF)- α 도 IPF에서 증가하며 TGF- β 1 및 다른 peptide 매개 물질들의 생성을 촉진하고 섬유모세포를 증식시키며 아교질 합성을 유도한다. 이에 반하여 interferon (IFN)- γ 는 섬유모세포 증식과 아교질 합성을 억제하나 IPF 환자의 치료에서 효과를 보이지는 못했다. IL-1, IL-10, IL-12, IL-17 등도 항섬유화 사이토카인 들이다. Caveolin-1은 TGF- β 에 의한 세포외 기질단백질(extracellular matrix, ECM)의 생성을 제한하고 폐포 상피의 회복 과정을 복원시키기 때문에 IPF에 대한 보호 작용을 하는 것으로 보이며 IPF 환자의 폐 조직에서 caveolin-1의 발현이 감소한다^{2,13}.

① 유전학 (Genetics)

IPF의 발생에 유전적 경향이 있다는 것은 가족 내에서 IPF가 집단적으로 발생하고 Hermansky-Pudlak 증후군이나 dyskeratosis congenita 같은 유전성 다기관 질환에서 폐섬유증이 발생하며 비슷한 정도의 노출 환경에서도 섬유화가 발생하는 민감도가 개인에 따라 다른 점 등에서 확인할 수 있다².

표면활성제 단백질 C (surfactant protein C, SFTPC)와 표면활성제 단백질 A2 (SFTPA2)는 II형 폐포 상피세포에서 합성되어 분비되는데 이 두 유전자의 돌연변이는 가족성 폐섬유증 및 드물지만 산발성 폐섬유증과 연관된다¹⁴. SFTPC에서는 exon 4의 skipping과 종말부의 37 아미노산 결손(SPC Δ exon4), C-종말부의 L188Q 과오돌연변이, BRICHOS 영역의 돌연변이 등이, SFTPA2에서는 G231V 및 F198V 과오돌연변이 등이 보고되었다¹⁵⁻¹⁸. SFTPC와 SFTPA2의 돌연변이는 단백질 접기(folding)와 처리(processing)가 잘못되어 세포질세망(endoplasmic reticulum, ER)의 stress 반응을 활성화시킨다. 이 반응은 잘못 접힌 단백질이 축적되면 작동하게 되는 보호 기전으로, 궁극적으로 세포자멸사(apoptosis) 경로를 활성화시키게 된다. 이런 ER stress와 세포자멸사의 표지자들의 증가는 산발성 IPF에서도 관찰된다. 따라서 ER stress 반응과 폐포세포의 세포자멸사 활성화는 IPF의 발생에 뚜렷한 역할을 하는 것으로 여겨진다¹⁹.

끝분절효소(telomerase)는 염색체의 말단에 모자를 씌우듯이(capping) DNA 배열을 반복시켜서 끝분절을 연장시키는 중합효소이다. 이 효소는 DNA의 증식 중에 발생하는 단축을 상쇄시키는 역할을 한다. TGF- β 는 끝분절효소의 활동을 억제한다. 끝분절효소의 기능이 소실되면 세포가 증식하여 한계 길이에 도달하면 끝분절이 짧아짐에 따라 DNA 손상 반응을 촉발하여 세포 노화와 세포자멸사를 유발하고 줄기세포의 재생 잠재력을 감소시키게 된다.

끝분절효소 유전자인 끝분절효소 역전사효소(telomerase reverse transcriptase; TERT)와 끝분절효소 RNA 요소(telomerase RNA component; TERC)의 돌연변이는 끝분절의 단축을 유발하는데 대략 가족성 폐섬유증 환자의 8%와 산발성 환자의 1~3%에서 확인된다²⁰. 끝분절이 짧아지면 폐포 상피세포가 소실되며 회복도 손상되어 IPF의 발생에 관여할 수 있다. 끝분절은 노화에 따라 짧아지고 끝분절효소의 기능 이상은 노화와 관련된 퇴행성 질환들에서 확인된다. TERT나 TERC의 돌연변이가 없는 IPF 환자에서도 비슷한 연령의 일반인들에 비해 끝분절이 더 짧은 소견이 확인되어 IPF가 폐의 노화에 연관된 질환임을 시사하기도 한다²¹.

염색체 11에 있는 점액 유전자(MUC5B) 촉진자(promoter)의 변이도 가족성 및 산발성 IPF의 발생과 연관되는데 이 변이는 가족성 IPF 환자의 34%와 산발성의 38%에서, 그리고 일반인의 9%에서 확인되었다. IPF 환자의 폐 조직에서의 MUC5B의 발현은 일반인보다 14배 정도 높고, IPF와는 유의하게 연관되나 유육종증이나 전신경화증에서 유발된 폐섬유증에서는 확인되지 않았다²².

TOLLIP (Toll interacting protein)은 Toll-like 수용체 신호를 조절하는데 포함되는 선천성 면역반응의 조절자로, 염색체 11p에서 MUC5B에 매우 근접해서 존재한다. 하지만 이 둘은 같이 유전되는 경우가 드물기 때문에 서로 독립적으로 작용하는 것으로 보인다. 최근에는 TOLLIP 유전자의 변이가 IPF의 발생과 연관되는 것으로 알려졌다²³.

전체적으로 가족성과 산발성 IPF에서 유전자 돌연변이와 다형성(polymorphism)의 분석은, SFTP, SFTPC, MUC5B 같이 폐포 상피세포에서 표현되거나 TERT나 TERC 같이 폐포 상피세포의 분자 변화를 초래하는 돌연변이를 확인할 수 있었고 따라서 유전적 소인이 IPF의 발생에 기여한다는 것을 이해할 수 있게 되었다²⁴.

② ER Stress

막(membrane) 단백질은 ER에서 생성되어 접어지고 포장되어 골지(Golgi) 복합체를 통해 이동하게 된다. 단백질 생성에 대한 세포의 요구와 요구되는 단백질을 합성하고 포장하는 ER의 능력 간에 불균형이 생기면 ER stress가 발생하게 된다. 이 stress에 반응하여 세포는 접히지 않은 단백질 반응(unfolded protein response; UPR)을 활성화시켜 ER의 단백질 생성 능력에 맞추도록 생화학적 경로를 활성화시키게 된다. UPR이 요구를 맞출 수 없으면 말기 UPR이 활성화되어 세포자멸사 경로를 통하여 세포를 희생시키게 된다²⁵. 이 ER stress 반응은 일반적으로 세포가 생존하도록 도와 준다. 그러나 이 stress 상태가 너무 압도적이거나 길어지면 세포는 CHOP [CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) homologous protein]와 ATF (activating transcription factor)의 두 가지 주된 요소가 활성화되어 세포자멸사 경로로 진행하게 된다. 즉 ER stress는 세포를 보호하지만 상황에 따라서는 세포를 파괴할 수도 있다²⁶.

포유류 세포는 접히지 않은 단백질의 감지물(sensor)이 세가지 있는데 IRE1 α (inositol-requiring enzyme 1 α)와 PERK (protein kinase RNA-like ER kinase), 그리고 ATF-6 등이다. 이들이 활성화되면 UPR을 시작하게 된다. 이 중에서 IRE1 α 는 세포자멸사 경로를 활성화시키는 핵심적인 중재물질로, 접히지 않은 단백질을 인지하게 되면 자가인산화를 진행하여 세포자멸사 경로를 활성화시키는 신호를 보내는 역할을 한다. 그리고 IRE1 α 는 활성화되

면 XBP1 (X-box-binding protein 1) mRNA를 접합하여 XBP1s란 전사인자를 생성하는데 이 인자는 ER 단백질을 접는 능력을 향진시키는 역할을 한다. 따라서 ER stress와 UPR의 두 가지 표지자는 IRE1 α 의 인산화와 XBP1의 접합이다. IPF 환자의 II형 폐포 상피세포에는 p50ATF6 (ATF6의 진행 형태), CHOP, BiP (binding immunoglobulin protein), IRE1 α 등이 증가하는데 이들 모두 UPR이 활성화되어 있다는 표식물들이다. IRE1 α 의 활성화된 인산화 형태인 XBP1s 역시 IPF 환자의 II형 폐포 상피세포에 증가되어 있다^{19,24,25,27}.

UPR의 활성화와 EMT 간의 상관관계도 보고된 바 있다. 폐포 상피세포가 ER stress의 유도제인 thapsigargin이나 tunicamycin, 또는 SPC Δ exon4 돌연 변이에 노출되면 이에 합당한 형태로 변화된다. TGF- β 억제제인 SB431542는 이런 EMT를 차단한다. 또한 이 변화는 UPR 활성화에 의해 결정되는데 IRE1의 siRNA knockdown은 SMAD2/3의 인산화를 차단하기 때문이다. 따라서 ER stress와 UPR의 활성화는, 부분적으로 TGF- β 활성화와 EMT-매개 경로를 통하여 폐의 섬유화에 기여한다^{28,29}.

IPF 환자에서 ER stress의 가능한 원인으로 몇 가지가 확인되었다. IPF 환자의 폐포 상피세포에서 herpesvirus 단백질이 UPR의 표식자와 같은 위치에서 확인되었고 SPC Δ exon4나 L188Q 같은 SFTPC 돌연변이체도 폐포 상피세포에서 BiP와 XBP1s, 그리고 EDEM (ER degradation-enhancing α -mannosidase-like protein) 등을 증가시키는 것이 확인되었다. 이와 비슷하게 G231V나 F198S 같은 SFTPA 돌연변이체도 역시 BiP와 XBP1s를 증가시킨다. 그러나 표면활성제의 돌연변이는 IPF 환자의 5% 미만에서만 발생하기 때문에 herpesvirus까지 포함해서 이들만으로 UPR 활성화의 원인을 다 설명할 수는 없으며 다른 원인들에 대한 확인이 필요하겠다^{24,30-32}.

③ TGF- β 활성화

IPF 환자의 폐에는 TGF- β 가 증가되어 있다. 정상에서는 세 가지 동종체(isoform: TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3)가 합성 후 분비되어 비활성화 상태로 잠복-연관 peptide (latency-associated peptide; LAP)에 결합되어 있다. 폐 섬유화가 진행하게 되면 폐포 상피세포는 integrin α v β 6를 증가시키는데 이 α v β 6는 LAP의 arginine-glycine-aspartate (RGD) 연쇄(sequence)와 결합할 수 있다. Integrin α v β 6와의 결합은 TGF- β 1과 TGF- β 3 동종체만 가능한데 TGF- β 2는 RGD 연쇄가 부족하기 때문이다. α v β 6를 표현하는 상피세포의 활성화는 actin/myosin으로 매개되는 상피 세포의 수축을 유발한다. 이 수축은 LAP를 integrin α v β 6에 결합시킴으로써 상피세포에 접촉된 잠복 상태 TGF- β 의 활성화를 유도하여 제한된 폐 부위에 국소적으로 작용하게 된다. Integrin α v β 6에 매개된 TGF- β 의 활성화가 IPF에 기여하는지 여부는 규명이 더 필요하지만 TGF- β 의 활성화는 폐포 상피세포의 증식을 억제하고 섬유모세포를 근섬유모세포로 분화시키며 EMT를 향진시킨다³³.

TGF- β 단백질은 세포 표면의 수용체에 결합해서 신호전달 연쇄 반응을 시작하여 인산화를 일으키고 SMAD2와 SMAD3를 활성화시켜서 SMAD4와의 결합체를 형성한다. 이 SMAD 결합체는 핵으로 이동해서 SMAD 결합 원소 (SMAD binding element; SBE)에 결합하여 기능을 하게 된다. 따라서 SMAD가 매개하는 신호 전달을 방해함으로써 TGF- β 의 활동을 억제하게 되면 폐 섬유화는 감소한다³⁴.

④ EMT

상피에서 간엽으로 이행하는 것은 상피세포가 간엽세포와 연관된 분자 및 세포생리적 특징을 획득하게 되는 과정인데 대표적으로 TGF- β 같은 성장인자들에 의해 발생한다. 상피세포가 간엽세포와 연관된 유전자를 발현하는 현상은 발생, 발달, 섬유화 등 세가지 상황에서 관찰할 수 있으며 SLUG, FSP1, α -SMA 등의 단백질은 상향조절되고 E-cadherin, syndecan 1 등은 하향조절된다. 이러한 변화로 인해 상피세포는 극성 및 치밀한 연결을 소실하여 움직임이 자유롭게 된다. EMT는 정상에서는 일어나지 않고 조직 손상이나 회복 과정에서 발생한다²⁴.

IPF 폐에서 분리된 폐포 상피세포에서는 I형 아교질 mRNA와 간엽 단백질인 α -SMA 및 calponin 1 등이 증가하고 EMT를 촉진하는 전사인자 SLUG 역시 증가한다³⁵. IPF 환자의 섬유모세포가 상피세포 단백질인 keratin 18을 발현하기는 하지만 사람에서 상피세포가 섬유모세포로 분류될 만큼 충분히 간엽세포의 특징들을 획득하는지에 대해서는 논란의 여지가 있고 여기에는 섬유모세포만의 명확하고 특징적인 세포 표지가 부족한 것도 이유가 된다. 사람의 폐 섬유화 모형에서 폐포 상피세포 II의 이행이 간엽 단백질 vimentin이나 S100A4을 발현하는 세포의 30~40%를 차지한다는 보고도 있다^{36,37}.

⑤ 외부 인자

폐 섬유화가 발생하기 위해서는 일차적으로, 유전적 돌연변이로 인한 본질적인 이상을 가지고 있어야 하고 이로 인해 UPR이나 TGF- β 의 분비, 그리고 EMT 같은 분자 경로가 활성화되어야 한다. 하지만 유전적 돌연변이만으로 인해 직접적으로 섬유화로 진행되지는 못한다. 예를 들면 끝분절효소가 부족한 생쥐나 SFTPC의 L188Q 돌연변이가 과다 발현된 생쥐의 폐포 상피세포 II 모형에서 UPR이 활성화되고 II형 상피세포의 세포자멸사가 증가하여도 폐 섬유화는 발생하지 않는다^{24,31}.

생쥐 모형에서 유전적 돌연변이가 직접적으로 섬유화로 진행되지 못하는 이유는 아직 규명되지 않았지만, 아마도 생쥐는 수명이 짧기 때문에 섬유화를 유발할 만큼 충분히 길게 돌연변이의 영향에 노출되지 못하는 반면 사람은 섬유화가 발생하기 전부터 수십 년 동안 노출될 수 있기 때문일 수도 있고 또는 추가적인 환경적 영향이 필요하기 때문일 수도 있다. 예를 들면 SFTPC의 L188Q 돌연변이가 없는 생쥐에서 폐 섬유화를 유발하지 못할 정도의 bleomycin 용량을 돌연변이가 있는 생쥐에 그대로 투여하면 폐 섬유화가 유발된다. 따라서 유전적 돌연변이만으로 섬유화를 만들기는 충분하지 않고 유전적인 선행 요인이 있으면서 여기에 환경적인 노출 같은 이차적 사건이 있어야 발생하는 것으로 짐작된다²³.

외부의 어떠한 노출이 필요한지에 대해서는 규명이 좀 더 필요하겠다. 하나의 가능성으로 공해나 먼지, 흡연 등으로, 이런 노출들은 IPF 환자들에서 더 흔한 것으로 알려져 있다³⁸. 또 하나의 상당히 주목 받는 노출은 위식도역류 및 이에 동반된 미세 흡인이다. IPF 환자들은 정상 대조군에 비해 위식도역류의 빈도가 높고 이를 치료하면 진행이 느려지고 생존율은 향상되기 때문에 IPF의 병인이나 급성 악화에 기여하는 것으로 생각된다³⁹.

(3) 간엽 (Mesenchyme)

폐포의 섬유화는 기저의 유전적 돌연변이와 UPR 활성화, 그리고/또는 EMT 등에 의한 폐포 상피세포의 조절 장애와, 아교질을 분비하는 섬유모세포 간의 상호 작용에 의해 폐의 재형성과 섬유화가 발생한다는 이론이 적절할 수 있으며, 따라서 상피세포와 간엽세포 간의 복합적인 상호 작용을 규명하는 것이 필요하겠다.

섬유화, 또는 섬유모세포 초점의 간엽세포 집단은 섬유모세포, 근섬유모세포, 혈관주위세포(pericyte), 평활근세포, 그리고 미분화세포 등으로 구성된다. 섬유모세포는 골수에서의 줄기세포, 순환하는 혈중 섬유세포, 간질의 세기관지주위와 혈관주위 외막, 그리고 상피세포 등 4가지 근원에서 유래한다. 근섬유모세포는 섬유모세포와 평활근세포, 양자 모두의 형태학적 특징을 가지고 있으며 섬유모세포와 상피세포에서 파생된다. 평활근세포는 기도와 혈관의 벽에 존재하고 혈관주위세포는 폐의 모세혈관을 따라 분포하며 생쥐에서는 섬유모세포의 중요한 근원이라고 확인되었으나 사람의 IPF에서는 확인되지 않았다⁴⁰. 이러한 간엽세포들은 정상인보다 IPF 환자에서 훨씬 많은 비율로 존재하며 더 빠른 속도로 증식하는데 이런 현상은 표현형이 변화된 섬유모세포군에서 가장 현저하다⁴¹.

① 섬유세포 (Fibrocyte)

섬유세포는 골수에서 유래하며 혈액이나 조직에서 조혈 전조표식인 CD34나 CD45와, 간엽세포 단백질인 I형 아교질을 동시에 표현하는 것으로 확인할 수 있다. 섬유세포는 I형과 III형 아교질 같은 ECM 단백질을 직접 생성하거나 섬유모세포 및 근섬유모세포로 분화함으로써, 또는 아교질 축적을 유도하는 사이토카인을 생성함으로써 폐 섬유화에 기여한다. 섬유세포는 IPF 환자의 혈액이나 폐실질에서 확인되며 순환하는 혈액 내 섬유세포의 비율이 증가하면 IPF의 급성 악화와 상관관계가 있고 급성 악화가 호전되면 기준선으로 돌아온다. 또한 섬유세포가 전신을 순환하는 혈액 내 백혈구의 5%가 넘으면 5% 미만인 환자보다 예후가 불량하다. 따라서 섬유세포는 폐 섬유화의 유의한 기여 요소로 생각된다. 섬유세포는 chemokine 수용체인 CXCR4와 CCR2를 표현하고 IPF 폐의 상피세포는 각각의 ligand인 CXCL12와 CCL2를 표현하기 때문에 섬유세포는 CXCR4/CXCL12 또는 CCR2/CCL2의 축을 통해 폐로 모여서 IPF의 발생에 기여하는 것으로 보인다⁴²⁻⁴⁴.

② 섬유모세포 (Fibroblast)

정상적인 상처치유 과정에서 필요 없는 섬유모세포는 세포자멸사 경로가 활성화되어 제거됨으로써 기질이 축적되거나 섬유화로 진행되지 않는다. IPF의 섬유모세포는 FAS ligand에 노출되면 세포자멸사에 저항하게 되고 중합체 아교질로 성장하여 더 활발한 증식 능력을 가지게 된다. IPF의 섬유모세포를 세포자멸사로부터 보호하는 분자 변화는 SPARC나 survivin의 생성, STAT-3 신호의 증가, cyclooxygenase 2 (COX-2)의 감소, 그리고 세포자멸사 유도 단백질인 forkhead box O3a (FoxO3a) 전사 활성체의 감소 등을 포함한다. IPF의 섬유모세포는 $\alpha 2\beta 1$ integrin을 통하여 중합체 아교질과 상호 작용하는데 이 integrin은 IPF의 섬유모세포에서 감소하여 PTEN (phosphatase and tensin homolog) 기능의 저하를 초래함으로써 PI3K (phosphoinositide 3-kinase)/Akt 경로의 병적인 활성화를 유

발한다. 이는, FoxO3a가 증가하여 IPF의 섬유모세포 증식이 억제되는 조절을 받지 않게 함으로써 병적인 재형성과 섬유화로 진행하게 한다^{45,46}.

섬유모세포 초점은 상피세포 및 기저막의 손상 부위에 인접해 있고 활발하게 증식하는 섬유모세포 및 근섬유모세포들이 모여 있다. 이 초점의 형성과 유지는 섬유모세포의 세포자멸사를 억제함으로써 조절된다. 섬유모세포 초점의 섬유모세포는 마치 암에서처럼 ECM을 침범하는 양상을 보인다. 이런 항진된 침범의 기전은 규명되지 않았지만 α -SMA 발현 정도와 상관관계가 있고 α 5 β 1 integrin에 의해서 유도되며 α 4 β 1 integrin 신호로 억제된다⁴⁷. 그 외에도 이 침범 능력은 hyaluronan synthase 2 (HAS2), 또는 hyaluronan 수용체 CD44와도 관계가 있는데 HAS2의 knockdown 처치나 CD44 차단항체 처치 시에 이 능력은 감소한다⁴⁸.

폐의 섬유모세포는 막 단백질의 표현에 따라 분류되며 증식 능력과 아교질 축적 및 형태의 뚜렷한 차이를 보인다. 이런 세포 표면 단백질 표식자로는 흉선세포 1 (thymocyte 1; Thy 1) 항원과 보체 1q (complement 1q; C1q) 수용체가 있다. Thy 1의 유무는 FACS (fluorescence activated cell sorting)를 사용하여 구분할 수 있는데 PDGF, IL-1B, IL-14 등의 섬유화 유발 싸이토카인으로 처치 시에 Thy 1(-) 섬유모세포는 Thy 1(+)세포보다 TGF- β 매개 신호에 더 잘 반응한다⁴⁹. C1q 수용체도 증식 잠재력이나 TGF- β 1와 IFN- γ 에 대한 반응의 차이를 보인다⁵⁰.

③ 근섬유모세포 (Myofibroblast)

TGF- β 를 포함한 여러 매개물들이 섬유모세포가 근섬유모세포로 분화하도록 유도한다. 폐에 존재하는 근섬유모세포는 섬유모세포에 비해 I형 아교질을 포함한 기질을 과다하게 분비하여 축적시킨다. 세포자멸사에 저항하고 기저막을 침범하는 섬유모세포의 표현형은 오래 지속되는 반면 근섬유모세포의 표현형은 오래 견디지 못해서 TGF- β 같은 근섬유모세포 분화인자의 지속적인 활성화를 필요로 하는 것으로 생각된다. 그래서 myoD (myogenic differentiation 1)나 섬유모세포 성장인자 등의 자극을 제거하면 근섬유모세포의 표현형이 바뀔 수 있다⁴⁸.

근섬유모세포는 섬유모세포보다 훨씬 많은 양의 아교질을 생산한다. IPF에서의 근섬유모세포는 두 가지에서 유래하는데 하나는 전술한 바와 같이 TGF- β 등에 의해 섬유모세포로부터 분화하는 부분이고 또 하나는 국소적인 상피세포로부터의 이행(EMT)이다. EMT를 항진시키는 성장인자들은 TGF- β , 표피 성장인자(epidermal growth factor, EGF), 간세포 성장인자(hepatocyte growth factor, HGF), FGF 등이 있고 SMAD, Slug, Snail, Scatter, lymphoid enhancing factor-1, β -catenin 등의 전사 인자들도 역시 EMT를 항진시킨다. EMT의 과정에서 SMA 같은 근섬유모세포 표지자와 FSP1 같은 섬유모세포 표지자를 획득하고 E-cadherin과 zonula occudents-1 같은 상피세포 표지자는 없어진다⁵¹.

다양한 기관과 질환에서 대략 40가지의 미세RNA(microRNA, miRNA)가 섬유화와 연관되는 것으로 확인되었다. IPF 폐의 근섬유모세포에서 miRNA 배열을 분석한 결과 miRNA family 중 miR-21의 이상 발현이 확인되었는데 miR-21은 종양유전자 같은 기능을 하며 근섬유모세포의 노화를 방지하고 증식과 분화를 촉진시킨다. 이와 상반되게, 섬유화 단백질을 억제하는 miR-29의 표현은 감소하여 과도한 결체 조직이 합성되는 결과를 보인다. 그 외에도

섬유화(miR-15b, miR-16, miR26a/b, miR-30c, miR-145, miR-154, miR155, miR338, miR-199a-5p,) 또는 항 섬유화(miR-326, miR-17~92) 효과를 보이는 다른 miRNA들도 정상 폐와는 다른 양상을 보였다^{52,53}.

④ 아교질 (Collagen)

IPF에서는 아교질이 섬유모세포에 의해 과다하게 생성되어 ECM에 무질서하게 축적된다. 정상 폐에서 아교질은 ECM 단백질의 주된 형태로 마른 무게(dry weight)의 20%를 차지한다. 전체 폐 아교질 중 I형과 III형은 가장 많은 동종체로 90% 이상을 구성하고 주로 폐포벽 내와 기관지 및 혈관의 간질에 위치한다. II형은 중심 기도의 연골에, IV형은 기저막에, 그리고 VI형은 간질에 분포한다.

아교질은 몇 가지의 생화학적 단계를 거쳐 생합성된다. DNA 전사에 따라 아교질 mRNA가 전아교질 α -사슬로 유전자부호해독(translation)된 후 proline과 lysine 잔재의 히드록실화(hydroxylation)에 의해 변경된다. 이어서 전아교질 α -사슬은 당화(glycosylation)되고 이황화물 결합을 형성하여 성장된 아교질의 특징적인 삼중 나선으로 조립된다. 최종적으로 이런 아교질 분자들은 단백질 분해로 분해되어 원섬유(fibrillar) 아교질을 형성한다. 정상 폐에서는 아교질은 지속적으로 생성되고 분해되는데 정상 폐 구조를 유지하기 위해 이 과정이 엄격하게 조절되며 섬유모세포는 I·II형 아교질을 합성하고 새로 합성된 아교질은 40% 정도까지 분해된다. IPF에서는 과다한 아교질이 ECM에 축적되며 이미 섬유화가 자리 잡은 부위에는 I형이, 섬유화가 시작되는 부위에는 III형이 주로 분포한다. IPF 환자의 폐에서는 면역염색법이나 제자리부합법(in situ hybridization) 검사상 아교질을 합성하는 섬유모세포가 증가해 있는 것이 확인되었고 이 섬유모세포들은 뭉쳐서 손상된 폐의 상피하 부위에 특징적인 섬유화 초점을 형성하며 잔류 기저판으로 둘러싸이게 된다. 이 부위에서만 I형 아교질의 발현이 증가하고 다른 부위에서는 I형 전아교질 mRNA 발현이 증가하지 않아, IPF에서의 아교질 증가는 폐 전체적인 현상보다는 섬유모세포의 국소적인 증가 때문으로 보인다^{54,55}.

아교질은 아교질분해효소를 포함하는 기질 금속단백분해효소(matrix metalloproteinase; MMP)군에 의해 분해된다. 섬유모세포, 상피세포, 호중구 및 대식세포 모두 MMP를 분비하며 폐에 축적되는 아교질의 양은 합성되고 분해되는 과정의 균형에 의해 결정된다. 정상 상태에서 MMP의 활동은 비교적 미미하나 여러 가지 병적인 상태에서는 증가한다. MMP가 주로 ECM의 분화에 관여하는 주된 단백질 분해효소이기 때문에 병적인 섬유성 반흔은 ECM 요소의 축적(과다)과 분해(결핍) 사이의 불균형이라는 가설이 있었으나 IPF 같은 복합적인 섬유화 질환에서 MMP 중의 일부가 매우 높게 발현되는 소견이 확인된 이후 이 가정이 불충분할 뿐 아니라 틀렸다는 여러 증거들이 제시되었다⁵⁶.

실질 조직의 내피 및 상피의 근저를 이루는 기저막은 손상된 조직에 직접적으로 접근하는 것을 막아주는데 MMP는 ECM의 구성 성분을 분해하여 세포들이 손상된 부위 내로, 또는 부위로부터 혈관외유출이 가능하게 한다. 특히 N형 아교질과 gelatin은 기저막의 중요한 두 가지 구성 성분으로 MMP-2 (gelatin분해효소 A, N형 교원질분해효소)와 MMP-9 (gelatin분해효소 B, IV형 교원질분해효소)에 의해 분해된다. 다른 결과도 있지만 많은 보고에서, MMP-2와 MMP-9이 섬유화 상태에서 상향 조절되는 것이 확인되었다⁵⁷. 또한 MMP-8이 IPF에서 주된 아교질분해효소로, MMP-8과 MMP-9 등이 증가하면서 이들에 대한 내인적 억제제인 TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase)-1

이 보상적으로 증가하지 않으면 폐 간질 기저막의 아교질을 분해하여 폐 섬유화를 진행시키는 것으로 보고되기도 하였다. TIMP-1은 주로 MMP-1, -8, -13과 MMP-9를 억제한다. MMP는 폐를 보호하기도 하고 손상시키기도 하는데 MMP-1과 MMP-7은 섬유화를 진행시키는 반면 MMP-19는 섬유화로부터 폐를 보호하는 작용을 한다⁵⁶.

⑤ 응고 연쇄반응

IPF의 시험관내 및 동물 모형 연구에서 응고 연쇄반응이 활성화되는 것이 관찰된 바 있다. 분할된 응고 인자들이 주요한 전염증성 및 전섬유성 효과를 보이며 활성화된 혈소판 및 내피세포들이 PDGF와 TGF- β 를 비롯한 여러 가지 섬유화성 매개체들을 분비한다. IPF 환자들에서 최소한 한 가지 이상의 응고 이상을 보이는 현상이 거의 다섯 배 정도이었고 이는 IPF의 심한 정도 및 불량한 예후와도 연관되는 결과를 보였다⁵⁸. 하지만 warfarin을 사용한 치료 결과는 폐섬유증이 악화되는 결과를 보였다⁵⁹.

(4) 후성 유전 (Epigenetics)

후성적 영향에 의한 유전자 표현의 조절은, 환경이나 다른 압박에 의해 세포나 조직, 기관의 표현형에 지속적인 변화를 유도할 수 있는 중요한 기전으로 인식된다. 후성적 변화는 DNA 메틸화, histone 변형, miRNA 표현 등에서의 변화를 포함한다⁶⁰. 흡연이나 대기 오염, 노화 등의 환경적인 압박에 노출되면 후성적으로 DNA가 변화될 수 있다. IPF 폐의 후성적 변화에 대한 연구 중 miRNA의 미세배열 분석 결과 let-7d를 포함한 18가지의 miRNA가 감소한 것을 확인하였다⁶¹. 폐포 상피세포에 있는 let-7d miRNA가 감소하게 되면 N-cadherin, vimentin, α -SMA 등의 간엽 단백질이 증가하게 된다. 또한 IPF에서 DNA 메틸화의 변화는 세포자멸사와 생합성 과정의 조절 같은 역할을 하는 여러 유전자들의 mRNA 표현과 일치한다⁶². 이런 소견들은 상기의 여러 가지 후성적 변화가 IPF의 병인에 중요하며 이들의 유전자 표현에 대한 지속적인 영향이, IPF가 가차없이 진행되는 이유를 부분적이나마 설명할 수 있게 한다.

(5) IPF 환자의 하위 분류(subclassification)

IPF를 진단하기 위해서는 특징적인 임상적, 방사선학적 및 조직병리학적 소견들이 필요하다. IPF 환자들끼리도 세포 또는 분자적 표현형에 따라 진행의 속도 차이를 예측할 수 있다. 예를 들어 조직병리학적으로, 섬유모세포병소가 많으면 병의 진행이 더 빠르고 대식세포가 많으면 병의 진행이 더 느리다. 유사하게 유전학적으로도 범주를 나눌 수 있는데, TT 또는 GT MUC5B 유전자형을 가진 IPF 환자는 GG MUC5B 유전자형을 가진 환자보다 진행 속도가 더 느리다. TOLLIP 유전자에서 rs5743890의 소수 대립형질을 가진 IPF 환자는 사망률이 증가한다. Matrilysin (MMP7), CCL18, Kerbs von Lungren 6 antigen (KL-6), SFTPD 등의 분자표식자가 증가하면 예후가 불량하다²⁴. 특히 matrilysin은 Wnt/ β -catenin의 하류(downstream) 표적 중의 하나로써, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), IL-8과 함께 임상 및 예후의 강력한 예측 인자로 확인되었다⁶². 이런 아형들이 존재하면 독특한 질환인지, 같은 병의 다른 단계인지, 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 지 등을 확인하기 위해서 더 많은 연구가 필요하겠다.

(6) 결론

IPF는 발생률이 점차 증가하고 있으며 사망률도 높은 질환이다. IPF의 병인에 대한 최근의 진보로 IPF가 발생하는 가상의 배열을 해 볼 수 있으며 대략 세 단계로 나눌 수 있다. 첫 번째는 소인기(predisposition stage)로 유전자 돌연변이나 유전자 변화로 개인이 IPF가 발생할 수 있는 성향을 가지게 된다. 이 개인의 일생 동안 상피세포의 만성적인 재편성(turnover)이 일어나서 끝분절이 짧아지고 환경적인 요소에 노출하게 된다. 이 요소들이 궁극적으로 상피세포의 기능 이상을 유발한다. 이 단계의 모든 사람들에서 모두 임상적으로 뚜렷한 IPF가 발생하는 것은 아니며 이 여부는 이런 요소들에 대한 노출의 정도와 기간에 따라 결정된다. 두 번째 단계는 시작기(initiation stage)로 ER stress와 TGF- β 의 과도한 활성화, 상피세포 기능 이상의 분자적 매개물들과 성장 인자, chemokine, EMT로 유도하는 Wnt 분비, 섬유세포의 동원 및 섬유모세포의 분화 등이 일어난다. 세 번째는 진행기(progression stage)로 병적인 간엽세포들이 비정상적인 기질 단백질들을 분비하여 폐가 재형성되고 반흔성 변화를 보이게 된다. 섬유모세포 내에 병적으로 재형성된 기질이나 후성 유전적인 변화는 간엽세포가 활성화되고 섬유화가 진행되는 feed-forward 고리를 형성하게 한다. IPF 환자 중의 일부는 이 단계를 우회하기도 한다²⁴.

IPF의 병인을 잘 규명하여야 효과적인 치료제 개발이 가능할 것이고 그러기 위해서는 IPF의 각 단계 동안에 활성화되는 각각의 특정적 분자 경로 간의 관계를 더 잘 이해하는 것이 필요하겠다. 그래서 어느 단계에서 치료하는 것이 가장 효과적인지, 또는 진행을 늦추기 위해 한 단계만, 아니면 여러 단계의 경로들을 동시에 표적 치료해야 하는지에 대해서도 이해할 수 있게 될 것이다.

참고 문헌

1. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
2. Renzoni E, Srihari V and Sestini P. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: review of recent findings. *F1000Prime Reports* 2014;6:69-78.
3. Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-51.
4. Snider GL. Interstitial pulmonary fibrosis. *Chest* 1986; 89:115S-121S.
5. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N Engl J Med* 1986;314:1343-7.
6. Xu YD, Hua J, Mui A, et al. Release of biologically active TGF-beta1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L527-39.
7. Hecker L, Thannickal VJ. Nonresolving fibrotic disorders: idiopathic pulmonary fibrosis as a paradigm of impaired tissue regeneration. *Am J Med Sci* 2011;341:431-4.
8. Doherty DE, Hirose N, Zagarella L, Cherniack RM. Prolonged monocyte accumulation in the lung during bleomycin-induced pulmonary fibrosis. A noninvasive assessment of monocyte kinetics by scin-

- tigraphy. *Lab Invest* 1992;66:231-42.
9. Hunninghake GW. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2285-7.
 10. Basset F, Ferrans VJ, Soler P, et al. Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986; 122:443-61.
 11. Chilosi M, Poletti V, Zamò A, et al. Aberrant Wnt/beta-catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2003;162:1495-1502.
 12. Garcia CK. Idiopathic pulmonary fibrosis: update on genetic discoveries. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:158-62.
 13. Martin, TR. Overview of cytokine networks in lung injury. In: Pratter MR, Nelson S, editors. American Thoracic Society Continuing Education Monograph Series. Cytokines and Pulmonary Infection. 1997. P. 19-28.
 14. Markart P, Ruppert C, Wygrecka M, et al. Surfactant protein C mutations in sporadic forms of idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2007;29:134-7.
 15. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001;344:573-9.
 16. Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1322-8.
 17. Ono S, Tanaka T, Ishida M, et al. Surfactant protein C G100S mutation causes familial pulmonary fibrosis in Japanese kindred. *Eur Respir J* 2011;38:861-9.
 18. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009;84:52-9.
 19. Korfei M, Ruppert C, Mahavadi P, et al. Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:838-46.
 20. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007;356:1317-26.
 21. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:13051-6.
 22. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;364:1503-12.
 23. Noth I, Zhang Y, Ma SF, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;1:309-17.
 24. Wolters PJ, Collard HR and Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014;9:157-79.
 25. Tanjore H, Blackwell TS, Lawson WE. Emerging evidence for endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302:L721-9.
 26. Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nature Cell Biol* 2011;13:184-190.
 27. Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A, et al. XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in re-

- sponse to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell*. 2001;107:881-91.
28. Tanjore H, Cheng DS, Degryse AL, et al. Alveolar epithelial cells undergo epithelial-to-mesenchymal transition in response to endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem*. 2011; 286:30972-80.
 29. Zhong Q, Zhou B, Ann DK, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in epithelial-mesenchymal transition of alveolar epithelial cells: effects of misfolded surfactant protein. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45:498-509
 30. Lawson WE, Crossno PF, Polosukhin VV, et al. Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294:L1119-26.
 31. Lawson WE, Cheng DS, Degryse AL, et al. Endoplasmic reticulum stress enhances fibrotic remodeling in the lungs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:10562-7.
 32. Maitra M, Wang Y, Gerard RD, et al. Surfactant protein A2 mutations associated with pulmonary fibrosis lead to protein instability and endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem* 2010;285:22103-13.
 33. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF β activation. *J Cell Sci* 2003;116:217-24.
 34. Bonniaud P, Kolb M, Galt T, et al. Smad3 null mice develop airspace enlargement and are resistant to TGF-beta mediated pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2004;173:2099-108.
 35. Willis BC, Borok Z. TGF- β -induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L525-34.
 36. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:13180-5.
 37. Rock JR, Barkauskas CE, Counce MJ, et al. Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:E1475-83.
 38. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242-8.
 39. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1804-8.
 40. Hung C, Linn G, Chow YH, et al. Role of lung pericytes and resident fibroblasts in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:820-30.
 41. Zhang K, Rekhter MD, Gordon D, Phan SH. Myofibroblasts and their role in lung collagen gene expression during pulmonary fibrosis. A combined immunohistochemical and in situ hybridization study. *Am J Pathol* 1994;145:114-25.
 42. Strieter RM, Keeley EC, Hughes MA, et al. The role of circulating mesenchymal progenitor cells (fibrocytes) in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *J Leukoc Biol*. 2009;86:1111-8.
 43. Mehrad B, Burdick MD, Zisman DA, et al. Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;353:104-8.
 44. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, et al. Circulating fibrocytes are an indicator for poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:588-94.
 45. Xia H, Diebold D, Nho R, et al. Pathological integrin signaling enhances proliferation of primary lung

- fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2008;205:1659-72.
46. Nho RS, Hergert P, Kahm J, et al. Pathological alteration of FoxO3a activity promotes idiopathic pulmonary fibrosis fibroblast proliferation on type I collagen matrix. *Am J Pathol* 2011;179:2420-30.
 47. White ES, Thannickal VJ, Carskadon SL, et al. Integrin $\alpha 4\beta 1$ regulates migration across basement membranes by lung fibroblasts: a role for phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:436-42.
 48. Li Y, Jiang D, Liang J, et al. Severe lung fibrosis requires an invasive fibroblast phenotype regulated by hyaluronan and CD44. *J Exp Med* 2011;208:1459-71.
 49. Bergeron A, Soler P, Kambouchner M, et al. Cytokine profiles in idiopathic pulmonary fibrosis suggest an important role for TGF- β and IL-10. *Eur Respir J* 2003;22:69-76.
 50. Hetzel M, Bachem M, Anders D, et al. Different effects of growth factors on proliferation and matrix production of normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Lung* 2005;183:225-37.
 51. Rabinovich EI, Selman M, Kaminski N. Epigenomics of idiopathic pulmonary fibrosis: evaluating the first steps. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:473-75.
 52. Sanders YY, Ambalavanan N, Halloran B, et al. Altered DNA methylation profile in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:525-35.
 53. Vettori S, Gay S, Distler O. Role of MicroRNAs in Fibrosis. *Open Rheumatol J* 2012;6:130-139.
 54. Bateman ED, Turner-Warwick M, Adelman-Grill BC. Immunohistochemical study of collagen types in human foetal lung and fibrotic lung disease. *Thorax* 1981;36:645-53.
 55. Raghu G, Striker IJ, Hudson LD, Striker GE. Extracellular matrix in normal and fibrotic human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:281-9.
 56. Henry MT, McMahon K, Mackarel AJ, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur Respir J* 2002;20: 1220-7.
 57. Gadek JE, Kelman JA, Fells G, et al. Collagenase in the lower respiratory tract of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1979;301:737-42.
 58. Navaratnam V, Fogarty AW, McKeever T, et al. Presence of a prothrombotic state in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *Thorax* 2014;69:207-15.
 59. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:88-95.
 60. Yang IV, Schwartz DA. Epigenetic control of gene expression in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1295-301.
 61. Pandit KV, Corcoran D, Yousef H, et al. Inhibition and role of let-7d in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:220-9.
 62. Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, et al. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:67-76.

3. 위험인자

요약

IPF는 고령, 남성에서 호발한다. 흡연 자체가 폐 상피세포 손상을 일으킬 뿐만 아니라 조직 치유과정에 관여하는 유전자 발현을 조절하는 염색질(chromatin) 변형과 DNA 메틸화(methylation)와 같은 후생유전학적 변화를 일으킨다. 금속먼지(뿔쇠, 납, 강철)와 나무먼지(소나무), 농사, 새를 기르거나 미용, 석공, 식물먼지나 동물털에 노출되는 것도 IPF와 관련이 있다고 보고되었고, 감염, 위식도역류도 폐섬유증의 발병과 진행에 주요인자로 생각된다. 지금까지 7개 유전자(MUC5B, TERT, TERC, RTEL1, PARN, SFTPC, SFTPA2)의 염기서열변화와 적어도 11개 유전자변이가 관련된 복잡한(complex) 유전질환으로 생각된다.

특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)는 치명적인 폐질환으로, 지금까지 연구 결과에 따르면 IPF의 원인을 한 가지로 설명할 수는 없다. 유전적 소인, 환경적 인자, 폐 감염 사이에 복잡한 상호작용으로 폐 섬유화가 진행되어 IPF가 발병하는 것으로 생각된다^{1,2}. 따라서, 치료제도 질병 개시보다는 진행에 초점을 맞추어 개발되고 있다. 여기서는 알려진 몇 가지 주요 위험요인에 대해 소개하고자 한다.

1) 나이와 성별

IPF를 진단 받는 평균 연령은 65세 정도이다³. 최근 IPF의 확진 방법으로 수술적 생검이 반드시 필요하지는 않게 된 배경에는, IPF 진단 당시 연령이 높다는 점과 전형적인 흉부 HRCT 소견에 대해 축적된 경험이 주요하게 작용하였다^{1,4}. 노화가 IPF의 주요 위험요인이라는 것은 진단 당시 평균 연령에 대한 역학적 근거 외에도 세포기능의 노화로 폐포 손상이 잘 치유되지 않는다는 실험 결과에 근거한다. IPF 환자의 폐포 표피에서 비정상적으로 짧은 telomeres가 관찰되고⁵, 가족 내에서 IPF가 발생한 경우에는 telomere 길이를 유지하는 효소인 telomerase의 돌연변이가 발견되었다⁶. 노화가 되면 ER에서 단백질 접힘(protein folding)이 효과적으로 이루어지지 못한다⁷. 결국 접히지 않은(unfolded) 단백질이 병적으로 축적되면 ER stress가 증가하고 세포자멸사가 증가하게 되는데, 이런 단백질과 세포자멸사가 IPF 환자의 폐포 표피에서 증가되어 있었다^{8,9}. 가족 내에서 IPF가 발생한 경우 표면활성단백(surfactant protein) A2를 만드는 과정의 이상이 발견되었는데, 이는 unfolded protein을 축적하게 한다¹⁰. 또한, 노화는 glutathione과 같은 단백질을 산화시키고 중간엽줄기세포(mesenchymal stem cell)의 기능에 변형을 일으켜서 폐포 표피 재생에 이상을 초래한다^{11,12}.

IPF의 발생률과 유병률은 남성에서 1.6~2:1 정도로 여성보다 더 높지만³, 여성환자의 예후가 더 좋은 것으로 알려져 있다¹³. IPF가 남성에서 흔한 것은 상대적으로 흡연율이 높고 흡입물질에 노출되는 직업에 종사하는 경우가 많기 때문일 것이다.

2) 환경적 요인

(1) 흡연

흡입 물질에 노출되는 것은 IPF의 중요한 위험인자로, 흡연이 가장 흔하다¹⁴. 특히 20갑년 이상의 흡연력을 가진 경우 IPF 위험이 높아지고, 흡연에 의한 IPF 발생 위험은 유전적인(familial) IPF와 산발적인(sporadic) IPF 모두에 해당한다¹⁵. 금연 후에도 IPF 발생 위험이 지속되는 것으로 보아, 흡연에 의한 손상이 개시된 후에도 염증이 지속되는 것으로 추정된다^{16,17}. 흡연 자체가 표피세포 손상을 일으킬 뿐만 아니라 조직 치유과정에 관여하는 유전자 발현을 조절하는 염색질(chromatin) 변형과 DNA 메틸화(methylation)와 같은 후생유전학적 변화를 일으킨다¹⁸.

흡연 외에도 다양한 환경적 노출이 IPF의 발생 위험을 높인다. 금속먼지(뿔쇠, 납, 강철)와 나무먼지(소나무), 농사, 새를 기르거나 미용, 석공, 식물먼지나 동물의 털에 노출되는 것도 IPF와 관련이 있다고 보고되었다¹⁹. 그러나, 이런 역학조사는 인과관계를 입증하지는 못한다.

(2) 감염

감염은 염증 반응의 가장 흔한 원인으로, 폐포 손상을 개시하고 염증반응을 지속시키기 때문에 폐섬유증의 발생과 진행에 주요인자로 생각된다²⁰. 수많은 바이러스와 세균이 표피세포 손상과 세포자멸사를 일으킬 수 있고 숙주의 면역반응을 조절할 수 있다²¹. 실험결과에 따르면, 감염은 다른 섬유화 촉발인자와 함께 섬유화를 가속화시킴으로써 IPF 발생에 기여한다^{22,23}. 과거에는 IPF에 대한 면역억제치료가 별로 효과를 거두지 못하고 지속적인 염증에 대한 임상증거가 불충분하다고 하여 IPF 발생기전에 만성염증의 역할이 미미할 것이라고 생각하였다²⁴. 그러나, IPF 환자의 폐에서 염증 싸이토카인과 면역세포 침윤이 발견된다는 점을 무시할 수 없다²⁵. 동물실험 결과 interleukin-1 β 가 초기 염증을 유도하여 transforming growth factor (TGF)- β 1을 통해 섬유화를 일으키고 잔여 염증의 징후와 상관없이 60일째 지속되어 myofibroblasts와 콜라겐의 응집을 촉진하여 사람에서 관찰되는 myofibroblastic foci와 비슷한 조직 변화가 관찰되었다²⁶. 초기 손상과 그 치유 과정의 이상반응 사이에 복잡한 상호작용으로 섬유화가 진행되어 결국 IPF가 발생하게 된다고 생각된다.

3) 유전적 요인

IPF는 지금까지 7개 유전자(*MUC5B*, *TERT*, *TERC*, *RTEL1*, *PARN*, *SFTPC*, *SFTPA2*)의 염기서열변화와 적어도 11개 유전자변이가 관련된 복잡한(complex) 유전질환으로 생각된다²⁷. 말초기도의 점액섬모기능에 이상을 초래하는 *MUC5B* 변이가 IPF 발생 위험의 30~35%를 설명한다²⁷. 전체 IPF 환자 중 표면활성단백(surfactant protein) 유전자변이는 1%, mucin 유전자의 하나인 *MUC5B*의 promoter 변이는 35%에서, telomerase 유전자변이는 3%에서만 관찰되고, 나머지 60% 환자에게서는 알려진 유전자변이가 발견되지 않는다²⁸⁻³⁰. 표면활성단백과 점액(mucin) 유전자변이는 직접적인 상피세포손상과 세포자멸사를 일으키는 반면^{10,29}, telomerase 유전자변이는 상피세포의 손상 후 회복 과정을 비정상적인 방향으로 유도한다⁶.

4) 위식도역류

일반인구에 비해 IPF 환자에서 위식도역류의 유병률이 높다고 알려져 있다³¹. 반복적인 미세흡인이 폐 손상을 지속적으로 일으켜서 섬유화가 발생할 수 있다^{32,33}. 위식도역류에 대한 치료가 IPF의 진행속도를 늦추었다는 보고도 있으나³⁴, 최근 연구에 따르면 위식도역류에 대한 제산제 치료나 수술요법이 IPF의 진행속도를 늦추지는 못하였다^{35,36}.

참고문헌

1. Raghu, G., et al., An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183(6): p. 788-824.
2. Bellaye, P.S. and M. Kolb, Why do patients get idiopathic pulmonary fibrosis? Current concepts in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *BMC Med*, 2015. 13: p. 176.
3. Raghu, G., et al., Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(7): p. 810-6.
4. Fell, C.D., et al., Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 181(8): p. 832-7.
5. Alder, J.K., et al., Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. 105(35): p. 13051-6.
6. Armanios, M.Y., et al., Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2007. 356(13): p. 1317-26.
7. Naidoo, N., ER and aging-Protein folding and the ER stress response. *Ageing Res Rev*, 2009. 8(3): p. 150-9.
8. Korfei, M., et al., Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 178(8): p. 838-46.
9. Lawson, W.E., et al., Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008. 294(6): p. L1119-26.
10. Wang, Y., et al., Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet*, 2009. 84(1): p. 52-9.
11. Jones, D.P., Extracellular redox state: refining the definition of oxidative stress in aging. *Rejuvenation Res*, 2006. 9(2): p. 169-81.
12. Mora, A.L. and M. Rojas, Aging and lung injury repair: a role for bone marrow derived mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*, 2008. 105(3): p. 641-7.
13. Han, M.K., et al., Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2008. 31(6): p. 1183-8.
14. Baumgartner, K.B., et al., Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 155(1): p. 242-8.
15. Steele, M.P., et al., Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit*

- Care Med, 2005. 172(9): p. 1146-52.
16. Samara, K.D., et al., Smoking and pulmonary fibrosis: novel insights. *Pulm Med*, 2011. 2011: p. 461439.
 17. Spira, A., et al., Effects of cigarette smoke on the human airway epithelial cell transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(27): p. 10143-8.
 18. Yang, I.V. and D.A. Schwartz, Epigenetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res*, 2015. 165(1): p. 48-60.
 19. Hubbard, R., et al., Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet*, 1996. 347(8997): p. 284-9.
 20. Molyneaux, P.L. and T.M. Maher, The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*, 2013. 22(129): p. 376-81.
 21. Isler, J.A., A.H. Skalet, and J.C. Alwine, Human cytomegalovirus infection activates and regulates the unfolded protein response. *J Virol*, 2005. 79(11): p. 6890-9.
 22. Lok, S.S., et al., Murine gammaherpes virus as a cofactor in the development of pulmonary fibrosis in bleomycin resistant mice. *Eur Respir J*, 2002. 20(5): p. 1228-32.
 23. Knippenberg, S., et al., *Streptococcus pneumoniae* triggers progression of pulmonary fibrosis through pneumolysin. *Thorax*, 2015. 70(7): p. 636-46.
 24. Thannickal, V.J., et al., Fibrosis: ultimate and proximate causes. *J Clin Invest*, 2014. 124(11): p. 4673-7.
 25. Daniil, Z., et al., CD8+ T lymphocytes in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 2005. 6: p. 81.
 26. Kolb, M., et al., Transient expression of IL-1beta induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*, 2001. 107(12): p. 1529-36.
 27. Evans, C.M., et al., Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Genetic Disease That Involves Mucociliary Dysfunction of the Peripheral Airways. *Physiol Rev*, 2016. 96(4): p. 1567-91.
 28. Wolters, P.J., H.R. Collard, and K.D. Jones, Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol*, 2014. 9: p. 157-79.
 29. Kropski, J.A., T.S. Blackwell, and J.E. Loyd, The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2015. 45(6): p. 1717-27.
 30. Seibold, M.A., et al., A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2011. 364(16): p. 1503-12.
 31. Raghu, G., et al., High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2006. 27(1): p. 136-42.
 32. Lee, J.S., et al., Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med*, 2010. 123(4): p. 304-11.
 33. Hwang, Y.I., et al., Comparison of Korean COPD guideline and GOLD initiative report in term of acute exacerbation: a validation study for Korean COPD guideline. *J Korean Med Sci*, 2014. 29(8): p. 1108-12.
 34. Raghu, G., et al., Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest*, 2006. 129(3): p. 794-800.
 35. Raghu, G., et al., Laparoscopic anti-reflux surgery for idiopathic pulmonary fibrosis at a single centre. *Eur Respir J*, 2016. 48(3): p. 826-32.
 36. Kreuter, M., et al., Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med*, 2016. 4(5): p. 381-9.

4. 임상양상과 진단

요 약

IPF는 원인 불명의 6개월 이상 만성 호흡곤란, 기침, 흡기 수포음을 특징으로 하는 진행성, 비가역적 섬유화 질환이다. 50세 이후, 남자, 흡연자에서 호발하며, 흉부 HRCT상 폐 기저 말초부위의 그물망 모양의 혼탁이 특징적인 소견으로 견인성 기관지 확장증이 흔히 동반된다. 간유리 혼탁은 적게 나타나며, 벌집모양의 변화는 자주 나타나며, 진단에 있어 중요한 소견이다. UIP 양상의 가장 중요한 조직병리학적 특징은 저배율 소견에서 정상 부위, 간질 염증, 섬유화 및 벌집모양 부위가 혼재되어 동시에 보이는 것이다. 섬유모세포병소(fibroblastic foci)가 자주 관찰된다. IPF 진단은 임상 소견, 방사선 소견과 병리조직학적 소견을 고려하며, 호흡기내과, 영상의학과, 병리 의사의 다학제적 접근에 의해 이루어진다.

1) 임상양상

원인을 알 수 없는 만성적인 운동시 호흡곤란, 기침, 흡기 수포음과 곤봉지를 동반한 모든 성인에서 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)의 진단을 고려해보아야 한다. IPF는 50세 이후에 주로 발생하고 남자에서 발생률이 높으며¹⁻³, 대부분의 환자에서 흡연력을 가지고 있다³⁻⁶. 대부분 6개월 이상의 증상발현 기간을 보이고, 진행성 경과를 나타내며 자연적으로 호전되는 경우는 드물다. 진행된 환자에서는 우심부전과 말초부위의 부종이 발생하기도 한다.

2) 통상간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)양상의 정의

(1) 흉부 HRCT 소견

흉부 HRCT는 IPF 진단과정에서 필수적인 검사이다. 흉부 HRCT에서 보이는 UIP양상은 망상음영(reticular opacity)이 특징적인 소견으로 견인성 기관지확장증(traction bronchiectasis)가 흔히 동반된다^{7,8}. 벌집모양(honeycombing)의 변화도 자주 나타나며, 진단에 있어 중요한 소견이다(표 2-1, 그림 2-1). 간유리음영(ground glass opacity)도 관찰되나 망상음영 소견보다 우세한 경우는 드물다. 섬유화가 진행한 경우에는 폐용적 감소 소견이 나타날 수 있다. 병변의 분포는 주로 기저, 말초부위에서 나타난다⁹. 늑막의 변화(흉막석회판, 석회화, 다량의 흉수), 소결절, 공기결립(air trapping), 비 벌집모양, 광범위한 간유리음영, 또는 주로 기관지 주위의 병변 분포 소견들은 IPF에서는 잘 관찰되지 않는 소견으로 다른 질환을 고려해야 한다. 흉부 HRCT에서 UIP양상은 조직병리학적 UIP양상과 높은 일치도를 보인다¹⁰⁻¹⁵.

표 2-1. UIP양상의 흉부 HRCT 소견

UIP양상(4개 모두 만족)	Possible UIP양상(3개 모두 만족)	UIP양상이 아닌 경우
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 주로 늑막하, 기저부위 병변 위치 ✓ 그물망 모양의 이상 소견 ✓ 견인성 기관지 확장증 유무와 관계없이 벌집 모양의 변화 ✓ UIP를 시사하지 않는 다른 형태가 관찰되면 배제해야함 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 주로 늑막하, 기저부위 병변 위치 ✓ 그물망 모양의 이상 소견 ✓ UIP를 시사하지 않는 다른 형태가 관찰되면 배제해야함 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 주로 상엽 혹은 중엽에 병변 위치 ✓ 주로 기관지혈관 주위 병변 위치 ✓ 광범위한 간유리 음영 ✓ 양측 폐, 주로 상엽의 소결절 ✓ 다발성 혹은 양측 폐의 낭종 ✓ 양측 혹은 3엽 이상의 광범위한 모자이크 패턴 혹은 공기결림 ✓ 폐경화

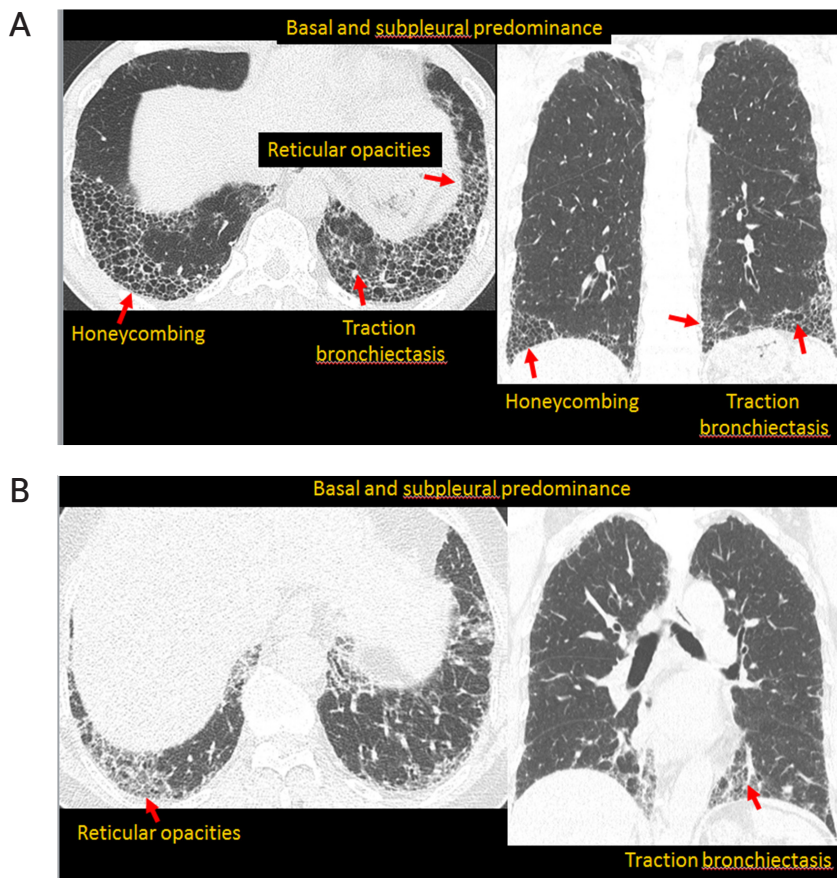


그림 2-1. 흉부 HRCT 소견. (A) UIP양상, (B) possible UIP양상

(2) 조직학적 소견

UIP양상의 가장 중요한 조직병리학적 특징은 저배율 소견에서 정상 부위, 간질 염증, 섬유화 및 벌집모양 부위가 혼재되어 동시에 보이는 것이다(표 2-2, 그림 2-2). 또한 섬유화 병변은 주로 세엽 혹은 소엽의 말초부위를 침범하며, 주로 조밀한 교원질과 산재된 섬유모세포와 근육섬유모세포들로 이루어진 병변인 섬유모세포병소(fibroblastic foci)가 보이는 것이 특징이다. 벌집모양 영역은 낭포성 섬유화 병변으로, 이는 점액과 염증 세포가 많으며 세기관지 상피 세포에 의해 둘러싸여 있다. 간질의 평활근 상피화생은 섬유화 및 벌집 변화의 영역에서 일반적으로 볼 수 있다.

UIP양상은 다른 질환에서도 관찰되기 때문에 특히 결체조직질환 연관 간질성폐질환, 만성 과민성폐렴(외부 알레르기 폐포염) 및 진폐증(특히 석면폐증) 등과의 감별이 필요하다.

표 2-2. UIP 양상의 조직학적 소견

UIP양상(4개 모두 만족)	Probable UIP양상	Possible UIP양상 (3개 모두 만족)	UIP양상이 아닌 경우
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 주로 늑막하/중격주위의 심한 섬유화/ 구조변화 ± 벌집모양의 변화 ✓ 섬유화에 의한 폐실질의 이질성 침범 ✓ 섬유모세포 병소의 존재 ✓ UIP외 다른 질환을 의심하는 소견의 부재 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 주로 늑막하/중격주위의 심한 섬유화/ 구조변화 ± 벌집모양의 변화 ✓ 섬유화에 의한 폐실질의 이질성 침범 혹은 섬유모세포 병소의 존재 중 하나의 소견의 부재 ✓ UIP외 다른 질환을 의심하는 소견의 부재 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 섬유화에 의한 폐실질의 이질성 침범 ± 간질성 염증 ✓ UIP를 시사하는 다른 소견 부재 ✓ UIP외 다른 질환을 의심하는 소견의 부재 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 유리질막 형성 ✓ 기질화 폐렴 ✓ 육아종 ✓ 벌집모양에서 떨어진 부위의 간질성 염증세포의 침윤 ✓ 주로 기도 중심의 변화 ✓ 다른 질환을 시사하는 기타 소견

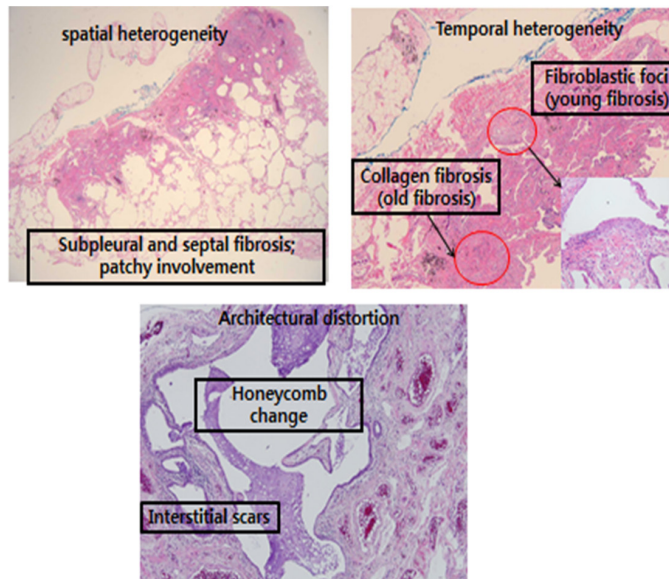


그림 2-2. 조직학적 소견: UIP양상(자료제공:연세의대 병리학교실 심효섭교수)

3) 진단

IPF 진단 기준과 개요는 그림 2-3과 표 2-3과 같다. 경험이 풍부한 호흡기내과, 흉부 영상의학과와 병리과 의사의 다학제적 접근에 따라 다른 원인을 배제하는 것이 정확한 진단을 하는데 매우 중요하다. 흉부 HRCT의 높은 특이성을 감안할 때 조직병리학적 UIP을 확인하기 위한 수술적 폐생검이 반드시 필요하지는 않다. 합당한 임상 소견(임상 증상, 직업 및 환경과 가족력, 신체검진, 폐기능 검사와 혈액학적 검사 포함)과 흉부 HRCT에서 UIP양상을 보이는 경우 IPF로 진단할 수 있다.

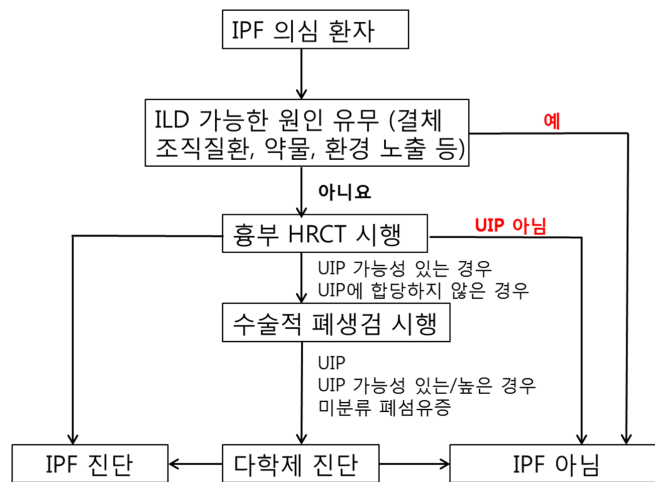


그림 2-3. IPF 진단 알고리즘

표 2-3. IPF 진단

	흉부 HRCT 소견	조직학적 소견
Definite IPF	UIP	No biopsy Definite UIP Probable UIP Possible UIP Unclassifiable fibrosis
	Possible UIP	Definite UIP Probable UIP
Probable IPF	Possible UIP	Possible UIP Unclassifiable fibrosis
Possible IPF	Inconsistent with UIP	Definite UIP
Not IPF	UIP	Non-UIP
	Possible UIP	Non-UIP
	Inconsistent with UIP	Probable UIP Possible UIP Unclassifiable fibrosis Not UIP

(1) 진단 기준

- 간질성폐렴을 유발할 수 있는 원인을 배제(거주 환경 및 직업 환경적 노출, 결체조직질환, 약물에 의한 간질성폐질환)
- 외과적 폐생검을 하지 않는 환자에서 흉부 HRCT에서 UIP양상의 존재(표 2-1)
- 외과적 폐생검을 시행한 환자에서 흉부 HRCT소견과 폐생검상 병리조직의 특정조합(표 2-2, 3)

IPF 진단은 임상소견, 흉부방사선소견과 병리조직학적 소견을 고려하며, 이는 경험이 풍부한 호흡기내과, 영상의학과와 병리과 의사의 다학제적 접근에 의해 이루어진다. 이러한 접근은 흉부방사선 소견과 병리조직학적 소견의 불일치를 보일 때 더욱 더 중요하다. 서로 다른 부분에서 시행된 수술적 폐생검의 조직병리학적 소견이 불일치를 보이는 경우도 있다. UIP 양상과 섬유성 비특이간질성폐렴(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP) 양상이 모두 보이는 환자의 경우 모든 부분에서 UIP 양상을 보이는 환자와 비슷한 경과를 보인다^{16,17}. 이러한 이유로 IPF가 의심되는 환자에서는 여러 엽에서 조직검사를 시행하는 것이 중요하다.

(2) 알려진 원인질환의 배제

동반질환의 유무, 약제 복용력, 환경 노출과 가족력을 포함한 병력과 신체진찰은 매우 중요하다. 현재 검증된 도구는 없지만, 임상 의사는 표준화된 접근방법을 사용하는 것이 바람직하며 이는 IPF와 유사한 만성 과민성폐렴을 평가하는데 특히 중요하다. 기관지폐포세척액 검사에서 림프구가 40% 이상인 경우에는 만성과민성폐렴의 가능성을 고려하여야 한다. 결체조직질환을 가진 환자는 IPF로 진단하지 않는다. 진단 당시 임상적, 혈청학적 소견을 보이지 않는 50세 이하 젊은 연령, 특히 여성에서는 진단 이후 결체조직질환의 임상적 특징이 발생하는 경우도 있다. 따라서 젊은 연령의 환자에서는 기저에 결체조직질환이 존재할 가능성을 고려해야 한다.

참고문헌

1. 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;161:1172-1178.
2. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171-1181.
3. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980-985
4. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ* 1990;301:1015-1017.
5. Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1548-1552.
6. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal re-

- flux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136-142.
7. Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, et al. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 1992;182:337-342.
 8. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999;211:555-560.
 9. Hansell DM, Bankier AA, Macmahon H, et al. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.
 10. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989;171:111-116.
 11. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:193-196.
 12. Raghu G, Margeto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest* 1999;116:1168-1174.
 13. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, et al. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991;179:123-132.
 14. Lee KS, Primack SL, Staples CA, et al. Chronic infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracies of radiography and low- and conventional-dose thin-section CT. *Radiology* 1994;191:669-673.
 15. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997;205:229-234.
 16. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, et al. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004;125:522-526.
 17. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1722-1727.

5. 치료

권고사항

- 특발성폐섬유증(IPF) 환자에서 폐기능(FVC)의 감소로 정의되는 질환의 진행을 늦추기 위하여 Pirfenidone의 사용을 권장한다(근거수준: 보통, 권고수준: 강함)
- 특발성폐섬유증(IPF) 환자에서 폐기능(FVC)의 감소로 정의되는 질환의 진행을 늦추기 위하여 Nintedanib의 사용을 권장한다(근거수준: 보통, 권고수준: 강함)
- 특발성폐섬유증 환자에서 폐이식은 대조군(폐이식 받지 않은 군)에 비해 생존율을 증가시키므로 적절한 시기에 고려한다(근거수준: 보통, 권고수준: 약함)

특발성폐섬유증(이하 IPF)의 치료는 2015년 미국 및 유럽, 일본, 라틴아메리카 흉부학회에서 만든 가이드라인(1)을 바탕으로 조건부 사용 권고인 pirfenidone과 nintedanib 및 폐이식에 대해 PICO를 선정하고, 각 PICO에 대한 체계적인 문헌고찰과 가능한 경우 메타 분석을 시행하고, 권고 수준 및 강도에 대하여 기술하였다.

아래는 2015년 출판된 IPF 치료 가이드라인이다.

표 1. 2015년과 2011년 특발성폐섬유증 치료 가이드 권고사항 비교(1)

치료 약제	2015년 가이드라인	2011년 가이드라인
새롭게 수정된 권고사항		
항응고제 (와파린)	강력 비사용 권고(중간 근거 수준)	조건부 비사용 권고(매우 낮은 근거 수준)
PL+ AZA+NAC 병합치료	강력 비사용 권고(낮은 근거 수준)	조건부 비사용 권고(낮은 근거 수준)
선택적 내피세포 수용체 길항제 (ambrisentan)	강력 비사용 권고(낮은 근거 수준)	내용 없음
하나의 표적 티로신 키나아제 억제제, Imatinib	강력 비사용 권고(중간 근거 수준)	내용 없음
다중 표적 티로신 키나아제 억제제, nintedanib	조건부 사용 권고(중간 근거 수준)	내용 없음
Pirfenidone	조건부 사용 권고(중간 근거 수준)	조건부 비사용 권고(낮은 근거 수준)
이중 내피세포 수용체 길항제 (macitentan, bosentan)	조건부 비사용 권고(낮은 근거 수준)	강력 비사용 권고(중간 근거 수준)
Phosphodiesterase-5 억제제 (sildenafil)	조건부 비사용 권고(중간 근거 수준)	내용 없음

표 1. Continued

치료 약제	2015년 가이드라인	2011년 가이드라인
변하지 않은 권고 사항		
제산제 치료	조건부 사용 권고(매우 낮은 근거 수준)	조건부 사용 권고(매우 낮은 근거 수준)
NAC 단독치료	조건부 비사용 권고(낮은 근거 수준)	조건부 비사용 권고(낮은 근거 수준)
IPF연관 폐동맥고혈압에 대한 폐동맥고혈압 치료제	예전 권고사항 재평가 연기	조건부 비사용 권고(매우 낮은 근거 수준)
폐이식: 일측 또는 양측	일측 vs 양측 폐이식 추천은 연기	내용 없음

PL: prednisone, AZA: azathioprine, NAC: N-acetylcysteine

본 진료지침에서 IPF 치료에 대한 권고사항은 아래와 같으며, 각 핵심질문에 대한 문헌고찰 및 pirfenidone과 nintedanib치료 약제에 대한 구체적인 임상시험결과는 부록에 제시되어 있다. (이를 참조하길 바랍)

참고문헌

1. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:e3-19.

6. 예후

요약

IPF는 진단 이후 약 3년의 평균 수명을 보이는 매우 예후가 나쁜 질병으로, 대부분의 사망 원인은 호흡부전의 진행 등 IPF 자체에 기인한다. 그러나, IPF의 자연적인 질병경과(natural history)는 매우 광범위하고 다양하며, 개개 환자에 있어서의 질병 경과를 예측하기 어렵다. 임상적 예후 예측 지표, 영상, 조직병리 및 혈청 예측지표, 복합적 위험 지표 (risk indices) 등이 개발되어 사용되고 있다. 각 환자에서 이후의 임상경과와 예후를 예측할 수 있는 초기 임상적 악화 속도를 폐기능 검사 결과(폐활량검사 및 폐확산능검사)를 이용하여 평가한다. 진단 당시 및 진단 이후 6개월과 12개월째 시행한다. 진단 당시 IPF 환자와 섬세한 태도로 예후에 대해 상담해야 하며, 이 때 환자의 질병 중증도와 평균 예측 수명, 질병의 다양한 경과와 생존 기간의 범위, 선택 가능한 치료 방법에 대한 정보를 제공해야 한다.

1) IPF의 자연경과와 예후

특발성폐섬유증(IPF)은 진단 이후 약 3년의 평균수명을 보이는 매우 예후가 불량한 질병으로¹, 대부분의 사망원인은 호흡부전의 진행 등 IPF 자체에 기인한다². 그러나, IPF의 자연적인 질병경과(natural history)는 매우 광범위하고 다양하며, 개개 환자에 있어서의 질병 경과를 예측하기 어렵다. 부분적으로, 질병 경과와 범위는 IPF가 정의되는 방법에 의해서도 달라질 수 있다. 이는 IPF와 임상적인 특징을 공유하지만, 병리학적으로 명확히 구분되고 상이한 예후를 보이는 다수의 섬유화성 폐질환들이 존재하기 때문이다. 그러므로, 임상, 영상 및 유용한 조직학적 자료의 다학제 통합(multidisciplinary integration)을 통하여, IPF의 명확한 진단을 얻어냄으로써 임상 의사 및 환자에게 잠재적인 예후를 좀더 잘 예측하는 것이 필요하다. 하지만 IPF가 명확히 진단된 이후에도 환자 별 질병 경과에는 뚜렷한 다양성이 존재한다. 일례로, 어떤 환자는 급격한 폐기능의 악화를 경험하지만(A), 다른 환자는 훨씬 완만한 질병경과를 보이며(C), 또 다른 환자들은 상대적으로 완만한 질병경과 사이 수회의 급격한 악화(deterioration)를 경험하기도 한다(B) (그림 2-4). 이렇듯 환자에 따라 다양한 임상 경과와 생존을 보이기 때문에 개개 환자에서 진단초기에 향후의 예후를 예측하는 것은 임상 의사에게는 매우 어려운 일이다.

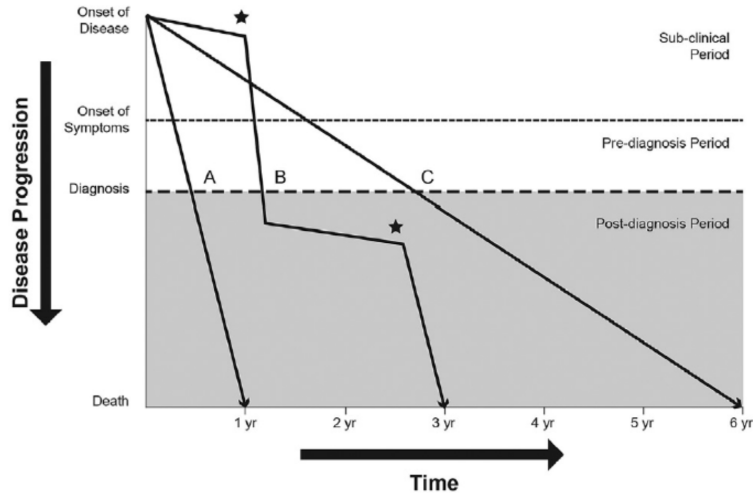


그림 2-4. IPF에서 잠재적 임상경과의 도식도 (Adapted from reference 1)

IPF환자에서 급성악화는 질병경과 중 어느 시점이라도 나타날 수 있으며, 감염 등의 알려진 원인에 기인하거나, 확인이 안 되는 알려지지 않은 원인에 의할 수 있다. 급성악화의 기전이나 발생빈도는 불분명하고, 매년 5~10%의 환자가 급성악화를 경험한다는 보고가 있는데³, 이러한 급성악화는 IPF 환자의 입원과 사망의 가장 중요한 원인이다⁴. 461명의 환자를 후향분석한 국내보고에서는⁵, 급성악화를 경험한 환자에서 급성악화가 없었던 환자들에 비해 유의하게 짧은 평균생존기간(진단 후 15.5개월 대 60.6개월) 및 5년 생존율(18.4% 대 50%)을 확인할 수 있었다. 대규모 2-3상 임상연구에 포함된 대조군의 임상자료의 후향적 분석 결과에서는, IPF환자들이 연간 노력폐활량(forced vital capacity, FVC)의 감소가 평균0.16~0.28L에 달하는 것으로 보고하였다⁶.

이와 같은 질병 예후 예측의 불명확성은 환자 및 가족에게 매우 괴로운 일이며, 이에 따라 IPF의 예후를 예측하는데 유용한 질병 특성을 확인하기 위한 다수의 연구들이 진행되었다. 이러한 특성들은 진단 당시 측정이 쉽고 개개 환자에서 진행 속도를 정확히 예측할 수 있어야 한다. 그러나, 기저 상태의 측정 만으로는 진행의 위험성을 예상하는데 충분하지 않을 수 있으므로, 폐기능, 운동 부하 검사 및 흉부 CT 검사 등, IPF의 주요 변수들의 변화 정도가 질병 진행의 예측자로서 얼마나 유용할 것인가를 다루는 연구들이 진행되었다. 다만, 예후 판정을 위한 이러한 변수들의 반복적인 측정에 있어서는 검사 비용 및 환자의 불편, 검사에 따른 잠재적인 위험성을 충분히 고려해야 한다⁷.

2) 예후 예측 지표 및 예후 예측 모델

IPF의 사망률과 관련되어 있는 개개변수들에 대한 연구결과들이 있으나⁸⁻¹⁰, 단독변수만으로는 정확히 예후를 예측할 수는 없다. 따라서 이러한 개개변수들을 통합한 임상예후 예측모델(clinical prediction model)들이 제안되어 왔으나¹¹⁻¹³, 사용하기 어렵고 외인적인 검증이 되지 않았다. IPF의 예후를 예측하는데 있어서 사용이 간편한 병기체

계(staging system)이 정착된다면, 이를 이용하여 예후를 정확히 예측하고, 치료의 결정이 용이해지며, 결론적으로 환자들에게 적절한 인생 계획을 가능하게 할 수 있을 것이다. 이러한 체계들은 또한 IPF에서 임상적으로 중요한 결과에 대한 고위험군을 확인함으로써 미래의 연구를 촉진하는 계기가 될 수 있다.

(1) 임상적 예후 예측지표

① 동반질환

다수의 동반질환들이 IPF 환자에서 나쁜 예후와 관련된 것으로 알려져 있으며, 여기에는 폐동맥고혈압¹⁴, 동반하는 폐기종¹⁵ 등이 있으나 폐기종의 경우 연구마다 다른 결과를 보인다. 위식도역류질환(GERD)은 IPF 환자에서 최고 87%까지 동반되며 만성적인 GERD에 의한 미세흡인이 반복적인 폐손상을 유발하며, IPF의 악화에 기여할 수 있다¹⁶.

② 연령

여러 연구에서 고령인 경우 더 나쁜 예후를 보임을^{3,8} 보고하였으나 일부 연구에서는 50세 미만의 환자에서도 고령 환자와 비슷한 나쁜 예후를 보고하였다¹⁷.

③ 성별

IPF사망에 대한 성별의 영향에 대해서는 다양한 보고가 있으나^{3,8}, 215명 대상의 한 연구에서는 여성의 경우 연령, 흡연력, 폐확산능 등을 모두 보정한 이후에도 남성에 비해 생존기간이 현저하게 길었다¹⁸.

④ 흡연력

흡연은 IPF 환자의 사망률 증가 및 감소 모두와 관련되어 있다^{3,8}. 과거 흡연자에 비해 현재 흡연자가 임상결과가 더 나은 것처럼 관찰되나, 이는 진단 당시 중증도가 떨어지는 상태를 반영하여, "건강한 흡연자 효과"라 볼 수 있다.

⑤ 체질량지수

낮은 체질량지수는 불량한 영양 상태 및 운동 시 및 기초 에너지 소모 증가의 지표가 될 수 있으며, 이는 낮은 생존과 유의한 상관관계를 보인다¹⁹.

⑥ 호흡곤란 정도

기저 호흡곤란 정도 및 시간에 따른 호흡곤란 진행은 사망률과 관련이 있는 것으로 보인다²⁰.

⑦ 산소치료

폐활량 및 6분 보행거리와는 무관하게 IPF 환자에서 안정시 산소포화도 96% 이상을 유지하기 위해 산소요구량이 높은 경우 사망률이 더 높았다²¹.

⑧ 기저 폐기능검사

기저 폐기능 검사 수치들은 생존과 다양한 연관성을 보여주었는데, 이는 폐기종, 비만 등의 동반 질환들이 폐기능에 영향을 미치기 때문으로 보인다. 가장 흔하게 예후와 연관성을 보이는 폐기능 수치는 FVC, 총폐용량(total lung capacity, TLC), 및 폐확산능(diffusing capacity for carbon monoxide, DL_{CO})이다²².

⑨ 폐기능의 변화

폐기능의 변화는 기저 폐기능 검사 결과보다 우월한 예측력을 보인다. 6개월 혹은 12개월 째의 FVC 감소는 사망을 신뢰성 있게 예측하였다^{22,23}. FVC의 절대값의 변화보다는 상대적인 변화를 이용한 연구에서, FVC가 10% 이상 감소하는 경우 예측적인 정확도가 가장 높다고 보고된 바 있다²⁴. DL_{CO} 의 감소 또한 사망률 증가와 관련이 있으며²⁵, 12개월째 $[P(A-a)O_2]$ 감소 > 15 mmHg의 경우 역시 사망률 증가와 관련이 있는 것으로 보인다²⁶.

⑩ 6분 보행거리

기저 6분 보행거리 및 6분 보행거리의 변화는 사망률을 예측할 수 있으며, 한 연구에서는 기저 6분 보행거리 <250m 및 24주째 감소치 > 50m가 독립적인 사망의 예측인자라고 보고하였다. 그러나 실제 임상적 의미에서 6분 보행거리의 예측적 가치는 표준화의 한계로 인해 제한적이다²⁷.

⑪ 급성 악화

IPF의 급성악화는 높은 사망률과 연관되어 있음이 알려졌다²⁸.

(2) 영상, 조직병리 및 혈청 예측인자

흉부HRCT는 IPF의 평가에서 표준 영상검사이며, 진단 및 예측적 정보를 제공한다. 흉부HRCT에서 관찰되는 섬유화 및 벌집모양의 정도는 사망률을 예측하고, FVC 및 DL_{CO} % predicted와 상관관계를 보이며²⁹, 흉부 HRCT에서 관찰되는 폐실질 이상의 자동정량화 된 용적 또한 사망률을 예측하는 것으로 나타났다³⁰. 조직병리학적 예측인자로서 섬유모세포병소(fibroblastic foci)의 증가는 사망률 증가와 관련되는 것으로 보인다³¹. 다수의 순환 혈액 내 단백질이 IPF의 생존과 관련되는 것으로 보고되었으나³⁸, IPF 환자의 예후를 예측하는 생물표지자로서의 역할이 유의하게 검증되지는 못하였다. 이러한 혈청예측인자와 생리학적 변수의 통합으로 생존예측력을 확인하고자 했던 한 연구에서는³² 다섯 가지 단백질(MMP-7, ICAM-1, IL-8, VCAM-1 및 S100A12)이 연령, 성별, 기저 폐기능 모두와 상관없이 경과를 예측하는 것으로 보여졌으나, 임상진료에서의 일상적인 측정이 어려움으로 인하여 그 적용은 제한적일 것으로 보인다.

(3) 복합적 위험지표(risk indices)

IPF의 질병진행과 사망은 그 질환자체의 고도의 변이성으로 인해 예측하기 어렵지만, 다수의 위험관련지표들이

개발되었다. 복합적인 임상-영상-생리(clinical-radiologic-physiologic, CRP) 점수체계가 IPF 환자들의 임상상태를 평가하기 위해 개발되었으나³³, 이는 임상진료에서 일상적으로 측정하지 않는 다수의 변수들을 사용함으로 인해 널리 활용되지 못했다.

또한, Mura 등은 생존과 급격한 질병진행을 예측하기 위한 위험표준화도구(risk stratification tool)를 개발하였다. 다변량 분석을 통해 진단 당시 호흡곤란지수(Medical Research Council Dyspnea Score, MRCDS) >3, 6분보행거리 <72% (predicted) 및 복합 생리 지표[composite physiologic index (CPI)] >41 등이 매우 유의한 독립적인 3년 생존의 예측인자임을 관찰하였으며, 이를 통한 Risk stratification Score (ROSE)를 발표하였다³⁴.

DuBois 등은 2가지 임상 연구 자료에서 얻어낸 독립적인 사망의 예측 인자들을 이용한 scoring system를 개발하였다¹³. 이 간략화된 모델은 연령, 호흡기계 입원, FVC% predicted, 및 24주째 FVC% predicted의 변화 등을 포함하며, 이들에 6MWD와 24주째 6MWD의 변화를 추가하였을 때 1년 생존의 예측 능력이 유의하게 향상되었다²⁷.

간략하면서도 중요한 예후예측모델의 한 가지로 다차원적 GAP 지표(성별: gender [G], 연령: age[A], 및 2가지 생리학변수: FVC와 DL_{CO}[P])가 개발되었으며(그림 2-5) 임상진료시 사망을 예측할 수 있는 주요변수를 포함한 GAP calculator가 개발되어 사용되고 있다³⁵. GAP 예측모델은 초기 개발 이후 독립된 개발대상환자군(development cohort) 및 검증대상환자군(validation cohort)에서 실제사망률의 예측 정도에 대해 검증되었으며, 일본 및 국내에서도 실제 환자군의 사망 예측 능력에 대해 연구된 바 있다³⁶.

Predictor		Points		
G	Gender Female	0		
	Male	1		
A	Age, y ≤60	0		
	61-65	1		
	>65	2		
P	Physiology			
	FVC, % predicted >75	0		
	50-75	1		
	<50	2		
	DLco, % predicted >55	0		
	36-55	1		
	≤35	2		
Cannot perform	3			
Total Possible Points		8		
Stage	I	II	III	
Points	0-3	4-5	6-8	
Mortality	1-y	5.6	16.2	39.2
	2-y	10.9	29.9	62.1
	3-y	16.3	42.1	76.8

그림 2-5. GAP 예측모델

3) IPF의 임상경과에서 예후 판정과 검사권고안

2013년 NICE 지침에서는(7) IPF 환자의 초기평가에서, 이후의 예후를 예측하기 위한 초기 및 이후 추적검사시행의 유용성에 대해서 적절한 수준의 논문들을 중심으로 분석하였다. 각각의 대상논문의 유용성과 연구진행의 적정성, 임상적 의미 등의 기술과 함께 이러한 분석결과를 근거로 임상진료에 있어서 예후를 예측하기 위한 진단 당시 및 이후의 검사에 대해 다음과 같이 권고하고 있다.

- (1) 폐기능 검사 결과(폐활량검사 및 DLCO)를 이용하여 각 환자의 이후의 임상경과와 예후를 예측할 수 있는, 초기 임상적 악화속도를 평가한다.
: 진단 당시 및 진단 이후 6개월과 12개월째 시행한다.
- (2) 환자의 임상양상이 급격하게 악화되는 경우 검사를 보다 짧은 간격으로 반복 한다.
- (3) 진단 당시 예후 예측을 위해 6분보행검사결과를 사용하지 않는다.
- (4) 호흡기 전문의 혹은 간질성폐질환 전문간호팀은 IPF 환자 및 가족에게 정확하고 명료한 정보를 제공해야 하며 이 경우 검사, 진단 및 관리에 대한 정보를 모두 포함해야 한다.
- (5) 진단 당시 IPF 환자와 면담 시 섬세한 태도로 예후에 대해 상담해야 하며, 이 때 환자의 질병 중증도와 평균 예측 수명, 질병의 다양한 경과와 생존 기간의 범위, 선택 가능한 치료 방법에 대한 정보를 제공해야 한다.

참고문헌

1. 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(1):199-203.
2. FERNANDEZ PEREZ ER, DANIELS CE, SCHROEDER DR, ST SAUVER J, HARTMAN TE, BARTHOLMAI BJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest.* 2010;137(1):129-37.
3. RAGHU G, COLLARD HR, EGAN JJ, MARTINEZ FJ, BEHR J, BROWN KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
4. DANIELS CE, YI ES, RYU JH. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2008;32(1):170-4.
5. SONG JW, HONG SB, LIM CM, KOH Y, KIM DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* 2011;37(2):356-63.
6. KIM HJ, PERLMAN D, TOMIC R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2015;109(6):661-70.
7. National Clinical Guideline Centre (UK). Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines NICE Clinical Guidelines, No 163. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical

- Guidelines. London: Royal College of Physicians; 2013.
8. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431-40.
 9. Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? *Chest.* 1997;111(1):51-7.
 10. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(6):659-64.
 11. King TE, Jr., Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1171-81.
 12. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NS, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(7):962-9.
 13. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(4):459-66.
 14. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;132(3):998-1006.
 15. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2009;136(1):10-5.
 16. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2006;27(1):136-42.
 17. Nadrous HF, Myers JL, Decker PA, Ryu JH. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(1):37-40.
 18. Han MK, Murray S, Fell CD, Flaherty KR, Toews GB, Myers J, et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1183-8.
 19. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(5):1448-53.
 20. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;36(5):1067-72.
 21. Hook JL, Arcasoy SM, Zimmel D, Bartels MN, Kawut SM, Lederer DJ. Titrated oxygen requirement and prognostication in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;39(2):359-65.
 22. Collard HR, King TE, Jr., Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):538-42.
 23. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):803-9.
 24. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2012;67(5):407-11.

25. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):830-6.
26. Brown AW, Shlobin OA, Weir N, Albano MC, Ahmad S, Smith M, et al. Dynamic patient counseling: a novel concept in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2012;142(4):1005-10.
27. du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Leff JA, Noble PW, et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1421-9.
28. Simon-Blancal V, Freynet O, Nunes H, Bouvry D, Naggara N, Brillet PY, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration*. 2012;83(1):28-35.
29. Lee HY, Lee KS, Jeong YJ, Hwang JH, Kim HJ, Chung MP, et al. High-resolution CT findings in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias with little honeycombing: serial changes and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(5):982-9.
30. Maldonado F, Moua T, Rajagopalan S, Karwoski RA, Raghunath S, Decker PA, et al. Automated quantification of radiological patterns predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2014;43(1):204-12.
31. Tiitto L, Bloigu R, Heiskanen U, Paakko P, Kinnula VL, Kaarteenaho-Wiik R. Relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Thorax*. 2006;61(12):1091-5.
32. Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, Flavin S, Brodmerkel C, Horowitz D, et al. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(1):67-76.
33. 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 pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(1):97-103.
34. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J*. 2012;40(1):101-9.
35. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684-91.
36. Kim ES, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Yim JJ, et al. Validation of the GAP score in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015;147(2):430-7.

7. 급성악화

요약

2016년 개정된 급성악화 진단기준은 새로운 양측성 폐침윤을 동반한 급성, 중증의 호흡 악화로 1) 특발성폐섬유증이 이미 진단되었거나 현재 진단된 경우로, 2) 전형적으로는 최근 한달 내 호흡곤란이 새로 발생하거나 악화되고, 3) 흉부 CT 상 통상형 간질성 폐렴양상(usual interstitial pneumonia, UIP pattern)을 보이면서 간유리 음영이나 경화가 양폐에 새롭게 관찰되며, 4) 이러한 이상소견이 심부전이나 수액과다로 충분히 설명되지 않는 경우 진단된다. 이전과 마찬가지로 급성악화가 의심되나 상기 조건을 하나라도 만족하지 못하는 경우 '급성악화의증(suspected acute exacerbation)'으로 정의한다. 주로 진행된 환자에서 드물지 않게 발생하는 치명적 합병증으로 산소치료 등 보존적 치료와 고용량의 스테로이드 치료가 시행되나 아직 효과가 입증된 치료는 없다.

1) 급성악화(acute exacerbation of IPF)의 정의

특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 환자의 자연경과에 대한 기존의 관점은 진단 후 폐기능이 일정한 속도로 감소하여 결국 호흡부전으로 사망하게 된다는 것이었으나, 최근 여러 연구들의 결과에 의하면 그 경과가 일정하지 않고 매우 다양한 것으로 확인되었다¹. 일군의 환자에서 폐기능이 서서히 감소하다가 급성 상태악화(acute worsening)를 경험하는데, 그 원인으로는 감염, 심부전, 폐색전증, 기흉 등이 보고되었으나, 자세한 검사에도 그 원인이 밝혀지지 않는 경우도 있다². IPF 환자에서 새로운 양측성 폐침윤을 동반한 급성, 중증의 호흡 악화를 급성악화(acute exacerbation)로 정의한다. 급성악화는 IPF외 비특이간질성폐렴(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP), 과민성폐렴(hypersensitivity pneumonitis), 결체조직질환 연관 간질성폐질환(connective tissue disease related interstitial pneumonia)에서도 발생하는 것으로 보고되었다³.

2) 급성악화의 임상 양상

최근 한달 내 호흡곤란의 악화가 주된 증상으로, 일부 환자에서는 발열, 기침 및 객담증가를 동반하며, 혈액검사상 C-reactive protein 의 상승, 저산소혈증, 기관지폐포세척액 검사상 호중구증가 소견을 보일 수 있다⁴. 흉부 방사선 검사상 양폐의 미만성 폐침윤, 폐조직검사상 미만폐포손상(diffuse alveolar damage)이나 다수의 섬유모세포병소(fibroblastic foci)나 기질화폐렴(organizing pneumonia)을 보인다.

3) 급성악화의 임상적 의의

급성악화는 환자의 예후에 치명적인 영향을 주는데, 급성악화 발생 후 생존기간의 중앙값은 22일에서 4.2개월, 병원 내 사망률은 27~96%로 보고되었다². 급성악화는 진단 후 예후에도 영향을 미치는데, IPF 환자 중 급성악화를 경험한 환자와 경험하지 않은 환자의 생존기간의 중앙값은 각각 15.5개월, 60.6개월, 5년 생존률은 각각 18.4%, 50.0%로, 급성악화를 경험한 환자의 예후가 그렇지 않은 경우에 비해 좋지 않았다⁵.

4) 급성악화의 발생률

급성악화의 연간 발생률은 5~10% 정도로 알려져 있으나 여러 보고에서 다양하게 나타나는데(18~61%)^{1,2}, 이는 대상환자의 중증도, 급성악화의 정의, 연구설계의 차이에 의한 것으로 생각된다. 최근 국내 환자를 대상으로 한 연구에서는 1년 발생률은 14.2%, 3년 발생률은 20.7%로 보고되었다⁵.

5) 급성악화의 위험인자

급성악화의 위험인자는 잘 알려져 있지 않으나, 몇몇 연구들에서 진단시 폐기능(노력폐활량, 폐확산능, 총폐용량), 호흡곤란의 중증도(MMRC \geq 2), 흉부 CT상 질병범위(fibrosis extent), 6개월간 노력폐활량의 감소량 등이 급성악화와 관련 있는 것으로 보고하여^{1,5-7}, 질병이 진행할수록, 진행속도가 빠를수록 호발하는 것으로 생각된다. 또한 IPF 환자에서 기관지내시경, 기관지폐포세척술, 흉강경을 이용한 폐조직검사, 폐암을 동반한 환자에서의 폐절제술 후에도 발생할 수 있는 것으로 보고되었다^{2,5}.

6) 급성악화의 원인

급성악화의 원인에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나, 몇몇 연구들을 통해 급성 폐손상을 특징으로 하는 기저 질환의 악화일 가능성이 제시되었고^{8,9}, 일부 환자에서는 바이러스 감염, 흡인, 대기오염이 발생에 기여할 가능성이 있다¹⁰⁻¹². 최근 국내 환자를 대상으로 한 연구에서 오존(O₃, HR 1.42-1.51)이나 이산화질소(NO₂, HR 1.20-1.41)에의 노출이 급성악화 발생위험도를 높이는 것으로 확인되었다¹¹.

7) 급성악화의 진단기준

2007년에 발표된 IPF의 급성악화에 대한 국제기준에 의하면 급성악화는 IPF환자가 1) 최근 30일 내 호흡곤란의 악화를 경험하고, 2) 흉부 HRCT 상 새로운 양측성 폐침윤이 확인되며, 3) 기관 내 흡인이나 기관지폐포세척액 검사 등 자세한 검사에도 감염, 심부전, 폐색전증, 급성 폐손상의 알려진 원인들이 확인되지 않을 때 진단할 수 있

다. 급성악화가 의심되거나 임상자료 미비 등의 원인으로 상기 조건을 하나라도 만족하지 못하는 경우 ‘급성악화의증 (suspected acute exacerbation)’으로 정의한다².

2016년 급성악화 진단기준에 대한 개정안이 발표되었다¹². 급성악화에 대한 변경된 정의는 IPF 환자에서 새로운 양측성 폐침윤을 동반한 급성, 중증의 호흡 악화로 1) IPF를 이미 진단되었거나 현재 진단된 경우로, 2) 전형적으로는 최근 한달내 호흡곤란이 새로 발생하거나 악화되고, 3) 흉부 CT 상 통상간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)양상을 보이면서 간유리음영이나 경화가 양 폐에 새롭게 관찰되며, 4) 이러한 이상소견이 심부전이나 수액과다로 충분히 설명되지 않는 경우 진단된다. 이전과 마찬가지로 급성악화가 의심되거나 상기 조건을 하나라도 만족하지 못하는 경우 ‘급성악화의증’으로 정의한다.

이전 진단기준에서는 감염이나 흡인 등 급성 폐손상을 유발할 수 있는 원인을 배제한 경우(특발성)만을 급성악화로 보았는데, 이번 개정판에서는 양측성 폐침윤을 보이는 경우 폐부종으로 인한 경우를 제외하고는 원인에 상관 없이 급성악화로 분류하였고, 다시 이를 감염, 흡인, 수술, 약물 등 폐손상의 유발원인이 있는 경우(triggered acute exacerbation)와 없는 경우(idiopathic acute exacerbation)로 구분하였다(그림 2-6). 또한 이전에는 [한달 이내의 호흡곤란의 발생이나 악화로 발생기간을 제한하였으나, 이번 개정판에서는 [전형적으로 한달 이내]로 표현을 완화하여 급성악화로 의심되거나 기간문제로 분류되지 못한 경우들을 포함하도록 하였다.

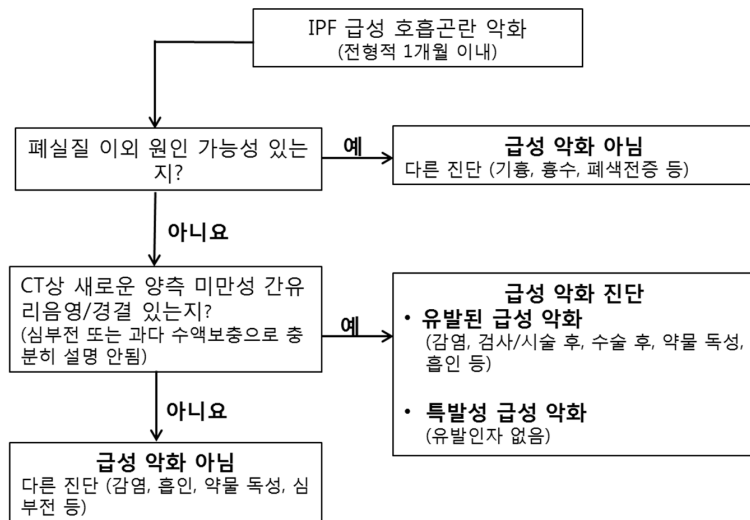


그림 2-6. IPF 환자에서 급성호흡곤란의 접근법

8) 급성악화의 예방 및 치료

급성악화의 치료에 대한 현재까지의 보고는 주로 증례보고나 후향적 코호트 분석연구로 근거가 매우 부족하다. 2011년에 발표된 IPF의 진단 및 치료에 대한 국제 권고안에서는 급성 악화 치료의 근간은 급성 폐손상에 대한 지

지요법으로, 약물치료에 대한 근거는 부족하나 고용량의 스테로이드 요법을 우선적으로 시도해 보도록 권하였고¹, cyclosporin A나 warfarin같은 면역억제제나 항응고제사용을 언급하였으나 이후 warfarin은 IPF환자의 사망률을 증가시키지 확인되었다¹³. 권고안에는 나와있지 않으나, 일부 보고에서 cyclophosphamide, tacrolimus와 같은 면역억제제^{14,15}, polymyxin B immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion이 도움이 되었다고 보고 하였는데¹⁶, 전향적 연구를 통한 확인이 필요하다. 최근 IPF의 진행을 늦추는데 효과가 있는 것으로 확인된 nintedanib의 경우 급성악화의 발생도 감소시켜 좁이 2상 연구에서 확인되었으나, 이후 시행된 2개의 3상 연구에서 상반된 결과를 보여주었다¹⁷. 하지만, 중앙검토에 의해 확인된 급성악화(centrally adjudicated confirmed or suspected acute exacerbation) 분석에서는 nintedanib 사용군에서 급성악화의 유의한 감소를 보였다(nintedanib 군, 1.9% vs. 위약군, 5.7%, p=0.01)¹⁷. Pirfenidone의 경우 일본에서 시행된 2상 연구에서 위약군 대비 pirfenidone 사용군에서 유의한 급성악화 감소를 보여 임상시험이 조기중단 되었으나, 이후 시행된 3상연구에서는 차이가 없었다^{18,19}. 일부 환자에서 대기오염노출억제, 예방접종, 위식도역류 치료가 예방에 도움이 될 가능성이 있다²⁰. 급성악화환자에서 심한 호흡부전이 발생시, 높은 사망률을 고려해볼 때, 폐이식을 고려하지 않는다면 기계환기는 추천되지 않는다.

참고문헌

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(6):788-824.
2. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE, Jr., et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):636-43.
3. Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim C-M, Lee SD, Koh Y, et al. Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia Other Than Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CHEST*.132(1):214-20.
4. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *The European respiratory journal*. 2006;27(1):143-50.
5. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *The European respiratory journal*. 2011;37(2):356-63.
6. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR American journal of roentgenology*. 1997;168(1):79-83.
7. Simon-Blancal V, Freynet O, Nunes H, Bouvry D, Naggara N, Brillet PY, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration: international review of thoracic diseases*. 2012;83(1):28-35.
8. Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, Richards TJ, Zhang Y, Dhir R, et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):167-75.
9. Collard HR, Calfee CS, Wolters PJ, Song JW, Hong SB, Brady S, et al. Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of physiology Lung cellular and mo-*

- lecular physiology. 2010;299(1):L3-7.
10. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, Chen E, Lee JS, Song JW, et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1698-702.
 11. Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *The European respiratory journal*. 2014;43(4):1124-31.
 12. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265-75.
 13. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):88-95.
 14. Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *The European respiratory journal*. 2005;25(3):528-33.
 15. Horita N, Akahane M, Okada Y, Kobayashi Y, Arai T, Amano I, et al. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2011;50(3):189-95.
 16. Abe S, Azuma A, Mukae H, Ogura T, Taniguchi H, Bando M, et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2012;51(12):1487-91.
 17. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(22):2071-82.
 18. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1040-7.
 19. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal*. 2010;35(4):821-9.
 20. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1(5):369-76.

III. 특발성비특이간질성폐렴



특발성비특이간질성폐렴

요약

특발성비특이간질성폐렴은 다양한 특발성간질성폐렴 중 하나의 독립된 질환으로 조직학적으로 비특이간질성 폐렴양상(NSIP pattern)을 확인하고 이의 이차적인 다른 원인 혹은 기저질환을 배제하면 특발성 NSIP로 진단할 수 있다. 호흡곤란과 기침으로 나타나는 임상증상은 아급성이나 만성경과를 가지며 50~60세의 여자, 비흡연자에서 흔히 발생한다. 흉부 HRCT에서 가장 흔한 소견은 폐하부에 양측성으로 나타나는 망상 음영, 견인성 기관지확장증, 폐엽의 용적 감소, 간유리 음영이며 병변은 양측 폐에 미만성으로 나타나거나 흉막 하에 분포한다. IPF와는 달리 벌집모양의 변화는 전혀 보이지 않거나 있더라도 매우 드물다.

치료는 흔히 스테로이드와 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, mycophenolate mofetil 같은 면역억제제를 단독 혹은 병용요법으로 사용한다. 하지만 이에 대한 효과의 근거는 많지 않다. 예후는 특발성폐 섬유증보다 좋아 많은 연구에서 5년 생존율은 70% 이상으로 보고되고 있다.

특발성비특이간질성폐렴(Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)은 다양한 특발성간질성폐렴 중 하나의 질환이다. NSIP는 과거에는 독립된 개별 질환이 아닌 잠정적인 질환군으로 여겨졌지만 현재는 다른 간질성 폐렴과 차별되는 임상 양상을 가진 독립된 질환으로 인정되고 있다^{1,2}. 진단은 폐생검을 통하여 조직학적으로 정의된 비특이간질성폐렴 양상(NSIP pattern)을 확인하고 이의 이차적인 다른 원인 혹은 질환을 배제하면 특발성 NSIP로 진단할 수 있다.

1. 역사

NSIP는 1994년 Katzenstein과 Fiorelli가 간질성폐렴의 전통적인 Liebow 분류에 맞지 않는 조직 소견에 대해 기술하면서 주목 받기 시작하였다³. 이 조직들은 동일한 시기의 염증과 섬유화 소견을 보이고 있어 통상간질성폐렴(Usual interstitial pneumonia, UIP) 등 다른 간질성폐렴과 구분되었다. 그렇지만 당시 저자들은 NSIP를 독립적인 질병으로 보는 것은 무리가 있다고 결론지었다. 이후 연구에서 NSIP 양상의 조직학적 소견은 결체조직을 비롯한 여러 다양한 원인과 연관되어 있으나 독립적인 질병일 가능성이 제기되었고, 2002년 ATS/ERS international consensus classification에서는 NSIP를 “provisional type”의 간질성폐렴으로 규정하였다⁴. 2008년 Travis 등은 67명의 특발성 NSIP 환자들을 조사하여 NSIP는 비흡연자 중년 여성들에 많이 생기며 예후가 좋은, 다른 간질성폐렴과 구분되는 질병임을 기술하였고², 최근 개정된 ATS/ERS international consensus classification에서는 특발성 NSIP를 독립적인 질병으로 분류하였다¹.

2. 역학

NSIP의 발생률이나 유병률은 명확하게 알려져 있지 않다. 다만 몇 개의 후향적 코호트 연구에 의하면 유병률은 10만명당 1~9명 정도이며⁵, 발생률은 100만명당 3명정도로 추정되고 있다⁶. 우리나라에서 2008년 대한결핵 및 호흡기학회에서 실시한 전국실태조사에 따르면 NSIP는 2,186명의 특발성간질성폐렴 환자 중 11.9%를 차지하여 특발성폐섬유증(IPF) 다음으로 흔한 특발성간질성폐렴이었다⁷. 최근 덴마크의 한 대학병원의 코호트에서는 2003년부터 2009년까지 431예의 간질성폐질환을 분석하여 그 중 7%가 NSIP라고 보고하였는데, 이는 IPF 및 결체조직질환 연관 간질성폐렴, 과민성폐렴(hypersensitivity pneumonitis) 다음으로 네 번째로 흔하였다⁶. NSIP는 여성에서 남성보다 흔하게 생기며 비흡연자에서 더 잘 생기고 발생연령은 IPF보다 낮다^{2,7}.

3. 임상양상

임상 증상은 아급성이나 만성경과를 가지는, 평균 6개월의 호흡곤란과 기침으로 나타나며 대부분 50~60세의 여자에서 발생한다. 신체 검사에서 양측 폐의 수포음을 흔히 들을 수 있지만 대부분 신체 검사 소견은 비특이적이다. 비흡연자가 대부분이며 폐기능검사에서 제한성 폐기능 장애를 보인다². 과민성폐렴이나 약제, 직업에 의한 노출로 유사한 임상 양상을 보일 수 있으므로 체계적인 문진을 통하여 조류에의 접촉과 같은 특이 항원에의 노출력, 약제 복용이나 직업력이 조사되어야 한다. 또 다양한 결체조직 질환의 폐 침범 형태가 조직학적으로 NSIP 양상이 가장 흔한 것으로 알려져 있으므로 특정한 결체조직 질환을 배제하기 위하여 레이노 증상, 관절통이나 관절염 유무, 피부 발진, 입마름이나 안구 건조증, 근육통 등의 증상이 동반되어 있는지 확인하는 것이 중요하다. 자가항체 검사가 감별 진단을 위하여 도움이 되며 상당수 환자에서 결체조직 질환을 시사하는 자가항체 검사에서 양성을 보이지만 특이 결체조직질환을 진단하는 기준에는 부합되지 않는다^{2,8-11}. 자가항체 검사나 임상 양상에서 결체조직질환을 시사하는 소견이 있더라도 진단 기준에 부합되지 않아 특정 결체조직질환을 진단 할 수 없다면 일단은 특발성 NSIP라고 진단 할 수 있다. 최근 이러한 경우 “interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)”라는 용어를 사용하자는 제안이 있다.

4. 진단

NSIP의 진단은 특발성폐섬유증을 포함한 다른 간질성폐렴과 마찬가지로 호흡기 의사, 영상의학과 의사, 병리의사 등이 모여 다학제 접근을 통한 진단이 중요하다. 특히 NSIP 양상은 과민성폐렴, 결체조직질환, 약제에 의한 반응을 포함한 다양한 임상 질환에서 나타날 수 있기 때문에 다학제 접근 진단(multidisciplinary diagnosis, MDD)을 통하여 진단 하는 것이 매우 중요하다¹. 감별 진단을 표 1에 정리하였다.

표 1. 특발성비특이간질성폐렴과 감별하여야 하는 질환들

폐침범으로 발현한 결체조직질환
과민성폐렴
다른 특발성간질성폐질환(특히 기질화폐렴, 특발성폐섬유증, 흡연관련 간질성폐렴)
약제 반응
폐 사르코이드증
감염(폐포자충, HIV 등)
만성호산구폐렴
림프구증식폐질환

1) 영상의학적 검사

흉부 HRCT 에서 가장 흔한 소견은 폐 하부에 양측성으로 나타나는 망상음영(reticular opacities), 견인성 기관지 확장증(traction bronchiectasis), 폐엽의 용적 감소, 간유리 음영(ground-glass opacity)이다^{2,12-14}. 이러한 병변은 양측 폐에 미만성으로 나타나거나 흉막 하에 나타난다. 또 흔하지는 않으나 흉막 바로 아래 폐 부위에 병변이 없고 보존되어 있는 경우가 20% 정도에서 보고되어 있으며 이는 특발성폐섬유증과 감별하는데 도움이 된다. UIP와는 달리 벌집모양(honeycombing)은 전혀 보이지 않거나 있더라도 매우 드물다(그림 1). 폐경화 소견도 흔해 될 수 있으며 이는 기질화폐렴(organizing pneumonia)을 의미하며 결체조직질환의 존재를 시사하는 경우도 있다. 보통 UIP와는 달리 흉부 HRCT 소견만을 가지고는 NSIP를 진단 할 수는 없다.

2) 기관지경 검사

기관지폐포세척술을 통한 세척액 세포 분석에서 대부분 T 림프구 분획의 증가 소견을 볼 수 있으나(>20%) 이는 비특이적 소견으로 다른 질환의 감별에 보조적인 역할을 할 뿐이다. 기관지폐포 세척액 림프구의 증가는 없으며 호중구 분획이 높다면 특발성폐섬유증의 가능성을 감별 진단으로 고려 하여야 한다^{15,16}. 경기관지폐생검도 진단에 시도되고 있으나 검체의 양이 불충분하여 현재는 확진을 위한 검사로 권유되지 않는다.

3) 폐생검

확진을 위해서는 폐생검이 필수적이며 조직학적으로는 미만성으로 나타나는 간질의 염증과 섬유화를 볼 수 있는데 이는 전체적으로 보아 균일한 형태를 나타내는 것이 특징적이고 보통 폐포의 기본 구조는 보존되어 있는 점이 UIP 양상, 즉 IPF와는 다르다(그림 2)^{2,3}. 이를 NSIP 양상이라고 하며 조직학적으로 세포성(cellular) NSIP와 섬유성

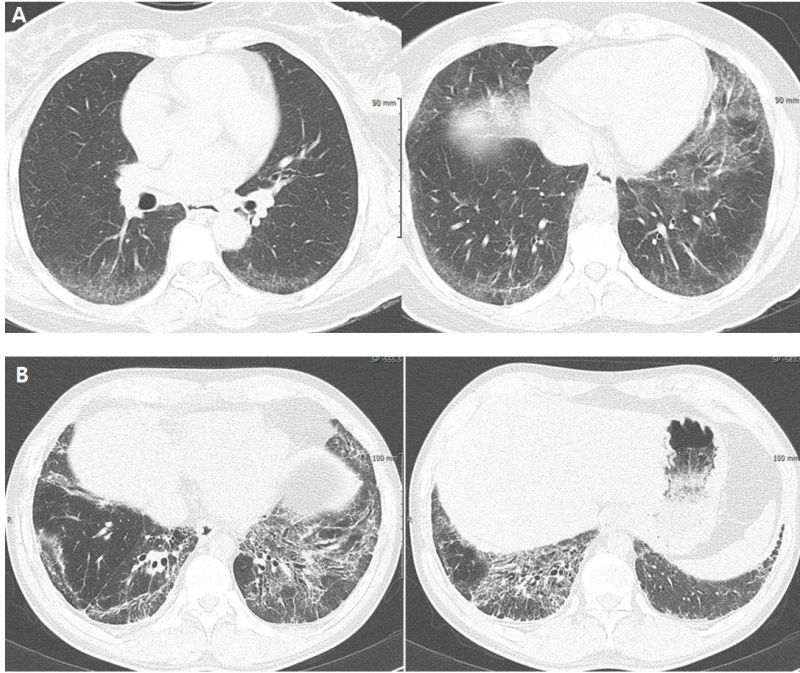


그림 1. HRCT of NSIP. (A) HRCT axial images (lung window setting) show ill-defined ground glass opacities in periphery of the both lower lobes. (B) HRCT axial images (lung window setting) at level of both lower lobes demonstrate reticulation, ill-defined ground glass opacities, and traction bronchiectasis along bronchovascular bundles or along subpleural lungs.

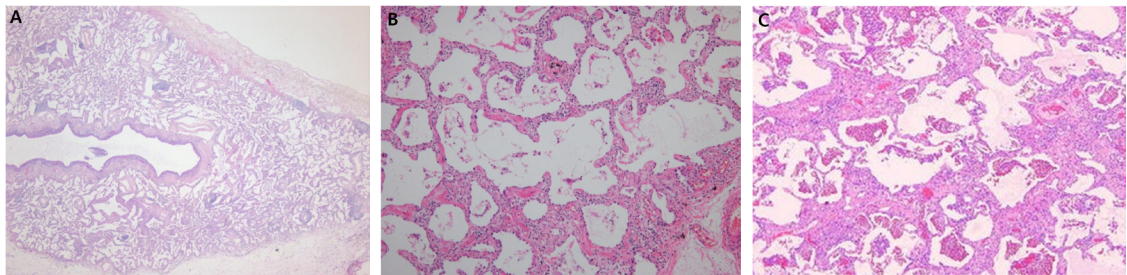


그림 2. Pathologic findings of NSIP pattern. (A) Lung architecture is preserved with uniform appearance. (B) Cellular NSIP shows uniform thickening of alveolar septa with cellular infiltration. (C) Fibrotic NSIP shows uniform thickening of alveolar septa by collagen.

(fibrosing) NSIP로 분류 할 수 있는데, 세포성 NSIP는 폐포벽에 만성 염증 세포가 침윤되어 있으면서 폐포벽의 섬유화는 거의 관찰되지 않는 반면, 섬유성 NSIP는 폐포벽에 염증 세포의 침윤이 없거나 있더라도 폐포벽이 섬유화되어 두꺼워져 보이는 형태를 주로 동반한다^{5,17,18}. 섬유성 NSIP의 형태가 더 흔하여 80~90%를 차지한다. 기질화폐렴이

나 벌집모양 섬유화는 전혀 보이지 않거나 있더라도 거의 눈에 띄지 않아야 한다. 관찰되더라도 기질화폐렴 소견의 범위는 전체 조직에서 10~20% 이하이다(표 2).

표 2. NSIP의 조직학적 진단 기준

진단에 필수적인 소견들

Cellular pattern

- Mild to moderate interstitial chronic inflammation
- Type II pneumocyte hyperplasia in areas of inflammation

Fibrosing pattern

- Dense or loose interstitial fibrosis with uniform appearance
- Lung architecture is frequently preserved
- Interstitial chronic inflammation: mild or moderate

보이지 않아야 할, 즉 다른 진단을 고려하여야 하는 소견들

Cellular pattern

- Dense interstitial fibrosis: absent
- Organizing pneumonia is not the prominent feature (<20% of biopsy specimen)
- Lack of diffuse severe alveolar septal inflammation

Fibrosing pattern

- Temporal heterogeneity pattern: fibroblastic foci with dense fibrosis are inconspicuous or absent; this is especially important in cases with patchy involvement and subpleural or paraseptal distribution
- Honeycombing: inconspicuous or absent
- Enlarged fibrotic airspaces may be present

Both patterns

- Acute lung injury pattern, especially hyaline membranes: absent
- Eosinophils: inconspicuous or absent
- Granulomas: absent
- Lack of viral inclusions and organisms on special stains for organisms
- Dominant airway disease such as extensive peribronchiolar metaplasia

특발성 NSIP의 진단을 요약하면 다음과 같다.

- 1) 아급성 혹은 만성적 경과를 보이는 임상 증상과 제한성 폐기능 장애 소견
- 2) 흉부 HRCT에서 의심 할 만한 음영의 존재

3) 폐생검에서 조직학적 NSIP 양상

4) NSIP를 보일 수 있는 다른 원인 질환의 배제(특히 결체조직질환과 과민성폐렴)

5. 치료

권고사항

- 특발성비특이간질성폐렴(NSIP)에서 질병 완화를 위하여 스테로이드 치료를 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고수준: 강함)
- 특발성비특이간질성폐렴(NSIP)에서 질병 완화를 위하여 스테로이드 단독치료가 효과가 없을 때 스테로이드와 면역억제제 병합요법을 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고수준: 약함)

특발성 NSIP의 치료에는 일반적으로 스테로이드와 면역억제제들이 사용된다. 하지만 약제들의 부작용을 고려할 때, 질환이 경미한 경우에는 증상 및 폐기능, 흉부 사진을 주기적으로 검사하며 추적 관찰할 수 있다⁹. 특발성 NSIP는 유병률이 낮고 비교적 최근에 독립된 질환으로 구분되었기 때문에, 치료하지 않았을 경우의 자연 관해율이나 약제들의 치료 효과를 증명한 무작위 대조 연구들은 없는 실정이다. 하지만, 과거 후향적 연구들에 의하면 스테로이드나 기타 면역억제제들은 증상과 기능적인 측면에서 호전 혹은 안정을 유도한다고 알려져 있다^{20,21}. Lee 등²¹은 조직학적으로 진단된 NSIP 환자 35명에게 스테로이드(0.5 mg/kg)로 치료하였을 때 32명이 생존하였고, 폐기능 검사에서는 24명이 호전되고 6명이 안정화된 상태로 유지됨을 보고하였다. Watanabe 등의 연구²²에서는 스테로이드 치료 1년 이후 10명의 환자 모두에서 폐활량 및 산소화 정도가 호전되었고, 1명만이 추적 4.3년째 사망하였다. 하지만, 이러한 치료 전략은 세포성 NSIP나 기질화폐렴을 동반하는 NSIP와 같이 염증 기전을 주로 보이는 경우에는 효과적이나, 진행되는 양상의 섬유성 NSIP에는 반응이 높지 않다는 한계점이 있다²³. 최근 이러한 아형에서 특발성폐 섬유증에 사용되는 항섬유화 약제가 도움이 될 가능성이 있다는 의견이 있으나, 이를 입증하기 위해서는 추가 연구가 필요하다¹⁹. 임상에서 가장 흔히 사용하는 스테로이드는 그 용량 및 기간과 관련하여 명확한 가이드라인은 없지만, 0.5~1.0 mg/kg 혹은 40~60 mg prednisone을 초기 용량으로 시작하고 1개월 가량 유지한 뒤 서서히 감량하는 방법이 일반적으로 사용된다^{20,23}. 질환이 중증인 경우에는 methylprednisolone의 고용량 요법(3일간 1 g/day 정주, 이후 1 mg/kg경구, 이후 서서히 감량)을 시행하기도 한다^{24,25}. 본 진료지침을 만들기 위하여 저자들은 특발성 NSIP에서 스테로이드 효과에 대한 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석을 시도하였으나, 모든 연구들이 후향적인 방법으로 진행되었고 스테로이드 대비 위약군이 존재하지 않아 비교 분석은 할 수 없었다. 하지만 Xu 등²⁶의 연구에 따르면, 폐생검으로 진단된 특발성 NSIP 환자 74명에서 스테로이드 치료를 시행하여, 54 ± 34 개월 추적 기간 동안 17명(22.9%)이 사망하였고, 스테로이드 중단 시 34명(45.9%)에서 재발함을 보고하여 스테로이드의 효과를 입증하였다. 한편 Park 등²⁰의 연구에서는 NSIP에서 스테로이드의 평균 사용 기간은 17.4 ± 12.1개월이었고 36%가 재발을

경험하였다. Lee 등²¹의 보고에서는 스테로이드로 호전된 30명 중 6명(20%)에서 재발하였고, 이는 초기 저용량(0.5 mg/kg)의 스테로이드 사용과 짧은 치료기간과 연관이 있었다. 면역억제제로는 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin과 mycophenolate mofetil 등이 있으며 스테로이드 효과를 증강시키거나 대체하는 용도로 사용된다. 이 약제들을 질환의 처음 진단 시에 시작할지 혹은 병의 진행이나 스테로이드 의존 시에 시작할지에 대한 뚜렷한 합의(consensus)는 없는 실정이지만²⁷, 일반적으로는 스테로이드에 반응하지 않거나 병의 재발 혹은 관해를 유지하기 위하여 스테로이드를 계속 사용해야 하는 의존이 있는 경우에 사용한다²³. 위의 약물 중에서는 cyclophosphamide와 관련된 보고가 가장 많다. Kondoh 등²⁸의 연구에서는 12명의 조직학적으로 확진된 섬유성 NSIP에서 저용량 스테로이드(20 mg prednisone 격일)와 cyclophosphamide (1~2 mg/kg/day) 병합요법을 시행했고 33% (4/12)에서 호전과 67% (8/12)에서 안정된 반응을 보였고, 21%에서 cyclophosphamide와 관련된 부작용(출혈성 방광염, 백혈구 감소증, 골수 이형성 증후군 및 감염 등)이 있었다. Corte 등²⁹의 연구에서는 빠르게 진행되는 54명의 NSIP 환자에서 cyclophosphamide 주사제를 투여하여, 치료 6개월 후 대부분에서 양호한 경과를 보였다. Azathioprine, cyclosporin 및 mycophenolate mofetil과 같은 다른 약제들은 소수의 증례 형식으로 그 효과가 보고되었다⁴. 한편, 스테로이드 단독 요법에 비해 스테로이드와 상기의 면역억제제 병합 요법이 더 효과가 있는지를 확인하기 위해 문헌 고찰을 시행하였다. Fujita 등⁹이 발표한 논문에서 22명의 특발성 NSIP 환자에서 19명의 steroid군과 3명의 steroid와 cyclophosphamide 병합군의 치료 결과를 분석하였고, 스테로이드군에 비해 면역억제제를 병용한 군의 사망률이 1.5배(95% CI 0.26~9.79) 높은 것을 확인하였다. 하지만, 이는 후향적 설계의 소규모 연구로 좀 더 중증이거나 스테로이드에 반응하지 않은 경우 cyclophosphamide를 투여했을 가능성도 있어 위 결과는 신중히 해석할 필요가 있다. 한편, 최근 Keir 등³⁰은 IPF이외의, 기존 면역억제제에 반응하지 않는 중증의 간질성폐질환 환자 50명에서 rituximab의 효과를 보고하여, 향후 특발성 NSIP에서도 상기 약제의 효과를 규명하는 연구가 필요하겠다.

특발성 NSIP에서 치료 반응을 평가하는 표준화된 방법은 없으나, IPF와 마찬가지로 호흡곤란 혹은 기침과 같은 증상, 폐기능(FVC, DL_{CO}), 6분보행 거리 등의 지표와 함께 흉부 영상 소견을 종합하여 반응 유무를 판단할 수 있는데, 보통 치료 시작 후 3~6개월 사이에 평가한다³¹. 시간에 따른 폐기능의 변화는 생존률과 관련된 유용한 인자로 알려져 있다. 12개월 이후 DL_{CO} > 15% 감소 혹은 6~12개월 사이의 FVC > 10% 감소는 독립적으로 사망률과 연관이 있다^{20,32,33}. 따라서, 감염과 같은 특별한 이유가 없이 치료에도 불구하고 DL_{CO} > 15% 감소 혹은 FVC > 10% 감소할 때는 약제를 증량하거나 폐이식 등의 다른 치료를 고려하여야 한다³⁴. 또한, 약물적 치료 외에도 야간 혹은 운동시 저산소증 발생에 대한 산소요법, 역류성 식도염이나 폐동맥 고혈압과 같은 동반 질환 등에 대한 치료, 호흡곤란이나 기침에 대한 대증 요법 등을 시행할 수 있다³⁵.

6. 자연경과와 예후

생존율은 IPF 보다 좋아서³⁶ 많은 연구에서 5년 생존율은 70% 이상으로 보고되고 있으며, 특히 세포성 NSIP의 경

우 질병연관 사망은 거의 없었다^{2,7,20}. 치료는 대부분 스테로이드와 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin, mycophenolate mofetil과 같은 면역억제제를 사용하였으며, 첫 치료 후 임상적 반응은 좋아서 3분의 2 이상에서 호전되거나 안정적인 경과를 보였다. 그러나, 치료를 중단 후 재발되는 경우가 많아 Lee 등²¹은 20%에서 Park 등²⁰은 36%에서 재발하였음을 보고하였고, 재발된 경우 예후도 나빴다. 또한 IPF에서와 마찬가지로 NSIP에서도 경과 도중 급성악화가 있을 수 있는데, Park 등은 특발성 NSIP에서 1년동안 4.2%의 급성 악화가 있었음을 보고하였다³⁷.

NSIP는 결체조직질환에서 발생하는 가장 흔한 간질성폐렴이다. 따라서 NSIP가 결체조직질환의 첫 증상, 혹은 단독 증상일 가능성은 항상 제기되어 왔다. NSIP가 결체조직질환의 첫 증상일 가능성에 대해서는 Sato 등³⁸에 의해 처음 제기되었다. Kinder 등¹⁰은 28명의 특발성 NSIP 중 80%가 undifferentiated connective tissue disease (UCTD)의 진단기준에 맞음을 보고하였고, Park 등은 처음 특발성 NSIP로 진단된 83명의 환자들 중 8명(10%)에서 경과 도중 결체조직질환이 발생하였음을 보고하였다²⁰. 실제로 많은 수의 NSIP 환자가 현재 구체적인 결체조직질환 진단기준에는 맞지 않지만 결체조직질환의 특징을 가지는 것은 분명한 사실이다. 연구자들은 이런 환자들을 UCTD-ILD, Lung-dominant CTD 혹은 autoimmune featured ILD 등의 다른 명칭으로 기술하였는데 최근 ATS/ERS에서는 “interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)”로 명명할 것을 제안하였다³⁹. 따라서, 조직학적으로 NSIP 양상을 보이는 환자들은 결체조직질환의 유무에 대해 충분한 고려가 필요하고 이후 경과에서도 결체조직질환의 발생유무를 면밀히 관찰하여야 한다.

참고문헌

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(6):733-48.
2. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Jr., Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(12):1338-47.
3. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *The American journal of surgical pathology*. 1994;18(2):136-47.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(2):277-304.
5. Flaherty KR, Martinez FJ. Nonspecific interstitial pneumonia. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2006;27(6):652-8.
6. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central

- Denmark. *Respiratory medicine*. 2014;108(5):793-9.
7. Scientific committee of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2008 National Survey of Idiopathic Interstitial Pneumonia in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;66(2):141-51.
 8. Romagnoli M, Nannini C, Piciucchi S, Girelli F, Gurioli C, Casoni G, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? *The European respiratory journal*. 2011;38(2):384-91.
 9. Fujita J, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, Yamadori I, Bando S, Tokuda M, et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an "autoimmune interstitial pneumonia". *Respiratory medicine*. 2005;99(2):234-40.
 10. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(7):691-7.
 11. Kim DS, Yoo B, Lee JS, Kim EK, Lim CM, Lee SD, et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 2002;19(2):121-7.
 12. Silva CI, Muller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology*. 2008;247(1):251-9.
 13. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby TV, Myers JL, Tazelaar HD, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology*. 2000;217(3):701-5.
 14. Bna C, Zompatori M, Poletti V, Spaggiari E, Chetta A, Calabro E, et al. Differential diagnosis between usual interstitial pneumonia (UIP) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) assessed by high-resolution computed tomography (HRCT). *La Radiologia medica*. 2005;109(5-6):472-87.
 15. Ryu YJ, Chung MP, Han J, Kim TS, Lee KS, Chun EM, et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respiratory medicine*. 2007;101(3):655-60.
 16. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *The European respiratory journal*. 2003;22(2):239-44.
 17. Leslie KO. Historical perspective: a pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest*. 2005;128(5 Suppl 1):513s-9s.
 18. Nicholson AG, Colby TV, du Bois 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(6):2213-7.
 19. Wells AU, Kokosi M, Karagiannis K. Treatment strategies for idiopathic interstitial pneumonias. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2014;20(5):442-8.
 20. Park IN, Jegal Y, Kim DS, Do KH, Yoo B, Shim TS, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *The European respiratory journal*. 2009;33(1):68-76.
 21. Lee JY, Jin SM, Lee BJ, Chung DH, Jang BG, Park HS, et al. Treatment response and long term follow-up results of nonspecific interstitial pneumonia. *Journal of Korean medical science*. 2012;27(6):661-7.
 22. Watanabe K, Higuchi K, Ninomiya K, Ohshima T, Aritomi T, Kawabata Y, et al. Steroid treatment

- based on the findings of transbronchial biopsy in idiopathic interstitial pneumonia. *The European respiratory journal*. 2002;20(5):1213-9.
23. Tomassetti S, Ryu JH, Piciucchi S, Chilosi M, Poletti V. Nonspecific Interstitial Pneumonia: What Is the Optimal Approach to Management? *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2016;37(3):378-94.
 24. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *The European respiratory journal*. 2002;19(2):275-83.
 25. Nanki N, Fujita J, Yamaji Y, Maeda H, Kurose T, Kaji M, et al. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis completely recovered by adding cyclophosphamide to corticosteroids. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2002;41(10):867-70.
 26. Xu W, Xiao Y, Liu H, Qin M, Zheng W, Shi J. Nonspecific interstitial pneumonia: clinical associations and outcomes. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14:175.
 27. Kinder BW. Nonspecific interstitial pneumonia. *Clinics in chest medicine*. 2012;33(1):111-21.
 28. Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *The European respiratory journal*. 2005;25(3):528-33.
 29. Corte TJ, Ellis R, Renzoni EA, Hansell DM, Nicholson AG, du Bois RM, et al. Use of intravenous cyclophosphamide in known or suspected, advanced non-specific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2009;26(2):132-8.
 30. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2014;19(3):353-9.
 31. Poletti V, Romagnoli M, Piciucchi S, Chilosi M. Current status of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2012;33(5):440-9.
 32. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(5):531-7.
 33. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(6):639-44.
 34. Belloli EA, Beckford R, Hadley R, Flaherty KR. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2016;21(2):259-68.
 35. Troy L, Corte TJ. Management of the idiopathic interstitial pneumonias. *Issues*. 2012;1.
 36. Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(1):199-203.
 37. Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132(1):214-20.
 38. Sato T, Fujita J, Yamadori I, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, Bandoh S, et al. Non-specific interstitial pneumonia: as the first clinical presentation of various collagen vascular disorders. *Rheumatology interna-*

tional. 2006;26(6):551-5.

39. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *The European respiratory journal*. 2015;46(4):976-87.

IV. 특발성기질화폐렴

요약

특발성기질화폐렴(COP)은 급성 혹은 아급성의 경과를 보이는 특발성 간질성 폐렴 중 하나이다. 흉부 HRCT에서 흉막하부와 기관혈관주변부를 따라 분포하는 양측성 폐경화가 가장 흔한 소견이다. 조직 검사에서는 폐포와 폐포관 및 세기관지 내부에 결체조직소견이 보인다. 스테로이드 치료에 반응이 좋고 빠른 임상적 호전을 보이거나 재발이 흔하다.

특발성기질화폐렴(cryptogenic organizing pneumonia, COP)은 다양한 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 중 하나의 질환이다. COP가 처음 기술 되었을 때는 폐쇄성세기관지기질화폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP)이라는 용어와 혼용되기도 하였으나 기도 질환으로 혼동될 수 있어 현재는 COP로 통일되어 사용된다^{1,2}. 폐 생검을 통하여 조직학적으로 정의된 기질화폐렴 양상(organizing pneumonia pattern)을 확인하고 이차적인 다른 원인 혹은 질환을 배제한 후 COP로 진단 할 수 있다.

1. 배경**1) 역사**

COP는 1980년대에 Davidson 등³과 Epler 등⁴에 의해 각각 COP와 BOOP으로 처음 기술되었다. 감기와 같은 증상이 4~10주의 아급성 경과를 보이면서 조직학적으로 폐포(alveoli)와 폐포관(alveolar duct) 내 기질화 양상을 보이고 스테로이드에 반응을 잘하나 재발이 흔한 특징을 갖는 질환으로 보고하였다. 1997년 Müller와 Colby가 흉부 HRCT와 병리소견으로 IIP를 분류할 때 특발성폐쇄성세기관지기질화폐렴(idiopathic BOOP)을 독립적인 질병으로 분류하였다⁵. 2002년 American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS)에서는 COP를 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)이 아닌 IIP로 분류하였다. 특히 2002년 ATS/ERS 분류에서는 BOOP이라는 용어가 기도 질환으로 혼동될 수 있고, 조직학적으로 폐쇄성세기관지염이 부수적이거나 없을 수 있기 때문에 COP라는 용어 사용을 추천하였다¹. 2013년 개정된 ATS/ERS 분류에서는 IIP 중 급성 혹은 아급성 경과를 보이는 군으로 분류하였고, BOOP이라는 용어 대신에 COP로만 기술하였다. COP와 BOOP이라는 용어가 상당 기간 동안 혼재 되어 사용 되었고, 일부 논문에서는 2차적 원인이 있는 질환과 구별하기 위하여 BOOP 대신 idiopathic BOOP이라는 용어를 사용하기도 하였다.

2) 역학

유병률이나 발생률을 연구한 결과는 거의 없다. 다만 몇 개의 후향적 코호트 연구에 따르면 발생률은 10만명당 1.1명 정도이며⁶, 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 포함한 간질성폐질환 중 3%로 추정되었다⁷. 2008년 대한결핵 및 호흡기학회에서 실시한 전국실태조사에 따르면 2,186명의 IIP 환자 중 8.5%를 차지하여 우리나라에서는 세번째로 흔한 IIP으로 확인되었다⁸. 50~60대에 호발 하며 여성과 남성의 비율은 비슷한 것으로 알려져 있다. 일반적으로 비흡연자에서 흡연자보다 흔하다고 하나, 보고 마다 차이가 있다^{1,6,9-11}.

2. 임상양상과 진단

1) 임상양상

임상 증상은 평균 3개월 이하로 급성 혹은 아급성의 경과를 보인다. 기침, 호흡곤란, 발열 등을 호소하며, 신체 검사에서 수포음을 흔하게 들을 수 있으며 드물게 천명음도 청진 될 수 있다. 폐기능검사에서는 제한성 폐기능 장애와 함께 폐확산능(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DL_{CO})의 감소를 보인다^{10,12-15}. 기질화폐렴 양상은 감염성 폐질환, 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 결체조직질환, 골수증식성장애(myeloproliferative disorder), 이식편대숙주병(graft-versus-host disease), 약제에 의한 반응, 방사선 치료 등에 서도 나타날 수 있다. 특히 특발성기질화폐렴 환자의 절반 정도에서는 감염성 폐렴으로 오인되어 수 주간의 항생제 치료를 시행하였고 이후 반응이 없어 조직 검사 후 진단되기도 하였다^{12,16}. 감염성 폐렴의 경우 기침, 호흡곤란, 발열, 전신권태 등의 증상과 흉부 CT의 폐경화(consolidation) 소견을 보여 감별이 어려울 수 있다. *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *pneumocystis jiroveci*, *Nocardia* 등 다양한 균주에서 기질화 폐렴 양상을 보였다는 보고도 있다¹³. 그 밖에도 과민성폐렴, 다른 특발성간질성폐렴, 만성 호산구성 폐렴 등에서도 기질화 폐렴 양상이 동반되는 경우가 있어 진단에 주의를 요한다. 따라서 COP가 의심된다면 감염, 약제, 타질환 등에 동반된 것은 아닌지 정확한 병력 청취가 우선되어야 하고 호흡기 의사, 영상 진단 의학과 의사, 병리 의사 등이 모여 다학제 접근 진단을 내리는 것이 중요하다². 감별 진단을 아래의 표로 정리하였다.

감염성 질환	방사선 폐렴
약제 반응	만성 호산구성 폐렴
과민성폐렴	혈액암
염증성 장질환(Inflammatory bowel disease)	장기 이식(조혈모세포, 간, 폐)
흡인성 폐렴	다른 특발성 간질성 폐렴

2) 폐기능 검사

제한성 소견을 보이는 것이 흔하며, 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC)이 60~70% 사이 정도의 경도에서 중등도 저하를 보인다. 그러나 10~30%의 일부에서는 폐쇄성 소견과 같이 동반되거나 폐쇄성 소견만을 보이는 경우도 있으며, 50~70% 정도의 폐확산능 저하도 관찰될 수 있다^{9,12-14}.

3) 영상의학적 검사

흉부 HRCT에서 가장 흔한 소견은 흉막하부와 기관혈관주변부를 따라 분포하는 폐경화이다. 절반 이상에서 관찰되며 대부분 양측성이며 폐 하부를 침범한다^{9,12,14,16-18}. 간유리음영(ground glass opacity)도 자주 보이며 불규칙적으로 분포되어 있고 폐경화와 동반된 경우가 많으나 일부 환자에서는 간유리음영만 보이는 경우도 있다^{19,20}. 그 밖에도 소엽주위 음영(perilobular opacity)이나, 간유리음영을 폐경화가 초승달 모양으로 감싸는 뒤집은 달무리 징후(reversed halo sign) 등이 각각 57%, 20%에서 나타난다²¹. 폐경화는 단발성(unifocal)이거나 공동(cavitary)의 형태로 관찰될 수도 있고 드물게 큰 결절이나 덩어리(mass)형태로 관찰된다. 벌집모양 병변이나 망상 음영은 드물다. 폐 병변 중 일부는 추적 검사에서 다른 위치로 이동하거나(migration) 저절로 호전될 수 있다(spontaneous resolution). 국내에서 시행한 후향적 연구에서도 폐경화와 간유리음영이 가장 흔한 소견이었고 주로 폐하부를 침범하였다(그림 1)²⁰.



그림 1. 양측성 폐경화 및 일부 간유리음영을 볼 수 있다. 주로 흉막하부와 기관혈관주변부를 따라 분포하는 전형적인 양상이며 일부 폐경화 내부에 공기기관지음영 또한 보인다.

4) 기관지경 검사

기관지폐포세척술을 통한 세척액 분석에서 대부분 25% 이상의 림프구 분획 증가 소견을 볼 수 있으며, 일부 환자에서는 CD4/CD8 분을 감소도 관찰되나, 비특이적인 소견으로 다른 질환의 감별에 보조적인 역할을 할 뿐이다^{10,11,22}.

특히 호중구 분획이 높다면 감염성 질환에 의한 기질화 폐렴 소견과 감별이 필요하다.

5) 폐 생검

확진을 위해서는 폐생검이 필수적이며 조직학적으로 폐포와 폐포관 및 일부 세기관지 내부에 육아조직소견 (granulation tissue, Masson's body)이 전형적으로 보이며, 세기관지 내강 폴립이 동반되거나 동반되지 않을 수 있다(그림 2). 이러한 소견을 기질화 폐렴 소견이라고 하며 기질화 폐렴 소견이 비대칭적 분포(patch distribution)을 이루나 폐 구조의 변형은 잘 보이지 않는다. 간질성 섬유화나 육아종(granuloma), 괴사, 혈관염, 초자막(hyaline membrane) 등의 소견은 드문 소견으로 다른 질환을 시사한다^{1,23}. 수술을 통한 조직 검사가 원칙이다. 하지만 다른 IIP 에서 경기관지 폐생검이 추천되지 않는 반면, COP에서는 경기관지 폐생검만으로 진단하는 연구가 다양하게 있어 왔고, 대부분의 후향적 연구에서 경기관지 폐생검으로 기질화 폐렴 양상을 관찰하여 스테로이드 치료 이후 호전됨을 보고하고 있으나^{9,10,14-16,18} 검체량이 불충분할 수 있는 단점이 있어 주의를 요한다.

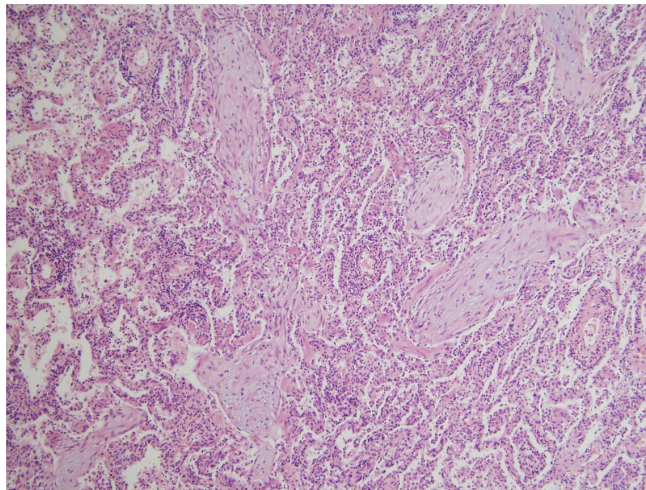


그림 2. (H&E, x100) 폐포관과 폐포강을 폴립형태의 성긴 육아조직(granulation tissue, Masson's body)이 채우고 있다.

3. 치료

권고사항

- 특발성기질화폐렴(COP) 치료는 스테로이드를 권장한다(근거수준: 전문가 의견, 권고수준: 강함).
- 특발성기질화폐렴(COP) 환자에서 스테로이드 단독 치료가 효과가 없는 경우 azathioprine이나 cyclophosphamide, 그리고 cyclosporin과 같은 면역억제제와 병합치료를 하지 않을 것을 고려한다(근거수준: 전문가 의견, 권고수준: 약함).

COP의 치료에서 스테로이드와 위약을 비교한 대조연구는 없다. 그러나 다수의 논문에서 스테로이드 치료로 빠른 임상적 호전이 있음을 보고하였다. 첫 투약 용량은 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 또는 프레드니손(prednisone) 0.5~1 mg/kg^{10,14,17}으로 시작하여 수 주에 걸쳐서 줄여나간다. 치료의 기간은 정해지지 않았으나 6개월에서 1년이 추천된다. 재발은 흔하며 연구에 따라 13~58%까지 발생한다고 알려져 있고^{9,24}, 재발에 영향을 주는 요인으로 스테로이드 치료가 지연된 경우⁹, 스테로이드 용량을 낮추거나 단기간 사용한 경우¹¹ 등이 보고되고 있다. 재발 시에도 스테로이드에 반응을 잘한다. Lazor 등⁹의 연구에 의하면 20 mg/day 이하로 복용 중 재발하였을 때 20 mg/day으로 용량을 증가시킨 후 줄여나가는 경우와 그 이상의 용량(평균 40 mg/day)으로 증가시킨 후 줄여나갔던 경우를 비교하였을 때 임상적 결과에는 차이가 없고 고용량군에서 부작용이 더 많았음을 보고하였다. 이를 근거로 재발시 프레드니손 20 mg/day으로 재투약 후 용량을 줄여나가 볼 수 있겠다. Macrolide 항생제²⁵⁻²⁷와 cyclophosphamide^{13,28}, cyclosporin²⁹, 그리고 azathioprine 같은 면역억제제가 스테로이드 절약 효과 또는 스테로이드에 반응이 없는 COP 환자에서 대체제로 시도되고 있으나 아직 증례 보고 수준으로 효과는 불명확하다.

4. 자연경과와 예후

스테로이드에 대한 반응이 매우 좋아서 대다수의 환자는 완전히 회복을 하지만 재발이 비교적 흔하다. Lazor 등에 의하면 58%의 환자에서 스테로이드 치료 이후 재발을 하였으며 27%의 환자에서 2회 이상의 재발을 보였다. 또한 재발 환자의 대다수가 첫 1년 이내에 발생하였고 재발에 영향을 주는 요인으로는 증상 발생 이후 치료가 16주 이상 지연된 경우로 보고하였다⁹. Cazzato 등은 이차성 기질화폐렴을 포함한 연구에서 26%의 환자에서 재발이 확인되었고 스테로이드 용량을 낮추거나 단기간 사용할 때 재발이 잘 발생하였다고 보고하였다¹¹. 스테로이드에 반응이 없는 경우도 12%~22%로 보고 되나 급속히 진행하여 호흡 부전이나 사망에 이르는 경우는 5% 미만으로 드물다^{10,11,22}.

참고문헌

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus

- Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 165, 277-304, doi:10.1164/ajrccm.165.2.ats01 (2002).
2. Travis, W. D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 188, 733-748, doi:10.1164/rccm.201308-1483ST (2013).
 3. Davison, A. G., Heard, B. E., McAllister, W. A. & Turner-Warwick, M. E. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 52, 382-394 (1983).
 4. Epler, G. R., Colby, T. V., McLoud, T. C., Carrington, C. B. & Gaensler, E. A. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *The New England journal of medicine* 312, 152-158, doi:10.1056/nejm198501173120304 (1985).
 5. Muller, N. L. & Coiby, T. V. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics* 17, 1016-1022, doi:10.1148/radiographics.17.4.9225401 (1997).
 6. Gudmundsson, G. et al. Epidemiology of organising pneumonia in Iceland. *Thorax* 61, 805-808, doi:10.1136/thx.2006.059469 (2006).
 7. Hyldgaard, C., Hilberg, O., Muller, A. & Bendstrup, E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respiratory medicine* 108, 793-799, doi:10.1016/j.rmed.2013.09.002 (2014).
 8. 2008 National Survey of Idiopathic Interstitial Pneumonia in Korea. *Tuberc Respir Dis* 66, 141-151 (2009).
 9. Lazor, R. et al. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. *The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). American journal of respiratory and critical care medicine* 162, 571-577, doi:10.1164/ajrccm.162.2.9909015 (2000).
 10. Li, Y. et al. Cryptogenic organising pneumonia: Clinical, pathological, and prognostic analysis of 27 cases. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 9, 6911-6919 (2016).
 11. Cazzato, S. et al. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. *Respiratory medicine* 94, 702-708, doi:10.1053/rmed.2000.0805 (2000).
 12. Alasaly, K., Muller, N., Ostrow, D. N., Champion, P. & FitzGerald, J. M. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 74, 201-211 (1995).
 13. Basarakodu, K. R. et al. Differences in treatment and in outcomes between idiopathic and secondary forms of organizing pneumonia. *American journal of therapeutics* 14, 422-426, doi:10.1097/01.pap.0000249905.63211.a1 (2007).
 14. Fonseca, A. L., Meruje, M., Barata, F. & Martins, Y. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia - Experience of a pulmonology ward. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 13, 301-318 (2007).
 15. Han, S. K. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in Korea. *Respirology (Carlton, Vic.)* 3, 187-191 (1998).
 16. Sen, T. & Udawadia, Z. F. Cryptogenic organizing pneumonia: clinical profile in a series of 34 admitted patients in a hospital in India. *The Journal of the Association of Physicians of India* 56, 229-232 (2008).
 17. Okada, F. et al. Comparison of pulmonary CT findings and serum KL-6 levels in patients with crypto-

- genic organizing pneumonia. *The British journal of radiology* 82, 212-218, doi:10.1259/bjr/72775434 (2009).
18. Sveinsson, O. A. et al. Clinical features in secondary and cryptogenic organising pneumonia. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 11, 689-694 (2007).
 19. Lee, K. S., Kullnig, P., Hartman, T. E. & Muller, N. L. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR. American journal of roentgenology* 162, 543-546, doi:10.2214/ajr.162.3.8109493 (1994).
 20. Lee, J. W. et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *AJR. American journal of roentgenology* 195, 916-922, doi:10.2214/ajr.09.3940 (2010).
 21. Sverzellati, N. et al. American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. *Radiographics* 35, 1849-1871, doi:10.1148/rg.2015140334 (2015).
 22. Oymak, F. S. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration; international review of thoracic diseases* 72, 254-262, doi:10.1159/000085366 (2005).
 23. Taniguchi, H. & Kondoh, Y. Acute and subacute idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology* 21, 810-820, doi:10.1111/resp.12786 (2016).
 24. Lohr, R. H. et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Archives of internal medicine* 157, 1323-1329 (1997).
 25. Ding, Q. L. et al. Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia: A case report and literature review. *Experimental and Therapeutic Medicine* 9, 829-834 (2015).
 26. Lee, J. et al. Adjunctive effects of cyclosporine and macrolide in rapidly progressive cryptogenic organizing pneumonia with no prompt response to steroid. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 50, 475-479 (2011).
 27. Pathak, V., Kuhn, J. M., Durham, C., Funkhouser, W. K. & Henke, D. C. Macrolide use leads to clinical and radiological improvement in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 11, 87-91, doi:10.1513/AnnalsATS.201308-261CR (2014).
 28. Vasu, T. S. et al. Clinical and radiologic distinctions between secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. *Respiratory Care* 54, 1028-1032 (2009).
 29. Lee, J. H. et al. Two cases of Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia treated with steroid and cyclosporine therapy. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 59, 315-320 (2005).

V. 결체조직연관 간질성폐질환

요약

결체조직질환(CTD)이란 자가항체가 전신을 순환하면서 여러 장기에 손상을 끼치고, 이로 인해 다양한 증상과 징후가 발생하는 질환으로, 이 병과 관련된 간질성폐질환(ILD)을 결체조직질환 연관 간질성폐질환(CTD-ILD)이라 한다. CTD-ILD는 특발성간질성폐렴(IIP)과 치료 및 예후가 다르기 때문에 ILD가 진단된 환자에서는 CTD 합병 유무를 철저히 조사해야 한다. ILD가 동반될 수 있는 대표적인 CTD에는 류마티스관절염(RA), 전신경화증(SSc), 쇼그렌증후군(Sjögren's syndrome), 혼합결합조직병(MCTD), 특발성 염증근육병증(IIM), 전신홍반루푸스(SLE) 등이 있으며, 이중 SSc에서 ILD의 동반이 가장 흔하다. 흉부 HRCT에서 ILD소견을 보이면서 CTD 각각의 특징적인 진단기준을 만족시키는 경우 CTD-ILD를 진단할 수 있다. CTD-ILD는 발생률이 높지 않아 잘 계획된 무작위 연구를 시행하기 어렵다. 그 결과 SSc-ILD를 제외하고는 무작위 대조군 연구가 거의 없어 치료 방법이 잘 정립되어 있지 않다. CTD-ILD가 급성으로 발현하거나 진행하여 증상이 발생하는 경우에는 통상적으로 스테로이드 및 면역억제제를 치료로 고려한다.

서론

결체조직질환(connective tissue disease, CTD)이란 자가항체가 전신을 순환하면서 여러 장기에 손상을 끼치고, 이로 인해 다양한 증상과 징후가 발생하는 질환을 의미한다. 이러한 CTD 와 관련된 간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD)을 일컬어 결체조직질환 연관 간질성폐질환(CTD-associated ILD, CTD-ILD)이라 한다.

앞서 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)의 진단에서 기술되었듯이, ILD가 의심되는 환자의 진단 과정에서 가장 먼저 확인해야 할 것은 바로 ILD를 유발하는 원인이 존재하는지 여부이다. 이러한 ILD를 유발하는 알려진 원인 중 가장 중요한 것이 바로 CTD이다. CTD 환자에서 ILD가 진단된 경우, 혹은 반대로 ILD 환자에서 CTD가 진단된 경우 이를 CTD-ILD라고 할 수 있다. CTD-ILD는 원인을 모르는 IIP와 치료 방침 및 예후가 다르므로 ILD환자에서 CTD가 동반되었는지 확인하는 것이 매우 중요하다. CTD-ILD 환자 중 일부는 CTD보다 ILD가 먼저 발견되기도 하므로, 기존에 CTD를 진단받지 않은 환자에서도 CTD를 시사하는 임상 증상, 자가항체 검사 및 흉부영상소견을 검토하여 CTD 동반 유무를 철저히 조사해야 한다.

1. 분류 및 임상양상

CTD-ILD는 연관된 CTD의 종류에 따라 발생 빈도 및 임상양상이 다를 수 있다. ILD의 발생빈도는 전신경화증(systemic sclerosis, SSc), 특발성 염증근육병증(idiopathic inflammatory myopathies, IIM), 류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 쇼그렌증후군(Sjögren's syndrome) 순이다.

1) 류마티스관절염 연관 간질성폐질환(RA-ILD)

- 간질성폐질환은 류마티스관절염 연관 폐질환(RA-ILD) 중 가장 흔한 형태로, RA 환자에서 종종 관찰된다.
- 병리학적으로 가장 흔한 형태는 통상간질성폐렴(UIP) 양상이다
- RA는 여성에서 흔하지만, RA-ILD는 남성에서 흔하다.

ILD는 RA 연관 폐질환 중 가장 흔하나, 유병률은 대상환자군 또는 진단방법에 따라 차이가 있다¹. 흉부 HRCT를 이용한 전향적 연구²⁻⁵에서 RA-ILD의 유병률은 19~44%로 연구마다 차이가 컸는데, 이는 저자마다 ILD의 정의와 진단방법이 다양하였기 때문이다. RA 클리닉에서 호흡기 증상 유무에 관계 없이 흉부 HRCT를 시행한 횡단적단면연구(cross sectional study)에서 ILD의 유병률은 19%였고, 흉부 HRCT는 폐기능검사보다 ILD 진단에 민감하였다⁶.

RA의 경우 여성에서 흔하지만, RA-ILD는 남성에서 더 흔한 것으로 알려져 있고, 일부 연구에서는 남성 대 여성의 비율이 2:1이라고 보고하였다^{7,8}. 일반적으로 40~50대에서 발병하고, 나이와 흡연이 ILD 발생의 위험인자로 알려져 있다⁹⁻¹¹. 류마티스인자(rheumatoid factor)와 anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) 역시 ILD 발생과 연관이 깊은 것으로 알려져 있다¹²⁻¹⁸. RA-ILD에서 외과적 폐생검을 통한 조직 검사 결과 병리적으로 가장 흔한 소견은 통상 간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)이다¹⁹.

2) 전신경화증 연관 간질성폐질환(SSc-ILD)

- SSc에서 폐침범은 흔하고, RA에서보다 더 흔하게 나타난다.
- 가장 흔한 흉부 HRCT 및 병리소견은 비특이간질성폐렴(NSIP)양상이다.
- 가장 흔한 자가항체는 anti-Scl-70이다.
- 치료를 고려해야 하는 경우는 진단 시 폐 침범범위가 넓고(>20%), FVC가 70% 미만이거나 추적 폐기능검사 에서 FVC나 DL_{CO}가 의미 있게 감소할 때 등이다.

피부경화증(scleroderma)이라고도 불리는 SSc는 질환 자체의 발생빈도는 RA보다 낮지만 폐 침범은 RA에 비해

더 흔하다. SSc 환자에서 ILD에 의한 폐기능 이상 빈도는 70%정도까지 나타나며 1/3정도의 환자는 임상적으로 의미 있는 ILD를 동반하게 된다¹. SSc-ILD의 진단을 위해서는 흉부 HRCT 시행이 필수적이며 가장 흔한 흉부 HRCT 소견은 비특이간질성폐렴(non-specific interstitial pneumonia, NSIP) 양상이다²⁰. 일반적으로 피부 이외 장기를 침범하는 광범위전신경화증(diffuse SSc)에서 ILD가 흔하고, 자가항체 프로파일(profile)이 폐침범과 연관이 있는 것으로 알려져 있다²¹⁻²³. Diffuse SSc 환자에서 가장 흔히 발견되는 자가항체는 항 국소이성화효소(topoisomerase) I 항체(anti-scl-70)이다. 이 항체가 양성인 환자의 85%에서 ILD가 발생하였으며, 이 항체의 농도와 ILD의 중증도 및 활성도가 관련이 있다고 보고되었다^{24,25}.

SSc-ILD의 병리소견 중 가장 흔한 양상은 섬유성 비특이간질성폐렴(fibrotic NSIP) 형태이며, 10% 미만에서 세포성 비특이간질성폐렴(cellular NSIP)으로 나타난다. UIP 양상인 경우에 심한 섬유화와 섬유모세포병소 같은 특발성 폐섬유화증의 전형적인 특징이 30% 미만에서 나타난다고 알려져 있다²⁶⁻²⁸.

SSc-ILD 환자의 경우 초기 3~4년간 ILD의 진행위험성이 가장 크기 때문에(45~55%) 정기적인 폐기능검사를 통해 폐기능 감소에 대한 감시를 하는 것이 중요하다. 일부 환자는 급격하게 폐기능이 악화되기도 한다. SSc-ILD 환자 중 치료를 고려해야 하는 경우는 1) ILD 첫 진단 당시 흉부 HRCT 상 ILD의 침범 범위가 20%를 넘거나 PFT에서 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC)이 추정치의 70% 미만인 경우, 2) 추적 중 PFT에서 폐확산능(DL_{CO})이 15% 초과 또는 FVC가 10% 초과하여 감소한 경우이다^{6,29}.

SSc-ILD는 폐동맥고혈압(pulmonary arterial hypertension, PAH)과 함께 전신경화증 환자의 주요 사망원인이 다³⁰. SSc에 ILD와 PAH가 동반 합병된 경우가 PAH 단독으로 합병된 경우보다 사망의 위험이 5배 정도 높다고 알려져 있다³¹.

3) 쇼그렌증후군 연관 간질성폐질환(Sjögren's syndrome-ILD)

· 쇼그렌증후군 연관 간질성폐질환의 병리소견 중 가장 흔한 것은 비특이간질성폐렴(NSIP) 양상이다.

전체 쇼그렌증후군 환자의 9~24%에서 폐침범이 발생하며, 증상이 없는 쇼그렌증후군 환자의 75%에서 PFT, 기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage, BAL), 흉부 HRCT의 이상소견이 있었다는 보고가 있다³²⁻³⁵. 일반적으로 쇼그렌증후군에서도 폐침범은 RA나 SLE의 경우처럼 질환의 말기에 나타나고, 첫 증후로는 잘 나타나지 않는다³⁶.

쇼그렌증후군은 폐의 간질 뿐만 아니라 호흡기계 전체를 침범할 수 있어 ILD 이외에도 소포세기관지염(follicular bronchiolitis)과 같은 소기도질환으로도 발현할 수 있다. 어떠한 형태로든 폐침범이 있는 쇼그렌증후군 환자는 10년 후 사망률이 폐침범이 없는 환자에 비해 4배 이상 증가하는 것으로 알려져 있다³².

가장 흔한 병리학적 소견은 NSIP이며, 전체의 28~61%를 차지하고, 이외에 림프구간질성폐렴(lymphocytic interstitial pneumonia, LIP)이 17%를 차지하는 것으로 보고되었다^{37,38}.

4) 혼합결체조직질환(mixed connective tissue disease, MCTD) 연관 간질성폐질환 (MCTD-ILD)

MCTD는 1972년에 처음 정의되었고, 아직도 논란이 있는 범주이나 일반적으로 항 U1 RNP 항체가 양성인 자가 면역질환을 일컫는다. MCTD에서 폐침범은 상당히 흔한 편으로 약 47~78%의 환자에서 발견된다^{39,40}. 문헌에 따르면 MCTD 환자에서 심한 ILD가 약 19% 정도에서 발생하였으며, 이는 항 Ro-52 항체와 연관이 있고 질환의 이환 기간이나 흡연력과는 관계가 없다고 보고하였다^{41,42}.

5) 특발성염증근육병증 연관 간질성 폐질환(IIM-ILD)

- IIM-ILD는 다양한 경과를 보인다
- 전신결체조직질환이 진단되기 전에 ILD가 먼저 나타나는 비율이 CTD-ILD 중 IIM에서 가장 흔하다
- IIM에 ILD가 합병된 경우 예후가 불량하다

IIM은 다발근육염(polymyositis, PM), 피부근육염(dermatomyositis, DM), 무근육병피부근육염(clinically amyopathic dermatomyositis, CADM)을 포함하며 각각의 질환은 다양한 범위의 피부, 근육, 관절 및 폐를 침범할 수 있다. IIM-ILD는 무증상인 경우부터 급속히 진행하는 형태까지 경과가 다양하다^{43,44}. IIM에서 ILD 발생이 보고된 유병율도 20~78%로 다양하고, 대체적으로 ILD가 합병된 경우 합병증과 사망률이 증가하는 것으로 알려져 있다⁴⁵⁻⁴⁸. IIM-ILD는 다른 CTD와 비교하여 전신질환이 나타나기 전에 ILD가 가장 먼저 나타나는 경우가 많다⁴⁹⁻⁵².

Antisynthetase syndrome (ASS)은 IIM의 특별한 아형(subset)으로, 단백질합성에 관여하는 항체(antisynthetase antibody)가 양성이고 ILD가 합병되어 있으면서 발열, 관절통, 레이노현상, 기계공 손과 같은 임상양상 중 일부가 나타나는 증후군이다. 다양한 근육관련항체 중 진단에 가장 흔히 사용되는 것은 anti-Jo-1 항체이다. ASS 진단을 위한 필수 요소에 ILD가 포함될 정도로 ILD는 ASS의 진단 및 예후에 중요하다. ASS-ILD도 다른 IIM-ILD처럼 다양한 경과를 보이는데, 절반 정도의 환자에서 급성호흡부전(acute respiratory failure)으로 진행했다는 보고도 있다^{51,53,54}.

6) 전신홍반루푸스 연관 간질성폐질환(SLE-ILD)

SLE는 폐를 침범하는 경우가 33~50%에 달하지만, 흉강, 폐실질, 기도 및 폐혈관 등 폐를 구성하는 전체 구조물을 침범하는 경우가 대부분이고, ILD 형태의 폐침범 비율은 1~15%로 오히려 다른 CTD보다 상대적으로 낮은 편이다^{43,55,56}. SLE의 이환 기간이 길수록(10년 이상) ILD의 발생 위험이 증가한다고 알려져 있으며⁵⁷, 레이노현상이 있거나 항 U1 RNP 항체가 양성인 경우, 손발가락경화증, 손톱주름모세혈관이상(nailfold capillary loops)이 있는 경우, 고령인 경우 ILD와 연관성이 높은 것으로 알려져 있다^{58,59}.

2. 진단

1) 병력 및 CTD유무 평가

- CTD가 이미 진단된 환자에서 ILD가 동반될 경우 CTD-ILD일 가능성이 높으나 약제유발 ILD, 감염 등 다른 원인에 대한 배제가 필요하다
- CTD-ILD의 첫 번째 임상양상이 ILD인 경우가 있으므로, 이전에 CTD를 진단받지 않은 ILD 환자의 경우에도 CTD 동반여부에 대한 철저한 평가가 필요하다

(1) 이미 CTD 진단을 받은 환자의 경우

각각의 CTD 진단기준에 근거하여 CTD가 이미 진단된 환자에서 ILD가 동반되었을 때 CTD-ILD 진단은 상대적으로 수월하나, CTD 치료에 사용되는 약제에 의한 ILD 발생과 감염 여부 등의 배제가 필요하다. NSAID, methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, penicillamine, 생물학적 제제(tumor necrosis factor- α 억제제, interleukin-6 억제제 등) 등이 ILD를 유발할 수 있다^{3,35,60-63}.

(2) CTD로 진단 받은 적이 없는 환자의 경우

일부 환자에서는 ILD가 CTD의 다양한 임상양상 중 첫 번째로 발현되는 경우가 있다. 이러한 경우는 IIM에서 가장 흔하며(약 10~30%), 이외에도 RA 환자의 일부와 매우 드물지만 SSc에서도 보고된 바 있다^{64,65}.

특별한 과거력이 없는 환자에서 수 주에서 수 개월 동안 급격하게 호흡곤란이 진행되고, 흉부 HRCT에서 점차 진행되는 간유리 음영이 관찰되면서 호흡부전에까지 이르는 경우 CTD-ILD 일 가능성을 고려하여야 하며, 특히 근육 효소(e.g. creatine phosphokinase, aldolase)들이 증가한 경우 IIM을 기저질환으로 의심해 보아야 한다⁶⁵. 만성적인 경과를 보이는 ILD의 경우에도 CTD가 기저질환일 수 있으므로 CTD를 의심할 만한 증상이나 증후가 없는지 반드시 확인해야 한다(표 1). 이러한 증상이나 징후가 CTD를 진단함에 있어 특이도가 높지는 않지만, 자가항체가 양성 이면서 이러한 증상, 증후가 있으면 CTD일 가능성이 높다. 예를 들어 레이노현상, 안구 및 구강 건조증, 근력저하 증상은 특이도가 낮은 편이나 기계공 손(그림 1-1), Gottron's papule (그림 1-2)이 있다면 진단의 특이도가 높아 기저질환으로 피부근육염이 존재할 가능성이 높다⁶⁶. 이러한 CTD를 의심할 만한 전신 증상이나 증후는 주로 50세 이하의 여성에서 나타나는 경우가 많다⁶⁷⁻⁷⁰.

표 1. ILD환자에서 기저 CTD진단을 위한 핵심 증상들⁷⁾

장기	확인해야 할 징후들 (manifestations)
말초 순환	레이노현상 (Raynaud's phenomenon)
피부	손발가락경화증(sclerodactyly) (그림 1-3) 손발가락궤양(digital ulcerations) 혹은 scars 혈관확장증(telangiectasia) (그림 1-4,5) Gottron's sign 눈가 주위의 홍반(rash) 목, 흉부 상부, 어깨 부위의 홍반(Heliotrope rash) (그림 1-6) 광과민성 기계공 손(Mechanics' hands)
관절	관절통, 관절부종 조조 관절강직(60분 이상)
근육	근육통, 근력약화
구강, 안구	구강 건조, 안구 건조(Sicca syndrome)



그림 1-1. Mechanic's hand, cracking and fissuring along the sides of the digits and palm.



그림 1-2. Gottron's papules, red and scaly papules that erupt on the metacarpophalangeal joints.



그림 1-3. Sclerodactyly, fixed fingers in a semi-flexed position with tightened and wax like skin.



그림 1-4. Digital ulceration, an ulceration on the tip of index finger.

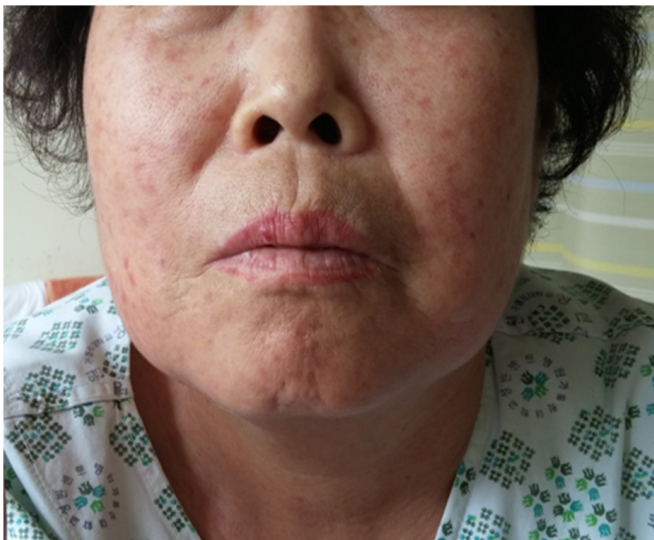


그림 1-5. Telangiectasias, multiple dilated facial small vessels.



그림 1-6. Heliotrope rash, violaceous erythema on the upper eyelids.

2) 영상소견(흉부 HRCT 소견)

· 영상소견으로 CTD-ILD와 IIP를 구분할 수는 없다. IIP의 경우 UIP 양상이 가장 흔하지만, CTD-ILD는 NSIP나 OP 양상으로 자주 나타나므로 UIP 양상이 아닌 경우 기저 CTD의 존재 가능성을 확인해야 한다.

영상 소견으로 IIP와 CTD-ILD를 감별할 수는 없다. 그러나 CTD-ILD는 NSIP나 기질화폐렴(organizing pneumonia, OP), 혹은 드물지만 LIP 양상으로 나타나는 경우가 많고(그림 2-1~3), IIP는 UIP 양상으로 나타나는 경우가 가장 많다(그림 3). 따라서 영상소견에서 전형적인 UIP가 아닌 경우에는 CTD가 기저질환일 가능성이 있다⁶⁰. 그러나 예외로 RA-ILD의 경우 UIP 양상의 영상소견이 가장 흔하며 SSc-ILD도 종종 UIP 양상으로 나타남에 주의하여야 한다. RA-ILD에서 UIP 양상의 영상소견을 보이는 경우 NSIP양상으로 나타날 때보다 예후가 불량하다고 알려져 있다⁶⁰. 이외에도 영상검사서 식도확장 소견이 있는 경우 SSc가 기저질환일 가능성이 있고, ILD의 여러 형태가 혼합된 경우에도 기저에 CTD가 존재할 가능성이 높다(즉 OP, NSIP가 혼재된 경우 IIM일 가능성을 시사함)⁷². 폐기종과 폐섬유증이 동반된 경우(combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)는 CTD보다는 흡연력이 있는 IIP일 가능성이 높으나, RA에서도 나타날 수 있다⁷³.

영상학적으로 나타날 수 있는 ILD 형태의 빈도는 각 CTD 별로 다르다. RA의 경우 UIP양상이 가장 흔한 것으로 알려져 있고(50~60%) 기타 NSIP나 OP, 박리간질성폐렴(desquamative interstitial pneumonia, DIP)의 양상으로도 나타날 수도 있다. SSc에서는 NSIP 양상이 가장 흔하고(80~90%), UIP도 10~20%에서 나타날 수 있다. MCTD의 경우 NSIP양상이 가장 흔하고, PM 및 DM에서는 NSIP, OP, UIP, 미만폐포손상(diffuse alveolar damage, DAD)양상으로도 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다⁶⁵.

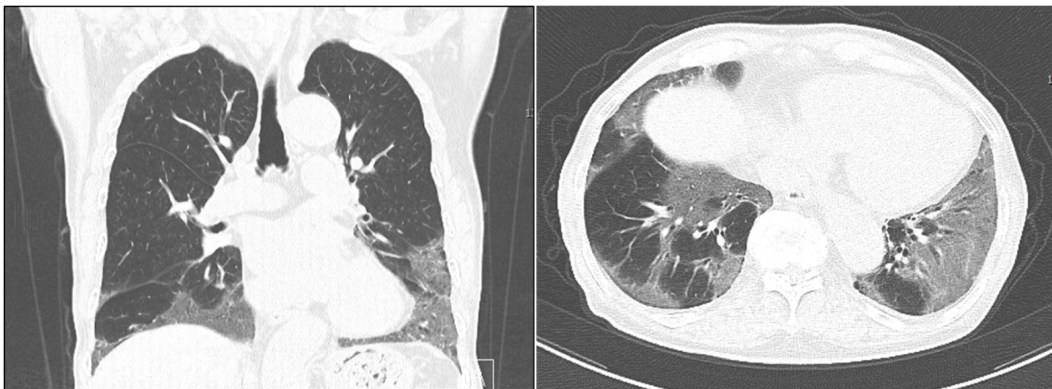


그림 2-1. Radiologic pattern of NSIP in a patient with systemic sclerosis. HRCT image shows bilateral subpleural and basal predominant fine reticular pattern and ground-glass opacity

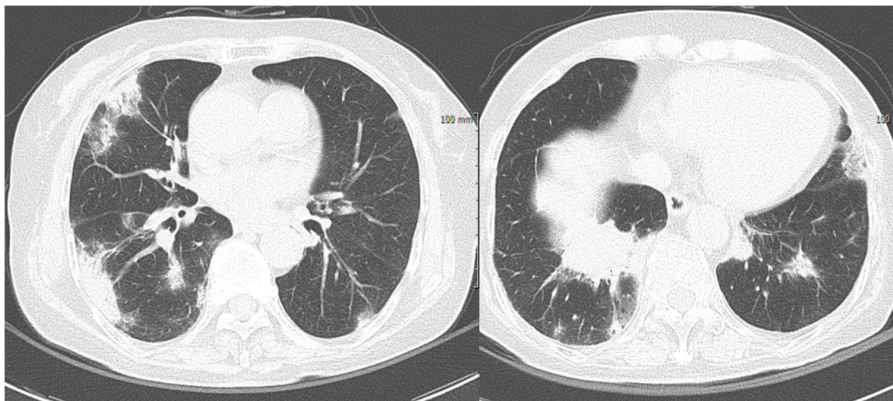


그림 2-2. Radiologic pattern of organizing pneumonia in a patient with dermatomyositis. HRCT image shows multiple peripheral patch consolidations.

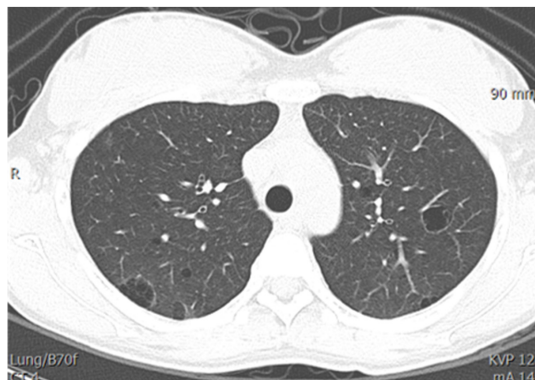


그림 2-3. Radiologic pattern of lymphocytic interstitial pneumonia in a patient with Sjogren's syndrome. HRCT image shows multifocal variable-sized, thin-walled, cystic lesions on both lungs.

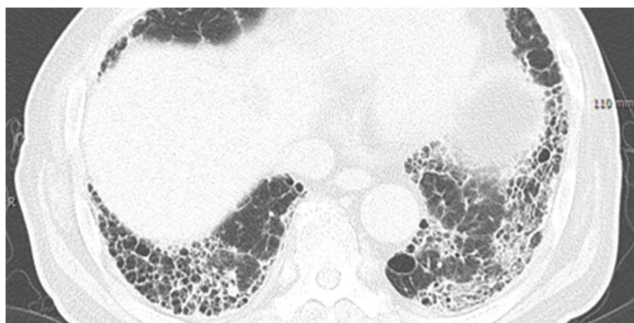


그림 3. Radiologic pattern of usual interstitial pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis. HRCT image shows bilateral subpleural honeycombing and reticular opacity with traction bronchiectasis.

3) 조직검사

- CTD-ILD 진단을 위해 반드시 수술적 폐생검이 필요한지에 대해서는 논란이 있다.
- 병리소견 만으로는 CTD-ILD와 IIP를 완벽하게 구분할 수는 없다.
- CTD-ILD의 병리소견으로는 NSIP의 비율이 높으므로, 병리소견상 NSIP 로 진단된 경우 기저질환으로 CTD의 존재가능성을 확인해야 한다.
- 병리 소견에서는 UIP 양상을 보이지만 섬유모세포병소가 비교적 적고, 별집모양섬유화가 덜 심한 경우 그리고 종자중심(germinal center), 림프구증식(lymphoid hyperplasia) 및 광범위한 plasmatic infiltration이 동반된 경우에는 CTD-ILD의 가능성이 높다.

CTD-ILD가 의심될 때, 확진을 위해 수술적 폐생검이 반드시 필요한 지에 대해서는 아직 논란이 있다. 병리소견에 따라 예후가 다를 수 있고(UIP vs others), ILD 이외 다른 질환을 감별할 수 있다는 이득이 있지만, 수술적 폐생검 후 합병증이 발생할 수 있으므로 득과 실을 고려하여 결정해야 한다. 일부 환자에서는 감염을 배제하고 세포 수를 확인할 수 있는 BAL이 조직검사의 대안이 될 수도 있다⁶⁵.

CTD-ILD에 특정한 병리형태가 있는 것은 아니기 때문에 병리소견만으로 IIP인지 CTD-ILD인지 완벽히 구

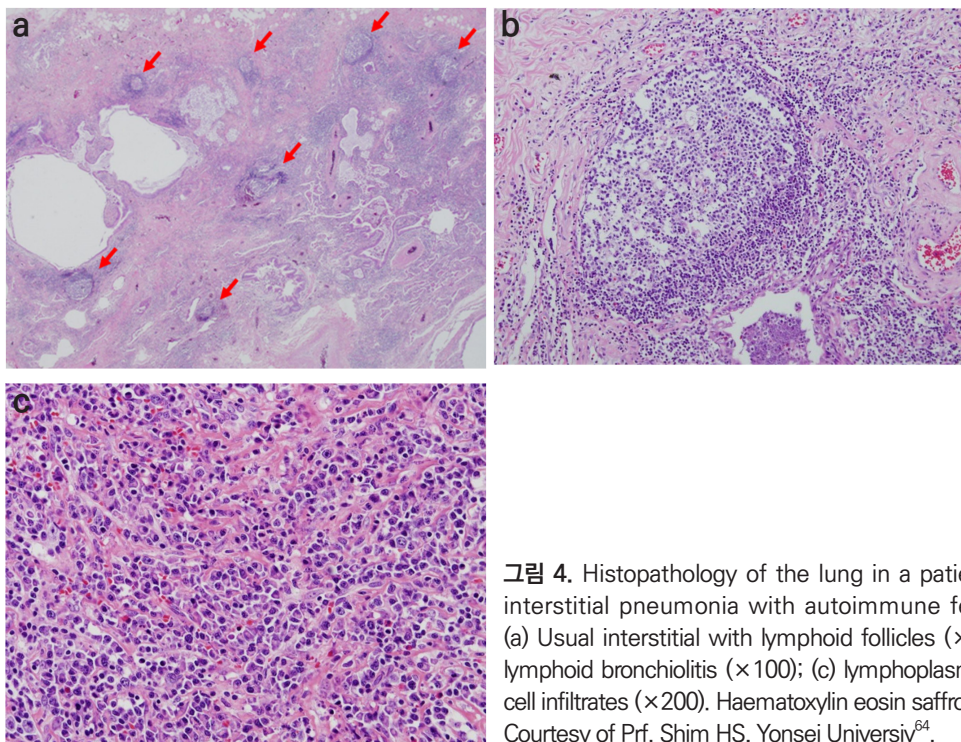


그림 4. Histopathology of the lung in a patient with interstitial pneumonia with autoimmune features. (a) Usual interstitial with lymphoid follicles (×10); (b) lymphoid bronchiolitis (×100); (c) lymphoplasmacytoid cell infiltrates (×200). Haematoxylin eosin saffron (HES). Courtesy of Prof. Shim HS, Yonsei University⁶⁴.

분할 수는 없다. 그러나 CTD-ILD는 NSIP 형태로 나타나는 비율이 높으므로 병리결과 상 NSIP 양상이 관찰되면, 기저 CTD의 유무 확인이 필요하다^{28,74-80}. 또한 CTD-ILD는 UIP 양상으로 관찰되는 경우라도 섬유모세포병소(fibroblastic foci)가 적은 경향이 있고, 벌집모양섬유화(honeycombing)가 덜 심하며, 종자중심(germinal center)과 함께 뚜렷한 림프구증식(lymphoid hyperplasia)이 동반되고 광범위한 형질세포의 침윤이 관찰되는 경향이 있다. 림프구 또는 소포성 세기관지염(lymphocytic or follicular bronchiolitis)이 동반되는 경우가 흔하므로 UIP 형태에 이러한 특징이 함께 나타나면 CTD 동반 여부에 대한 확인이 필요하다(그림 4)⁸¹⁻⁸⁵.

4) 자가항체

- ILD 진단 시 CTD-ILD 가능성의 감별을 위해 자가항체검사가 필요하다.
- 자가항체가 존재하지만 임상적으로 CTD에 해당하지 않거나 특정 CTD 진단기준에 맞아 떨어지지 않는 경우, 추후에 CTD 관련증상이 발생하기도 하므로 CTD 증상발현 여부에 대한 경과관찰이 필요하다.

ILD로 진단되었을 때 CTD-ILD 인지 확인하기 위해 자가항체 검사의 시행이 필요하다(표 2). 경우에 따라 자가항체만 존재하고 임상적으로 CTD에 해당하지 않거나 특정 CTD 진단기준에 맞지 않는 경우도 있다. 그러나 이러한 경우에도 추적 과정에서 CTD의 임상양상이 나타날 수 있으므로 지속적인 경과관찰을 요하며 증상에 대해 류마티스내과 전문의와의 상의가 필요하다^{64,65}.

표 2. 자가항체의 종류와 의미⁶⁵

검사	해석
항핵항체검사(ANA)	비특이적이나 역가가 높은 경우 CTD 가능성 높음
류마티스유사인자(rheumatoid factor)	RA에서 상승할 수 있고 다른 CTD에서는 비특이적
Scl-70	전신경화증과 연관
RNP	혼합결체조직질환과 연관
Jo-1	근육염 특이 항체
타 근육염 연관	
Antisynthetase	PL-7, PL-12, EJ, OJ 항체, 모두 ILD와 연관
MDA-5	침식적인 Gottron's papules와 연관. 심각한 ILD와 연관
PMScl	다발근육염과 경화증과 중첩되는 경우 연관
Ro-52	심각한 ILD와 연관
CPK, Aldolase	근효소로 근염일 때 올라갈 수 있으나, clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) 시 정상일 수 있음
SSA, SSB	쇼그렌증후군 연관 항체
Anti-CCP	RA 연관 항체
ANCA	순수한 ILD 연관인 경우는 흔하지 않으나 있을 수는 있음.

3. 치료

권고사항

- 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 질환의 진행을 늦추기 위하여 cyclophosphamide 사용을 고려한다 (근거수준: 낮음, 권고수준: 약함)
- 류마티스관절염 연관 간질성폐질환 환자에서 질환의 진행을 막기 위하여 스테로이드 및 면역억제제 사용을 고려한다(근거수준: 전문가 의견, 권고수준: 약함)

CTD-ILD에 포함되는 질환은 광범위하고 임상상도 매우 다양하기 때문에, 대규모 무작위대조군연구가 거의 없으며 표준치료법도 정립되어 있지 않다. ILD가 진단 시부터 중증이거나 진행이 빠른 경우 스테로이드나 azathioprine, cyclophosphamide (CYC), mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimus를 사용해 볼 수 있다(약물별 용량은 부록 참조). 근거문헌이 부족하기 때문에 전문가의 판단에 따라 치료시작시점, 치료약제 및 용량결정이 필요하다.

CTD-ILD 중 유일하게 SSc-ILD에서 몇 개의 무작위대조군 연구가 진행이 되었는데, 2006년 발표된 Scleroderma Lung Study (SLS)에서 1년간의 CYC 투약은 위약군에 비해 FVC 감소 속도를 유의하게 늦추고 여러 2차 지표들에서도 유의하게 호전을 보였다. 그러나 연구 종료 후 1년간 약물 투약 없이 양 군의 환자를 추적 관찰 한 결과 약물 중단 후 12개월에는 그 효과가 소실되었고, 호흡곤란의 호전만 유의하게 유지되었다. 2016년 발표된 SLS II 연구에서는 MMF 24개월 투약군과 CYC 12개월 투약군을 비교하였고 양 군에서 FVC 감소 저하 효과는 차이가 없으나 MMF가 부작용이 적다고 보고하였다. 2017년 SLS II의 MMF 투약군과 SLS I의 위약군을 비교한 연구에서는 MMF가 위약에 비해 24개월까지 지속되는 FVC, DLco, 호흡곤란의 향상 효과를 보여주었다. 따라서 CYC 치료의 장기적 효과에 대한 증거는 불충분하지만 SSc-ILD가 중증이거나 악화되는 일부 환자에서 전문가의 판단하에 단기간의 CYC 사용을 고려해볼 수 있겠으며, 최근 연구 결과를 바탕으로 MMF를 초기치료 및 유지요법으로 고려할 수 있겠다. RA-ILD환자에서 임상적으로 중증인 경우 전문가의 판단하에 스테로이드 및 MMF, rituximab의 사용을 고려해볼 수 있다.

1) 급성 발현(Acute presentations of ILD)

CTD-ILD 급성 발현은 새로 발생한 급성간질성폐렴(de novo acute interstitial pneumonia) 또는 기저 CTD의 급성악화(acute exacerbation)의 두 가지 방식으로 나타난다⁶⁵. CTD-ILD의 급성 악화에 대한 치료 방법은 아직 확립되어 있지 않으나 많은 경우 경험적으로 methylprednisolone (1 g/d IV for 3 days) 투여 후 prednisolone (1 mg/kg/day)을 경구로 투여한다. Cyclosporin (500~750 mg/m² IV), cyclophosphamide (2~3 mg/kg/day)을 추가로 투여하기도 한다. 그러나 이러한 면역억제 치료에도 불구하고 급성 악화 환자들은 기계환기를 필요로 하는 경우가 많으며 사망률이 높다(83.3%)^{65,86,87}.

표 3. CTD-ILD의 급성 발현

유발 원인	감염, 폐색전증, 관상 동맥 질환, 새로운 부정맥 발병, 폐부종, 기흉, 수술, 특히 폐생검
위험 인자	ILD와 관련된 폐 고혈압, 대기 오염, 특히 오존과 이산화질소 노출
치료	<ul style="list-style-type: none"> · 정형 및 비정형 박테리아 병원균을 다루는 광범위 스펙트럼 항균제 · 기존 면역억제 위험인자에 근거한 Pneumocystis jirovecii 및 곰팡이 감염에 대한 검사 및 치료 · 약물 독성이 의심되는 경우 의심 약물 중단 · pulse methylprednisolone (1g을 매일 3 일 간 정주)

2) 만성 발현(Chronic presentations of ILD)

CTD-ILD 환자 치료의 근간은 일차적인 원인인 CTD에 대한 치료이다. CTD-ILD 환자의 치료 효과에 대해서는 SSc-ILD외에는 대조군 연구가 없어 근거가 부족하다. CTD-ILD 치료 시기에 대해서 현재까지 일치된 의견은 없으나 일반적으로 임상적으로 중증이고 최근에 진행하거나 전신질환의 이환 기간이 짧은 환자에서 스테로이드 혹은 면역억제제를 투여하게 된다⁸⁸. 약물 치료에도 반응이 없어 ILD가 악화되는 경우 폐이식을 고려할 수 있다.

(1) CTD-ILD의 초기치료

CTD-ILD의 초기치료에는 스테로이드가 흔히 사용되지만, 그 용량, 투약 경로, 투약 기간, 감량 방법은 환자 개 개인의 임상적 상황과 임상사의 판단에 따라 다양하다⁶⁵. SSc-ILD에서는 하루 10 mg을 넘는prednisolone을 투여 시 급격한 신기능 부전(renal crisis)이 발생할 수 있어 사용이 제한적이다⁸⁸. SSc-ILD 환자 71명을 대상으로 한 후향적 연구에서 1년 이상 스테로이드를 유지한 경우 PFT에서 FVC가 평균 158 ml 증가하였고, 스테로이드를 유지하지 않은 환자에서는 FVC가 평균 61 ml 감소하였다⁸⁹. IIM-ILD 환자에서 가장 흔한 ILD 형태는 OP기 때문에, 특발성기질화폐렴(cryptogenic organizing pneumonia, COP) 증례에서 비교적 치료 경험이 있는 스테로이드 용량(prednisolone 1 mg/kg/day) 투약으로 치료효과를 기대하였으나 OP를 제외한 다른 형태의 IIM-ILD에서는 치료반응이 낮았다⁹⁰.

Azathioprine (1~2 mg/kg/day)은 CTD-ILD의 병합요법(combination therapy)으로서 스테로이드와 함께 흔히 투약하지만 단독 투여에 대한 근거는 부족하다. SSc-ILD에서 저용량의 스테로이드와 동반하여 CYC 정주 투약 이후 6개월 동안 azathioprine으로 유지치료를 한 그룹에서 대조군과 비교하여 12개월 후 FVC의 유의한 차이는 없었으나 호전되는 경향을 보여주었다⁹¹. IIM-ILD 환자 192명을 대상으로 한 후향적 생존 분석에서 azathioprine을 투여한 군에서 사망이 적었으나(HR 0.35, 95% CI 0.16-0.74, p=0.0064)⁴⁷, 다른 형태의 CTD-ILD에서는 생존율에 대한 근거가 없다.

CYC는 CTD-ILD에서 유일하게 무작위대조군연구가 이루어진 면역억제제이다. SSc-ILD에서 경구 CYC (2 mg/kg/day) 투여군이 대조군과 비교하여 1년째 FVC의 개선을 보였으나⁹² SSc-ILD외의 CTD-ILD에서는 폐기능 개선에 대한 근거가 없다.

Mycophenolate mofetil (MMF) (1.0~1.5 g bid)은 SSc-ILD, IIM-ILD, RA-ILD를 포함한 환자 125명의 증례에서 스테로이드 요구량 감소와 FVC개선을 보였으며⁹³ 최근에 SSc-ILD환자를 대상으로 한 무작위대조군연구에서 CYC와 비슷한 효과를 보여주었다⁹⁴.

Tacrolimus은 IIM-ILD 환자를 대상으로 한 후향적분석연구에서 스테로이드와 정주 CYC 혹은 cyclosporine을 투여한 군에 비하여 tacrolimus를 추가한 군의 event-free survival이 좋았다⁹⁵. Tacrolimus의 상용량은 보통 1~3 mg/day이다⁶⁵.

한편 SSc-ILD환자에서 rituximab 을 투여한 환자군에서 2년 후 FVC의 개선이 보고되었다⁹⁶. 현재 급격히 진행되는 CTD-ILD (SSc-ILD, IIM-ILD 및 MCTD-ILD 등을 포함)환자를 대상으로 FVC개선을 일차결과로 하는 CYC와 rituximab의 효과를 비교하는 무작위 비교 임상시험이 진행중이다⁹⁷.

표 4. 결체조직질환 연관 간질성폐질환의 초기치료⁹⁷

분류	대부분의 CTD-ILD (단, SSc-ILD는 예외)
용량	초기 용량 prednisolone 0.5~1 mg/kg 유지 용량 prednisolone 10 mg/day 이하로 감량
스테로이드 감량 방법	경구 또는 정맥 cyclophosphamide 혹은 경구 azathioprine을 병용 사용

(2) SSc-ILD의 치료

SSc-ILD 환자에서 CYC의 효과에 대한 연구는 이전부터 상당히 많이 보고되었으나, 대부분은 후향적 연구였고 일부 전향적 연구들도 대조군이 없거나 관찰 연구인 경우가 많았다. CYC사용이 폐기능감소속도, 호흡곤란정도, 삶의 질 및 기능적 능력(functional ability)과 같은 SSc-ILD의 다양한 지표에 긍정적 효과가 있는지 확인하기 위하여 무작위 위약 대조군 연구를 대상으로 체계적 문헌 고찰을 시행하였으나, CYC와 위약을 비교한 무작위 대조군 연구는 Tashkin 등이 2006년에 NEJM에 발표한 Scleroderma Lung Study (SLS)⁹² 밖에 없어 메타분석은 시행할 수 없었다.

SLS에서 BAL이나 흉부 HRCT 검사 결과 활동성이 확인되고 증상이 있는 SSc-ILD 환자 158명을 무작위 배정하여 1년동안 CYC (2 mg/kg/day) 또는 위약을 투약하였고, 연구 기간 중 prednisolone은 10 mg/day까지 허용하였다. 치료 시작 3개월 이후에 FVC가 기저보다 15% 이상 감소한 것이 1개월 이상 지속될 경우 치료 실패로 판단하여 눈가림 해제 후 CYC를 투약하도록 하였다. 이 연구에서 1차 평가지표는 기저 FVC를 보정한 1년 후 FVC의 평균 절대값 차이였으며, 2차 평가 지표는 총폐용적(total lung capacity, TLC), DLCO의 변화, 삶의 질(disability index of health assessment questionnaire, HAQ), SF-36, 호흡곤란(transitional dyspnea index, TDI), Skin thickness score 등이었다. 연구 결과 1년간의 CYC 투약 후 양 군간 FVC 변화의 차이는 2.53% (95% 신뢰구간 0.28~4.79, P<0.03)로 CYC 투약이 FVC 감소 속도를 유의하게 늦추었으며, 2차 평가 지표 중 TLC, HAQ, TDI, Skin thickness score 에서도 CYC 군이 위약군에 비해 유의하게 호전을 보였다.

연구 중 발생한 CYC의 부작용으로는 혈뇨(출혈성 방광염), 백혈구 감소증, 중성구 감소증, 빈혈, 폐렴^{92,98} 등이었다. 따라서 CYC를 사용할 때는 정기적인 혈액검사 및 출혈성 방광염 예방을 위한 mesna 사용이 권고된다. 또한 CYC를 장기 사용시 악성질환의 위험성이 증가할 수 있으므로 장기간 사용은 권유되지 않는다.

이 연구 종료 후 SLS 연구자들은 1년 간의 CYC 투약 종료 후 추가 1년을 약물 투약 없이 추적 관찰하여 약물로 인한 효과가 언제까지 유지되는지를 확인하고자 하였다⁹⁸. 1년 간의 추가 관찰 기간 동안 치료 실패(기저 FVC보다 15% 이상의 감소가 1개월 이상 지속되는 경우)가 발생하는 경우 양 군 모두 담당의사의 판단에 따라 필요한 약제(CYC 또는 기타 면역억제제)를 사용할 수 있었다. 1년 추적 관찰 결과 양 군의 FVC 및 TLC의 차이는 CYC를 중단한 후에도 6개월까지 즉 연구 시작 시점부터 18개월까지는 유지가 되었으나, 약물 중단 후 12개월(연구 시작부터 24개월 째)에는 소실되었다. 추가 분석 결과 FVC가 70% 미만인 환자에서 CYC의 효과가 더 큰 것을 확인하였다. 한편 호흡곤란의 지표인 TDI의 호전은 약물 중단 후 12개월까지 유의하게 유지되었다⁹⁸.

결론적으로 1년 간의 CYC 투약은 폐기능 및 호흡곤란, 삶의 질에서 유의한 효과를 보였고 투약 중단 후 6개월까지 그 효과가 유지되었다. 투약 중단 후 1년이 경과한 시점에서는 호흡곤란은 여전히 양 군간의 유의한 차이를 유지하였으며, FVC, TLC는 양 군의 차이가 없었다. 이와 같이, CYC는 투약 종료 1년 후에도 호흡곤란의 호전을 보여주며 단기간 폐기능의 호전을 보이므로 일부 SSc-ILD 환자에서 CYC의 사용이 도움이 될 가능성이 있겠다. 따라서 호흡곤란 및 FVC의 감소가 동반된 일부 SSc-ILD 환자에게는 전문가의 판단 하에 단기간의 CYC사용을 고려할 수 있겠다.

CYC 이외의 약제에 대해 살펴보면, 첫째로 스테로이드의 SSc-ILD에 대한 치료 효과에 대해서는 논란의 여지가 많지만 저용량(0.5~1 kg/kg of prednisolone)으로 사용할 경우 폐기능의 악화를 저하시키는 효과를 기대할 수 있다는 보고가 있었다⁹⁹. 하지만 고용량 스테로이드의 사용은 SSc 연관 급격한 신기능 부전(renal crisis)의 발생 위험을 높이므로 SSc 환자의 치료에서 고용량 스테로이드는 추천하지 않는다.

MMF는 림프구증식을 억제하고 항섬유화효과가 있다고 알려져 있다. 최근 발표된 무작위 대조군 연구인 scleroderma lung study II (SLS II)에서 MMF (1500 mg bid)를 24개월 사용한 환자군에서 FVC 감소 저하 효과가 CYC (2 mg/kg/day)를 12개월 사용한 군과 비교하여 큰 차이가 없었으며, 백혈구 및 혈소판 감소효과는 CYC 사용군에 비해 적다고 보고하였다⁹⁴. SLS I의 위약군과 SLS II의 MMF 군을 비교한 연구에서도 MMF는 위약군에 비해 24개월째 까지 지속되는 FVC, DLCO, TDI 향상효과를 보여주었다⁹⁹. 이 연구결과를 바탕으로 MMF를 SSc-ILD에서 초기치료 및 유지요법으로 고려해 볼 수 있겠다.

최근 SSc-ILD 환자에서 조혈모세포이식이 시도되고 있으며, 조혈모세포이식과 CYC의 효과를 비교한 무작위 대조군연구에서 조혈모세포이식이 장기적인 event-free survival과 overall survival 향상에 도움이 되는 것으로 나타났다¹⁰⁰. 따라서 다른 면역억제제 치료에 반응이 없거나 악화되는 경우 조혈모세포이식을 고려할 수 있을 것으로 생각한다.

B 세포를 고갈시키는 약제인 rituximab을 SSc-ILD에서 투여한 개방표지 무작위대조군 연구에서는 rituximab 치

료가 1년 뒤 FVC와 DLCO를 증가시키는 효과를 보였다⁹⁶. 그러나 연구 대상 전체 환자수가 12명으로 매우 적기 때문에 아직까지 증거가 충분치 않아 추가적인 대규모 무작위 대조군 연구가 필요하겠다¹⁰¹. 현재로서는 기존 면역억제제에 반응이 없는 환자에서 제한적으로 rituximab을 고려해 볼 수 있을 것으로 생각한다.

페이식은 내과적 치료에 반응하지 않는 SSc-ILD 환자의 생존 기간을 연장할 수 있는 유일한 치료 방법으로, 페이식 후 예후를 향상시키기 위해서 대상 환자에 대한 적절한 선택이 중요하다. 최근 한 연구에서는 페이식의 제외기준으로 조절되지 않는 활동성 염증성근육병, 활동성 손발 궤양, 심한 위장관 침범, 심부정맥, 최근 3개월간의 불안정한 신기능, 전신경화증 연관 renal crisis의 위험이 높은 경우를 제한한 바 있으나¹⁰² 아직까지 정립된 기준은 없어 추가 연구가 필요하다.

(3) RA-ILD의 치료

RA치료로 사용되는 DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) 및 종양괴사인자 억제제를 투여하였음에도 RA-ILD가 악화될 경우 전통적으로 고용량의 스테로이드가 치료로 시도되어 왔다¹⁰³. 그러나 그 효과와 안전성에 대한 근거가 부족한 상태이며¹⁰³, 현재까지 RA-ILD환자를 대상으로 치료 약제를 평가한 대조군 연구는 없다. RA-ILD에서 스테로이드 및 면역억제제(MMF, rituximab)의 효과에 대한 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석을 시도하였으나, 스테로이드 혹은 면역억제제 대비 위약군 대비 연구가 존재하지 않아 비교 분석을 할 수 없었다. 따라서 몇몇 단일군 연구를 소개하면, RA-ILD환자에서 스테로이드와 MMF, rituximab 등의 면역억제제를 사용한 단일군 연구는 다음과 같은 결과를 보여주었다. 40명의 RA-ILD 환자로 구성된 후향적 코호트에서 prednisolone (1 mg/kg/day)을 6주 투여한 후 6~8 개월의 추적기간 동안 prednisolone을 10 mg/day까지 감량하면서 DMARD를 투여했을 때, 기저 FVC의 개선이 있었다¹⁰⁴. 또한, 18명의 RA-ILD를 포함한 CTD-ILD 환자를 대상으로 시행한 후향적 단일군 연구에서 MMF 투약 후 중앙값 2.5년 동안 추적 관찰하였을 때 폐기능이 안정되고 prednisolone의 유지 용량이 감소하였다⁹³. 이외 RA-ILD 환자를 대상으로 한 전향적 코호트 연구¹⁰⁵와 후향적 연구^{106,107}에서 rituximab이 폐기능을 안정화 시켰다는 결과가 있으며, methotrexate에 rituximab (1000 mg at day 1, 15, and again at weeks 24 and 26, with methotrexate)을 추가했을 때 RA-ILD환자 7명 중 6명에서 48주 뒤 FVC가 유지되었다는 보고가 있다¹⁰⁵. Azathioprine¹⁰⁸, abatacept¹⁰⁹, tocilizumab¹¹⁰, infliximab¹¹¹의 경우에도 RA-ILD 환자에서 폐기능을 안정화 시켰다는 증례보고가 있다.

위에서 언급된 약제들의 투여시작시점에 대한 뚜렷한 합의는 없지만, 현재까지 RA-ILD에서 효과가 입증된 다른 약제가 없으므로 임상적으로 중증인 경우 전문가의 판단 하에 스테로이드, MMF 또는 rituximab의 사용을 고려해 볼 수 있겠다.

4. 예후

CTD-ILD 환자의 예후는 원인이 되는 CTD에 따라 다양하다. RA-ILD의 경우 RA 환자의 사망 원인 중 10~20%¹¹², 전체 ILD 환자의 사망 원인 중에서 10%를 차지하는 것으로 알려져 있다⁷⁻⁹. 또한 SSc-ILD 환자의 진단 후 10년 생존율은 29~69%로 보고 되었고, 환자의 45~55%에서 초기 3년 내에 폐기능의 악화를 확인할 수 있으며 16% 정도의 환자는 심한 제한성폐질환 상태에 이른다¹. 쇼그렌증후군 연관 ILD 환자의 경우 5년 생존율은 84%¹¹³였다.

다양한 면역억제제를 통한 치료에도 불구하고 ILD가 진행되는 경우에는 폐이식을 고려할 수 있으며, CTD-ILD 환자에서 폐이식 후 예후는 IPF로 폐이식을 시행한 경우와 크게 다르지 않다고 알려져 있다.

참고문헌

1. Steen, V.D., et al., Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1994. 37(9): p. 1283-9.
2. Fewins, H.E., et al., High definition computed tomography in rheumatoid arthritis associated pulmonary disease. *Br J Rheumatol*, 1991. 30(3): p. 214-6.
3. Gabbay, E., et al., Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 156(2 Pt 1): p. 528-35.
4. McDonagh, J., et al., High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol*, 1994. 33(2): p. 118-22.
5. Cortet, B., et al., Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1997. 56(10): p. 596-600.
6. Winstone, T.A., et al., Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest*, 2014. 146(2): p. 422-36.
7. Cavagna, L., et al., The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*, 2013. 2013: p. 759-60.
8. de Lauretis, A., S. Veeraraghavan, and E. Renzoni, Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*, 2011. 8(1): p. 53-82.
9. Bongartz, T., et al., Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2010. 62(6): p. 1583-91.
10. Assayag, D., et al., Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology*, 2014. 19(4): p. 493-500.
11. Saag, K.G., et al., Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum*, 1996. 39(10): p. 1711-9.
12. Turesson, C., Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2013. 25(3): p. 360-6.
13. Doyle, T.J., et al., A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*, 2014. 145(3): p. 454-63.

14. Kelly, C.A., et al., Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53(9): p. 1676-82.
15. Ytterberg, A.J., et al., Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation. *Ann Rheum Dis*, 2015. 74(9): p. 1772-7.
16. Aubart, F., et al., High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2011. 38(6): p. 979-82.
17. Luukkainen, R., et al., Relationship of rheumatoid factor to lung diffusion capacity in smoking and non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1995. 24(2): p. 119-20.
18. Tuomi, T., et al., Smoking, lung function, and rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis*, 1990. 49(10): p. 753-6.
19. Lamblin, C., et al., Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J Suppl*, 2001. 32: p. 69s-80s.
20. Desai, S.R., et al., CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*, 2004. 232(2): p. 560-7.
21. Walker, U.A., et al., Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*, 2007. 66(6): p. 754-63.
22. Zhang, X.J., et al., Association of gastroesophageal factors and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2013. 40(6): p. 850-8.
23. Wells, A.U., et al., Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014. 35(2): p. 213-21.
24. Briggs, D.C., et al., Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet*, 1991. 338(8768): p. 661-2.
25. Hu, P.Q., et al., Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(5): p. 1363-73.
26. Raghu, G., et al., An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183(6): p. 788-824.
27. Solomon, J.J., et al., Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev*, 2013. 22(127): p. 6-19.
28. Bouros, D., et al., Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 165(12): p. 1581-6.
29. Moore, O.A., et al., Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*, 2013. 52(1): p. 155-60.
30. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*, 2007. 66(7): p. 940-4.
31. *Pulmonary manifestations of rheumatic diseases: a comprehensive guide*. 1st ed. Springer, 2014.
32. Palm, O., et al., Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of

- life and mortality--a retrospective study based on registry data. *Rheumatology (Oxford)*, 2013. 52(1): p. 173-9.
33. Ramos-Casals, M., et al., Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2008. 87(4): p. 210-9.
 34. Yazisiz, V., et al., Lung involvement in patients with primary Sjogren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int*, 2010. 30(10): p. 1317-24.
 35. Uffmann, M., et al., Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjogren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging*, 2001. 16(4): p. 282-9.
 36. Cain, H.C., P.W. Noble, and R.A. Matthay, Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Clin Chest Med*, 1998. 19(4): p. 687-99, viii.
 37. Parambil, J.G., et al., Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest*, 2006. 130(5): p. 1489-95.
 38. Sirianni, F.E., et al., Alteration of fibroblast architecture and loss of Basal lamina apertures in human emphysematous lung. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 173(6): p. 632-8.
 39. Sharp, G.C., et al., Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med*, 1972. 52(2): p. 148-59.
 40. Tani, C., et al., The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun*, 2014. 48-49: p. 46-9.
 41. Gunnarsson, R., et al., Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*, 2012. 71(12): p. 1966-72.
 42. Gunnarsson, R., et al., Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. 55(1): p. 103-8.
 43. Fathi, M., et al., Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(3): p. 297-301.
 44. Lee, C.S., et al., Idiopathic inflammatory myopathy with diffuse alveolar damage. *Clin Rheumatol*, 2002. 21(5): p. 391-6.
 45. Chen, I.J., et al., Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol*, 2009. 28(6): p. 639-46.
 46. Hayashi, S., et al., High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*, 2008. 35(2): p. 260-9.
 47. Yu, K.H., et al., Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clin Rheumatol*, 2011. 30(12): p. 1595-601.
 48. Ji, S.Y., et al., Predictive factors and unfavourable prognostic factors of interstitial lung disease in patients with polymyositis or dermatomyositis: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*, 2010. 123(5): p. 517-22.
 49. Matsushita, T., et al., Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*, 2007. 34(5): p. 1012-8.
 50. Yoshifuji, H., et al., Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of inter-

- stitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*, 2006. 39(3): p. 233-41.
51. Tillie-Leblond, I., et al., Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: Difference between acute and gradual onset. *Thorax*, 2008. 63(1): p. 53-59.
 52. Kono, M., et al., Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*, 2014. 9(4): p. e94775.
 53. Solomon, J., J.J. Swigris, and K.K. Brown, Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*, 2011. 37(1): p. 100-9.
 54. Doyle, T.J. and P.F. Dellaripa, Pulmonary Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest*, 2017.
 55. Mittoo, S. and C.D. Fell, Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014. 35(2): p. 249-54.
 56. Chua, F., et al., Idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease: ethnicity differences and lung function trends in a British cohort. *Rheumatology (Oxford)*, 2012. 51(10): p. 1870-6.
 57. Eisenberg, H., et al., Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*, 1973. 79(1): p. 37-45.
 58. ter Borg, E.J., et al., Clinical associations of antiribonucleoprotein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 1990. 20(3): p. 164-73.
 59. Ward, M.M. and R.P. Polisson, A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1989. 32(10): p. 1226-32.
 60. Perez, T., et al., Subclinical alveolar inflammation in rheumatoid arthritis: superoxide anion, neutrophil chemotactic activity and fibronectin generation by alveolar macrophages. *Eur Respir J*, 1989. 2(1): p. 7-13.
 61. Doyle, T.J., G.M. Hunninghake, and I.O. Rosas, Subclinical interstitial lung disease: why you should care. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 185(11): p. 1147-53.
 62. Gochuico, B.R., et al., Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*, 2008. 168(2): p. 159-66.
 63. Launay, D., et al., High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2006. 33(9): p. 1789-801.
 64. Cottin, V., Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review. *Respirology*, 2016. 21(2): p. 245-258.
 65. Mathai, S.C. and S.K. Danoff, Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Bmj*, 2016. 352: p. h6819.
 66. Mosca, M., C. Tani, and S. Bombardieri, A case of undifferentiated connective tissue disease: is it a distinct clinical entity? *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008. 4(6): p. 328-32.
 67. Kinder, B.W., et al., Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176(7): p. 691-7.
 68. Corte, T.J., et al., Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J*, 2012. 39(3): p. 661-8.
 69. Nunes, H., et al., Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause.

- Eur Respir J, 2015. 45(3): p. 746-55.
70. Moua, T., et al., Predictors of diagnosis and survival in idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease-related usual interstitial pneumonia. *Respir Res*, 2014. 15: p. 154.
 71. Cottin, V., Significance of connective tissue diseases features in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*, 2013. 22(129): p. 273-80.
 72. Le Goff, B., et al., Pneumomediastinum in interstitial lung disease associated with dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum*, 2009. 61(1): p. 108-18.
 73. Cottin, V., et al., Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum*, 2011. 63(1): p. 295-304.
 74. Park, J.H., et al., Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 175(7): p. 705-11.
 75. Kim, E.J., et al., Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 2010. 35(6): p. 1322-8.
 76. Tansey, D., et al., Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology*, 2004. 44(6): p. 585-96.
 77. Kim, D.S., Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med*, 2006. 12(5): p. 346-53.
 78. Cottin, V., et al., Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J*, 2003. 22(2): p. 245-50.
 79. Douglas, W.W., et al., Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164(7): p. 1182-5.
 80. Cottin, V., Pragmatic prognostic approach of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 2010. 35(6): p. 1206-8.
 81. Fischer, A. and R. du Bois, Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*, 2012. 380(9842): p. 689-98.
 82. Antin-Ozerkis, D., et al., Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. *Clin Chest Med*, 2012. 33(1): p. 123-49.
 83. Song, J.W., et al., Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest*, 2009. 136(1): p. 23-30.
 84. Fischer, A., et al., Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest*, 2010. 138(2): p. 251-6.
 85. Devouassoux, G., et al., Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J*, 2009. 33(5): p. 1053-61.
 86. Suda, T., et al., Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med*, 2009. 103(6): p. 846-53.
 87. Bradley, B., et al., Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*, 2008. 63 Suppl 5: p. v1-58.
 88. Wallace, B., D. Vummidi, and D. Khanna, Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol*, 2016. 28(3): p. 236-45.

89. Ando, K., et al., Effect of glucocorticoid monotherapy on pulmonary function and survival in Japanese patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Respir Investig*, 2013. 51(2): p. 69-75.
90. Aggarwal, R. and C.V. Oddis, Therapeutic advances in myositis. *Curr Opin Rheumatol*, 2012. 24(6): p. 635-41.
91. Hoyles, R.K., et al., A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(12): p. 3962-70.
92. Tashkin, D.P., et al., Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*, 2006. 354(25): p. 2655-66.
93. Fischer, A., et al., Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*, 2013. 40(5): p. 640-6.
94. Tashkin, D.P., et al., Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*, 2016. 4(9): p. 708-19.
95. Kurita, T., et al., The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lupus*, 2015. 24(1): p. 3-9.
96. Daoussis, D., et al., Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*, 2010. 49(2): p. 271-80.
97. Saunders, P., et al., Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2017. 18(1): p. 275.
98. Tashkin, D.P., et al., Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176(10): p. 1026-34.
99. Volkmann, E.R., et al., Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol*, 2017. 69(7): p. 1451-1460.
100. Burt, R.K., et al., Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*, 2011. 378(9790): p. 498-506.
101. Lam, G.K., et al., Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol*, 2007. 34(7): p. 1636-7.
102. Launay, D., et al., Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary Working Group. *Presse Med*, 2014. 43(10 Pt 2): p. e345-63.
103. Assayag, D., J.S. Lee, and T.E. King, Jr., Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a review. *Medicina (B Aires)*, 2014. 74(2): p. 158-65.
104. Rojas-Serrano, J., et al., Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment. *Reumatol Clin*, 2012. 8(2): p. 68-71.
105. Matteson, E., Open-label, pilot study of the safety and clinical effects of rituximab in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia *Open Journal of Rheumatology and Autoim-*

- Immunologic Diseases, 2012. 2: p. 53-58
106. Keir, G.J., et al., Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*, 2014. 19(3): p. 353-9.
 107. Chartrand, S., et al., Rituximab for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2016. 32(4): p. 296-304.
 108. Cohen, J.M., A. Miller, and H. Spiera, Interstitial pneumonitis complicating rheumatoid arthritis. Sustained remission with azathioprine therapy. *Chest*, 1977. 72(4): p. 521-4.
 109. Mera-Varela, A. and E. Perez-Pampin, Abatacept therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *J Clin Rheumatol*, 2014. 20(8): p. 445-6.
 110. Mohr, M. and A.M. Jacobi, Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: response to IL-6R blockade. *Scand J Rheumatol*, 2011. 40(5): p. 400-1.
 111. Dellaripa, P.F., et al., The treatment of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis with infliximab. *Chest*, 2003. 124(4_MeetingAbstracts): p. 109S-a-109S.
 112. Marigliano, B., et al., Lung involvement in connective tissue diseases: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 2013. 12(11): p. 1076-84.
 113. Ito, I., et al., Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 171(6): p. 632-8.

VI. 기타 간질성폐렴

1. 호흡세기관지염-간질성폐질환과 박리간질성폐렴

요약

호흡세기관지염-간질성폐질환(RB-ILD)과 박리간질성폐렴(DIP)은 담배와, 관련 유해물질로 인해 발생하는 드문 간질성 폐렴이다.

색소가 침착된 폐포탐식세포(alveolar macrophage)가 폐포에 축적되는 병리적 특성이 유사하여 두 질환은 동일 질환으로 간주되기도 하였다. 하지만, RB-ILD로 인한 사망은 거의 없는 반면, DIP 의한 사망은 6~30%가 발생하여, 두 질환은 서로 다른 질환으로 생각하게 되었다.

두 질환의 가장 흔한 임상 증상은 서서히 진행되는 운동성 호흡곤란과 마른 기침이지만 RB-ILD는 무증상인 상태에서 신체검사상 수포음, 영상 사진 이상 또는 폐기능의 이상 등으로 종종 발견되기도 한다

RB-ILD에서는 폐쇄성/제한성/혼합성 폐기능 장애가 발생할 수 있는 반면, DIP에서는 주로 제한성 폐기능 장애가 발생한다. 흉부 CT에서 RB-ILD는 주로 폐하엽 주변부에 중심소엽성 간유리결절(centrilobular ground glass nodule)을 보이나 불규칙한 간유리음영(patchy ground glass opacity)과 함께 두꺼워진 기관지벽(bronchial wall thickening)이 관찰되는 특징을 갖는다. 반면, DIP는 미만성간유리음영이 전반적으로 늑막과 인접한 양측 폐 상부부터 하부까지 침윤하는 특징을 가진다. 기관지폐포세척검사서서 두 질환 모두 전체 세포수의 증가와 색소가 침착된 폐포탐식세포수의 증가가 특징적으로 관찰된다.

두 질환 모두 주된 치료는 금연이다. DIP에서는 스테로이드를 투여해 볼 수 있다. 일반적으로 RB-ILD에 비해 DIP의 예후가 더 나쁜 것으로 알려져 있다.

1) 박리간질성폐렴(Desquamative Interstitial Pneumonia, DIP)

(1) 임상양상

일반적으로 30 갑년 정도의 흡연력을 가지고 있는 40-50대에 호발하며, 남성의 유병율이 여성보다 약 2배정도 높다¹⁻⁴. 흡연과의 관련성이 매우 높은 것으로 알려져 있지만, 일부 비흡연자에서도 발생이 보고된 바 있다²⁻⁵. 소화제 분말, 디젤 증기, 베릴륨이나 구리 먼지, 납 땀 연기 또는 직물노동자 중 나일론 필라멘트에 노출된 경우에도 DIP가 발생한 보고가 있으며 DIP 로 확인된 환자의 폐 생검 조직에서 고농도의 무기 입자가 발견되기도 하였다⁵⁻⁸. 따라서 무기 분진에 대한 노출로 인한 직업 관련 DIP가 의심되는 경우에는 조직 표본으로 광물학적 분석을 시도해 보는 것이 필요할 수 있다⁹. 이 외에도 류마티스 관절염과 같은 결체조직질환과 관련된 증례도 보고된 바 있다^{10,11}. 소아에서는 DIP가 계면활성물질 기능장애로 발현되는 다른 형태를 보이는데 이는 계면활성단백 B, C의 돌연변이와 관련된

것으로 특히 ABCA-3 돌연변이를 동반한 경우에는 예후가 나쁜 것으로 알려져 있으며 대부분의 성인 환자에서는 이러한 유전적 결함이 관찰되지 않는다¹².

일반적으로 가장 흔한 증상은 서서히 진행되는 운동성 호흡곤란과 마른 기침이고, 흉통이나 체중감소, 피로감과 같은 전신 증상도 나타날 수 있지만 객혈은 드문 편이다¹⁻⁴. 양폐하부의 흡기성 수포음이 약 50~60% 정도에서 관찰되며 곤봉지가 드물지 않게 동반되기도 한다¹⁻⁴.

(2) 검사 소견

① 폐기능검사

폐포를 폐포대식세포로 주로 채우는 DIP는 주로 경도의 제한성 환기장애와 중등도의 폐확산능의 감소 소견을 가지며 이 두 지표의 감소는 질환의 중증도와 잘 일치하는 경향을 보인다¹⁻⁴. 하지만 흡연과 연관되어 있기 때문에 폐기종이 동반된 경우가 많으며, 이러한 결과로 폐쇄성환기장애, 정상적 폐용적에 폐확산능만 부적절하게 감소되는 경우도 있다⁴.

② 흉부 X-선 및 흉부 CT

흉부 X-선은 정상 범위이거나 이상 소견이 제한적이거나 비특이적인 경우가 흔하다^{1,13}. 미만성 간유리 음영이 전반적으로 늑막과 인접한 양측 폐 상부부터 하부까지 침윤하는 특징을 가지지만, 주로 폐하부를 더 침범하는 경향을 보인다^{1,13}. 유병률이 낮아서 대규모 연구가 부족하지만 22명을 대상으로 고해상도 흉부 CT의 특성을 분석한 연구에 따르면 간유리 음영이 모든 환자에서 양측성으로 확인되었는데, 대부분(73%) 폐 하부에 분포하였으며 과반수에서 (59%) 변연부에 분포하였다(그림 1). 폐실질 주위의 섬유화로 인한 전인성 기관지확장증도 종종 관찰될 수 있지만 일반적으로 벌집모양(honeycombing)은 잘 관찰되지 않는다¹⁴.

(3) 진단 및 조직학적 특징

임상적-기능적-방사선학적-병리적 특성에 근거하여 진단을 하게 된다. 기관지폐포세척검사서 전체 세포수의 증가와 흡연관련 색소가 침착된 폐포대식세포수의 증가를 특징으로 하며¹³, 전체 세포의 비율은 건강한 흡연자의 기관지폐포세척액 세포 구성비와 큰 차이가 없으며, 만약 색소가 침착된 폐포대식세포가 관찰되지 않는다면 다른 질환의 가능성을 먼저 고려해야 한다. 그러나 비흡연자에서 발생한 DIP에서는 색소침착이 없는 대식세포의 증가가 보고되기도 한다. 또한 DIP에서는 호산구 또는 호중구의 비율이 증가된 소견을 보이기도 하지만 이는 비특이적이다¹⁵⁻¹⁷.

경기관지폐염은 과민성폐렴(Hypersensitivity Pneumonitis) 또는 유육종증(Sarcoidosis) 과의 감별을 하는데 도움이 되기도 하지만 RB-ILD와 DIP를 감별하는데는 큰 도움이 되지 않는다¹⁸. DIP는 다수의 폐포대식세포가 폐포 내 공간을 균일하게 채우는 병리학적 특징을 가진다. 이 폐포대식세포는 호산구성 세포질이 풍부하며, 흔히 미세한 엷은 갈색의 색소를 포함하고 있다^{1,2}. 간질에 경증도의 만성염증세포가 침윤되어 있는 소견이 있지만, 폐포 구조는 비교적 잘 보존되어 있다(그림 2). 중증도의 호산구 침윤이 동반되거나 림프구의 균집이 보일 수도 있다⁹. 간질의 섬



그림 1. HRCT of DIP. (A) It shows widespread ground-glass opacification and subpleural paraseptal emphysema. A section obtained at the level of the lower lobe bronchi reveals extensive ground-glass opacification.

유화는 경미한 편인데 있다고 하더라도 형태의 소실이나 양성 변화가 UIP보다는 폐기종에 가까운 형태를 보인다¹⁹.

(4) 치료와 예후

DIP의 치료에 있어서 금연이 아마도 가장 중요하고 필수적인 요소일 것이다. 그러나 질병의 경과에 금연이 미치는 영향은 자세히 기술되어 있지 않다. 일부 환자들은 금연 이후 경과가 호전되었으나, 금연에도 불구하고 악화된 환자들도 있는데 금연의 효과가 서로 다른 이유는 불분명하다.

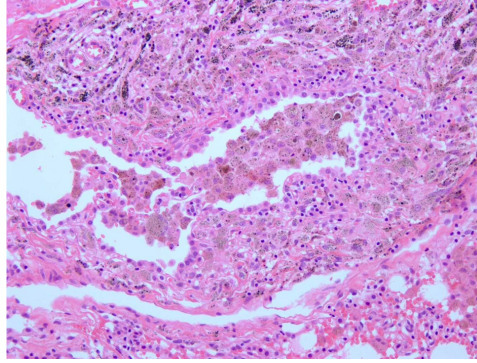


그림 2. Pathologic findings of DIP. Accumulation of smoker's macrophages (pigmented) with diffuse distribution in the alveolar spaces.

일반적으로 장기간의 스테로이드 치료를 받게 되는데^{1,2,14} 이 치료를 통해 대다수의 환자가 안정적으로 유지되거나 호전 또는 완치되는 경우도 있다. 체계적 문헌고찰에 따르면 약 50%의 환자들이 금연과 스테로이드 치료를 통해 호전을 보였다²⁰. 그러나 치료 효과가 일시적인 경우도 있고, 치료를 하지 않은 경우에는 60%에 이르는 환자들이 임상 경과의 악화로 고통 받았는데²¹, 반대로 32명 중 20% 정도에 해당하는 환자에서는 금연과의 관련성은 불분명하지만 아무 치료 없이 저절로 호전되는 경과를 보이기도 했다. 세포독성 약물 및 다른 면역억제제의 역할은 확실하지 않지만 cyclophosphamide를 이용하여 성공적으로 치료한 사례도 보고된 바 있다²². 일부 연구자는 스테로이드 치료에도 반응이 없는 환자들에 대해 마크로라이드계 항생제의 역할에 대해 제안하였는데, clarithromycin으로 치료 후 임상적, 영상의학적인 지표들이 빠르고 현저하게 개선되는 환자의 사례를 처음으로 보고한 바 있다²³.

직업과 관련된 DIP의 경우에는 노출을 중단하는 것이 필수적이다. 실제, 5명의 환자를 대상으로 보고한 연구에서 5명의 환자 모두 작업장을 떠났다가 2명이 직장으로 복귀하였는데 두 환자 모두 재발을 경험하였다⁸. 두 명의 환자는 작업장을 떠난 후 호전되어 스테로이드 치료가 필요하지 않았지만, 나머지 세 명은 스테로이드 치료에 대한 임상적인 반응이 더딘 것으로 나타났으며 결국 평균 17개월 동안 투약한 후 치료를 마칠 수 있었다. 5명의 환자 중에서 3명은 만성 호흡 부전을 겪게 되었고, 두 명은 운동 후 산소 의존성이 남게 되었다. 즉 스테로이드 치료가 이 환자들에 그다지 효과적이지 않았다.

폐이식은 말기의 호흡부전 환자에 적용될 수 있지만 이식 폐에서도 재발한 증례가 보고된 바 있다^{24,25}. DIP의 생존율은 68~94%로 평가되었다^{1-3,13}.

2) 호흡세기관지염-간질성폐질환(Respiratory Bronchiolitis-associated Interstitial Lung Disease, RB-ILD)

(1) 임상양상

RB-ILD는 일반적으로 30갑년 정도의 흡연력을 가지고 있는 30~50대에 발생한다^{3,5,29}. 거의 모든 RB-ILD 환자는 흡연력이 있고, 흡연 이외의 원인은 거의 보고되지 않았다. 호흡세기관지염(Respiratory Bronchiolitis)은 흡연에 대한 정확한 병리학적 지표로서, 금연 후 수 년이 경과한 후에도 관찰될 수 있다²⁸. 또한 폐포탐식 세포의 세포질내 색소 침착 및 기관지 주변 섬유화는 전체 흡연 양(갑년)과 관련이 있다²⁸. 남성의 유병율이 여성보다 약 2배정도 높다^{2,7,30}.

일반적으로 가장 흔한 증상은 서서히 진행되는 운동성 호흡곤란과 마른 기침으로 비특이적 양상을 보이며, 드물게 급성으로 발현하는 경우도 있다³¹. 무증상으로 신체검사에서 수포음이 들리거나, 방사선 사진 이상 또는 폐기능의 이상 등으로 종종 발견되기도 한다. 양측성 하부 흡기성 수포음은 약 40% 정도에서 들리지만, 말초 곤봉지는 드문 편이다^{2,7,30}.

(2) 검사 소견

① 폐기능 검사

RB-ILD는 주로 기관지를 중심으로 병변이 분포하고 있지만 폐포 격벽에도 염증이 발생할 수 있기 때문에 폐기능 검사에서 폐쇄성, 제한성 혹은 혼합형 환기장애가 모두 발생할 수 있다^{3,29}. 폐확산능 검사에서 경도에서 중등도의 폐확산능 감소가 흔히 관찰되며 이는 질환의 중증도와 일치하지는 않는다. 흡연과 연관되어 있기 때문에 폐기종이 동반된 경우가 많으며, 이러한 결과로 폐쇄성환기장애, 정상적 폐용적에 폐확산능만 부적절하게 감소되는 경우도 있다^{7,30}.

② 흉부 X-선 및 흉부 CT

흉부 X선 이상 소견으로는 중심 또는 변연부 기관지 벽이 두꺼워지거나 광범위하게 양측성 망상, 결절형 음영 증가를 동반하며 약 20% 환자에서는 정상 범위로 보이기도 한다³². 흉부 CT에서는 주로 미만성 중심소엽성 간유리결절(centrilobular ground glass nodule)이나 불규칙한 간유리음영(patchy ground glass opacity)과 함께 두꺼워진 기관지 벽(bronchial wall thickening)이 관찰될 수 있다. 이러한 소견은 아급성 과민성 폐렴과 유사할 수 있지만 이는 기관지 폐포세척 검사로 쉽게 감별이 가능하다. 특정 부위에 더 호발하는 경향성이 없는 간유리 음영이 가장 흔히 관찰되는 특징이지만 미세한 중심소엽성 결절이 보이기도 한다. 폐기종성 변화와 같은 흡연 관련 소견이 동반될 수 있지만 일반적으로 견인성 기관지확장증이나 벌집모양섬유화(honeycombing)는 잘 관찰되지 않는다^{32,33}. 무증상의 흡연자에서 유사한 소견이 덜 광범위하게 나타날 수 있으며 이러한 변화는 호흡세기관지염 때문인 것으로 보인다^{27,33,34}.

(3) 진단 및 조직학적 특징

임상적-기능적-방사선학적-병리적 특성에 근거하여 진단을 하게 된다. 기관지폐포세척검사에서 전체 세포수의

증가와 색소가 침착된 폐포담식세포수의 증가를 특징으로 하며, 전체 세포의 비율은 건강한 흡연자의 기관지폐포세척액 세포 구성비와 큰 차이가 없다^{3,35}. 만약 색소가 침착된 폐포담식세포가 관찰되지 않는다면 다른 질환의 가능성을 먼저 고려해야 한다. 기관지폐포세척액 및 기관지 폐생검은 과민성폐렴 또는 유육종과 감별을 하는데 도움이 되기도 하지만 RB-ILD와 DIP를 감별하는데는 큰 도움이 되지 않는다. 최근에는 흡연자에서 중심 소엽성 간유리 결절과 같은 특징적인 흉부 CT 소견을 보이면서 기관지폐포세척액에서 림프구증가증을 동반하지 않은 색소 침착된 담식세포 증가가 관찰되는 경우에 수술적 폐생검 없이 RB-ILD를 진단하기도 한다¹⁸.

병리학적 소견으로는 세기관지를 중심으로 노란색-갈색을 띄는 색소가 침착된 폐포담식세포가 군집을 이루어 축적되는 특성을 보인다^{2,5,28,30}. 이러한 병변이 주변 폐포로 파급되면서 세기관지 주변 폐포격벽이 비특이성 염증을 경증도로 보이게 되는 것이 RB-ILD의 특징적 소견이다. 저배율에서는 이러한 특성이 세기관지 주변으로 드문드문 분포하는 것으로 보이며 경도의 세기관지 주변 섬유화가 보일 수도 있다^{28,30}.

(4) 치료와 예후

RB-ILD 치료의 적응증은 불분명한 편이다. 일부 환자에서는 금연 이후에 스테로이드 치료를 병행하지 않더라도 RB-ILD에 부합하는 병변이 사라졌기 때문에 현재까지는 금연이 치료의 가장 중요한 요소로 알려져 있다^{30,36,37}. 임상 증례군 보고에서는 대다수의 환자들이 금연과 함께 스테로이드 또는 면역억제제 치료를 받았기 때문에 금연 단독으로 치료 효과가 있는지 여부는 아직 충분히 평가할 수 없으며, 질병의 자연 경과에 대해 스테로이드가 도움을 줄 수 있는지 또한 불분명하다^{2,3,7,33,37}. 한 연구에서는 금연과 스테로이드 치료 후 흉부 HRCT로 추적관찰 하였을 때 대상 환자의 43%에서 기관지 벽 비후, 중심소엽성 결절, 간유리 음영의 범위가 줄어든 반면 폐기종과 같은 저음영 부위는 증가하였고 이는 비가역적인 양상을 보인다고 보고하였다³³. 반대로 다른 연구에서는 금연과 함께 스테로이드 치료를 하는데도 불구하고 전혀 변화가 없거나 경과가 악화되는 경우도 있었으며^{3,7}, 스테로이드 감량 및 중단에 실패하기도 하였다³.

지금까지 RB-ILD의 예후는 비교적 좋은 것으로 알려져 있으며 대부분의 환자에서 장기 생존이 예상된다. 32명의 RB-ILD 환자의 경과를 보고한 한 연구에서 평균 7년 동안 추적관찰 기간 중 단 한 명의 환자만 폐질환이 진행하여 사망하였고, 최소 75%의 환자가 7년 이상 생존할 것으로 예상되었다²⁹. 그러나 다른 종적 연구가 부족하므로 중앙 생존기간을 추산할 수 없는 실정이다. 질병의 경과에는 매우 다양하며 금연을 하더라도 소수의 환자에서는 진행을 하는 경우가 있고, 흡연 및 치료 여부와 무관하게 임상 증상의 악화뿐만 아니라 폐기능 검사 및 가스교환 검사 결과가 악화되는 경우가 흔하다²⁹. 요약하면, RB-ILD의 경과에는 환자 개인에 따라 매우 다양하게 나타나는데, 금연이나 치료에도 불구하고 기능적인 호전이 없거나 질병이 진행하기도 한다²⁹. 이전의 추정과는 달리 최근에는 상대적으로 덜 양호한 질환군으로 간주되고 있다.

참고문헌

1. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative Interstitial Pneumonia. Am J Med. 1965;39:369-404.

2. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(11):1373-80.
3. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2005;127(1):178-84.
4. Tubbs RR, Benjamin SP, Reich NE, McCormack LJ, Van Ordstrand HS. Desquamative interstitial pneumonitis. Cellular phase of fibrosing alveolitis. *Chest.* 1977;72(2):159-65.
5. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, Rassel D, Colby TV, Hansell DM, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology.* 2004;45(3):275-82.
6. Abraham JL, Hertzberg MA. Inorganic particulates associated with desquamative interstitial pneumonia. *Chest.* 1981;80(1 Suppl):67-70.
7. Moon J, du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax.* 1999;54(11):1009-14.
8. Hayes RB, van Nieuwenhuize JP, Raatgever JW, ten Kate FJ. Aflatoxin exposures in the industrial setting: an epidemiological study of mortality. *Food Chem Toxicol.* 1984;22(1):39-43.
9. Godbert B, Wissler MP, Vignaud JM. Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *Eur Respir Rev.* 2013;22(128):117-23.
10. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:69s-80s.
11. Ishii H, Iwata A, Sakamoto N, Mizunoe S, Mukae H, Kadota J. Desquamative interstitial pneumonia (DIP) in a patient with rheumatoid arthritis: is DIP associated with autoimmune disorders? *Intern Med.* 2009;48(10):827-30.
12. Tazelaar HD, Wright JL, Churg A. Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology.* 2011;58(4):509-16.
13. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304.
14. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Muller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology.* 1993;187(3):787-90.
15. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Ogura T, Yamaguchi T, Kuriyama T, et al. Eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid and architectural destruction are features of desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology.* 2008;52(2):194-202.
16. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Sugita Y, Ogura T, Nagai S, et al. Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology.* 2012;17(8):1214-21.
17. Domagala-Kulawik J, Maskey-Warzechowska M, Krenke R, Chazan R. Role of bronchoalveolar lavage in the initial diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 6:243-51.

18. Caminati A, Cavazza A, Sverzellati N, Harari S. An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2012;21(125):207-17.
19. Herbert A, Sterling G, Abraham J, Corrin B. Desquamative interstitial pneumonia in an aluminum welder. *Hum Pathol*. 1982;13(8):694-9.
20. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63 Suppl 5:v1-58.
21. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med*. 1978;298(15):801-9.
22. Flusser G, Gurman G, Zirkin H, Prinslo I, Heimer D. Desquamative interstitial pneumonitis causing acute respiratory failure, responsive only to immunosuppressants. *Respiration*. 1991;58(5-6):324-6.
23. Knyazhitskiy A, Masson RG, Corkey R, Joiner J. Beneficial response to macrolide antibiotic in a patient with desquamative interstitial pneumonia refractory to corticosteroid therapy. *Chest*. 2008;134(1):185-7.
24. Barberis M, Harari S, Tironi A, Lampertico P. Recurrence of primary disease in a single lung transplant recipient. *Transplant Proc*. 1992;24(6):2660-2.
25. Verleden GM, Sels F, Van Raemdonck D, Verbeken EK, Lerut T, Demedts M. Possible recurrence of desquamative interstitial pneumonitis in a single lung transplant recipient. *Eur Respir J*. 1998;11(4):971-4.
26. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med*. 1974;291(15):755-8.
27. Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B, Becette V, Edme JL. Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: pathologic-CT correlations. *Radiology*. 1993;186(3):643-51.
28. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(5):647-53.
29. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniack RM, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome. *Chest*. 2007;131(3):664-71.
30. Myers JL, Veal CF, Jr., Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(4):880-4.
31. Mavridou D, Laws D. Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease (RB-ILD): a case of an acute presentation. *Thorax*. 2004;59(10):910-1.
32. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Muller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(6):1617-22.
33. Park JS, Brown KK, Tudor RM, Hale VA, King Jr TE, Lynch DA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(1):13-20.
34. Mastora I, Remy-Jardin M, Sobaszek A, Boulenguez C, Remy J, Edme JL. Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results. *Radiology*. 2001;218(3):695-702.

35. Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis . 4: smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax*. 2007;62(10):904-10.
36. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1301-15.
37. Sadikot RT, Johnson J, Loyd JE, Christman JW. Respiratory bronchiolitis associated with severe dyspnea, exertional hypoxemia, and clubbing. *Chest*. 2000;117(1):282-5.

2. 림프구간질성폐렴(Lymphoid interstitial pneumonia, LIP)

요약

림프구간질성폐렴(Lymphoid Interstitial Pneumonia, LIP)은 폐 실질에 다중 클론성 림프구 증식이 일어나는 드문 간질성폐질환으로 특발성 또는 자가 면역 질환이나 감염성 질환과 연관되어 발생할 수 있다.

호흡기 증상으로는 호흡곤란, 기침, 객담이 흔하며, 전신증상으로는 피로, 발열, 체중 감소 등이 발생하며, 청진상 수포음이 흔히 들리고, 천명이 들릴 수도 있다.

폐기능 검사 상 제한성 폐기능 장애를 갖는다. 흉부 HRCT에서 간유리음영, 중심소엽 소결절, 기관지혈관속 비후, 기관지혈관주위 낭종 등이 주로 양 폐 하엽에 나타나는 특징을 가진다. 기관지폐포세척검사에서 림프구 증가증이 보일 수 있다.

LIP의 조직학적 특징은 작은 림프구와 다양한 수의 형질세포의 간질성 침윤이다.

특발성이나 기저질환과 연관된 LIP 모두 증상이 경미할 경우에는 치료 없이 경과 관찰을 할 수 있다. 증상이 있거나 폐기능 손상이 있는 경우에는 스테로이드 투여가 주된 치료법이다.

1) 정의와 원인

림프구간질성폐렴(Lymphoid Interstitial Pneumonia, LIP)은 드문 간질성 폐질환의 한 형태로 폐 실질에 다중 클론성 림프구 증식이 일어나는 양성 질환(benign polyclonal lymphoproliferative disorder)이다². LIP는 특발성으로 발생할 수도 있지만, 자가 면역 질환이나 감염성 질환과 동반되어 발생할 수도 있다¹. 대표적인 자가면역질환으로 쇼그렌증후군(Sjogren's syndrome), 전신성홍반성루푸스(systemic lupus erythematosus), 류마티스관절염 (rheumatoid arthritis)과 같은 결체조직질환, 일차성담즙성간경화증(primary biliary cirrhosis), 크론병 (Crohn's disease), 근무력증(myasthenia gravis), 하시모토갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 자가면역성용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 악성빈혈(pernicious anemia) 등이 있다. 결체조직질환 중에서는 쇼그렌증후군이 LIP와 가장 밀접한 연관성을 가지고 있다. 감염성 질환에는 HIV 감염 또는 AIDS, Epstein-Barr virus 감염, human herpesvirus 8 감염, 만성활동성 간염, 레지오넬라 폐렴, 주포자충(*Pneumocystis jirovecii*) 폐렴, 캐슬만병 (Castleman's disease), 결핵(tuberculosis) 등이 LIP와 관련이 있다. 또한 phenytoin과 같은 약물, 공통가변형면역결핍증 (common variable immunodeficiency), 동종 골수이식, 이식편대숙주반응 등에서도 LIP 가 발생할 수 있다^{3,4}.

2) 임상양상

LIP 의 호발 연령은 40~70대이며 주로 여성에서 발생한다³. 호흡기 증상으로는 호흡곤란, 기침, 객담이 흔하며, 전

신증상으로는 피로, 발열, 체중 감소 등이 발생한다^{1,3}. 청진상 수포음이 흔히 들리고, 천명이 들릴 수도 있다. 약 60%의 환자가 이상단백혈증(dysproteinemia)을 가지는데, 고감마글로블린혈증(hypergammaglobulinemia)이 저감마글로블린혈증(hypogammaglobulinemia)보다 더 흔하다^{1,3}.

3) 검사 소견

(1) 폐기능 검사

대부분의 환자에서 제한성 폐기능 장애(FEV₁/FVC 증가, FVC와 FEV₁의 감소)를 보이고, 폐확산능(DLco)은 감소한다^{1,3}.

(2) 흉부 X-선 및 흉부 HRCT

LIP는 흉부 X-선 검사에서 정상으로 보이는 경우가 흔하나 하부 폐야의 망상 또는 결절상 음영이 보일 수도 있다⁴. 흉부 HRCT에서 간유리음영(ground glass-opacity), 중심소엽 소결절(centrilobular nodules), 기관지혈관속 비후(bronchovascular bundle thickening), 기관지혈관주위 낭종(peribronchovascular cysts) 등이 주로 양 폐 하엽에 나타나는 특징을 가진다^{4,6}. LIP에서 보이는 폐 낭종은 침범된 림프조직에 의해 발생하는 허혈성 변화(혈관 폐쇄)에 의해 발생하거나, 침범된 림프조직이 세기관지를 전부 또는 일부를 막아 발생하는 ball-valve mechanism에 의해 이차적으로 발생하는 것으로 알려져 있다³. 폐 낭종을 형성하는 질환 중 LIP와 감별이 필요한 질환에는 림프관평활근 증증(lymphangiomyomatosis), 랑게르한스세포조직구증(pulmonary Langerhans cell histiocytosis), 빌트호그 두베증후군(Birt-Hogg-Dube syndrome), 아밀로이드증(amyloidosis) 등이 있다. LIP에서 낭종은 특징적으로 평균 3 mm-1 cm 정도의 크기를 가지고 둥글며, 주로 혈관 주변에 미만성으로 불규칙하게(diffuse random distribution) 발생한다⁷. 림프구와 형질세포가 폐포소엽 증격(interlobular septa)을 침범해서 소엽사이 증격 비대(interlobular septal thickening)가 HRCT에서 보일 수 있다고 알려져 있지만 드문 소견이다. 림프절 비대는 다양한 양상으로 나타날 수 있다. 하지만 흉수와 폐경화(consolidation)는 LIP에서 매우 드문 소견이므로, 흉수와 폐경화가 보일 때에는 반드시 동반된 림프종 등의 악성 질환을 감별해야 한다. 또한, 11 mm 이상이거나 크기가 커지는 폐결절도 림프종의 발생을 시사하는 소견이다. 하지만, 이러한 병변의 감별질환에 대한 PET-CT의 역할은 불분명한데, LIP에서 보이는 폐 결절에서도 활성도가 증가할 수 있기 때문이다⁴.

4) 진단 및 조직학적 특징

기관지폐포세척액 검사에서 림프구증가증이 관찰될 수 있지만, LIP에서만 나타나는 특징적인 소견이 아니며, 경기관지폐생검(transbronchial lung biopsy)의 진단율은 비교적 낮은 것으로 알려져 있기 때문에 LIP의 진단을 위해서는 수술적 조직검사가 필요하다¹. LIP의 조직학적 특징은 작은 림프구와 다양한 수의 형질세포의 간질성 침윤이다(그림 1). 약 50% 정도에서 종자 중심(germinal center)과 결절성 림프구 응집(nodular lymphoid aggregates)

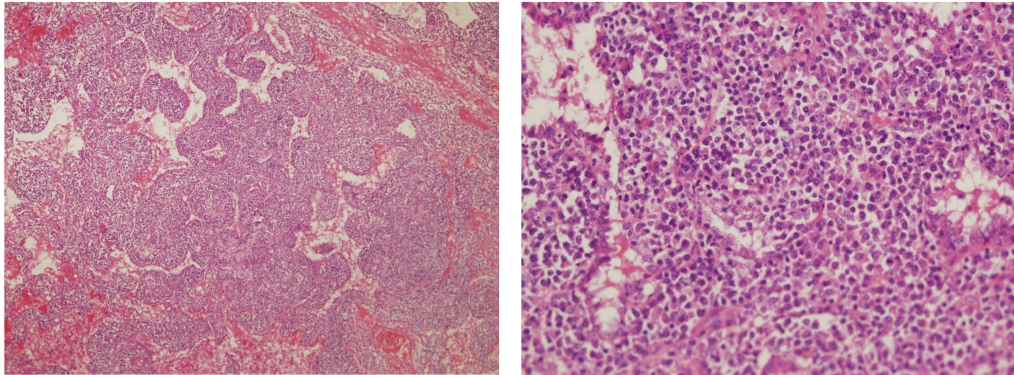


그림 1. Pathologic findings of LIP. polymorphous small lymphocytes and plasma cells are diffusely infiltrated. The distribution of infiltration is random.

이 보일 수 있다고 알려져 있다. 림프구 침윤은 T세포와 B세포가 혼합되어 구성되는데, B세포는 결절성 림프성 소절 (nodular lymphoid follicle)에 T 세포는 간질 (interstitium)에 주로 분포한다. 때로 눈에 잘 안 띄는 비괴사성 육아종 이 보이기도 한다⁸.

5) 치료

LIP 치료에 대한 환자 대조군 무작위 임상 시험 결과는 아직까지 없으며 환자 증례 보고를 토대로 한 연구가 대부분이다. LIP의 치료는 환자의 증상, 기능 제한, 기저 질환(결체조직질환, HIV감염, 면역 결핍증)의 동반 여부에 따라 달라진다. 특발성이나 기저 질환과 연관된 LIP 모두 증상이 경미할 경우에는 치료 없이 경과 관찰을 할 수 있으나 만약, 증상이 있거나 폐기능 손상이 있는 경우에는 경구 스테로이드를 투여하는데^{1,3,9}, 초기에 프레드니손(이에 동등한 용량의 프레드니솔론) 0.25~0.5 mg/kg (최대 60 mg 이하)를 하루 1회 투여하여 8주~12주 정도 지속한다. 만약 치료에 반응이 있다고 판단되면, 이후 적절히 감량하면서 총 6~12개월동안 치료하도록 한다. 스테로이드 치료에 반응하지 않을 경우에는 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin, rituximab 의 사용을 추가적으로 고려해 볼 수 있다^{1,3,10,11}. 또한, 20 mg 이상 고용량 스테로이드를 장기간 투여하는 경우에는 주폐포자충 감염에 대한 예방적 항생제 화학요법을 실시하여야 한다. HIV 감염이 동반된 LIP의 경우에는 항바이러스 치료가 도움이 된다¹²⁻¹⁴. 따라서 현재 항바이러스제를 투여 받지 않는 HIV환자에서 치료를 요하는 LIP가 발병한다면 항바이러스제의 투여를 고려해야 한다. 만약 항바이러스제에 반응이 없거나 항바이러스제를 투여 받고 있는 HIV 환자에서 LIP 치료가 요구된다면, 스테로이드를 추가해 볼 수 있다^{15,16}.

6) 예후

LIP의 자연경과와 예후에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만 다음과 같은 경과를 밟을 수 있다^{1,3,9,17}: (1) 자발적으로

호전되거나 안정화 되는 경우, (2) 스테로이드 단독 또는 면역억제제 병용 치료로 회복되는 경우, (3) 폐섬유화가 진행되어 호흡부전 등으로 진행되는 경우, (4) 폐 또는 전신성 감염이 합병되는 경우, (5) 림프종이 병발하는 경우. 하지만, 이러한 결과를 예측할 수 있는 임상, 검사실 또는 병리학적인 지표는 아직까지 없다. 15명의 LIP 환자를 대상으로 한 연구(8명의 쇼그렌 증후군, 1명의 류마티스관절염, 1명의 전신성홍반성루푸스, 1명의 다발성근육염, 1명의 공통 가변형면역결핍, 3명의 특발성 LIP)에 의하면, 13명이 스테로이드 치료를 받았는데, 평가가 가능한 9명중 8명은 임상적으로 호전되었거나 안정화 되었다. 중간 생존기간은 11.5년이였다¹. 감염은 일차적인 면역 장애(HIV 감염 등)와 면역억제 치료의 합병증으로 발병할 수 있는 심각한 합병증이다^{1,9,18}. 폐내 또는 전신성 림프종으로 진행되는 경우는 드물지만 약 5%의 환자에서 발생할 수 있는데, 특히 쇼그렌증후군 환자에서 위험도가 증가하는 것으로 알려져 있다^{3,19-22}. LIP와 연관된 림프종은 비교적 잘 분화되어 서서히 자라는 점막연관성(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종이다²¹.

참고문헌

- Nicholson AG. Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:409-422.
- Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006;28:364-369.
- Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest* 2002;122:2150-2164.
- Sirajuddin A, Raparia K, Lewis VA, Franks TJ, Dhand S, Galvin JR, White CS. Primary Pulmonary Lymphoid Lesions: Radiologic and Pathologic Findings. *Radiographics* 2016;36:53-70.
- Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, Honda O, Nakamura H. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999;212:567-572.
- Johkoh T, Ichikado K, Akira M, Honda O, Tomiyama N, Mihara N, Kozuka T, Koyama M, Hamada S, Nakamura H. Lymphocytic interstitial pneumonia: follow-up CT findings in 14 patients. *J Thorac Imaging* 2000;15:162-167.
- Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part II. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:17-29.
- Guinee DG, Jr. Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:691-701.
- Strimlan CV, Rosenow EC, 3rd, Weiland LH, Brown LR. Lymphocytic interstitial pneumonitis. Review of 13 cases. *Ann Intern Med* 1978;88:616-621.
- Isaksen K, Jonsson R, Omdal R. Anti-CD20 treatment in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol* 2008;68:554-564.
- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *Jama* 2010;304:452-460.
- Dufour V, Wislez M, Bergot E, Mayaud C, Cadranel J. Improvement of symptomatic human immunode-

- ficiency virus-related lymphoid interstitial pneumonia in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003;36:e127-130.
13. Innes AL, Huang L, Nishimura SL. Resolution of lymphocytic interstitial pneumonitis in an HIV infected adult after treatment with HAART. *Sex Transm Infect* 2004;80:417-418.
 14. Scarborough M, Lishman S, Shaw P, Fakoya A, Miller RF. Lymphocytic interstitial pneumonitis in an HIV-infected adult: response to antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2000;11:119-122.
 15. Lin RY, Gruber PJ, Saunders R, Perla EN. Lymphocytic interstitial pneumonitis in adult HIV infection. *N Y State J Med* 1988;88:273-276.
 16. Teirstein AS, Rosen MJ. Lymphocytic interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 1988;9:467-471.
 17. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Wehunt WD, Lazarus AA. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology* 1987;19:178-185.
 18. Popa V. Lymphocytic interstitial pneumonia of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy* 1988;60:203-206.
 19. Banerjee D, Ahmad D. Malignant lymphoma complicating lymphocytic interstitial pneumonia: a monoclonal B-cell neoplasm arising in a polyclonal lymphoproliferative disorder. *Hum Pathol* 1982;13:780-782.
 20. Schuurman HJ, Gooszen HC, Tan IW, Kluin PM, Wagenaar SS, van Unnik JA. Low-grade lymphoma of immature T-cell phenotype in a case of lymphocytic interstitial pneumonia and Sjogren's syndrome. *Histopathology* 1987;11:1193-1204.
 21. Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Presse Med* 2011;40:e49-64.
 22. Fishback N, Koss M. Update on lymphoid interstitial pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:429-433.

3. 급성간질성폐렴

요약

급성간질성폐렴은 드물지만 기저 폐질환이 없는 정상인에서 급속히 진행되는 전격성 폐질환으로, 임상적으로 급성호흡곤란증후군(ARDS)와 유사하지만 원인이 명확하지 않다는 차이점이 있다. 40세 이상에서 성별 및 흡연 유무와 관계 없이 발생하며, 발병 7~14일 이전에 전구 증상이 동반되고 발현 이후 수일 내에 급속히 진행된다. ARDS와 유사한 임상적 특징과 미만폐포손상(DAD)의 조직학적 확인에 의해 진단한다. 현재까지 확립된 치료는 산소 공급과 폐보호환기를 통한 보존적 치료이다. 임상적으로 사용 되는 전통적인 스테로이드 치료, 대체 면역 억제 치료 및 폐 이식은 현재로서는 임상적인 근거가 부족하므로 추가적인 경험과 연구가 필요하다.

1) 정의

급성간질성폐렴(Acute Interstitial Pneumonia, AIP)은 다른 특발성간질성폐렴과 달리 드물지만 기저 폐질환이 없는 정상인에서 급속히 진행되는 전격성 폐질환이다^{1,2}. ‘Hamman and Rich syndrome’으로도 불리며 2000년에 미국흉부학회와 유럽호흡기학회의 합의에 따라 특발성폐섬유증과 구별되는 급성간질성폐질환으로 규정하였다^{3,4}.

2) 임상 양상

대부분 40세 이상에서 발생(평균 연령 50~60세)하며, 성별과 흡연유무는 질병의 발생과 관련성이 없는 것으로 알려져 있다^{5,6}. AIP 발병에 앞서 보통 7~14일간 지속되는 근육통, 관절통 및 오한 등을 동반한 전구 증상이 있고, 이후 임상적으로 발열, 기침, 호흡 곤란 및 저산소증 등의 증상이 동반되며, 수 일 내에 급속하게 진행된다.

3) 진단

AIP의 진단은 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)과 유사하지만 원인이 명확하지 않은 임상적 특징과 미만폐포손상(diffuse alveolar damage, DAD)의 조직학적 확인에 의해 이루어진다

흉부 X선 사진에서 양측 폐에 미만성의 공기기관지조영상(air bronchogram)을 보이는 폐경화 음영이 관찰된다⁷. 전형적인 흉부 HRCT 소견은 양측 폐의 흉막하에 주로 관찰되는 광범위한 간유리음영(ground glass opacity, GGO)과 경화이며, 일반적으로 흉수는 관찰되지 않는다(그림 1). 시간에 따른 차이를 보이며, 초기의 삼출성 단계(exudative phase)에는 폐포 중격 부종에 의한 GGO와 심하지 않은 경화 소견이 관찰되고, 후기의 기질화 단계(organizing phase)에는 섬유화와 동반한 구조적 왜곡, 견인성 기관지확장, 흉막하 벌집모양(honeycombing appearance)이 나타날 수 있다⁸. ARDS에서 관찰되는 소견과 유사하지만, AIP에서는 보다 대칭적이고 양측성으로

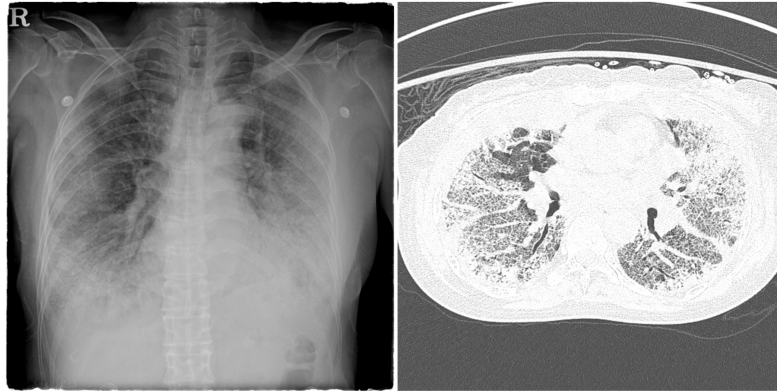


그림 1. Chest PA and HRCT of AIP. They show extensive ground glass opacity mixed with consolidation in both lungs.

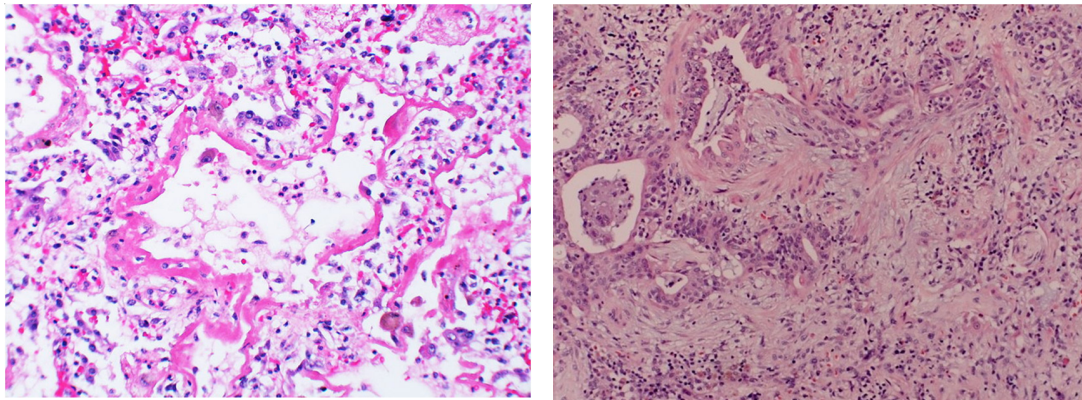


그림 2. (A) Acute phase of Diffuse alveolar damage. Eosinophilic hyaline membrane (arrow head) along edematous alveolar septa and interstitial inflammatory cells infiltrates are present. Intra-alveolar edema is also observed in early DAD. (B) Organizing DAD. Prominent fibroblast proliferation in the interstitium around a residual alveolar duct. Bronchioles show squamous metaplasia with mild cytologic atypia.

하엽에 주로 나타난다⁹.

조직학적 진단은 주로 개흉 또는 흉강경 폐생검에 의하여 이루어진다¹⁰⁻¹². AIP에서의 조직 소견은 미만폐포손상에 의한 것이며, 검사 시기에 따라 차이가 있다. 삼출성 단계에는 부종, 유리질막(hyaline membrane), 급성 간질의 염증 소견이 관찰되고, 기질화 단계에는 성긴 기질성 섬유화와 2형 폐포세포의 과형성이 주로 나타난다(그림 2)³.

기관지 내시경과 기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage, BAL) 검사는 폐포내 출혈, 호산구증가증 연관 폐질환, 감염 및 종양에 의한 미만성 침윤 등의 다른 질환과 AIP의 감별 진단에 도움이 될 수 있다. BAL 검사에서는 비특이적이지만 호중구와 비정형상피세포의 증가가 관찰된다¹⁴. ARDS, 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial

pneumonia, IIP) 중에서 급성으로 진행되는 유사한 임상양상의 IPF 급성악화 및 박리간질성폐렴(desquamative interstitial pneumonia, DIP)과의 감별을 우선적으로 고려하여야 한다.

4) 치료

현재까지 확립된 효과적인 치료는 산소 공급과 기계환기를 통한 보존적 치료이다. 대부분 급속히 진행되는 호흡 부전으로 인해 비침습적 또는 침습적 기계환기 치료가 필요하며, ARDS에서 사용되는 폐보호환기(lung protective ventilation strategy)의 적용이 추천된다¹⁵. 또한 중환자에서 발생할 수 있는 색전증, 위장관 출혈 및 2차 감염 등의 합병증 발생 예방을 위한 노력이 필요하다.

전통적으로 스테로이드가 AIP의 치료로 사용되어 왔다. 하지만 고용량 스테로이드 치료에 대한 자료는 소규모의 증례 보고들로 제한되며, 그 용법과 치료 결과들이 일관성 없이 다양하기 때문에 현재 통상적으로 사용하기에는 제한이 있고, 이후 더 많은 연구와 경험이 필요하다. 이외 대체면역억제요법(alternative immunosuppressive therapy)과 폐이식은 몇몇 증례 보고에서 기술된 바 있으나, 현실적 사용은 아직 제한적이다^{16,17}.

5) 예후

여러 연구에 따르면, AIP에 의한 사망률은 50% 이상으로 매우 높고, 대부분은 증상 발현 이후 6개월 이내에 사망한다¹⁸. 하지만 일부 생존자의 경우 다른 간질성폐질환 환자와 다르게 재발을 경험하지 않고, 비교적 정상에 가깝게 폐기능이 회복되기도 한다¹⁹.

참고문헌

1. Vourlekis JS. Acute interstitial pneumonia. Clin Chest Med. 2004;25(4):739-47, vii.
2. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. Mayo Clin Proc. 1990;65(12):1538-48.
3. Hamman L, Rich AR. Fulminating Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lungs. Trans Am Clin Climatol Assoc. 1935;51:154-63.
4. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(2 Pt 1):646-64.
5. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. Am J Surg Pathol. 1986;10(4):256-67.
6. Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, Young DA, Chermiack RM, King TE, et al. Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2000;79(6):369-78.
7. Primack SL, Hartman TE, Ikezoe J, Akira M, Sakatani M, Muller NL. Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. Radiology. 1993;188(3):817-20.

8. Desai SR, Wells AU, Rubens MB, Evans TW, Hansell DM. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up. *Radiology*. 1999;210(1):29-35.
9. Bonaccorsi A, Cancellieri A, Chilosi M, Trisolini R, Boaron M, Crimi N, et al. Acute interstitial pneumonia: report of a series. *Eur Respir J*. 2003;21(1):187-91.
10. Popper HH. Which biopsies in diffuse infiltrative lung diseases and when are these necessary? *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56(5):446-52.
11. Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Takeuchi N, Kohno N, Arisawa J, et al. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(2):333-8.
12. Parambil JG, Myers JL, Aubry MC, Ryu JH. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest*. 2007;132(1):50-7.
13. Mukhopadhyay S, Parambil JG. Acute interstitial pneumonia (AIP): relationship to Hamman-Rich syndrome, diffuse alveolar damage (DAD), and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(5):476-85.
14. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):1004-14.
15. Suh GY, Kang EH, Chung MP, Lee KS, Han J, Kitaichi M, et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest*. 2006;129(3):753-61.
16. Robinson DS, Geddes DM, Hansell DM, Shee CD, Corbishley C, Murday A, et al. Partial resolution of acute interstitial pneumonia in native lung after single lung transplantation. *Thorax*. 1996;51(11):1158-9; discussion 64-9.
17. Ogawa D, Hashimoto H, Wada J, Ueno A, Yamasaki Y, Yamamura M, et al. Successful use of cyclosporin A for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1422-4.
18. Avnon LS, Pikovsky O, Sion-Vardy N, Almog Y. Acute interstitial pneumonia-Hamman-Rich syndrome: clinical characteristics and diagnostic and therapeutic considerations. *Anesth Analg*. 2009;108(1):232-7.
19. Quefatieh A, Stone CH, DiGiovine B, Toews GB, Hyzy RC. Low hospital mortality in patients with acute interstitial pneumonia. *Chest*. 2003;124(2):554-9.

핵심질문과 근거표

1. IPF 치료

1) PICO: IPF 환자에서 Nintedanib은 대조군에 비해 폐기능(FVC)의 감소를 늦출 수 있는가?

(1) IPF Nintedanib treatment 문헌검색식

MEDLINE

1. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh] 1768
2. Idiopathic[tiab] AND ("Pulmonary Fibrosis"[tiab] OR "Pulmonary Fibroses"[tiab]) 5377
3. ("Fibrosing Alveolitis"[tiab] OR "Fibrosing Alveolitides"[tiab]) AND (Cryptogenic[tiab] OR Idiopathic[tiab]) 401
4. Interstitial[tiab] AND (Pneumonitis[tiab] OR Pneumonitides[tiab] OR Pneumonia[tiab] OR Pneumonias[tiab]) AND Usual[tiab] 1115
5. 1-4/OR 6559
6. nintedanib[tiab] OR "BIBF 1120"[tiab] OR "BIBF1120"[tiab] OR "BIBF-1120"[tiab] 246
7. "nintedanib" [Supplementary Concept] 126
8. 6 OR 7 272
9. 5 AND 8 117
10. 9 NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh])) 117

EMBASE

1. 'fibrosing alveolitis'/exp 14756
2. idiopathic:ab,ti AND ('pulmonary fibrosis':ab,ti OR 'pulmonary fibroses':ab,ti) 8681
3. 'fibrosing alveolitis':ab,ti OR 'fibrosing alveolitides':ab,ti AND (cryptogenic:ab,ti OR idiopathic:ab,ti) 467
4. Interstitial:ab,ti AND (Pneumonitis:ab,ti OR Pneumonitides:ab,ti OR Pneumonia:ab,ti OR Pneumonias:ab,ti) AND Usual:ab,ti 1633
5. 1-4/OR 18558
6. nintedanib:ab,ti OR "BIBF 1120":ab,ti OR "BIBF1120":ab,ti OR "BIBF-1120":ab,ti 491

7. 'nintedanib'/exp 1107

8. 6 OR 7 1142

9. 5 AND 8 360

10. 9 NOT ('human cell'/de OR 'mouse model'/de OR 'nonhuman'/de) 268

Cochrane

1. MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees 62

2. Idiopathic AND ("Pulmonary Fibrosis" OR "Pulmonary Fibroses"):ti,ab,kw 360

3. ("Fibrosing Alveolitis" OR "Fibrosing Alveolitides") AND (Cryptogenic OR Idiopathic) :ti,ab,kw 116

4. (Interstitial AND (Pneumonitis OR Pneumonitides OR Pneumonia OR Pneumonias) AND Usual):ti,ab,kw
20

5. 1-4/OR 379

6. nintedanib OR "BIBF 1120" OR "BIBF1120" OR "BIBF-1120":ti,ab,kw 90

7. 5 AND 6 24

8. 7/Trials 22

KoreaMed

1. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[ALL] OR "Idiopathic Pulmonary Fibroses"[ALL] OR "Cryptogenic Fibrosing Alveolitis"[ALL] OR "Cryptogenic Fibrosing Alveolitides"[ALL] OR "Idiopathic Fibrosing Alveolitis"[ALL] OR "Idiopathic Fibrosing Alveolitides"[ALL] OR "Usual Interstitial Pneumonitis"[ALL] OR "Usual Interstitial Pneumonitides"[ALL] OR "Usual Interstitial Pneumonia"[ALL] OR "Usual Interstitial Pneumonias"[ALL] 123

2. "nintedanib"[ALL] OR "BIBF 1120"[ALL] OR "BIBF1120"[ALL] OR "BIBF-1120"[ALL] 0

3. 1 AND 2 0

MEDLINE 117

EMBASE 268

COCHRANE 22

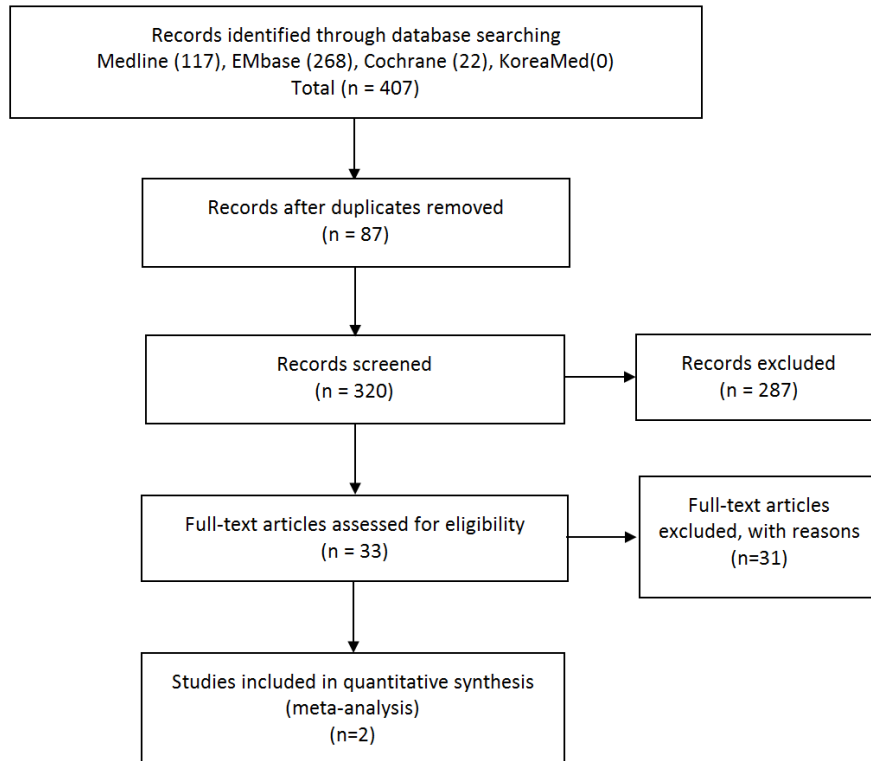
KOREAMED 0

전체 407

중복 87

최종 320

(2) IPF 폐이식 문헌 검색 결과 도표



(3) IPF nintedanib 근거표 및 Risk of bias

Title	Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis (TOMORROW)	
Year	2011	
Author	Luca Richeldi, Ulrich Costabel, Moises Selman, Dong Soon Kim, David M Hansell et al.	
Study design	Phase 2, randomized controlled, multicenter prospective study for 52 weeks	
Participants	Placebo	BIBF 1120 (150mg, twice daily)
Total no. of randomization	85	85
Age	64.8 ± 8.6	65.4 ± 8.6
Median FVC (% pred)	77.6	78.1
Median DLco (mmol/min/kPa)	3.7	3.5
Outcomes		
Annual FVC decline rate (L/year) (mean, 95% CI)	-0.19 (-0.26 to -0.12)	-0.06 (-0.14 to 0.02)
Number of patients who had a decrease in FVC of more than 10% or more than 200 mL (number, %)	37 (44)	20 (23.8)
Incidence of acute exacerbation per 12 Mo (number per 100 patient-years)	15.7	2.4
SGRQ score (mean, SE)	5.46 (1.73)	-0.66 (1.71)
Serious adverse effects (number, %)	26 (30.6)	23 (27.1)

Title	Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis (INPULSIS)
Year	2014
Author	Luca Richeldi, Ronaldo M. du Bois, Ganesh Raghu, Arata Azuma, Kevin K. Brown et al.
Study design	Phase 3, two replicated, 52-week, randomized double blind trials (INPULSIS-1 and INPULSIS-2)

Title	Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis (INPULSIS)	
INPULSIS-1 trial		
Participants	Placebo	Nintedanib (150mg, twice daily)
Total no. of randomization	204	309
Age	66.9 ± 8.2	66.9 ± 8.4
Median FVC (% pred)	80.5 ± 17.3	79.5 ± 17.0
Median DLco (% pred)	47.5 ± 11.7	47.8 ± 12.3
Outcomes		
Mean annual FVC decline rate (ml/year)	-239.9	-114.7
	difference: 125.3 (95% CI: 77.7 to 172.8)	
Number of patients who had a decrease in FVC of more than 10% or more than 200 mL (number, %)	89 (29.4)	88 (43.1)
Incidence of acute exacerbation per 12 Mo (number, %)	11 (5.4)	19 (6.1)
Mean change in total SGRQ score from baseline	4.34	4.39
	difference: -0.05 (95% CI: -2.50 to 2.40)	
Serious adverse effects (number, %)	55 (27)	96 (31.1)
INPULSIS-2 trial		
Participants	Placebo	Nintedanib (150mg, twice daily)
Total no. of randomization	219	329
Age	67.1 ± 7.5	66.4 ± 7.9
Median FVC (% pred)	78.1 ± 19.0	80.8 ± 18.1
Median DLCO (% pred)	46.4 ± 14.8	81.8 ± 6.3
Outcomes		
Mean annual FVC decline rate (ml/year)	-113.6	-207.3
	difference: 93.7 (95% CI: 44.8 to 142.7)	
Number of patients who had a decrease in FVC of more than 10% or more than 200 mL (number, %)	98 (30.4)	79 (46.1)
Incidence of acute exacerbation per 12 Mo (number, %)	12 (3.6)	21 (9.6)
Mean change in total SGRQ score from baseline	5.48	2.8
	difference: -2.69 (95% CI: -4.95 to -0.43)	
Serious adverse effects (number, %)	72 (32.9)	98 (29.8)

Risk of bias in studies

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
IMPULSIS-1	+	+	+	+	+		+
IMPULSIS-2	+	+	+	+	+		+
TOMORROW	+	+	+	+	+		

(4) IPF nintedanib메타분석

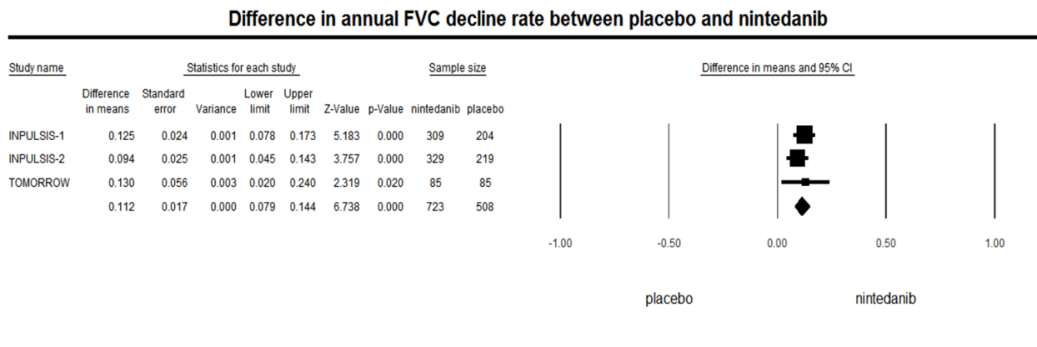
Analyst(s): 김이형, 송진우, 김현정(고려의대)

Date: 2017년 4월 2일

Question: Difference in annual FVC decline rate between nintedanib and placebo groups

Setting: Randomized prospective studies

Bibliography: Luca Richeldi, et al. (2011). "Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis" N Engl J Med 365(12): 1079-1087. Luca Richeldi et al. (2014). "Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis" N Engl J Med 370(22): 2071-2082



(5) IPF환자에서 nintedanib 치료 효과 분석

PICO: IPF 환자에서 Nintedanib은 대조군에 비해 폐기능(FVC)의 감소를 늦출 수 있는가?

결론: 전체 문헌 검색 중 nintedanib치료군과 위약군 사이의 폐기능(FVC)에 대한 효과를 전향적으로 분석한 연구는 2개의 문헌에서 총 3개였으며, 메타 분석의 결과 nintedanib은 placebo에 비해 유의하게 폐기능(FVC)의 감소 속도를 늦출 수 있다.

2) PICO. IPF 환자에서 Pirfenidone은 대조군에 비해 폐기능(FVC)의 감소를 늦출 수 있는가?

(1) IPF Pirfenidone treatment 문헌 검색식

MEDLINE

1. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh] 1768
2. Idiopathic[tiab] AND ("Pulmonary Fibrosis"[tiab] OR "Pulmonary Fibroses"[tiab]) 5377
3. ("Fibrosing Alveolitis"[tiab] OR "Fibrosing Alveolitides"[tiab]) AND (Cryptogenic[tiab] OR Idiopathic[tiab]) 401
4. Interstitial[tiab] AND (Pneumonitis[tiab] OR Pneumonitides[tiab] OR Pneumonia[tiab] OR Pneumonias[tiab]) AND Usual[tiab] 1115
5. 1-4/OR 6559
6. ("pirfenidone" [Supplementary Concept] OR "5-carboxy-pirfenidone" [Supplementary Concept] 378
7. pirfenidone[tiab] OR "5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone"[tiab] 529
8. 6 OR 7 593
9. 8 AND 5 296
10. 9 NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh])) 286

EMBASE

1. 'fibrosing alveolitis'/exp 14756
2. idiopathic:ab,ti AND ('pulmonary fibrosis':ab,ti OR 'pulmonary fibroses':ab,ti) 8681
3. 'fibrosing alveolitis':ab,ti OR 'fibrosing alveolitides':ab,ti AND (cryptogenic:ab,ti OR idiopathic:ab,ti) 467
4. Interstitial:ab,ti AND (Pneumonitis:ab,ti OR Pneumonitides:ab,ti OR Pneumonia:ab,ti OR Pneumonias:ab,ti) AND Usual:ab,ti 1633
5. 1-4/OR 18558
6. 'pirfenidone'/exp 1739
7. pirfenidone:ab,ti OR "5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone":ab,ti 916
8. 6 OR 7 1775
9. 8 AND 5 972
10. 9 NOT ('animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'in vitro study'/de OR 'nonhuman'/de) 733

Cochrane

1. MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees 62
2. Idiopathic AND ("Pulmonary Fibrosis" OR "Pulmonary Fibroses"):ti,ab,kw 360
3. ("Fibrosing Alveolitis" OR "Fibrosing Alveolitides") AND (Cryptogenic OR Idiopathic) :ti,ab,kw 116
4. (Interstitial AND (Pneumonitis OR Pneumonitides OR Pneumonia OR Pneumonias) AND Usual):ti,ab,kw 20
5. 1-4/OR 379
6. pirfenidone[tiab] OR "5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone"[tiab] 95
7. 5 AND 6 75
8. 7/Trials 70

KoreaMed

1. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[ALL] OR "Idiopathic Pulmonary Fibroses"[ALL] OR "Cryptogenic Fibrosing Alveolitis"[ALL] OR "Cryptogenic Fibrosing Alveolitides"[ALL] OR "Idiopathic Fibrosing Alveolitis"[ALL] OR "Idiopathic Fibrosing Alveolitides"[ALL] OR "Usual Interstitial Pneumonitis"[ALL] OR "Usual Interstitial Pneumonitides"[ALL] OR "Usual Interstitial Pneumonia"[ALL] OR "Usual Interstitial Pneumonias"[ALL] 123
2. pirfenidone[ALL] OR "5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone"[ALL] 5
3. 1 AND 2 3

MEDLINE 286

EMBASE 733

COCHRANE 70

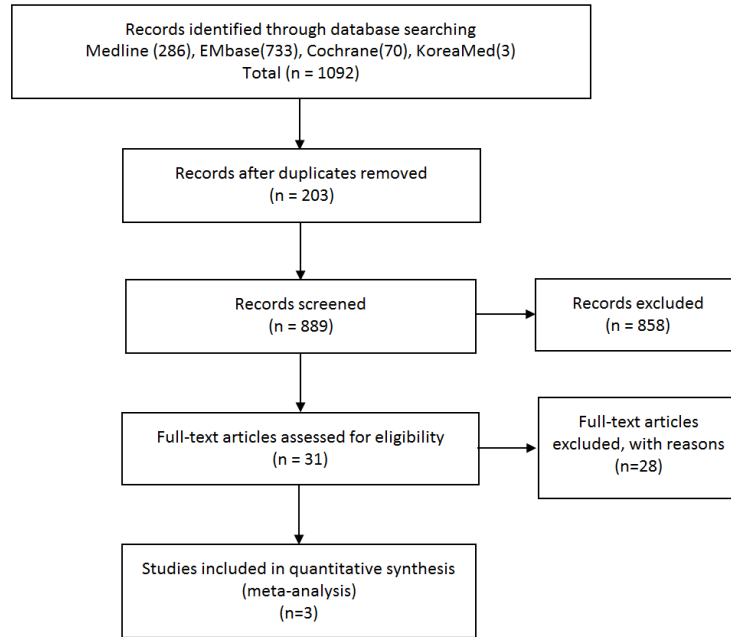
KOREAMED 3

전체 1092

중복 203

최종 889

(2) IPF Pirfenidone 문헌 검색 결과 도표



(3) IPF Pirfenidone 근거표 및 Risk of bias

Title	Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis ¹	
Year	2010	
Author	H. Taniguchi, M. Ebina, Y. Kondoh et al.	
Study design	Phase 3 randomized controlled, multicenter prospective study for 52 weeks	
Participants	Placebo	Pirfenidone 1800mg
Total no. of randomization	104	108
Age	64.7 ± 7.3	65.4 ± 6.2
Mean VC (% pred)	79.1	77.3
Mean DL _{CO} (% pred)	55.2	52.1
Outcomes		
Adjusted means of the changes in VC (L)	-0.16	-0.09
Number of patients who had a decrease in VC of more than 10% or more	54 (51.9)	37 (34.2)

Title	Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials ²	
Year	2011	
Author	Paul W Noble, Carlo Albera, Williamson Z Bradford et al.	
Study design	Phase 3, two replicated, 72-week, randomized double blind trials (CAPACITY 004 and CAPACITY 006)	
CAPACITY-1 (004) trial		
Participants	Placebo	Pirfenidone 2403mg
Total no. of randomization	174	174
Age	66.3 ± 7.5	65.7 ± 8.2
Mean FVC (% pred)	76.2 ± 15.5	74.5 ± 14.5
Mean DLCO (% pred)	46.1 ± 10.2	46.4 ± 9.5
Outcomes		
Mean FVC change at 72 week (%)	-12.4	-8.0
	difference: 4.4 (95% CI: 0.7 to 9.1)	
Number of patients who had a decrease in FVC of more than 10%	60 (35)	35 (20)
CAPACITY-2 (006) trial		
Participants	Placebo	Pirfenidone 2403mg
Total no. of randomization	173	171
Age	67.0 ± 7.8	66.8 ± 7.9
Mean FVC (% pred)	73.1 ± 14.2	74.9 ± 13.2
Mean DLCO (% pred)	47.4 ± 9.2	47.8 ± 9.8
Outcomes		
Mean FVC change at 72 week (%)	-9.6	-9.0
	difference: 0.6(95% CI: -3.5 to 4.7)	
Number of patients who had a decrease in FVC of more than 10%	46 (27)	39 (23)

Title	A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (ASCEND) ³	
Year	2014	
Author	Talmadge E. King, Jr, Williamson Z. Bradford, Socorro Castro-Bernardini et al.	
Study design	Phase 3, 52-week, randomized double blind trials (ASCEND)	
Participants	Placebo	Pirfenidone 2403mg
Total no. of randomization	277	278
Age	67.8 ± 7.3	68.4 ± 6.7
Median FVC (% pred)	68.6 ± 10.9	67.8 ± 11.2
Median DLco (% pred)	44.2 ± 12.5	43.7 ± 10.5
Outcomes		
FVC decline at 52 week (ml)	-280	-164
		difference: 116
Number of patients who had a decrease in FVC of more than 10% *	88 (31.8)	46 (16.5)

* FVC >10% decline or death

Risk of bias in studies

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ASCEND 2014	+	+	+	+	+	?	?
CAPACITY 2011 (1)	+	+	+	+	+	+	?
CAPACITY 2011 (2)	+	+	+	+	+	?	?
JAPAN(2)	+	+	+	+	+	-	?

(4) IPF pirfenidone 메타분석

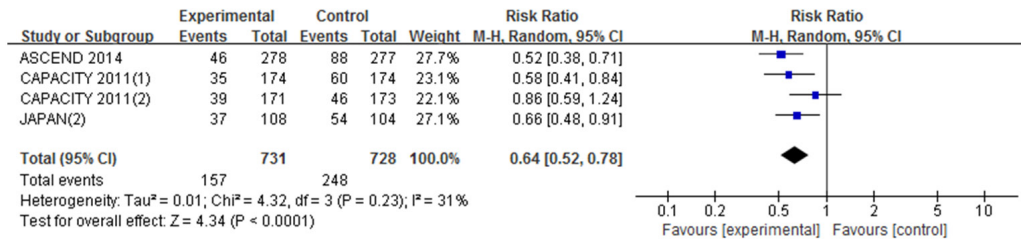
Analyst(s): 박종선, 이상훈, 김현정(고려의대)

Date: 2017년 3월 2일

Question: Patients with reduction in mean VC or FVC of > 10% (n)

Setting: Randomized prospective studies

Bibliography: H. Taniguchi et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010; 35: 821-829, Paul W Noble et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011; 377: 1760-1769, Talmadge E. King, Jr et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis fibrosis. N Engl J Med 2014;370:2083-2092



pirfenidone for FVC decline

Patient or population: patients with IPF
Settings: prospective randomized study
Intervention: pirfenidone

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Pirfenidone				
patients with reduction in mean FVC of > 10% (n)	Study population		RR 0.64 (0.52 to 0.78)	1459 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	341 per 1000	218 per 1000 (177 to 266)				
	Moderate					

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ I² = 77%

(5) IPF환자에서 pirfenidone치료 효과 분석

PICO: IPF 환자에서 pirfenidone은 대조군에 비해 폐기능(FVC)의 감소를 늦출 수 있는가?

결론: 전체 문헌 검색 중 pirfenidone치료군과 위약군 사이의 폐기능(FVC 또는 VC)에 대한 효과를 전향적으로 분석한 연구는 3개의 문헌에서 총 4개였으며, 메타 분석의 결과 pirfenidone은 placebo에 비해 유의하게 폐기능(FVC 10%이상) 감소되는 환자의 비율을 감소시켜 폐기능 감소를 늦출 수 있다.

참고문헌

1. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. The European respiratory journal 2010;35:821-9.
2. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011;377:1760-9.
3. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. The New England journal of medicine 2014;370:2083-92.

3) PICO. IPF 환자에서 폐이식은 대조군(폐이식 받은 않은 군)에 비해 생존율을 증가시키는가?

(1) IPF 폐이식 문헌검색식

MEDLINE

1. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh] 1768
2. Idiopathic[tiab] AND ("Pulmonary Fibrosis"[tiab] OR "Pulmonary Fibroses"[tiab]) 5377
3. ("Fibrosing Alveolitis"[tiab] OR "Fibrosing Alveolitides"[tiab]) AND (Cryptogenic[tiab] OR Idiopathic[tiab]) 401
4. Interstitial[tiab] AND (Pneumonitis[tiab] OR Pneumonitides[tiab] OR Pneumonia[tiab] OR Pneumonias[tiab]) AND Usual[tiab] 1115
5. 1-4/OR 6559
6. "Lung Transplantation"[Mesh] 13328
7. (Grafting[tiab] OR Graftings[tiab] OR Graft[tiab] OR Transplantation[tiab] OR Grafts[tiab] OR Transplantations[tiab] OR Transplants[tiab] OR Transplant[tiab]) AND (Lung[tiab] OR Pulmonary[tiab]) 32980
8. 6 OR 7 35572
9. 5 AND 8 665
10. 9 NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh])) 656

EMBASE

1. 'fibrosing alveolitis'/exp 14756
2. idiopathic:ab,ti AND ('pulmonary fibrosis':ab,ti OR 'pulmonary fibroses':ab,ti) 8681
3. 'fibrosing alveolitis':ab,ti OR 'fibrosing alveolitides':ab,ti AND (cryptogenic:ab,ti OR idiopathic:ab,ti) 467
4. Interstitial:ab,ti AND (Pneumonitis:ab,ti OR Pneumonitides:ab,ti OR Pneumonia:ab,ti OR Pneumonias:ab,ti) AND Usual:ab,ti 1633
5. 1-4/OR 18558
6. 'lung transplantation'/exp
7. (Grafting:ab,ti OR Graftings:ab,ti OR Graft:ab,ti OR Transplantation:ab,ti OR Grafts:ab,ti OR Transplantations:ab,ti OR Transplants:ab,ti OR Transplant:ab,ti) AND (Lung:ab,ti OR Pulmonary:ab,ti) 51476

8. 6 OR 7 61372

9. 5 AND 8 1816

10. 9 NOT ('animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'human cell'/de OR 'in vitro study'/de OR 'nonhuman'/de) 1614

Cochrane

1. MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees 62

2. Idiopathic AND ("Pulmonary Fibrosis" OR "Pulmonary Fibroses"):ti,ab,kw 360

3. ("Fibrosing Alveolitis" OR "Fibrosing Alveolitides") AND (Cryptogenic OR Idiopathic) :ti,ab,kw 116

4. (Interstitial AND (Pneumonitis OR Pneumonitides OR Pneumonia OR Pneumonias) AND Usual):ti,ab,kw 20

5. 1-4/OR 379

6. MeSH descriptor: [Lung Transplantation] explode all trees 219

7. (Grafting OR Graftings OR Graft OR Transplantation OR Grafts OR Transplantations OR Transplants OR Transplant) AND (Lung OR Pulmonary):ti,ab,kw 1952

8. 6 AND 7 1952

9. 5 AND 8 22

10. 9/Trials 21

KoreaMed

1. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[ALL] OR "Idiopathic Pulmonary Fibroses"[ALL] OR "Cryptogenic Fibrosing Alveolitis"[ALL] OR "Cryptogenic Fibrosing Alveolitides"[ALL] OR "Idiopathic Fibrosing Alveolitis"[ALL] OR "Idiopathic Fibrosing Alveolitides"[ALL] OR "Usual Interstitial Pneumonitis"[ALL] OR "Usual Interstitial Pneumonitides"[ALL] OR "Usual Interstitial Pneumonia"[ALL] OR "Usual Interstitial Pneumonias"[ALL] 123

2. "Lung Transplantation"[ALL] OR "Lung Grafting"[ALL] OR "Lung Graftings"[ALL] OR "Lung Graft"[ALL] OR "Lung Transplantation"[ALL] OR "Lung Grafts"[ALL] OR "Lung Transplantations"[ALL] OR "Lung Transplants"[ALL] OR "Lung Transplant"[ALL] OR "Pulmonary Transplantation"[ALL] OR "Pulmonary Grafting"[ALL] OR "Pulmonary Graftings"[ALL] OR "Pulmonary Graft"[ALL] OR "Pulmonary Transplantation"[ALL] OR "Pulmonary Grafts"[ALL] OR "Pulmonary Transplantations"[ALL] OR "Pulmonary Transplants"[ALL] OR "Pulmonary Transplant"[ALL] 130

3. 1 AND 2 7

MEDLINE 656

EMBASE 1614

COCHRANE 21

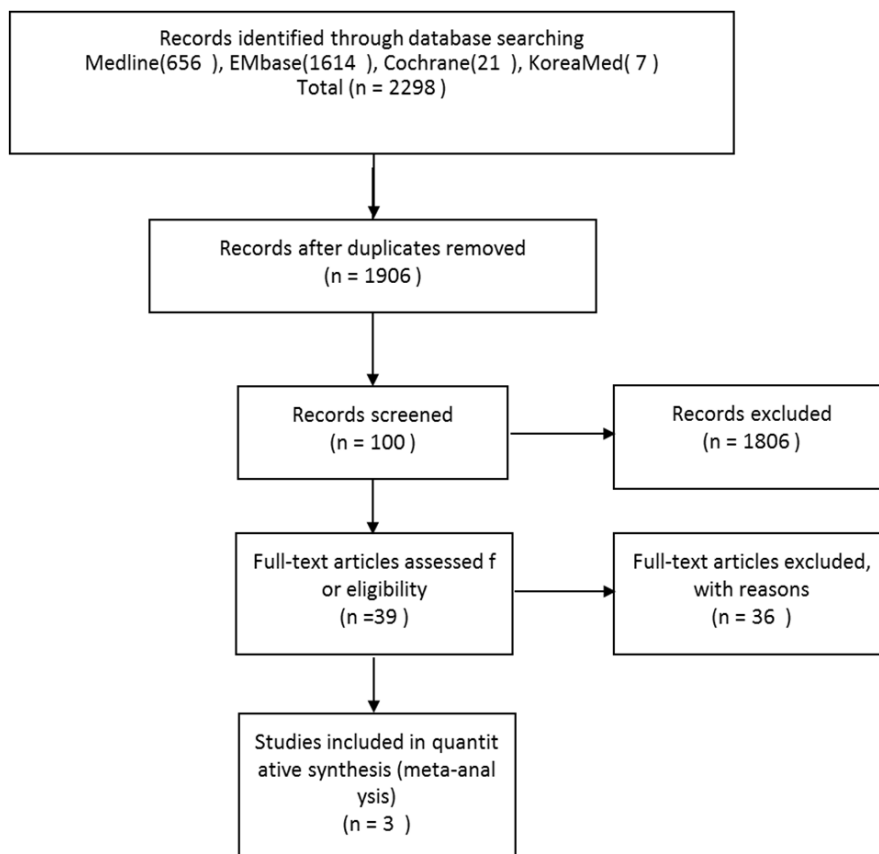
KOREAMED 7

전체 2298

중복 392

최종 1906

(2) IPF 폐이식 문헌 검색 결과 도표



(3) IPF 폐이식 근거표

Title	Lung transplantation(LTx) and survival in idiopathic pulmonary fibrosis—an IRISH perspective		
Year	2013		
Author	P Riddell, I Lawrie, S Winward, K Redmond, JJ Egan;		
Participants	description as stated in report		location in text
	receive a transplant	not receive a transplant	
Total no. randomised	30	20	
Outcome			
Survival			
at 6mo	96.6%	75.0%	
at 12mo	90.1%	30.0%	
at 18mo	78.9%	15.0%	

Title	Outcomes of patients with interstitial lung disease referred for lung transplant assessment		
Year	2006		
Author	A. Reed,1 G. I. Snell,1 C. McLean2 and T. J. Williams		
PMID			
Participants	description as stated in report		location in text
	Survived till transplantation	Died on waiting list	
Total no. randomised	18	16	
Outcome			
FEV ₁ (L)	1.8 ± 0.6	1.8 ± 0.6	
FVC (L)	2.2 ± 0.8	2.1 ± 0.7	
FEV ₁ /FVC (%)	83.2 ± 11.0	85.8 ± 5.8	
DL _{CO} (%)	25.4 ± 14.5	22.7 ± 14.0	

Title	Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis	
Year	2003	
Author	Thabut, G., et al	
Participants	description as stated in report	
	Patients who received transplants n = 28	Patients who did not receive transplants n = 16
Age (yr)	49.3 (41.3–55.6)	52.9 (48.3–60.3)
Male/female	20 (71.4%)	11 (68.8%)
Height (cm)	174.0 (163.0–178.0)	168.5 (162.0–172.0)
Weight (kg)	76.0 (64.0–84.0)	63.5 (54.0–75.0)
Body mass index	25.7 (22.9–27.4)	23.7 (20.0–25.1)
Corticosteroid therapy (mg)	18.0 (10.0–20.0)	22.5 (4.5–45.0)
Corticosteroid therapy (n)	25 (89.3%)	13 (81.3%)
Pulmonary function		
FVC, L	1500 (1030–1750)	1160 (910–1500)
FVC, %	35.5 (29.0–42.0)	34.5 (26.0–41.0)
TLC, L*	3110 (2580–3340)	2340 (2010–3130)
TLC, %	48.0 (43.0–55.0)	43.5 (35.0–53.0)
Gas exchange§		
PaO ₂ , mm Hg	45.0 (38.0–51.0)	51.0 (34.0–54.5)
PaCO ₂ , mm Hg	45.0 (41.0–50.0)	44.0 (41.0–48.5)
Patients with hypercapnia	16 (57.1%)	12 (75.0%)
Cardiac assessment		
Left ventricle ejection fraction %	58.0 (53.0–71.0)	61.0 (58.0–69.0)
Right heart catheterization		
PA systolic	41.0 (36.0–55.0)	40.0 (34.0–42.0)
PA diastolic	20.0 (15.0–25.0)	20.0 (17.0–24.0)
PA mean	28.0 (25.0–35.0)	28.0 (23.0–31.0)
Wedge	10.0 (7.0–14.0)	11.0 (8.0–16.0)
Cardiac index	3.2 (2.8–3.7)	2.8 (2.7–3.0)

Title	Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis	
Exercise tolerance		
6-minute walk, m	184 (150-270)	145 (125-258)
Median survival, days		136(69-307)
Median waiting time, days	51 (19-98)	
	Hazard ratio for mortality	95%CI
TLC (mL)	0.99	0.99-1.01
6-minute walk (m), by 50 m increase	0.75	0.61-0.93
Transplantation status	0.25	0.08-0.86
Death	12	
Causes of death	6	
Sepsis	4	
Chronic rejection	1	
Carcinoma	1	
Primary graft failure		
Survival after LTx		
at day 30,	93.0%	
at 1 year,	79.4%	11.1%
2 years,	63.5%	
5 years	39.0%	

Study	Study design	Selection of study group (max=4stars)	Comparability of groups (max=2 stars)	Ascertainment of outcome (mas=3stars)
Reed, A., et al. (2006)	retrospective	***	**	**
Riddell, P., et al. (2013)	retrospective		*	*
Thabut, G., et al. (2003).	retrospective	***	**	***

(4) IPF 폐이식 메타분석

Analyst(s): 박무석, 박진경, 김현정(계명대), 김현정(고려대)

Date: 2017년 3월 2일

Question: Which one is better survival benefit? Lung transplantation compared to observation for IPF

Setting: retrospective

Bibliography: Reed, A., et al. (2006). "Outcomes of patients with interstitial lung disease referred for lung transplant assessment." Intern Med J 36(7): 423-430. Riddell, P., et al. (2013). "Lung transplantation and survival in idiopathic pulmonary fibrosis-an Irish perspective." Thorax 68: A168. Thabut, G., et al. (2003). "Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis." J Thorac Cardiovasc Surg 126(2): 469-475.

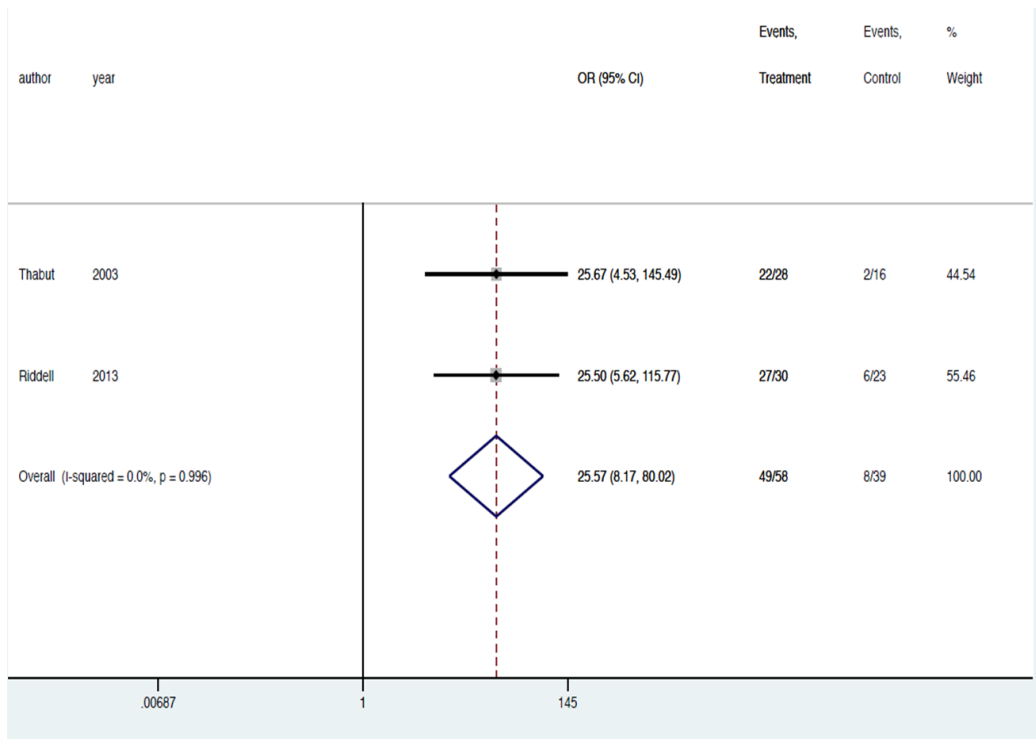
Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lung transplantation	observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1year survival rate (assessed with: New-Castle Ottawa)												
2	observational studies	serious ^a					49/58 (84.5%)	8/39 (20.5%)	OR 25.6 (8.17 to 80.0)	0 fewer per 0 fewer (from 0 fewer to 0 fewer)	-	IMPOR TANT

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

a. selection of study group (3), comparability of groups (2),ascertainment of outcome (2)

참고문헌

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lung transplantation	observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1year survival rate (assessed with: New-Castle Ottawa)												
2	observational studies	serious *					49/58 (84.5%)	8/39 (20.5%)	OR 25.60 (8.17 to 80.00)	0 fewer per - (from 0 fewer to 0 fewer)	-	IMPORTANT



(5) IPF환자에서 폐이식의 생존율 향상 결론

PICO: IPF 환자에서 폐이식은 대조군(폐이식 받지 않은 군)에 비해 생존율을 증가시키는가?

결론: 전체 문헌 검색 중 폐이식군과 폐이식을 진행하지 IPF군 간의 생존율 비교 분석 논문은 3개 이었고, 이중 2개의 문헌에서 메타 분석이 가능하였으며, IPF 환자에서 폐이식은 생존율을 25배 향상시킨다. 그러나, 2개의 논문이 폐이식 대기자 코호트 연구이고, 환자-대조군 무작위 연구가 불가능한 영역으로, 이 두 논문으로 결론을 내리기는 어려우나, IPF 환자에서 폐이식은 도움이 될 것으로 예측된다.

2. Idiopathic NSIP 치료

1) PICO 1. 특발성 NSIP에서 스테로이드 치료가 효과가 있는가?

Analyst(s): 박소영, 강지영, 김용현, 제갈양진, 김현정(고려의대)

Date: 2016년 7월 27일

(1) 문헌 검색식

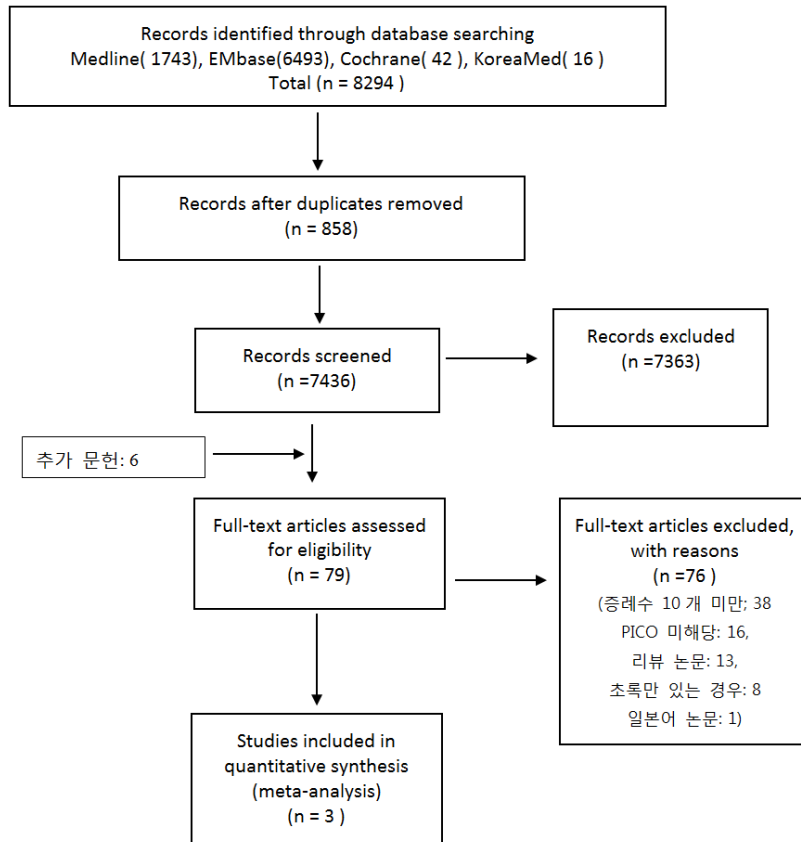
-
- MEDLINE 1. 2. ("Lung Diseases, Interstitial"[Mesh:NoExp]) OR "Idiopathic Interstitial Pneumonias"[Mesh] 9569
3. ("non-specific interstitial"[tiab] OR "nonspecific interstitial"[tiab] OR nonspecific[tiab]) AND (lung[tiab] OR Pulmonary[tiab] OR "pneumonia"[tiab] OR "Pneumonias"[tiab] OR "Pneumonitides"[tiab] OR "Pneumonitis"[tiab]) 6029
4. 1 OR 2 14853
5. (((("Steroids"[Mesh:NoExp]) OR "Pregnenediones"[Mesh]) OR "Immunosuppressive Agents"[Mesh:NoExp]) OR "Rituximab"[Mesh] 293208
6. "Rituximab"[Mesh] OR "Mycophenolic Acid"[Mesh] OR "Immunosuppressive Agents"[Mesh] OR "Dexamethasone"[Mesh] OR "Triamcinolone"[Mesh] OR "Prednisone"[Mesh] OR "Prednisolone"[Mesh:NoExp] OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR "deflazacort"[Supplementary Concept] OR "Pregnenediones"[Mesh:NoExp] OR "Hydrocortisone"[Mesh:NoExp] 271032
7. deflazacort[tiab] OR steroid[tiab] OR Pregnenediones[tiab] OR Hydrocortisone[tiab] OR steroids[tiab] OR Prednisolone[tiab] OR Prednisone[tiab] OR Methylprednisolone[tiab] OR Dexamethasone[tiab] OR Triamcinolone[tiab] OR immunosuppression[tiab] OR Rituximab[tiab] OR "mycophenolic acid"[tiab] OR mycophenolate[tiab] OR "Immunosuppressive Agents"[tiab] OR Immunosuppressants[tiab] OR "cytotoxic agents"[tiab] 346493
8. Cyclophosphamide[MeSH Term] OR Azathioprine[MeSH Term] OR Cyclophosphamide[MeSH Term] OR "cyclosporin G"[Supplementary Concept] OR Cyclosporine[MeSH Term] OR Cyclosporins[MeSH Term] OR deflazacort[Supplementary Concept] OR "mycophenolate mofetil"[Supplementary Concept] OR Methotrexate[MeSH Term] OR Sirolimus[MeSH Term] OR Tacrolimus[MeSH Term] 144338
2. Cyclophosphamide[tiab] OR Azathioprine[tiab] OR Cyclophosphamide[tiab] OR "cyclosporin G"[tiab] OR Cyclosporine[tiab] OR Cyclosporins[tiab] OR deflazacort[tiab] OR "mycophenolate mofetil"[tiab] OR Methotrexate[tiab] OR Sirolimus[tiab] OR Tacrolimus[tiab] 121513
10. 4-8/OR 690444
11. 3 AND 9 2152
12. 10 NOT("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 1743
-

-
- EMBASE 1. 2. 'interstitial lung disease'/de OR 'interstitial pneumonia'/exp 24114
 3. ('non-specific interstitial':ab,ti OR 'nonspecific interstitial':ab,ti OR nonspecific:ab,ti) AND (lung:ab,ti OR pulmonary:ab,ti OR 'pneumonia':ab,ti OR 'pneumonias':ab,ti OR 'pneumonitides':ab,ti OR 'pneumonitis':ab,ti) 8220
 4. 1 OR 2 30819
 5. deflazacort:ab,ti OR steroid:ab,ti OR pregnenediones:ab,ti OR hydrocortisone:ab,ti OR steroids:ab,ti OR prednisolone:ab,ti OR prednisone:ab,ti OR methylprednisolone:ab,ti OR dexamethasone:ab,ti OR triamcinolone:ab,ti OR immunosuppression:ab,ti OR rituximab:ab,ti OR 'mycophenolic acid':ab,ti OR mycophenolate:ab,ti OR 'immunosuppressive agents':ab,ti OR immunosuppressants:ab,ti OR 'cytotoxic agents':ab,ti 458134
 6. azathioprine:ab,ti OR cyclophosphamide:ab,ti OR 'cyclosporin g':ab,ti OR cyclosporine:ab,ti OR cyclosporins:ab,ti OR deflazacort:ab,ti OR 'mycophenolate mofetil':ab,ti OR methotrexate:ab,ti OR sirolimus:ab,ti OR tacrolimus:ab,ti 175221
 7. 'steroid'/de OR 'pregnane derivative'/exp OR 'immunosuppressive agent'/de OR 'rituximab'/exp OR 'mycophenolic acid'/exp OR 'dexamethasone'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'prednisolone'/exp OR 'methylprednisolone'/exp OR 'deflazacort'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'cyclophosphamide'/exp OR 'azathioprine'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'cyclosporin A'/exp OR 'cyclosporin G'/exp OR 'cyclosporin derivative'/exp OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'methotrexate'/exp OR 'rapamycin'/exp OR 'tacrolimus'/exp 934804
 8. 4-6/OR 1115814
 9. 3 AND 7 8687
 10. 8 NOT ('animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'human cell'/de OR 'nonhuman'/de) 7869
 11. 9 NOT ('conference review'/it OR 'review'/it) 6493
-
- KOREAMED 1. 2. deflazacort[ALL] OR steroid[ALL] OR pregnenediones[ALL] OR hydrocortisone[ALL] OR steroids[ALL] OR prednisolone[ALL] OR prednisone[ALL] OR methylprednisolone[ALL] OR dexamethasone[ALL] OR triamcinolone[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR rituximab[ALL] OR "mycophenolic acid"[ALL] OR mycophenolate[ALL] OR "immunosuppressive agents"[ALL] OR immunosuppressants[ALL] OR "cytotoxic agents"[ALL] OR azathioprine[ALL] OR cyclophosphamide[ALL] OR cyclosporin[ALL] OR cyclosporine[ALL] OR cyclosporins[ALL] OR deflazacort[ALL] OR "mycophenolate mofetil"[ALL] OR methotrexate[ALL] OR sirolimus[ALL] OR tacrolimus[ALL] AND "nonspecific interstitial"[ALL] 15
 3. deflazacort[ALL] OR steroid[ALL] OR pregnenediones[ALL] OR hydrocortisone[ALL] OR steroids[ALL] OR prednisolone[ALL] OR prednisone[ALL] OR methylprednisolone[ALL] OR dexamethasone[ALL] OR triamcinolone[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR rituximab[ALL] OR "mycophenolic acid"[ALL] OR mycophenolate[ALL] OR "immunosuppressive agents"[ALL] OR immunosuppressants[ALL] OR "cytotoxic agents"[ALL] OR azathioprine[ALL] OR cyclophosphamide[ALL] OR cyclosporin[ALL] OR cyclosporine[ALL] OR cyclosporins[ALL] OR deflazacort[ALL] OR "mycophenolate mofetil"[ALL] OR methotrexate[ALL] OR sirolimus[ALL] OR tacrolimus[ALL] AND "non specific interstitial"[ALL] 2
-

KOREAMED	<p>4. deflazacort[ALL] OR steroid[ALL] OR pregnenediones[ALL] OR hydrocortisone[ALL] OR steroids[ALL] OR prednisolone[ALL] OR prednisone[ALL] OR methylprednisolone[ALL] OR dexamethasone[ALL] OR triamcinolone[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR rituximab[ALL] OR "mycophenolic acid"[ALL] OR mycophenolate[ALL] OR "immunosuppressive agents"[ALL] OR immunosuppressants[ALL] OR "cytotoxic agents"[ALL] OR azathioprine[ALL] OR cyclophosphamide[ALL] OR cyclosporin[ALL] OR cyclosporine[ALL] OR cyclosporins[ALL] OR deflazacort[ALL] OR "mycophenolate mofetil"[ALL] OR methotrexate[ALL] OR sirolimus[ALL] OR tacrolimus[ALL] AND "non-specific interstitial"[ALL] 2</p> <p>5. 1-3/OR 16</p>
COCHRANE	<p>1. MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] this term only 96</p> <p>2. MeSH descriptor: [Idiopathic Interstitial Pneumonias] explode all trees 67</p> <p>3. 1 OR 2 163</p> <p>4. ("non-specific interstitial" or "nonspecific interstitial" or nonspecific) and (lung or Pulmonary or "pneumonia" or "Pneumonias" or "Pneumonitides" or "Pneumonitis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 154</p> <p>5. 3 OR 4 310</p> <p>6. MeSH descriptor: [Steroids] this term only 707</p> <p>7. MeSH descriptor: [Pregnenediones] explode all trees 9696</p> <p>8. MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] this term only 4698</p> <p>9. MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees 363</p> <p>10. 6-9/OR 15222</p> <p>11. MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees 363</p> <p>12. MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees 850</p> <p>13. MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees 4764</p> <p>14. MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees 2604</p> <p>15. MeSH descriptor: [Triamcinolone] explode all trees 888</p> <p>16. MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees 2973</p> <p>17. MeSH descriptor: [Prednisolone] this term only 2016</p> <p>18. MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees 1710</p> <p>19. MeSH descriptor: [Pregnenediones] this term only 563</p> <p>20. MeSH descriptor: [Hydrocortisone] this term only 4864</p> <p>21. 11-20/OR 18527</p> <p>22. deflazacort or steroid or Pregnenediones or Hydrocortisone or steroids or Prednisolone or Prednisone or Methylprednisolone or Dexamethasone or Triamcinolone or immunosuppression or Rituximab or "mycophenolic acid" or mycophenolate or "Immunosuppressive Agents" or Immunosuppressants or "cytotoxic agents":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 41365</p> <p>23. MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees 4059</p> <p>24. MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees 1101</p> <p>25. MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees 4059</p> <p>26. MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees 2284</p> <p>27. MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees 2699</p> <p>28. MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees 3050</p>

COCHRANE	29. MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees 1308
	30. MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees 1281
	31. 23-30/OR 10862
	32. Cyclophosphamide or Azathioprine or Cyclophosphamide or "cyclosporin G" or Cyclosporine or Cyclosporins or deflazacort or "mycophenolate mofetil" or Methotrexate or Sirolimus or Tacrolimus:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 21354
	33. 10 OR 21 OR 22 OR 31 OR 32 56646
	34. 5 AND 33 51
	35. 34/TRIALS 42

(2) 문헌검색 결과 도표



(3) 근거표

Title	Treatment response and long term follow-up results of nonspecific interstitial pneumonia	
Reference	Korean Med Sci 2012	
Author	Ji Yeon Lee, et al.	
Study duration	Mar. 1995–July 2007	
Study Design	Retrospective analysis	
Sample size	35	
Age	52 (35–68)	
Sex	M:F (7:28)	
Inclusion criteria	Biopsy proven NSIP, include some non -idiopathic NSIP	
Intervention	Corticosteroid (median dose of initial prednisolone, 0.54 mg/kg/d)	
Outcome		
Survival, n(%) (FU duration)	32 (91.4%) 55.2 months (range 15.9–102.0 m)	
PFT, n(%) (Improvement (I))	24 (68.6%)	
FVC&DL _{co} >10% ↑ progression (P)	5 (14.3%)	
FVC&DL _{co} >10% ↓ Stable (S)	6 (17.1%)	
Risk of Bias		
Was the intervention independent of other changes?	high risk	
Was the shape of intervention effect prespecified?	low risk	
Was the intervention unlikely affect data collection?	high risk	
Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study?	low risk	
Were incomplete outcome data adequately addressed?	low risk	
Was the study free from selective outcome reporting?	unclear risk	
Was the study free from other risk of bias?	high risk	

Title	Nonspecific interstitial pneumonia: clinical associations and outcomes	
Reference	BMC Pulmonary Medicine 2014	
Author	WenBin Xu, et al.	
Study duration	Dec. 2002–Dec. 2011	
Study Design	Retrospective analysis	
Sample size	97(idiopathic NSIP 74)	
Age	48 ± 11	
Sex	M:F (27:70)	
Inclusion criteria	Not– mentioned	
Intervention	Prednisolone (0.5 mg/kg/day with gradual tapering)	
Outcome		
Survival, n(%)	57 (77.1%)	
FU duration (m)	54 ± 34 months (range 2–120)	
Relapse, n(%)	34 (45.9%)	
Risk of Bias		
Was the intervention independent of other changes?	high risk	
Was the shape of intervention effect prespecified?	low risk	
Was the intervention unlikely affect data collection?	high risk	
Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study?	low risk	
Were incomplete outcome data adequately addressed?	low risk	
Was the study free from selective outcome reporting?	unclear risk	
Was the study free from other risk of bias?	high risk	

Title	Steroid treatment based on the findings of transbronchial biopsy in idiopathic interstitial pneumonia	
Reference	Eur Respir J 2002	
Author	Watanabe K, et al.	
Study duration	1998-2001	
Study Design	Retrospective analysis	
Sample size	10 (cellular NSIP 3, fibrotic NSIP 7)	
Age	54.8 ± 3.5	
Sex	M:F (2:8)	
Inclusion criteria	Biopsy proven NSIP	
Intervention	Corticosteroid (mean dose of the first- one month- prednisolone 1865 mg)	
Outcome		
Survival, n(%)	9 (90%)	
FU duration(yr)	4.6 ± 3.64 (range 1.0-10.4)	
PFT (1yr)		
Δ VCincrease (%)	30.0 ± 11.7%	
Δ DL _{co} max (%)	16.5 ± 12.7	
Δ PaO ₂ max(mmHg)	20.2 ± 3.3	
Risk of Bias		
Was the intervention independent of other changes?	high risk	
Was the shape of intervention effect prespecified?	high risk	
Was the intervention unlikely affect data collection?	high risk	
Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study?	low risk	
Were incomplete outcome data adequately addressed?	low risk	
Was the study free from selective outcome reporting?	unclear risk	
Was the study free from other risk of bias?	high risk	

스테로이드 for NSIP

Patient or population: patients with NSIP

Settings:

Intervention: 스테로이드

Outcomes	Illustrative risk (95% CI)	comparative risks* Corresponding risk 스테로이드	Relative effect (95% CI)	No Participants (studies)	of Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Survival Follow-up: 10.4 years	0.16-	Study population	ranged	from 142	⊕⊖⊖⊖ very low ¹	
		Not estimable	77.1 to 91.4	(3 studies)		
		Moderate				
		Not estimable				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ No explanation was provided

(4) 특발성 NSIP에서 스테로이드 치료 효과 결론

PICO 1. 특발성 NSIP에서 스테로이드 치료가 효과가 있는가?

결론: 문헌 검색 결과 상기 PICO에 해당되는 연구들은 모두 후향적 관찰 조사이자 스테로이드 치료군만 조사한 단일 연구로 대조군과 그 효과를 비교한 논문은 없었고, 대상 환자수 역시 많지 않았다. 이러한 한계로 인해 메타 분석은 시행하지 못하였고, 스테로이드 치료의 효과에 대한 명확한 결론을 낼 수는 없었다. 하지만, 상기 논문의 문헌 고찰 결과 부분적으로 스테로이드 치료군에서 생존율 및 폐기능이 향상된 것으로 보여 특발성 NSIP 환자에서 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우 그 근거는 희박하지만 스테로이드 치료를 고려해 볼 수 있겠다.

2) PICO 2. 특발성 NSIP에서 스테로이드와 면역억제제 병합 요법이 스테로이드 단독 치료에 비해 효과가 있는가?

Analyst(s): 박소영, 강지영, 김용현, 제갈양진, 김현정(고려의대)

Date: 2016년 7월 27일

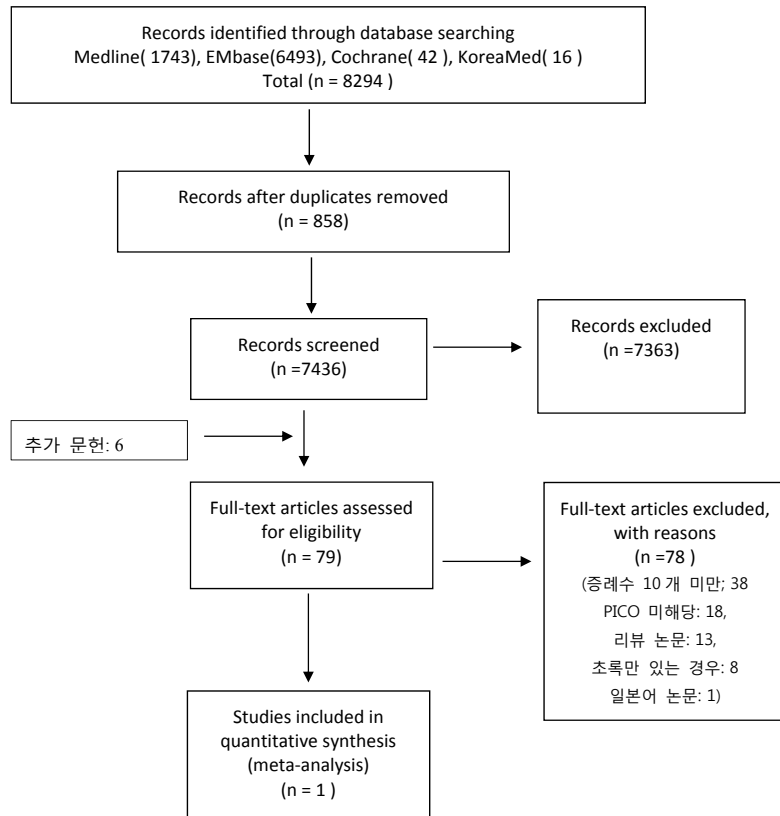
-
- MEDLINE 1. 2. ("Lung Diseases, Interstitial"[Mesh:NoExp]) OR "Idiopathic Interstitial Pneumonias"[Mesh] 9569
3. ("non-specific interstitial"[tiab] OR "nonspecific interstitial"[tiab] OR nonspecific[tiab]) AND (lung[tiab] OR Pulmonary[tiab] OR "pneumonia"[tiab] OR "Pneumonias"[tiab] OR "Pneumonitides"[tiab] OR "Pneumonitis"[tiab]) 6029
4. 1 OR 2 14853
5. (((("Steroids"[Mesh:NoExp]) OR "Pregnenediones"[Mesh]) OR "Immunosuppressive Agents"[Mesh:NoExp]) OR "Rituximab"[Mesh] 293208
6. "Rituximab"[Mesh] OR "Mycophenolic Acid"[Mesh] OR "Immunosuppressive Agents"[Mesh] OR "Dexamethasone"[Mesh] OR "Triamcinolone"[Mesh] OR "Prednisone"[Mesh] OR "Prednisolone"[Mesh:NoExp] OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR "deflazacort"[Supplementary Concept] OR "Pregnenediones"[Mesh:NoExp] OR "Hydrocortisone"[Mesh:NoExp] 271032
7. deflazacort[tiab] OR steroid[tiab] OR Pregnenediones[tiab] OR Hydrocortisone[tiab] OR steroids[tiab] OR Prednisolone[tiab] OR Prednisone[tiab] OR Methylprednisolone[tiab] OR Dexamethasone[tiab] OR Triamcinolone[tiab] OR immunosuppression[tiab] OR Rituximab[tiab] OR "mycophenolic acid"[tiab] OR mycophenolate[tiab] OR "Immunosuppressive Agents"[tiab] OR Immunosuppressants[tiab] OR "cytotoxic agents"[tiab] 346493
8. Cyclophosphamide[MeSH Term] OR Azathioprine[MeSH Term] OR Cyclophosphamide[MeSH Term] OR "cyclosporin G"[Supplementary Concept] OR Cyclosporine[MeSH Term] OR Cyclosporins[MeSH Term] OR deflazacort[Supplementary Concept] OR "mycophenolate mofetil"[Supplementary Concept] OR Methotrexate[MeSH Term] OR Sirolimus[MeSH Term] OR Tacrolimus[MeSH Term] 144338
9. Cyclophosphamide[tiab] OR Azathioprine[tiab] OR Cyclophosphamide[tiab] OR "cyclosporin G"[tiab] OR Cyclosporine[tiab] OR Cyclosporins[tiab] OR deflazacort[tiab] OR "mycophenolate mofetil"[tiab] OR Methotrexate[tiab] OR Sirolimus[tiab] OR Tacrolimus[tiab] 121513
10. 4-8/OR 690444
11. 3 AND 9 2152
12. 10 NOT("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 1743
-

-
- EMBASE 1. 2. 'interstitial lung disease'/de OR 'interstitial pneumonia'/exp 24114
 3. ('non-specific interstitial':ab,ti OR 'nonspecific interstitial':ab,ti OR nonspecific:ab,ti) AND (lung:ab,ti OR pulmonary:ab,ti OR 'pneumonia':ab,ti OR 'pneumonias':ab,ti OR 'pneumonitides':ab,ti OR 'pneumonitis':ab,ti) 8220
 4. 1 OR 2 30819
 5. deflazacort:ab,ti OR steroid:ab,ti OR pregnenediones:ab,ti OR hydrocortisone:ab,ti OR steroids:ab,ti OR prednisolone:ab,ti OR prednisone:ab,ti OR methylprednisolone:ab,ti OR dexamethasone:ab,ti OR triamcinolone:ab,ti OR immunosuppression:ab,ti OR rituximab:ab,ti OR 'mycophenolic acid':ab,ti OR mycophenolate:ab,ti OR 'immunosuppressive agents':ab,ti OR immunosuppressants:ab,ti OR 'cytotoxic agents':ab,ti 458134
 6. azathioprine:ab,ti OR cyclophosphamide:ab,ti OR 'cyclosporin g':ab,ti OR cyclosporine:ab,ti OR cyclosporins:ab,ti OR deflazacort:ab,ti OR 'mycophenolate mofetil':ab,ti OR methotrexate:ab,ti OR sirolimus:ab,ti OR tacrolimus:ab,ti 175221
 7. 'steroid'/de OR 'pregnane derivative'/exp OR 'immunosuppressive agent'/de OR 'rituximab'/exp OR 'mycophenolic acid'/exp OR 'dexamethasone'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'prednisolone'/exp OR 'methylprednisolone'/exp OR 'deflazacort'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'cyclophosphamide'/exp OR 'azathioprine'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'cyclosporin A'/exp OR 'cyclosporin G'/exp OR 'cyclosporin derivative'/exp OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'methotrexate'/exp OR 'rapamycin'/exp OR 'tacrolimus'/exp 934804
 8. 4-6/OR 1115814
 9. 3 AND 7 8687
 10. 8 NOT ('animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'human cell'/de OR 'nonhuman'/de) 7869
 11. 9 NOT ('conference review'/it OR 'review'/it) 6493
-
- KOREAMED 1. 2. deflazacort[ALL] OR steroid[ALL] OR pregnenediones[ALL] OR hydrocortisone[ALL] OR steroids[ALL] OR prednisolone[ALL] OR prednisone[ALL] OR methylprednisolone[ALL] OR dexamethasone[ALL] OR triamcinolone[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR rituximab[ALL] OR "mycophenolic acid"[ALL] OR mycophenolate[ALL] OR "immunosuppressive agents"[ALL] OR immunosuppressants[ALL] OR "cytotoxic agents"[ALL] OR azathioprine[ALL] OR cyclophosphamide[ALL] OR cyclosporin[ALL] OR cyclosporine[ALL] OR cyclosporins[ALL] OR deflazacort[ALL] OR "mycophenolate mofetil"[ALL] OR methotrexate[ALL] OR sirolimus[ALL] OR tacrolimus[ALL] AND "nonspecific interstitial"[ALL] 15
 3. deflazacort[ALL] OR steroid[ALL] OR pregnenediones[ALL] OR hydrocortisone[ALL] OR steroids[ALL] OR prednisolone[ALL] OR prednisone[ALL] OR methylprednisolone[ALL] OR dexamethasone[ALL] OR triamcinolone[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR rituximab[ALL] OR "mycophenolic acid"[ALL] OR mycophenolate[ALL] OR "immunosuppressive agents"[ALL] OR immunosuppressants[ALL] OR "cytotoxic agents"[ALL] OR azathioprine[ALL] OR cyclophosphamide[ALL] OR cyclosporin[ALL] OR cyclosporine[ALL] OR cyclosporins[ALL] OR deflazacort[ALL] OR "mycophenolate mofetil"[ALL] OR methotrexate[ALL] OR sirolimus[ALL] OR tacrolimus[ALL] AND "non specific interstitial"[ALL] 2
-

KOREAMED	<p>4. deflazacort[ALL] OR steroid[ALL] OR pregnenediones[ALL] OR hydrocortisone[ALL] OR steroids[ALL] OR prednisolone[ALL] OR prednisone[ALL] OR methylprednisolone[ALL] OR dexamethasone[ALL] OR triamcinolone[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR rituximab[ALL] OR "mycophenolic acid"[ALL] OR mycophenolate[ALL] OR "immunosuppressive agents"[ALL] OR immunosuppressants[ALL] OR "cytotoxic agents"[ALL] OR azathioprine[ALL] OR cyclophosphamide[ALL] OR cyclosporin[ALL] OR cyclosporine[ALL] OR cyclosporins[ALL] OR deflazacort[ALL] OR "mycophenolate mofetil"[ALL] OR methotrexate[ALL] OR sirolimus[ALL] OR tacrolimus[ALL] AND "non-specific interstitial"[ALL] 2</p> <p>5. 1-3/OR 16</p>
COCHRANE	<p>1. MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] this term only 96</p> <p>2. MeSH descriptor: [Idiopathic Interstitial Pneumonias] explode all trees 67</p> <p>3. 1 OR 2 163</p> <p>4. ("non-specific interstitial" or "nonspecific interstitial" or nonspecific) and (lung or Pulmonary or "pneumonia" or "Pneumonias" or "Pneumonitides" or "Pneumonitis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 154</p> <p>5. 3 OR 4 310</p> <p>6. MeSH descriptor: [Steroids] this term only 707</p> <p>7. MeSH descriptor: [Pregnenediones] explode all trees 9696</p> <p>8. MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] this term only 4698</p> <p>9. MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees 363</p> <p>10. 6-9/OR 15222</p> <p>11. MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees 363</p> <p>12. MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees 850</p> <p>13. MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees 4764</p> <p>14. MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees 2604</p> <p>15. MeSH descriptor: [Triamcinolone] explode all trees 888</p> <p>16. MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees 2973</p> <p>17. MeSH descriptor: [Prednisolone] this term only 2016</p> <p>18. MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees 1710</p> <p>19. MeSH descriptor: [Pregnenediones] this term only 563</p> <p>20. MeSH descriptor: [Hydrocortisone] this term only 4864</p> <p>21. 11-20/OR 18527</p> <p>22. deflazacort or steroid or Pregnenediones or Hydrocortisone or steroids or Prednisolone or Prednisone or Methylprednisolone or Dexamethasone or Triamcinolone or immunosuppression or Rituximab or "mycophenolic acid" or mycophenolate or "Immunosuppressive Agents" or Immunosuppressants or "cytotoxic agents":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 41365</p> <p>23. MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees 4059</p> <p>24. MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees 1101</p> <p>25. MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees 4059</p> <p>26. MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees 2284</p> <p>27. MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees 2699</p> <p>28. MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees 3050</p>

COCHRANE	29. MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees 1308 30. MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees 1281 31. 23-30/OR 10862 32. Cyclophosphamide or Azathioprine or Cyclophosphamide or "cyclosporin G" or Cyclosporine or Cyclosporins or deflazacort or "mycophenolate mofetil" or Methotrexate or Sirolimus or Tacrolimus:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 21354 33. 10 OR 21 OR 22 OR 31 OR 32 56646 34. 5 AND 33 51 35. 34/TRIALS 42
----------	--

(2) 문헌검색 결과 도표



(3) 근거표

Title	Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an "autoimmune interstitial pneumonia"	
Reference	Respiratory Medicine 2005	
Author	Fujita J, et al.	
Study duration	Mar. 1990-June 2003	
Study Design	Retrospective analysis	
Sample size	22	
Age	61.5 (44-77)	
Sex	M:F (10:12)	
Inclusion criteria	Biopsy proven NSIP	
Intervention	Steroid vs Steroid + cyclophosphamide	
Outcome	Steroid group (n=19)	Steroid+ cyclophosphamide group (n=3)
Survival, n(%)	15 (78.9%)	2 (66.7%)
FU duration	Not mentioned	
Response, n(%)		
Risk of Bias		
Was the intervention independent of other changes?	high risk	
Was the shape of intervention effect prespecified?	low risk	
Was the intervention unlikely affect data collection?	high risk	
Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study?	low risk	
Were incomplete outcome data adequately addressed?	low risk	
Was the study free from selective outcome reporting?	low risk	
Was the study free from other risk of bias?	high risk	

(4) 특발성 NSIP에서 스테로이드 단독 치료와 스테로이드와 면역억제제 병합 치료 관련 문헌 통계 분석

steroid + cyclophosphamide compared to steroid for NSIP						
Patient or population: patients with NSIP						
Settings:						
Intervention: steroid + cyclophosphamide						
Comparison: steroid						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Steroid	Steroid + cyclophosphamide				
Input outcome name	211 per 1000	333 per 1000 (55 to 1000)	RR 1.58 (0.26 to 9.79)	22 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low	
Follow-up: 13 years						
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).						
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;						
GRADE Working Group grades of evidence						
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.						
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.						
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.						
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						

(5) 특발성 NSIP에서 스테로이드 단독 치료 대비 스테로이드와 면역억제제 병합 치료 효과 결론

PICO 2. 특발성 NSIP에서 스테로이드와 면역억제제 병합 요법이 스테로이드 단독 치료에 비해 효과가 있는가?

결론: 문헌 검색 결과 상기 PICO에 적합한 연구로는 Fujita가 2005년에 발표한 스테로이드 치료군 대 스테로이드 및 cyclophosphamide 병합군의 생존율과 치료 반응을 분석한 논문 하나가 선정되었다. 두 군간 치료 효과를 비교 하였을 때 cyclophosphamide를 병합한 군이 스테로이드 단독군에 비해 상대 위험도 (RR)가 1.58로 높게 나왔다. 그러나, 상기 연구는 후향적으로 진행된 소규모 관찰 연구이기 때문에, 위 결과가 면역억제제 병합 요법 자체가 실제 사망률을 증가시킨 것인지, 아니면 병합 요법을 시행하는 경우는 일반적으로 환자의 상황이 스테로이드 단독 요법에 잘 반응하지 않는 중증의 상태임을 시사하는 것이므로 기저 질환의 중증도로 인해 사망률이 높아진 것인지 명확히 구분하기는 어렵다. 따라서, 위 결과의 해석에 있어서는 신중한 접근이 필요하고, 향후 이 주제에 대한 대규모 전향적 연구가 이루어져야 보다 더 명확한 결론을 내릴 수 있을 것이다. 결론적으로, 근거는 미약하지만, 특발성 NSIP에서 스테로이드에 반응이 불량하거나 의존성이 있는 경우 혹은 중증의 임상 경과를 보이는 경우와 같이 선택적인 경우에 한해 cyclophosphamide 등의 병합요법을 시행해 보는 것을 고려할 수 있겠다.

3) 그 외 참고문헌

치료가 통일되지 않았거나 스테로이드와 면역억제제 병합치료에서 스테로이드 대조군이 없어 PICO 분석에는 사용하지 못하였으나 비교적 많은 수의 NSIP 환자를 대상으로 치료와 경과를 분석한 논문들을 소개하고자 한다.

(1) Park IN, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009;33(1):68-76.

1991년부터 2006년 동안 진단된 특발성 비특이간질성폐렴(NSIP) 환자의 경과를 후향적으로 분석한 연구로 72명은 섬유성 NSIP, 11명은 세포성 NSIP였다. 세포성 NSIP 환자들은 모두 치료받았고 섬유성 NSIP는 4명을 제외하고는 모두 치료 받았는데 스테로이드 단독(12명)이거나 스테로이드+ 면역억제제(56명)를 사용하였다. 섬유성 NSIP에서는 첫 치료는 평균 17.4±12.1개월이었고 대부분 1년이상 치료하였다. 치료한 68명 중 36명(53%)은 FVC가 호전되었고 19명(28%)는 변화 없었으며 13명(19%)는 악화되었다. 호전된 환자 중 36%(13명)은 재발이 있었으며 변화 없는 환자 중에서는 37%(7명)에서 재발하였다. 8명의 환자는 경과 중 결체조직질환을 진단받았다. 추적관찰기간(중앙값 53개월) 동안 사망은 24명이었으나 간질성폐질환으로 사망한 환자는 16명이었으며 그 중 9명은 초기 치료에서 악화된 환자들이었다.

(2) Kondoh Y, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2005;25(3):528-33

27명의 IPF 환자와 12명의 섬유성 비특이간질성폐렴 환자를 대상으로 methylprednisolone 간헐적 고용량요법(1주 간격으로 1,000mg/일 3일간)을 4주간 시행하였고 이후 cyclophosphamide (1~2 mg/kg/day)와 저용량 prednisolone (격일로 20 mg)으로 병합 요법을 시행하였다. 12명의 NSIP 환자 중 4명이 남자였다. 폐기능은 간헐적 고용량 치료 후에는 4명(33%)에서 호전되었고 8명(67%)에서는 변화 없었으며 나빠진 환자는 없었다. 1년의 병합요법 후에는 8명(67%)은 호전되었고 4명(33%)에서는 변화 없었다. 이후 추적 관찰(중앙값 91.8개월)하는 동안 5명(42%)에서는 여전히 호전상태이고, 4명(33%)는 변화 없었으며, 3명(25%)에서는 악화되어 IPF 보다는 훨씬 좋은 예후를 보였다.

3. COP 치료

1) PICO 1. COP 환자에서 글루코코티코스테로이드 치료는 위약에 비해 폐기능 소견 (FVC%)을 호전 시키는가?

Analyst(s): 이은주, 최수인, 정원재, 김현정(고려의대)

Date: 2017년 3월 22일

(1) 문헌 검색식

MEDLINE

1. Cryptogenic[tiab] AND ("Organizing Pneumonia"[tiab] OR "Organizing Pneumonias"[tiab]) 327
2. "Cryptogenic Organizing Pneumonia"[Mesh] 900
3. Idiopathic[tiab] AND ("Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia"[tiab] OR "Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonias"[tiab] OR BOOP[tiab]) 174
4. 1 OR 2 OR 3 1157
5. Steroids[tiab] OR Steroid[tiab] OR Prednisone[tiab] OR Prednisones[tiab] OR Prednisolone[tiab] OR Methylprednisolone[tiab] OR 6-Methylprednisolone[tiab] OR Prednisolones[tiab] OR Methylprednisolones[tiab] OR 6-Methylprednisolones[tiab] 220619
6. ("Steroids"[Mesh:NoExp] OR "Prednisolone"[Mesh]) OR "Prednisone"[Mesh] 112089
7. "Azathioprine"[Mesh] OR "Cyclophosphamide"[Mesh:NoExp] 57473
8. Azothioprine[tiab] OR Azathioprine[tiab] OR Cytophosphane[tiab] OR Cyclophosphamide[tiab] 54127
9. 5 OR 6 OR 7 OR 8 322321
10. 4 AND 9 326
11. 10 NOT (animals [Mesh Term] NOT (humans[Mesh Term] AND animals[Mesh Term])) 326
12. 11 NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 278

EMBASE

1. Cryptogenic:ab,ti AND ("Organizing Pneumonia":ab,ti OR "Organizing Pneumonias":ab,ti) 546
2. 'bronchiolitis obliterans organizing pneumonia'/exp 1326
3. Idiopathic:ab,ti AND ("Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia":ab,ti OR "Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonias":ab,ti OR BOOP:ab,ti) 233
4. 1 OR 2 OR 3 1652

5. Steroids:ab,ti OR Steroid:ab,ti OR Prednisone:ab,ti OR Prednisones:ab,ti OR Prednisolone:ab,ti OR Methylprednisolone:ab,ti OR 6-Methylprednisolone:ab,ti OR Prednisolones:ab,ti OR Methylprednisolones:ab,ti OR 6-Methylprednisolones:ab,ti 290586
6. 'steroid'/de OR 'prednisolone'/exp OR 'methylprednisolone'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'azathioprine'/exp OR 'cyclophosphamide'/exp 541575
7. Azothioprine:ab,ti OR Azathioprine:ab,ti OR Cytophosphane:ab,ti OR Cyclophosphamide:ab,ti 76179
8. 5 OR 6 OR 7 683129
9. 4 AND 8 725
10. 9 NOT 'nonhuman'/de 687
11. 10 NOT 'review'/it 584

COCHRANE

1. Cryptogenic AND ("Organizing Pneumonia" OR "Organizing Pneumonias"):ab,ti,kw 3
2. MeSH descriptor: [Cryptogenic Organizing Pneumonia] explode all trees 2
3. Idiopathic AND ("Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia" OR "Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonias" OR BOOP):ab,ti,kw 0
4. 1 OR 2 OR 3 3
5. 4/trials 3

koreamed

1. Prednisone[ALL] OR Prednisones[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisolones[ALL] OR Methylprednisolones[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Azothioprine[ALL] OR Azathioprine[ALL] OR Cytophosphane[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] AND "Cryptogenic Organizing Pneumonia"[ALL] 6
2. Prednisone[ALL] OR Prednisones[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisolones[ALL] OR Methylprednisolones[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Azothioprine[ALL] OR Azathioprine[ALL] OR Cytophosphane[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] AND "Idiopathic Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia"[ALL] 0
3. Prednisone[ALL] OR Prednisones[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisolones[ALL] OR Methylprednisolones[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Azothioprine[ALL] OR Azathioprine[ALL] OR Cytophosphane[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] AND "Idiopathic Bronchiolitis Obliterans

Organizing Pneumonias"[ALL] 0
 4. Prednisone[ALL] OR Prednisones[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisolones[ALL] OR
 Methylprednisolones[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Azothioprine[ALL] OR Azathioprine[ALL]
 OR Cytophosphane[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] AND "diopathic BOOP"[ALL] 0
 5. 1-6/OR 6

MEDLINE 278

EMBASE 584

COCHRANE 3

KOREAMED 6

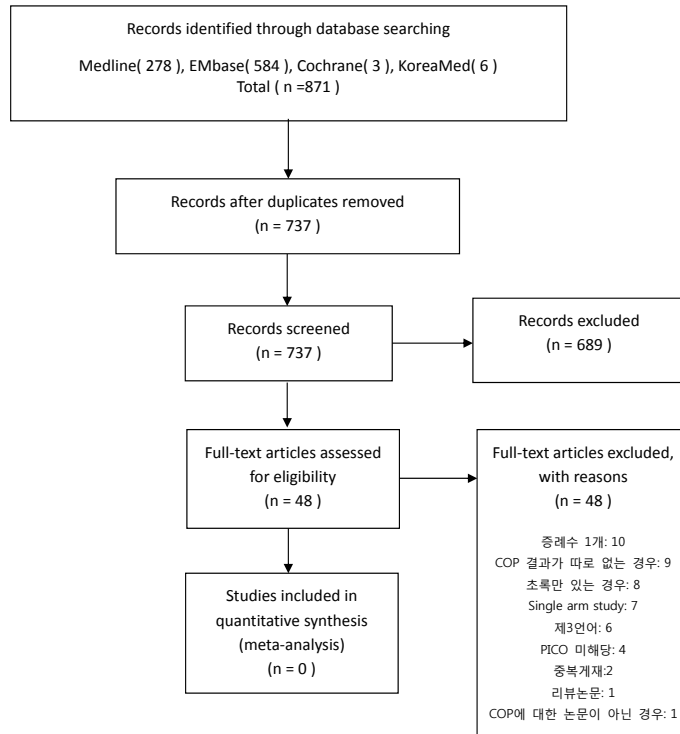
총 871

중복 134

최종 737

(2) 문헌 검색 결과 도표

Figure 1



(3) 근거표

Title	Differences in treatment and in outcomes between idiopathic and secondary forms of organizing pneumonia
Author	Basarakodu, et al (2007)
Study duration	1992-2001
Study Design	Retrospective, review of the medical records
Sample size	30
Age	63±15
Sex	M:F (16:14)
Inclusion criteria	biopsy proven (open:20%, VATS: 80%)
Intervention	Prednisone 14, methylprednisolone 16, dose (-)
Outcome	CR 22(73%), PR 4(13%), no resolution 4(13%)

Title	Cryptogenic organizing pneumonia characteristics of relapses in a series of 48 patients
Author	Lazor, et al (2000)
Study duration	1987-1998
Study Design	Retrospective, review of the medical records(registry)
Sample size	48
Age	61±11
Sex	M:F (17:31)
Inclusion criteria	biopsy proven (surgical: 33, TBLB: 15)
Intervention	prednisone 50±17mg → 19±12mg after 3months → 11±8mg after 6months → 6±3mg after 12months
Outcome	respiratory failure 1, normal CXR 38, mortality 2(not due to COP)

Title	Crtyptogenic organising pneumonia: clinical, pathological, and prognostic analysis of 27 cases
Author	Li,Y, et al (2016)
Study duration	2008–2014
Study Design	Retrospective, review of the medical records
Sample size	27
Age	63.2±10
Sex	M:F (17:10)
Inclusion criteria	biopsy proven (VATS: 10, TBLB: 4, PCNB: 14)
Intervention	0.75mg/kg/day for 4 weeks, tapering for 1yr
Outcome	good prognosis 21, poor prognosis 6

Title	Organizing pneumonia features and prognosis of cryptogenic, secondary and focal variants
Author	Lohr, et al (1997)
Study duration	1984–1994
Study Design	Retrospective, review of the medical records
Sample size	37
Age	66±15
Sex	M:F (21:16)
Inclusion criteria	biopsy proven
Intervention	51mg → tapering for 12.7months
Outcome	22% cough, 39% dyspnea, 19% rales, 48% residual infiltrate

Title	Comparison of pulmonary CT findings and serum KL-6 levels in patients with cryptogenic organizing pneumonia
Author	Okada, et al (2009)
Study duration	1999–2007
Study Design	Retrospective, review of the medical records
Sample size	37
Age	53.8 (21–75)
Sex	M:F (16:11)
Inclusion criteria	biopsy proven (surgical 25, TBLB 12)
Intervention	0.5–1mg/kg/day for 4–8wks → tapering 0.25–0.5mg/kg/day over 4–8wks
Outcome	32 patients treatment, 5 patients not treated, all: radiological improvement

Title	Cryptogenic organizing pneumonia: clinical profile in a series of 34 admitted patients in a hospital in India
Author	Sen, et al (2008)
Study duration	2000–2005
Study Design	Retrospective, review of the medical records
Sample size	34
Age	56 (29–78)
Sex	M:F (25%:75%)
Inclusion criteria	biopsy proven (TBLB 34)
Intervention	20–40mg/day
Outcome	71%(Sx and radiological improvement), 21%(worsening), 9%(f/u loss)

Title	IIdiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia/cryptogenic organizing pneumonia with unfavorable outcome: pathologic predictors
Author	Yousem, et al (1997)
Study duration	2000-2005
Study Design	Retrospective, review of the medical records
Sample size	19
Age	68.4 (42-81)
Sex	M:F (12:7)
Inclusion criteria	biopsy proven (open lung: 19)
Intervention	40-100mg/day
Outcome	CR: 10, no response: 9

(4) COP에서 글루코코티코스테로이드 치료 효과 결론

PICO1. COP 환자에서 스테로이드 치료는 위약에 비해 폐기능 소견(FVC%)을 호전 시키는가?

결론: 문헌검색 결과 상기 PICO에 관련된 연구들은 모두 후향적 관찰 조사이자 글루코코티코스테로이드 치료군 단일연구로 대조군과 그 효과를 비교한 경우는 없어 근거에 해당할 수 있는 논문을 선정하지 못하였다. 하지만 상기 논문의 문헌고찰 결과 글루코코티코스테로이드 치료 시 빠른 임상적 호전이 있음을 보고하였고 이에 근거하여 전문가의 권고수준으로 글루코코티코스테로이드 치료를 권장한다

2) PICO 2. 부작용이나 효과의 부족으로 글루코코티코스테로이드 치료에 반응이 없는 COP 환자에서 combination therapy 가 폐기능소견(FVC%)을 호전시키는가?

*combination therapy: 글루코코티코스테로이드 + Azathioprine, Cyclophosphamide

Analyst(s): 이은주, 최수인, 정원재, 김현정(고려의대)

Date: 2017년 3월 22일

(1) 문헌 검색식

MEDLINE

1. Cryptogenic[tiab] AND ("Organizing Pneumonia"[tiab] OR "Organizing Pneumonias"[tiab]) 327
2. "Cryptogenic Organizing Pneumonia"[Mesh] 900
3. Idiopathic[tiab] AND ("Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia"[tiab] OR "Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonias"[tiab] OR BOOP[tiab]) 174
4. 1 OR 2 OR 3 1157
5. Steroids[tiab] OR Steroid[tiab] OR Prednisone[tiab] OR Prednisones[tiab] OR Prednisolone[tiab] OR Methylprednisolone[tiab] OR 6-Methylprednisolone[tiab] OR Prednisolones[tiab] OR Methylprednisolones[tiab] OR 6-Methylprednisolones[tiab] 220619
6. ("Steroids"[Mesh:NoExp] OR "Prednisolone"[Mesh]) OR "Prednisone"[Mesh] 112089
7. "Azathioprine"[Mesh] OR "Cyclophosphamide"[Mesh:NoExp] 57473
8. Azothioprine[tiab] OR Azathioprine[tiab] OR Cytophosphane[tiab] OR Cyclophosphamide[tiab] 54127
9. 5 OR 6 OR 7 OR 8 322321
10. 4 AND 9 326
11. 10 NOT (animals [Mesh Term] NOT (humans[Mesh Term] AND animals[Mesh Term])) 326
12. 11 NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 278

EMBASE

1. Cryptogenic:ab,ti AND ("Organizing Pneumonia":ab,ti OR "Organizing Pneumonias":ab,ti) 546
2. 'bronchiolitis obliterans organizing pneumonia'/exp 1326
3. Idiopathic:ab,ti AND ("Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia":ab,ti OR "Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonias":ab,ti OR BOOP:ab,ti) 233
4. 1 OR 2 OR 3 1652
5. Steroids:ab,ti OR Steroid:ab,ti OR Prednisone:ab,ti OR Prednisones:ab,ti OR Prednisolone:ab,ti

- OR Methylprednisolone:ab,ti OR 6-Methylprednisolone:ab,ti OR Prednisolones:ab,ti OR Methylprednisolones:ab,ti OR 6-Methylprednisolones:ab,ti 290586
6. 'steroid'/de OR 'prednisolone'/exp OR 'methylprednisolone'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'azathioprine'/exp OR 'cyclophosphamide'/exp 541575
7. Azothioprine:ab,ti OR Azathioprine:ab,ti OR Cytophosphane:ab,ti OR Cyclophosphamide:ab,ti 76179
8. 5 OR 6 OR 7 683129
9. 4 AND 8 725
10. 9 NOT 'nonhuman'/de 687
11. 10 NOT 'review'/it 584

COCHRANE

1. Cryptogenic AND ("Organizing Pneumonia" OR "Organizing Pneumonias"):ab,ti,kw 3
2. MeSH descriptor: [Cryptogenic Organizing Pneumonia] explode all trees 2
3. Idiopathic AND ("Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia" OR "Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonias" OR BOOP):ab,ti,kw 0
4. 1 OR 2 OR 3 3
5. 4/trials 3

koreamed

1. Prednisone[ALL] OR Prednisones[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisolones[ALL] OR Methylprednisolones[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Azothioprine[ALL] OR Azathioprine[ALL] OR Cytophosphane[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] AND "Cryptogenic Organizing Pneumonia"[ALL] 6
2. Prednisone[ALL] OR Prednisones[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisolones[ALL] OR Methylprednisolones[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Azothioprine[ALL] OR Azathioprine[ALL] OR Cytophosphane[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] AND "Idiopathic Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia"[ALL] 0
3. Prednisone[ALL] OR Prednisones[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisolones[ALL] OR Methylprednisolones[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Azothioprine[ALL] OR Azathioprine[ALL] OR Cytophosphane[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] AND "Idiopathic Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonias"[ALL] 0

4. Prednisone[ALL] OR Prednisones[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisolones[ALL] OR Methylprednisolones[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Azothioprine[ALL] OR Azathioprine[ALL] OR Cytophosphane[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] AND "diopathic BOOP"[ALL] 0

5. 1-6/OR 6

MEDLINE 278

EMBASE 584

COCHRANE 3

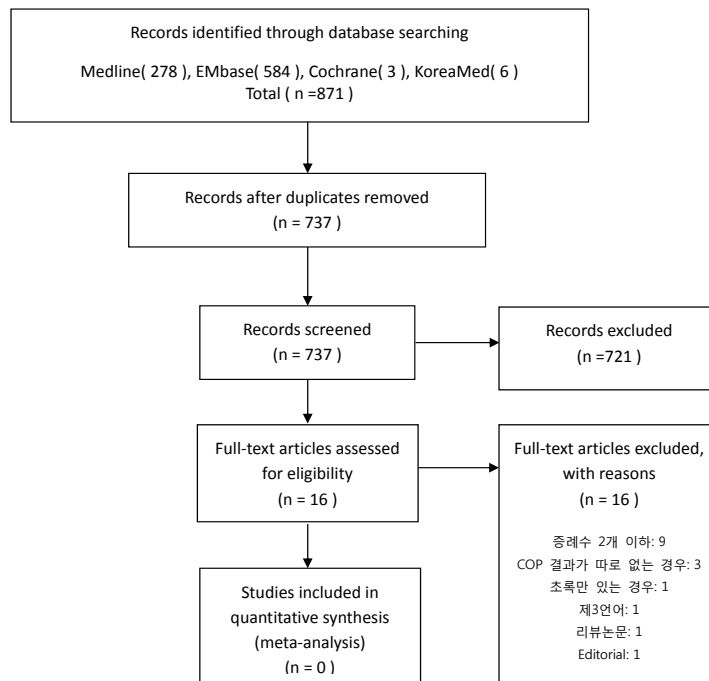
KOREAMED 6

총 871

중복 134

최종 737

(2) 문헌 검색 결과 도표



(3) COP에서 combination 치료 효과 결론

PICO 2. 부작용이나 효과의 부족으로 글루코코티코스테로이드 치료에 반응이 없는 COP 환자에서 combination therapy 가 폐기능소견(FVC%)을 호전시키는가?

*combination therapy: 글루코코티코스테로이드 + Azathioprine, Cyclophosphamide

결론: 문헌 검색 결과 상기 PICO에 관련된 연구들은 모두 증례 보고이거나 글루코코티코스테로이드 치료에 관한 후향적 관찰 조사 중 1~2례의 일부에서 combination 치료를 한 경우로 근거에 해당하거나 전문가 의견에 도움을 얻을 수 있는 논문을 선정하지 못하였다. 따라서 글루코코티코스테로이드 단독치료가 효과가 없는 경우 Azathioprine이나 Cyclophosphamide, 그리고 Cyclosporin과 같은 면역억제제와 병합치료를 권고하기 힘들다.

4. CTD-ILD 치료

1) PICO 1. 전신경화증 연관 간질성폐질환(SSc-ILD) 환자에서 cyclophosphamide 사용이 위약에 비해 효과가 있는가?

P (Patients): SSc-ILD 환자

I (Intervention): cyclophosphamide

C (Comparison): placebo

O (Outcome): FVC 감소속도, dyspnea의 호전, 삶의 질의 호전 등

Analyst(s): 최선미, 이현경, 김현정(고려의대)

Date: 2016년 6월 22일

Setting (연구 설계)

Randomized controlled trial

(1) 문헌 검색식

MEDLINE

1. "Connective Tissue Disease"[tiab] OR "Connective Tissue Diseases"[tiab] OR Scleroderma[tiab] OR Sclerosis[tiab] OR "autoimmune diseases"[tiab] OR "autoimmune disease"[tiab] 166444
2. "Connective Tissue Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Scleroderma, Localized"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Autoimmune Diseases"[Mesh:NoExp] 69710
3. 1 OR 2 203568
4. lung[tiab] OR Pulmonary[tiab] OR "Fibrosing Alveolitides"[tiab] OR "Fibrosing Alveolitis"[tiab] OR "interstitial pneumonia"[tiab] OR "Interstitial Pneumonia"[tiab] OR "Interstitial Pneumonias"[tiab] OR "Interstitial Pneumonitides"[tiab] OR "Interstitial Pneumonitis"[tiab] 816637
5. "Lung Diseases, Interstitial"[Mesh:NoExp] OR "Pulmonary Fibrosis"[Mesh] 24598
6. 4 OR 5 820187
7. 3 AND 6 9512
8. "Cyclophosphamide"[Mesh] OR "Immunosuppressive Agents"[Mesh:NoExp] 125774
9. Cytophosphane[tiab] OR Cytophosphan[tiab] OR Cytoxan[tiab] OR Cyclophosphamide[tiab] 42960
10. immunosuppression[tiab] OR "Immunosuppressive Agents"[tiab] OR Immunosuppressants[tiab] 56206
11. 8-10/OR 180075

12. 7 AND 11 857

EMBASE

1. 'connective tissue disease':ab,ti OR 'connective tissue diseases':ab,ti OR rheumatic:ab,ti OR rheumatoid:ab,ti OR 'autoimmune diseases':ab,ti OR 'autoimmune disease':ab,ti 236166
2. 'connective tissue disease'/de OR 'rheumatic disease'/de OR 'rheumatoid arthritis'/de OR 'autoimmune disease'/de 269510
3. 1 OR 2 343698
4. lung:ab,ti OR pulmonary:ab,ti OR 'fibrosing alveolites':ab,ti OR 'fibrosing alveolitis':ab,ti OR 'interstitial pneumonia':ab,ti OR 'interstitial pneumonias':ab,ti OR 'interstitial pneumonitides':ab,ti OR 'interstitial pneumonitis':ab,ti 1059894
5. 'interstitial lung disease'/de OR 'fibrosing alveolitis'/exp OR 'interstitial pneumonia'/exp OR 'lung fibrosis'/de 61321
6. 4 OR 5 1076177
7. 3 AND 6 17461
8. 'cyclophosphamide'/exp OR 'immunosuppressive agent'/de 240955
9. cytophosphane:ab,ti OR cytophosphan:ab,ti OR cytoxan:ab,ti OR cyclophosphamide:ab,ti OR immunosuppression:ab,ti OR 'immunosuppressive agents':ab,ti OR immunosuppressants:ab,ti 133704
10. 8 OR 9 305060
11. 7 AND 10 2214

KoreaMed

1. "Fibrosing Alveolites"[ALL] OR "Fibrosing Alveolitis"[ALL] OR "interstitial pneumonia"[ALL] OR "Interstitial Pneumonia"[ALL] OR "Interstitial Pneumonias"[ALL] OR "Interstitial Pneumonitides"[ALL] OR "Interstitial Pneumonitis"[ALL]
2. Cytophosphane[ALL] OR Cytophosphan[ALL] OR Cytoxan[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR "Immunosuppressive Agents"[ALL] OR Immunosuppressants[ALL] AND "Connective Tissue Disease"[ALL] 8
3. Cytophosphane[ALL] OR Cytophosphan[ALL] OR Cytoxan[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR "Immunosuppressive Agents"[ALL] OR Immunosuppressants[ALL] AND "Connective Tissue Diseases"[ALL] 11

4. Cytophosphane[ALL] OR Cytophosphan[ALL] OR Cytoxan[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR "Immunosuppressive Agents"[ALL] OR Immunosuppressants[ALL] AND Scleroderma[ALL] 5
5. Cytophosphane[ALL] OR Cytophosphan[ALL] OR Cytoxan[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR "Immunosuppressive Agents"[ALL] OR Immunosuppressants[ALL] AND Sclerosis[ALL] 17
6. Cytophosphane[ALL] OR Cytophosphan[ALL] OR Cytoxan[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR "Immunosuppressive Agents"[ALL] OR Immunosuppressants[ALL] AND "autoimmune diseases"[ALL] 55
7. Cytophosphane[ALL] OR Cytophosphan[ALL] OR Cytoxan[ALL] OR Cyclophosphamide[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR "Immunosuppressive Agents"[ALL] OR Immunosuppressants[ALL] AND "autoimmune disease"[ALL] 31
8. 2-7/OR 85
9. 1 AND 8 4

COCHRANE

1. "Connective Tissue Disease" or "Connective Tissue Diseases" or Scleroderma or Sclerosis or "autoimmune diseases" or "autoimmune disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7850
2. MeSH descriptor: [Connective Tissue Diseases] this term only 55
3. MeSH descriptor: [Scleroderma, Localized] explode all trees 29
4. MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees 321
5. MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] this term only 186
6. 2-5/OR 573
7. 1 OR 6 7850
8. lung or Pulmonary or "Fibrosing Alveolitides" or "Fibrosing Alveolitis" or "interstitial pneumonia" or "Interstitial Pneumonia" or "Interstitial Pneumonias" or "Interstitial Pneumonitides" or "Interstitial Pneumonitis":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 52244
9. MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] this term only 96
10. MeSH descriptor: [Pulmonary Fibrosis] explode all trees 236
11. 9 OR 10 321
12. 8 OR 11 52244

13. 7 AND 12 463
14. MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees 4059
15. MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] this term only 4698
16. 14 OR 15 8525
17. Cytophosphane or Cytophosphan or Cytoxan or Cyclophosphamide:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 8088
18. immunosuppression or "Immunosuppressive Agents" or Immunosuppressants:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7610
19. 16-18/OR 15536
20. 13 AND 19 92
21. 20/TRIALS 86

검색 결과

MEDLINE 857,

EMBASE 2214,

KoreaMed 4,

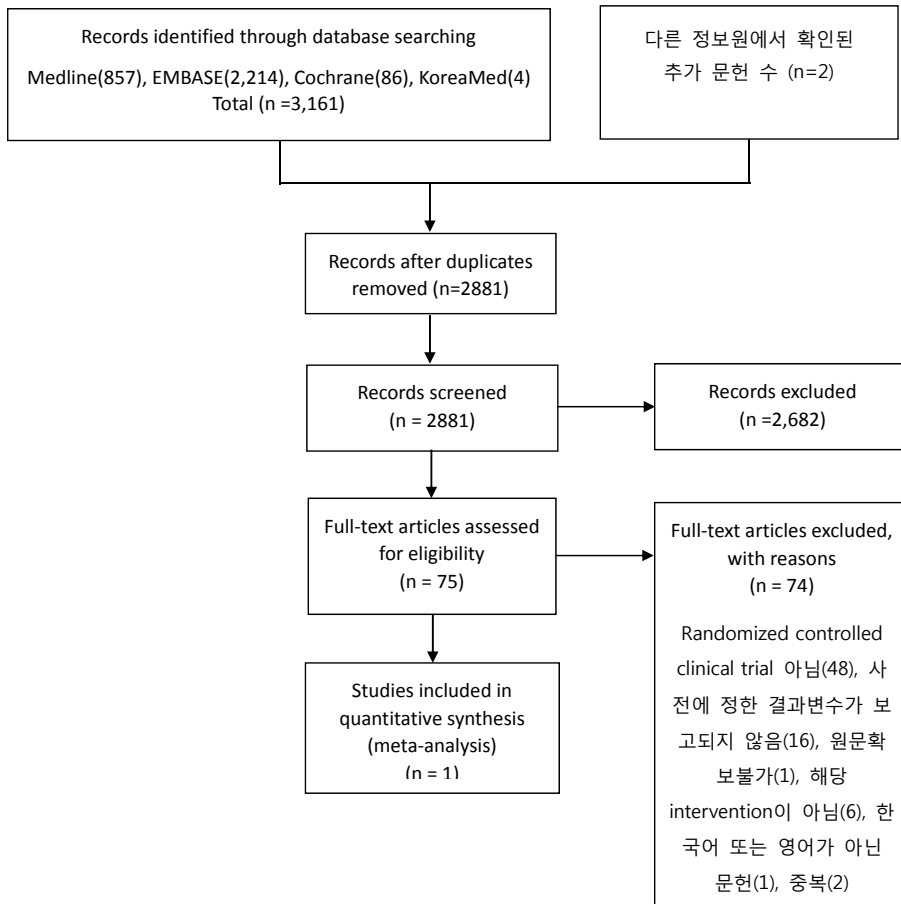
COCHRANE 86

전체 3161

중복 282

최종 2879

(2) 문헌검색 결과 도표



(3) 근거표

Title	Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease – Scleroderma Lung Study (SLS)		Effects of 1-Year Treatment with Cyclophosphamide on Outcomes at 2 Years in Scleroderma Lung Disease	
Year	2006		2007	
Author	Donald P. Tashkin, Robert Elashoff, Philip J. et al.		Donald P. Tashkin, Robert Elashoff, Philip J. et al.	
Study design	Phage 3, randomized double blind controlled, multicenter prospective trial for 12 months		Another 1 year of follow-up off study medication from SLS	
Participants	Placebo	CYC (1mg/kg → 2mg/kg)	Placebo group (off medication)	CYC group (off medication)
No. of randomization	79	79		
No. of patients included in analysis	72	73	56	57
age	47.5±1.4	48.2±1.4	47.8 ± 1.5	47.9 ± 1.3
baseline FVC (% of predicted)	68.6±1.5	67.6±1.5	68.3±0.5	67.6±1.3
baseline DLCo (% of predicted)	47.4±1.6	47.0±1.6	45.8 ± 1.5	47.1 ± 1.5
baseline TLC (% of predicted)	69.4±1.5	69.6±1.5	68.7 ± 1.5	69.4 ± 1.5
Outcomes (Change in values from baseline)	Mean values as shown in the article		*Adjusted values as shown in the article	
FVC (% of predicted)	-2.6±0.9	-1.0±0.92 [†]	-0.25 vs 0.42 (p = 0.42)	
TLC (% of predicted)	-2.8±1.2	-0.3±1.82 [†]	1.58 vs -0.32 (p = 0.43)	
DLCo (% of predicted)	-3.5±1.0	-4.2±1.16	No significant difference (p = 0.82)	
Disability index of HAQ	0.16±0.06	-0.11±0.05 [†]	No significant difference (p = 0.28)	
SF-36 physical component	-1.9±1.2	0.7±1.0	NA	
SF-36 mental component	0.1±1.5	2.9±1.5	NA	
transitional dyspnea index	-1.5±0.43	1.4±0.23 [†]	0.88 vs 1.06 (p = 0.048)	
skin- thickness score	-0.9±1.2	-3.6±0.8 [†]	-0.82 vs -3.29 (p = 0.23)	

CYC: cyclophosphamide, DLCo: carbon monoxide diffusing capacity, VA: alveolar volume, HAQ: Health Assessment Questionnaire, SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health Survey, NA: not applicable.

SF-36 can range from 0 to 100, with lower scores indicating worse health status

Scores for the Mahler Dyspnea Index can range from 0 to 12, with lower scores indicating worse dyspnea

Scores for the HAQ disability index can range from 1 to 3, with higher scores indicating greater disability.

Scores for skin thickening can range from 0 to 51, with higher scores indicating more severe thickening.

*Adjusted for baseline % predicted values, maximal HRCT-scored fibrosis, and nonignorable missing data

[†]P<0.05, after adjustment for baseline values, favoring cyclophosphamide.

[†]P<0.05 favoring cyclophosphamide

(4) Risk of bias

sequence generation (selection bias)	allocation concealment (selection bias)	blinding (participants and personnel, performance bias)	blinding (outcome assessment, detection bias)	incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
L	U	L	L	L	H	L

* L-low, H-high, U-unclear risk bias

(5) Evidence table

cyclophosphamide for systemic sclerosis					
Patient or population: systemic sclerosis					
Settings: randomized controlled trial					
Intervention: cyclophosphamide					
Outcomes	Mean ± SE		Mean difference (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Control	Cyclophosphamide			
Change in FVC from baseline (Follow-up: 12months)	-2.6±0.9	-1.0±0.92	2.53 (0.28-4.79)	145 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ¹
Change in TDI from baseline (Follow-up: 12months)	-1.5±0.43	+1.4±0.23	2.90 (2.79-3.01)	145 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ¹

* 2007년 연구는 후속 1년간의 관찰 기간 동안 무작위 배정, 눈가림이 유지되지 않았기 때문에 눈가림무작위대조군 연구로 진행된 2006년 SLS 연구 데이터만 사용하여 구한 값임.
CI: Confidence interval; FVC: forced vital capacity; TDI: transitional dyspnea index

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ No explanation was provided

(6) SSc-ILD 환자에서 cyclophosphamide 사용에 대한 결론

PICO 1. 전신경화증 연관 간질성폐질환 (SSc-ILD) 환자에서 cyclophosphamide 사용이 위약에 비해 효과가 있는가?

결론: 1년간 CYC를 경구 투약하였을 때 위약에 비해 FVC, TLC, 호흡곤란, 삶의 질의 지표가 호전되었다. 약물 중단 후 1년 추적관찰 결과 호흡곤란의 호전은 유지되었으나, 이외의 호전되었던 지표는 투약 중단 후 투약전으로 다시 악화되었다. 따라서 CYC의 장기 효과에 대한 근거는 불충분하며 약하다. 하지만 호흡곤란의 호전이 있고 단기간 폐기능의 호전이 있으므로, 호흡곤란과 폐기능의 감소가 동반된 일부 SSc-ILD 환자에서 전문가의 판단하에 CYC 사용을 고려해볼 수 있다.

CYC는 급, 만성 독성발생에 대한 위험성 때문에 1년 이상 사용은 권장되지 않으며, 최근 발표된 Mycophenolate mofetil (MMF)와 CYC의 효과와 독성을 비교한 무작위 대조 연구에서 MMF는 CYC와 동등한 FVC 및 호흡곤란 지표 향상을 보여주었고 CYC보다 독성 및 조기중단발생 비율이 낮았다. 이에 근거하여 증상이 있는 SSc-ILD 환자에서 전문가의 판단하에 MMF 사용을 고려해 볼 수 있다

2) PICO 2. 류마티스관절염 연관 간질성폐질환에서 스테로이드 및 면역억제제 (Mycophenolate mofetil, rituximab) 의 위약군에 비해 폐기능(FVC) 감소 속도를 늦추는가?

Analyst(s): 김송이, 구소미, 박소영, 김현정(고려의대)

Date: 2016년 6월 22일

검색 Database

국외

- MEDLINE
- EMBASE
- COCHRANE

국내

- KoreaMed

선택 기준

- 류마티스관절염 연관 간질성폐질환 환자를 대상으로 한 연구
- 스테로이드 및 면역억제제(Mycophenolate mofetil, rituximab)를 투여한 연구
- 폐기능 변화를 결과로 한 연구
- 한국어, 영어로 발표한 연구

배제기준

- 초록만 발표된 연구
- 중복 출판된 연구
- 연구 대상자가 10명 미만인 연구
- 연구 유형이 RCTs, Cohort studies, Case- control studies가 아닌 연구
- 영어, 한국어가 아닌 연구

(1) 문헌검색식

Ovid-MEDLINE (검색일: 2016.06.17)

1. "Connective Tissue Disease"[tiab] OR "Connective Tissue Diseases"[tiab] OR Rheumatic[tiab] OR Rheumatoid[tiab] OR "autoimmune diseases"[tiab] OR "autoimmune disease"[tiab] 179834
2. "Connective Tissue Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR "Autoimmune Diseases"[Mesh:NoExp] 153161
3. 1 OR 2 238474
4. lung[tiab] OR Pulmonary[tiab] OR "Fibrosing Alveolites"[tiab] OR "Fibrosing Alveolitis"[tiab] OR "interstitial pneumonia"[tiab] OR "Interstitial Pneumonia"[tiab] OR "Interstitial Pneumonias"[tiab] OR "Interstitial Pneumonitides"[tiab] OR "Interstitial Pneumonitis"[tiab] 816637
5. "Lung Diseases, Interstitial"[Mesh:NoExp] OR "Pulmonary Fibrosis"[Mesh] 24598
6. 4 OR 5 820187
7. 3 AND 6 9130
8. "Rituximab"[Mesh] OR "mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept] OR "Mycophenolic Acid"[Mesh] OR "Immunosuppressive Agents"[Mesh] OR "Steroids"[Mesh:NoExp] OR "Dexamethasone"[Mesh] OR "Triamcinolone"[Mesh] OR "Prednisone"[Mesh] OR "Prednisolone"[Mesh:NoExp] OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR "deflazacort" [Supplementary Concept] OR "Pregnenediones"[Mesh:NoExp] OR "Hydrocortisone"[Mesh:NoExp] 300442
9. deflazacort[tiab] OR steroid[tiab] OR Pregnenediones[tiab] OR Hydrocortisone[tiab] OR steroids[tiab] OR Prednisolone[tiab] OR Prednisone[tiab] OR Methylprednisolone[tiab] OR Dexamethasone[tiab] OR Triamcinolone[tiab] OR immunosuppression[tiab] OR Rituximab[tiab] OR "mycophenolic acid"[tiab] OR mycophenolate[tiab] OR "Immunosuppressive Agents"[tiab] OR Immunosuppressants[tiab] 340868
10. 8 OR 9 494323
11. 7 AND 10 1364

EMBASE (검색일: 2016.06.17)

1. 'connective tissue disease':ab,ti OR 'connective tissue diseases':ab,ti OR rheumatic:ab,ti OR rheumatoid:ab,ti OR 'autoimmune diseases':ab,ti OR 'autoimmune disease':ab,ti 236166
2. 'connective tissue disease'/de OR 'rheumatic disease'/de OR 'rheumatoid arthritis'/de OR 'autoimmune disease'/de 269510
3. 1 OR 2 343698

4. lung:ab,ti OR pulmonary:ab,ti OR 'fibrosing alveolites':ab,ti OR 'fibrosing alveolitis':ab,ti OR 'interstitial pneumonia':ab,ti OR 'interstitial pneumonias':ab,ti OR 'interstitial pneumonitides':ab,ti OR 'interstitial pneumonitis':ab,ti 1059894
5. 'interstitial lung disease'/de OR 'fibrosing alveolitis'/exp OR 'interstitial pneumonia'/exp OR 'lung fibrosis'/de 61321
6. 4 OR 5 1076177
7. 3 AND 6 17461
8. deflazacort:ab,ti OR steroid:ab,ti OR pregnenediones:ab,ti OR hydrocortisone:ab,ti OR steroids:ab,ti OR prednisolone:ab,ti OR prednisone:ab,ti OR methylprednisolone:ab,ti OR dexamethasone:ab,ti OR triamcinolone:ab,ti OR immunosuppression:ab,ti OR rituximab:ab,ti OR 'mycophenolic acid':ab,ti OR mycophenolate:ab,ti OR 'immunosuppressive agents':ab,ti OR immunosuppressants:ab,ti 450985
9. 'rituximab'/exp OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'immunosuppressive agent'/de OR 'mycophenolic acid'/exp OR 'steroid'/de OR 'dexamethasone'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'methylprednisolone'/exp OR 'deflazacort'/exp OR 'hydrocortisone'/exp 622137
10. 8 OR 9 820243
11. 7 AND 10 4094

KoreaMed (검색일: 2016.06.17)

1. "Fibrosing Alveolites"[ALL] OR "Fibrosing Alveolitis"[ALL] OR "interstitial pneumonia"[ALL] OR "Interstitial Pneumonia"[ALL] OR "Interstitial Pneumonias"[ALL] OR "Interstitial Pneumonitides"[ALL] OR "Interstitial Pneumonitis"[ALL] 243
2. deflazacort[ALL] OR steroid[ALL] OR Pregnediones[ALL] OR Hydrocortisone[ALL] OR steroids[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisone[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Dexamethasone[ALL] OR Triamcinolone[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR Rituximab[ALL] OR "mycophenolic acid"[ALL] OR mycophenolate[ALL] OR "Immunosuppressive Agents"[ALL] OR Immunosuppressants[ALL] AND "Connective Tissue Disease"[ALL] 20
3. deflazacort[ALL] OR steroid[ALL] OR Pregnediones[ALL] OR Hydrocortisone[ALL] OR steroids[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisone[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Dexamethasone[ALL] OR Triamcinolone[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR Rituximab[ALL] OR "mycophenolic acid"[ALL] OR mycophenolate[ALL] OR "Immunosuppressive Agents"[ALL] OR Immunosuppressants[ALL] AND

- "Connective Tissue Diseases"[ALL] 27
4. deflazacort[ALL] OR steroid[ALL] OR Pregnenediones[ALL] OR Hydrocortisone[ALL] OR steroids[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisone[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Dexamethasone[ALL] OR Triamcinolone[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR Rituximab[ALL] OR "mycophenolic acid"[ALL] OR mycophenolate[ALL] OR "Immunosuppressive Agents"[ALL] OR Immunosuppressants[ALL] AND Rheumatic[ALL] 134
 5. deflazacort[ALL] OR steroid[ALL] OR Pregnenediones[ALL] OR Hydrocortisone[ALL] OR steroids[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisone[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Dexamethasone[ALL] OR Triamcinolone[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR Rituximab[ALL] OR "mycophenolic acid"[ALL] OR mycophenolate[ALL] OR "Immunosuppressive Agents"[ALL] OR Immunosuppressants[ALL] AND Rheumatoid[ALL] 191
 6. deflazacort[ALL] OR steroid[ALL] OR Pregnenediones[ALL] OR Hydrocortisone[ALL] OR steroids[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisone[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Dexamethasone[ALL] OR Triamcinolone[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR Rituximab[ALL] OR "mycophenolic acid"[ALL] OR mycophenolate[ALL] OR "Immunosuppressive Agents"[ALL] OR Immunosuppressants[ALL] AND "autoimmune diseases"[ALL] 163
 7. deflazacort[ALL] OR steroid[ALL] OR Pregnenediones[ALL] OR Hydrocortisone[ALL] OR steroids[ALL] OR Prednisolone[ALL] OR Prednisone[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] OR Dexamethasone[ALL] OR Triamcinolone[ALL] OR immunosuppression[ALL] OR Rituximab[ALL] OR "mycophenolic acid"[ALL] OR mycophenolate[ALL] OR "Immunosuppressive Agents"[ALL] OR Immunosuppressants[ALL] AND "autoimmune disease"[ALL] 91
8. 2-7/OR 452
9. 1 AND 8 9

COCHRANE (검색일: 2016.06.17)

1. "Connective Tissue Disease" or "Connective Tissue Diseases" or Rheumatic or Rheumatoid or "autoimmune diseases" or "autoimmune disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 10446
2. MeSH descriptor: [Connective Tissue Diseases] this term only 55
3. MeSH descriptor: [Rheumatic Diseases] this term only 268
4. MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only 4303
5. MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] this term only 186

6. 2 OR 3 OR 4 OR 5 4752
7. 1 OR 6 10446
8. lung or Pulmonary or "Fibrosing Alveolitides" or "Fibrosing Alveolitis" or "interstitial pneumonia" or "Interstitial Pneumonia" or "Interstitial Pneumonias" or "Interstitial Pneumonitides" or "Interstitial Pneumonitis":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 52244
9. MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] this term only 96
10. MeSH descriptor: [Pulmonary Fibrosis] explode all trees 236
11. 9 OR 10 321
12. 8 OR 11 52244
13. 7 AND 12 389
14. MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees 363
15. MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees 850
16. MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees 4764
17. MeSH descriptor: [Steroids] this term only 707
18. MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees 2604
19. MeSH descriptor: [Triamcinolone] explode all trees 888
20. MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees 2973
21. MeSH descriptor: [Prednisolone] this term only 2016
22. MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees 1710
23. MeSH descriptor: [Pregnenediones] this term only 563
24. MeSH descriptor: [Hydrocortisone] this term only 4864
25. 14-24/OR 19042
26. deflazacort or steroid or Pregnenediones or Hydrocortisone or steroids or Prednisolone or Prednisone or Methylprednisolone or Dexamethasone or Triamcinolone or immunosuppression or Rituximab or "mycophenolic acid" or mycophenolate or "Immunosuppressive Agents" or Immunosuppressants:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 41184
27. 25 OR 26 41244
28. 13 AND 27 84
29. 28/TRIALS 78

(3) RA-ILD 환자에서 스테로이드 및 면역억제제(Mycophenolate mofetil, rituximab)의 효과에 대한 결론

PICO 2. 류마티스관절염 연관 간질성폐질환에서 스테로이드 및 면역억제제 (Mycophenolate mofetil, rituximab) 의 위약군에 비해 폐기능(FVC) 감소 속도를 늦추는가?

결론: MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, KoreaMed를 통해 문헌 검색 전략에 의해 검색된 총 문헌수는 5545건이며, 이중 중복 738건 제외, 제목과 초록으로 부적합 하여 제외된 일차 연구 4774개, 전문 검토 후 배제된 문헌이 21건으로 현재까지 single arm 연구만 있어 최종 선택된 논문은 총 0건으로 효과에 대한 근거 있는 결론을 얻을 수 없었다.

부록

1. 기관지폐포세척검사(Bronchoalveolar lavage; BAL)

1) 기관지폐포세척검사

기관지폐포세척검사는 흉부 HRCT에서 통상간질성폐렴(UIP)에 해당하지 않은 간질성폐질환 환자의 진단에 도움이 될 수 있다(그림 1). 기관지폐포세척검사를 시행하기 전에는 기관지폐포세척검사가 간질성폐질환의 종류를 결정하는데 얼마나 도움이 될 것인지 환자의 심폐 안정성, 출혈성 위험 등이 고려되어야 한다.

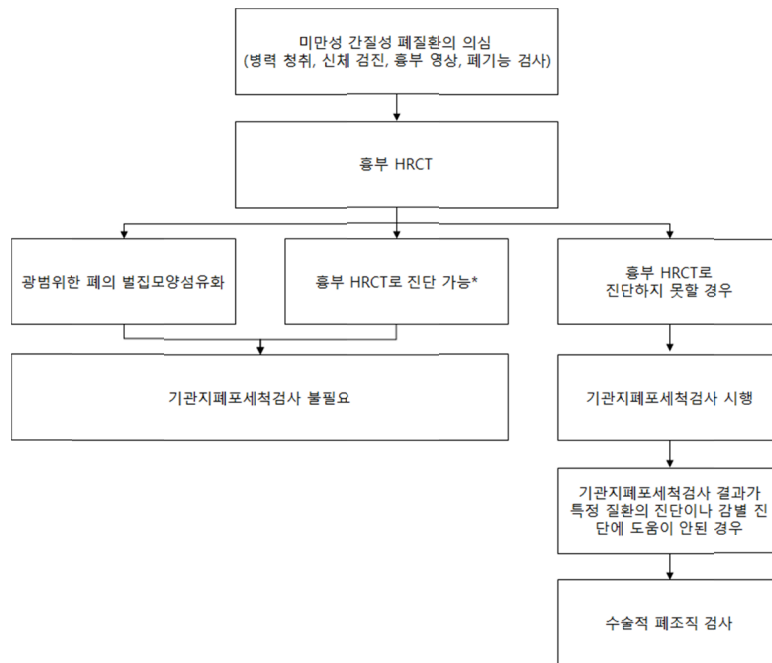


그림 1. 기관지폐포세척검사의 시행 알고리즘

*적절한 임상 상황에서 흉부 HRCT로 진단이 가능한 질환에는 사르코이드증(유육종증), 특발성폐섬유증, 랑게르한스세포조직구증 등이 있다.”

2) 기관지폐포세척검사를 시행할 때 주의점

- (1) 기관지폐포세척검사 시행 위치는 흉부 HRCT를 참고하여 정한다.
- (2) 기관지폐포세척검사를 할 때 백혈구 백분율 검사(대식세포, 림프구, 호중구, 호산구)를 시행한다. 임상적으로 감염이나 암이 의심이 되는 경우 미생물검사 또는 암세포검사를 시행할 수 있다.
- (3) 림프구 아형 검사는 통상적으로 시행하지 않는다.

3) 기관지내시경 시행, 운반 및 처리

- (1) 흉부 HRCT를 참고하여 선택한 기관지 폐엽에 기관지내시경을 끼워 넣는다. 기관지내시경을 통해 상운의 생리식염수를 투여하는데, 총 투여량은 300 ml를 초과하거나 100 ml 보다 적지 않아야 한다. 생리 식염수는 3-5 회로 나누어 주입하는데, 각 회마다 주입하고 채취를 반복한다.
- (2) 총 채취량은 총 주입량의 최소 30% 이상이어야 한다. 채취량이 30% 미만, 특히 10% 미만일 경우 백혈구 백분율 검사 결과에 오류가 발생할 수 있다. 만약 각 투여량의 5% 미만의 양이 채취될 경우에는 기관지폐포세척검사를 시행한 폐엽의 조직손상과 염증성 매개체의 분비 위험을 피하기 위해 검사를 중단해야 한다.
- (3) 세포검사를 위해서는 최소 5 ml 이상의 기관지폐포세척액이 필요하다(적정량: 10~20 ml).
- (4) 생리식염수로 기관지폐포세척술을 시행할 경우 세포 분석 검사는 1시간 이내에 시행해야 한다.

4) 기관지폐포세척액 백혈구 백분율

검사에 따라 림프구 증가형(>15%), 호중구 증가형(>3%), 호산구 증가형(>1%), 미만세포 증가형(>0.5%)으로 구분할 수 있다. 백혈구 백분율 증가 유형에 따른 간질성폐질환은 아래 표1과 같다.

표 1. 정상 비흡연 성인의 기관지폐포세척액 백혈구 백분율과 기관지폐포세척액 백혈구 백분율 증가 유형에 따른 간질성폐질환

정상 비흡연 성인		간질성폐질환		
세포	분율	림프구 증가형 (림프구 >15%)*	호산구 증가형† (호산구 >1%)	호중구 증가형‡ (호중구 >3%)
대식세포	>85%	사르코이드증, 비특이 간질	호산구폐렴, 약물연관폐렴,	결체조직질환, 특발성폐섬
림프구	10~15%	성폐렴, 과민성폐렴, 약물	골수이식, 천식, 기관지염,	유증, 흡인폐렴, 세균 또는
호중구	≤3%	연관폐렴, 결체조직질환,	Churg-Strauss 증후군,	곰팡이 감염, 기관지염, 석
호산구	≤1%	방사선폐렴, 특발성기질화	알레르기 기관지 폐아스페	면폐증, 급성호흡부전증후
상피세포	≤5%	폐렴, 림프구증식질환	르길루스증, 세균, 곰팡이,	균, 미만폐포손상
			기생충, 폐포자충 감염, 호	
			지킨림프증	

*림프구 >25%는 육아종성 질환(사르코이드증, 과민성폐렴, 또는 만성베릴륨폐렴), 세포성 비특이간질성폐렴, 약물반응, 림프구간질성폐렴, 특발성기질화폐렴, 또는 림프종을 시사한다. 림프구 >50%는 과민성폐렴 또는 비특이간질성폐렴을 시사한다.

†호산구 >25%일 경우에는 거의 급성 또는 만성 호산구폐렴을 진단할 수 있다.

‡호중구 >50%는 급성폐손상, 흡인폐렴 또는 농성 감염질환의 진단을 시사한다.

5) 기타 도움이 되는 기관지폐포세척액 검사 결과

기관지폐포세척액 검사 결과	질환
감염성 균의 동정	하기도 감염
암세포(현미경, flow cytometry)	암
연속적인 검체에서 증가하는 혈성 기관지폐포세척액	폐출혈/미만폐포손상
PAS 염색 양성인 우유빛 기관지폐포세척액과 무정형 잔해(debris)	폐포단백증
특이 베릴륨 항체에 반응하여 증식하는 림프구	만성베릴륨폐렴

참고문헌

1. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, Drent M, Haslam PL, Kim DS, Nagai S, Rottoli P, Saltini C, Selman M, Strange C, Wood B. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004-1014.

2. 6분보행검사

1) 검사에 대한 개요

환자들의 운동능력을 객관적으로 평가하는 방법으로는 계단 오르기, 6분보행검사, 셔틀보행검사, 운동부하 심폐기능검사 등이 있다^{1,2}. 이중 6분보행검사는 30 m 복도(외국 100 피트) 외에는 특별한 기구나 전문적인 검사가 필요치 않은 실용적이고 간단한 검사이다³.

6분보행검사는 편평하고 단단한 바닥이 있는 곳에서 환자를 6분동안 최대한 빨리 걷게 하여 총 누적거리를 측정하는 검사이다. 걷기운동은 심한 기능저하가 있는 환자를 제외하고 모든 환자들이 매일 일상적으로 수행하는 활동이다. 6분보행검사는 심폐기관, 전신 혈류순환, 신경근육계통, 근육대사 등 걷기운동에 필요로 하는 모든 시스템의 전반적인 반응에 대해 총체적으로 반영한다. 하지만 6분보행검사는 운동제한이 있을 경우 어느 장기, 어느 신체 시스템의 문제에 의하여 발생한 것인지에 대한 정보를 반영하지는 못한다. 검사 중 필요 시 쉬거나 휴식을 취할 수 있으므로 최대량 이하의 운동을 하기 때문에 최대 운동량으로 시행하는 운동부하 심폐기능검사처럼 최대산소섭취량(peak oxygen uptake: VO_2 max)을 측정하지 못하나, 이상적인 활동성을 더 잘 반영한다는 장점이 있다^{1,2,4}. 그러나 6분보행거리는 최대산소섭취량과 비교적 연관관계가 좋은 편이며^{5,6}, 안정 시 호흡곤란의 정도나 삶의 질 부분은 최대운동 부하량이나 최대산소섭취량보다도 더 잘 반영한다^{7,8}. 즉, 6분보행검사는 운동부하 심폐기능검사와 서로 대체적인 검사가 아니라 상호 보완적인 검사라 할 수 있다³.

6분보행검사의 주요 적응증은 중증도 이상의 심폐기능 저하 환자에서 약물치료에 대한 반응 평가를 위해 시행되며, 그 외에도 예후 예측이나 전반적인 운동능력 평가를 위해 사용되고 있다(표 1).

표 1.

치료 전후의 비교	페이식, 폐절제, 폐용적축소술, 호흡재활, 만성폐쇄성폐질환, 폐고혈압, 심부전
운동능력의 평가	만성폐쇄성폐질환, 낭성섬유증, 심부전, 말초혈관질환, 섬유근통, 고령환자
예후 (mortality & morbidity) 평가	심부전, 만성폐쇄성폐질환, 원발성폐고혈압

검사의 절대적인 금기증은 한 달 내에 발생한 불안정성 협심증이나 심근경색이 발생한 경우이다. 조절되지 않는 고혈압(수축기 혈압 >180 mm Hg, 이완기 혈압 >100 mm Hg)이나 빈맥(안정 시 심박수 >120회/분)이 있는 경우는 상대적 금기증이나 약물투여나 적절한 모니터링이 가능한 기관에서는 조심스럽게 시행해볼 수는 있다. 검사 전 6개월 이내에 심전도를 확인하는 것이 필요하며, 안정 상태의 협심증은 금기증은 아니나, 운동시 증상이 있다면 협심증 약제를 복용 후에 검사를 진행하거나, 증상 완화 약제(설하 니트로글리세린 등)를 준비하고 검사를 시행하는 것이 필요하다³.

검사는 안전을 위해 응급상황에 대해 대처가 가능한 장소에서 시행하여야 하며, 이에 대비한 약품(설하 니트로글

리세린, 아스피린, 살부타몰 흡입기 또는 네블라이저) 및 기기를 갖춰야 하고, 기본인명구조술(Basic life support; BLS)을 이수한 자가 시행하며, 환자의 개별상태에 따라 필요하면 의사가 대기한다. 가정 산소를 필요로 하는 자는 평소 사용량만큼의 산소 공급을 하고 검사를 시행하여야 한다. 검사 중 1) 흉통 2) 참을 수 없는 호흡곤란 3) 하지 근육 경련 4) 비틀거림 5) 심한 발한 6) 창백 소견이 있으면 검사를 즉시 중단해야 하며 이러한 상황에 대해 검사자가 잘 숙지하고 있어야 한다.

6분보행거리에 영향을 미칠 수 있는 환자 요인으로는 키, 나이, 성별, 체중, 심폐기능과 인지기능, 근골격계기능 저하 등이 있으며, 검사 자체 요인으로는 검사 중 격려 등의 동기 부여 방식 및 횟수, 연습 횟수, 검사 트랙의 길이 등이 있다⁹⁻¹⁴. 그러므로 검사 중 격려의 어구, 어조 및 빈도의 표준화가 필요하다. 실제 검사 전 연습의 경우 미국흉부학회 진료지침에서는 굳이 필요하다고 하지 않으나, 연습을 한 경우 충분한 휴식 후 재검사를 권고하고 있으나, 학습효과로 두 번째 검사 시 보행거리가 증가하므로, 이에 대한 고려가 필요하다¹⁰⁻¹⁴. 운동시 산소 공급이 필요하여 투여하는 경우 산소 유량이 증가할수록 보행거리가 증가하므로^{15,16} 검사를 시행 할 때 가능하면 산소 유량, 산소 투여 방식을 매번 동일하게 하여야 한다. 트랙 길이의 경우, 기존 보고에 의하면 연속 트랙(타원형이나 사각형 모양)에서 검사를 시행 시 방향전환을 해야 하는 왕복 직선 트랙에 비해 보행거리가 증가하지만, 왕복트랙의 직선거리 자체는 보행 거리에 유의미한 영향을 끼치지 않는다고 하였다¹⁴. 그러나 2013년 출판된 무작위 대조군 연구에서는 30 m 직선거리 코스에 비하여 10 m 코스로 검사를 할 경우 무려 49.5 m나 유의하게 보행거리가 감소하였다.⁽¹⁷⁾ 따라서, 여러 기관의 결과를 활용 시에는 왕복거리를 표준화 하는 것이 필요하겠다.

2) 검사의 기술적인 측면

(1) 장소

인적이 드물고 바닥이 딱딱한 장소가 필요하며 날씨가 좋으면 바깥에서도 시행 가능하다.

30 m 길이의 복도가 적당하며, 3 m 마다 바닥에 표시를 한다.

출발점과 반환점을 알 수 있도록 밝은 색 테이프를 부착하거나 가설물을 세워 놓는다.

(2) 준비물

스톱워치, 횟수 표시기(lap counter), 반환점에 세울 가설물, 검사 기록지, 혈압계, 산소, 제세동기, 산소포화도 측정기(oxymeter)

(3) 환자 준비사항

- 편안한 복장과 신발을 착용한다.
- 평상시에 사용하는 보행 보조기 사용을 한다(지팡이, 워커 등).
- 평상시에 사용하는 약제는 복용하고 시작한다.

- 검사 전 가벼운 식사는 가능하다.
- 검사 전 2시간이내에는 심한 운동을 하지 않는다.

(4) 검사방법

- 시작 전 최소한 10분간은 의자에 앉아 휴식을 취하게 한다.
- 6분동안 가능한 많은 거리를 걷도록 한다.
- 검사 도중 피검자의 상태에 따라 휴식이나 멈추는 것을 허용한다.
- 검사자는 환자를 따라다니지는 않는다.
- 검사 시작 전-혈압, 맥박 산소 포화도, 호흡곤란의 정도를 Borg Scale을 이용하여 체크한다.
- 걷기 종료 후-혈압, 맥박, 산소포화도, 호흡곤란의 정도를 Borg scale을 이용하여 체크한다.

(5) 환자 교육

- 출발선으로 이동하여 다음과 같이 설명한다.
- “이 검사의 목적은 6분 동안에 걸으실 수 있는 최대거리를 측정하는 것입니다. 이 복도를 6분간 왕복하시면 됩니다. 중간에 힘이 드시면 속도를 줄이거나, 멈추어 설 수 있습니다. 멈추어서 쉬실 때는 벽이 기대도 됩니다. 하지만 다시 걸을 수 있게 되면 즉시 다시 출발하셔야 합니다”
- “앞에 보이는 두 원뿔 사이를 왕복하시고, 원뿔 주위로 돌고 즉시 반대편으로 향하세요”
- “준비되었나요? 6분동안 가능한 많이 걸으셔야 하나, 뛰시면 안됩니다”
- “준비되었으면 출발합니다”
- “1분 지났습니다” “잘하고 계십니다. 4분 남았습니다.” “반 지났습니다” “2분 남았습니다” “1분 남았습니다” 정도의 격려만 한다.

(6) Borg Scale

- 0: 전혀 숨차지 않다.
- 0.5: 아주 아주 약간 숨차다고 느껴진다.
- 1: 아주 약간 숨차다
- 2: 약간 숨차다
- 3: 중간 정도로 숨차다
- 4: 약간 심하게 숨차다.
- 5: 심하게 숨차다.
- 6:
- 7: 매우 심하게 숨차다.

8:

9:

10: 매우 매우 심하게 숨차다(참을 수 없이).

참고문헌

1. Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clinics in chest medicine*. 1994;15(2):421-45.
2. Wasserman K HJ, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 1999.
3. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(1):111-7.
4. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(9):972-7.
5. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest*. 1995;108(2):452-9.
6. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, Sullivan MJ, Townsend M, Jones NL, et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *Journal of chronic diseases*. 1985;38(6):517-24.
7. Wijkstra PJ, TenVergert EM, van der Mark TW, Postma DS, Van Altena R, Kraan J, et al. Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1994;49(5):468-72.
8. Guyatt GH, Townsend M, Keller J, Singer J, Nogradi S. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a randomized control trial. *Respiratory medicine*. 1991;85 Suppl B:17-21; discussion 33-7.
9. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax*. 1984;39(11):818-22.
10. Gulmans VA, van Veldhoven NH, de Meer K, Helders PJ. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatric pulmonology*. 1996;22(2):85-9.
11. Zugck C, Kruger C, Durr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *European heart journal*. 2000;21(7):540-9.
12. Knox AJ, Morrison JF, Muers MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1988;43(5):388-92.
13. Leach RM, Davidson AC, Chinn S, Twort CH, Cameron IR, Bateman NT. Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratory disability. *Thorax*. 1992;47(10):781-9.
14. Sciruba F, Criner GJ, Lee SM, Mohsenifar Z, Shade D, Slivka W, et al. Six-minute walk distance in

- chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(11):1522-7.
15. Roberts CM, Bell J, Wedzicha JA. Comparison of the efficacy of a demand oxygen delivery system with continuous low flow oxygen in subjects with stable COPD and severe oxygen desaturation on walking. *Thorax*. 1996;51(8):831-4.
 16. Grove A, Lipworth BJ, Reid P, Smith RP, Ramage L, Ingram CG, et al. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1996;51(7):689-93.
 17. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, Klaassen MP, Gosselink R, van Schayck OC, et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *Journal of physiotherapy*. 2013;59(3):169-76.

3. 특발성폐섬유증의 치료 약제

1) Pirfenidone

Pirfenidone은 정확한 작용기전이 알려져 있지 않으나 항섬유화, 항염증, 항산화의 복합작용을 나타내는 약물로², 다양한 동물 모델을 이용한 전임상시험(preclinical study)에서 procollagen, TGF- β 1 감소, 섬유아세포(fibroblast)의 증식과 활성화 억제 및 염증세포의 감소를 통해 섬유화를 억제하는 것으로 보고되었다³. 최초의 3상 임상시험은 일본 내 환자를 대상으로 시행되었으며, 275명의 환자에 대해 고용량(1800 mg)과 저용량(1200 mg)의 pirfenidone 및 위약을 52주간 투여하여 폐활량(vital capacity, VC)의 변화량을 비교하였다⁴. Pirfenidone 고용량군과 저용량군 모두에서 52주간의 폐활량 감소량이 위약군의 폐활량 감소량에 비해 유의하게 줄어들었고(위약: -0.16L, 고용량: -0.09L, 저용량: -0.08L), 고용량군의 경우 무진행 생존률(progression free survival)도 위약군에 비해 증가하였다. 미국-유럽에서는 경-중등도의 환자 약 800명을 대상으로 2개의 3상 임상시험을 진행하였으며(CAPACITY trials), CAPACITY 1은 pirfenidone 2403 mg과 위약을, CAPACITY 2는 pirfenidone 2403 mg, 1197 mg과 위약을 72주간 투여 후 노력폐활량(forced vital capacity, FVC)의 변화량을 비교하였다. CAPACITY 2에서 고용량군(2403 mg)은 위약군에 비해 72주 후 노력폐활량의 감소가 유의하게 적었고(-8% vs. -12.4%), 질병진행위험도 낮았으나(hazards ratio[HR], 0.64), CAPACITY 1에서는 두 군 간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다⁵. 그러나 CAPACITY 1과 2에 대한 pooled analysis 결과에서 pirfenidone(2403 mg)은 72주간 투여 후 노력폐활량의 감소를 유의하게 줄여주었고(-8.5% vs -11.0%), 질병진행위험도 낮추었다(HR, 0.74). 이후 3개의 3상 연구에 대한 메타분석에서도 pirfenidone은 위약에 비해 질병진행위험을 약 30% 가량 감소시켜주는 것으로 확인되어⁶, 일본(2008년), 유럽(2011년) 및 국내(2012년)에서 특발성폐섬유증의 치료제로 승인되었다. 그러나, 미국 식품의약국(food and drug administration, FDA)에서는 CAPACITY 연구의 상반된 결과로 승인을 기각하였고, 새로운 3상 연구를 시행하도록 요구하여 555명의 경-중등도의 환자를 대상으로 52주간의 pirfenidone 2403 mg 투약군과 위약군을 비교하는 임상연구가 수행되었다(ASCEND trial)⁷. 그 결과, pirfenidone은 위약에 비해 52주간 노력폐활량의 감소를 약 절반으로 줄여주었고(-235 ml vs. -428 ml; relative difference 45.1%), 질병진행위험도 43% 줄여주었다. 미국-유럽에서 시행된 3개의 임상연구(CAPACITY 1·2, ASCEND trial)에 대한 pooled analysis 결과에서 pirfenidone은 위약에 비해 전체 사망위험도는 약 48%, 특발성폐섬유증으로 인한 사망위험도는 68%를 줄여주었고⁷, 나이, 성별, 인종, 흡연력, 치료 시작시점의 폐기능이나 운동능력에 상관없이 동일하게 노력폐활량의 감소를 줄여주는 것으로 확인되어⁸ 2014년 10월 특발성폐섬유증의 치료제로서 미국 FDA의 승인을 받았다. Pirfenidone과 관련된 부작용은 식욕감소(15.8%), 오심(36.0%), 구역(12.9%), 체중감소(12.6%), 광과민성(photosensitivity)을 포함한 피부발진(28.1%), 전신위약감(20.9%), 어지러움(17.6%) 등으로, 복용 시작 초기에(대개 3~6개월 내) 나타나고, 대개 경-중등도로 실제 부작용으로 약을 중단하는 경우는 많지 않으며(1~2%) 감광이나 일시 중단, 위장관 운동항진제나 위산억제제 등을 병용

함으로써 조절할 수 있는 것으로 보고되었다^{7,9}. 광과민성은 긴 옷, 모자, 장갑 착용 및 자외선 차단제(자외선 차단지수가 50이상, UV A와 B 모두 차단) 사용을 통해 예방할 수 있고, 광과민성 발생 시에는 silver sulfadiazine이나 스테로이드 연고가 증상 완화에 도움이 된다⁹.

2) Nintedanib

Nintedanib은 폐섬유화 기전에 관여하는 VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor), FGFR (fibroblast growth factor receptor), PDGFR (platelet derived growth factor receptor)을 동시에 억제하는 tyrosine kinase inhibitor로 전임상시험을 통해 다양한 동물 모델에서 procollagen, IL-1 β 및 TIMP-1 감소와 섬유아세포 증식 및 활성화 억제, 염증세포의 감소를 통해 폐섬유화를 억제하는 것이 보고되었다. 2개의 다국가 3상 임상시험(INPULSIS trials)에서 경-중등도의 환자를 대상으로 52주간 nintedanib 300 mg과 위약 투여 후 노력폐활량의 감소량을 비교한 결과, nintedanib은 위약에 비해 노력폐활량의 감소를 유의하게 줄여주었다(INPULSIS-1, -114.7 ml vs. -239.9 ml; INPULSIS-2, -113.6 ml vs. -207.3 ml)¹⁰. 급성악화(investigator reported acute exacerbation) 예방에 있어서는 상반된 결과를 보여주었는데, INPULSIS-2의 경우 nintedanib이 위약에 비해 급성악화 발생위험을 유의하게 줄여주었으나(3.6% vs. 9.6%; HR, 0.8), INPULSIS-1에서는 차이가 없었다. INPULSIS 1과 2에 대한 pooled analysis 결과에서 nintedanib은 위약에 비해 급성악화 발생을 줄여주는 경향을 보여주었다(4.9% vs. 7.6%; p=0.08). 또한 subgroup analysis 결과에서 nintedanib은 성별, 나이, 인종, 흡연력, 치료 시작시점의 폐기능 및 삶의 질 정도에 상관없이 노력폐활량의 감소를 동일하게 줄여주는 것으로 보고되어¹¹, 2014년 10월 특발성 폐섬유증의 치료제로서 미국 FDA의 승인을 받았다. Nintedanib 복용 시 부작용은 설사(63.2%), 오심(26.1%), 식욕감소(12.8%), 구역(10.3%), 체중감소(11.2%) 등으로, 대개 경-중등도이며 용량 감량 및 일시 중단을 통해 조절할 수 있다¹⁰. 설사의 경우 첫 3개월에 호발하는데 충분한 수분섭취와 loperamide 사용이 도움이 되고, 정상상한치 3배 이상의 간기능 이상은 약 5%에서 보고되어 정기적인 간기능 검사가 필요하다. 미국 FDA에서는 경도(Child Pugh class A)의 간기능 장애를 동반한 환자에서는 저용량(100 mg bid) 사용만을 추천하고, 중등도 이상의 간기능 장애(Child Pugh class B, C)를 동반한 환자에서는 사용하지 말 것을 권고하고 있다. 통계적 유의성은 없었으나 nintedanib을 복용한 환자에서 심근경색 발생률이 높은 것으로 보고되어(1.5% vs. 0.5%), 심혈관 질환을 경험한 환자에서의 사용에 주의가 필요하다¹⁰.

참고문헌

1. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2011;378:1949-1961
2. Ole H, Ulf S, Roland DB, Elisabeth B. Pirfenidone: significant treatment effects in idiopathic pulmonary fibrosis. Clin Respir J. 2012;6:131-43
3. Conte E, Gili E, Fagone E, et al. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast

- differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci.* 2014;58:13-9
4. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821-9.
 5. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-9.
 6. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8(9):CD003134
 7. King TE, Bradford WZ, Bernardini SC et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-2092
 8. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Resp J* 2016;47:243-53
 9. Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. *Adv Ther* 2014;31:375-91
 10. Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-2082
 11. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:178-85

4. 간질성폐질환에서의 스테로이드 치료

1) 스테로이드 치료의 용법

다양한 간질성폐질환에서는 염증을 억제하기 위하여 스테로이드 치료가 기본이 되나, 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)에서는 효과가 없고, 섬유성 비특이간질성폐렴(fibrotic nonspecific interstitial pneumonia, fibrotic NSIP)과 같이 섬유화가 주된 소견인 간질성 폐질환의 경우에도 치료 성공률은 낮다. 또한 위약을 사용한 대조연구가 되어 있지 않기 때문에 스테로이드제가 많이 사용되고 있는 여러 종류의 간질성 폐질환 환자들의 생존율을 향상시킨다는 직접적인 증거도 아직까지는 없다. 호산구폐렴(eosinophilic pneumonia), 특발성기질화폐렴(cryptogenic organizing pneumonia, COP), 결합조직 질환, 사르코이드증(유육종증), 과민성폐렴(hypersensitivity pneumonitis, HP), 급성 무기 분진 흡입, 급성 방사선폐렴, 미만폐포출혈 및 약제에 의한 간질성 폐질환 환자들 중 증상이 있는 경우에는 스테로이드 치료에 대부분 임상적 호전을 보이므로 권고되고 있다. 유기물 질에 의한 질병의 경우에는 급성기와 만성기 모두에서 스테로이드가 권장된다¹⁻⁵.

간질성폐질환에서 스테로이드 치료의 적절한 용량이나 투여 기간에 대해서는 아직 확립된 바는 없다. 일반적으로 idiopathic NSIP, COP, 결합조직질환 연관 간질성폐질환 등에서는 매일 프레드니솔론 0.5~1.0 mg/kg (마른 체중: lean body weight)씩 경구 투여로 시작하여 4~12주 투여 후 환자상태를 다시 평가한다. 환자가 안정 상태이거나 호전된 경우에는 용량을 0.25~0.5 mg/kg로 감량하여 임상 경과에 따라 다시 4~12주 투여한다. 용량을 빨리 줄이거나 치료 기간을 빨리 단축할 경우에는 병이 재발될 수도 있다. 총 치료 기간은 6개월에서 1년이 추천된다. 만일 환자가 스테로이드 치료에도 불구하고 계속 악화되는 경우에는 대개 cyclophosphamide, azathioprine, 또는 mycophenolate mofetil 등의 이차 제제를 추가하고 프레드니솔론을 0.25 mg/kg/일로 감량하거나 유지한다¹⁻⁵.

처음 증상 발현 시 호흡부전 등의 심각한 상태이거나 급성 악화 혹은 급성 간질성 폐렴(acute interstitial pneumonia, AIP)인 경우 메틸프레드니솔론을 500~1000 mg/day로 3일간 투약 후 1~2 mg/kg로 줄여서 유지하여 볼 수도 있다¹⁻³.

2) 스테로이드 치료의 부작용

스테로이드는 심혈관 질환(고지혈증, 전해질이상, 부종, 고혈압, 신장 및 심장 기능부전), 감염(바이러스, 세균, 진균), 소화기 질환(위궤양, 궤양염), 정신 및 행동 질환(기분 장애, 스테로이드 정신병), 내분비 대사 질환(고혈당 및 당뇨병, 지방 재분포, 부신기능저하, 생식샘 기능저하증), 피부질환(피부 위축, 상처 치유 방해, 여드름, 다모증, 탈모), 근골격계 질환(골다공증, 골괴사, 근염), 안질환(녹내장, 백내장) 등 부작용의 위험이 있다^{4,5}. 따라서 장기간 스테로이드 치료 시작 전에 문진 및 신체 검진을 통해 당뇨병, 고지혈증, 심혈관 질환, 위장관 질환, 골다공증 등과 같은 스테로이드 치료에 의해 악화될 수 있는 질환이 있는지 확인해야 한다.

(1) 고혈당

고혈당은 당뇨병 진로지침에 따라 치료해야 한다. 스테로이드는 인슐린 분비를 감소시키고 인슐린 저항을 증가시켜 당뇨병이 없는 환자에게 고혈당을 일으킬 수 있고 당뇨병이 있는 환자에게 혈당 조절을 어렵게 한다⁴. 스테로이드에 의한 고혈당은 스테로이드 사용 수시간 내에 발생하며 사용량이 많을수록 증가하는 경향이 있고 특히 식후 혈당 상승이 뚜렷하다. 일반적으로 스테로이드에 의한 고혈당은 스테로이드 용량을 감소하면 혈당이 감소하고 중단하면 호전되나 호전되지 않고 당뇨병으로 발전할 수 있어 스테로이드 기간 및 용량에 따라 혈당의 주의 깊은 관찰이 필요하다⁶.

(2) 골다공증

골다공증은 골다공증 진로지침에 따라 검사하고 치료해야 한다. 스테로이드는 칼슘 대사를 변화시키고 뼈흡수를 증가시키고 성선호르몬 생성을 억제하고 뼈형성을 억제하여 뼈소실을 증가시킨다⁷. 보통 스테로이드 치료의 초기 3개월 이내에 골밀도가 급격히 감소하여 6개월에 가장 심하며 이후 치료기간 동안 서서히 감소한다^{7,8}. 한 메타분석에서 하루에 스테로이드 5 mg를 사용하면 골밀도가 감소하고 치료 기간 동안 골절의 위험을 증가시키는 것으로 보고하였다⁸. 스테로이드 치료를 중단하면 골절 위험은 현저히 감소하나 짧은 기간 동안 고용량의 스테로이드(매일 15 mg 이상, 총 1 g 이상) 치료를 한 환자에서는 치료 중단 15개월까지 골절 위험이 감소하지 않았다⁹. 따라서 5 mg 이상의 스테로이드를 3개월 이상 유지하는 환자는 스테로이드 사용 전에 골밀도 검사를 시행하고 골절위험도평가로 골절의 위험성을 평가해야 한다.

스테로이드로 인한 골다공증의 위험 인자로 고령, 낮은 체질량 지수, 잦은 골절, 기저 질환(류마티스관절염, 염증성 장질환, 만성 폐질환, 이식 등), 흡연, 과도한 음주, 골반 골절 가족력 등이 있다¹⁰. 따라서 흡연 및 과도한 음주는 피하고 뼈소실 및 근육 위축을 막기 위해 체중이 실리는 부하 운동을 하며 낙상을 막기 위해 노력해야 한다¹¹. 스테로이드를 투여하는 환자에게 하루에 칼슘 1200~1500 mg 및 비타민 D 800~1000 IU을 투여할 것을 고려해볼 수 있으나^{12,13}, 칼슘 투여가 심혈관 발생 위험을 증가시킬 수 있다는 연구가 있어 주의가 필요하다¹⁴. 또한 골절 위험도 및 골밀도 검사 결과에 따라 비스포스포네이트(bisphosphonates)를 고려한다^{6,11,12}.

(3) 위장관 출혈

스테로이드 사용이 위궤양 및 위장관 출혈을 유발할 수 있지만^{4,5,15} 한 대규모 메타분석에서 스테로이드 사용이 위궤양과 관련이 있음을 보여주지 못하였다.¹⁶ 그러나 스테로이드를 비스테로이드 항염증제와 같이 사용하면 위장관 출혈의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다.¹⁷ 따라서 스테로이드 치료 중인 환자에게 비스테로이드 항염증제(NSAIDs)를 사용할 때는 proton pump inhibitors (PPIs)를 함께 투여하거나 cyclo-oxygenase 2 selective inhibitor를 대신해서 사용한다.⁵

(4) 감염

스테로이드는 면역체계 및 염증을 억제하여 모든 종류의 감염(세균, 진균, 바이러스 등)의 발생 위험을 증가시킬 수 있다^{4,6}. 특히 pneumocystis pneumonia (PCP)는 HIV가 없는 환자에게 발생했을 때 사망률이 30~40% 정도 될 정도의 치명적인 합병증으로 알려져 있고 암, 골수이식, 장기 이식, 결체조직질환으로 투여하는 면역억제제가 위험 인자로 알려져 있고 특히 스테로이드도 중요한 위험 인자로 알려져 있다^{18,19}. 따라서 스테로이드 치료하는 환자에게 pneumocystis pneumonia (PCP)를 예방할 목적으로 trimethoprim-sulfamethoxazole를 고려할 수 있다.¹⁸ 용량은 신기능이 정상이면 하루 1정(80 mg trimethoprim with 400 mg trimethoprim) 매일 투여하거나 주3회 혹은 매일 2정 투여하며 신기능 저하 시 용량 감량이 필요하다.²⁰ 스테로이드 사용이 끝나고 더 이상 위험 인자가 없다면 PCP 예방은 중단해야 한다.

(5) 스테로이드와 함께 사용 시 주의해야 할 약물

스테로이드는 cytochrome P-450 system에 의해 대사가 일어나기 때문에 cytochrome P-450을 억제하거나 유발하는 약제와 함께 사용하면 혈중 스테로이드 용량이 변할 수 있다.²¹ 따라서 치료 시작 전에 다른 복용 약제를 확인해야 한다. 스테로이드의 약물 농도를 감소시키는 약제로는 항경련제(carbamazepine, phenytoin), rifampin 등이 있으며 약물 농도를 증가시키는 약제로는 항진균제(itraconazole, ketoconazole), macrolides 등이 있다.⁶

항응고제로 warfarin을 복용하고 있는 환자에서 스테로이드 치료를 하면 warfarin의 항응고 효과를 증가시킬 위험이 있어 prothrombin time을 모니터링하면서 조절해야 하고 보통 warfarin 용량의 변화는 스테로이드 시작 3~7일 이내에 필요하다⁶.

참고문헌

1. Ambrosini, V. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. The European respiratory journal 22, 821-826 (2003).
2. Kim, D. S. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. The European respiratory journal 27, 143-150, doi:10.1183/09031936.06.00114004 (2006).
3. Kondoh, Y. et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. The European respiratory journal 25, 528-533, doi:10.1183/09031936.05.00071004 (2005).
4. Schacke, H., Docke, W. D. & Asadullah, K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol Ther 96, 23-43 (2002).
5. Hoes, J. N. et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 66, 1560-1567, doi:10.1136/ard.2007.072157 (2007).
6. Liu, D. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol 9, 30, doi:10.1186/1710-1492-9-30 (2013).

7. Lane, N. E. & Lukert, B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27, 465-483 (1998).
8. van Staa, T. P., Leufkens, H. G. & Cooper, C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13, 777-787, doi:10.1007/s001980200108 (2002).
9. de Vries, F., de Vries, C., Cooper, C., Leufkens, B. & van Staa, T. P. Reanalysis of two studies with contrasting results on the association between statin use and fracture risk: the General Practice Research Database. *Int J Epidemiol* 35, 1301-1308, doi:10.1093/ije/dyl147 (2006).
10. Weinstein, R. S. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 365, 62-70, doi:10.1056/NEJMcp1012926 (2011).
11. Bultink, I. E., Baden, M. & Lems, W. F. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 14, 185-197, doi:10.1517/14656566.2013.761975 (2013).
12. Grossman, J. M. et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62, 1515-1526, doi:10.1002/acr.20295 (2010).
13. Homik, J. et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000952, doi:10.1002/14651858.CD000952 (2000).
14. Bolland, M. J. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 341, c3691, doi:10.1136/bmj.c3691 (2010).
15. Narum, S., Westergren, T. & Klemp, M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 4, e004587, doi:10.1136/bmjopen-2013-004587 (2014).
16. Conn, H. O. & Poynard, T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 236, 619-632 (1994).
17. Hernandez-Diaz, S. & Rodriguez, L. A. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol* 153, 1089-1093 (2001).
18. Stern, A., Green, H., Paul, M., Vidal, L. & Leibovici, L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005590, doi:10.1002/14651858.CD005590.pub3 (2014).
19. Yale, S. H. & Limper, A. H. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 71, 5-13 (1996).
20. Limper, A. H. et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 183, 96-128, doi:10.1164/rccm.2008-740ST (2011).
21. Czock, D., Keller, F., Rasche, F. M. & Haussler, U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 44, 61-98, doi:10.2165/00003088-200544010-00003 (2005).

5. CTD-ILD 치료제로 사용할 수 있는 약제들

결체조직질환 연관 간질성폐질환(CTD-ILD)의 표준화된 치료제나 치료용법이 없기 때문에 실제 임상에서는 다양한 면역억제제나 생물학적 제제가 시도되고 있다. 전신경화증 연관 간질성폐렴(SSc-ILD) 환자에서 cyclophosphamide와 Mycophenolate Mofetil (MMF) 를 이용한 무작위 대조군 연구 외에 다른 CTD-ILD 대상으로 한 무작위 대조군 연구는 없기 때문에 확실한 문헌근거를 제시할 수 없다. 아래 표에는 CTD-ILD를 치료하는 의료진에게 도움을 주기 위하여 치료약제의 종류, 기전, 적응증 및 기존 연구에서 사용된 약제들의 용법, 용량과 부작용을 정리하였다.

약제종류	기전	적용	용법. 용량	부작용. 주의사항	주요 연구
Azathioprine (AZA)	Purine analog, Inhibit T cell and B cell proliferation	Usually used in combination with corticosteroid Used as maintenance therapy after CYC	1.5~2.5 mg/kg (oral)	Bone marrow suppression, nausea, LFT abnormality	1) AZA vs CYC, 36 SSC-ILD patients. AZA stabilized lung function 2) AZA as maintenance therapy in after CYC in SSc-ILD
Cyclophosphamide (CYC)	Alkylating agent, multiple effects on T cells	Can be considered when the CTD-ILD is severe or rapidly progressive Usually used for short period because of potential side effects	1) 2 mg/kg (oral) 2) IV CYC (600 mg/m ² /month) x 6 + 20mg oral PD on alternate day	Bone marrow suppression, increased risk of infection and malignancy, hematuria	1) CYC vs placebo, 158 SSc-ILD patients, difference in FVC (favor to CYC) 2) CYC + oral PD, followed by AZA vs placebo, 45 patients, trend of difference in FVC (favor to CYC)

약제종류	기전	적용	용법. 용량	부작용. 주의사항	주요 연구
Mycopheno- late Mofetil (MMF)	Reduce T cell and B cell proliferation	Well tolerated on long-term treatment Effective corticosteroid sparing agent	1) 3000 mg/day (oral) 2) Initial 500 mg bid ~ final 1500mg bid (oral) 3) 1500~2500 mg/day (variable from study to study)	Constipation, nausea, vomiting, headache, diarrhea, stomach upset, insomnia, CMV disease, UTI, leukopenia	1) 125 CTD- ILD patients, sustained improvement in FVC, reduced steroid requirement 2) SLS II , 126, SSc-ILD patient, CYC vs MMF, comparable effect on FVC, less side effect than CYC
Tacrolimus Cyclosporine	Inhibition of T cell activation and signal transduction	Tacrolimus, in particular, in IIM-ILD	Tacro 1~3 mg/ day Cyclo 2~5 mg/ kg/day	Abdominal pain, agitation, chills, confusion, seizures, diarrhea, dizziness, etc	1) 13 patients with IIM were treated with tacrolimus, maintained improvement in myositis, FVC, and DLCO 2) 17 patients with antisynthetase syndrome- ILD showed improvement in FVC & DLCO
Rituximab (RTX)	A monoclonal antibody against the B cell surface antigen CD20, depletion of B cells	May have a role in severe, refractory cases of CTD-ILD	1) weekly 375 mg/m ² x 4 cycles	Abdominal pain, back, tarry stools, bloating or swelling of the face, arms, hands, lower legs, or feet, blurred vision, body aches etc.	1) 33 CTD-ILD patients, 85% were responders 2) 15 patients with SSc-ILD, after 6months, FVC, DLCO and HRCT remained stable

참고문헌

1. Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, Ruocco L, Vettori S, Menegozzo M, et al. Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:613-6.
2. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3962-70.
3. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *The New England journal of medicine.* 2006;354(25):2655-66.
4. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013;40: 640-6
5. Donald P Tashkin, Michael D Roth, Philip J Clements, Daniel E Furst, Dinesh Khanna, Eric C Kleerup, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:708-19
6. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2439-46.
7. Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, Dore R, Meloni F, Montecucco C. Cyclosporine in anti-Jo-1-positive patients with corticosteroid refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013;40:484-92
8. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickermasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 2014;19:353-9.
9. Lafyatis R, Kissin E, York M, Farina G, Viger K, Fritzler MJ, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:578-83.

Potential side effects of above drugs : please refer to www.drugs.com

간질성폐질환 (ILD) 임상진료지침

2018년 4월 9일 인쇄 2018년 4월 14일 발행

발행: 대한결핵 및 호흡기학회
06652 서울특별시 서초구 반포대로 58
101동 605호 (서초동, 서초아트자이)
Tel : 02-575-3825, 576-5347
Fax : 02-572-6683
Homepage : www.lungkorea.org
<http://www.e-trd.org>
E-mail : katrd@lungkorea.org

편집제작: (주) 메드랑
04001 서울시 마포구 월드컵북로5가길 8-17
Tel : 02-325-2093, Fax : 02-325-2095
E-mail : info@medrang.co.kr
Homepage : www.medrang.co.kr