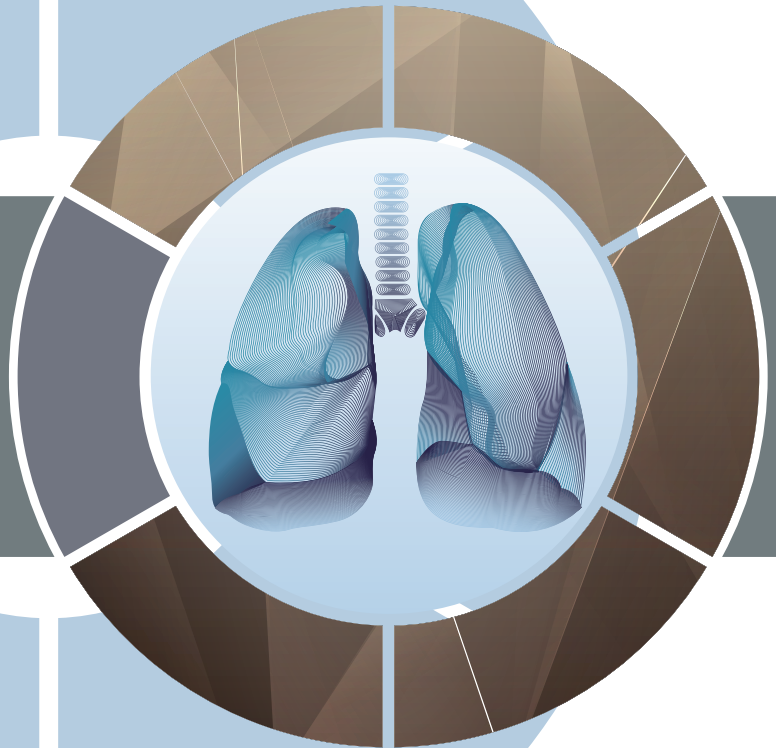


대한결핵 및 호흡기학회
간질성폐질환(ILD)
임상진료지침
(2023년 1차 개정판)



대한결핵 및 호흡기학회
간질성폐질환(ILD)
임상진료지침
(2023년 1차 개정판)



대한결핵 및 호흡기학회



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 2018년 [2018 간질성폐질환 임상진료지침]을 발간한 바 있고, 이번에 [2023 간질성폐질환 진료지침 1차 개정판]을 발간하게 되었습니다. 이번 지침은 간질성폐질환에 대한 간략한 요약 정리와 함께 그간 국내외에서 발표된 간질성폐질환 관련 임상연구 결과들에 대한 체계적 문헌 고찰을 통한 권고안 설정과 이에 대한 근거 수준 및 권고 강도를 제시함으로써, 객관적이고 표준화된 진단 및 치료적 접근을 제시하고자 노력하였습니다. 또한, [과민성 폐렴], [유육종증] 등 최근 관심을 받고 있는 간질성폐질환에 대한 신규 지침을 개발하여 포함하였습니다.

간질성폐질환, 특히, 특발성폐섬유증 이외의 간질성폐질환의 경우 체계적인 임상연구가 거의 없는 경우가 많기는 하였으나 그런 경우 전문가들의 심도 있는 의견 교환을 통해 임상 상황을 최대한 반영하고 간질성폐질환 환자를 진료하는데 실질적인 도움이 되는 지침을 만들하고자 노력 하였습니다. 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 임상진료 지침 개발위원회 위원들께 진심으로 감사 드립니다. 또한, 본 지침이 일선에서 간질성폐질환 환자들을 진료하는 임상의들에게 큰 도움이 되기를 기대합니다.

대한결핵 및 호흡기학회
이사장 정만표



발간사

대한 결핵 및 호흡기학회 간질성폐질환(ILD) 연구회에서 2018년 특발성폐섬유증을 포함한 간질성폐질환(ILD) 진료지침서를 처음 발간한 이후 5년만인 2023년에 ILD 진료지침서 2023 개정판을 발간하였습니다.

국내의 간질성폐질환 진료 지침은 ILD 연구회 주도로 36명으로 구성된 임상진료지침 개발위원회가 약 2년간(2016.1.13-2018.2.21)의 활동을 통해 2018.4.2. “간질성폐질환(ILD) 임상진료지침”을 처음으로 제정 및 배포하였습니다.

2016년 첫 ILD 진료지침서를 만들기 시작했을 때는 처음으로 시도하는 지침서 발간 사업이라 많이 서툴고, 힘들었지만 도와주신 많은 분들과 함께 진료지침 작성 전문가의 지도아래 여러 파트를 나누어 각각의 분야에서 논문 검색과 정리, 메타 분석, 전문가 권고, 편집 작업 등을 같이 하면서 공부도 하고 서로 의논도 하는 과정에서 가장 어려운 영역이라고 생각되는 호흡기질환 중 하나인 ILD질환에 대한 정리된 진료지침서가 전공의, 전임의, 전문의들에게 큰 도움이 될 것이라는 생각이 많이 들었습니다. 아직도 여전히 체계적인 임상연구가 부족하고, 진료시 개개의 환자들의 상태에 따라 각기 다른 임상적 판단이 필요하고, 진단과 치료가 획일적이지 않아 어려운 호흡기질환이지만 2018년 발간된 간질성폐질환 임상진료지침은 간질성폐질환 관련 국내에서 처음으로 제정된 진료 지침이라는 의미가 있고, 호흡기 임상 의사들에게 많은 도움이 되었을 것으로 생각합니다.

2018년 첫 진료 지침 발간 후 약 4년 동안 다수의 새로운 연구 결과가 발표되었고, 실제 임상 진료에도 많은 변화가 있었습니다. 흉부 CT, 경기관지 냉동폐생검술 등 진단적 검사의 효용성에 대한 연구 결과들이 보고되면서 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)의 진단 기준에 변화가 있었고, 항섬유제(antifibrotic agents)가 다양한 진행성 간질성폐질환에서 폐기능 저하 속도를 지연시키는 효과가 있다는 임상 시험 결과에 따라 새롭게 임상 진료에 도입되었습니다. 또한, 간질성폐이상(interstitial lung abnormalities, ILA), 진행성폐섬유화(progressive pulmonary fibrosis, PPF) 등과 같은 새로운 간질성폐질환의 개념과 분류가 제시되어 이를 새로운 진료지침서에 도입하고, 이러한 연구결과와 변화에 발맞추어 또한 국내의 의료환경을 감안하여 국내 간질성폐질환

임상진료지침의 개정이 필요한 상황이라고 생각합니다.

이번에 [2023 간질성폐질환 진료지침 1차 개정판]을 발간하게 되었습니다. 이번 지침은 간질성폐질환에 대한 간략한 요약 정리와 함께 본 임상진료지침의 개정 대상 질환(특발성폐섬유증, 기타 특발성간질성폐렴, 결체조직질환 연관 간질성폐렴 등)에 대하여 2018년 임상진료지침 제정 후 그간 국내외에서 발표된 간질성폐질환 관련 임상연구 결과들에 대한 체계적 문헌 고찰을 통한 권고안 설정과 이에 대한 근거 수준 및 권고 강도를 제시함으로써, 객관적이고 표준화된 진단 및 치료적 접근을 제시하고자 노력하였습니다. 또한, [과민성 폐렴], [유육종증] 등 최근 관심을 받고 있는 간질성폐질환에 대한 신규 지침을 개발하여 포함하였습니다.

본 [2023 간질성폐질환 진료지침 1차 개정판]이 간질성폐질환 환자를 진료하는 일선 진료의사가 간질성폐질환 환자 또는 유소견자 진료 시 진단 및 치료, 그리고 환자의 경과를 추적 평가하는데 도움을 주고자 한다. 최신 임상연구결과들을 반영한 진료 지침을 제시함으로써 진료의 질을 향상시킬 수 있을 것으로 기대한다. 또한 본 임상진료지침을 활용함으로써 국내 환자들에게 표준화된 진료를 제공하는데 도움이 될 것으로 기대됩니다.

본 개정 지침서 발간을 위하여 애써 주신 대한결핵 및 호흡기학회 간질성폐질환 임상진료 지침 개발위원회 위원들께 진심으로 감사 드리며, 특히 문헌 검색과 고찰, 분석 등 진료지침 개정 작업에 조언을 아끼지 않으신 한국보건의료연구원(NECA) 최미영 선생님에게 감사 말씀을 드립니다. 본 지침이 일선에서 간질성폐질환 환자들을 진료하는 임상의학자들에게 큰 도움이 되기를 기대합니다.

ILD연구회
회장 박무석



Contents

● 요약본

1

1. 총론

25

- I. 특발성간질성폐렴(Idiopathic Interstitial Pneumonia, IIP) 27
- II. 진행성 폐섬유증(Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF) 37
- III. 복합폐섬유폐기증(Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema, CPFE) 42
- IV. 간질폐이상(Interstitial Lung Abnormality, ILA) 52

2. 특발성폐섬유증

61

- I. 역학 63
- II. 정의와 발병기전 66
- III. 위험인자 79
- IV. 임상양상과 진단 86
- V. 치료 94
- VI. 동반질환 102
- VII. 예후와 예후인자 108
- VIII. 급성악화 115
- IX. 폐이식 121

3. 결체조직질환 연관 간질성폐질환

127

- I. 분류 및 특징 129
- II. 진단 138
- III. 치료 149
- IV. 급성악화 161

4. 특발성비특이간질성폐렴과 기질화폐렴

165

- I. 특발성비특이간질성폐렴
(Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia, iNSIP) 167
- II. 특발성기질화폐렴(Cryptogenic Organizing Pneumonia, COP) 181

5. 기타 간질성폐질환

195

- I. 호흡세기관지염-간질성폐질환
(respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease, RB-ILD) 197
- II. 박리간질성폐렴(desquamative interstitial pneumonia, DIP) 203
- III. 림프구간질성폐렴(lymphoid interstitial pneumonia, LIP) 210

- IV. 급성간질성폐렴(acute interstitial pneumonia, AIP) 217

- V. 특발성흉막실질탄력섬유증
(idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, iPPFE) 222

6. 과민성폐렴

237

- I. 정의와 발병기전 239
- II. 임상양상, 분류, 영상 및 병리소견 241
- III. 진단 250
- IV. 치료 253
- V. 예후 255
- VI. 국내 현황 256

7. 유육종증

261

- I. 서론 263
- II. 병인 및 발병 기전 265
- III. 임상 양상 268
- IV. 진단 271
- V. 치료 278
- VI. 자연 경과 및 예후 285

8. 핵심질문과 근거표

291

- I. 특발성폐섬유증(IPF) 293
- II. 결체조직질환 연관 간질성폐질환(CTD-ILD) 331
- III. 과민성폐렴(HP) 363
- IV. 유육종증(sarcoidosis) 379

9. 부록

389

- I. 기관지폐포세척검사(bronchoalveolar lavage: BAL) 391
- II. 6분보행검사 395
- III. 특발성폐섬유증의 치료 약제 401
- IV. 간질성폐질환에서 스테로이드 치료 405
- V. CTD-ILD 치료제로 사용할 수 있는
면역억제제 및 생물학적제제 410
- V. 간질성폐질환에 의한 폐고혈압 치료 413



간질성폐질환 임상진료지침 개정위원회

1. 진료지침 개발 총괄

위원장: 박무석 (연세의대)
부위원장: 송진우 (울산의대)
진료지침편집위원장: 김용현 (가톨릭의대)
진료지침 자문위원: 최미영 (한국 보건 의료 연구원)

2. 세부책임 (위원장/간사/부간사)

총론: 박성우 (순천향의대)/유정완 (경상의대)/우아라 (연세의대)
특발성폐섬유증: 최원일 (한양의대)/최혜숙 (경희의대)/윤희영 (순천향의대)
결체조직질환 연관 간질성폐질환: 박주현 (아주의대)/이재하 (인제의대)/오주현 (인제의대)
특발성비특이간질성폐질환/기질화폐렴: 이현경 (인제의대)/박종선 (서울의대)/조용숙 (가톨릭의대)
기타 및 부록: 양세훈 (원광의대)/강형구 (인제의대)/최선미 (서울의대)
과민성폐렴: 김용현 (가톨릭의대)/유홍석 (성균관의대)/권병수 (서울의대)
유육종증: 제갈양진 (울산의대)/이은주 (고려의대)/박지명 (서울의대)

3. 분야별 세부위원

총론: 홍구현 (단국의대)/여유미 (한양의대)/신종욱 (중앙의대)/박철 (원광의대)
특발성폐섬유증: 조준연 (충북의대)/정성수 (충남의대)/박소영 (한림의대)/강지영(제주대병원)/
이종민 (가톨릭의대)
결체조직질환 연관 간질성폐질환: 정승준 (한양의대)/이영석 (고려의대)/김태형 (한양의대)/김태정 (가톨릭의대)
특발성비특이간질성폐질환/기질화폐렴: 박순호 (계명의대)/조준성 (국립중앙의료원)/장혜진 (한양의대)
기타 및 부록: 신희준 (전남의대)/정해인 (중앙의대)/안의리 (원광의대)

과민성폐렴: 신범수(성균관의대)/김경훈 (가톨릭의대)/박진경 (경희의대)/신수임 (국립중앙의료원)
 유육종증: 강보형 (동아의대)/박동원 (한양의대)/이지현 (차의과학대)/명준표 (가톨릭의대)

4. 호흡기학회 자문위원

총론/특발성폐섬유증: 정성환 (가천의대), 박무석 (연세의대)
 결체조직질환 연관 간질성폐질환/특발성비특이간질성폐질환/기질화폐렴: 김영환 (건국의대), 이홍렬 (인하의대)
 기타/ 과민성폐렴: 정만표 (성균관의대), 이진화 (이화의대)
 유육종증/핵심질문과 근거표 등 부록: 박용범 (한림의대), 최수인 (고려의대)

5. 유관학회 자문위원

대한영상의학회: 채금주 (전북의대), 남보다 (순천향의대), 황정화 (순천향의대)
 대한병리학회: 정명자 (전북의대), 황희상 (울산의대)

6. 편집위원

총론: 우아라 (연세의대)
 특발성폐섬유증: 최혜숙 (경희의대)
 결체조직질환 연관 간질성폐질환: 이재하 (인제의대)
 특발성비특이간질성폐질환/기질화폐렴: 박종선 (서울의대)
 기타 및 부록: 윤희영 (순천향의대)
 과민성폐렴: 유홍석 (성균관의대)
 유육종증: 이은주 (고려의대)



임상진료지침 개정 목적 및 방법

1. 진료지침 개정의 필요성

- 국내의 간질성폐질환 진료지침은 ILD 연구회 주도로 36명으로 구성된 임상진료지침 개발위원회가 약 2년간(2016.1.13. - 2018.2.21)의 활동을 통해 2018.4.2. 대한결핵및호흡기학회 “간질성폐질환 (ILD) 임상진료지침”을 처음으로 제정 및 배포하였다.
- 2018년 발간된 간질성폐질환 임상진료지침은 진단과 치료가 어려운 간질성폐질환 관련 국내에서 처음으로 제정된 진료지침이라는 의미가 있다. 하지만 발간 후 약 4년 동안 다수의 연구 결과가 발표되면서 실제 임상 진료에서 많은 변화가 있었다. 흉부 CT, 경기관지내시경 폐생검술 등 진단적 검사의 효용성에 대한 연구 결과들이 보고되면서 특발성폐섬유증 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)과 같은 주요 질환들의 진단 기준에 변화가 있었으며, 항섬유제 (antifibrotic agents)와 같은 새로운 치료제의 효과가 다양한 간질성폐질환에서 증명되면서 임상 진료에 도입되었다. 또한, 간질성폐이상 (Interstitial lung abnormalities, ILA), 진행성폐섬유화 (Progressive pulmonary fibrosis, PPF) 등과 같은 새로운 간질성폐질환의 개념과 분류가 제시되었다. 이러한 연구결과와 임상 진료의 변화를 반영하여 미국/유럽/일본/오세아니아 등의 호흡기학회 및 전문가 그룹에서도 기존의 진료지침 개정하거나 새로운 진료지침을 발표한 바 있다. 이러한 연구결과와 변화에 발맞추고 국내의 의료환경을 감안하여 국내 간질성폐질환 임상진료지침을 개정하고자 하였다. 또한 기준에 다루어 지지 않았던 과민성 폐장염과 유육종증에 대해 신규지침을 개발하고자 하였다.

2. 진료지침 개정의 목적

- 본 진료지침 사용대상자는 대한민국에서 간질성 폐질환을 진료하는 의사를 주 대상으로 하였고, 정부 및 제약 관계자, 간호사, 의과대학생, 환자, 일반인 등도 참고할 수 있도록 하였다.
- 간질성폐질환 환자를 진료하는 일선 진료의사가 간질성 폐질환 환자 또는 유소견자 진료 시 진단 및 치료, 그리고 환자의 경과를 추적 평가하는데 도움을 주고자 하였다.
- 본 임상진료지침은 2018년 발표된 ILD 진료지침에 대하여 아래와 같은 목적으로 개정을 하였다.
 - ① 2018년 임상진료지침 제정 후 발표된 임상연구 결과의 반영

- ② 2018년 임상진료지침에 포함되지 않았던 질환들 (유육종증, 과민성폐장염 등)에 대한 국내진료지침 신규 제정
- ③ 유관학회 (영상의학회, 병리학회)와의 합의 도출을 통한 진료지침 제시

3. 개정 진료지침 권고문 개발방법

1) 핵심질문의 선정

핵심질문은 진료지침 사용자를 고려하여 선정된 질환들의 진단 혹은 치료영역에서 중요하거나 논란이 되는 내용 그리고 실제 환자 진료에 유용하다고 판단되는 내용을 중심으로 각 분야별 지침 개발 세부위원들의 합의에 의하여 도출되었다. 특히 지침 개정이라는 목적에 부합되게 2018년 진료지침에서 다루었던 특발성폐섬유증, 결체조직질환 연관 간질성폐질환의 경우 2018년 이후 새롭게 정립된 내용에 초점을 맞추었으며 또한 새롭게 다른 유육종증, 과민성폐렴을 대상으로 주요 핵심질문을 선정하였다.

2) 문헌검색

진료지침 개정에서 대상이 되는 주요 질환 중 특발성폐섬유증, 결체조직질환 연관 간질성폐질환의 경우 2018년 이후 새롭게 발표된 임상연구 결과를 제시하는 최신 문헌을 확보하기 위하여 검색전략을 수립하였다. 또한 2018년 임상진료지침에 포함되지 않았던 질환들인 유육종증, 과민성폐렴의 경우 검색의 시간 제한을 두지 않고 문헌검색을 시행하였다. 문헌 검색은 방법론 전문가와 각 핵심질문을 담당한 개발위원의 논의를 통해 일차 검색어를 도출하여 검색식을 수립한 후 문헌정보검색전문가의 조언을 받아 최종적으로 검색전략을 확정하였다. 이에 근거하여 문헌정보검색전문가가 전체 데이터베이스를 검색하여 검색된 문헌들을 각 질환별 세부지침개발 위원에 보내어 검토를 시행하였다. 취합되어 검색된 문헌들이 전반적으로 핵심질문의 취지에 부합된다고 판단되면 제목, 저자명, 출판연도, 저널명을 통해 중복을 배제하였다. 핵심질문에 대한 문헌검색은 5개의 검색원 (Medline, Embase, Cochrane library, Library of Congress, KoreaMed)을 대상으로 하였으며 일차문헌과 체계적 고찰, 진료지침 등을 모두 검토대상으로 하였다. 각 질환 별 핵심질문과 문헌 검색식은 본 진료지침의 “핵심질문과 근거표” 장에 수록하였다.

3) 문헌선택

수집된 문헌은 각 핵심질문에 따라 각 분야 최소 두명의 전문가에 의하여 개별적인 선택과정을 거쳐 일치된

문헌을 선택하였으며 이견이 있는 경우 두 전문가의 합의에 의하여 최종 문헌을 결정하였다. 두 전문가의 의견이 일치하지 않고 합의가 되지 않은 경우 해당 질환 지침개발 제3의 지침위원 의견을 반영하여 결정하였다. 문헌 선택을 위한 개별 핵심질문별 포함기준과 배제기준은 각 핵심질문별로 PICO(대상, 중재, 비교 중재, 결과의 형식)로 도출하여 적용하였다.

4) 일차 문헌의 질 평가 및 근거 수준의 평가

최종 선정된 문헌은 두 가지 절차에 의해 근거의 질을 평가하였다. 첫째 개별문헌의 질 평가이며 근거 수준의 평가는 개별 일차 문헌에 대한 질 평가 후 이를 통합하여 하나의 근거 수준을 평가하는 과정의 두 단계에 걸쳐 시행하였다. 일차 문헌들의 질 평가 방법은 무작위 대조군 연구를 우선 순위에 두고 개별 연구설계에 따라 구분하여 사용하였다. 이어 근거 합성 임상질문별로 최종 선택된 연구 문헌들을 연구설계별로 분류하고 이용 가능한 자료 목록 중 필요한 항목을 선정하여 해당 내용을 추출하여 근거표를 작성하였으며 검토가 끝난 자료추출 결과를 기반으로 양적 합성이 가능한 경우에 메타분석을 시행하였다. 메타분석이 가능하지 않은 경우에는 질적 서술하였다. 개별 핵심 질문에 따라 2018년 이전 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 평가하여 근거수준 평가에 적용하였다).

5) 권고안 도출

각 해당 핵심질문 지침 개발 위원들이 근거의 요약과 근거 수준을 통해 진료권고문이 가진 여러 근거의 강점과 한계, 이득과 유해의 크기와 균형, 환자의 가치와 선호, 의사의 장애요인, 재정적 혹은 해당 의료기관에서의 적용 가능성 등을 고려하여 일차적으로 진료권고안을 만들었으며 이후 진료지침 운영위원회의 검토를 거쳐 최종안을 결정하였다. 추가적으로 해당 핵심질문에 근거가 없는 경우지만 반드시 권고가 필요한 경우는 전문가 합의라는 근거수준을 생성하였다. 최종 권고안의 작성은 근거수준을 고려하여 각 해당 진료지침위원 전원의 투표를 통하여 다수결로 권고의 등급 강도를 채택하였다. 이후 권고안 전체를 취합하여 검토 후 문장 형식을 통일하고 각 개별 권고안에 근거수준과 권고등급을 제시하였다. 근거수준은 높음, 중등도, 낮음, 매우 낮음, 전문가 합의로 구성되어 있으며 권고등급은 강하게 권고, 조건부 권고, 권고 보류, 조건부 시행 반대, 시행반대로 구성되었다(표 1, 표 2).

표 1. 근거수준과 의미

근거수준	내용
높음	추가적인 연구가 수행되어도 추정된 효과의 신뢰성이 변할 가능성은 매우 낮다
중등도	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

표 2. 권고등급과 의미

강하게 권고 (Strong for recommend)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상상황에서 강하게 권고한다.
조건부 권고 (Conditional for recommend)	해당 치료의 사용은 임상상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제언한다.
조건부시행 반대 (Conditional against)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 일부 상황 또는 조건에서는 시행을 권고하지 않는다
시행 반대 (Strong against)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 크고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 대부분의 임상상황에서 시행을 권고하지 않는다.
권고 보류 (Inconclusive)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 근거수준이 너무 낮거나, 이득/위해 저울질이 심각하게 불확실, 또는 변이가 커서 중재 시행여부를 결정하지 않는다. 이는 치료의 사용을 권하거나 반대할 수 없다는 의미로서, 임상적 판단을 따르도록 한다
전문가 합의 권고 (Expert consensus)	임상적 근거문헌은 부족하나 해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 임상적 경험과 전문가의 합의에 따라 사용 여부를 권고한다

4. 임상진료지침 개정 추진 과정

1) 임상진료지침 개정 과정

- ILD 진료지침 개발위원회 준비모임/위원 구성
- 진료지침의 대상질환과 주제 선정 및 각 질환별 담당세부위원 결정
- 진료지침 개발을 위한 교육 및 기존 외국 진료지침 고찰
- 각 질환별 핵심질문 (PIC0) 결정
- 체계적 문헌고찰을 위한 문헌 검색식 결정
- 1차 문헌검색과 선정 시작

- 문헌 자료추출, 문헌검색 정리 및 자료추출표 작성 계획 수립
- 2차 문헌검색과 각 질환별 문헌검색 소모임 개시
- 진료지침 교과서식 기술 양식 및 계획토의
- 진료지침 용어 통일에 대한 토의 및 기준 정립
- 진료지침 부록 기술에 대한 논의 및 교과서식 기술 초안 점검
- 최종 핵심질문 정리 및 자료추출표 원고 완성
- 진료지침 초안원고 검토 및 수정
- 핵심질문에 대한 근거 검토 및 권고 수준에 대한 위원회 투표
- 진료지침 최종안 원고 편집

2) 임상진료지침 개정 진행 일정

날짜	행사	내용	기타
2022년 11월 30일	1차 전체회의	진료지침 주제선정 및 위원선정,	진료지침개발방법론 강의(박동아, NECA)
2022년 12월 28일	2차 전체회의	핵심 질문 및 검색어 선정	핵심질문, 문헌검색과 선정 강의(최미영, NECA)
2023년 1월 13일	1차 세부자문회의	세부별 PICO 선정	특발성 폐섬유증, 결체조직질환 연관 간질성 폐렴, 유육종증
2023년 1월 19일	2차 세부자문회의	세부별 PICO 선정	과민성폐렴
2023년 1월 25일	3차 전체회의	핵심 질문 및 검색어 선정	문헌 질평가 강의(최미영, NECA)
2023년 1-2월	3차 세부자문회의	세부별 문헌검색	사전검색 및 본검색(최미영, NECA)
2023년 2월 21일	1차 교육 workshop	메타분석	최미영, NECA
2023년 2월 23일	4차 전체회의	세부초안검토	GRADE 방법론 이해(최미영, NECA)
2023년 3월 23일	4차 세부자문회의	메타분석자문	특발성폐섬유증, 결체조직질환 연관 간질성 폐렴, 유육종증, 과민성 폐렴(최미영, NECA)
2023년 3월 29일	5차 전체회의	세부초안검토	
2023년 4월 26일	6차 전체회의	세부초안검토	
2023년 5월 16일	5차 세부자문회의	세부초안검토, 용어 및 작성형식 결정	
2023년 5-6월	세부별 진료지침 개발	세부별 초안 최종화및 검토, 수정	
2023년 6월 28일	7차 전체회의	세부최종안 검토	
2023년 7-8월	진료지침자문 및 1차편집	세부최종안 검토 및 수정, 유관과 자문	편집위원회, 내외부 자문위원회
2023년 9-10월	진료지침 2차 및 최종편집	세부최종안 검토 및 수정	편집위원회
2023년 10월 25일	8차 전체회의	진료지침 최종본 검토 및 승인	편집위원회
2023년 11월 8일	진료지침 공청회	진료지침 개정내용 추계학회 소개	세부책임위원 및 편집위원회

● 요약본

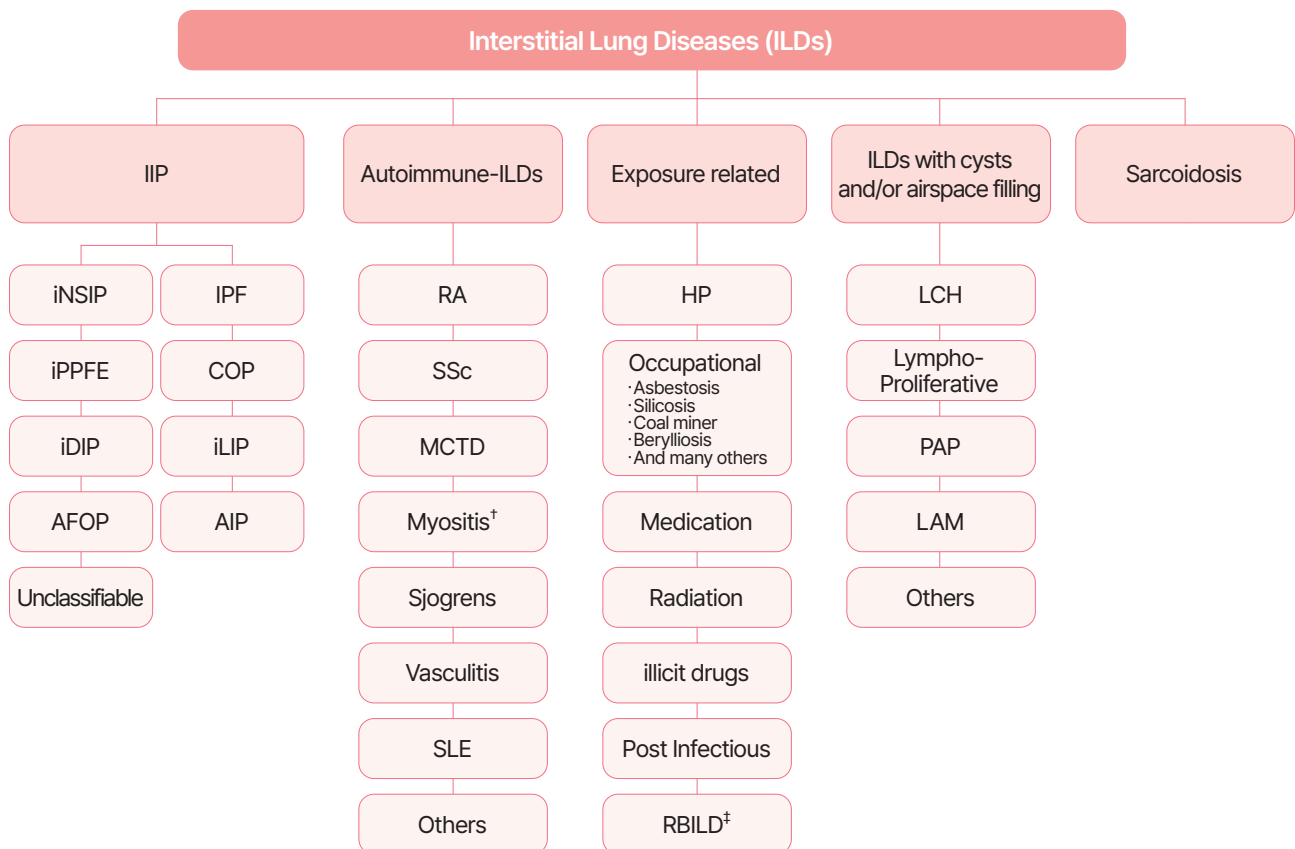
- I. 총론
- II. 특발성폐섬유증
- III. 결체조직질환 연관 간질성폐질환
- IV. 특발성비특이간질성폐렴과
기질화폐렴
- V. 기타 간질성폐질환
- VI. 과민성폐렴
- VII. 유육종증

ILD 진료지침
2023 1차 개정

I. 총론

1. 특발성간질성폐렴

간질성폐질환 (interstitial lung disease, ILD)은 폐 간질부 (interstitial compartment)의 증식과 함께 다양



한 염증 세포들의 침윤 및 때로는 섬유화 (fibrosis)가 동반되어 비정상적인 콜라겐 침착을 나타내는 질환을 총칭한다. 간질성폐질환의 진단을 위해, 흉부 HRCT, 폐 조직검사, 임상 소견 등을 종합한 다학제적 접근이 필요하다. 이들 중 발생 원인이 불분명한 경우 특발성간질성폐렴 (Idiopathic Interstitial Pneumonia, IIP)으로 정의하고, 조직학적인 구분에 따라 다양하게 분류한다. 대표적인 질환으로 특발성폐섬유증, 특발성비특이간질성폐렴, 호흡세기관지염-간질성폐질환, 박리간질성폐렴, 급성간질성폐렴이 있다. 각각의 질환은 예후와 치료가 다르므로, 진단 및 치료에 다학제적 접근이 필요하다.

2. 진행성 폐섬유증 (Progressive pulmonary fibrosis, PPF)

• 권고사항

- 전문가 합의에 따라 표준 치료에 실패한 진행성 폐섬유증 환자의 치료제로 nintedanib 사용을 권고한다. (근거 수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

1) 정의

IPF가 아닌 간질성 폐질환 (Non-IPF ILD) 중 적절한 치료에도 불구하고 급속히 섬유화가 진행되는 질환군을 진행성 폐섬유증 (progressive pulmonary fibrosis, PPF)으로 정의하였다.

진행성 폐섬유증 (progressive pulmonary fibrosis, PPF)는 영상의학적으로 폐 섬유화가 있는 간질성 폐질환 환자에서, 다음의 3가지 중 설명되지 않는 최소 2가지를 만족하면 진단된다.

1. 호흡기 증상의 악화
2. 아래에 기술된 질병 진행의 생리학적 근거 중 한 가지 이상
 - A. 1년 추적관찰한 FVC 값이 5% 이상의 절대값 감소를 보이는 경우
 - B. 1년 추적관찰한 DLCO(혈색소로 보정된) 값이 10% 이상의 감소를 보이는 경우
3. 아래에 기술된 질병 진행의 영상학적 근거 중 한 가지 이상
 - A. Bronchiectasis와 동반된 Traction bronchiectasis
 - B. traction bronchiectasis가 동반된 ground-glass opacity
 - C. 새로운 미세한 망상 음영
 - D. 망상 음영의 거친 형태로의 변화
 - E. 새로이 발견된 혹은 이전보다 증가된 honeycombing 및 폐엽 용적 감소

2) 치료

치료약물로 전문가합의에 따라 nintedanib 은 조건부 사용을 권고하지만, pirfenidone 사용에 대해서는 추가 연구가 더 필요하다.

3. 복합폐섬유폐기종

복합폐섬유폐기종 (CPFE)은 상엽에 우세한 폐기종과 폐 아래쪽에 존재하는 폐섬유화가 동반된 질환으로, 간질성폐질환의 종류와 상관 없이 폐동맥고혈압, 폐암과 같은 동반질환이나 합병증의 높은 빈도를 보이는 일종의 임상 증후군이다. 추가적인 정의와 분류기준 및 치료에 대한 연구가 필요하다.

4. 간질폐이상(interstitial lung abnormality, ILA)

ILA는 폐의 어느 부위이든(상부, 중부, 하부) 비종력성 이상소견 (non-dependent abnormalities)의 비율이 5% 이상을 차지하는 경우로 이전에 ILD 을 진단받거나, 이를 의심한 적이 없는 대상자에서 시행된 흉부 CT에서 우연히 확인되는 영상학적이상이다. 흡연인구 뿐 아니라 일반인구에서도 유의미한 유병률을 보이며, 사망률 및 개별 질환 연관 불량한 예후인자로 알려져 있어 임상적 관심 및 추가 연구가 필요하다

II. 특발성폐섬유증

1. 특발성폐섬유증의 역학

특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)은 분명한 원인 없이 점진적으로 진행되는 폐섬유화를 특징으로 하며, 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 중에서 가장 흔히 진단된다. IPF는 국가와 지역에 따라 다양한 발생률 및 유병률을 보이는데, 최근 국내 연구에서 보고된 유병률은 35.2-38.9/100,000명, 연간 발생률은 약 13.0/100,000명이다. IPF의 유병률과 발생률은 고령일수록 증가하며 남성에서 높은 경향을 보이는데, 국내 연구에서 보고된 진단 당시 평균 연령은 68.8세였고, 76%가 남성이었다. IPF는 폐암, 만성폐쇄성폐질환, 위식도역류병, 수면무호흡증 등 다양한 만성질환들과 연관되어 있다. 일부 IPF에서는 전형적인 IPF와 구별되는 임상적 특징을 보이는 복합폐섬유폐기종(combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)의 형태를 보이기도 한다.

2. 특발성폐섬유증의 정의와 발병기전

IPF는 폐의 만성적이고 진행되는 섬유화를 특징으로 하는 질환으로, 그 발병 원인은 명확히 알려져 있지 않지만 다양한 요인들이 복합적으로 작용한다는 것이 연구를 통해 밝혀져 왔다. 초기 연구에서는 IPF가 주로 염증에 기반한 질병으로 간주되었으나, 최근의 연구에서는 상피세포의 반복적인 손상과 그로 인한 복구 과정의 이상이 중심적인 역할을 하는 것으로 확인되었다. 이러한 상피세포의 손상은 외부 환경적 요인, 특정 유전자 변이, 그리

고 세포의 노화 과정에 의해 유발될 수 있다.

면역 반응도 IPF의 발병과 진행에 중요한 역할을 하며, 특히, M2 대식세포와 Th2 림프구의 활성화는 폐의 섬유화 과정을 촉진시키는데, 이들 세포는 염증 반응과 함께 섬유화를 촉진하는 다양한 사이토카인과 화학물질을 분비한다. 노화는 IPF의 발병에 있어 중요한 위험 요인 중 하나로 간주되며, 노화 과정에서의 DNA 손상, 미토콘드리아 기능장애, 그리고 세포 내 끝분절의 감소와 같은 현상들이 IPF의 발병과 진행에 큰 영향을 미친다.

또한, 노화와 관련된 미토콘드리아 기능장애는 세포의 에너지 생산과 대사 항상성에 중요한 역할을 하며, 이는 세포 노화와 밀접한 관련이 있다. 유전적 요인도 IPF의 발병에 큰 영향을 미친다. 특히, TERT나 MUC5B와 같은 유전자의 변이는 IPF의 위험을 증가시킬 수 있습니다. 환경적 요인도 중요한 역할을 하는데, 흡연, 특정 화학 물질, 또는 먼지와 같은 환경적 노출은 IPF의 위험을 증가시킬 수 있다. 이러한 복잡하고 다양한 요인들이 상호작용하며 IPF의 병태생리학적 특성을 형성하게 되는데, 이를 깊이 있게 이해하는 것은 효과적인 치료 전략 개발의 핵심이 될 것이다.

3. 특발성폐섬유증의 위험인자

노화, 유전적 요인 및 환경적 요인들의 복잡한 상호작용으로 IPF가 발병하는 것으로 생각된다. IPF는 고령에서 주로 진단되며, 남성의 비율이 높다. 노화된 상피세포(alveolar epithelial cell), 섬유모세포(fibroblast)는 IPF 발병과 밀접한 연관이 있으며, 여러 원인으로 발생한 상피세포 손상에 대해 부적절한 치유과정을 유도하게 된다. 폐 내의 노화된 상피세포, 섬유모세포 등은 IPF의 병태생리에서 중요한 역할을 하고, 끝분절효소(telomerase)의 유전자 변이와 연관이 있다.

흡연, 미세흡인, 직업적 노출, 감염 등이 반복된 호흡상피의 손상에 기여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 무증상의 반복적 손상에 대해 노화된 호흡상피는 부적절한 치유과정을 유도하고, 근섬유모세포(myofibroblast)에 의한 간질의 섬유화를 초래한다. 흡연은 상피세포를 손상시킬 뿐 아니라, 염증성 매개물질의 분비, 면역세포의 동원을 유도하여 IPF 발병에 기여하며, 섬유모세포 및 근섬유모세포의 활성화에도 관여한다. 감염은 호흡상피의 손상을 유발하는 여러 요인들 중 하나로서, 바이러스 감염은 염증 및 사이토카인(cytokine) 생성, 전환성장인자(TGF)의 생성과 관계 있고, 상피세포의 세포질세망 스트레스(ER stress)와 세포자멸사(apoptosis)를 유도하여 IPF의 발병에 관여하는 것으로 생각된다. 최근 연구에서는 마이크로바이옴(microbiome) 분석을 활용하여, IPF 병인과 세균 감염과의 연관성을 보고하고 있다.

직업 및 환경적 노출은 IPF 발생에 상당히 기여하며, 유기분진(organic dust), 금속(metal), 목재분진(wood dust), 규석(silica), 석면(asbestos fiber) 등의 노출이 IPF 발병과 연관이 있는 것으로 알려져 있고, 연관된 직업으로 농업 노동자, 의사, 정원사, 건설, 광업, 제조, 주물 관련 종사자 등이 있다. IPF에서 위식도역류의 유병

률이 높는데, 미세흡인으로 인한 반복적 상피세포손상이 IPF 발생에 관여하는 것으로 생각된다.

유전적 요인으로 끝분절효소의 짧아짐과 관련이 있는 TERT, TERC, PARN, RTEL1 유전자 변이, MUC5B 유전자의 촉진자(promoter) 부위 단일 뉴클레오티드 다형성(polymorphism), 상피세포의 결속에 중요한 역할을 하는 desmoplakin의 유전자인 DSP의 감소된 발현, 표면활성물질 단백질의 유전자인 SFTPC와 SFTPA2의 변이, 섬유화 신호전달경로에 관여하는 A-kinase anchoring protein 13 (AKAP13)와 관련된 유전자 변이 등이 알려져 있다.

4. 특발성폐섬유증의 임상양상과 진단

1) 특발성폐섬유증의 임상양상

특발성폐섬유증은 원인 불명의 만성적인 호흡곤란, 기침, 흡기 수포음을 특징으로 하는 진행성, 비가역적 섬유화 질환이다. 50세 이후 주로 발생하며 남성, 흡연과 연관되어 있다.

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

흉부 HRCT 소견은 UIP, probable UIP, indeterminate for UIP, alternative diagnosis 4가지 유형으로 분류되며, UIP 양상의 가장 중요한 영상학적 특징은 폐하부, 변연부 우세성으로 나타나는 벌집모양 폐 소견이다.

조직학적 소견 또한 영상학적 분류와 동일하게 4가지로 분류할 수 있으며, UIP 양상의 중요한 조직학적 소견은 저배율에서 정상 부위, 간질 염증, 섬유화 및 벌집모양 부위가 동시에 나타나는 것이다.

3) 특발성폐섬유증의 진단

특발성폐섬유증 진단을 위해 경험이 있는 호흡기내과, 흉부 영상의학과 및 병리과 의사들이 다학제적으로 접근하여 다른 원인을 배제하는 것이 중요하다. 흉부 HRCT는 진단에 필수적인 검사로, HRCT 소견에 따라 추가적인 검사 시행 여부를 결정하고 다학제 접근진단을 통해 진단을 결정한다. 유발 원인이 확인되지 않는 환자에서 특징적인 특발성폐섬유증의 HRCT 소견을 보이는 경우 (UIP 혹은 probable UIP) 조직검사 없이도 특발성폐섬유증을 진단할 수 있으나, 그렇지 않을 경우 조직 검사 후 HRCT와 조직형의 조합에 의해 특발성폐섬유증을 진단하게 된다.

5. 특발성폐섬유증의 치료

1) 약물치료로는 항섬유화제(pirfenidone, nintedanib)을 사용하며, 항섬유화제의 부작용으로는 소화기증상, 광과민성등이 있어 사전에 주의를 요한다.

• 권고사항

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, FVC감소 속도 지연을 위해 Pirfenidone을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 7/8, 조건부 권고 1/8,

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, 사망률 감소를 위해 Pirfenidone을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 8/8

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, FVC 감소 속도 지연을 위해 Nintedanib을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 7/8, 조건부 권고 1/8

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, 사망률 감소를 위해 Nintedanib을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 5/8, 조건부 권고 3/8

2) 비약물치료

IPF의 비약물 치료에는 호흡재활 요법, 산소 치료, 기침 및 호흡곤란 증상에 대한 대증 요법과 더불어 질환의 경과상담 및 말기 관리를 하는 완화요법이 있다. 호흡 재활치료는 운동능력 향상 및 삶의 질 개선에 효과가 있고, 산소요법은 안정시 저산소증 혹은 운동시 산소포화도가 85-89%로 감소하는 경우 시행할 수 있다. IPF의 가장 흔한 호흡기 증상인 기침 및 호흡곤란에 대해서는 약물 및 산소 치료와 더불어 위식도 역류나 폐동맥 고혈압 등의 동반 질환에 의한 가능성을 감별해야 한다. IPF 환자들에게 병의 경과에 대한 교육 및 말기 상황에서의 관리와 상담 등의 완화 요법을 실시한다.

6. 특발성폐섬유증의 동반질환

1) 호흡기계 질환

IPF 환자에서 흔히 동반되는 호흡기 질환으로는 폐암, 폐고혈압, 폐기종 혹은 만성폐쇄성폐질환 및 수면무호흡증이 있다. 폐암은 IPF 환자에서 일반인에 비해 8배 이상 높게 발생하고 사망률도 5배 이상 높다. 폐고혈압은 IPF 환자의 14-50%에서 동반되는데, 사망률을 3배 이상 증가시키고 삶의 질 및 운동 능력에 영향을 미친다. 따라서, IPF 환자에서 폐기능 정도에 비해 심한 호흡곤란이나 저산소증을 호소하거나 영상 검사상 폐동맥 확장 혹은 우심실 비대 등이 있는 경우 폐동맥 고혈압 동반 여부에 대한 평가 및 치료가 필요하다. 복합 폐섬유기종(combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)은 IPF 단독에 비해 폐암 및 폐고혈압 병발 빈도가 높다. CPFE에 특화된 치료는 없으며 일반적인 산소요법, 호흡재활 치료와 더불어 흡입기관지확장제를 투여할 수 있다. IPF 환자의 반수 이상에서 수면무호흡증이 동반되는데, 수면무호흡증의 간헐적 저산소증은 폐섬유화증을 악화시킨다. 따라서, 수면무호흡증의 조기 발견과 치료는 IPF 진행을 억제하는 데 중요하며, 지속적 양압 환기 요법(continuous positive airway pressure, CPAP)이 효과적인 치료법이다.

2) 비호흡기계 질환

IPF와 흔히 동반되는 비호흡기계 질환으로 위식도 역류증, 심뇌혈관계 질환 및 불안·우울 등이 있다. 위식도 역류증은 IPF의 발생이나 진행 등 질환 자체와 관련이 있을 뿐 아니라 만성 기침의 흔한 원인이므로 IPF 환자 진료시 이에 대한 평가가 필요하다. 최근 대규모 연구에서는 위식도 역류증에 대한 약물 치료 혹은 외과적 수술이 IPF의 진행이나 사망률을 낮추지 못한다고 알려져 2022년 개정된 해외 가이드라인에서는 IPF 환자에서 호흡기 증상 호전을 위한 위식도 역류에 대한 치료는 권장하지 않는 것을 조건부 권고로 언급하였다. 고혈압, 부정맥, 심부전, 허혈성 심질환 및 뇌졸중 등 다양한 심뇌혈관계 질환은 IPF 환자에서 흔하게 발생하고 이중 허혈성 심질환이 IPF 환자의 사망과 관련이 가장 높다. IPF 환자의 30-50%에서 불안 및 우울증이 동반되며 삶의 질에 심각한 영향을 미치므로 적극적인 진단 및 치료 관리가 필요하다.

7. 특발성폐섬유증의 예후와 예후인자

1) 특발성폐섬유화증의 예후

특발성폐섬유증은 진단 이후 약 3년의 평균 수명율을 보이는 매우 예후가 나쁜 질병이다. 특발성폐섬유증의 예후는 예측이 매우 어려워, 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. 각 환자에서 이후의 임상 경과와 예후를 예측할 수 있는 초기 임상적 악화 속도를 폐기능 검사 결과를 이용하여 평가하며, 진단 당시 및 진단 이후 6개월과 12개월째 시행한다. 환자의 임상양상이 급격하게 악화되는 경우 검사를 보다 짧은 간격으로 반복 하는 것이 환자 예후 예측에 도움을 줄 수는 있다

2) 예후 예측 인자 및 예후 예측 모델

(1) 임상적 예후 예측 인자:

특발성폐섬유증의 급성악화, 폐기능 저하(FVC, DLCO), 동반질환, 흡연, 체중 감소, 호흡곤란 진행, 기침 빈도의 증가, 높은 산소 요구량등이 임상적 예후 예측 지표로 사용될 수 있다.

(2) 급성 악화 영상, 조직병리 및 혈청 예측인자

① 영상, 조직병리 예측인자

흉부 HRCT에서 관찰되는 섬유화 및 벌집모양(honeycombing)의 정도, 폐실질 이상 증가, 조직병리학적 예측인자로서 섬유모세포병소(fibroblastic foci)의 증가는 사망률을 예측하는 인자로 생각된다.

② 생물학적 예측인자

KL-6, S100A12, SPA or D, CCL18, MMP7, YKL40, Anti-HSP70 IgG, CXCL13, periostin, fibulin-1, collagen degradation products, CA 19-9, CA 125 등의 생물학적 지표가 예후 예측에 도움이 될 수 있다.

③ 복합적 위험 지표

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 생리학적 변수[P] [FVC와 DLCO]가 개발되었다. 최근 국내에서는 기존의 GAP score를 보완한 성별, 나이, 6분 보행검사 시 저산소증의 정도의 변수를 포함한 새로운 예측 모델(GAP-6)를

제시하여 사망률과 연관있음을 보고하였다.

8. 특발성폐섬유증의 급성악화

• 권고사항

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에게 급성악화 예방을 위해 항섬유제(pirfenidone 혹은 nintedanib)를 투여할 수 있다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 8/8

특발성폐섬유증 환자의 약 1/4에서 경과 중 갑자기 임상경과의 악화 및 폐기능의 급속한 저하를 갖는 급성악화를 경험한다. 급성악화는 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 컴퓨터단층촬영에서 통상간질성폐렴 양상(usual interstitial pneumonia, UIP pattern)을 보이면서 간유리 음영이나 경화가 양폐에 새롭게 관찰되며, 4) 이러한 이상소견이 심부전이나 수액과다로 충분히 설명되지 않는 경우 진단된다. 주로 진행된 환자에게서 드물지 않게 발생하는 치명적 합병증으로 산소치료 등 보존적 치료와 고용량의 스테로이드 치료가 시행되나 아직 효과가 입증된 치료는 없으며 예후는 불량하다. IPF환자에 투여되는 항섬유제는 급성악화를 예방하는 효과가 있을 수 있다.

III. 결체조직질환 연관 간질성폐질환

결체조직질환(CTD)이란 자가항체가 전신을 순환하면서 여러 장기에 손상을 끼치고, 이로 인해 다양한 증상과 징후가 발생하는 질환으로, 이때 과도한 면역반응이 폐 손상을 유발하여 폐가 섬유화되는 간질성 폐질환(ILD)을 결체조직질환 연관 간질성 폐질환(CTD-ILD)이라 한다.

ILD가 처음 진단된 환자에서는 CTD 합병 유무를 철저히 조사해야 하고, ILD가 진단된 이후에 CTD가 진단되는 경우도 있으므로 주의가 필요하다. 모든 CTD가 ILD를 유발할 수 있고, 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. 증상, 폐기능 저하 및 흉부 HRCT 상 ILD소견을 보이면서 CTD 각각의 특징적인 진단기준을 만족시키는 경우 CTD-ILD로 진단할 수 있고, 다학제 진단이 권고된다.

CTD-ILD는 유병률이 낮고, 전신경화증에서의 소수의 연구들을 제외하고는 대규모의 무작위 대조군 연구가 없기 때문에 치료 방법이 잘 정립되어 있지 않다. 하지만, 최근의 연구 결과들을 고려할 때, 본 지침에서는 각 질환별로 다음과 같은 치료를 권고한다.

• 권고사항

- 류마티스관절염 연관 간질성폐질환 환자에서 항섬유화제를 사용할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 조건부 권고)
- 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 치료 약제로 mycophenolate mofetil (MMF)의 사용을 권고한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 강하게 권고)
- 초기 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 초치료 약제로 tocilizumab를 사용할 수 있다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 조건부 권고)
- 중등도-중증의 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 rituximab을 사용할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 조건부 권고)

CTD-ILD가 급성으로 발현하거나 진행하여 증상이 발생하는 경우에는 통상적으로 스테로이드 및 면역억제제로 치료를 고려한다.

IV. 특발성비특이간질성폐렴과 기질화폐렴

1. 특발성비특이간질성폐렴

• 권고사항

- 특발성비특이간질성폐렴(iNSIP)에서 질병 완화를 위해 일차 치료로 스테로이드를 사용할 수 있다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 6/6

- 특발성비특이간질성폐렴(iNSIP)에서 스테로이드 단독 치료로 효과가 적거나 스테로이드 의존적일 경우 스테로이드와 면역억제제 병합요법을 사용할 수 있다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 6/6

- 폐 섬유화가 진행되는 경우(progressive pulmonary fibrosis, PPF) 항섬유화제를 사용을 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 6/6

• 요약

특발성비특이간질성폐렴(idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, iNSIP)은 다양한 특발성간질성폐렴 중 하나의 독립된 질환으로 조직학적으로 비특이간질성 폐렴양상(NSIP pattern)을 확인하고 이의 이차적인 다른 원인 혹은 기저질환을 배제하면 iNSIP로 진단할 수 있다. 호흡곤란과 기침으로 나타나는 임상증상은 아급성이나 만성경과를 가지며 50-60세 여자, 비흡연자에서 흔히 발생한다. 흉부 HRCT에서 가장 흔한 소견은 폐하부에 양측 성으로 나타나는 망상 음영(reticular opacity), 견인성 기관지확장증(traction bronchiectasis), 폐엽 용적 감소, 간유리 음영(ground-glass opacity)이며 이러한 병변이 주로 기관혈관주변을 따라 분포하는 패턴을 보인다. 흉막 바로 아래 폐 부위가 보존(subpleural sparing)되어 있는 경우 NSIP에 특이적인 소견으로 알려져 있다. 치료는 스테로이드 단독 사용 또는 다른 면역억제제와 병용요법을 고려해볼 수 있으나 치료 효과에 대한 근거 수준은 높지 않다. 예후는 특발성폐섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 보다 좋아 많은 연구에서 5년 생존율은 70% 이상으로 보고되고 있다. 일부 환자에서 서서히 폐섬유화로 진행할 수 있으며(progressive pulmonary fibrosis, PPF) 이러한 환자군에서 항섬유제 사용을 고려해 볼 수 있다.

2. 특발성기질화폐렴

• 권고사항

- 특발성기질화폐렴(COP) 치료로 스테로이드 사용을 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 5/6, 조건부 권고 1/6

- 특발성기질화폐렴(COP) 환자에서 스테로이드 단독 치료에도 진행하거나 재발하는 경우 면역억제제를 사용할 수 있다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 6/6

• 요약

특발성기질화폐렴(cryptogenic organizing pneumonia, COP)은 급성 혹은 아급성의 경과를 보이는 특발성간질성폐렴 중 하나이며, 이차적인 다른 원인 혹은 질환을 배제한 후 진단할 수 있다. 특발성간질성폐렴의 5-10%를 차지하며, 진단 시 평균나이는 50-60세로, 주로 마른 기침, 호흡곤란을 호소하며, 발열, 피로, 체중감소 등 다양한 증상을 동반한다. 흉부 HRCT에서 흔하게 보이는 소견은 말초에 다발국소적으로 발생하는 폐경화(consolidation) 소견이며, 폐의 모든 영역에서 발견될 수 있으나 주로 흉막하 또는 폐 하부에 발생한다. 조직병리학적 진단 없이 치료될 수 있지만, 진단이 명확하지 않은 경우 조직검사가 필요하다. 스테로이드 치료에 반응이 좋고 임상적 호전이 빨라 좋은 예후를 보이는 편이나, 재발이 흔하다.

V. 기타 간질성폐질환

• 권고사항

- RB-ILD 치료로 금연을 우선 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 6/6

- 기능적 저하가 동반된 경우 스테로이드를 사용할 수 있다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 강하게 권고 1/6, 조건부 권고 5/6

1. 호흡세기관지염-간질성폐질환(respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, RB-ILD)

RB-ILD는 호흡세기관지염-간질성폐질환으로 분류되며, 주로 흡연자의 폐에 발견되는 조직학적 소견을 가리킨다. 이 질환은 대다수의 흡연자에서 발견되지만, 대부분은 증상이 없다. RB-ILD는 RB의 더욱 진행된 형태로 간주되며, 두 상태는 임상 증상 및 영상학적 결과를 기반으로 ILD 유무에 따라 구분된다. RB-ILD의 유병률은 특별히 낮으며, 대부분의 환자는 30-60대에 발병하며 대부분의 흡연력을 보인다. 진단은 흉부 CT와 폐기능검사, 그리고 림프구증가증을 동반하지 않은 색소 침착 된 대식세포의 증가를 나타내는 기관지폐포세척검사를 통해 확인된다. 치료의 핵심은 금연이며, 일부 환자에게는 스테로이드나 면역억제제 사용이 추천될 수 있다. 대부분의 RB-ILD 환자는 예후가 좋으며, 대부분 장기적으로 생존하는 것으로 알려졌으나, 정확한 중앙생존기간은 아직 확립되지 않았다.

2. 박리간질성폐렴(desquamative interstitial pneumonia, DIP)

• 권고사항

- DIP 치료로 금연을 우선 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 6/6

- 증상이 있거나 폐기능 손상이 있는 경우 스테로이드 사용을 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 5/6, 조건부 권고 1/6

DIP는 간질성 폐질환의 한 형태로, 폐포 내에 축적된 대식세포의 존재가 그 주요 특성으로 간주된다. DIP는 주로 40-50대의 중년 흡연자들에게서 발견되며, 특히 흡연이 주된 원인으로 알려져있다. 임상적 특징으로는, 환자들이 주로 운동 시 호흡곤란과 마른 기침을 호소하는 것이 일반적이다. 진단은 흉부 CT 등 영상학적 검사, 폐기능검사, 기관지폐포세척검사 및 조직검사를 통해 이루어진다. 특히 흉부 CT에서는 폐 하부와 주변부를 주로 침범하며 미만성 또는 반점 모양의 간유리음영을 보이며, 때로는 간유리음영내에 낭종이 동반된다. 조직검사결과에서 폐포 내 대식세포의 축적과 함께 간질 부위의 경미한 섬유화가 관찰된다. 치료로는, 환자에게 금연의 중요성을 강조하는 것이 우선이다. 또한, 증상의 정도나 질병진행에 따라 스테로이드치료가 1차적으로 권장될 수 있다. 대부분의 환자는 치료반응은 좋으나, 일부 환자는 치료 후에도 질병의 재발 또는 폐기능저하의 위험이 있기 때문에, 장기적인 관찰과 관리가 필요하다.

3. 림프구간질성폐렴(lymphoid interstitial pneumonia, LIP)

• 권고사항

- 증상이 있거나 폐기능 손상이 있는 경우 스테로이드 사용을 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 4/6, 조건부 권고 2/6

LIP는 희귀한 간질성폐질환으로, 폐 실질에서의 다중클론성림프구증식이 주요 특징이다. LIP는 40-70대 여성에게 주로 나타나며, 특발성일 수도 있고, 결체조직질환(특히 쇼그렌증후군, 전신홍반루푸스 등) 혹은 약물이나 HIV와 같은 바이러스 감염과의 연관성도 제기된다. 흉부 CT에서는 주로 간유리음영, 중심소엽소결절, 기관지혈관속비후 및 기관지혈관주위낭종 같은 특징적인 소견을 보인다. LIP의 진단은 수술적조직검사를 통해 이루

어지며, 주요 병리학적 특징은 림프구와 형질세포의 간질내침윤이다. 치료는 환자의 증상과 동반된 기저질환의 유무에 따라 결정된다. 특히, 증상이 경미하거나 폐기능저하가 없는 경우, 즉시 치료를 시작하지 않고 상태를 지켜볼 수 있다. 그러나 증상이나 폐기능저하가 동반된 경우에는 스테로이드와 면역억제제 등의 치료가 권고된다. LIP의 예후는 잘 알려지지 않았으나, 5년 사망률은 약 33-55%로 상대적으로 높으며, LIP와 연관된 림프종 발병 가능성도 있으므로 주의가 필요하다.

4. 급성간질성폐렴(acute interstitial pneumonia, AIP)

• 권고사항

- AIP 치료로 스테로이드 사용을 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 4/6, 조건부 권고 2/6

AIP는 주로 40세 이상에서 발생하며, 근육통, 관절통, 발열, 기침, 호흡곤란 등의 증상을 보인다. 흉부 X선과 HRCT에서는 양측 폐의 전반적인 간유리 음영이 주로 대칭적으로 분포하며, 조직학적으로는 폐의 미만폐포손상이 확인된다. 기계환기와 같은 보존적 치료가 필요하며, 스테로이드와 기타 면역억제제의 효과는 불확실하다. 사망률은 50% 이상으로 높으며, 대부분의 환자는 증상 발현 후 6개월 이내에 사망한다. 일부 생존자는 폐기능이 회복되지만, 재발 또는 만성간질성폐질환으로 진행할 수 있다.

5. 특발성 흉막실질탄력섬유증(idiopathic Pleuroparenchymal fibroelastosis, iPPFE)

• 권고사항

- 전문가 합의에 따라 스테로이드와 항섬유화제 치료를 권하거나 반대하지 않는다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 권고 보류)

투표결과 조건부 권고 1/6, 보류 4/6, 조건부 반대 1/6

iPPF는 간질성폐질환의 한 형태로, 상엽가슴막 및 인접한 실질의 섬유화가 특징이다. 정확한 유병률은 알려져 있지 않으나, 몇몇 연구에서는 일본에서 특발성간질성폐질환 환자 중 5.9-10.4%가 PPFE로 진단되었다.

iPPFE의 원인은 알려져 있지 않지만, 다양한 원인으로 발생할 수 있으므로 다른 간질성폐질환의 원인들을 배제해야 하며, 흡연은 PPF의 발생과 관련이 없는 것으로 알려졌다. 주요 증상으로는 호흡곤란, 기침, 흉부불편감 및 흉막통증이 있으며, 흉곽의 형태변화와 관련된 체중감소가 일어날 수 있다. 진단은 임상, 영상, 병리 소견을 통해 내려지며, 특히 흉부CT가 유용하다. 흉부CT에서는 폐 첨부 흉막의 심한 비후와 인접한 흉막하 폐실질의 섬유화와 폐경화이며, 상엽이 용적 감소가 동반된다. iPPFE의 약물 치료 연구는 제한적이며, 확실한 생존 기간 연장 효과를 입증한 약물은 없다. 경험적으로 스테로이드와 면역억제제가 사용되지만, 효과는 미비하며 항섬유제의 효과도 불분명하다. 폐이식은 진행된 iPPFE에서 고려되며, 기흉발생 시 대증치료와 호흡재활도 도움이 될 수 있다. iPPFE의 예후는 다양하게 보고되며, FVC의 감소, BMI 감소 등이 나쁜 예후인자로 확인되었다. 주요 사망 원인은 호흡부전, 급성악화, 악액질 등이 있으며, iPPFE가 동반된 다른 폐질환도 예후에 영향을 줄 수 있다.

VI. 과민성폐렴

1. 과민성폐렴

• 권고사항

- 비섬유성 과민성폐렴이 의심되는 환자에서 진단을 위하여 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BAL fluid) 림프구수 분석의 시행을 권고한다. (근거수준: 낮음 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 7/7

- 비섬유성 과민성폐렴이 의심되는 환자에서 진단을 위하여 경기관지폐생검(transbronchial lung biopsy, TBLB)을 시행할 수 있다. (근거수준: 낮음 권고수준: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 6/7, 조건부 반대 1/7

- 비섬유성 과민성폐렴이 의심되는 환자에서 진단을 위하여 경기관지냉동폐생검(transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)의 시행은 권하거나 반대하지 않는다. (근거수준: 낮음 권고등급: 권고 보류)

투표결과 조건부 권고 2/7, 보류 5/7

- 섬유성 과민성폐렴이 의심되는 환자에서 진단을 위하여 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid) 림프구수 분석을 시행할 수 있다. (근거수준: 낮음 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 7/7

- 섬유성 과민성폐렴이 의심되는 환자에서 진단을 위하여 경기관지폐생검(transbronchial lung biopsy, TBLB)의 시행은 권하거나 반대하지 않는다. (근거수준: 낮음 권고등급: 권고 보류)

투표결과 조건부 권고 1/7, 보류 5/7, 조건부 반대 1/7

- 섬유성 과민성폐렴이 의심되는 환자에서 진단을 위하여 시술과 판독의 충분한 경험이 있는기관에서는 경기관지냉동폐생검(transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)을 시행할 수 있다. (근거수준: 낮음 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 5/7, 보류 2/7

2. 치료

• 권고사항

- 과민성폐렴 환자에서 치료를 위해서 원인 항원 회피를 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 7/7

- 비섬유성 과민성폐렴 환자에서 호흡기 증상 및 영상 소견의 중증도에 따라서 스테로이드 치료를 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 4/7, 조건부 권고 2/7, 조건부 반대 1/7

- 섬유성 과민성폐렴 환자에서 지속되는 호흡기 증상, 폐기능 및 영상 소견의 악화 여부에 따라서 스테로이드 치료를 할 수 있다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 강하게 권고 1/7, 조건부 권고 6/7

- 섬유성 과민성폐렴 환자에서 질병 조절을 위하여 스테로이드 단독치료가 효과가 없을 때 면역억제제 혹은 항섬유화제 병합요법을 할 수 있다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 6/7, 조건부 반대 1/7

과민성폐렴(Hypersensitivity pneumonitis, HP)은 흡입 항원의 노출에 의해 촉발된 면역반응으로 세기관지와 폐포에 염증과 섬유화가 발생하는 질환이다. 영상의학적, 병리학적 섬유화의 여부가 임상 양상과 예후 결정에 중요한 인자이기 때문에 과거와 달리 최근에는 비섬유성 과민성폐렴(nonfibrotic HP)과 섬유성 과민성폐렴(fibrotic HP)으로 분류하고 있다.

Nonfibrotic HP의 전형적 흉부HRCT 소견은 광범위하게 분포하는 폐침윤(간유리음영, 모자이크 음영)과 소기도 폐쇄(공기가둑)이며, fibrotic HP의 전형적인 소견은 무작위적 분포의 폐섬유화(그물음영, 견인성 기관지확장증, 벌집모양 등)와 소기도 폐쇄(중심소엽성 결절, three-density pattern 등)이다. 병리학적으로는 소기도 주변에 분포하는 세포 침윤성 간질성폐렴, 세포 침윤성 세기관지염, 비괴사성 육아종이 nonfibrotic HP에 전형적이며, fibrotic HP에서는 만성 섬유화 간질성폐렴과 기도 중심의 섬유화 소견과 함께 비괴사성 육아종이 관찰된다. HP의 진단은 원인 항원의 노출 확인, 흉부HRCT 소견을 토대로 하며, 필요 시 기관지폐포세척액 림프구 분석 및 병리 소견을 추가하여 다학제 진단을 하여야 한다.

HP의 치료를 위하여 원인 항원의 회피를 권고한다. 환자의 증상, 영상 소견, 폐기능 등의 중증도를 고려하여 스테로이드 치료를 고려할 수 있으며, 스테로이드 단독치료가 효과가 없을 때 면역억제제 혹은 항섬유화제 병합요법을 고려할 수 있다.

VII. 유육종증

• 권고사항

- 임상적으로 중요한 병증이 있는 처음 진단된 폐유육종증 환자에서 질병의 완화 혹은 진행을 막기 위해 경구 스테로이드치료를 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 7/7

유육종증은 원인 불명의 육아종성 염증 질환으로 전신을 모두 침범할 수 있지만 그 중 호흡기 침범이 가장 흔하다. 기침, 호흡곤란, 흉통 같은 호흡기 증상이 발생할 수도 있지만 단순 영상 소견의 이상으로만 발현될 수도 있다. 영상의학적 소견에서는 양측성 폐문 및 종격동 림프절 비대가 가장 흔하고 폐실질을 침범하면 미세결절, 간유리음영, 망상음영, 섬유화 등의 소견을 보인다. 조직학적 진단을 위한 생검은 주로 림프절이나 폐에서 시행하며 종격동 림프절 생검은 대부분 기관지내시경 초음파 세침흡인술을 이용한다. 병리 소견은 비건락성, 비괴사성 육아종을 특징으로 하여 우리나라에서는 특히 결핵과의 감별이 중요하다. 치료는 임상적인 소견을 고려하여 효과와 부작용을 따져서 결정하여야 한다. 유육종증의 자연 경과는 매우 다양하여 약 2/3는 자연 관해를 보이고 10-30% 환자들만이 만성형 또는 진행형을 나타내기 때문이다. 치료를 결정하는 가장 중요한 요소는 사망이나 장기 부전의 위험, 삶의 질 손실이 있는지 여부이다. 스테로이드가 주된 치료이며 스테로이드 치료에도 불구하고 질병이 진행하거나, 스테로이드를 감량 못하거나 사용할 수 없는 경우 methotrexate, azathioprine과 같은 면역억제제를 고려할 수 있다. 하지만 스테로이드 치료에 대한 반응이 좋아서 대부분의 환자들이 안정화 또는 호전되며 사망률은 3-5%로 낮다.

ILD 진료지침
2023 1차 개정

1 총론

- I. **특발성간질성폐렴**
(Idiopathic Interstitial Pneumonia, IIP)
- II. **진행성 폐섬유증**
(Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF)
- III. **복합폐섬유폐기종**
(Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema, CPFE)
- IV. **간질폐이상**
(Interstitial Lung Abnormality, ILA)

ILD 진료지침
2023 1차 개정

I. 특발성간질성폐렴 (Idiopathic Interstitial Pneumonia, IIP)

1. 분류

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(Idiopathic Interstitial Pneumonia, 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.

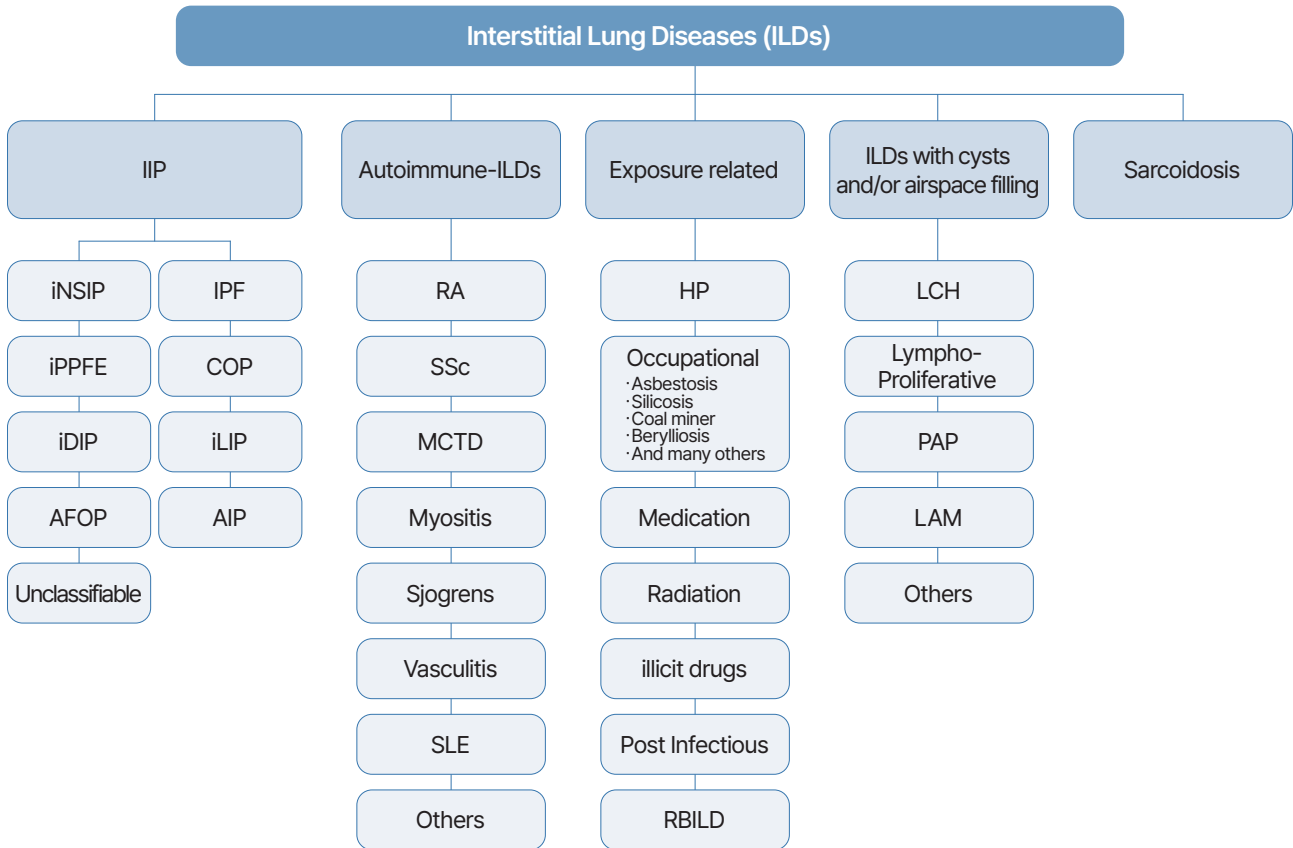


그림 1. 간질성폐질환의 분류

2) 특발성간질성폐렴(IIP)의 분류

이 분류는 2022년 ATS/ERS 분류¹에 근거하여 정리하였다(표 1). 이들 분류는 임상, 영상의학, 병리학자들이 함께 토의하여 결정하는 다학제 접근진단(multidisciplinary diagnosis, MDD)으로 이루어지며, 임상자료는 흡연, 유해물질(약물) 노출, 직업력, 타병력, 폐기능검사 등을 포함한다. 유해물질 흡입, 약물, 결체조직질환과 같은 원인이 있는 경우는 IIP의 진단에서 제외된다.

(1) IIP의 분류에서 감별해야 할 주요 질환들

① 과민성폐렴(hypersensitivity pneumonitis, HP)

만성 HP의 경우엔 흉부 HRCT 및 폐생검에서도 IPF, iNSIP와 감별이 어려운 경우가 있으며 자세한 원인물질의 노출력 조사, 혈청내 원인물질 특이 IgG 항체 검사가 도움이 될 수 있으며 약 30%는 원인물질을 찾지 못하는 것으로 알려져 있다.

표 1. ATS/ERS 분류에 따른 특발성간질성폐질환¹

특발성폐섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)
특발성비특이간질성폐렴(Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, idiopathic INSIP)
박리간질성폐렴(Desquamative interstitial pneumonia, DIP)
특발성기질화폐렴(Cryptogenic organizing pneumonia, COP)
급성 섬유소성 기질화폐렴(Acute fibrinous and organizing pneumonia, AFOP)
급성간질성폐렴(Acute interstitial pneumonia, AIP)
특발성림프구간질성폐렴(Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia, idiopathic LIP)
특발성흉막실질섬유탄력섬유증(Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, idiopathic PPFE)
분류불가능 특발성간질성폐렴(Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia, unclassifiable IIP)

② 결체조직질환(Connective Tissue Disease, CTD)

간질성폐질환들의 원인이 될 수 있으며 특히 NSIP와 연관성이 깊다. 임상적, 혈청학적 검사를 통해 IIP와 감별에 유의해야 한다. 류마티스관절염(RA), 전신홍반성낭창(SLE), 전신경화증(systemic sclerosis), 쇠그렌증후군(sjogren's syndrome)들에서 다양한 형태의 간질성폐질환이 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) IPF 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, 호흡세기관지염-간질성폐질환(respiratory bronchiolitis ILD, RB-ILD), 박리간질성폐렴(DIP), 통상간질성폐렴(UIP), 폐기종(emphysema) 등이 혼재되기도 한다. 복합폐섬유폐기종(Combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE) 등이 대표적인 예이며, 이런 혼합형은 다학제 협진을 통한 임상적인 중요성을 기준으로 판단해야 한다.

(2) 희귀 특발성간질성폐렴(Rare IIPs)

① 특발성림프구간질성폐렴(Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia, LIP)

대부분은 자가면역질환들, 림프구증식성질환(lymphoproliferative disorder), lymphoma, BMT state, HIV, EBV 등과 연관됨으로 특발성인 경우는 매우 드물다.

② 특발성흉막실질탄력섬유증(I idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, iPPFE)

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.

③ 분류불가능 IIP (unclassifiable IIP)

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

2. 진단

1) 병력

(1) 성별

간질성폐질환 중 여성에게 주로 호발하는 질환은 림프관평활근종증으로 가임기 여성에서 대부분 발생하며, 결체조직질환과 연관된 간질성폐질환은 류마티스관절염은 예외이나 대개 여자에 호발한다. 남성에게 호발하는 간질성폐질환은 진폐증, 랑게르한스세포조직구증, 특발성폐섬유증이다.

(2) 발병형태

간질성폐질환이 급성(수 일-수 주)으로 발병하면 감염, 급성간질성폐렴(AIP), 급성호산구폐렴(Acute Eosinophilic Pneumonia, AEP), 과민성폐렴(HP), 폐포출혈(Diffuse Alveolar Hemorrhage, DAH)을 고려하고 아급성(수 주-수 개월)으로 발병하면 특발성기질화폐렴(COP), 유육종증, 만성호산구폐렴(Chronic Eosinophilic Pneumonia, CEP), 약제에 의한 질환 등을 고려해 보아야 한다. 또한 만성(수 개월-수 년)으로 오는 경우는 IPF, 진폐증, 유육종증(Sarcoidosis), 랑게르한스세포조직구증을 생각해야 한다.

(3) 직업력

현재의 직업 뿐만 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 경우 뿐만 아니라 공원 등에서 노출되는 경우도 있고 노출을 수 일간 중지한 경우에 호전되었다가 재 노출 시에 증상이 재발 되는 병력이 도움이 된다.

(5) 투약 경력

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

(6) 흡연력

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

(7) 가족력

우리나라에는 드물지만 여러 가지 유전성 대사장애 질환에서는 가족력이 중요하며, 유육종증이나 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 유육종증에서는 흉골하 흉통(substernal chest pain)이 드물게 발생할 수 있다. 흉막 기인 흉통은 결제조직질환과 약제에 의한 간질성폐질환에서 동반될 수 있다. 랑게르한스세포조직구증, 림프관평활근종증, 결절성경화증(tuberous sclerosis), 또는 신경섬유종증(neurofibromatosis)에서 기흉에 의한 흉통이 갑자기 발생할 수 있다. 객혈은 미만폐포 출혈증후군(DAH), 림프관평활근종증, 폐정맥폐쇄질환

(pulmonary venooclusive disease)에서 전형적으로 발생한다. 간질성폐질환에서 객혈은 종양 동반 가능성이 높다.

3) 신체검사

양측 폐 하부위에 흡기 수포음이 청진되고, 곤봉지는 진행성 섬유화질환에서 관찰되며 말기에는 만성적인 저산소 혈증으로 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) 흉부 HRCT

간질성 폐 질환의 대표적 HRCT소견은 폐경화, 간유리음영, 망상음영, 견인성 기관지 확장증, 그리고 벌집모양(honeycombing)으로, 흉부 HRCT 촬영을 통하여 간질성폐렴 유무, 폐 병변의 분포, 특징 및 그 심한 정도를 알 수 있고 다른 동반 질환 여부도 평가할 수 있다.

간질성폐질환은 기본적으로 영상의학과외사의 시각적 평가로 진단을 하게 되지만, 영상 표현형의 중복, 병변의 감지 및 해석의 주관적인 차이로 인하여 진단의 일관성이 떨어지는 경우들이 있다. 정량적 CT분석은 CT상 이상부위의 범위를 객관적으로 측정하여 평가의 재현성을 높이고, 질병 진행 및 치료반응의 모니터링에 도움이 될 수 있다. 또한 폐실질 패턴에 대한 정량적 프로그램들은 간질성 폐질환의 진단에도 도움을 줄 수 있다. 그러나 이러한 정량적 CT분석 프로그램들은 아직 표준화가 되어 있지 않아 이에 대해 추가적 연구와 개발이 필요하겠다.

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 (RA factor), anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) antibody, anti-nuclear antibody (ANA) 정도는 선별검사로 측정해 볼 것을 제시하고 있다². 미국의 한 연구에서는 IPF 환자의 22%에

서 자가항체 양성소견을 보였고 이들은 자가 항체가 음성인 IPF 환자에 비해 좋은 예후를 보였다. 최근의 연구에서는 통상간질성폐렴 양성(UIP pattern)을 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), RA factor, Scl-70은 결체조직질환에 동반된 간질성폐렴의 진단에 도움이 된다.

(3) Angiotensin 변환 효소(Angiotensin Converting Enzyme, ACE)의 농도를 측정하는 것은 유육종증 진단에 도움이 된다.

6) 폐기능 및 동맥혈 가스분석

특징적인 폐기능 검사 소견은 폐유순도(compliance)가 감소하고 FVC와 TLC 등 폐용적이 감소하는 제한성 변화 소견이며, FEV₁/FVC와 기도저항은 정상이다. 대부분 환자들에서 폐확산능이 감소하며, 안정기의 동맥혈 가스검사 결과는 정상 또는 환기/관류 불균형(V/Q imbalance)에 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 세 포와 물질을 세척해 검사하는 방법으로 비흡연 정상인의 경우 폐포대식세포가 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. 흉부 HRCT에서 UIP 진단이 명확한 경우(definite UIP)에는 기관지폐포세척검사는 필요하지않으나, UIP인지 명확하지 않으면 기관지폐포세척검사를 통한 세포분석을 통해 타 간질성폐질환 감별에 도움이 될수 있다⁷.

8) 폐조직검사

폐조직검사는 진단을 확립하는 가장 확실한 방법이며 경기관지폐생검(Transbronchial Lung Biopsy, TBLB, Transbronchial Lung Cryobiopsy, TBLC)와 수술적 폐생검(개흉 폐생검) 및 흉강경을 통한 폐생검(Video

Assisted Thoracoscopic Biopsy, VATS Bx.)이 있다.

(1) 경기관지폐생검(TBLB)

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

(2) 경기관지냉동폐생검(TBLC)

수술적인 폐조직 생검이 표준 조직학적 검사법으로 알려져 있으나 수술적 생검은 비용과 위험성 면에서 불리한 점이 많다. 최근의 연구에서는 cryoprobe를 이용하여 TBLB를 시행할 경우 40-50 mm² 정도 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 하나, ILD의 진단율이 79%로 높다. UIP 소견이 명확(definite UIP)하지 않은 경우 TBLC를 통한 조직학적 검사 시행이 IPF 진단에 도움이 된다¹.

(3) 수술적 폐생검(VATS BX)

수술적 폐조직검사는 진단을 위해 가장 유용한 방법이지만, 환자 나이, 전신상태 및 기저질환, 합병증을 고려하여 선별적으로 시행되어야 한다^{1,7}. 적응증으로는 흉부 HRCT 소견으로는 진단이 명확하지 않으며 진행성인 병변을 가지거나, 면역억제제와 같은 부작용이 심각한 치료제의 사용 전 치료반응을 미리 예측하거나, 암이나 감염을 IIP의 진행과 감별을 요할 때 시행할 수 있다^{1,8}. 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^{8,9}. 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. 최근 혈청내 Anti-MDA5 (anti-melanoma differentiation associated gene 5)양성이 급속히 진행하는(rapidly progressive) ILD와 연관이 있다는 보고들이 있다¹⁰. 혈청 SP-A는 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.

10) 다학제적 토의(Multidisciplinary Discussion, MDD)

ILD는 여러 비슷한 감별진단들, 진단 criteria가 불분명한 일부 질환들 그리고 임상적, 영상의학적, 병리판독 전문가들 사이의 낮은 일치도(interobserver agreement)등으로 인해 진단이 어려운 경우가 많다. 명확한 진단은 질환의 예후 및 치료를 위해선 필수적이며, 많은 국제적인 ILD 진단 가이드라인에선 ILD를 전문으로 하는 호흡기 의사, 흉부영상의학, 폐병리전문의들이 임상데이터, 혈액검사, 흉부CT 및 폐조직검사 결과 등을 통합하여 합의진단(consensus diagnosis)을 하도록 권유하고 있다¹¹. 또한 CTD ILD가 의심되거나 배제를 위해서 필요한 경우에 류마티스내과전문의 의견도 포함되는 것이 MDD에 도움이 되는 것으로 알려져 있다¹². MDD의 유용성에 대한 대표적인 연구에 따르면 MDD시행으로 여러 센터들의 전문가들간의 IPF 및 CTD-ILD등에서의 진단일치도가 높아졌으며(k value 0.7)¹³, 여러 연구에서 MDD를 통한 ILD 진단과 임상전문가 단독에 의한 진단간에 불일치가 높음을 보고하였다¹⁴⁻¹⁶. 또한 MDD는 IPF보다는 non-IPF ILD의 진단에 더욱 유용한 것으로 알려져 있다¹⁷. 그러나 MDD를 통한 ILD 진단의 validation에 대한 연구가 없으며 최종진단 및 치료에 미치는 영향 등에 대한 연구 등에 대한 제한점 등이 있다. 종합하면, MDD는 ILD, 특히 Non-IPF ILD에서 이미 검증이 된 필수적으로 시행되어야 할 진단과정으로 알려져 있다.



참고문헌

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:e18-47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
2. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2012;39:661-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00174910>
3. Nogee LM, Dunbar 3rd AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001;344:573-9. <https://doi.org/10.1056/nejm200102223440805>
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;57:338-42. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.4.338>
5. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2013;368:2192-200. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1216076>
 6. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thusen J, Rassel D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012;40:377-85. <https://doi.org/10.1183/09031936.00165111>
 7. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44-68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
 8. Poletti V, Ravaglia C, Gurioli C, Piciocchi S, Dubini A, Cavazza A, et al. Invasive diagnostic techniques in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology* 2016;21:44-50. <https://doi.org/10.1111/resp.12694>
 9. Halkos ME, Gal AA, Kerendi F, Miller DL, Miller JI Jr. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2005;79:2172-9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.103>
 10. Sakamoto N, Ishimoto H, Nakashima S, Yura H, Miyamura T, Okuno D, et al. Clinical Features of Anti-MDA5 Antibody-positive Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease without Signs of Dermatomyositis. *Intern Med* 2019;58:837-41. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1516-18>
 11. Prasad JD, Mahar A, Bleasel J, Ellis SJ, Chambers DC, Lake F, et al. The interstitial lung disease multidisciplinary meeting: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Lung Foundation Australia. *Respirology* 2017;22:1459-72. <https://doi.org/10.1111/resp.13163>
 12. Furini F, Carnevale A, Casoni GL, Guerrini G, Cavagna L, Govoni M, et al. The Role of the Multidisciplinary Evaluation of Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review of the Current Evidence and Future Perspectives. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:246. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00246>
 13. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016;4:557-65. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(16\)30033-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(16)30033-9)
 14. Watanabe Y, Kawabata Y, Kanauchi T, Hoshi E, Kurashima K, Koyama S, et al. Multiple, thin-walled cysts are one of the HRCT features of airspace enlargement with fibrosis. *Eur J Radiol* 2015;84:986-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.01.015>
 15. Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, Bishop P, Chaturvedi A, Leonard C. A Review of the Multidisciplinary Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Analysis in a Single UK Specialist Centre. *J Clin Med* 2016;5:66. <https://doi.org/10.3390/jcm5080066>
 16. Singh S, Collins BF, Sharma BB, Joshi JM, Talwar D, Katiyar S, et al. Interstitial Lung Disease in India. Results of a Prospective Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:801-13. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1484OC>
 17. Ageely G, Souza C, Boer KD, Zahra S, Gomes M, Voduc N. The Impact of Multidisciplinary Discussion (MDD) in the Diagnosis and Management of Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *Can Respir J* 2020;2020:9026171. <https://doi.org/10.1155/2020/9026171>

II. 진행성 폐섬유증 (Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF)

• 권고사항

- 전문가 합의에 따라 표준 치료에 실패한 진행성 폐섬유증 환자의 치료제로 nintedanib 사용을 권고한다. (근거 수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

• 요약

진행성 폐섬유증(Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF)는 기존의 Non-IPF ILD 중 적절한 치료에도 불구하고 급속히 섬유화가 진행되는 질환군들을 지칭한다. 임상 증상, 생리학적 근거 및 영상학적 근거 중 최소 두 가지 기준을 만족 시 진단이 가능하다. 치료제로는 전문가 합의에 따라 nintedanib은 조건부 사용을 권고하지만, pirfenidone 사용에 대해서는 추가 연구가 더 필요하다.

1. 진행성 폐섬유증(Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF)의 정의와 진단기준

IPF는 진행성 간질성폐질환(progressive fibrosing ILD, PF-ILD)인 전형적인 질환으로 알려져 있다. IPF가 아닌 간질성폐질환 일부 중 표준치료를 함에도 임상적, 영상학적, 생리학적으로 진행되는 PF-ILD의 특징을 보인다. PF-ILD에 대한 정의 및 진단기준은 연구들마다 달랐다.

2022년도 ATS/ERS/JRS/ALAT 진료지침에서는 용어의 통일을 위해 IPF가 아닌 간질성 폐질환(Non-IPF

ILD) 중 적절한 치료에도 불구하고 급속히 섬유화가 진행되는 이전에 PF-ILD로 불렸던 질환군들에 대해 진행성 폐섬유증(Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF)으로 명명 및 정의하였다.

PPF는 다음의 3가지 중 최소 2가지를 만족하면 진단이 되는데, 영상의학적 폐 섬유화의 증거가 있는 Non-IPF ILD 환자를 그 대상으로 한다(구체적 내용은 표 1에 정리하였다).

- 1) 호흡기 증상의 악화
- 2) 아래에 기술된 질병 진행의 생리학적 근거가 있거나
- 3) 아래에 기술된 질병 진행의 영상학적 근거가 있는 경우.

1) PPF의 생리학적 진단 기준

PPF환자에서의 폐기능 측정에 관한 관련 데이터는 아직 확립되지 않았다. 그러므로 ATS 임상지침위원회는 PPF의 생리학적 진단기준을 IPF에서 가지고 왔는데, 왜냐하면 질환의 형태와 예후가 IPF와 PPF가 비교대상이기 때문이다¹. “질병의 진행”은 다음 중 한 가지를 만족하는 것으로 정의된다.

- 1) FVC의 절대값 감소가 1년 내 5% 이상이거나
- 2) 혈색소 보정을 한 DLco의 감소가 1년 내 10% 이상이거나

2) PPF의 영상의학적 기준

(1) PPF의 질병 진행의 시각적 기준

섬유화 진행은 일반적으로 시각적으로 가늠할 수 있는데, 폐를 상부/중부 그리고 하부로 구분하여 섬유화를

표 1. 진행성 폐섬유증 (progressive pulmonary fibrosis, PPF) 정의

진행성 폐섬유증 (progressive pulmonary fibrosis, PPF)는 영상의학적으로 폐 섬유화가 있는 간질성 폐질환 환자에서, 다음의 3가지 중 설명되지 않는 최소 2가지를 만족하면 진단된다.

1. 호흡기 증상의 악화
2. 아래에 기술된 질병 진행의 생리학적 근거 중 한 가지 이상
 - A. 1년 추적관찰한 FVC 값이 5% 이상의 절대값 감소를 보이는 경우
 - B. 1년 추적관찰한 DLCO(혈색소로 보정된) 값이 10% 이상의 감소를 보이는 경우
3. 아래에 기술된 질병 진행의 영상학적 근거 중 한 가지 이상
 - A. Bronchiectasis와 동반된 Traction bronchiectasis
 - B. traction bronchiectasis가 동반된 ground-glass opacity
 - C. 새로운 미세한 망상 음영
 - D. 망상 음영의 거친 형태로의 변화
 - E. 새로이 발견된 혹은 이전보다 증가된 honeycombing 및 폐엽 용적 감소

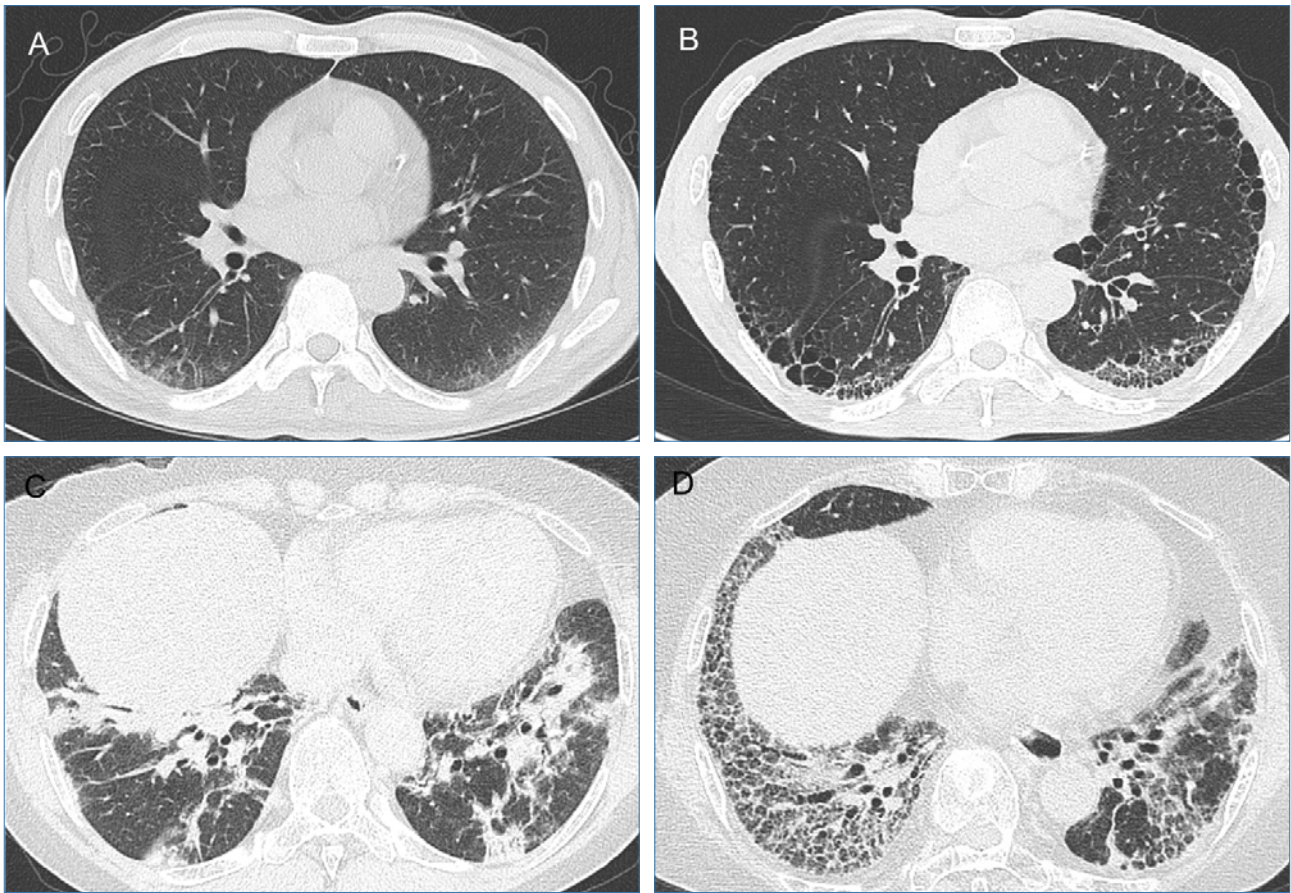


그림 1. Chest HRCT of PPF [a patient with NSIP (A, B) and a patient with polymyositis-ILD (C, D)]. (A) Initial axial CT image shows ground-glass opacity with mild reticulation in both lungs predominant in dorsolateral areas of the both lower lobes. (B) On follow-up HRCT obtained 8 years after the initial study, progression of pulmonary fibrosis is well demonstrated with traction bronchiolectasis, subpleural honeycombing and architectural distortion with volume loss in the lower lungs and also in lingula. (C) Initial axial CT image in a patient with polymyositis shows peribronchovascular and peripheral distribution of air-space consolidation with air-bronchograms in the lower lungs, which suggests organizing pneumonia pattern. (D) On follow-up HRCT obtained 4 years after the initial study, much progression of pulmonary fibrosis is well shown with diffuse and peribronchovascular distribution of coarse reticulation and traction bronchiolectasis.

나타내고 있는 폐 용적의 퍼센트로 확인할 수 있다. 횡측, 종측 그리고 시상축(Sagittal) HRCT를 살펴는데, 이는 처음과 추적관찰한 검사를 비교함으로써 폐 용적 변화를 측정해 보면 된다(그림 1).

흉부 HRCT의 추적관찰은 임상적으로 섬유화 진행이 의심될 때 지표가 되곤 한다. 질병 진행을 결정하기 위한 적절한 흉부 HRCT의 추적 시기는 알려진 바 없다. 안정적인 폐기능을 가진 전신성 경화증 환자에서의 제한적 데이터만 있는데, 시작점에서의 12개월에서 24개월 내의 반복된 흉부 HRCT 검사는 질병의 진행을 발견하고, 예후에 영향을 줄 수도 있겠다고 보고된 바 있다². 매년 시행하는 흉부 HRCT는 폐암 같은 합병증을 선별하는데 고려해 볼 수 있겠다.

Non-IPF ILD 환자에서 누가 진행성 섬유화 패턴으로 발전할 지를 예측하는 것은 어렵다. 하지만 몇몇 흉부

HRCT의 소견이 질병 진행을 예측하는 인자로 알려져 있기도 하다. 예를 들면, 벌집모양(honeycombing)과 견인성 기관지확장증(traction bronchiectasis)의 존재는 더 나쁜 예후와 연관이 있으며, 섬유화 병변의 확대성은 IPF, RA-ILD, SS-ILD, fibrotic HP, pulmonary sarcoidosis 그리고 unclassifiable ILD에서 사망률을 높이는 인자로 알려져 있다³.

질병 진행의 흉부 CT소견으로는 견인성 기관지확장증(traction bronchiectasis) 또는 세기관지확장증(traction bronchiolectasis)의 증가, 새로운 간유리음영(ground glass opacity), 새로운 미세망상음영(fine reticulation), 그물음영의 거친 정도의 증가(increased coarseness of reticulation), 새로운 또는 증가한 벌집모양(honeycombing), 폐엽용적감소의 악화 등을 포함한다. 또한 nonfibrotic ILD가 fibrotic으로 변화하는 것이나, NSIP pattern에서 후에 UIP pattern으로 변화하는 것 또한 영상의학적 진행으로 간주할 수 있다⁴.

(2) PPF에서의 양적 측정

정량적 전산화단층 촬영법(QCT, Quantitative Computed Tomography)는 시각적 기준보다 조금 더 객관적이고 재현가능한 측정값들을 보여준다^{5,6}. QCT가 대중화되기 위해서는, 추가적인 검증과 표준화된 프로토콜의 적용이 반드시 필요할 것이다.

2. PPF 치료

IPF의 진행을 늦추는 항섬유화제제가 PPF의 진행도 늦출 수 있기에, 이에 대해 연구들이 진행되었다. IPF의 치료로 권고 받은 항섬유화제로 항염증, 항산화, 그리고 항증식효과를 나타내는 pirfenidone과 세포내 티로신 키나제 억제제(intracellular tyrosine kinase inhibitor)로 섬유화를 억제하는 nintedanib 두 가지가 있다.

1) Pirfenidone

Pirfenidone의 효과에 대해서 2상 무작위 임상시험(uILD, RELIEF 연구)이 진행되었다^{7,8}. 두 연구 모두 무작위 연구이지만, 규모가 작고, RELIEF 연구는 환자 등록이 잘되지 않아 조기 중단한 점, uILD 연구는 PPF 환자군의 일부인 progressive uILD에서만 진행된 점이 연구결과 해석에 제한점이 있다. 이러한 점을 고려하여, 2022년도 PPF 관련 ATS/ERS/ALAT 진료지침에서 pirfenidone의 효능과 효과 그리고 안전성에 대해 PPF 환자군을 대상으로 추가 연구를 권고하였다⁹.

2) Nintedanib

PPF를 대상으로 nintedanib의 효과에 대해 무작위 임상연구(INBUILD)가 진행되었다¹⁰. 질병의 진행 측면

인 평균 FVC감소는 nintedanib군에서 의미 있게 적었고(107 ml/년), 간질성폐질환 진행이 nintedanib군에서 2.4배 낮았다. 각각의 PPF로 진행하는 간질성폐질환에 대한 nintedanib의 효과는 일관성을 보이지 않았다. 이러한 연구 결과를 근거로 하여 PPF 관련 2022년 ATS/ERS/ALAT 진료지침에서 nintedanib의 효능과 효과 그리고 안전성에 대해 표준 치료에 실패한 진행성 폐섬유증 환자의 치료로 nintedanib을 사용할 것을 추천하였다(조건부 권고, 낮은 근거수준). 또한, PPF로 진행하는 개별적인 간질성 폐질환에서 nintedanib의 효능과 효과 그리고 안정성에 대한 추가 연구를 권고하였다⁹.



참고문헌

1. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2020;55.
2. Carnevale A, Silva M, Maietti E, Milanese G, Saracco M, Parisi S, et al. Longitudinal change during follow-up of systemic sclerosis: correlation between high-resolution computed tomography and pulmonary function tests. *Clin Rheumatol* 2021;40:213-9.
3. Kolb M, Vařáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019;20:57.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST).
5. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, Hida T, Honda O, Araki T, et al. Imaging Patterns Are Associated with Interstitial Lung Abnormality Progression and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:175-83.
6. Hansell DM, Goldin JG, King TE, Jr., Lynch DA, Richeldi L, Wells AU. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med* 2015;3:483-96.
7. Wu X, Kim GH, Salisbury ML, Barber D, Bartholmai BJ, Brown KK, et al. Computed Tomographic Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. The Future of Quantitative Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:12-21.
8. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:147-57.
9. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:476-86.
10. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:e18-e47.
11. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27.

Ⅲ. 복합폐섬유폐기종 (Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema, CPFE)

대한결핵 및 호흡기학회

• 요약

복합폐섬유폐기종(CPFE)은 상엽에 우세한 폐기종과 폐 아래쪽에 존재하는 폐섬유화가 동반된 질환으로, 간질성 폐질환의 종류와 상관 없이 폐동맥고혈압, 폐암과 같은 동반질환이나 합병증의 높은 빈도를 보이는 일종의 임상 증후군이다. 추가적인 정의와 분류기준 및 치료에 대한 연구가 필요하다.

1. 서론

CPFE는 임상적 중요성과 많은 연구에도 불구하고 잘 연구되지 않은 질환이다. CPFE는 폐섬유화 정도와 폐기종의 비율이 다양하며, 폐섬유화와 동반된 폐포 확장, 흡연연관폐섬유화(smoking related interstitial fibrosis, SRIF) 등의 질환과도 구분이 필요하다¹. 또한 CPFE에서 폐섬유화가 모두 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)에 해당하는 것은 아니다. CPFE의 진단기준에 대한 합의가 부족하기 때문에 여러 코호트 연구를 비교 분석하여 CPFE의 임상양상, 예후 및 적절한 치료에 대한 일관된 결론을 도출하기엔 제한점이 있으며², CPFE가 증후군인지 별개의 질환인지에 대한 논의도 아직 결론이 없는 상태이다.

2. 정의

CPFE의 정의는 흉부 HRCT에서 폐 아래쪽과 흉막하의 폐섬유화와 함께 동반된 상업에 우세한 폐기종의 존재이다. 다만 폐기종을 정량화 할 수 없으나 HRCT에서 확실한 폐기종 즉 1 mm 미만의 얇은 또는 벽이 없는 구획이 명확한 저감쇠(low attenuation) 구역이 총 폐 용적의 최소 5%를 포함하는 모든 유형의 폐기종으로 정의한다. 폐섬유화는 HRCT에서 합당한 소견이 견인성 기관지확장(traction bronchiectasis), 벌집모양(honeycombing), 용적 감소(volume loss)과 간유리음영(ground glass opacity, GGO)이 포함된 경우이다³.

3. 유병률

CPFE의 유병률 추정치는 IPF 환자의 8-67% 범위로서 연구된 인구 및 사용된 정의에 따라 다르다^{4(표 1)}. 아시아와 그리스에서 높으며 미국에서는 낮은 추정치로 유병률에 편차가 있을 수 있다. 이러한 차이는 유전적 감수성, 흡연율 또는 CPFE의 정의가 다르기 때문일 수 있다. CPFE는 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 환자의 26-54%에서 보고되고⁵, 입원이 필요한 환자에서 유병률이 더 높다(45-71%)⁶. 폐암에서도 유병률은 높다⁷. 일반 인구에서 CPFE의 유병률은 알려져 있지 않으며 이는 대부분의 데이터가 흉부 CT에 대한 적응증이 있는 환자에서 나온 것이기 때문이다.

표 1. 다양한 환자 모집단에 걸친 CPFE의 빈도 추정^{4,7}

환자 모집단	보고된 빈도 (%)
일반인구	보고 없음
특발성 폐섬유증	8-67
특발성 간질성 폐렴	26-54
특발성 간질성 폐렴 또는 특발성 폐섬유증을 동반한 폐암	55-58
류마티스 관절염 연관 간질성폐질환	8-58
전신경화증 연관 간질성폐질환	5-12
폐암	3-10
폐암검진 코호트	0.04
흉부전산화단층촬영 코호트	3-7

4. 원인

1) 노출과 질병(Exposures and Diseases)

흡연력과 남성 성별은 CPFE와 연관이 있다. CPFE는 남성에서 9배 더 자주 발생하며 이러한 불일치가 전적으로 남성의 더 큰 흡연력에 기인한 것은 아니다. CPFE는 비흡연자, 특히 결체조직질환(connective tissue disease, CTD)에서도 발생할 수 있으며 CTD 자체가 위험 요소임을 시사한다. 전신경화증 연관 간질성폐질환(systemic sclerosis related ILD, SSc-ILD) 환자의 약 5-10%는 CPFE의 방사선 소견이 있었고⁸, 류마티스관절염 연관 간질성폐질환(Rheumatoid arthritis related ILD, RA-ILD)이 있는 비흡연자 116명의 흉부 HRCT에서 폐기종이 27%⁹에서 나타났다. CPFE는 또한 전신혈관염(systemic vasculitis), 특히 현미경적 다발혈관염(microscopic polyangiitis)에서도 보고되었다. 다수의 직업 및 흡입 노출 역시 CPFE와 관련이 있으며 석면폐증과 규폐증 환자에서 보고되었다. 때로는 평생동안 흡연하지 않은 비흡연자에게서 보고된다.

2) 유전적 성향과 노화(Genetic Predisposition and Aging)

흡연이나 다른 공기오염물질에 대한 노출을 포함한 위험요인과 결합된 유전적 소인은 개인에게 섬유화와 폐기종을 모두 발병 시키는 요인이 될 수 있으며, 둘 다 세포 노화를 수반한다. CPFE와 관련이 있는 유전적 인자는 잘 알려져 있지 않지만 계면활성제와 관련된 유전자 또는 끝분절효소(telomerase)와 관련된 유전자에 돌연변이가 있는 환자에게서 보고되었다¹⁰.

5. 임상증상 및 동반질환

CPFE 환자의 평균연령은 약 65-70세이며, 73-100%가 남성이다. 증상으로는 활동 시 호흡곤란과 기침이 있다¹. 폐동맥고혈압을 동반하는 경우 상당한 운동성 호흡곤란을 경험하며 대다수가 New York Heart Association (NYHA) 기능적 분류 III 또는 IV에 해당한다¹¹. CPFE에서 두 가지 가장 두드러진 동반질환은 폐암과 폐고혈압이다. 다른 동반질환에는 관상동맥질환, 말초혈관질환 및 당뇨병이 포함되지만, 이러한 질환이 폐기종이 없는 IPF에서보다 CPFE에서 더 흔한 지 여부는 알려져 있지 않다.

6. 영상학적 특징

CPFE는 상엽에 주로 분포하는 폐기종과 하엽의 섬유화를 동반하는 것을 특징으로 한다. CPFE에서의 폐섬유화의 정도나 그 패턴에 대하여 아직 명확한 가이드라인이 성립되지 않았기 때문에 현재까지의 연구들에서는 여러 섬유화 패턴이 혼합되어 포함되어 있다. 통상간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP) 패턴이 대표적이거나(그림 1), 그 외에 흡연환자들에서 보이는 비폐기종성 낭종(nonemphysematous cyst) 또는 그외 다른 fibrotic ILD 또한 포함되어 있다. 그러나 UIP 패턴과 그 외 다른 패턴은 서로 치료방향이나 예후가 다르기 때문에 영상적으로 CPFE환자 안에서 이를 구분해야 할 필요성이 있으며, 이에 대해서는 추가적 표준화된 가이드라인이 필요하다.

7. 폐기능적 특징

CPFE 환자는 운동능력이 제한적이고 폐확산능(DLco)이 심하게 감소되어 있으나 기류속도 및 폐용적은 비교적 보존되어 있다. FVC/DLco 비율은 대부분의 환자에서 증가한다⁸. IPF와 비교하여 섬유화 정도를 반영하더라도 더 큰 폐용적(FVC 및 TLC), 비슷한 FEV₁, 더 높은 잔기량(residual volume), 더 낮은 DLco 및 더 낮은 동맥혈산소분압(PaO₂)를 나타낸다(표 2). 평균 FEV₁/FVC 비율은 일반적으로 정상이거나 약간 감소하며 섬유증의 진행에 따라 증가할 수 있지만 IPF 보다 일반적으로 낮다(e.g., FEV₁/FVC >0.80).

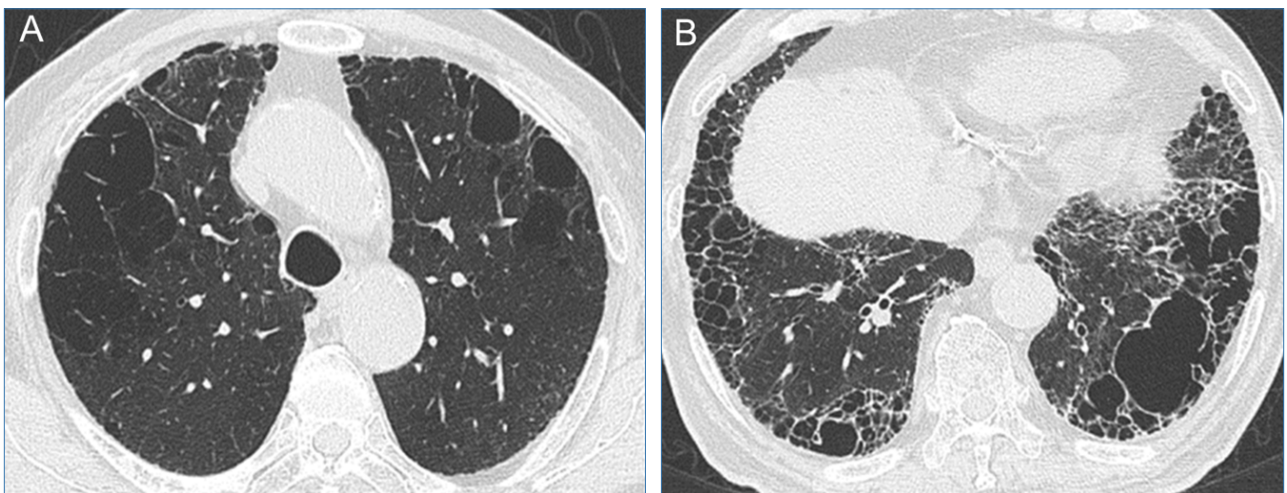


그림 1. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) in a heavy smoker (A, B). HRCT axial images show upper lobe predominant emphysema with peripheral bullae (A) and concurrent pulmonary fibrosis with honeycombing predominantly involving the subpleural areas of both basal lungs (B).

표 2. CPFE에서 폐기능의 주요 특징^{1,8,13}

폐기능 검사 측정항목	CPFE에서 전형적 이상소견	폐기종이 없는 fILD에서 전형적 이상소견
강제폐활량(FVC)	감소 또는 정상(IPF 단독에 비해 보존됨)	감소
1초간 노력 날숨량(FEV ₁)	감소 또는 정상	감소
FEV ₁ /FVC	다양(정상, 감소, 또는 증가)	정상 또는 증가
총폐용량(TLC)	다양(정상, 감소, 또는 증가)	감소
기능잔기용량(FRC)	다양(정상, 감소, 또는 증가)	감소
잔기량(RV)	다양(정상, 감소, 또는 증가)	감소
폐확산능(DLco)	감소	감소
일산화탄소 전이계수(KCO)	심각하게 감소	정상 또는 감소
운동중 산소포화도	심각하게 불포화반응	불포화반응
최대산소흡수(peak VO ₂)	감소	감소

COPD와 비교하여 상대적으로 FEV₁과 FEV₁/FVC가 보존되어 있고 과팽창이 적고 DLco가 낮다¹³. Fibrotic ILD (fILD)와 폐기종 모두 모세혈관 혈액량 감소 또는 폐포막 비후를 통해 폐포 모세혈관 가스 교환을 감소시켜 DLco를 크게 감소시킨다. 심한 산소포화도 감소와 운동 시 저산소혈증은 CPFE에서 매우 흔하며 특히 심각한 폐동맥고혈압의 합병증이 있을 때 발생한다¹. 과탄산혈증은 질병 경과에서 매우 늦은 시기에 발생한다.

CPFE에서 질병진행을 모니터링하기 위한 최적의 parameter는 아직까지 검증되지 않았다. IPF 진행을 모니터링하는 데 일반적으로 사용되는 FVC의 변화는 CPFE 환자의 질병 진행에 대한 신뢰할 수 있는 지표가 아니며, DLco, 임상 양상의 변화(composite physiologic index, CPI), FEV₁/FVC 등이 CPFE의 진행을 반영한다고 발표한 연구가 있으나 추가 연구가 필요하다. ATS 임상가이드라인 위원회에서는 CPFE를 추적 평가하기 위해서는 임상적, 영상적, 다양한 기능소견(폐기능검사 등)을 모두 같이 고려할 필요가 있다고 제안했다¹.

8. 병리학적 특징

현재까지, CPFE를 조직병리학적 소견 단독으로 진단하는 진단기준은 확립되어 있지 않다. 폐기종은 CPFE의 진단에 꼭 필요한 소견으로, 말단세기관지 원위부에서 비정상적이고 영구적인 공기공간(Airspace)의 확장이 기관지벽의 파괴와 동반되어 명백한 섬유화 없이 관찰되는 것으로 정의된다. CPFE에서 관찰되는 폐섬유화의 조직학적 특징은 다양한 형태로 나타내는데, 여기에는 흡연 연관 간질성 섬유증(Smoking-related interstitial fibrosis)와 그 외 fibrotic ILD 패턴 등이 포함된다(표 3). CPFE에서 동반되는 폐섬유화 패턴중에서는 UIP가 가장 흔하며, UIP에서도 CPFE에서 특징적인 소견이라고 한다면 폐기종과 SRIP가 동반되어 두꺼운 벽의 낭종이 관찰된다는 점이겠다.

표 3. CPFE에서 흡연 연관 간질성 섬유증(smoking-related interstitial fibrosis, SRIF)와 그 외 섬유화 간질성폐질환의 조직병리학적 특징

섬유화 패턴	분포	섬유아병소 (fibroblastic foci)	별집모양 변화	간질 염증
SRIF	반점상(patchy), 흉막하, 세기관지주위	드물	드물	없음
DIP	미만성	드물	없음	있음
UIP, probable UIP	반점상, 흉막하, 소엽사이막	있음	있음	반점상, 경등도(별집모양 주위에는 더 광범위할수 있음)
F-NSIP	미만성	드물	없음	있음
Indeterminate	반점상 혹은 미만성	±	±	±

SRIF, Smoking-related interstitial fibrosis, 흡연 연관 간질성 섬유증; DIP, Desquamative interstitial pneumonia, 박리간질성 폐렴; UIP, usual interstitial pneumonia, 통상간질성폐렴; F-NSIP, fibrotic-nonspecific interstitial pneumonia, 섬유성 비특이성 간질성 폐렴.

그 외 fibrotic NSIP나 DIP 등도 CPFE의 조직병리에서 관찰되는 폐섬유화 패턴이다¹².

9. 진단기준

1) 임상 기준

임상적으로 CPFE를 진단할 수 있는 명확한 임상기준은 마련되어 있지 않다(표 4). 임상적으로 COPD를 진단 받은 환자에서, 최소에서 중등도의 기류제한이 있는 경우에 DLco가 심각하게 저하되는 경우는 특히 흉부 HRCT 등의 추가적인 검사를 통해 CPFE를 진단할 수 있다.

2) 영상학적 기준

폐섬유화 및 폐기종의 유무와 정도를 확인하기 위해 흉부 HRCT를 활용한다. 폐섬유화와 폐기종이 함께 존재 하지만 다양한 형태로 관찰된다. 폐기종과 폐섬유화 소견이 일부 겹치는 부분이 존재하고, 특히 honeycombing cyst, 비폐기종성 낭종, 폐기종의 구분이 어려울 수 있다¹³.

3) 폐기능적 기준

CPFE의 진단을 위한 폐기능적 기준은 없다. 다만 CPFE 환자의 폐기능검사 결과 특징은 다음과 같다. DLco

표 4. ATS 연구회에서 제안된 CPFE의 정의와 CPFE 임상증후군의 분류 기준¹

<p>연구를 위한 CPFE의 정의</p>	<p>폐섬유증과 폐기종이 동시에 존재하고, 환자들은 고해상도단층촬영(HRCT)에서 다음 두 가지 특징이 반드시 존재해야 한다:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 폐기종은 HRCT에서 1 mm 이하의 얇은 벽 또는 벽이 없는 구획이 명확한 저감약 (low attenuation) 부위가 5% 이상이고, - 폐섬유화는 HRCT에서 폐섬유화에 해당하는 소견 [견인성 기관지확장 (traction bronchiectasis), 벌집모양(honeycombing), 용적감소(volume loss)]이 있어야 하고, 간유리음영(GGO)은 포함될 수 있다.
<p>CPFE 임상증후군 (clinical syndrome)의 분류기준</p>	<p>CPFE 환자는 반드시 위에 제시한 정의 기준과 함께 다음의 하나 또는 그 이상의 특징을 가지고 있어야 한다:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 총폐용적의 15% 이상이 폐기종 - 폐용적이 비교적 보존되어 있음에도 불구하고 폐동맥고혈압 없이 폐확산능의 심한 감소 - 모세혈관 전 폐동맥고혈압(precapillary pulmonary hypertension)은 폐기종(FEV₁>60%), 폐섬유화(FVC>70%), 또는 결체조직질환 등과 무관하게 발생한 것

와 transfer coefficient (Kco)가 심하게 떨어져 있고, 상대적으로 기류(airflow rate)와 용적이 보존되어 있다. IPF 환자와 비교해 섬유화 정도를 보정하여도 폐용적이 더 증가되어 있고(FVC, TLC), FEV₁은 유사, RV는 증가, 더 낮은 DLco, Kco, PaO₂값을 보인다. FEV₁/FVC값의 평균은 보통 비슷하거나 약간 감소해 있는데, 섬유화가 진행됨에 따라 증가될 수 있다. COPD와 비교했을 때, 상대적으로 FEV₁, FEV₁/FVC값은 보존되어 있고, 과팽대(hyperinflation)는 덜하며, DLco는 낮다⁴.

10. 치료

1) 일반적 관리

아직까지 임상시험을 통해 정립된 치료 방법은 없다. 금연, 규칙적 운동, 호흡재활, 산소 공급 등이 필요하다¹⁴.

2) 폐섬유화 치료

기저에 진단된 폐섬유화와 관련해 ILD의 형태, 폐섬유화 범위, 진행정도 등을 평가해서 항섬유화제나 면역억제제를 사용한다. CAPACITY1 연구에서 폐기종이 존재하는 일부 환자에서는 위약군에 비해 느린 FVC 감소에 기여했다. Nintedanib은 IPF의 하위그룹을 분석한 INPULSIS 연구에서 경증-중등도 폐기종 존재는 치료의 효과에 큰 차이를 보이지 못함을 확인했다. INBUILD 연구에서, 치료에도 불구하고 진행되는 IPF 외의 폐섬유증 질병의 nintedanib 치료 효과는 균일하게 나타났다^{15,16}. 따라서 CPFE에서 폐섬유화가 진행되는 경우 항섬유

화 약제가 효과적일 것이다.

3) 폐기종 치료

기관지확장제나 흡입스테로이드는 COPD에 준해서 치료하는 것을 고려하지만, 임상시험 결과는 부족한 실정이다. 외과적으로나 기관지내시경으로 폐기종 조직을 제거하는 것은 상대적으로 정상조직이 많아지게 할 수 있으나, 대개는 심한 DLco 감소 때문에 시술 대상에서 제외된다. Endobronchial valve를 이용한 기관지내시경 접근은 수술로 시행된 것과 직접적으로 비교는 없지만, 보통 더 안전하다.

4) 폐고혈압 치료

CPFE가 있을 때 폐고혈압 치료는 산소공급으로 저산소증을 치료하고, 적절한 타이밍에 폐이식을 위해 폐이식 센터로 의뢰하는 등의 일반적인 관리를 하는 것이다. 경구용 폐동맥고혈압 치료제인 endothelin receptor antagonists (bosentan, ambrisentan), phosphodiesterase-5 inhibitors (sildenafil, tadalafil), 또는 stimulator of soluble guanylate cyclase (riociguat)의 임상시험은 만족스럽지 않아 권고하지 않는다¹⁷.

5) 폐암 치료

CPFE 환자에서 발생한 폐암의 치료에 대한 전반적인 접근 방식은 일반 폐암 환자와 비슷하다. 1-2기의 비소세포폐암 환자에서는 가능하면 절제를 우선하고, 3-4기에서는 다른 추가적인 옵션(ex. 항암치료, 표적치료, 방사선 치료)과 완화요법이 적절하다. CPFE 환자에서 폐암 치료 후 합병증 및 사망 발생 위험이 더 높으며, 이는 기저의 fILD와 폐기종의 중등도가 높을수록 합병증 발생 가능성이 높다¹⁸.

11. 예후 및 합병증(Outcome and Complications)

폐암과 폐동맥고혈압은 CPFE 환자에서 발생할 수 있는 임상적으로 관련 있는 합병증이다.

1) 폐고혈압

폐고혈압은 CPFE 환자의 15-55%에서 보고되고 있으며¹, 진단방법, 환자 군의 차이 등에 의해 유병률의 차이가 큰 것으로 보인다. 추정 수축기 폐동맥압(estimated systolic pulmonary artery pressures)은 IPF 환자보다 CPFE 환자에서 더 높다⁴. 폐기종으로 인한 추가 부담은 확인된 섬유화 정도 이상으로 폐동맥고혈압의 위험을 증가시킨다.

2) 폐암

폐암의 유병률은 2-52% 정도로 보고되고 있다¹. 폐암 유병률은 연구 디자인에 따라서 큰 차이를 보인다. CPFE에서의 폐암 발생은 IPF 단독군에 비해 대략 2.7배 정도로 보고한 연구도 있다. CPFE에서 폐암의 가장 흔한 조직병리학적 아형(subtypes)은 편평세포암과 선암이다. 발병사례의 50%를 선암이 차지하는 비소세포폐암의 일반적인 역학과 달리 편평세포암은 CPFE 환자에서 더 빈번하게 나타났고, 대부분의 폐암은 주로 하엽에 위치했다. CPFE가 없는 비소세포폐암보다 침습이 더 심하고 후기에 진단이 이루어진다¹⁸. CPFE가 없는 폐암 환자에 비해서 CPFE가 있을 경우 예후가 더 나쁘며 벌집폐의 존재, 진행된 암 병기 및 외과적 절제 가능성 감소가 사망률의 예측인자이다. CPFE에서 종종 암치료의 표준치료가 제한되어지고 이것이 암치료의 이환율 및 사망률 증가와 관련이 있다.

3) 급성 악화

CPFE 환자에서 다양한 빈도로 IPF 급성 악화가 보고되어 있다. 급성악화에 대한 위험인자는 IPF와 유사하며, 더 나쁜 Gender-Age-Physiology (GAP) 점수와 폐암의 존재, 특히 외과적 폐 절제 후를 포함한다¹⁹. 흉부 HRCT 상 전반적인 간유리 및/또는 경화는 CPFE에서 폐섬유화 악화와 폐기종 악화를 구별하는 데 도움이 된다. CPFE에서 급성악화의 예후는 IPF 급성악화보다 좋다.

4) 사망률 및 예후요약

CPFE 환자는 흉부 HRCT에서 폐기종만 있는 환자보다 생존율이 더 낮다. IPF 환자와 비교하여 CPFE 환자의 생존율은 더 나쁘거나 비슷한 수준 또는 더 나은 경우로도 보고되었다¹. CPFE에서의 FVC 감소는 IPF 보다 느린데, 이는 CPFE의 경우 폐기종에 의해서 폐용적이 유지되기 때문에 생기는 것으로 볼 수 있다. 폐기종 병변이 넓을수록 예후는 좋지 않다(예를 들어, 폐섬유화 정도가 10%이고 폐기종이 없는 환자보다 폐섬유화 정도가 10%이고 폐기종 정도가 20%인 환자에서 예후가 더 나쁘다). 폐섬유화 정도가 일정하다면 폐기종 병변이 넓을수록 예후가 좋지 않다. CPFE 환자의 사망률 예측인자에는 DLco, 생리적 지표, 연령과 폐고혈압 및 폐암과 같은 특별한 합병증의 동반 유무이다¹.



참고문헌

1. Cottin V, Selman M, Inoue Y, Wong AW, Corte TJ, Flaherty KR, et al. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. Am J Respir Crit Care Med 2022;206:e7-e41.
2. Wong AW, Liang J, Cottin V, Ryerson CJ. Diagnostic Features in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: A

Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1333-6.

3. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-93.
4. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013;144:234-40.
5. Choi SH, Lee HY, Lee KS, Chung MP, Kwon OJ, Han J, et al. The value of CT for disease detection and prognosis determination in combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE). *PLoS One* 2014;9:e107476.
6. Zhang M, Yoshizawa A, Kawakami S, Asaka S, Yamamoto H, Yasuo M, et al. The histological characteristics and clinical outcomes of lung cancer in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Cancer Med* 2016;5:2721-30.
7. Gao L, Xie S, Liu H, Liu P, Xiong Y, Da J, et al. Lung cancer in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema revisited with the 2015 World Health Organization classification of lung tumors. *Clin Respir J* 2018;12:652-8.
8. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Goh NS, Karagiannis K, Desai SR, Nicholson AG, et al. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema in Scleroderma-Related Lung Disease Has a Major Confounding Effect on Lung Physiology and Screening for Pulmonary Hypertension. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1004-12.
9. Jacob J, Song JW, Yoon HY, Cross G, Barnett J, Woo WL, et al. Prevalence and Effects of Emphysema in Never-Smokers with Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease. *EBioMedicine* 2018;28:303-10.
10. Armanios M. Reply: telomerase makes connections between pulmonary fibrosis and emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:754-5.
11. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105-11.
12. Inomata M, Ikushima S, Awano N, Kondoh K, Satake K, Masuo M, et al. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features. *BMC Pulm Med* 2014;14:104.
13. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hayashi R, Hanaoka M, Honda T, Kubo K. Annual changes in pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema: over a 5-year follow-up. *Respir Med* 2013;107:1986-92.
14. 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;183:788-824.
15. Cottin V, Azuma A, Raghu G, Stansen W, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al. Therapeutic effects of nintedanib are not influenced by emphysema in the INPULSIS trials. *Eur Respir J* 2019;53.
16. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:453-60.
17. Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, Case A, Johri S, DuBrock H, et al. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respir Med* 2021;9:1266-74.
18. Koo HJ, Do KH, Lee JB, Alblushi S, Lee SM. Lung Cancer in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0161437.
19. Oh JY, Lee YS, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kang KH, et al. Presence of lung cancer and high gender, age, and physiology score as predictors of acute exacerbation in combined pulmonary fibrosis and emphysema: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11683.

IV. 간질폐이상 (Interstitial Lung Abnormality, ILA)

대한결핵 및 호흡기학회

• 요약

간질폐이상은 흡연인구 뿐 아니라 일반인구에서도 유의미한 유병률을 보이며, 사망률 및 개별 질환 연관 불량한 예후인자로 알려져 있어 임상적 관심 및 추가 연구가 필요하다.

ILA은 이전에 ILD을 진단받거나, 이를 의심한 적이 없는 대상자에서 시행된 흉부 CT에서 우연히 확인되는 영상학적이상이다. ILA는 ILD로 진행할 수 있고, 불량한 예후와 연관이 있음이 알려져 있어¹ 임상적 관심이 증가하고 있다. 이에 대한 전반을 기술하고자 한다.

1. 정의(Definition)

ILA는 흉부 CT에서 우연히 발견된 영상학적 이상소견을 말한다. 이에 대한 다양한 정의가 제시되었으나, 2020년 Fleischner Society에서 간질폐이상에 대한 협의를 위한 성명서를 발표하여, ILA의 정의를 폐의 어느 부위이든(6 zones; 상부, 중부, 하부) 비중력성 이상소견(non-dependent abnormalities)의 비율이 각 영역당 5% 이상을 차지하는 경우로 제시하였다².

ILA는 단순 영상이상이 아닌, 폐기능 저하³나 임상증상⁴ 등이 동반됨이 알려져있다. 따라서, 유해환경노출, 결체조직질환, 간질성폐질환의 가족력과 같은 간질성폐질환의 위험인자를 가지고 있는 고위험군 대상의 선별검사에서 발견되는 무증상간질성폐질환(subclinical interstitial lung disease)이나, 아직 임상증상이 발현되지 않은 전임상간질성폐질환(preclinical interstitial lung disease)과는 구분이 되어야 한다.

2. 유병률

흉부 HRCT는 ILA를 발견하는데 민감한 검사이다. 간질성폐질환 선별 목적이 아닌 목적으로 흉부 CT를 시행한 다양한 코호트 연구에서 ILA의 유병률을 보고하였는데, 흡연 상태 따라 차이가 있으나 4-17%까지 알려져 있어⁵ 폐 결절 선별검사의 결절 유병률⁶과 비교해도 유의하게 높은 유병률을 보인다.

3. 위험인자

고령, 흡연 등은 ILA를 보고한 연구에서 공통적으로 제시하는 ILA의 위험인자이다. 석면(Asbestos) 노출⁷을 비롯한 직업환경노출⁸, 공기오염⁹ 등의 환경요인과 특발성폐섬유증 및 가족성 간질폐렴과 연관이 알려진 MUC5B promotor 유전자 등도 ILA의 위험인자로 확인되었다^{3,4}.

표 1. ILA의 정의와 세부분류²

간질폐이상	우연히 발견된 비중력성 간질 이상 간유리(ground-glass abnormalities) 또는 망상 이상(reticular abnormalities), 폐 왜곡(lung distortion), 견인 기관지확장증(traction bronchiectasis), 벌집 모양(honeycombing), 비기종성 낭종(non-emphysematous cysts) 폐 영역의 최소 5% 침범(상단, 중간 및 하단 폐 영역은 하대동맥궁과 우하폐정맥의 높이로 구분)
간질폐이상에 포함되지 않는 영상소견	중력성 무기폐(Dependent lung atelectasis) 흉추 골극과 밀접하게 접촉하는 국소 척추주위 섬유증(Focal paraspinal fibrosis in close contact with thoracic spine osteophytes) 다른 소견이 없는 흡연 관련 소엽 중심 결절(Smoking-related centrilobular nodularity in the absence of other findings) 경도의 국소 일측성이상(Mild focal or unilateral abnormality) 간질부종(Interstitial oedema) 흡인소견(Findings of aspiration)
간질폐이상에 포함되지 않는 임상소견	결체조직질환, 직업적 노출, 간질성폐질환의 가족력 등 고위험군의 전임상 검사에서 발견되는 간질폐이상 기존에 진단된 간질성폐질환이 있는 환자
간질폐이상의 세부분류	비흉막하(non-subpleural): 흉막하 위치가 아닌 부분의 간질성 폐이상 흉막하 비섬유성(subpleural non-fibrotic): 주된병변위치가 흉막하에 있으나 섬유화의 증거*는 없는 간질폐이상 흉막하 섬유성(subpleural fibrotic): 주된병변위치가 흉막하이고 폐섬유화의 증거*가 동반된 경우

*견인성 기관지확장증이나 벌집모양을 동반한 폐 왜곡

4. 영상학적 소견

간질이상으로 포함될 수 있는 영상소견에는 간유리음영(ground glass opacity), 망상이상(reticular abnormalities), 미만성 중심소엽성 결절(diffuse centrilobular nodularity), 견인성 기관지확장증(traction bronchiectasis), 벌집모양음영(honeycombing), 비폐기종성 낭종 등을 포함한다(표 1, 그림 1)². 초기 연구들에서는 중심소엽성결절을 ILA의 영상학적 소견으로 포함하였으나, 2020년 Fleischner Society 성명서에서는 이를 배제하였다². 국소, 일측성 간유리 음영, 복와위에서 지속되지 않는 중력성 이상소견(dependent atelectasis), 흉막실질 섬유탄성증(pleuropulmonary fibroelastosis) 등은 ILA의 영상소견으로는 포함되지 않았다(그림 2).

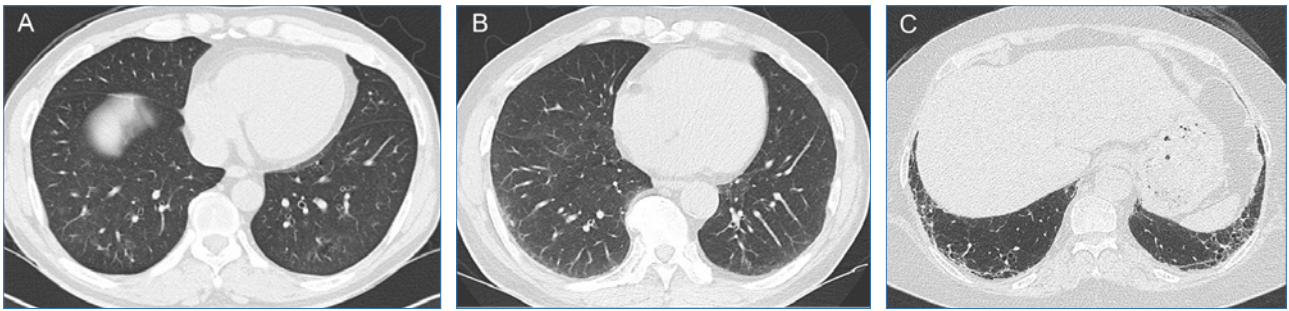


그림 1. Interstitial lung abnormality, ILA. (A) Non-subpleural ILA, Screening low-dose chest CT axial image shows non-subpleural patchy ground-glass opacities in both lower lobes with no reticulation, traction bronchiolectasis or bronchiectasis. (B) Subpleural non-fibrotic ILA, Screening low-dose chest CT axial image shows subpleural subtle ground-glass opacities in the dorsolateral areas of both lower lobes with no reticulation, traction bronchiolectasis or bronchiectasis. (C) Subpleural fibrotic ILA, On baseline staging work-up for colon cancer, chest CT axial image shows subpleural reticulation in both basal lung associated with traction bronchiolectasis and mild lung parenchymal distortion.



그림 2. Imaging abnormalities that do not represent interstitial lung abnormalities. (A) Focal paraspinal fibrosis (not represent ILA), Chest CT axial (red-arrow) and coronal (short red-arrow) images show a curvilinear fibrotic band in the medial right lower lobe, closely related to osteophytes. (B) Centrilobular nodularity (respiratory bronchiolitis, yellow circle) in a heavy smoker (not represent ILA), HRCT axial image shows poorly defined ground-glass centrilobular nodules and mild emphysema in both upper lobes without other findings of interstitial abnormality. (C) Unilateral focal abnormality (not represent ILA), Chest CT axial image shows focal reticulation, mild traction bronchiectasis and architectural distortion in right lower lobe associated with adjacent pleural thickening, that is thought to be sequela of pneumonia.

5. 병리학적 소견

ILA는 영상소견에 대한 기술로, 이와 연관된 병리소견에 대한 연구는 많지 않다. 주로 확인되는 병리소견은 비특이적인 섬유화였고, 일부 통상간질폐렴(UIP), 흡연연관 섬유화(Smoking related interstitial fibrosis), 비특이간질폐렴(NSIP) 등도 확인 되었다^{10,11}.

6. 진단

2020년 Fleischner Society에서 ILA에 대한 성명서를 발표한 바 있는데 여기에서 제시한 ILA의 정의가 현재 가장 널리 통용되고 있다². ILA는 영상학적 정의로 이전에 ILD가 의심되지 않았던 개인에서 폐의 어느 부위라도 최소 5% 이상을 침범하는 비중력성 이상소견(non-dependent abnormalities)를 말한다. 이에 포함되는 영상 소견 및 포함되지 않는 소견에 대해 표 1에 정리하였다.

ILA가 발견된 경우, 시행된 검사가 불충분한 경우(예) 복부 CT) 흉부 CT 검사를 시행하는 것이 ILA의 특성을 평가하는 데에 도움이 된다. 흉부 CT는 중등도 가장자리 향상 재구성(moderate edge-enhancing reconstruction) 세절편(<1.5 mm)으로 시행하는 것이 좋다. 복와위(prone) CT는 중력성 이상소견(dependent opacities)을 감별하는데 도움이 된다(표 2).

표 2. ILA의 평가 및 보고에 대한 권고²

CT protocol	세절편(Thin sections (<1.5 mm))이 필수적 ILA 특성 기술을 위해 복와위(prone), 호기(expiratory) 검사가 필요할 수 있음
CT 기술	축 및 두개골 꼬리 분포 CT 소견: 간 유리 이상, 망상 이상, 견인 기관지확장증, 벌집 모양 및 비폐기종성 낭종 CT 범주: 비흉막하 ILA, 흉막하 비섬유성 ILA 또는 흉막하 섬유성 ILA
임상 평가	ILA을 임상적으로 의미 있는 간질성폐질환과 구분 진행의 위험인자를 확인 추적 검사
병리학적 평가	ILA에 대한 의심을 가지고 폐암 절제 시 주변 폐 조직에 대한 조직학적 평가 다학제 진단팀에서 간질폐이상과 간질성폐질환에 대한 검토

7. 임상양상 및 예후

ILA가 확인되는 환자는 만성기침, 호흡곤란, 등의 호흡기 증상을 더 호소하고^{4,12}, 6분보행과 같은 운동능력의 저하를 보였다¹³. 영상학적 진행이 있는 경우 노력성 폐활량(FVC)의 감소가 동반되기도 확인되었다³. 간질폐이상의 진행(그림 3)은 연구마다 차이는 있으나, 한 보고에서는¹⁴ 2년간 20%, 또다른 연구에서는¹⁵에서는 5년간 48%에서 진행함을 보였다. 다만, 모든 ILA가 진행되는 것은 아니므로, 진행을 예측하는 위험인자를 알 필요가 있다.

특정 영상 소견이 진행을 예측하는 데에 도움이 되는데 흉막하망상변화(Subpleural reticular change), 하엽 우세성변화(lower lobe predominant changes), 견인성 기관지확장증(traction bronchiectasis), 벌집모양음영(Honeycombing change) 등은 ILA의 진행의 위험인자이다. 또, 상승된 혈액내 단핵구(monocyte)¹⁶, 고령¹⁵ 등의 인자가 ILD로의 진행과 연관성이 제시된 바 있다.

ILA와 사망률과의 연관성은 관련 연구마다 일관되게 확인되는데, 이는 국내 장기 추적 연구에서도 마찬가지였다¹⁷. 영상소견 중 견인성 기관지확장증¹⁸, 통상간질성폐렴(UIP)¹⁵을 보이는 경우와, 바이오마커인 growth differentiation factor 15¹⁹ 등이 사망 위험과 연관이 있음이 알려져 있다.

ILA은 면역항암제 연관 폐렴 발생²⁰, 방사선 폐렴²¹, 전신 항암치료²² 등 폐암 치료 관련 불량 예후인자이다. 또한, 폐암에서 수술 후 폐 합병증 위험을 높이며²³, 특히 섬유성 ILA는 위험이 더 높다²⁴. 비 호흡기질환에서도 ILA는 대동맥판막 치환술을 받는 환자의 사망²⁵, 패혈증에서 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome)의 발생²⁶ 등 불량한 예후를 보였다. 따라서, ILA를 가진 대상자에서 항암치료나 수술 등의 치료 전, 면밀한 평가 및 치료 합병증에 대한 모니터가 필요할 수 있겠다.

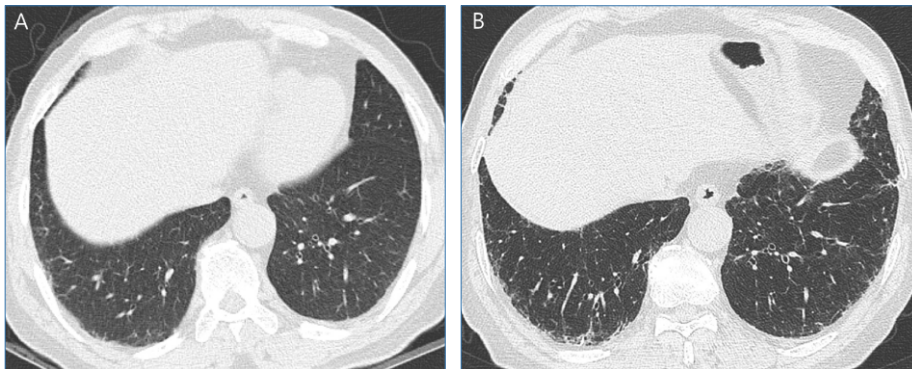


그림 3. ILA and long-term progression. (A) Screening low-dose chest CT axial image shows subtle subpleural reticulation with ground-glass opacity in the dorsolateral areas of both basal lungs, representing subpleural fibrotic interstitial lung abnormality (ILA). (B) On follow-up CT obtained 10 years after the initial study, progression of pulmonary fibrosis is well demonstrated with increased reticulation, traction bronchiolectasis and mild architectural distortion in the subpleural both basal lungs. On clinical review, the patient demonstrated no respiratory symptoms and spirometric abnormality.

표 3. ILA 진행의 위험인자²

임상위험인자	흡연(Cigarette smoking) 그 외 흡인 노출 약물(항암치료, 면역항암제) 방사선치료 흉부수술 정상의 하위경계에 있는 폐기능 혹은 가스교환상태
영상학적 위험인자	기저 및 말초 우세 비섬유성 간질폐이상 벌집모양없는 기저 및 말초 우세 섬유성간질폐이상 (probable Usual interstitial pneumonia 패턴의 간질폐이상) 벌집모양을 동반한 기저 및 말초우세 섬유성간질성폐질환 (usual interstitial pneumonia pattern의 간질폐이상)

8. 평가 및 모니터

ILA의 평가 및 모니터에 대한 근거 자료는 많지 않아, Fleischner Society의 성명서에서 제시한 전문가 의견을 바탕으로 기술하였다². ILA가 확인된 환자에서는 1차 영상 검사가 불충분한 경우 고해상도 흉부 CT를 고려한다. 영상에서 ILA으로 확인 된 경우, 이를 설명할 수 있는 유발인자(흡연, 결체조직질환과 같은 전신질환, 흡입 노출, 약물독성, 반복적 흡인 등)에 대한 평가가 필요하다. 대상자에서 ILD에 준하는 호흡기증상 및 폐기능 이상, 흉부 CT에서 광범위 질환 등이 확인될 경우 호흡기전문가에게 의뢰하여 ILD의 표준진료(다학제 진료 등을 포함)를 받을 수 있도록 하여야 한다. 간질성폐질환이 배제된 경우, ILA 진행의 위험도에 따라 추적을 고려한다. 적극적 모니터를 위해 폐기능(3-12개월) 및 영상 추적(12-24개월)을 고려하며, 동반된 위험인자(영상소견, 폐기능, 임상증상)에 따라 조기 추적 검사를 고려할 수 있다. 특히 Framingham heart study³와 AGES-Reykjavik Study¹⁵에 따르면, 영상학적 진행은 사망률 증가와 연관이 있어 고위험군(표 3)에 대한 추적이 임상적으로 중요하겠다.



참고문헌

1. Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *Jama* 2016;315:672-81.
2. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med* 2020;8:726-37.
3. Araki T, Putman RK, Hatabu H, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. Development and Progression of Interstitial Lung Abnormalities in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1514-22.
4. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2013;368:2192-200.

5. Hata A, Schiebler ML, Lynch DA, Hatabu H. Interstitial Lung Abnormalities: State of the Art. *Radiology* 2021;301:19-34.
6. Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the Patient With a Pulmonary Nodule. *JAMA* 2022;327:264.
7. Brims F, Harris EJ, Kumarasamy C, Ringuet A, Adler B, Franklin P, et al. Correlation of lung function with ultra-low-dose CT-detected lung parenchymal abnormalities: a cohort study of 1344 asbestos exposed individuals. *BMJ Open Respir Res* 2022;9.
8. Sack CS, Doney BC, Podolanczuk AJ, Hooper LG, Seixas NS, Hoffman EA, et al. Occupational Exposures and Subclinical Interstitial Lung Disease. The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Air and Lung Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1031-9.
9. Sack C, Vedal S, Sheppard L, Raghu G, Barr RG, Podolanczuk A, et al. Air pollution and subclinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) air-lung study. *Eur Respir J* 2017;50.
10. Miller ER, Putman RK, Vivero M, Hung Y, Araki T, Nishino M, et al. Histopathology of interstitial lung abnormalities in the context of lung nodule resections. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018;197:955-8.
11. Hung YP, Hunninghake GM, Miller ER, Putman R, Nishino M, Araki T, et al. Incidental nonneoplastic parenchymal findings in patients undergoing lung resection for mass lesions. *Hum Pathol* 2019;86:93-101.
12. Tsushima K, Sone S, Yoshikawa S, Yokoyama T, Suzuki T, Kubo K. The radiological patterns of interstitial change at an early phase: over a 4-year follow-up. *Respir Med* 2010;104:1712-21.
13. Doyle TJ, Washko GR, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Interstitial lung abnormalities and reduced exercise capacity. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;185:756-62.
14. Jin GY, Lynch D, Chawla A, Garg K, Tammemagi MC, Sahin H, et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. *Radiology* 2013;268:563-71.
15. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, Hida T, Honda O, Araki T, et al. Imaging Patterns Are Associated with Interstitial Lung Abnormality Progression and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:175-83.
16. Achaiah A, Lyon P, Fraser E, Saunders P, Hoyles R, Benamore R, et al. Increased monocyte level is a risk factor for radiological progression in patients with early fibrotic interstitial lung abnormality. *ERJ Open Res* 2022;8.
17. Lee JE, Jeong WG, Lee HJ, Kim YH, Chae KJ, Jeong YJ. Relationship between Incidental Abnormalities on Screening Thoracic Computed Tomography and Mortality: A Long-Term Follow-Up Analysis. *Korean J Radiol* 2022;23:998-1008.
18. Hida T, Nishino M, Hino T, Lu J, Putman RK, Gudmundsson EF, et al. Traction bronchiectasis/bronchiolectasis is associated with interstitial lung abnormality mortality. *European journal of radiology* 2020;129:109073.
19. Sanders JL, Putman RK, Dupuis J, Xu H, Murabito JM, Araki T, et al. The Association of Aging Biomarkers, Interstitial Lung Abnormalities, and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:1149-57.
20. Nakanishi Y, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, et al. Pre-existing interstitial lung abnormalities are risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease in non-small cell lung cancer. *Respir Investig* 2019;57:451-9.
21. Li F, Zhou Z, Wu A, Cai Y, Wu H, Chen M, et al. Preexisting radiological interstitial lung abnormalities are a risk factor for severe radiation pneumonitis in patients with small-cell lung cancer after thoracic radiation therapy. *Radiation Oncology* 2018;13:82.
22. Araki T, Dahlberg SE, Hida T, Lydon CA, Rabin MS, Hatabu H, et al. Interstitial lung abnormality in stage IV non-small cell lung cancer: A validation study for the association with poor clinical outcome. *Eur J Radiol Open* 2019;6:128-31.
23. Fujiwara M, Mimae T, Tsutani Y, Miyata Y, Okada M. Complications and Survival After Lung Cancer Resection in Interstitial Lung Disease. *Ann Thorac Surg* 2022.
24. Jeong WG, Kim YH, Lee JE, Oh IJ, Song SY, Chae KJ, et al. Predictive Value of Interstitial Lung Abnormalities for Postoperative Pulmonary Complications in Elderly Patients with Early-stage Lung Cancer. *Cancer Res Treat* 2022;54:744-52.

25. Kadoch M, Kitich A, Alqalyoobi S, Lafond E, Foster E, Juarez M, et al. Interstitial lung abnormality is prevalent and associated with worse outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Respir Med* 2018;137:55-60.
26. Putman RK, Hunninghake GM, Dieffenbach PB, Barragan-Bradford D, Serhan K, Adams U, et al. Interstitial Lung Abnormalities Are Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:138-41.

ILD 진료지침
2023 1차 개정

2 특발성폐섬유증

- I. 역학
- II. 정의와 발병기전
- III. 위험인자
- IV. 임상양상과 진단
- V. 치료
- VI. 동반질환
- VII. 예후와 예후인자
- VIII. 급성악화
- IX. 폐이식

ILD 진료지침
2023 1차 개정

I. 역학

• 요약

특발성폐섬유증은 원인이 분명하지 않은 간질성폐질환인 특발성간질성폐렴 중 가장 흔히 진단되며, 국가와 지역에 따라 발생률과 유병률은 다양하게 보고되고 있다. 최근 국내 연구에서 보고된 유병률은 35.2-38.9/100,000명, 연간 발생률은 13/100,000명 내외이다. 동반되는 만성질환으로 폐암, 만성폐쇄성폐질환, 위식도역류병, 폐쇄성수면무호흡 등이 있다.

특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)은 뚜렷한 원인이 없는 만성 진행성 폐섬유화로 인해, 점진적으로 악화되는 호흡곤란과 폐기능 감소를 특징으로 하는 간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD)이다. IPF는 원인이 분명하지 않은 ILD인 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 중에서 가장 흔하다. 국내 연구에서는 2003년부터 2007년까지 진단된 2,186명의 IIP 환자 중 77.1%가 IPF로 진단되었고¹, 서구의 한 연구에서는 IIP의 68%가 IPF였음을 보고하였다². IPF의 발생률과 유병률은 국가와 지역에 따라 다양하게 보고되고 있는데 이는 데이터 수집 방법과 질병의 정의가 연구마다 조금씩 다르기 때문이다. 국내 연구에서 1992년부터 2010년 사이에 진단된 IPF의 연간 발생률은 1.84/100,000명이었고³, 대만과 일본에서 시행된 연구에서 보고된 연간 발생률은 각각 1.6/100,000명, 2.23/100,000명이었고, 유병률은 각각 6.4/100,000명, 10.0/100,000명이었다^{4,5}.

2011년 국제 진료지침에서는 개정된 IPF 진단기준을 제시하였는데⁶, 이후 진단된 환자들을 대상으로 한 국내 연구에서는 연간발생률 12.9-13.1/100,000명, 유병률 35.2-38.9/100,000명으로 보고하였다^{7,8}. 유럽 국가들의 연구에서 연간 발생률은 2.8-5.3/100,000명, 유병률은 8.2-35.5/100,000명으로 다양하게 보고되었다^{2,9-11}. 북미 국가들의 연구에서는 상대적으로 높은 발생률 및 유병률을 보여주고 있는데, 미국¹²과 캐나다¹³에서 시행된 연구에서

보고된 연간 발생률은 각각 17.4/100,000명, 25.8/100,000명, 유병률은 각각 63.0/100,000명, 78.4/100,000명이었다.

IPF의 유병률과 발생률은 고령일수록 증가하며 남성에서 높은 경향을 보인다^{7,10,14,15}. 국내의 전국단위 코호트 연구에서 2018년 진단된 1345명의 IPF 환자의 평균 나이는 68.8세였고, 76%가 남성이었다¹⁶. 또한, 호주의 IPF 레지스트리 연구에서 IPF 환자의 평균 나이는 71.9세, 남성은 69%였으며¹⁷, 국제 다기관 임상연구에서 연구 대상자의 평균 나이는 65세 이상이었다^{18,19}.

최근 연구에서는 IPF와 다른 만성질환들의 연관성을 보고하고 있다. 한 후향적 연구에서는 IPF 환자의 88%에서 하나 이상의 동반질환이 있었으며, 특히 심혈관 질환과 폐암은 사망에 큰 영향을 미치는 만성질환이었다²⁰. 또한, 최근 메타분석 연구에서 IPF는 폐암 발생의 유의미한 위험인자였다²¹. IPF에서 폐암은 폐의 말초 부위에서 주로 발생하며, 편평상피암종(squamous cell carcinoma)이 가장 흔히 진단된다^{22,23}. 만성폐쇄성폐질환의 유병률은 6-67%로 다양하게 보고되고 있으며²⁴, IPF의 일부에서는 복합폐섬유폐기종(combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)의 형태로 나타난다. CPFE는 폐용적이 비교적 보존되어 있으나 IPF에 비해 폐확산능이 낮고, 심한 호흡곤란 및 저산소혈증을 보이는 등 전형적인 IPF와 구별되는 임상적 특징을 보인다²⁵. 위식도역류병은 IPF에서 다양한 유병률을 보이고 있으며²⁴, IPF 발생과 연관이 있는 것으로 생각된다²⁶. 폐쇄성 수면무호흡은 중요한 동반질환 중 하나로써, 국내 연구에서 66.3%의 유병률을 보였다²⁷.



참고문헌

1. Scientific Committee of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. "2008 National survey of idiopathic interstitial pneumonia in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2009;66:141-51.
2. Duchemann B, Annesi-Maesano I, de Naurois CJ, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017;50:1602419.
3. Han S, Mok Y, Jee SH, Danoff SK. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis in South Korea. A42 Interstitial lung disease: Epidemiology, evaluation and pathogenesis. *American Thoracic Society* 2013;A1460.
4. Lai C-C, Wang C-Y, Lu H-M, Chen L, Teng N-C, Yan Y-H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan—a population-based study. *Respir Med* 2012;106:1566-74.
5. Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:773-9.
6. 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;183:788-824.
7. Kim S, Myong J, Yoon H, Koo J, Kwon S, Kim Y. Health care burden and medical resource utilisation of idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017;21:230-5.
8. Lee H, Myong J, Kim H, Rhee C, Yoon H, Koo J. Incidence and prevalence of idiopathic interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:978-84.

9. Kaunisto J, Kelloniemi K, Sutinen E, Hodgson U, Piilonen A, Kaarteenaho R, et al. Re-evaluation of diagnostic parameters is crucial for obtaining accurate data on idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2015;15:92.
10. Harari S, Madotto F, Caminati A, Conti S, Cesana G. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. *PLoS One* 2016;11:e0147072.
11. Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, prevalence, and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Adv Ther* 2018;35:724-36.
12. Fernández Pérez 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;137:129-37.
13. Tarride J-E, Hopkins RB, Burke N, Guertin JR, O'Reilly D, Fell CD, et al. Clinical and economic burden of idiopathic pulmonary fibrosis in Quebec, Canada. *Clinicoecon Outcomes Res* 2018;10:127-37.
14. Raghu G, Chen S-Y, Yeh W-S, Maroni B, Li Q, Lee Y-C, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med* 2014;2:566-72.
15. Raghu G, Chen S-Y, Hou Q, Yeh W-S, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18–64 years old. *Eur Respir J* 2016;48:179-86.
16. Moon SW, Kim SY, Chung MP, Yoo H, Jeong SH, Kim DS, et al. Longitudinal Changes in Clinical Features, Management, and Outcomes of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Nationwide Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:780-7.
17. Abramson MJ, Murambadoro T, Alif SM, Benke GP, Dharmage SC, Glaspole I, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Australia: case-control study. *Thorax* 2020;75:864-9.
18. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
19. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
20. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwylter J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS one* 2016;11:e0151425.
21. Brown SW, Dobelle M, Padilla M, Agovino M, Wisnivesky JP, Hashim D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:1041-51.
22. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:626-33.
23. JafariNezhad A, YektaKooshali MH. Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0202360.
24. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113-30.
25. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013;144:234-40.
26. Bédard Méthot D, Leblanc É, Lacasse Y. Meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2019;155:33-43.
27. Lee JH, Park CS, Song JW. Obstructive sleep apnea in patients with interstitial lung disease: Prevalence and predictive factors. *PLoS One* 2020;15:e0239963.

II. 정의와 발병기전

• 요약

특발성폐섬유증은 폐 조직의 진행적인 섬유화로 인해 폐 기능이 저하되고 호흡기 증상이 나타나는 질환이다. 특발성폐섬유증의 본질적인 원인 및 발병기전은 아직 완전히 이해되지 않았지만, 유전적인 요인, 환경 요인, 그리고 비정상적인 상처 치유 과정 간의 복잡한 상호작용이 관여한다. 폐 조직 내 섬유모세포증식병소가 형성되는 것이 특발성폐섬유증의 발병기전의 핵심이며, 병소는 섬유세포와 근섬유모세포 등 다양한 세포 유형이 상호 작용하고 아교질을 생성하거나 축적시키는 과정을 통해 형성된다. 섬유모세포는 I형과 III형 아교질을 생성하거나 섬유모세포의 활성화를 유도하는 사이토카인을 분비하여 아교질을 증가시켜 조직 내에 무질서한 축적이 발생시킨다. 또한, TGF- β 와 같은 성장 인자는 근섬유모세포의 분화를 유도하여 섬유모세포로 전환시켜, 더 많은 아교질을 생성하여 조직 내에 축적시킨다. 염증 반응도 특발성폐섬유증의 발병과 진행에 기여하는것으로 알려졌는데, 폐 조직의 만성적인 염증 상태는 섬유모세포의 활성화를 촉진하고 섬유모세포가 더 많은 아교질을 생성하도록 유도하여, 조직 내의 섬유화를 진행시킨다. 이 밖에도 또한, 호흡기 감염, 환경 요인 및 유전적인 요소, 노화도 특발성폐섬유증의 발병에 기여할것으로 보고된다.

1. IPF의 정의

특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)는 원인 불명의 만성, 섬유성 간질성폐질환(Interstitial lung disease, ILD)으로 주로 노년층에서 폐에 국한되어 발생한다. 조직병리학적 혹은 영상의학적으로 통상간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)의 특수한 형태와 연관있으며, IPF의 진단을 위해서

는 다른 특발성간질성폐질환(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)을 포함한 다른 형태의 간질성폐질환과 환경적인 노출 및 약물 또는 류마티스 질환 등 전신적인 질환과 연관된 간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD) 등이 배제되어야 한다¹.

2. IPF의 발병기전

1) 서론

현재 IPF 발병기전은 반복되는 폐 상피의 손상으로 인해 유도된 섬유모세포의 활성화 및 근섬유모세포의 분화로 시작된다고 알려진다. IPF의 발생은 유전적 및 환경적 요인이 모두 작용하는데, 유전적인 선형 요인을 가진 개체, 또는 고연령층에서 흡연이나 분진, 위식도역류, 또는 기타 여러 가지 환경적 요인에 장기간 노출시 비정상적 경로가 활성화됨으로써 이상 상처복구과정으로 이어진다².

IPF의 병리적 특징은 과도한 세포외 기질의 단백질 축적, 섬유모세포증식병소(fibroblast foci)의 존재, 정상 폐 조직 옆 섬유화 병변의 존재로 정의되는 비균일한 섬유화(heterogenous fibrosis)이다³. 섬유화는 반복되는 다양한 폐포 미세손상에서 기인하는 만성 염증(이상 상처 복구 및 조직 재형성)과정을 불러 일으켜 발생하는 최종 단계로, 섬유모세포 및 근섬유모세포가 진행에 주요한 역할을 한다. 이미 폐에 존재하거나 폐로 모인 섬유모세포로부터 분화된 근섬유모세포는 아교질(collagen)을 분비하며, 아교질분해효소와 그들의 조직억제제 간의 불균형으로 인해 아교질이 폐에 축적된다^{4,5}.

2) 상피세포(Epithelium)

상피세포가 손상을 받으면 폐포 내에 삼출물이 형성되어 폐포 벽이 벗겨지고 표면활성제가 소실되어 폐포의 허탈을 초래한다. 섬유화로 진행되기 위해서는 상피세포와 기저막의 손상이 모두 필요하다. 정상 폐에서는 폐포 상피는 주로 I형상피세포이며, II형상피세포는 비교적 적다. 하지만 손상을 받게 되면 II형상피세포가 증식하고 I형상피세포로 분화하여 손상된 폐포의 재상피화(reepithelialization)가 이루어진다. IPF에서는 I형상피세포가 소실되고 II형상피세포가 두드러지게 증식하나 II형상피세포가 I형상피세포로 원활하게 분화되지 않아 폐포를 재상피화하지 못하는데 이는 기저막이 조각나고 중첩되는 손상과 연관이 있다. 기저막의 손상으로 간질 조직으로부터 폐포 내로 간엽세포(mesenchymal cell)가 이동하게 되고 아교질이 과다하게 축적됨으로써 허탈된 폐포가 다시 펴지지 못하게 된다. 이런 형태의 변화가 폐포 상피에 만성적으로 반복적인 손상을 주어서 폐포 내가 섬유화되고 재형성(remodeling)되게 한다^{6,7}.

IPF에서 재상피화가 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 II형폐포상피세포의 증식이 활성화되거나 I형폐포상피세포로의 분화는 억제되고 상피간엽이행(epithelial mesenchymal transition, EMT)을 유도한다⁸.

섬유화는 전염증성 및 항염증성 사이토카인, 섬유발생적 및 항섬유발생적 polypeptide, 산화제와 항산화제, 그리고 혈관 신생 및 혈관 신생억제인자 등을 포함하는 수많은 분자군 간의 불균형 때문에 진행된다. IPF 환자의 기관지폐포세척액에는 전환성장인자(transforming growth factor, TGF)가 증가하는데 특히 TGF- β_1 은 결합조직 합성을 촉진하는 강력한 조절 인자일 뿐만 아니라 섬유화를 촉진하는 다수의 성장인자들과 사이토카인들을 유도할 수 있다. 이러한 과정에는 결합조직성장인자(connective tissue growth factor, CTGF), 섬유모세포 성장인자(fibroblast growth factor, FGF)-2, 혈소판유래성장인자(platelet-derived growth factor, PDGF), insulin-유사성장인자(insulin-like growth factor, IGF), endothelin-1 (ET-1), interleukin (IL) 등이 포함된다. 종양괴사인자(tumor necrosis factor-alpha; 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 전임상 연구에서 섬유모세포 증식과 아교질 합성을 억제하였으나⁹ IPF 환자의 임상연구에서 효과를 보이지는 못했다¹⁰. IL-1, IL-10, IL-12, IL-17 등도 항섬유화 사이토카인들이다. Caveolin-1은 TGF- β 에 의한 세포외기질 단백질(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 감소한다².

(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 II형폐포상피세포에서 합성되어 분비되는데 이 두 유전자의 돌연변이는 가족성 폐섬유증 및 드물지만 산발성 폐섬유증과 연관된다¹¹. 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 보고되었다¹²⁻¹⁵. SFTPC와 SFTPA2의 돌연변이는 단백질 접기(folding)와 처리(processing)가 잘못되어 세포질그물(endoplasmic reticulum, ER)의 stress 반응을 활성화시킨다. 이 반응은 잘못 접힌 단백질이 축적되면 작동하게 되는 보호 기전으로, 궁극적으로 세포자멸사(apoptosis) 경로를 활성화시키게 된다.

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 환자

의 폐 조직에서의 MUC5B의 발현은 일반인보다 14배 정도 높고, IPF와는 유의하게 연관되나 유육종증이나 전신 경화증에서 유발된 폐섬유증에서는 확인되지 않았다¹⁶.

TOLLIP (Toll interacting protein)은 Toll-like 수용체(Toll-like receptor, TLR) 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 알려졌다¹⁷.

(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 미접힘 단백질반응(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 된다¹⁸. 이 ER stress 반응은 일반적으로 세포가 생존하도록 도와준다. 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 있다¹⁹.

포유류 세포는 미접힘 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 한다. 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 활성화되면 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 II형폐포상피세포에는 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 II형폐포상피세포에 증가되어 있다^{18,20-22}.

UPR의 활성화와 EMT 간의 상관관계도 보고된 바 있다. 폐포상피세포가 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 EMT매개 경로를 통하여 폐의 섬유화에 기여한다^{23,24}.

(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 폐포상피세포는 integrin $\alpha\beta_6$ 를 증가시키는데 이 $\alpha\beta_6$ 는 LAP의 arginine-glycine-aspartate (RGD) 연쇄(sequence)와 결합할 수 있다. Integrin $\alpha\beta_6$ 와의 결합은 TGF- β_1 과 TGF- β_3 동종체만 가능한데 TGF- β_2 는 RGD 연쇄가 부족하기 때문이다. $\alpha\beta_6$ 를 표현하는 상피세포의 활성화는 actin/myosin으로 매개되는 상피세포의 수축을 유발한다. 이 수축은 LAP를 integrin $\alpha\beta_6$ 에 결합시킴으로써 상피세포에 접촉된 잠복 상태 TGF- β 의 활성화를 유도하여 제한된 폐 부위에 국소적으로 작용하게 된다. Integrin $\alpha\beta_6$ 에 매개된 TGF- β 의 활성화가 IPF에 기여하는지 여부는 규명이 더 필요하지만 TGF- β 의 활성화는 폐포상피세포의 증식을 억제하고 섬유모세포를 근섬유모세포로 분화 시키며 EMT를 항진 시킨다²⁵.

(4) 상피간엽이행(epithelial mesenchymal transition, 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, alpha-smooth muscle actin (α -SMA) 등의 단백질은 상향 조절되고 E-cadherin, syndecan 1 등은 하향 조절된다. 이러한 변화로 인해 상피세포는 극성 및 치밀한 연결을 소실하여 움직임이 자유롭게 된다. EMT는 정상에서는 일어나지 않고 조직 손상이나 회복 과정에서 발생한다²¹.

IPF 폐에서 분리된 폐포상피세포에서는 I형 아교질 mRNA와 간엽 단백질인 α -SMA 및 calponin 1 등이 증가하고 EMT를 촉진하는 전사인자 SLUG 역시 증가한다²⁶. 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 폐포상피세포 II의 이행이 간엽 단백질 vimentin이나 S100A4을 발현하는 세포의 30-40%를 차지한다는 보고도 있다^{27,28}.

3) 간엽(Mesenchyme)

폐포의 섬유화는 기저의 유전적 돌연변이와 UPR 활성화, 그리고/또는 EMT 등에 의한 폐포상피세포의 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 섬유모세포증식병소의 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 않았다²⁹. 이러한 간엽세포들은 정상인보다 IPF 환자에서 훨씬 많은 비율로 존재하며 더 빠른 속도로 증식하는데 이런 현상은 표현형이 변화된 섬유모세포군에서 가장 현저하다³⁰.

(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 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 보인다³¹⁻³³.

(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 유발한다. 이는, FoxO3a가 증가하여 IPF의 섬유모세포 증식이 억제되는 조절을 받지 않게 함으로써 병적인 재형성과 섬유화로 진행하게 한다^{34,35}.

섬유모세포증식병소는 상피세포 및 기저막의 손상 부위에 인접해 있고 활발하게 증식하는 섬유모세포 및 근섬유모세포들이 모여 있다. 이 증식병소의 형성과 유지는 섬유모세포의 세포자멸사를 억제함으로써 조절된다. 섬유모세포증식병소의 섬유모세포는 마치 암에서처럼 ECM을 침범하는 양상을 보인다. 이런 항진된 침범의 기전은 규명되지 않았지만 α -SMA 발현 정도와 상관관계가 있고 $\alpha 5\beta 1$ integrin에 의해서 유도되며 $\alpha 4\beta 1$ integrin 신호로 억제된다³⁶. 그 외에도 이 침범 능력은 hyaluronan synthase 2 (HAS2), 또는 hyaluronan 수용체 CD44 와도 관계가 있는데 HAS2의 knockdown 처치나 CD44 차단항체 처치 시에 이 능력은 감소한다³⁷.

(3) 근섬유모세포(Myofibroblast)

TGF- β 를 포함한 여러 매개물들이 섬유모세포가 근섬유모세포로 분화하도록 유도한다. 폐에 존재하는 근섬유모세포는 섬유모세포에 비해 I형아교질을 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 있다³⁷.

IPF에서의 근섬유모세포는 두 가지에서 유래하는데 하나는 전술한 바와 같이 TGF- β 등에 의해 섬유모세포로부터 분화하는 부분이고 또 하나는 국소적인 상피세포부터의 이행(EMT)이다. EMT를 향진시키는 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 향진시킨다. EMT의 과정에서 SMA 같은 근섬유모세포 표지자와 FSP1 같은 섬유모세포 표지자를 획득하고 E-cadherin과 zonula occludens-1 같은 상피세포 표지자는 없어진다³⁸.

(4) 아교질(Collagen)

IPF에서는 아교질이 섬유모세포와 근섬유모세포에 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 내외 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 분할되어 원섬유(fibrillar) 아교질을 형성한다. 정상 폐에서는 아교질은 지속적으로 생성되고 분해되는데 정상 폐 구조를 유지하기 위해 이 과정이 엄격하게 조절되며 섬유모세포는 I, III형 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 멍쳐서 손상된 폐의 상피하 부위에 특징적인 섬유모세포증식병소를 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^{39,40}.

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 분해요소이기 때문에 병적인 섬유화 반응은 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 제시되었다⁴¹.

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 확인되었다⁴². 또한 MMP-8이 IPF에서 주된 아교질분해효소로, MMP-8과 MMP-9 등이 증가하면서 이들에 대한 내인적 억제제인 TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase)-1이 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-19은 섬유화로부터 폐를 보호하는 작용을 한다⁴¹.

4) 면역반응(Immune response)

초기 연구 모델에서는 IPF는 염증으로 유발되는 질병으로 알려졌으나, 후속 임상 시험에서 면역억제제는 효과를 보이지 못하고 심지어 악영향을 끼쳤다. 하지만 선천 및 적응면역을 포함하는 염증 반응은 거의 모든 형태의 상처 치유 및 섬유화 과정에 관여한다. 많은 연구들에서 M2대식세포와 Th2 림프구가 우세한 IPF에서 섬유화 촉진 세포 염증 반응이 유발되는 것이 입증되었다⁴³.

(1) 대식세포와 단핵구(Macrophage and Monocyte)

폐 상주 대식세포로는 기도내 대식세포와 폐 간질에 존재하는 대식세포가 있으며, 폐 손상 시 폐 상주 대식세포와 손상 복구를 위해 유래된 단핵구가 유입되며 대식세포로 분화하게 된다. 손상이 해결된 뒤 단핵구 유래 대식세포는 세포사멸 과정을 가지며 사라진다⁴⁴. 계보추적(lineage-tracing) 생쥐 모형 연구에서 단핵구 유래 대식세포의 전섬유성(profibrotic) 유전자 발현을 확인하였으며, 이 계보의 단핵구 제거 시 섬유화가 약화되는 것을 관찰하였다. 또한 임상 및 전임상 연구에서 혈액내 단핵구 증가하는 IPF의 불량한 예후와 연관이 있음이 보고되었다. 이러한 결과는 단핵구가 섬유화과정에 있어서 주요한 역할을 한다는 것을 시사한다^{45,46}.

대식세포의 표현형은 크게 M1 (classical activation)과 M2 (alternative activation) 표현형으로 나뉘는데, M2 표현형은 IL-4, IL-10, 과립구대식세포집락자극인자(granulocyte macrophage colony-stimulating

factor, GM-CSF) 및 IL-13에 의해 활성화되며 일반적으로 섬유화 촉진에 관여한다. 단핵구는 사이토카인 환경에 따라 두 표현형으로 분화할 수 있는데, IPF의 전염증성 사이토카인 환경은 TGF- β , FGF, PDGF α , 및 IGF-1와 같은 섬유화 관련된 인자를 분비하고 ECM 축적에 직접적으로 기여할 수 있는 M2표현형 분화에 기여하는 것으로 보고되었다⁵.

(2) T림프구(T-cells)

면역 체계는 염증과 섬유증에 반응하기 위해 T림프구의 뚜렷한 개체군을 사용한다. T림프구와 B림프구와 같은 면역 조절 세포는 정상 폐에 비해 전반적으로 섬유화가 진행된 폐에서 더 적은 것으로 보고되나, IPF 발병에 주요한 역할을 하는 것이 보고되었다⁴⁷. 일반적으로 T도움림프구(helper T cell, Th2) 사이토카인은 섬유증을 촉진하는 반면 Th1 사이토카인(IFN- γ 및 IL-12)은 염증을 촉진한다. Th2 사이토카인은 IL-4, IL-5, IL-9 및 IL-13을 포함하며 다양한 질병에서 섬유화 진행에 중요하다. IPF 폐에서 발견되는 대부분의 T림프구는 Th2 표현형으로 분화하는 경향이 관찰되어, 초기 연구에서는 Th1 반응을 유도하여 섬유화를 개선하려고 시도하였다. Bleomycin 유도 생쥐 실험 모형에서 IL-12는 IFN- γ 를 자극하여 섬유증을 악화시켰으나⁹, IFN- γ 의 임상 실험은 섬유화에 대한 효능을 보여주지 못했다¹⁰.

5) 노화 및 미토콘드리아 기능장애(Aging and Mitochondrial Dysfunction)

노화는 IPF의 가장 중요한 위험 인자로, 노화의 병태생리학적 특징인 끝분절(telomere) 감소, DNA 손상, 후생적 유전 변형, 비정상적인 단백질 축적, 미토콘드리아 기능 장애 및 조절 장애, 자가포식과 같은 현상을 IPF에서도 관찰할 수 있다⁴⁸. 세포 성장의 정지 및 감소된 복제 가능성을 특징으로 하는 노화는 폐포전구세포의 재생을 손상시키고 전섬유화 세포 환경을 조성함으로써 폐를 섬유화에 취약하게 만든다. IPF에서 II형상피세포는 노화를 나타내는 표지자를 발현하며, single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) 분석은 우선적으로 섬유모세포증 식병소에 국한되는 비정상적인 상피세포가 특히 높은 수준의 노화 단백질 전사체를 발현함을 보고하였다⁴⁹.

끝분절의 단축은 노화과정의 특징인데⁵⁰, IPF에서 끝분절 관련 다수의 유전자의 유전적 돌연변이를 확인하였다^{51,52}. 또한 생쥐 실험 모형에서 II형상피세포에서 끝분절길이 유지의 중단은 섬유화 및 노화 상피세포의 축적을 촉진하였다⁵³.

미토콘드리아는 세포 에너지 생산과 대사 항상성에 중요한 역할을 하며, 이는 세포 노화 조절과 밀접한 관련이 있다. 변화된 호흡 사슬 활동, 막 탈분극 및 증가된 미토콘드리아 활성 산소(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 생성을 특징으로 하는 미토콘드리아 기능 장애는 노화를 촉진한다. 노화는 증가된 mtROS 생성이 증가되며 증가된 미토콘드리아에 폐를 더 취약하게 만든다⁵⁴. II형상피세포는 특히 표면활성제 생산으로 인한 높은 대사 요구량을 가지기에, 미토콘드리아 기능 장애에 취약하다. 또한 비정상적으로 확대된 미토콘드리아는 IPF 환자의 II형상피세포에서 관찰되었다⁵⁵. 노화 및 미토콘드리아 기능과 관련된 특정 단백질은 IPF에서 조절 장애를 보인다. 대표적으로, PTEN-induced kinase-1 (PINK1)은 일반적으로 미토파지(mitophagy)를 촉진

하고 미토콘드리아 막을 안정화한다. 여러 섬유화 연구에서 PINK1의 중요성을 강조했는데, 이는 PINK1 결핍 생쥐에서 섬유화 발병에 더 취약함을 근거로 한다⁵⁵. PINK1 결핍과 관련된 미토콘드리아 기능 장애는 TLR을 활성화하고 TGF- β 를 자극하는 미토콘드리아 DNA (mitochondrial mtDNA)의 방출을 통해 섬유화를 악화시킨다⁵⁶.

6) 결론

지난 20년 동안 IPF 및 섬유화 발병기전의 기초가 되는 생화학적, 세포적, 유전적 메커니즘을 정의하는데 많은 발전이 있었다. 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 매개 물질들과 성장인자, chemokine, EMT로 유도하는 Wnt 분비, 섬유세포의 동원 및 섬유모세포의 분화 등이 일어난다. 세 번째는 진행기(progression stage)로 병적인 간엽세포들이 비정상적인 기질단백질들을 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 한다. 새로운 개념에는 IPF 발병과정에서 상피세포, 섬유모세포 및 면역세포와 노화의 핵심 역할과 미토콘드리아 및 단백질 발육 억제 경로의 세포 조절 장애가 포함된다. mtROS, 끝분절 불안정성 및 ER stress를 통한 증가된 DNA 손상은 노화 경로를 시작하는 데 잠재적인 기여자로 IPF의 발병과 연관성이 제시된다.

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.



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. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824.
2. Renzoni E, Srihari V, Sestini P. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: review of recent findings. F1000Prime Rep 2014;6:69.
3. Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic

- pulmonary fibrosis. *Lancet* 2012;380:680-8.
4. Snider GL. Interstitial pulmonary fibrosis. *Chest* 1986;89:115s-21s.
 5. Heukels P, Moor CC, von der Thüsen JH, Wijsenbeek MS, Kool M. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respir Med* 2019;147:79-91.
 6. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-51.
 7. Basset F, Ferrans VJ, Soler P, Takemura T, Fukuda Y, Crystal RG. Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986;122:443-61.
 8. Chilosi M, Poletti V, Zamò A, Lestani M, Montagna L, Piccoli P, et al. Aberrant Wnt/beta-catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2003;162:1495-502.
 9. Keane MP, Belperio JA, Burdick MD, Strieter RM. IL-12 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L92-7.
 10. King TE, Jr., Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:222-8.
 11. Markart P, Ruppert C, Wygrecka M, Schmidt R, Korfei M, Harbach H, et al. Surfactant protein C mutations in sporadic forms of idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2007;29:134-7.
 12. Nogee LM, Dunbar AE, 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whittsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001;344:573-9.
 13. Thomas AQ, Lane K, Phillips J, 3rd, Prince M, Markin C, Speer M, 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.
 14. Ono S, Tanaka T, Ishida M, Kinoshita A, Fukuoka J, Takaki M, et al. Surfactant protein C G100S mutation causes familial pulmonary fibrosis in Japanese kindred. *Eur Respir J* 2011;38:861-9.
 15. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009;84:52-9.
 16. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;364:1503-12.
 17. Noth I, Zhang Y, Ma SF, Flores C, Barber M, Huang Y, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2013;1:309-17.
 18. 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.
 19. Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat Cell Biol* 2011;13:184-90.
 20. Korfei M, Ruppert C, Mahavadi P, Henneke I, Markart P, Koch M, et al. Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:838-46.
 21. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014;9:157-79.
 22. Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A, Okada T, Mori K. XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell* 2001;107:881-91.
 23. Tanjore H, Cheng DS, Degryse AL, Zoz DF, Abdolrasulnia R, Lawson WE, et al. Alveolar epithelial cells undergo epithelial-to-mesenchymal transition in response to endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem* 2011;286:30972-80.
 24. Zhong Q, Zhou B, Ann DK, Minoo P, Liu Y, Banfalvi A, 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.

25. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGFbeta activation. *J Cell Sci* 2003;116:217-24.
26. Willis BC, Borok Z. TGF-beta-induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L525-34.
27. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AN, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:13180-5.
28. Rock JR, Barkauskas CE, Counce MJ, Xue Y, Harris JR, Liang J, et al. Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:E1475-83.
29. Hung C, Linn G, Chow YH, Kobayashi A, Mittelsteadt K, Altemeier WA, 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.
30. 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.
31. Strieter RM, Keeley EC, Hughes MA, Burdick MD, Mehrad B. The role of circulating mesenchymal progenitor cells (fibrocytes) in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *J Leukoc Biol* 2009;86:1111-8.
32. Mehrad B, Burdick MD, Zisman DA, Keane MP, Belperio JA, Strieter RM. Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;353:104-8.
33. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, Cox G, Cook D, Gauldie J, et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:588-94.
34. Xia H, Diebold D, Nho R, Perlman D, Kleidon J, Kahm J, et al. Pathological integrin signaling enhances proliferation of primary lung fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2008;205:1659-72.
35. Nho RS, Hergert P, Kahm J, Jessurun J, Henke C. Pathological alteration of FoxO3a activity promotes idiopathic pulmonary fibrosis fibroblast proliferation on type I collagen matrix. *Am J Pathol* 2011;179:2420-30.
36. White ES, Thannickal VJ, Carskadon SL, Dickie EG, Livant DL, Markwart S, et al. Integrin alpha4beta1 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.
37. Li Y, Jiang D, Liang J, Meltzer EB, Gray A, Miura R, et al. Severe lung fibrosis requires an invasive fibroblast phenotype regulated by hyaluronan and CD44. *J Exp Med* 2011;208:1459-71.
38. Rabinovich EI, Selman M, Kaminski N. Epigenomics of idiopathic pulmonary fibrosis: evaluating the first steps. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:473-5.
39. 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.
40. Raghu G, Striker LJ, Hudson LD, Striker GE. Extracellular matrix in normal and fibrotic human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:281-9.
41. Henry MT, McMahon K, Mackarel AJ, Prikk K, Sorsa T, Maisi P, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur Respir J* 2002;20:1220-7.
42. Gadek JE, Kelman JA, Fells G, Weinberger SE, Horwitz AL, Reynolds HY, et al. Collagenase in the lower respiratory tract of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1979;301:737-42.
43. Wick G, Grundtman C, Mayerl C, Wimpfissinger TF, Feichtinger J, Zelger B, et al. The immunology of fibrosis. *Annu Rev Immunol* 2013;31:107-35.

44. Janssen WJ, Barthel L, Muldrow A, Oberley-Deegan RE, Kearns MT, Jakubzick C, et al. Fas determines differential fates of resident and recruited macrophages during resolution of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:547-60.
45. Kreuter M, Lee JS, Tzouveleakis A, Oldham JM, Molyneaux PL, Weycker D, et al. Monocyte Count as a Prognostic Biomarker in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:74-81.
46. McCubbrey AL, Barthel L, Mohning MP, Redente EF, Mould KJ, Thomas SM, et al. Deletion of c-FLIP from CD11b(hi) Macrophages Prevents Development of Bleomycin-induced Lung Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018;58:66-78.
47. Nuovo GJ, Hagood JS, Magro CM, Chin N, Kapil R, Davis L, et al. The distribution of immunomodulatory cells in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mod Pathol* 2012;25:416-33.
48. Korfei M, MacKenzie B, Meiners S. The ageing lung under stress. *Eur Respir Rev* 2020;29.
49. Yao C, Guan X, Carraro G, Parimon T, Liu X, Huang G, et al. Senescence of Alveolar Type 2 Cells Drives Progressive Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:707-17.
50. Alder JK, Barkauskas CE, Limjunyawong N, Stanley SE, Kembou F, Tudor RM, et al. Telomere dysfunction causes alveolar stem cell failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:5099-104.
51. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2013;45:613-20.
52. Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Takahashi A, Nukiwa T, Kudoh S, Ogura T, et al. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Genet* 2008;45:654-6.
53. Naikawadi RP, Disayabutr S, Mallavia B, Donne ML, Green G, La JL, et al. Telomere dysfunction in alveolar epithelial cells causes lung remodeling and fibrosis. *JCI Insight* 2016;1:e86704.
54. Mora AL, Bueno M, Rojas M. Mitochondria in the spotlight of aging and idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2017;127:405-14.
55. Bueno M, Lai YC, Romero Y, Brands J, St Croix CM, Kamga C, et al. PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis. *J Clin Invest* 2015;125:521-38.
56. Bueno M, Zank D, Buendia-Roldán I, Fiedler K, Mays BG, Alvarez D, et al. PINK1 attenuates mtDNA release in alveolar epithelial cells and TLR9 mediated profibrotic responses. *PLoS One* 2019;14:e0218003.

III. 위험인자

• 요약

IPF는 노화와 밀접한 연관이 있고, 남성에서 주로 진단된다. 노화된 폐 내의 여러 세포들은 흡연, 직업 및 환경적 노출, 감염, 위식도역류 등 환경적 요인과 함께 다양한 유전적 요인과 복합적으로 상호작용하여 IPF 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

1. 나이와 성별

IPF는 대개 65세 이상에서 진단되며, 고령에서 발생률이 증가한다^{1,2}. 또한, 남성에서 주로 진단되는데 이는 여성에 비해 흡연율이 상대적으로 높고, 직업적으로 위험인자에 노출될 가능성이 높기 때문이다. 노화는 IPF의 중요한 위험요인으로 여겨지고 있다. 노화된 세포는 정상적인 세포주기의 중단, 고분자 손상, 조절되지 않는 대사와 함께 다양한 인터루킨(interleukin), 케모카인(chemokine), 성장인자(growth factor) 등을 분비하는 특징을 보이며³. 특히, 상피세포(alveolar epithelial cell)와 섬유모세포(fibroblast)의 노화가 IPF와 연관되어 있음이 밝혀졌다⁴⁻⁹. 또한, 짧아진 끝분절(telomere) 길이는 IPF의 병태생리와 밀접한 연관이 있는데 telomere 길이를 유지하는 끝분절효소(telomerase)의 여러 유전자 변이는 IPF의 위험요인으로 알려져 있다¹⁰⁻¹⁴. 또한, telomerase의 유전자 변이가 세포노화 및 폐섬유화와 관련이 있음이 밝혀졌다¹⁵⁻¹⁷. 최근 실험연구에서는 노화된 세포의 약물적 제거나 유전적 결손이 섬유화의 완화와 관련이 있음을 보여주었고^{6,7,18}, 소수의 IPF 환자를 대상으로 한 예비임상연구에서는 향후 세포노화를 대상으로 하는 새로운 치료법의 실현 가능성을 보여주었다¹⁹.

2. 환경적 요인

IPF 발병기전에서 반복된 호흡상피의 손상은 근섬유모세포(myofibroblast)에 의한 간질의 섬유화를 촉발하는데 중요한 역할을 한다²⁰. 흡연, 미세흡인, 직업적 노출, 감염 등이 반복된 호흡상피의 손상에 기여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 무증상의 반복적 손상에 대해 노화된 호흡상피는 부적절한 치유과정을 유도하고, myofibroblast에 의한 간질의 섬유화를 초래한다.

1) 흡연

흡연은 IPF의 중요한 위험인자로, 다양한 측면에서 IPF의 발생위험을 증가시킨다. 국내 건강보험데이터를 이용한 연구에서 흡연량이 많고, 흡연기간이 길수록 IPF의 발생위험도는 높았다²¹. 흡연 자체가 호흡상피세포의 손상을 일으킬 뿐 아니라, 니코틴 및 기타 독성물질, 그리고 흡연과정에서 발생한 활성산소는 호흡상피 및 내피세포를 자극하여 염증성 매개물질의 분비와 다양한 면역세포의 동원을 유도한다^{22,23}. 흡연과 telomere 길이와의 상관관계는 정확히 알려진 바 없으나, 흡연으로 인한 폐손상의 감수성은 telomere의 길이가 짧을 때 증가하며²⁴, 흡연이 호흡상피의 노화에 직간접적으로 영향을 미칠 수 있다²⁵. 또한, 흡연은 호흡상피로부터 전환성장인자(TGF), 혈소판유래성장인자(PDGF)의 분비를 촉진함으로써 fibroblast, myofibroblast의 활성화에 관여한다^{26,27}.

2) 감염

감염은 호흡상피의 손상을 유발하는 여러 요인들 중 하나로서 면역억제치료가 IPF 예후에 악영향을 보여준 과거 연구의 결과²⁸는 IPF 병인에서 감염이 기여하는 바를 시사한다. 바이러스 감염과 IPF와의 관계는 오랫동안 연구되어 왔다. 과거 연구에서는 C형간염바이러스(HCV)²⁹, 수혈전파바이러스(TTV)^{30,31}, 엡스타인-바바이러스(EBV)³², 단순포진바이러스(HSV)³³ 등 다양한 바이러스 감염이 IPF와 관계 있음을 보고하였다. 최근 메타분석 연구에서 주로 HSV, EBV, TTV, 아데노바이러스(adenovirus) 감염과 IPF의 연관성을 보고하였고, 연관성의 정도는 지역적 차이가 있음을 보여주었다³⁴.

다른 메타분석 연구에서는 EBV, 거대세포바이러스(CMV), 사람헤르페스바이러스(HHV)-7, -8의 감염이 높은 IPF의 발생 위험과 관계 있음을 보고하였다³⁵. 바이러스 감염은 염증 및 사이토카인(cytokine) 생성, 전환성장인자(TGF)의 생성과 관계 있고³⁶, 호흡상피세포의 세포질세망 스트레스(ER stress)와 세포자멸사(apoptosis)를 유도하여 IPF의 발병에 관여하는 것으로 생각되는데³⁷, 한 연구에서는 IPF에서 항바이러스제 치료의 긍정적인 측면을 제시하기도 하였다³⁸. IPF 병인에서 세균 감염의 역할은 바이러스에 비해 상대적으로 많이 알려져 있지 않으나, 기존의 배양에 의존한 방법이 아닌 차세대염기서열분석을 활용한 마이크로바이옴(microbiome) 분석기술이 발전함에 따라, 다양한 연구들에서 IPF 병인과 세균 감염과의 연관성을 보고하고 있다^{39,40}.

3) 직업 및 환경적 노출

직업 및 환경적 노출은 IPF 발생에 상당히 기여한다. 많은 역학 연구에서 유기분진(organic dust), 금속(metal), 목재분진(wood dust), 규석(silica) 등의 노출이 IPF 발생과 연관이 있음이 나타났다. 국내에서 발표된 환자-대조군 연구에서는 금속분진⁴¹, 석재, 모래 및 규석노출⁴²이 IPF의 높은 발생률과 관련이 있었다. 금속 노출에 의한 반응산소종(Reactive oxygen species, ROS) 발생이 상피-중배엽 전이를 유발 할 수 있고^{43,44}, 폐섬유화가 발생할 수 있다.

유럽에서 시행된 연구에서는 금속분진 혹은 유기분진의 노출이 보통간질성폐렴(UIP)과 유의한 관계를 보였다⁴⁵. 유기분진은 사료곡물, 가축의 분변, 짚 등에서 비롯된 것으로, 연관된 직업은 농업 노동자, 수의사, 정원사 등이 있으며, 금속분진 노출은 건설, 광업, 제조, 주물 관련 종사자와 관련이 있다. 최근 호주에서 발표된 연구에서는 먼지흡입 및 석면노출이 IPF의 발생위험을 높이는 것으로 나타났다⁴⁶. IPF와 유의한 관련이 있는 직업적 혹은 환경적 노출원인 및 관련성의 정도는 연구마다 차이가 있는데, 이는 인종적 차이뿐만 아니라 산업의 종류, 노출물질의 종류 및 노출의 정도가 다르기 때문이다. 또한, 노출력을 조사한 방법이 연구마다 약간씩 차이점이 있으므로 해석에 주의를 요한다.

4) 위식도역류

IPF 환자에서 위식도역류의 유병률이 높는데⁴⁷, 미세흡인으로 인한 반복적 폐포손상이 IPF 발생에 관여하는 것으로 생각된다⁴⁸. 일부 연구에서 제산제 치료나 수술이 IPF의 진행속도를 늦추었다는 보고도 있으나^{49,50}, 최근 연구 결과에서 위식도역류에 대한 치료는 일관된 치료효과를 보여주지 못하였다^{51,52}. 또한, 위식도역류 치료는 진행된 IPF 환자에서 오히려 감염의 위험을 높일 수 있으므로 주의를 요한다⁵³.

3. 유전적 요인

Telomere의 짧아짐과 관련이 있는 TERT, TERC, PARN, RTEL1 유전자 변이는 상대적으로 높은 IPF 발생과 연관이 있다^{11,12}. 점액은 기도청소(airway clearance)와 세균에 대한 선천면역반응에 중요한 역할을 하는데, 점액의 중요한 구성성분인 mucin 5B은 MUC5B 유전자의 촉진자(promoter) 부위 단일 뉴클레오티드 다형성(polymorphism)으로 인해 과발현되며, 이는 상당수의 IPF 환자에게서 관찰된다⁵⁴. DSP 유전자에 의해 발현되는 desmoplakin (DSP)은 상피세포의 결속을 유지하는데 중요한 역할을 하는데, IPF 환자의 폐에서는 감소된 DSP의 발현이 관찰되었다⁵⁵. 최근 연구에서는 IPF의 중요한 유전적 위험인자로서 MUC5B와 DSP 변이를 제시하기도 하였다⁵⁶. 또한, 표면활성물질 단백질의 유전자인 SFTPC와 SFTPA2의 변이는 IPF와 연관이 있는데^{57,58},

이러한 변이는 ER stress와 apoptosis를 유발하여 IPF 발생에 관여하는 것으로 생각된다. 섬유화 신호전달경로에 관여하는 A-kinase anchoring protein 13 (AKAP13)와 관련된 유전자도 IPF 발생과 연관이 있을 가능성이 높다⁵⁹.



참고문헌

1. Raghu G, Chen S-Y, Yeh W-S, Maroni B, Li Q, Lee Y-C, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med* 2014;2:566-72.
2. Raghu G, Chen S-Y, Hou Q, Yeh W-S, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18–64 years old. *Eur Respir J* 2016;48:179-86.
3. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, et al. Cellular senescence: defining a path forward. *Cell* 2019;179:813-27.
4. Disayabutr S, Kim EK, Cha S-I, Green G, Naikawadi RP, Jones KD, et al. miR-34 miRNAs regulate cellular senescence in type II alveolar epithelial cells of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016;11:e0158367.
5. Álvarez D, Cárdenes N, Sellarés J, Bueno M, Corey C, Hanumanthu VS, et al. IPF lung fibroblasts have a senescent phenotype. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017;313:L1164-L73.
6. Lehmann M, Korfei M, Mutze K, Klee S, Skronska-Wasek W, Alsafadi HN, et al. Senolytic drugs target alveolar epithelial cell function and attenuate experimental lung fibrosis ex vivo. *Eur Respir J* 2017;50:1602367.
7. Schafer MJ, White TA, Iijima K, Haak AJ, Ligresti G, Atkinson EJ, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nat Commun* 2017;8:14532.
8. Okuda R, Aoshiba K, Matsushima H, Ogura T, Okudela K, Ohashi K. Cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype: comparison of idiopathic pulmonary fibrosis, connective tissue disease-associated interstitial lung disease, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2019;11:857-64.
9. Qiu T, Tian Y, Gao Y, Ma M, Li H, Liu X, et al. PTEN loss regulates alveolar epithelial cell senescence in pulmonary fibrosis depending on Akt activation. *Aging (Albany NY)* 2019;11:7492-509.
10. Stuart BD, Choi J, Zaidi S, Xing C, Holohan B, Chen R, et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat Genet* 2015;47:512-7.
11. Armanios MY, Chen JJ-L, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007;356:1317-26.
12. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:7552-7.
13. Alder JK, Chen JJ-L, Lancaster L, Danoff S, Su S-c, Cogan JD, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:13051-6.
14. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:729-37.
15. Liu T, De Los Santos FG, Zhao Y, Wu Z, Rinke AE, Kim KK, et al. Telomerase reverse transcriptase ameliorates lung fibrosis by protecting alveolar epithelial cells against senescence. *J Biol Chem* 2019;294:8861-71.
16. Naikawadi RP, Disayabutr S, Mallavia B, Donne ML, Green G, La JL, et al. Telomere dysfunction in alveolar epithelial cells causes lung remodeling and fibrosis. *JCI insight* 2016;1:e86704.

17. Chen R, Zhang K, Chen H, Zhao X, Wang J, Li L, et al. Telomerase deficiency causes alveolar stem cell senescence-associated low-grade inflammation in lungs. *J Biol Chem* 2015;290:30813-29.
18. Pan J, Li D, Xu Y, Zhang J, Wang Y, Chen M, et al. Inhibition of Bcl-2/xl with ABT-263 selectively kills senescent type II pneumocytes and reverses persistent pulmonary fibrosis induced by ionizing radiation in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:353-61.
19. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonia T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine* 2019;40:554-63.
20. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018;378:1811-23.
21. Bae W, Lee C-H, Lee J, Kim YW, Han K, Choi SM. Impact of smoking on the development of idiopathic pulmonary fibrosis: results from a nationwide population-based cohort study. *Thorax* 2022;77:470-6.
22. Stevenson CS, Docx C, Webster R, Battram C, Hynx D, Giddings J, et al. Comprehensive gene expression profiling of rat lung reveals distinct acute and chronic responses to cigarette smoke inhalation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L1183-L93.
23. Zanetti F, Giacomello M, Donati Y, Carnesecchi S, Frieden M, Barazzone-Argiroffo C. Nicotine mediates oxidative stress and apoptosis through cross talk between NOX1 and Bcl-2 in lung epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 2014;76:173-84.
24. Alder JK, Guo N, Kembou F, Parry EM, Anderson CJ, Gorgy AI, et al. Telomere length is a determinant of emphysema susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:904-12.
25. Kumar A, Cherian SV, Vassallo R, Eunhee SY, Ryu JH. Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management of smoking-related interstitial lung diseases. *Chest* 2018;154:394-408.
26. Daniels CE, Wilkes MC, Edens M, Kottom TJ, Murphy SJ, Limper AH, et al. Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF- β and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis. *J Clin Invest* 2004;114:1308-16.
27. Checa M, Hagood JS, Velazquez-Cruz R, Ruiz V, Garcia-De-Alba C, Rangel-Escareno C, et al. Cigarette smoke enhances the expression of profibrotic molecules in alveolar epithelial cells. *PLoS One* 2016;11:e0150383.
28. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2012;366:1968-77.
29. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Hepatitis C virus enhances incidence of idiopathic pulmonary fibrosis. *World journal of gastroenterology: World J Gastroenterol* 2008;14:5880-6.
30. 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;183:1698-702.
31. Bando M, Ohno S, Oshikawa K, Takahashi M, Okamoto H, Sugiyama Y. Infection of TT virus in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2001;95:935-42.
32. Manika K, Alexiou-Daniel S, Papakosta D, Papa A, Kontakiotis T, Patakas D, et al. Epstein-Barr virus DNA in bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007;24:134-40.
33. Lasithiotaki I, Antoniou KM, Vlahava V-M, Karagiannis K, Spandidos DA, Siafakas NM, et al. Detection of herpes simplex virus type-1 in patients with fibrotic lung diseases. *PLoS One* 2011;6:e27800.
34. Mostafaei S, Sayad B, Azar MEF, Doroudian M, Hadifar S, Behrouzi A, et al. The role of viral and bacterial infections in the pathogenesis of IPF: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2021;22:53.
35. Sheng G, Chen P, Wei Y, Yue H, Chu J, Zhao J, et al. Viral infection increases the risk of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis. *Chest* 2020;157:1175-87.
36. Kropski JA, Lawson WE, Blackwell TS. Right place, right time: the evolving role of herpesvirus infection as a “second hit” in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302:L441-4.

37. Lawson WE, Crossno PF, Polosukhin VV, Roldan J, Cheng D-S, Lane KB, 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 Jun;294(6):L1119-26.
38. Egan J, Adamali H, Lok S, Stewart J, Woodcock A. Ganciclovir antiviral therapy in advanced idiopathic pulmonary fibrosis: an open pilot study. *Pulm Med* 2011;2011:240805.
39. Han MK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med* 2014;2:548-56.
40. Molyneaux PL, Cox MJ, Wells AU, Kim HC, Ji W, Cookson WO, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2017;18:29.
41. Koo J, Myong J, Yoon H, Rhee C, Kim Y, Kim J, et al. Occupational exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre case-control study in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017;21:107-12.
42. Kim SY, Kang DM, Lee HK, Kim KH, Choi J. Occupational and environmental risk factors for chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonia in South Korea. *J Occup Environ Med* 2017;59:e221-e6.
43. Wu C-H, Tang S-C, Wang P-H, Lee H, Ko J-L. Nickel-induced epithelial-mesenchymal transition by reactive oxygen species generation and E-cadherin promoter hypermethylation. *J Biol Chem* 2012;287:25292-302.
44. Barchowsky A, O'Hara KA. Metal-induced cell signaling and gene activation in lung diseases. *Free Radic Biol Med* 2003;34:1130-5.
45. Paolucci G, Folletti I, Torén K, Ekström M, Dell'Omo M, Muzi G, et al. Occupational risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Southern Europe: a case-control study. *BMC Pulm Med* 2018;18:75.
46. Abramson MJ, Murambadoro T, Alif SM, Benke GP, Dharmage SC, Glaspole I, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Australia: case-control study. *Thorax* 2020;75:864-9.
47. Raghu G, Freudenberger T, Yang S, Curtis J, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136-42.
48. Lee JS, Collard HR, Raghu G, Sweet MP, Hays SR, Campos GM, et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010;123:304-11.
49. Nadrous HF, Olson EJ, Ryu JH. Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease Associated Interstitial Lung Diseases. *Chest* 2003;124:193S.
50. Raghu G, Yang ST-Y, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006;129:794-800.
51. Tran T, Suissa S. The effect of anti-acid therapy on survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a methodological review of observational studies. *Eur Respir J* 2018;51:1800376.
52. Fidler L, Sitzer N, Shapera S, Shah PS. Treatment of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2018;153:1405-15.
53. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:381-9.
54. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;364:1503-12.
55. Mathai SK, Pedersen BS, Smith K, Russell P, Schwarz MI, Brown KK, et al. Desmoplakin variants are associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1151-60.
56. Borie R, Cardwell J, Konigsberg IR, Moore CM, Zhang W, Sasse SK, et al. Colocalization of gene expression and DNA methylation with genetic risk variants supports functional roles of MUC5B and DSP in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:1259-70.

57. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009;84:52-9.
58. Markart P, Ruppert C, Wygrecka M, Schmidt R, Korfei M, Harbach H, et al. Surfactant protein C mutations in sporadic forms of idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2007;29:134-7.
59. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, Flores C, Fingerlin TE, Oldham JM, et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2017;5:869-80.

IV. 임상양상과 진단

• 요약

IPF는 원인 불명의 만성 호흡곤란, 기침, 흡기 수포음을 특징으로 하는 진행성, 비가역적 섬유화 질환이다. 50세 이후, 남자, 흡연자에서 발생률이 높으며 흉부 HRCT에서 흉막하, 폐 기저부에 주로 분포하는 벌집모양 폐가 특징적인 소견으로 견인성 기관지확장증이 흔히 동반된다. 간유리 음영은 적게 나타나며, 대개 망상 음영이 자주 나타난다. UIP양상의 가장 중요한 조직병리학적 특징은 저배율 소견에서 정상 부위, 간질 염증, 섬유화 및 벌집모양 부위가 혼재되어 동시에 보이는 것이며, 섬유모세포병소(fibroblastic foci)가 자주 관찰된다. IPF의 진단은 임상 소견, 방사선 소견 및 병리조직학적 소견을 고려하며, 호흡기내과, 영상의학과, 및 병리과의 다학제 접근진단에 의하여 이루어진다.

1. IPF의 임상양상

원인을 알 수 없는 만성적인 운동시 호흡곤란, 기침, 흡기 수포음과 곤봉지를 동반한 성인에서 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)의 진단을 고려하여야 한다. IPF는 50세 이후에 주로 발생하고 남자에게서 발생률이 높으며¹⁻³, 흡연력과 연관이 있다^{2,4-6}. 대부분 만성적 진행성 경과를 나타내며 자연적으로 호전되는 경우는 드물다. 진행된 환자에서는 우심부전과 말초부위의 부종이 발생하기도 한다.

표 1. UIP 양상의 흉부 HRCT 소견⁷

UIP pattern	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
<ul style="list-style-type: none"> - 흉막하부와 폐하부 우 세성 분포 - 불균일한 소견이 자주 보임 - 때로는 미만성 분포가 보일 수 있음 - 비대칭적인 분포를 보일 수도 있음 - 견인성 기관지확장증 또는 세기관지확장증이 동반되거나 동반되지 않은 벌집모양 폐 - 소엽사이막의 불규칙적인 비대가 관찰됨 - 대개 망상 음영, 경도의 간유리 음영이 동반됨 - 폐골화증이 관찰될 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> - 흉막하부와 폐하부 우 세성 분포 - 불균일한 소견이 자주 보임 - 견인성 기관지확장증 또는 세기관지확장증이 동반된 망상 음영 - 경도의 간유리 음영이 관찰될 수 있음 - 흉막하부 병변의 존재 	<ul style="list-style-type: none"> - 흉막하의 우세성 침범 없이 미만성 분포를 보이는 경우 - 어떠한 특정 원인을 시사하지 않는 폐섬유화의 CT 소견 	<ul style="list-style-type: none"> - 흉막하부가 보존된 기관지혈관주위 우세성 분포를 보이는 경우(NSIP) - 림프 근처의 분포를 보이는 경우 (Sarcoidosis) - 폐상부 또는 중부 우세성 분포(fibrotic HP, CTD-ILD, Sarcoidosis 고려) - 흉막하부 보존(NSIP, smoking-related IP) - 폐낭종(LAM, PLCH, LIP, DIP) - 모자이크 양상의 폐음영 또는 삼상 폐밀도 경향을 보이는 경우(HP) - 망상 음영이 우세한 분포를 보이는 경우(HP, Smoking related disease, drug toxicity, acute exacerbation of fibrosis) - 중심소엽성 결절이 과도하게 관찰되는 경우 (HP, Smoking related disease) - 폐결절(Sarcoidosis) - 폐경화(Organizing pneumonia 등) - 흉막석회(asbestosis) - 확장된 식도(CTD)

UIP, usual interstitial pneumonia; NSIP, nonspecific interstitial pneumonia; HP, hypersensitivity pneumonitis; CTD, connective tissue disease; IP, interstitial pneumonia; LAM, lymphangiomyomatosis; PLCH, pulmonary Langerhans cell histiocytosis; LIP, lymphoid interstitial pneumonia; DIP, desquamative interstitial pneumonia

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

(1) 흉부 HRCT 소견

흉부 HRCT 소견은 UIP, probable UIP, Indeterminate for UIP, alternative diagnosis 로 총 4가지 유형으로 분류할 수 있다⁷ (표 1).

영상학적 UIP 소견은 흉부 HRCT에서 폐하부, 변연부 우세성으로 벌집모양(honeycombing) 폐가 보이는 경우로 정의할 수 있으며, 견인성 기관지확장증(traction bronchiectasis) 또는 세기관지확장증(bronchiolectasis)이 동반될 수 있다^{8,9} (그림 1).

흉부 HRCT에서 UIP양상을 보이는 경우 조직병리학적 UIP 양상과 높은 일치도를 보인다¹⁰⁻¹². Probable UIP pattern은 폐하부, 변연부 우세성으로 망상 음영(Reticular pattern)과 견인성 기관지확장증 또는 세기관지확장증을 동반하고, 다른 질환을 시사하는 소견이 없는 경우로, 영상학적 probable UIP pattern 또한 병리검사 상 UIP pattern이 자주 관찰된다¹³ (그림 2).

Indeterminate for UIP의 경우 CT에서 섬유화가 존재하나 특정 병인을 분류할 수 있을 정도로 특징적이지 않은 경우이며, alternative diagnosis의 경우 UIP pattern보다는 폐낭종(cysts), 모자이크 양상의 폐음영

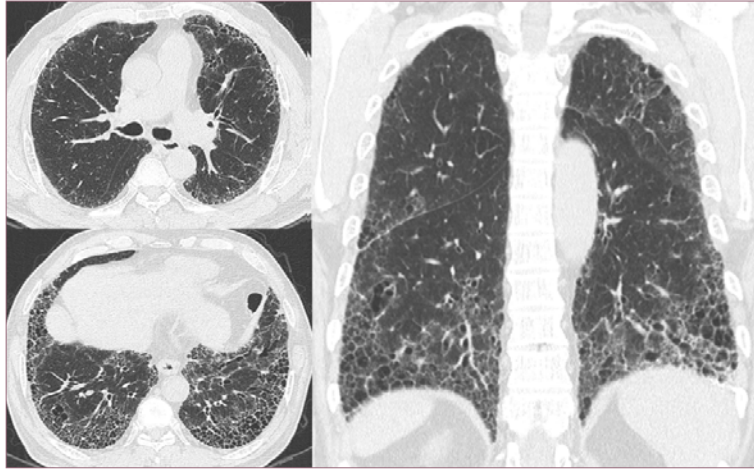


그림 1. UIP 양상의 HRCT 소견

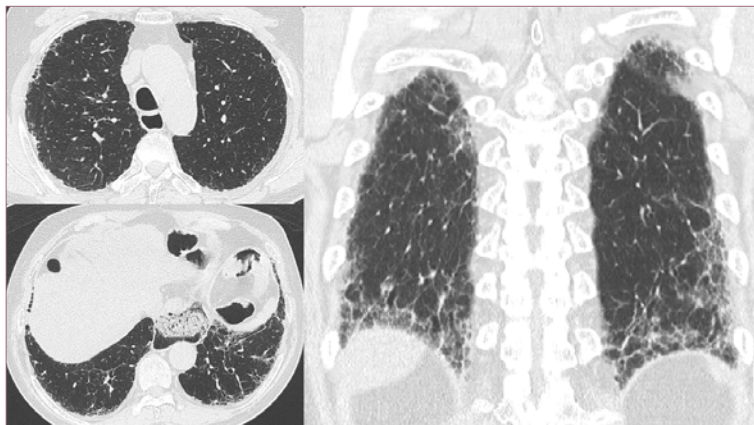


그림 2. Probable UIP 양상의 HRCT 소견

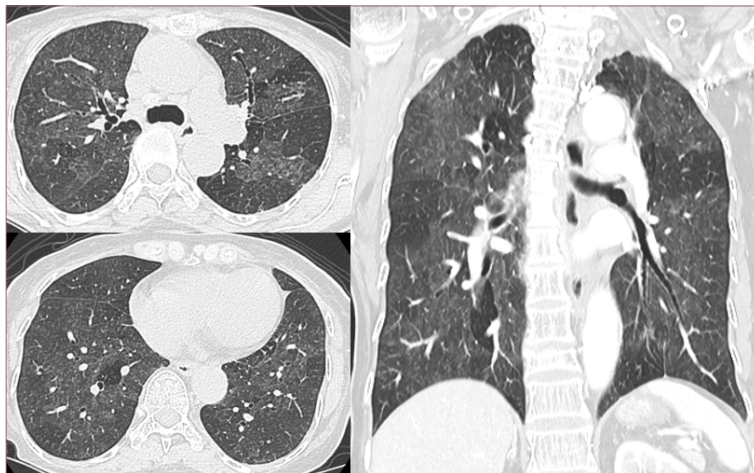


그림 3. Alternative diagnosis other than UIP 양상의 HRCT 소견 (과민성폐렴)



그림 4. Alternative diagnosis other than UIP 양상의 HRCT 소견 (석면폐)

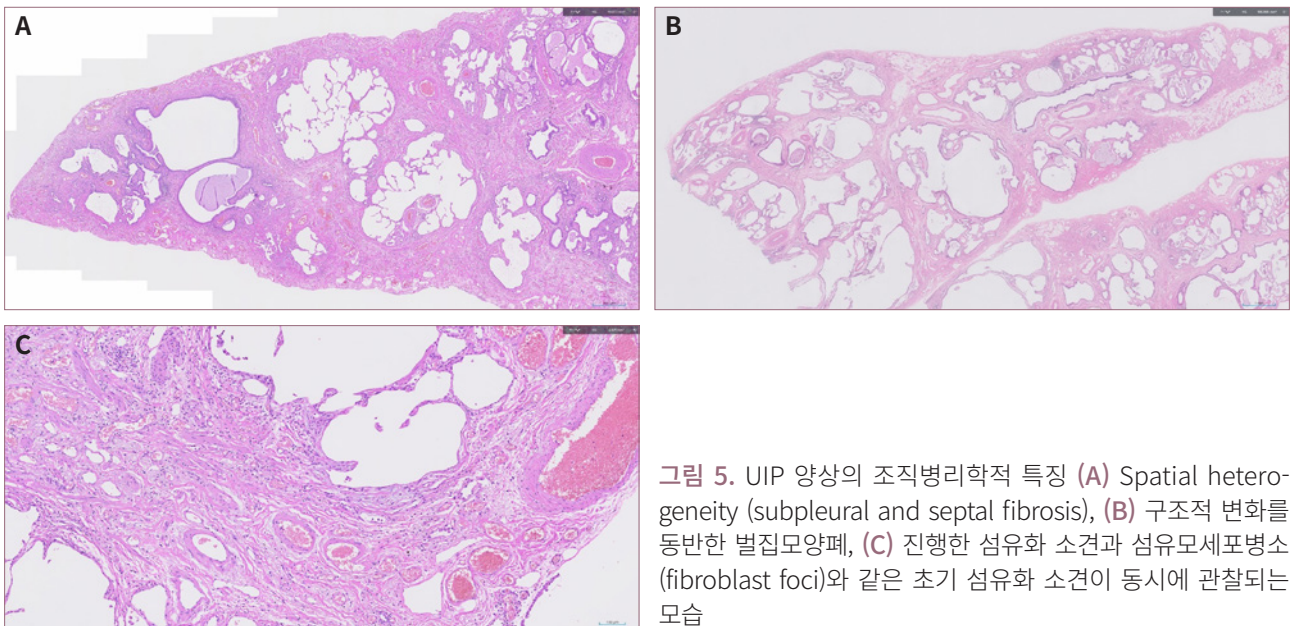


그림 5. UIP 양상의 조직병리학적 특징 (A) Spatial heterogeneity (subpleural and septal fibrosis), (B) 구조적 변화를 동반한 벌집모양 폐, (C) 진행한 섬유화 소견과 섬유모세포병소 (fibroblast foci)와 같은 초기 섬유화 소견이 동시에 관찰되는 모습

(mosaic attenuation), 간유리 음영(ground glass opacity, GGO) 우세 등 다른 질환을 더 시사하는 소견이 보이는 경우로 정의할 수 있다(그림 3, 4).

(2) 조직학적 소견

UIP양상의 가장 중요한 조직병리학적 특징은 저배율 소견에서 정상 부위, 간질 염증, 섬유화 및 벌집모양 부위가 혼재되어 동시에 보이는 것이다(그림 5, 표 2).

조직검사 소견도 HRCT와 마찬가지로 UIP, probable UIP, indeterminate for UIP, alternative diagnosis 의 4가지로 분류할 수 있다. 조직학적 UIP 소견은 섬유화 병변이 늑막하 혹은 중격 주위의 우세성 분포를 보이고, 구조 변형을 동반한 벌집모양 폐 등 진행한 섬유화 소견과 섬유모세포병소(fibroblast foci)와 같은 초기 섬유화 소견이 동시에 관찰되며, 다른 질환을 시사할 만한 소견이 없는 경우로 정의된다¹⁴. 벌집모양 영역은 낭포성 섬유화 병변으로, 이는 점액과 염증 세포가 많으며 세기관지 상피세포에 의해 둘러싸여 있다. 간질의 평활근 상

표 2. UIP 양상의 폐 조직 소견⁷

UIP pattern	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
<ul style="list-style-type: none"> - 산재된 치밀 섬유화와 구조적 왜곡 - 흉막하 및 중격 주위 분포의 우세성 - 섬유화가 반점상으로 분포된 폐실질 - 섬유모세포 병소 - 다른 진단을 시사하는 소견의 부재 	<ul style="list-style-type: none"> - 벌집모양폐만 관찰되는 경우 또는 - UIP의 특성중 몇 가지를 가지고 있으나 UIP/IPF의 명확한 진단이 제한적인 경우 그리고 - 다른 진단을 시사할 수 있는 특징이 없는 경우 	<ul style="list-style-type: none"> - 구조적 왜곡을 동반하거나 동반하지 않는 섬유화가 있으며, UIP를 시사하는 소견보다는 UIP가 아닌 다른 패턴을 시사하는 소견이 동반된 경우 - UIP의 일부 조직학적 특징이 있지만, 다른 진단을 시사하는 소견이 동반된 경우 	<ul style="list-style-type: none"> - 모든 생검 결과가 다른 IIP의 조직학적 패턴을 보이는 경우 - HP, PLCH, Sarcoidosis, LAM 등의 다른 진단을 시사하는 소견이 보이는 경우

UIP, usual interstitial pneumonia; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; IIP, idiopathic interstitial pneumonia; HP, hypersensitivity pneumonitis; PLCH, pulmonary Langerhans cell histiocytosis; LAM, lymphangioleiomyomatosis

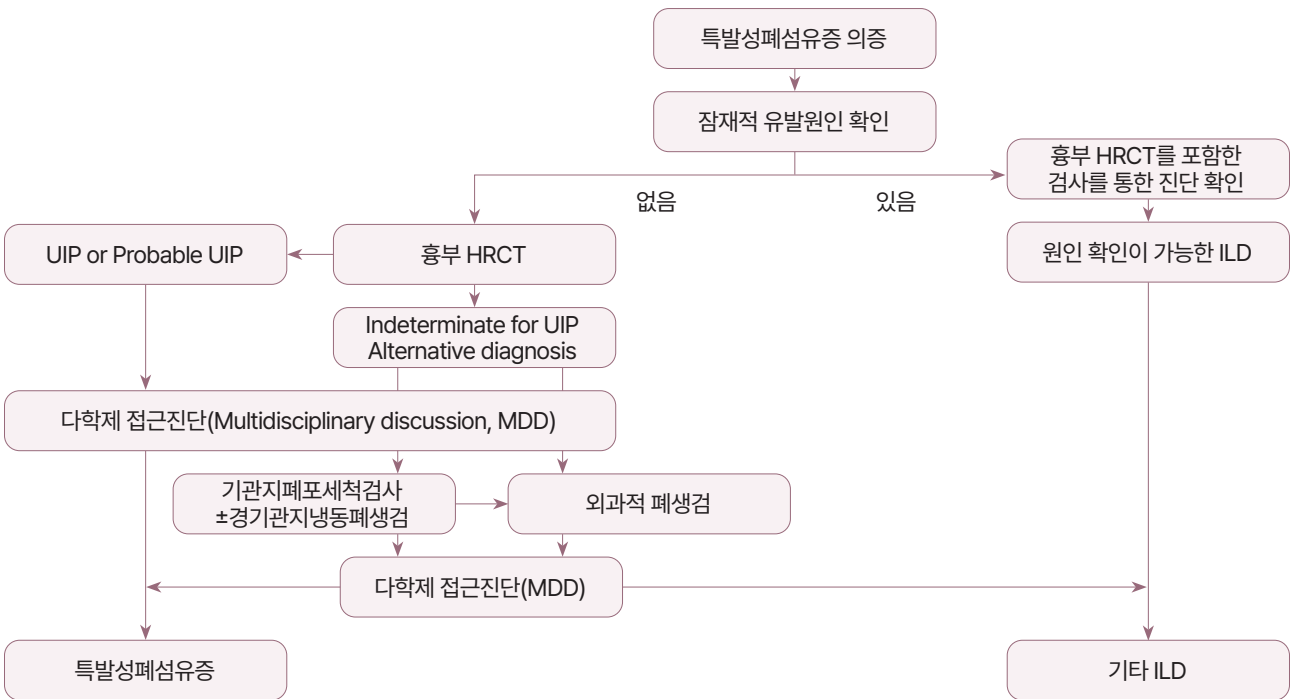


그림 6. 특발성폐섬유증의 진단과정⁷

피화생은 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) 등과 감별이 필요하다.

표 3. HRCT와 조직형의 조합에 의한 IPF의 진단⁷

IPF suspected		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP or biopsy not performed	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF Dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely) ^a	Non-IPF Dx
	Indeterminate	IPF	IPF (Likely) ^a	Indeterminate ^b	Non-IPF Dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely) ^a	Indeterminate ^b	Non-IPF Dx	Non-IPF Dx

^aIPF (Likely) 다음 중 하나를 만족할 때: 1) 중등도에서 심한 견인성 기관지확장증 및 / 또는 세기관지확장증이 50세 이상의 남성 또는 60세 이상의 여성에서 관찰될 때, 2) HRCT 에서 광범위한(>30%) 망상음영이 관찰되며 70세 이상인 경우, 3) 기관지폐포 세척액에서 중성구 증가 및 / 또는 림프구증이 없는 경우, 4) 다학제 접근진단을 통해 IPF에 대한 확신 있는 진단이 나오는 경우.

^bIndeterminate 1) 충분한 조직이 없는 경우 2) 충분한 조직이 있는 경우에는 다학제 접근진단 또는 추가적인 협진을 통해 구체적인 진단으로 재분류될 수 있음.

(3) 진단

IPF 진단 기준과 개요는 그림 6 및 표 3과 같다.

경험이 풍부한 호흡기내과, 흉부 영상의학과 및 병리과 의사의 다학제 접근진단에 따라 다른 원인을 배제하는 것이 정확한 진단에 매우 중요하다. 우선 ILD가 의심되는 환자에서 병력 청취와 이학적 검사를 통해 약물, 결체조직질환, 환경 노출 등 간질성폐질환의 알려진 유발 원인이 있는지 확인한다. 흉부 HRCT를 시행한 후 다학제 접근진단을 통해 기관지폐포세척검사나 외과적 폐생검 등의 추가적인 검사 시행 여부를 결정한다. 유발 원인이 확인되지 않는 환자에서 특징적인 IPF의 HRCT 소견을 보이는 경우(UIP 혹은 Probable UIP) 조직검사 없이도 IPF를 진단할 수 있으나, 그렇지 않을 경우는 조직 검사 후 HRCT와 조직형의 조합에 의해 IPF를 진단하게 된다(그림 6).

① 병력 청취 및 기본 검사

고령자(특히 60세 이상)가 만성적인 호흡곤란이나 마른 기침을 호소하고, 신체 진찰에서 곤봉지(clubbing) 혹은 흡기시 수포음이 들리거나, 흉부엑스레이에서 양폐하부의 증가된 음영이 관찰되면 IPF를 의심해야 한다¹⁵. 나이가 40-60세로 비교적 젊은 경우에도 폐섬유증의 가족력이 있다면 IPF의 가능성을 고려하여 자세한 병력 청취가 필요하다. 흡연력과 직업성 폐질환의 배제를 위하여 직업력에 대한 자세한 문진을 시행하고, 과민성폐렴 등의 가능성을 고려하여 환경 노출력에 대한 정보를 얻어야 한다. 또한 복용 약물이나 방사선 치료력에 대해서도 확인하여야 한다. 결체조직질환의 동반 가능성을 고려하여 관절 및 피부 등 관련 증상에 대한 병력 청취가 필요하고, 관절 등 폐 외 증상 없이 ILD가 선행하는 경우가 있으므로 무증상이라도 항핵항체(antinuclear antibody)나 류마티스 인자(rheumatoid factor) 등 자가항체 검사를 시행한다¹⁴. 그외 의심되는 질환이 있다면 추가적으로 자가항체 검사를 시행한다(Anti CCP ab, Anti SS A/B ab, Anti Scl -70 ab, ANCA 등).

② 흉부 HRCT

흉부 HRCT는 IPF 진단과정에서 필수적인 검사이다. HRCT는 폐실질의 변화를 민감하게 확인할 수 있는 CT 촬영기법으로, 조영제를 사용하지 않고, 1.5 mm 이하의 얇은 두께를 갖는 영상을 간격없이 연속적으로 촬영한다¹⁶. 공기결림(air trapping)이나 폐허탈(atelectasis) 등의 동반 여부를 확인하기 위하여 흡기 말 영상 외에 호기 말과 복와위 자세(prone position) 촬영이 소기도 침범을 동반한 ILD 나 가성병소 감별에 도움이 된다¹⁴. 철저한 병력 청취, 자가 항체 등의 검사에서 원인이 밝혀지지 않은 IIP 환자에서 HRCT를 먼저 시행하도록 하고 다학제 접근진단을 통해 외과적 폐생검 등의 추가적인 검사 시행 여부를 결정한다.

③ 외과적 폐생검

위에서 언급한 바와 같이 HRCT 시행 후 다학제 접근진단을 통해 외과적 폐생검 여부를 결정한다. 같은 환자의 서로 다른 두 엽에서 다른 조직형이 관찰될 수 있기 때문에, 외과적 폐생검을 시행할 경우 최소 2곳 이상의 폐 엽에서 조직을 얻어야 한다¹⁴.

최근 기관지내시경을 이용한 경기관지 냉동폐생검(transbronchial lung cryobiopsy, TBLC) 시술이 ILD의 진단을 위한 조직검사 방법으로 제시되었다^{17,18}. 한 연구에서는 냉동폐생검과 전통적인 외과적 폐생검을 비교한 결과 두 방법 간 진단율 및 부작용에서 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다¹⁷. 하지만, 각 기관별로 숙련도가 다르고, 시술 과정이 표준화되어 있지 않아 TBLC는 경험이 많은 기관에 한하여 외과적 폐생검을 대체하는 진단 방법으로 고려할 수 있다⁷.

④ 기관지폐포세척 검사

IPF 환자에서 기관지폐포세척 검사(bronchoalveolar lavage, BAL) 소견은 정상인 혹은 다른 폐질환에 비하여 호중구의 비율이 증가하지만, 결체조직질환 폐질환이나 다른 질환에서도 유사한 소견을 보일 수 있다. 흉부 CT에서 UIP pattern이 아닌 경우 BAL을 통해 세포분획과 CD4/CD8 비율을 확인하는 것이 다른 ILD와 IPF를 감별하는데 도움이 될 수 있다⁷.



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;161:1172-8.
2. 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.
3. 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;164:1171-81.
4. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental

exposure to dust. *BMJ* 1990;301:1015-7.

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;153:1548-52.
6. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136-42.
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:e18-e47.
8. Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, Nagai S, Kanaoka M, Itoh H. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 1992;182:337-42.
9. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999;211:555-60.
10. Raghu G, Lynch D, Godwin JD, Webb R, Colby TV, Leslie KO, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:277-84.
11. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Jr., Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:193-6.
12. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest* 1999;116:1168-74.
13. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015;147:450-9.
14. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44-e68.
15. Lee SH, Yeo Y, Kim TH, Lee HL, Lee JH, Park YB, et al. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 2. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:102-17.
16. Mayo JR. CT evaluation of diffuse infiltrative lung disease: dose considerations and optimal technique. *J Thorac Imaging* 2009;24:252-9.
17. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi S, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respiration* 2016;91:215-27.
18. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745-52.

V. 치료

• 요약

현재 허가받고 사용되고 있는 항섬유화제는 IPF 환자의 폐기능감소 속도를 지연시키고, 사망률을 감소시켰다. 항섬유화제의 부작용을 모니터링하고 예방하도록 한다.

• 권고사항

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, FVC감소 속도 지연을 위해 Pirfenidone을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 7/8, 조건부 권고 1/8,

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, 사망률 감소를 위해 Pirfenidone을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 8/8

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, FVC 감소 속도 지연을 위해 Nintedanib을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 7/8, 조건부 권고 1/8

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, 사망률 감소를 위해 Nintedanib을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 5/8, 조건부 권고 3/8

1. 약물치료

Pirfenidone은 경구 항섬유화제로 임상 연구들에서¹⁻⁴ IPF의 FVC 감소 속도를 지연하는 효과가 증명되었다. pirfenidone의 폐기능 보호효과는 폐기능의 아그룹분석에서도 관찰되었다. FVC가 80% 이하인군 뿐만 아니라, FVC가 80% 이상인군에서도 관찰되었다⁵. Pirfenidone의 FVC감소속도지연효과는 FVC의 정도와 상관없이 일정하게 관찰되었다⁶. CAPACITY2와 RECAP6 임상연구에서 pirfenidone 복용군은 대조군에 비해 FVC 감소속도가 감소하였으며, 대조군에 있다가 pirfenidone 복용군으로 변경된 경우, FVC 감소속도가 pirfenidone 복용 이후 감소한 것을 관찰할 수 있었다⁶. 또한, 65세 이하 뿐 아니라, 65세 이상, 75세 이상에서도 나이, 성별, 인종, 폐확산능, 6분보행검사결과에 상관없이 FVC 보호 효과는 동일하게 관찰되었다⁷. 체코 IPF 코호트자료 분석에서는 IPF 환자의 5년 생존률이 pirfenidone 복용한 군에서 복용하지 않은 군과 비교했을 때 유의하게 높았다(55.9% vs 31.5%)⁸. 전체 사망률과 IPF 관련 사망률도 대조군에 비해 pirfenidone 군에서 유의하게 낮았다².

Nintedanib은 섬유아세포, 혈관내피, 혈소판유래 성장인자 등 3가지 성장인자를 동시에 억제하는 타이로신 키나제(tyrosine kinase) 수용체 차단제으로써 IPF의 질병 진행을 늦추기 위한 목적으로 사용되었다. Nintedanib 역시 FVC가 90%이상인건, 이하인건 폐기능감소 속도지연효과를 보였다⁹. 2011년 진행된 TOMORROW 연구¹⁰와 2014년 진행된 INPULSIS-1 및 INPULSIS-2 연구¹¹를 대상으로 한 메타분석 연구에서는 nintedanib이 사용이 치료 중 사망률(on-treatment mortality)을 통계적으로 유의하게 감소시키는 결과를 보고하기도 하였다¹².

Pirfenidone, nintedanib 두 약제의 임상연구 CAPACITY 1, 2, ASCEND, INPULSIS 1, 2의 pooled data 분석에서도 항섬유화제는 대조군에 비해 유의하게 폐기능감소를 예방하였다¹³.

IPF의 치료는 2018년 대한결핵 및 호흡기학회 “간질성폐질환 진료지침서”의 폐기능(FVC)감소에 대한 항섬유화제의 PICO권고안을 바탕으로, pirfenidone과 nintedanib의 사용을 권고수준 “높음”으로 권고하였다¹⁴. 2023년 개정된 지침서에서는 항섬유화제 효과에 대한 PICO를 폐기능과 사망률로 선정하고, 체계적인 문헌 고찰과 메타분석을 시행하였다.

메타분석 결과, IPF환자에서 항섬유화제인 pirfenidone은 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하게 FVC 감소를 예방하였고, IPF 관련 사망률과 전체 사망률을 감소시켰다. 이는 다른 메타분석 연구와도 같은 결과를 보였다¹⁵⁻¹⁷.

본 지침서의 메타분석에서, Nintedanib은 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하게 FVC 감소를 예방하였으며, 전체 사망률 또한 유의하게 감소시켰다(Risk ratio 0.62 (0.42-0.92), P=0.02). On-treatment mortality는 파악할 수 있는 자료가 부재하여 분석이 불가능하였다. 항섬유화제 치료에 대한 각 PICO의 문헌 고찰 및 구체적인 임상시험 결과는 PICO 부록을 참조하길 바랍니다.

2023년 기준, pirfenidone과 nintedanib은 모두 처방 허가 약물이고, 어떤 약이 더 효과적이라는 근거가 없지만, 건강보험 급여대상은 pirfenidone만 해당되므로, 비용-효과적인 면, 부작용등을 고려하여 처방하도록 한

다.

Pirfenidone의 부작용 중에서 소화기증상(오심, 소화불량, 식욕부진 등)이 가장 흔하며, 피부 부작용으로 발진이나 광과민성이 나타날 수 있다^{1,2}. Nintedanib 부작용으로 소화기증상(설사, 오심, 소화불량, 식욕부진, 복통)이 가장 흔하다¹¹.

Pirfenidone과 nintedanib의 병합치료 연구는 많지 않다. 한 연구에서는 병합치료군이 nintedanib 단독치료군에 비해 12주째 FVC 감소가 낮은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다¹⁸. 현재까지의 연구결과만으로 병합치료의 효과를 도출하기는 어려워 관련 연구들이 더 필요한 실정이다. 병합치료의 안전성에 대해서 본 지침서에서는 메타분석을 시행했으며, 통계적으로 유의한 안전성의 문제는 없었다. 따라서, 항섬유화제의 병합 요법은 단일 약제로 치료 효과가 불충분한 경우 환자의 개별적인 상황을 고려하여 신중하게 사용 여부를 결정할 수 있다.

항응고제(와파린), 스테로이드/azathioprine/N-acetylcysteine의 병합치료, ambrisentan, imatinib의 사용은 2018년 간질성폐질환 지침서와 마찬가지로, 사용하지 않을 것을 강력하게 권고한다¹⁴.

최근 IPF치료제 개발된 신약으로 임상연구들이 많이 진행되고 있어 그 결과가 기대된다.

2. 비약물적 치료

• 요약

IPF의 비약물 치료에는 호흡재활 요법, 산소 치료, 기침 및 호흡곤란 증상에 대한 대증 요법과 더불어 질환의 경과 상담 및 말기 관리를 하는 완화요법이 있다. 호흡 재활치료는 운동능력 향상 및 삶의 질 개선에 효과가 있고, 산소 요법은 안정시 저산소증 혹은 운동시 산소포화도가 85-89%로 감소하는 경우 시행할 수 있다. IPF의 가장 흔한 호흡기 증상인 기침 및 호흡곤란에 대해서는 약물 및 산소 치료와 더불어 위식도역류나 폐동맥고혈압 등의 동반 질환에 의한 가능성을 감별해야 한다. IPF 환자들에게 병의 경과에 대한 교육 및 말기 상황에서의 관리와 상담 등의 완화 요법을 실시한다.

1) 개요

특발성폐섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)은 폐의 만성, 진행성 섬유화 질환으로 현재까지 폐이식 이외의 완치 요법은 없다. 따라서, 의료진은 질환의 진행을 억제하는 항섬유화제의 약물 요법과 더불어 호흡재활 및 산소치료, 기침 및 호흡곤란 등의 증상에 대한 대증 요법, 동반 질환 및 합병증 조절, 치료 목표 및 질환의 경과에 대한 교육과 상담 등 다면적 관리를 통해 환자의 폐기능 향상과 삶의 질 개선을 위한 노력을 해야 한다^{19,20} (그림 1).

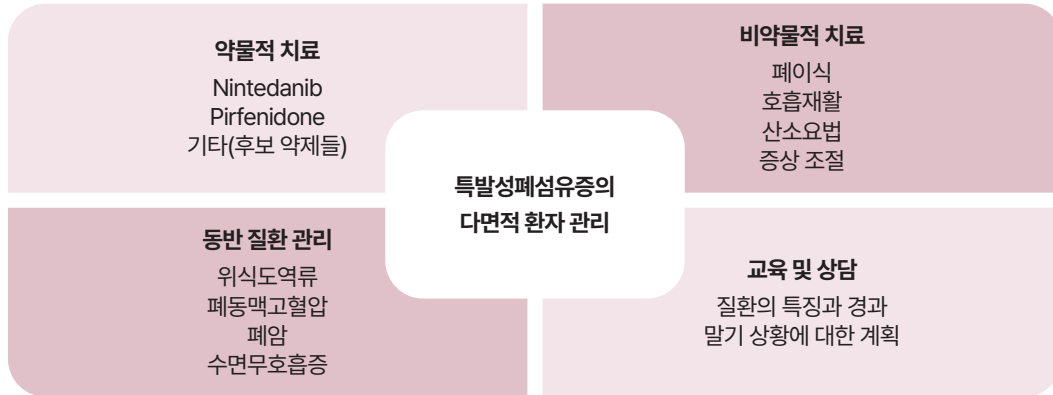


그림 1. 특발성폐섬유증의 환자 관리

2) 호흡재활(Respiratory rehabilitation)

호흡재활은 개별 환자에 맞는 운동 요법 뿐만 아니라, 교육 및 행동 변화 역시 포함한다²¹. IPF는 비교적 빠른 질병진행 및 운동시 저산소증으로 인해 만성폐쇄성폐질환에 비해 호흡재활의 효과에 대한 연구가 부족하였으나, 최근 2021년 코크란 리뷰에서는 IPF 환자를 포함한 간질성폐질환에서 호흡재활은 운동 능력, 증상 및 삶의 질 등에 긍정적 효과가 있고 안전하게 시행되었으며, 이러한 효과는 간질성폐질환에서 치료 이후 6-12개월까지 지속됨을 보고하였다²². 호흡재활 프로그램은 연구마다 운동 종류 및 강도, 1회 운동시간 및 운동 간격 등이 상이한데 Lei 등이 최근 11개 연구를 메타분석한 자료를 보면 공통적으로 관리자의 감독하에 운동 요법과 환자 교육이 포함되고, 1주에 2-6회 정도의 간격, 1회당 60분 내외로 총 8주에서 6개월까지 시행하였다²³. 아직까지는 IPF 환자에 특화된 호흡재활 프로토콜, 최적의 치료기간, 장기 효과 등에 대한 대규모의 전향적 연구 결과들이 많지 않아 미국 흉부 학회 및 유럽 호흡기 학회에서 특발성폐섬유증 환자의 호흡재활은 약한 강도의 권고 수준으로 제시되고 있으며²¹, 호흡재활의 적응증 및 시행 시점에 대한 근거 역시 부족한 실정으로 향후 이에 대한 관련 연구가 필요하겠다.

3) 산소요법(Oxygen therapy)

산소 투여는 IPF 환자에서 흔하게 시행되지만 그 효과 및 적정 투여 시점에 대한 연구는 많지 않다. 한 델파이 연구에서 안정시 저산소증이 있거나 운동시 저산소증이 85-89% 미만으로 감소하는 경우 산소 투여를 권고한다는 전문가 합의를 발표하였다²⁴. 충분한 근거는 부족하지만 IPF에서 15시간 이상의 장기 산소 요법(long term oxygen therapy)은 만성폐쇄성폐질환에서와 동일한 적응증으로 시행되고 있다. 한편, 최근 몇몇 무작위 대조군 연구들에서 이동형 산소 요법(ambulatory oxygen therapy)이 IPF 환자의 삶의 질, 운동 능력 및 증상 조절 효과가 있음을 보고하였다^{25,26}. 또한, 고유량 비캐놀라(high flow nasal cannula) 요법은 고농도·고유량의 산소를 공급하여, 상기도 사강(dead space) 감소, 호흡노력 완화, 일정 정도의 호기말 양압 생성, 가온·가습의 산소 공급

으로 환자의 대사노력을 줄이는 등의 장점이 있어 기존 산소 요법의 효과적인 대안으로 제시되고 있다²⁷.

4) 증상 관리(Symptom management)

IPF 환자들은 기침 및 호흡곤란, 흉통, 피로감, 불안 및 우울 증상 등을 흔하게 호소한다. 현재 사용되는 항섬유화제들은 질병진행의 속도는 감소시키나 환자의 증상을 호전시키는 효과는 부족하다²⁸. 또한, 이러한 증상들은 지속적이고 진행되는 양상으로 환자의 삶의 질에 심각한 영향을 주므로, 질환의 전 과정동안 평가 및 관리가 필요하다.

(1) 기침(Cough)

IPF 환자의 약 50-80%가 기침 증상을 호소하며, 보통 마른 기침 양상으로 천식 혹은 타 간질성폐질환의 기침에 비해 심하며 약물 치료에 반응이 낮은 것이 특징이다. 증가된 기침 반사, 폐섬유증으로 인한 기침 억제 섬유의 파괴 등이 원인 기전으로 제시된다²⁹. 진료시에는 IPF과 종종 동반되면서 또한 만성 기침의 흔한 원인인 역류성식도염, 수면무호흡 여부를 우선적으로 감별해야 한다. 치료 방법으로 발생 기전과 관련된 신경조절물질인 gabapentin, pregabalin 등을 언어 치료(Speech therapy)와 병행해 시도해볼 수 있으며, 최근 발표된 무작위 대조군 연구에서는 thalidomide, gefapixant (P2X3 antagonist)가 IPF의 기침에 효과가 있음이 제시되었고^{30,31}, pirfenidone도 24시간 기침 횟수 및 주관적 기침 증상 조절에 도움이 됨을 보고한 바 있다³². 이외에도 저용량 스테로이드의 단기 요법(prednisone 10-20 mg/day, 2주), 마약성 진통제인 경구 모르핀(morphine sulfate 5-10 mg 하루 2회), 저산소증 동반시 산소 공급 등을 경험적으로 고려해 볼 수 있다³³.

(2) 호흡곤란(Breathlessness, dyspnea)

호흡곤란은 기침과 함께 IPF 환자들이 흔하게 호소하는 난치성 증상이다. 폐탄성 및 용적 감소, 가스 교환 장애 등 호흡기 원인으로도 발생하기도 하지만, 동반된 폐동맥고혈압이나 심장질환에 의해서도 생길 수 있다²⁷. 더불어 불안·우울 등의 정신적 증상도 IPF 환자의 호흡곤란을 악화시킬 수 있다. 따라서, 호흡곤란의 적절한 치료를 위해서는 앞서 언급한 산소요법, 호흡재활 등과 함께 동반 질환이나 심리적 요인들도 조절하는 것이 중요하다. 현재까지 양질의 무작위 대조군 연구는 부족하지만, 다른 만성폐질환의 호흡곤란에 효과가 입증되어 있는 경구 모르핀을 IPF의 호흡곤란시에도 사용해 볼 수 있다²⁷.

5) 완화 요법(Palliative care)

IPF는 현재 폐이식 외에는 완치가 불가능하고 치명적인 만성 질환이므로, 환자가 호소하는 정신적, 신체적 및 사회적 증상들에 대한 포괄적 관리와 함께 환자와 가족들을 대상으로 질환에 대한 교육 및 적절한 시점에 생애 말기(end-of-life) 계획에 대한 논의를 시행하는 다면적인 완화 요법이 필요하다. 한 연구에서는 IPF 환자는 암

환자와 비슷하거나 더 심한 증상을 호소하고 돌봄 요구가 더 높음을 보고하였다³⁴. 또한, IPF 환자의 90% 이상은 병원이 아닌 자택이나 호스피스 환경에서 임종을 맞는 것을 원한다는 연구결과도 있다³⁵. 하지만, 임상 경과의 예측 불가능성, 완화 요법을 치료 중단이나 임종기 치료와 동일시 여기는 잘못된 인식, 치료 목표 논의에 대한 개인적 선호도, 의료인의 인식 부재 등의 문제들로 현 시점에서 IPF 환자 및 보호자들에게 적극적으로 완화 요법을 적용하는 것은 쉽지 않으며, 적절한 논의 시점을 선택하는 것 또한 어려운 실정이다³⁶.



참고문헌

1. King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2014;370:2083-92.
2. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *The Lancet* 2011;377:1760-9.
3. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 2010;35:821-9.
4. 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;171:1040-7.
5. Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016;48:843-51.
6. Maher TM, Lancaster LH, Jouneau S, Morrison L, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone Treatment in Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Impact of Timing of Treatment Initiation. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:927-30.
7. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016;47:243-53.
8. Zurkova M, Kriegova E, Kolek V, Lostakova V, Sterclova M, Bartos V, et al. Effect of pirfenidone on lung function decline and survival: 5-yr experience from a real-life IPF cohort from the Czech EMPIRE registry. *Respir Res* 2019;20:16.
9. Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017;72:340-6.
10. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2011;365:1079-87.
11. 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;370:2071-82.
12. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med* 2016;113:74-9.
13. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017;389:1941-52.
14. 간질성폐질환연구회. 간질성폐질환의 새로운 진료지침: 대한결핵및호흡기학회; 2018.
15. Wu W, Qiu L, Wu J, Liu X, Zhang G. Efficacy and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2021;11:e050004.
16. Di Martino E, Provenzani A, Vitulo P, Polidori P. Systematic Review and Meta-analysis of Pirfenidone, Nintedanib, and

- Pamrevlumab for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Pharmacother* 2021;55:723-31.
17. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0136160.
 18. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:356-63.
 19. 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;183:788-824.
 20. Salisbury ML, Wijsenbeek MS. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clin Chest Med* 2021;42:275-85.
 21. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1373-86.
 22. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:Cd006322.
 23. Lei S, Li X, Xie Y, Li J. Clinical evidence for improving exercise tolerance and quality of life with pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2022;36:999-1015.
 24. Lim RK, Humphreys C, Morisset J, Holland AE, Johannson KA. Oxygen in patients with fibrotic interstitial lung disease: an international Delphi survey. *Eur Respir J* 2019;54.
 25. Visca D, Mori L, Tsiopouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:759-70.
 26. Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, Sakamoto K, Kimura T, Kataoka K, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology* 2020;25:1152-9.
 27. Janowiak P, Szymanowska-Narloch A, Siemińska A. IPF Respiratory Symptoms Management - Current Evidence. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:917973.
 28. Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, Richeldi L, Martinez FJ, Kolb M, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: State of the Art for 2023. *Eur Respir J* 2023.
 29. Vigeland CL, Hughes AH, Horton MR. Etiology and treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2017;123:98-104.
 30. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, Horton KM, Polito AJ, Liu MC, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:398-406.
 31. Martinez FJ, Wijsenbeek MS, Raghu G, Flaherty KR, Maher TM, Wuyts WA, et al. Phase 2B Study of Inhaled RVT-1601 for Chronic Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study (SCENIC Trial). *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:1084-92.
 32. van Manen MJG, Birring SS, Vancheri C, Vindigni V, Renzoni E, Russell AM, et al. Effect of pirfenidone on cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;50.
 33. Wakwaya Y, Ramdurai D, Swigris JJ. Managing Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2021;160:1774-82.
 34. Sampson C, Gill BH, Harrison NK, Nelson A, Byrne A. The care needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and their carers (CaNoPy): results of a qualitative study. *BMC Pulm Med* 2015;15:155.
 35. Kalluri M, Claveria F, Ainsley E, Haggag M, Armijo-Olivo S, Richman-Eisenstat J. Beyond Idiopathic Pulmonary Fibrosis Diagnosis: Multidisciplinary Care With an Early Integrated Palliative Approach Is Associated With a Decrease in Acute Care Utilization and Hospital Deaths. *J Pain Symptom Manage* 2018;55:420-6.

36. Rozenberg D, Sitzer N, Porter S, Weiss A, Colman R, Reid WD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review of Disease, Pharmacological, and Nonpharmacological Strategies With a Focus on Symptoms, Function, and Health-Related Quality of Life. *J Pain Symptom Manage* 2020;59:1362-78.

VI. 동반질환

• 요약

다양한 질환들이 IPF와 동반될 수 있으며, 폐암, 폐고혈압, 폐기종, 수면무호흡, 역류성식도염 및 심혈관계 질환이 흔하다. 이는 IPF의 위험 인자인 고령, 흡연 및 남성 등이 위의 다른 질환에서도 공통적인 발생 요인으로 작용할 수 있고, 또한 IPF 질환 자체의 특성인 비정상적인 섬유화 및 저산소증 등에 의해 동반 질환이 유발되는 것으로 설명된다. 폐암, 폐고혈압 및 심혈관계 질환, 특히 허혈성 심질환 등은 IPF의 사망률과 관련이 깊고, 다른 동반 질환들 역시 환자의 호흡곤란을 포함한 삶의 질에 중대한 영향을 끼치므로, 환자 관리시 동반 질환 유무의 확인과 적극적인 치료가 필요하다.

1. 개요

특발성폐섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 환자에서 폐질환, 위장관계 질환, 심뇌혈관 질환, 대사성 질환 및 정신과적 질환 등 다양한 호흡기 또는 비호흡기 동반 질환이 발생할 수 있으나, 진료현장에서 종종 간과되는 경우가 있다. 최근 발표된 IPF 환자 3,580명의 전향적 코호트 연구에 따르면, 91.3%에서 최소 1개 이상의 동반질환이 있고, 37.8%에서는 4개 이상의 동반 질환을 가지고 있었다¹. 이러한 현상은 흡연, 고령 및 남성 등의 요인들이 IPF와 여러 동반질환에서 공통적 위험 인자로 작용하고, 폐암과 같은 질환은 부분적으로 병태생리가 IPF와 동일한 기전을 공유하기 때문으로 설명된다². 동반 질환은 IPF의 증상 악화 및 생존률 감소와 밀접한 관련이 있고, IPF 환자 사망 원인의 30%가량을 차지한다². 특히 폐고혈압, 폐암 및 심혈관계 질환 등이 있는 경우 생존기간이 낮다². 아래는 IPF에서 동반되는 임상적으로 중요한 질환들을 간략히 기술하였다(표 1).

표 1. 특발성폐섬유증에서 흔하게 동반되는 질환

분류	세부 질환
호흡기계 질환	폐암
	폐고혈압
	폐기종 및 만성폐쇄성폐질환
	수면무호흡
	폐혈관색전증 및 정맥색전증
심뇌혈관계 질환	허혈성 심질환
	부정맥
	심부전
	뇌졸중
위장관계-대사성 질환	위식도역류증
	당뇨
	고지혈증
	갑상선 기능저하증
정신 질환	불안
	우울

2. 호흡기계 질환

1) 폐암

IPF은 흡연 등의 중요 인자를 교정하더라도 폐암 발생의 독립적 위험인자로³ 일반인에 비해 8배 이상 폐암 발생률이 높다⁴. 연구에 따라 차이는 있지만, IPF에서 폐암의 유병률은 3-48%로 알려져 있다⁵. 송 등이 보고한 국내 건강보험공단 자료 연구에서는 폐암 유병률이 6.4%, 5년 누적 발생률은 7%였다⁶. IPF 환자에서 폐암이 발생한 경우는 발생하지 않은 경우에 비해 사망률이 5배 이상 높다⁷. 폐암 치료 방법인 수술이나 항암 혹은 방사선 치료 등이 IPF의 악화를 유발할 수 있기 때문이다. 한편, IPF의 치료 약제들인 pirfenidone 및 nintedanib은 항종양 효과가 있다고 알려져 있어⁸⁻¹⁰ 향후 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

2) 폐고혈압

폐고혈압은 경도의 제한성 폐기능 장애를 보이는 IPF 환자의 약 14%, 중증 IPF인 경우는 30-50%까지 동반되는 것으로 알려져 있다¹¹. IPF에서 폐고혈압이 동반되는 경우 3배 이상 높은 사망률을 보이며, 삶의 질 및 운동

능력에도 영향을 미친다². IPF 환자에서 폐기능 상태에 비해 호흡곤란이나 저산소증이 심한 경우, 우심부전 증상 및 징후, 폐확산능의 심한 감소, 혹은 영상 검사상 폐동맥 확장이나 우심실 비대 소견이 있는 경우 폐동맥고혈압 여부를 확인해야 한다. 또한, 수면무호흡이나 폐기종, 폐혈전색전증, 심장 이완기능 장애 등도 동반될 수 있어 이에 대한 평가도 필요하다¹². 원발성 폐동맥고혈압 치료제들인 bosentan, ambrisentan, riociguat, sildenafil 등은 IPF에 동반된 폐고혈압에 효과가 없는 것으로 밝혀졌으나¹³, 최근 흡입 treprostinil은 만성 간질성폐질환에 동반된 폐고혈압 환자에서 대조군에 비해 16주 치료 후 기저치 대비 운동능력 향상을 보여주었다¹⁴.

3) 폐기종 혹은 만성폐쇄성폐질환

IPF에서 폐기종의 동반 빈도는 8-51%로 알려져 있다⁵. 이중 폐상부의 폐기종과 폐하부의 섬유화증이 동반되는 복합 폐섬유기종(combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)은 IPF에서의 그 유병률은 약 30% 정도이다¹². CPFE는 IPF 단독에 비해 폐암 및 폐동맥고혈압이 병발하는 빈도가 높으며⁵, 사망률은 IPF 단독과 차이가 없다고 알려져 있다¹⁵. 현재까지 CPFE에 특화된 치료법은 없으며 산소요법, 호흡재활 등의 일반적 치료와 함께 폐기종 혹은 만성폐쇄성폐질환에 대한 흡입기관지확장제 등을 사용할 수 있다. Nintendanib이 IPF 임상 연구에 포함된 일부 CPFE 환자에서 효과가 있었다는 보고¹⁶가 있어 CPFE에서 항섬유화제의 치료제로서 가능성이 제시되고 있으나¹⁵ 향후 대규모 연구를 통한 확인이 필요하다.

4) 수면무호흡

IPF 환자에서 수면무호흡의 유병률은 해외 연구에서는 59-88%로 상당히 높은 것으로 알려져 있다^{17,18}. 이 등이 최근 보고한 국내 단일 기관에서도 46명의 만성 간질성폐질환 환자를 대상으로 시행한 수면다원검사 결과 수면무호흡은 53.5% 환자에서 확인되었고, 특히 IPF 환자에서는 64.9%의 유병률을 보였다¹⁹. IPF는 폐용적 감소로 인해 상부 기도의 안정성 저하 및 저항을 증가시켜 수면무호흡을 유발하게 되고, 수면무호흡증은 지속되는 간헐적 저산소증을 유발하여 폐섬유화증을 더 악화시킨다²⁰. 따라서, 수면무호흡의 조기 발견과 치료는 IPF의 진행을 억제하는 효과적인 전략이 될 수 있다. 또한 수면무호흡의 야간 저산소증은 폐고혈압 및 심혈관계 질환 특히 허혈성 심질환의 발생 위험도를 증가시키므로 조기 발견 및 관리가 중요하다². 치료로는 지속적 양압환기(continuous positive airway pressure, CPAP)가 효과적으로, Mermigkis 등이 IPF와 중등도 이상의 수면무호흡이 있는 환자에서 1년간 CPAP 치료를 시행한 연구에서 CPAP의 양호한 순응도를 보인 군은 그렇지 않은 군에 비해 유의하게 삶의 질 및 수면의 질이 호전되었을 뿐만 아니라 생존률도 증가함을 보고하였다²¹.

3. 비호흡기계 질환

1) 위식도역류증(Gastroesophageal reflux disease, GERD)

위식도 역류증은 증상 여부와 관계없이 IPF에서 흔하게 발생하는데, 한 연구에서는 약 50% IPF 환자에서 전형적인 역류 증상이 없는 위식도 역류증이 있었다²². 위식도 역류증은 IPF의 발생이나 진행 등 질환 자체와 관련이 있을 뿐 아니라, 만성 기침을 유발하는 흔한 원인이므로 환자 진료시 이에 대한 평가가 필요하다. 과거 위식도 역류 치료가 IPF에 효과가 있다는 보고들이 있었으나, 최근 대규모 연구 및 메타 분석에서는 위식도 역류에 대한 약물 치료 혹은 외과적 수술이 IPF의 진행 혹은 사망률을 낮추지 못하는 것으로 보고되었다²³⁻²⁶. 이를 근거로 미국흉부학회/유럽흉부학회/일본흉부학회/라틴아메리카흉부학회에서 2022년 개정 발표한 관련 가이드라인에서는 IPF 환자에서 호흡기 증상 호전을 위한 위식도 역류에 대한 약물 혹은 외과적 치료는 권장하지 않음을 조건부 권고로 언급하였다²⁷. 하지만 대규모 무작위 임상 연구, 특히 위식도 역류가 객관적 검사로 확인된 IPF 환자에서의 역류 치료 효과에 대한 자료가 부족하여 향후 관련 연구가 필요하다.

2) 심뇌혈관계 질환

고혈압, 부정맥, 심부전, 허혈성 심질환 및 뇌졸중 등 다양한 심뇌혈관계 질환이 IPF 환자에서 흔하게 발생할 수 있는데, Kreuter 등은 IPF 환자의 약 78%에서 심혈관계 질환이 동반됨을 보고하였다²⁸. 여러 심뇌혈관계 질환 중 사망률과 가장 연관이 깊은 질환은 허혈성 심질환으로 핀란드에서 시행된 연구에서는 IPF 환자 117명 사인 중 첫번째는 폐질환 자체의 악화로 67.5%를 차지하였고, 두번째가 허혈성 심질환으로 14.8% 환자의 사망 원인이었다²⁹. IPF에서 허혈성 심질환은 일반인뿐만 아니라 만성폐쇄성폐질환 환자보다도 그 빈도가 높다고 알려져 있다³⁰. 이에 대해 고령 및 흡연 등의 위험인자 이외에 IPF 질환 자체에 의한 영향, 즉 심한 손상과 섬유화 치유 과정, 장기간의 저산소증 등이 혈액응고를 촉진시켜 심혈관계 질환을 유발할 가능성이 제시되었다⁵. IPF 환자에서 동반된 심뇌혈관계 질환의 치료는 일반인에서의 치료와 동일하다.

3) 불안 및 우울

IPF의 만성, 난치성 질환의 특성, 호흡곤란 경험 및 이로 인한 활동 제약 등은 불안 및 우울증을 유발하고, 이러한 증상은 호흡곤란을 악화시키는 요인으로 작용할 수 있다. IPF 환자에서 불안 및 우울의 동반 비율은 일반적으로 각각 30-50%, 20-30% 가량으로 적지 않지만¹¹, Glaspole 등에 따르면 환자의 25% 정도만 치료받고 있었다³¹. 이 등이 조사한 국내 IPF 환자 112명에서 불안 및 우울의 빈도는 각각 21.4%, 25.9였다³². 불안이나 우울증은 특발성 폐질환 환자의 생존률 감소나 폐기능 악화를 유발하지 않지만, 삶의 질을 심각히 저해하는 것으로 알

려져 있어^{31,32} 적극적인 진단 및 치료가 필요하다. 항불안 및 항우울제 등의 약물 치료, 인지행동 치료(Cognitive behavior therapy), 호흡재활 및 교육 등이 질환 조절에 도움이 되며, 불면증이 동반된 경우 증상이 악화될 수 있어 이 또한 관리가 필요하다³³.



참고문헌

1. Jovanovic DM, Šterclová M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Müller V, Hájková M, et al. Comorbidity burden and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the EMPIRE registry study. *Respir Res* 2022;23:135.
2. Caminati A, Lonati C, Cassandro R, Elia D, Pelosi G, Torre O, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev* 2019;28.
3. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2017;55:94-103.
4. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5-8.
5. Torrisi SE, Vancheri A, Pavone M, Sambataro G, Palmucci S, Vancheri C. Comorbidities of IPF: How do they impact on prognosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2018;53:6-11.
6. Song MJ, Kim SY, Park MS, Kang MJ, Lee SH, Park SC. A nationwide population-based study of incidence and mortality of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep* 2021;11:2596.
7. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015;147:157-64.
8. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143-55.
9. Mediavilla-Varela M, Boateng K, Noyes D, Antonia SJ. The anti-fibrotic agent pirfenidone synergizes with cisplatin in killing tumor cells and cancer-associated fibroblasts. *BMC Cancer* 2016;16:176.
10. Miura Y, Saito T, Tanaka T, Takoi H, Yatagai Y, Inomata M, et al. Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone. *Respir Investig* 2018;56:72-9.
11. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113-30.
12. Millan-Billi P, Serra C, Alonso Leon A, Castillo D. Comorbidities, Complications and Non-Pharmacologic Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci (Basel)* 2018;6.
13. Waxman AB, Elia D, Adir Y, Humbert M, Harari S. Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2022;31.
14. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2021;384:325-34.
15. Cottin V, Selman M, Inoue Y, Wong AW, Corte TJ, Flaherty KR, et al. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:e7-e41.
16. Cottin V, Azuma A, Raghu G, Stansen W, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al. Therapeutic effects of nintedanib are not influenced by emphysema in the INPULSIS trials. *Eur Respir J* 2019;53.

17. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136:772-8.
18. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, Schiza S, Amfilochiou A, Polychronopoulos V, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath* 2010;14:387-90.
19. Lee JH, Park CS, Song JW. Obstructive sleep apnea in patients with interstitial lung disease: Prevalence and predictive factors. *PLoS One* 2020;15:e0239963.
20. Mermigkis C, Bouloukaki I, Schiza SE. Sleep as a New Target for Improving Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2017;152:1327-38.
21. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath* 2015;19:385-91.
22. 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;27:136-42.
23. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, Flaherty KR, Meyer K, Noth I, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:707-14.
24. Dutta P, Funston W, Mossop H, Ryan V, Jones R, Forbes R, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled pilot trial of omeprazole in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2019;74:346-53.
25. Tran T, Assayag D, Ernst P, Suissa S. Effectiveness of Proton Pump Inhibitors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Population-Based Cohort Study. *Chest* 2021;159:673-82.
26. Khor YH, Bissell B, Ghazipura M, Herman D, Hon SM, Hossain T, et al. Antacid Medication and Antireflux Surgery in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:833-44.
27. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:e18-e47.
28. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwylter J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One* 2016;11:e0151425.
29. Kärkkäinen M, Nurmi H, Kettunen HP, Selander T, Purokivi M, Kaarteenaho R. Underlying and immediate causes of death in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2018;18:69.
30. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2010;104:1035-41.
31. Gaspole IN, Watson AL, Allan H, Chapman S, Cooper WA, Corte TJ, et al. Determinants and outcomes of prolonged anxiety and depression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;50.
32. Lee YJ, Choi SM, Lee YJ, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, et al. Clinical impact of depression and anxiety in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2017;12:e0184300.
33. Rozenberg D, Sitzer N, Porter S, Weiss A, Colman R, Reid WD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review of Disease, Pharmacological, and Nonpharmacological Strategies With a Focus on Symptoms, Function, and Health-Related Quality of Life. *J Pain Symptom Manage* 2020;59:1362-78.

VII. 예후와 예후인자

• 요약

특발성폐섬유증은 진단 이후 약 3년의 평균 수명을 보이는 매우 예후가 나쁜 질병이다. 특발성폐섬유증의 사망률과 관련되어 있는 개개 변수들에 대한 연구 결과가 있으나 단독 변수만으로 예후를 정확하게 예측할 수가 없다. 특발성폐섬유증의 급성악화, 폐기능 저하(FVC, DLCO), 동반질환, 흡연, 체중 감소, 호흡곤란 진행, 기침 빈도의 증가, 높은 산소 요구량, 생물학적 지표(KL-6 등) 등이 특발성폐섬유증에서 예후를 예측하는데 도움이 된다고 알려져 있다. 좀 더 정확한 예측을 위해 임상-영상-생리(Clinical-radiologic-physiologic, CRP) 점수 체계, 복합 생리 지표(composite physiologic index, CPI), 위험표준화 도구(risk stratification Score, ROSE) GAP calculator, 성별, 나이, 6분 보행검사시 저산소증의 정도 변수를 포함한 GAP- 6등이 사용되고 있다.

각 환자에서 이후의 임상 경과와 예후를 예측할 수 있는 초기 임상적 악화 속도를 폐기능검사 결과(폐활량 및 폐확산능)를 이용하여 평가하며, 진단 당시 및 진단 이후 6개월과 12개월째 시행한다. 환자의 임상양상이 급격하게 악화되는 경우 검사를 보다 짧은 간격으로 반복 한다. 그러나 특발성폐섬유증의 예후는 예측이 매우 어려워, 진단 당시 환자와 섬세한 태도로 예후에 대하여 상담해야 하며, 환자의 질병 중증도와 평균 예측 수명, 질병의 다양한 경과와 생존 기간의 범위, 선택 가능한 치료 방법에 대한 정보를 제공해야 한다.

1. 서론

특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)은 진단 이후 약 3년의 평균 수명을 보이는 매우 예후가 나쁜 질병으로¹, 대부분의 사망 원인은 호흡부전의 진행 등 질환 자체에 기인한다. 그러나, 질병의 자연 경과 는 매우 광범위하고 다양하여, 개별 환자에 있어서의 질병 경과를 예측하기 어렵다.

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.

IPF 환자에서 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 잘 알려져 있지 않다. 연간 5-10%에서 급성악화를 경험한다는 보고가 있는데², 이러한 급성악화는 IPF 환자의 입원과 사망의 가장 중요한 원인이다³. 461명의 환자를 후향 분석한 국내 보고에서는⁴, 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, IPF 환자들이 연간 강제폐활량(forced vital capacity, FVC)의 감소가 평균 0.16-0.28L에 달하는 것으로 보고하였다⁵. 이와 같은 질병 예후 예측의 불명확성으로 인해 IPF의 예후를 예측하는 데 유용한 질병 특성을 확인하기 위한 다수의 연구들이 진행되었다. 이러한 특성들은 진단 당시 측정이 쉽고 개별 환자에서 진행 속도를 정확히 예측할 수 있어야 한다. 그러나, 기저 상태의 측정 만으로는 질병진행을 예상하는데 충분하지 않을 수 있으므로, 폐기능, 운동 부하 검사 및 흉부 CT 등, IPF의 주요 변수들의 변화 정도가 질병진행의 예측인자로서 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 한다⁶.

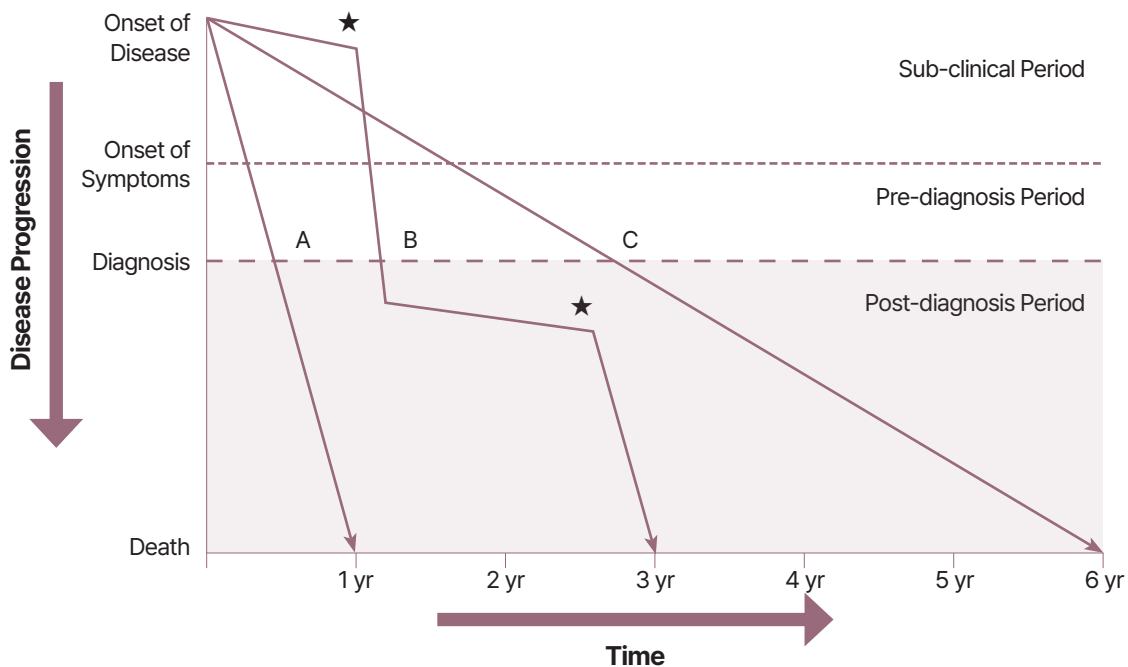


그림 1. 특발성폐섬유증에서 잠재적 임상경과의 도식도(Adapted from reference 1)

2. 예후 예측 지표 및 예후 예측 모델

1) 임상적 예후 예측 지표

(1) 동반질환(폐동맥고혈압, 폐암, 폐기종)

다수의 동반질환들이 IPF 환자에서 나쁜 예후와 관련된 것으로 알려져 있으며, 대표적으로 폐동맥고혈압⁷, 동반하는 폐기종⁸ 등이 있으나 폐기종의 경우 연구마다 다른 결과를 보인다. 위식도역류질환(GERD)은 IPF 환자에서 최고 87%까지 동반되며 만성적인 GERD에 의한 미세흡인이 반복적인 폐손상을 유발함으로써, IPF의 악화에 기여할 수 있다⁹.

(2) 연령(고령)

여러 연구에서 고령인 경우 더 나쁜 예후를 보임을 보고하였으나 일부 연구에서는 50세 미만의 환자에서도 고령 환자와 비슷한 나쁜 예후를 보고하였다¹⁰.

(3) 성별(남성)

IPF 사망에 대한 성별의 영향에 대해서는 다양한 보고가 있으나^{3,11}, 215명의 IPF 환자를 대상으로 한 연구에서는 여성의 경우 연령, 흡연력, 폐확산능 등을 모두 보정한 이후에도 남성에 비해 생존기간이 현저하게 길었다¹².

(4) 흡연

흡연은 IPF 환자의 사망률 증가 및 감소 모두와 관련되어 있다^{3,11}.

(5) 낮은 체질량지수 및 체중감소

낮은 체질량지수는 불량한 영양 상태를 반영하며, 기초 에너지 소모 증가의 지표가 될 수 있는데, 이는 사망률과 유의한 상관관계를 보인다¹². 또한 최근에는 1년동안 심각한 체중감소(기존 체중의 5%이상 감소)는 사망률과 통계적으로 유의한 상관 관계를 보인다는 국내 데이터가 있었다¹³.

(6) 호흡곤란 정도

기저 호흡곤란 정도 및 시간에 따른 호흡곤란 진행은 사망률과 관련이 있는 것으로 보인다¹⁴.

(7) 기침

기침은 진행된 IPF 환자에서 더 빈번하게 나타나는 경향이 있다. 시간당 평균 기침으로 측정된 기침 빈도 증

가는 운동능력의 감소, 그리고 혈중 KL-6의 증가와 상관관계가 있는 것으로 나타난다¹⁵.

(8) 산소치료(높은 산소요구량)

폐활량 및 6분 보행거리와는 무관하게 IPF 환자에서 안정시 산소포화도 96% 이상을 유지하기 위해 산소요구량이 높은 경우 사망률이 더 높았다¹⁶.

(9) 기저 폐기능(낮은 FVC, DLCO) 및 폐기능변화(6-12개월 FVC 10% 이상 감소, DLCO 감소, 산소분압차 증가)

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, DLCO)이다¹⁷. 폐기능의 변화는 기저 폐기능보다 우월한 예측력을 보인다. 6개월 혹은 12개월 쯤의 FVC 감소는 사망을 신뢰성 있게 예측하였다¹⁸. FVC의 절대값의 변화보다는 상대적인 변화를 이용한 연구에서, FVC가 10% 이상 감소하는 경우 예측적인 정확도가 가장 높다고 보고된 바 있다¹⁹. DLCO의 감소 또한 사망률 증가와 관련이 있으며, 12개월째 $[P(A-a)O_2]$ 감소 >15 mmHg의 경우 역시 사망률 증가와 관련이 있는 것으로 보인다²⁰.

(10) 6분 보행거리

기저 6분 보행거리 및 6분 보행거리의 변화는 사망률을 예측할 수 있으며, 한 연구에서는 기저 6분 보행거리 50 m가 독립적인 사망의 예측인자라고 보고하였다. 그러나 실제 임상적 의미에서 6분 보행거리의 예후인자로서의 가치는 표준화의 한계로 인해 제한적이다²¹.

(11) 급성악화

IPF의 급성악화는 높은 사망률과 연관되어 있음이 알려졌다²².

2) 영상의학적, 병리학적 및 혈청 예측인자

흉부 HRCT에서 관찰되는 섬유화 및 벌집모양(honeycombing)의 정도, 폐실질 이상 증가, 조직병리학적 예측인자로서 섬유모세포병소(fibroblastic foci)의 증가는 사망률과 관계있는 것으로 보인다²³.

IPF에서 질병의 진행률, 약물의 효과, 폐이식 시행에 대한 평가를 위해 S100A12, SPA or D, KL-6, CCL18, MMP7, YKL40, Anti-HSP70 IgG, CXCL13, periostin, fibulin-1, collagen degradation products, CA 19-9, CA 125 등의 생물학적 지표가 도움이 될 수 있다²⁴.

가장 잘 알려진 인자 중 하나는 Krebs von den Lungen-6 (KL-6)로 KL-6의 상승은 나쁜 예후와 관련이 있다는 것이 알려져 있다²⁵.

3) 복합적 위험 지표(risk indices)

IPF의 질병진행과 사망은 질환자체의 고도의 변동성으로 인해 예측하기 어렵지만, 다수의 위험 관련지표들이 개발되었다.

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 생리학적 변수[P] [FVC와 DLCO])가 개발되었으며 임상진료 시 사망을 예측할 수 있는 주요 변수를 포함한 GAP calculator가 개발되어 사용되고 있다^{26,27}. GAP 예측모델은 초기 개발 이후 독립된 개발 대상 환자군(development cohort) 및 검증대상 환자군(validation cohort)에서 실제사망률의 예측 정도에 대해 검증되었으며, 국내에서도 실제 환자군의 사망 예측 능력(GAP score >3인 경우 나쁜 예후)에 대해 연구된 바 있다⁵. 최근 국내에서는 기존의 GAP score 를 보완한 성별, 나이, 6분 보행검사시 저산소증의 정도의 변수를 포함한 새로운 예측 모델(GAP-6)를 제시하여 사망률과 연관있음을 보고하였다²⁸.

각 환자에서 이후의 임상경과와 예후를 예측할 수 있는 초기 임상적 악화 속도를 폐기능검사 결과(폐활량검사 및 폐확산능검사)를 이용하여 평가한다. 진단 당시 및 진단 이후 6개월과 12개월째 시행한다. 환자의 임상양상이 급격하게 악화되는 경우 검사를 보다 짧은 간격으로 반복 한다.

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.



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;157:199-203.
2. 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;183:788-824.
3. DANIELS CE, YI ES, RYU JH. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008;32:170-4.
4. 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;37:356-63.
5. 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;147:430-7.
6. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. London: Royal College of Physicians (UK). Copyright © 2013, National Clinical Guideline Centre.; 2013. p.
7. PATEL NM, LEDERER DJ, BORCZUK AC, KAWUT SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*

2007;132:998-1006.

8. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;136:10-5.
9. 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;27:136-42.
10. Nadrous HF, Myers JL, Decker PA, Ryu JH. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo Clin Proc* 2005;80:37-40.
11. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431-40.
12. 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;31:1183-8.
13. Lee JK, Chung C, Kim J, Cho HS, Kim HC. Clinical impact of weight loss on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2023;13:5774.
14. 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;36:1067-72.
15. Ryerson CJ, Abbritti M, Ley B, Elicker BM, Jones KD, Collard HR. Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2011;16:969-75.
16. 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;39:359-65.
17. 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;168:538-42.
18. 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;174:803-9.
19. 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;67:407-11.
20. 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;35:830-6.
21. 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;43:1421-9.
22. 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;83:28-35.
23. 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;199:982-9.
24. Anna Stainer, 2 Paola Faverio,1,2 Sara Busnelli,2 Martina Catalano,1 Matteo Della Zoppa,3 Almerico Marruchella,2 Alberto Pesci,1,2 and Fabrizio Luppi1,2,* . Molecular Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: State of the Art and Future Directions. *Int J Mol Sci* 2021;Jun:6255.
25. Zhang T, Shen P, Duan C, Gao L. KL-6 as an Immunological Biomarker Predicts the Severity, Progression, Acute Exacerbation, and Poor Outcomes of Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2021;12:745233.
26. 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;40:101-9.

27. 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;156:684-91.
28. Lee JH, Jang JH, Jang HJ, Kim SY, Chung MP, Yoo H, et al. New prognostic scoring system for mortality in idiopathic pulmonary fibrosis by modifying the gender, age, and physiology model with desaturation during the six-minute walk test. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1052129.

VIII. 급성악화

• 요약

특발성폐섬유증 환자의 약 1/4에서 경과 중 갑자기 임상경과의 악화 및 폐기능의 급속한 저하를 갖는 급성악화를 경험하고 있다. 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) 가슴 컴퓨터단층촬영에서 통상형 간질성폐렴양상(usual interstitial pneumonia, UIP pattern)을 보이면서 간유리 음영이나 경화가 양폐에 새롭게 관찰되며, 4) 이러한 이상소견이 심부전이나 수액과 다로 충분히 설명되지 않는 경우 진단된다. 주로 진행된 환자에게서 드물지 않게 발생하는 치명적 합병증으로 산소 치료 등 보존적 치료와 고용량의 스테로이드 치료가 시행되나 아직 효과가 입증된 치료는 없으며 예후는 불량하다.

• 권고사항

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에게 급성악화 예방을 위해 항섬유제(pirfenidone 혹은 nintedanib)를 투여할 수 있다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 8/8

1. 급성악화(acute exacerbation)의 정의

특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 환자의 자연경과는 진단 후 폐기능이 감소하여 결국 호흡부전으로 사망하지만, 그 경과가 일정하지 않고 매우 다양하다¹. 환자 개인별로 임상경과는 아주 다양

표 1 급성악화의 정의 및 진단기준(2016년 개정)

정의	새로운 양측성 폐침윤을 동반한 급성, 중증의 호흡 악화
진단 기준	<ul style="list-style-type: none"> • 과거 혹은 급성악화 시점에 진단된 IPF • 급성 진행, 전형적으로는 30일 이내 • 가슴 컴퓨터단층촬영에서 기존의 통상성간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)에 합당한 소견에 더하여 새롭게 발생한 양측성 간유리음영(ground glass opacification)과/또는 경화(consolidation)의 발생 • 심부전이나 수액과다(fluid overload)로 악화가 완전 설명되지 않음

하여 안정적이거나 느린 진행을 보이기도 하지만 일부의 환자에서 임상경과와 폐기능이 일시적으로 급성감소를 하는 급성 상태악화(acute worsening)를 경험하는데 이를 ‘급성악화(acute exacerbations)’라 한다. 따라서 IPF 환자에서 새로운 양측성 폐침윤을 동반한 급성, 중증의 호흡 악화를 급성악화(acute exacerbation)로 정의한다. 급성악화를 명확히 표현하기 위하여 2007년 처음 급성악화에 대한 정의와 진단기준이 제안되었다. 당시의 진단기준 중 하나는 악화를 일으킬 만한 다른 원인이 배제될 때를 진단 근거로 삼았다. 2016년 급성악화에 대한 개념이 개정되면서 심부전은 제외되어야 기준에 합당하지만 감염여부는 진단기준에서 제외하였다. 아래 표는 2016년 제안된 급성악화의 기준이다². 임상적으로 IPF의 급성 악화 정의를 충족하는 것으로 판단되지만 컴퓨터단층촬영 자료가 누락되어 4가지 진단 기준을 모두 충족하지 못하는 경우를 급성악화의증(suspected acute exacerbations)이라고 한다.

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 발생률

한 메타연구에 의하면 급성악화의 연간 발생률은 약 4% 정도로 알려져 있다⁴. 그러나 대상환자의 중증도, 급성악화의 포함범위, 연구설계의 차이에 의해 여러 보고에서 다양하게 나타나는데 급성악화의증까지 포함하면 급성악화의 연간 발생률은 20%까지도 보고되었다². 아시아 환자에서의 3년 발생율은 20% 이상으로 알려져 있다^{5,6}. 결과적으로 유병기간 중 전체 환자의 약 1/4에서 급성악화를 경험하고 있다. 최근 국내 환자를 대상으로 한 연구에서는 1년 발생률은 6.72%, 3년 발생률은 16.6%로 보고되었다⁷.

항섬유화제(pirfenidone 혹은 nintedanib) 치료를 받는 IPF 환자를 분석한 결과에 의하면 항섬유화제 투여를 받지 않는 환자에 비해 약 40% 정도 급성악화를 낮추고 발생시기도 늦추는 것으로 보고하였다⁸.

3. 급성악화의 위험인자 및 원인

급성악화의 위험인자는 잘 알려져 있지 않으나, 몇몇 연구에서 진단 시 폐기능(강제폐활량, 폐확산능, 총폐용량), 호흡곤란의 중증도(mMRC ≥ 2), 흉부 CT상 질병범위(fibrosis extent), 6개월간 강제폐활량의 감소량 등이 급성악화와 관련 있는 것으로 보고하여^{5,9}, 질병이 진행할수록, 진행속도가 빠를수록 호발하는 것으로 생각된다. 다른 연구에서 기저 심혈관질환, GAP (Gender-Age-Physiology) stage, 기관지세척에서 호산구 증가가 급성악화의 위험인자로도 보고되었고¹⁰, 혈액표지자로는 KL-6가 급성악화를 예측하는 인자로도 보고된 바 있다¹¹.

또한 IPF 환자에서 기관지내시경, 기관지폐포세척술, 흉강경을 이용한 폐조직검사, 폐암을 동반한 환자에서의 폐절제술 후 발생위험이 증가하는 것 보고되었다^{2,5}.

급성악화의 원인으로 몇몇 연구들을 통해 급성 폐손상을 특징으로 하는 기저 질환의 악화일 가능성이 제시되었고^{12,13}, 일부 환자에서는 바이러스 감염, 흡인, 대기오염이 발생에 기여할 가능성이 있다^{2,14,15}. 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 확인되었다¹⁵.

4. 급성악화의 임상양상

급성악화의 임상양상은 비특이적으로 최근 한달 내 호흡곤란의 악화가 주된 증상이며 기침은 흔히 동반한다. 한 보고에 의하면 증상악화 개시로부터 입원까지의 평균 기간은 13일이었다¹⁶. 일부 환자에서는 발열, 독감양 증상, 객담증가를 동반한다. 신체진찰에서 폐기저부의 양측성 수포음이 들린다. 혈액검사상 C-reactive protein의 상승, 평소보다 심해진 저산소혈증, 기관지폐포세척액 검사상 호중구증가 소견을 보일 수 있다. 흉부 방사선 검사상 양폐의 미만성 폐침윤, 폐조직검사상 미만폐포손상(diffuse alveolar damage)이나 다수의 섬유모세포병소(fibroblastic foci)나 기질화폐렴(organizing pneumonia)을 보인다.

5. 급성악화의 진단

급성악화의 진단은 전술한 바와 같이 2016년 개정된 급성악화 정의에 의하여² IPF 환자에서 새로운 양측성 폐침윤을 동반한 급성, 중증의 호흡 악화로 정의에 합당한지를 살펴보아 진단을 한다. 이전 진단기준에서는 감염이나 흡인 등 급성 폐손상을 유발할 수 있는 원인을 배제한 경우(특발성)만을 급성악화로 보았는데, 이번 개정판

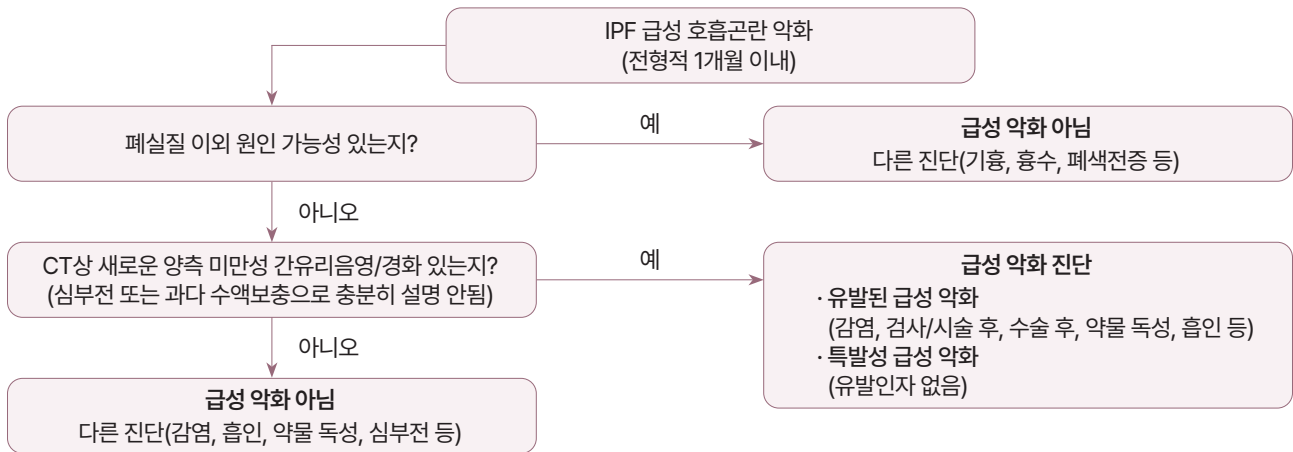


그림 1. IPF 환자에서 호흡곤란의 급성악화에 대한 접근

에서는 양측성 폐침윤을 보이는 경우 폐부종으로 인한 경우를 제외하고는 원인에 상관없이 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 1). 또한 이전에는 [한달 이내의 호흡곤란의 발생이나 악화]로 발생기간을 제한하였으나, 이번 개정판에서는 [전형적으로 한달 이내]로 표현을 완화하여 급성악화로 의심되나 기간문제로 분류되지 못한 경우들을 포함하도록 하였다.

급성악화를 진단하는 특이 검사는 없으나, 진단검사로 가슴 X선 및 가슴 컴퓨터단층촬영, 필요시 다른 감별질환(폐색전증, 감염, 심부전 등)을 배제하기 위한 검사(예, pro-BNP, d-dimer, troponin, and test for infection)가 필요하다. 기관지내시경은 저산소증이 심하지 않은 경우 시도해 볼 수 있다. 진단을 위한 폐생검은 추천되지 않는다¹.

6. 급성악화의 예방 및 치료

급성악화를 예방하는 알려진 방법은 없다. 다만 nintedanib 또는 pirfenidone 투여가 급성악화를 예방한다는 가능성이 제기되었다^{8,17}. 특히 전술한 바와 같이 메타분석에서 항섬유화제 치료가 급성악화의 발생을 약 40% 정도 낮춘다는 보고(항섬유화제 사용군의 급성악화 relative risk 0.63, 95% CI 0.53-0.76)가 있어서 이에 대한 근거가 더 제시되리라 기대된다⁸. 2023년 개정된 지침서에서는 항섬유화제 투여의 급성악화 예방효과에 대한 PICO 분석을 체계적인 문헌 고찰과 메타분석으로 시행하였다. PICO분석 결과 항섬유화제 투여가 급성악화를 40% 정도 유의하게 감소(항섬유화제 사용군의 급성악화 relative risk 0.60, 95% CI 0.53-0.76)시키는 결과를 얻었다. PICO의 문헌 고찰 및 항섬유화제 투여에 따른 급성악화 예방에 대한 구체적인 임상시험 결과는 부록에 제시하였다.

일부 환자에서 대기오염노출억제, 예방접종, 위식도역류 치료가 예방에 도움이 될 가능성이 있다고 보고하였다¹⁸. 그러나 위식도역류 치료는 급성악화를 예방할 수 없어서 권고되지 않는다¹.

급성악화의 치료에 대한 현재까지의 보고는 주로 증례보고나 후향적 코호트 분석연구로 근거가 매우 부족하여 적절한 치료는 아직 정립되지 않았다. 호흡곤란이나 저산소증에 대한 산소투여와 같은 보존적 처치가 일반적으로 시행되고 있다. 그러나 기관삽관 및 인공호흡기 치료는 예후가 불량하여 제한적으로 치료가 가능한 폐손상의 유발원인이 있는 경우나 폐이식을 고려하는 경우 외에 추천되지 않는다.

2011년과 2016년에 발표된 IPF의 진단 및 치료에 대한 국제 권고안에서는 급성악화 치료의 근간은 급성 폐손상에 대한 지지요법으로, 약물치료에 대한 근거는 부족하나 고용량의 스테로이드 요법을 우선적으로 시도해 보도록 하였다¹. 스테로이드의 용량과 기간에 대해서는 정해진 기준은 없으나 methylprednisolone을 하루 500-1,000 mg을 3일간 투여하고 이후 천천히 감량하는 방식을 가장 많이 사용하고 있다¹⁹.

Cyclosporin A나 warfarin같은 면역억제제나 항응고제 사용을 시도한 경우도 있었으나 warfarin은 IPF환자의 사망률을 증가시키는 것으로 확인되었다²⁰. 권고안에는 나와있지 않으나, 일부 보고에서 cyclophosphamide, tacrolimus와 같은 면역억제제^{21,22} polymyxin B immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion의 조기시행이 도움이 되었다고 보고 하였는데²³, 전향적 연구를 통한 확인이 필요하다.

7. 급성악화의 예후

급성악화는 환자의 예후에 치명적인 영향을 주는데, 전체 IPF 사망원인의 약 40%를 차지하는 가장 주요한 사망의 원인이다⁴. 급성악화 발생 후 병원 내 사망률은 약 50%이며 중앙 생존기간은 3-4개월로 보고되었다².



참고문헌

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2022;205:e18-e47.
2. 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. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2016;194:265-75.
3. Park IN, Kim DS, Shiin TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007;132:214-20.
4. Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. Respir Med 2014;108:376-87.

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;37:356-63.
6. Isshiki T, Sakamoto S, Yamasaki A, Shimizu H, Miyoshi S, Nakamura Y, et al. Incidence of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in patients receiving antifibrotic agents: Real-world experience. *Respiratory Medicine* 2021;187.
7. Yoo JW, Kim J, Song JW. Impact of the revised definition on incidence and outcomes of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Scientific Reports* 2022;12.
8. Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2021;160:1751-63.
9. Qiu MH, Chen YQ, Ye Q. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Respiratory Journal* 2018;12:1084-92.
10. Kakugawa T, Sakamoto N, Sato S, Yura H, Harada T, Nakashima S, et al. Risk factors for an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research* 2016;17.
11. Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, Hattori N, Hirohashi N, Tanigawa K, et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2014;108:1031-9.
12. Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, Richards TJ, Zhang YZ, Dhir R, et al. Gene Expression Profiles of Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009;180:167-75.
13. 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 Molecular Physiology* 2010;299:L3-L7.
14. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, Chen E, Lee JS, Song JW, et al. Viral Infection in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;183:1698-702.
15. 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. *European Respiratory Journal* 2014;43:1124-31.
16. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *European Respiratory Journal* 2006;27:143-50.
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;370:2071-82.
18. 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. *Lancet Respiratory Medicine* 2013;1:369-76.
19. Polke M, Kondoh Y, Wijssenbeek M, Cottin V, Walsh SLF, Collard HR, et al. Management of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Specialised and Non-specialised ILD Centres Around the World. *Frontiers in Medicine* 2021;8.
20. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;186:88-95.
21. 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. *European Respiratory Journal* 2005;25:528-33.
22. 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* 2011;50:189-95.
23. Oishi K, Azuma A, Abe S, Murata Y, Sakamoto K, Mimura Y, et al. Improved Prognostic Prediction by Combination of Early Initiation of Polymyxin B Hemoperfusion with Modified Gender-Age-Physiology Index in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Blood Purification* 2022;51:485-91.

IX. 폐이식

• 요약

성공적인 폐이식을 위해서는 적절한 수혜자를 선별해야 하며, 전문 이식센터로의 전원 및 이식 환자의 등록이 필요하다. 폐이식 후 장기 생존을 위해서 합병증 관리가 매우 중요하다.

1. 폐이식 개요

폐이식은 고도의 기술과 시설 및 전문적인 노력이 꾸준히 필요하다. 폐이식에서 좋은 결과를 위해서는 적절한 수혜자를 고르는 것이 특히 중요하다.

폐이식의 가장 흔한 적응증은 간질성폐질환(ILD), 진행성 만성폐쇄성폐질환(COPD), 낭포성섬유증(CF), 알파-1 항트립신 결핍으로 인한 폐기종, 폐동맥고혈압(PAH)이다¹. 이 질환들이 전세계적으로 폐이식 수혜자의 약 85%를 차지한다. 나머지 15%는 다양한 말기 폐질환으로 구성되어 있다. 국내에서는 IPF가 50% 정도를 차지하고 이식 후 폐쇄세기관지염(post-transplant bronchiolitis obliterans)이 6%, 기관지확장증이 5% 정도이다. 만성폐쇄성폐질환은 외국과 달리 1% 정도로 낮다².

2. 폐이식이 필요한 환자 조건

약물이나 다른 치료법으로 치료할 수 없는 말기 폐질환 환자에 대해서 일반적으로 이식을 고려한다. 일상 생활에서 증상이 나타나며 기대 수명이 2년 이내인 경우^{3,4}, 또한 폐 이외의 다른 장기에 문제가 없는 경우가 이상적이다.

1) 수혜자 선택²³

- 의학적 치료가 효과가 없거나 불가능한 상태로 진행된 폐질환
- 이식을 하지 않으면 폐질환으로 사망할 위험이 50% 이상인 경우
- 폐이식 후 최소 5년 생존 가능성이 80% 이상인 경우

2) 금기와 불량한 예후와 관련된 요인

(1) 절대 금기 사항⁵

- 환자가 이식에 대한 의지가 없을 때
- 암으로 인한 재발 또는 사망 위험이 높은 경우
- 사구체 여과율 $<40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- 30일 이내의 급성관상동맥증후군 또는 심근경색(산소요구량 증가에 의한 허혈 제외)
- 30일 이내 뇌졸중
- 문맥 고혈압 또는 간부전을 동반한 간경변증
- 급성 간부전
- 크레아티닌이 상승하거나 투석 중이고 회복 가능성이 낮은 급성 신부전
- 패혈성 쇼크
- 활동성 폐외 감염 또는 파종성 감염
- 활동성 결핵
- 바이러스가 검출되는 HIV 감염
- 이식 후 재활 가능성이 낮은 상태(예: 보행 불가)
- 진행성 인지장애
- 의료진의 지시에 따르지 않는 경우
- 금연을 하지 못하거나 기타 의존성 약물 복용자
- 이식 후에 심각하고 조절되지 않는 의학적 상태로 생존을 제한할 것으로 예상되는 경우

(2) 상대적 금기⁵

- 나이 >70세
- 이식 시 관상동맥 우회술이 필요한 중증 관상동맥질환
- 좌심실 박출률 감소 <40%
- 중대한 뇌혈관 질환
- 심한 식도 운동 장애
- 출혈 체질, 혈전성향증 또는 심각한 골수 기능 장애를 포함한 치료 불가능한 혈액 장애
- 체질량지수(body mass index, BMI) > 35 kg/m² 또는 BMI < 16 kg/m²
- 이식 후 재활에도 회복 가능성이 낮은 상태
- 정신과적, 심리적 또는 인지 장애로 수술 후 의사의 지시를 따를 수 없는 경우
- 지원 시스템 또는 간병 계획이 없는 경우
- 교육에도 불구하고 질병 및 이식에 대한 이해 부족
- 마이코박테리움 농양 감염, Lomentospora prolificans 감염, *Burkholderia cenocepacia* 또는 *gladioli* 감염
- B형 또는 C형 간염 감염 바이러스가 검출되거나 간 섬유증이 있는 경우
- 이식 후 제한을 유발할 것으로 예상되는 흉벽 또는 척추 기형, 이전 흉부 수술력, 이전 흉막 유착술
- 초기 폐이식 후 1년 미만에 재이식
- 만성 이식 반응으로 재이식

3) 이식 센터 의뢰시기

폐섬유증 환자의 개별 상황 및 이식센터의 기준에 따라 이식 센터 의뢰의 시기는 달라질 수 있다.

이식 센터에 의뢰한다고 해서 환자가 이식 목록에 올라야 하는 것은 아니며, 평가 후 환자, 환자 가족 및 이식 전문의가 함께 환자를 이식 목록에 올릴지를 결정한다.

국제심폐이식학회(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISLT)가 정한 이식 평가를 위한 이식센터 의뢰 기준⁵

- ① IPF가 진단(폐기능에 관계없이)된 경우와 비특이성간질성폐렴(NSIP)이 조직학적으로 진단된 경우
- ② 간질성폐질환에서 강제 폐활량(FVC)이 예측치의 80% 미만 또는 폐확산능(DL_{CO})이 예측치의 40% 미만
- ③ 결체조직질환, 사르코이드증 또는 폐 랑게르한스세포조직구증(pulmonary Langerhans cell histiocytosis) 과 연관된 간질성폐질환이 있으면서 뉴욕 심장 협회(NYHA) 기능 등급 III 또는 IV (즉, 최소한의 운동 혹은 안정된 상태에서 심각한 제한이 있는 증상) 또는 급속히 진행되는 호흡부전
- ④ 안정 상태 또는 일상생활에서 산소가 필요한 경우

- ⑤ 폐동맥고혈압(PAH)이 동반된 경우
- ⑥ 만성폐쇄성폐질환으로 금연에도 불구하고 BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity) 점수가 5-6점 또는 FEV₁이 예측치의 25% 미만
- ⑦ 낭포성섬유증(cystic fibrosis)

4) 잠재적인 폐이식 후보자 평가

폐이식 후보에 대한 평가는 환자의 병력, 신체 검사, 혈액검사(일반혈액검사, 다수의 바이러스 감염 검사), 영상 및 기능 검사(흉부 CT와 폐환기관류스캔, 우심도자술을 포함한 심장검사, 골다공증, 암선별검사, 역류성식도염 및 위장관 운동관련 검사), 예방접종 및 심리사회적 상태에 대한 포괄적인 평가를 수반하는 복잡한 과정이다. 평가는 일반적으로 폐이식 센터의 폐이식 전문의, 이식 외과의사, 간호사, 사회복지사 및 기타 전문가를 포함한 다학제 팀에 의해 수행된다. 검사는 환자의 나이와 병력, 특정 이식 센터의 프로토콜에 따라 다소 차이가 있을 수 있다.

미국의 경우 이식 프로그램에서 지원자가 승인되면 폐할당점수(Lung Allocation Score, LAS)를 계산한다. LAS는 대기자 명단에 있는 후보자의 순위를 결정하는 데 사용된다.

국내에서는 폐 할당 시스템은 주로 응급도를 기준으로 하며, 지역, 혈액형, 대기 시간, 이전 기증 이력, 연령에 따라 추가 점수가 부여된다⁶. 이식 후보자는 긴급성에 따라 0-4로 분류되는데, 낮은 점수는 높은 우선 순위를 부여 받는다.

- ① 상태 0은 호흡 부전으로 인해 기계환기 또는 체외막산소요법(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)를 사용하는 입원 환자에 해당한다.
- ② 상태 1은 다음 중 1개 이상의 경우이다. 대기공기 하 산소 분압(PaO₂) <55 mmHg; 평균 폐동맥압 >65 mmHg 또는 평균 우심방 압력 >15 mmHg; 심장 지수(cardiac index) <2 L/min/m²; 이산화탄소 분압(PaCO₂) ≥80 mmHg; 또는 고유량 비강 캐놀라(유량 30 L/min 이상, 흡기산소분율 ≥0.6)로 2주 이상 입원한 경우.
- ③ 상태 2는 다음 중 하나 이상으로 정의한다. 1초간 강제 호기량(FEV₁) <25%; PaO₂ <60 mmHg, 대기공기에서 측정시; 10-15 mmHg의 평균 우심방 혈압; 55-65 mmHg의 평균 폐동맥압; 심장 지수 <2-2.5 L/min/m²; PaCO₂이 80 mmHg 이상; 또는 폐확산능이 예측치의 30% 미만인 경우
- ④ 상태 3은 다음 중 하나 이상이 존재하는 것으로 정의된다. 단일 폐이식에 대한 요구 사항; 폐기종, 폐고혈압 또는 미만성 간질성폐질환; FEV₁ <30%; 또는 호흡 부전으로 3회 이상 입원.
- ⑤ 상태 4는 위에 해당하지 않는 모든 환자

3. 폐이식의 합병증

폐이식은 상당한 위험과 잠재적인 합병증이 동반될 수 있는 복잡하고도 난이도가 높은 절차이다. 폐이식의 일반적인 합병증 중 일부는 다음과 같다.

(1) 이식 폐기능 장애(primary graft dysfunction): 이식된 폐가 이식 후 제대로 기능하지 않을 때 발생하는 심각한 합병증이며, 허혈-재관류 손상, 감염 및 거부반응을 포함한 여러 요인에 의해 유발될 수 있다.

(2) 감염: 폐이식 수혜자는 면역 체계가 약해지고 면역억제제를 사용하기 때문에 감염이 발생할 위험이 증가한다. 공여자로부터 감염이 될 수도 있다. 감염에는 세균, 진균 및 바이러스 감염이 모두 포함된다.

(3) 거부반응: 거부반응은 급성 또는 만성으로 올 수 있으며, 평생 면역억제 치료가 필요하다.

(4) 폐쇄세기관지염증후군(bronchiolitis, obliterans syndrome, BOS): 이식된 폐의 작은 기도에 손상과 염증으로 폐기능이 저하되는 심각한 합병증이다. 이식 실패율을 증가시키고 생존률을 감소시킨다.

(5) 면역억제제 부작용 등으로 심혈관 합병증(고혈압, 심부전 및 관상 동맥 질환 등), 신독성, 전해질 불균형, 그리고 발작(seizure), 뇌병증(encephalopathy) 및 뇌졸중(stroke)을 포함한 신경학적 합병증이 발생할 위험이 증가한다.

(6) 면역억제제를 사용하면 피부암과 림프종을 포함한 특정 유형의 암 발병 위험이 높아질 수 있다.

4. 폐이식의 생존률

폐이식 후 생존율은 수술 기술, 면역억제 약물 및 이식 후 관리의 발전으로 지속적으로 향상되고 있다. 장기 생존율은 기저 폐질환, 환자의 연령 및 전반적인 건강 상태, 기타 의학적 상태를 포함한 여러 요인에 따라 달라진다.

ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) 보고에 따르면 폐이식 후 전체 생존율은 1년에 약 79%, 5년에 63%, 10년에 44%이다. 그러나 생존율은 폐질환에 따라 다른데, 예를 들어, IPF에 대한 5년 생존율은 약 50%인 반면, 낭포성섬유증에 대한 5년 생존율은 약 70%이다.

한국에서의 폐이식 수술은 1987년에 처음 시행되었으며⁷, 이후 30년 이상의 기간 동안 많은 경험을 쌓아왔다. 단일 기관의 자료이긴 하나 국내 폐이식의 1년 생존률은 약 75.5% 정도이고, 5년 생존률은 약 61.8%로 우수한 편이다⁸.



참고문헌

1. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr., et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant* 2021;40:1060-72.
2. Jeong YH, Kim DK, Choi S. Current status of lung transplantation in Korea. *Curr Chall Thorac Surg* 2022;4:1-6.
3. Nathan SD. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005;127:1006-16.
4. Tuppin MP, Paratz JD, Chang AT, Seale HE, Walsh JR, Kermeeen FD, et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:729-34.
5. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2021;40:1349-79.
6. Yeo HJ, Kim DH, Kim YS, Jeon D, Cho WH. Performance Changes Following the Revision of Organ Allocation System of Lung Transplant: Analysis of Korean Network for Organ Sharing Data. *J Korean Med Sci* 2021;36:e79.
7. Kim HK, Lee DY, Paik HC, Mun DS, Bae KM, Han JY, et al. 폐섬유증 환자에서의 폐이식. *대한이식학회지* 1999;13:165-9.
8. Jo KW, Hong SB, Kim DK, Jung SH, Kim HR, Choi SH, et al. Long-Term Outcomes of Adult Lung Transplantation Recipients: A Single-Center Experience in South Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:348-56.

3 결체조직질환 연관 간질성폐질환 —

- I. 분류 및 특징
- II. 진단
- III. 치료
- IV. 급성 악화

ILD 진료지침
2023 1차 개정

I. 분류 및 특징

• 요약

결체조직질환(CTD)이란 자가항체가 전신을 순환하면서 여러 장기에 손상을 끼치고, 이로 인해 다양한 증상과 징후가 발생하는 질환으로, 이때 과도한 면역반응이 폐 손상을 유발하여 폐가 섬유화되는 간질성폐질환(ILD)을 결체조직질환 연관 간질성폐질환(CTD-ILD)이라 한다. CTD-ILD는 특발성 간질성 폐렴(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, 이 중 SSc에서 ILD의 동반이 가장 흔하다. 증상, 폐기능 저하 및 흉부 HRCT 상 ILD소견을 보이면서 CTD 각각의 특징적인 진단기준을 만족시키는 경우 CTD-ILD로 진단할 수 있다. CTD-ILD는 유병률이 낮고, 전신경화증에서의 소수의 연구들을 제외하고는 대규모의 무작위 대조군 연구가 없기 때문에 치료 방법이 잘 정립되어 있지 않다. CTD-ILD가 급성으로 발현하거나 진행하여 증상이 발생하는 경우에는 통상적으로 스테로이드 및 면역억제제로 치료를 고려한다.

1. 서론

결체조직질환(connective tissue disease, CTD)이란 자가항체가 전신을 순환하면서 여러 장기에 손상을 끼치고, 이로 인해 다양한 증상과 징후가 발생하는 질환을 의미하며, 이 중에서 자가항체에 의한 과도한 면역반응이 폐손상을 유발하여, 폐가 섬유화되는 간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD)을 결체조직질환 연관 간질성폐질환(connective tissue disease related interstitial lung disease, CTD-ILD)이라 한다.

앞서 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)의 진단에서 기술되었듯이, ILD가 의심되

는 환자의 진단 과정에서 가장 먼저 확인할 것은 바로 ILD를 유발하는 원인이 존재하는지 여부이다. 이러한 ILD를 유발하는 알려진 원인 중 가장 우선 고려되어야 하는 것 중의 하나가 바로 CTD이다. CTD 환자에서 ILD가 진단되거나, ILD 환자에서 CTD가 진단되면 모두 CTD-ILD라고 할 수 있다. CTD-ILD는 원인을 모르는 IIP와 치료 약제 선택, 환자 관리 및 예후가 다르므로 ILD환자에서 CTD가 동반되었는지 확인하는 것이 매우 중요하다. CTD-ILD 환자 중 일부는 ILD가 CTD의 첫 증상 발현이거나, 또는 ILD 진단 이후에 CTD가 진단되는 경우가 있기 때문에, 기존에 CTD를 진단받지 않은 환자에서도 이를 시사하는 임상 증상, 자가항체 검사 및 흉부영상소견을 검토하여 CTD 동반 유무를 철저히 조사해야 한다. 임상 증상이나 혈청학적으로 의심이 되나 특정 CTD-ILD로 진단하기 어려운 경우에는 자가면역양상간질성폐렴(interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF)으로 분류하고 있다.

1) 결체조직질환 연관 간질성폐질환(CTD-ILD)의 분류 및 특징

CTD-ILD는 연관된 CTD의 종류에 따라 발생 빈도 및 임상양상이 다를 수 있다. 대표적으로, 류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA), 전신경화증(systemic sclerosis, SSc), 쇼그렌증후군(Sjögren's syndrome), 혼합결체조직질환(mixed connective tissue disease, MCTD), 특발성 염증근육병증(idiopathic inflammatory myopathies, IIM), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE) 연관 간질성폐질환으로 분류하고 있고, 최근 IPAF가 추가되었다.

(1) 류마티스관절염 연관 간질성폐질환 (RA-ILD)

- ILD는 RA 연관 폐질환 중 가장 흔한 형태이다.
- 병리학적으로 가장 흔한 형태는 UIP 형태이다
- 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 19-60%로 연구마다 차이가 있는데, 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 ILD 진단에 높은 민감도를 보였다⁶.

RA는 여성에 흔하나, RA-ILD는 남성에서 더 흔한 것으로 알려져 있다^{7,8}. 일반적으로 40-50대에서 발병하고, 나이와 흡연이 ILD 발생의 위험인자로 보고된다⁹⁻¹¹. 류마티스인자(rheumatoid factor, RF)와 anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) 역시 ILD 발생과 연관이 깊은 것으로 알려진다¹²⁻¹⁴. 영상 및 병리적으로 가장 흔한 RA-ILD 소견은 통상 간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP) (24-79%)이며 그 다음은 비특이간

질성폐렴(non-specific interstitial pneumonia, NSIP)이다¹⁵.

(2) 전신경화증 연관 간질성폐질환(SSc-ILD)

- SSc에서 폐침범은 흔하고, RA에서보다 더 흔하게 나타난다.
- 가장 흔한 흉부 HRCT 및 병리소견은 NSIP 형태이다.
- 가장 흔히 발견되는 자가항체는 anti-Scl-70이다.

전신경화증(SSc)은 질환 자체의 발생빈도는 RA보다 낮지만 폐 침범은 RA보다 더 흔하다. SSc 환자에서 ILD에 의한 폐기능 이상 빈도는 70%정도까지 나타나며¹ HRCT로 스크리닝 했을 때 50-70%의 유병률을 보인다¹⁶. SSc-ILD의 진단을 위해서는 흉부 HRCT, 폐기능검사(pulmonary function test, PFT) 및 6분도보검사(6-minute walk test, 6MWT) 시행이 필수적이며 가장 흔한 흉부 HRCT 소견은 비특이간질성폐렴(NSIP) 형태이다¹⁷. 일반적으로 피부 이외 장기를 침범하는 광범위전신경화증(diffuse SSc)에서 ILD가 흔하고, 자가항체 프로파일(profile)이 폐침범과 연관이 있는 것으로 알려졌다¹⁸⁻²⁰. Diffuse SSc 환자에서 가장 흔히 발견되는 자가항체는 항 국소이성화효소(topoisomerase) I 항체(anti-scl-70)이다. 이 항체가 양성인 환자의 85%에서 ILD가 발생하며, 이 항체의 농도와 ILD의 중증도 및 활성도가 관련이 있다고 보고하였다^{21,22}.

SSc-ILD의 병리소견 중 가장 흔한 양상은 섬유성비특이간질폐렴(fibrotic NSIP) 형태이며, 10% 미만에서 세포성 비특이간질폐렴(cellular NSIP)으로 나타난다. UIP 양상인 경우에 심한 섬유화와 섬유모세포증식병소원(fibroblastic foci) 같은 특발성폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)의 전형적인 특징이 30% 미만에서 보였다²³⁻²⁵.

SSc-ILD 환자의 경우 초기 3-4년간 ILD의 진행위험성이 가장 크기 때문에(45-55%) 정기적인 PFT를 통해 폐기능 감소 여부를 확인해야 한다. 일부 환자는 급격하게 폐기능이 악화되기도 한다. SSc-ILD 환자 중 1) ILD 첫 진단 당시 흉부 HRCT 상 ILD의 침범 범위가 20%를 넘거나 PFT에서 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC)이 정상 예측치의 70% 미만인 경우, 2) 추적 중 폐확산능(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO)이 15% 또는 FVC가 10% 이상 감소한 경우에는 고위험군으로 간주하여 치료를 고려할 수 있다^{6,26}.

SSc-ILD는 폐동맥고혈압(pulmonary arterial hypertension, PAH)과 함께 전신경화증 환자의 주요 사망원인이다²⁷. SSc에 ILD와 PAH가 동반 합병된 경우가 PAH 단독으로 합병된 경우보다 사망의 위험이 5배 정도 높다고 알려져 있다²⁸.

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

- 쇼그렌증후군 연관 ILD의 병리소견 중 가장 흔한 것은 NSIP이다.

전체 쇼그렌증후군 환자의 9-24%에서 폐침범이 발생하며, 증상이 없는 쇼그렌증후군 환자의 약 75%에서 PFT, 기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage, BAL) 및 흉부 HRCT의 이상 소견이 확인된다^{29,32}. 일반적으로 쇼그렌증후군에서도 폐침범은 RA나 SLE의 경우처럼 질환의 말기에 흔하나, 첫 임상 증상으로는 잘 나타나지 않는다³³. HRCT에서 폐 중, 하엽을 주로 침범하며 fibrotic NSIP, 간유리음영(ground glass opacity, GGO) 및 기관지확장증을 보이며 많은 경우 UIP와 NSIP 양상이 중복되기도 한다³⁴.

쇼그렌증후군은 폐의 간질뿐만 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 경우에 비해 4배 이상 증가하는 것으로 알려져 있다²⁹.

가장 흔한 병리학적 소견은 NSIP이며, 전체의 28-61%를 차지하고, 이외에 림프구간질성폐렴(lymphocytic interstitial pneumonia, LIP)이 17%를 차지하는 것으로 보고되었다^{35,36}.

(4) 혼합결체조직질환 연관 간질성폐질환(MCTD-ILD)

MCTD는 SLE 유사, SSc 유사, 다발근육염(polymyositis, PM) 유사 증상이 겹치면서 항 U1 RNP 항체가 양성인 자가면역질환을 일컫는다. 그러나 항 U1 RNP 항체가 양성이라도, SLE, SSc, PM중 어느 하나의 진단기준에 부합하는 경우는 MCTD로 진단할 수 없다³⁷. SLE, SSc, PM중 두개 이상의 진단 기준에 부합하는 경우는 중복지증후군(overlap syndrome)으로 분류하며 폐고혈압과 더불어 MCTD의 나쁜 예후 인자로 간주된다³⁸. 폐침범은 상당히 흔한 편으로 약 47-78%의 환자에서 발견된다^{39,40}. 흉부 CT상 흔한 소견은 양측 폐 하엽에서의 NSIP 양상 및 GGO이다³⁸. 문헌에 따르면 MCTD 환자에서 심한 ILD가 약 19% 정도에서 발생하고, 이는 항 Ro-52 항체와 연관이 있으며, 질환의 이환 기간이나 흡연력과는 관계가 없었다^{41,42}.

(5) 특발성 염증근육병증 연관 간질성폐질환(IIM-ILD)

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

IIM는 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 진행되는 형태까지 경과가 다양하다^{43,44}. IIM에서 ILD 유

병율은 20-78%로 다양하고, 대체적으로 ILD가 합병된 경우 합병증과 사망률이 증가한다⁴⁵⁻⁴⁸. IIM-ILD는 다른 CTD와 비교하여 전신질환이 나타나기 전에 ILD가 가장 먼저 나타나는 경우가 많다⁴⁹⁻⁵². 따라서 PM/DM진단 당시 ILD동반 여부에 대한 확인이 필요하다⁵³. Anti-ARS 항체는 대략 50% PM/DM-ILD 환자에서 발견된다^{53,54}. Anti-MDA5 항체는 DM/CADM 환자에서 발견된다⁵⁵. 수술적 절제 생검 상 NSIP가 50-70%, UIP소견이 10-20%에 이른다^{56,57}.

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^{51,58,59}.

(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^{43,60,61}. SLE의 이환 기간이 길수록(10년이상) ILD의 발생 위험이 증가한다고 알려져 있으며⁶², 레이노현상, 항 U1 RNP 항체가 양성, 손발가락경화증, 손톱주름모세혈관이상(nailfold capillary loops), 및 고령 등의 인자들이 ILD와 높은 연관성을 보인다^{63,64}.

(7) 자가면역양상간질성폐렴(IPAF)

특발성간질성폐렴 중에 자가항체 검사나 임상 양상에서 CTD를 시사하는 소견이 있으나 CTD-ILD 진단 기준을 부합하지 않는 경우, 자가면역 양상 간질성폐렴(interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF)으로 분류할 수 있다⁶⁵. CTD 진단 기준에도 부합하지 않으나, 임상적, 혈청학적, 형태학적 기준 중 적어도 두 가지를 만족하면 IPAF로 진단한다. 하지만 이러한 IPAF 진단은 치료를 위한 기준으로 활용되고 있지는 않다.



참고문헌

1. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1283-9.
2. Fewins HE, McGowan I, Whitehouse GH, Williams J, Mallya R. High definition computed tomography in rheumatoid arthritis associated pulmonary disease. *British journal of rheumatology.* 1991;30(3):214-6.
3. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid

- arthritis. American journal of respiratory and critical care medicine. 1997;156(2 Pt 1):528-35.
4. McDonagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. British journal of rheumatology. 1994;33(2):118-22.
 5. Cortet B, Perez T, Roux N, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B, et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 1997;56(10):596-600.
 6. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. Chest. 2014;146(2):422-36.
 7. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. BioMed research international. 2013;2013.
 8. de Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. 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? Chronic respiratory disease. 2011;8(1):53-82.
 9. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2010;62(6):1583-91.
 10. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Respirology (Carlton, Vic). 2014;19(4):493-500.
 11. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. Arthritis Rheum. 1996;39(10):1711-9.
 12. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz K, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2011;38(6):979-82.
 13. Luukkainen R, Saltyshev M, Pakkasela R, Nordqvist E, Huhtala H, Hakala M. Relationship of rheumatoid factor to lung diffusion capacity in smoking and non-smoking patients with rheumatoid arthritis. Scandinavian journal of rheumatology. 1995;24(2):119-20.
 14. Tuomi T, Heliovaara M, Palosuo T, Aho K. Smoking, lung function, and rheumatoid factors. Annals of the rheumatic diseases. 1990;49(10):753-6.
 15. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, 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):1676-82.
 16. Steele M, Zayed R, Davidson B, Stretch N, Nadeau L, Fleisher W, et al. Referral Patterns and Training Needs in Psychiatry among Primary Care Physicians in Canadian Rural/Remote Areas. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012;21(2):111-23.
 17. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, 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):560-7.
 18. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Annals of the rheumatic diseases. 2007;66(6):754-63.
 19. Zhang XJ, Bonner A, Hudson M, Baron M, Pope J. Association of gastroesophageal factors and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. The Journal of rheumatology. 2013;40(6):850-8.
 20. Wells AU, Margaritopoulos GA, Antoniou KM, Denton C. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2014;35(2):213-21.

21. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, Myers A, duBois RM, Black CM. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet (London, England)*. 1991;338(8768):661-2.
22. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA, Jr., Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1363-73.
23. 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.
24. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2013;22(127):6-19.
25. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(12):1581-6.
26. Moore OA, Goh N, Corte T, Rouse H, Hennessy O, Thakkar V, 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):155-60.
27. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(7):940-4.
28. *Pulmonary manifestations of rheumatic diseases: a comprehensive guide*. 1st ed. Springer. 2014.
29. Palm O, Garen T, Berge Enger T, Jensen JL, Lund MB, Aalokken TM, 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):173-9.
30. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine*. 2008;87(4):210-9.
31. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, Turker S, Erbasan F, Avci AB, et al. Lung involvement in patients with primary Sjogren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatology international*. 2010;30(10):1317-24.
32. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjogren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *Journal of thoracic imaging*. 2001;16(4):282-9.
33. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Clinics in chest medicine*. 1998;19(4):687-99, viii.
34. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Fukuda Y, Yanagawa N, et al. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary Sjogren's syndrome: a retrospective analysis of 33 pathologically-proven cases. *PLoS One*. 2013;8(9):e73774.
35. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest*. 2006;130(5):1489-95.
36. Sirianni FE, Milaninezhad A, Chu FS, Walker DC. Alteration of fibroblast architecture and loss of Basal lamina apertures in human emphysematous lung. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(6):632-8.
37. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, Kameda H, Muro Y, Fujio K, et al. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):29-33.
38. Kondoh Y, Makino S, Ogura T, Suda T, Tomioka H, Amano H, et al. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respir Investig*. 2021;59(6):709-40.
39. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic

- disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *The American journal of medicine*. 1972;52(2):148-59.
40. Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M, et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun*. 2014;48-49:46-9.
 41. Gunnarsson R, Aalokken TM, Molberg O, Lund MB, Mynarek GK, Lexberg AS, et al. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(12):1966-72.
 42. Gunnarsson R, El-Hage F, Aalokken TM, Reisetser S, Lund MB, Garen T, et al. Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(1):103-8.
 43. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(3):297-301.
 44. Lee CS, Chen TL, Tzen CY, Lin FJ, Peng MJ, Wu CL, et al. Idiopathic inflammatory myopathy with diffuse alveolar damage. *Clin Rheumatol*. 2002;21(5):391-6.
 45. Chen IJ, Jan Wu YJ, Lin CW, Fan KW, Luo SF, Ho HH, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(6):639-46.
 46. Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H, Nakazono T, Satoh T, Fukuno Y, et al. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(2):260-9.
 47. Yu KH, Wu YJ, Kuo CF, See LC, Shen YM, Chang HC, et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clin Rheumatol*. 2011;30(12):1595-601.
 48. Ji SY, Zeng FQ, Guo Q, Tan GZ, Tang HF, Luo YJ, 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):517-22.
 49. Matsushita T, Hasegawa M, Fujimoto M, Hamaguchi Y, Komura K, Hirano T, et al. Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(5):1012-8.
 50. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, Imura Y, Fujita Y, Kawabata D, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006;39(3):233-41.
 51. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: Difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008;63(1):53-9.
 52. Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, Inui N, 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):e94775.
 53. Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Johkoh T, Sumikawa H, Murakami A, et al. Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 2016;121:91-9.
 54. Nakashima R, Hosono Y, Mimori T. Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease. *Lupus*. 2016;25(8):925-33.
 55. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1571-6.
 56. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, Enomoto N, Ide K, Toyoshima M, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(1):58-

- 64.
57. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Hashimoto D, Nakamura Y, et al. Prognostic factors for myositis-associated interstitial lung disease. *PLoS One*. 2014;9(6):e98824.
 58. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):100-9.
 59. Doyle TJ, Dellaripa PF. Pulmonary Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest*. 2017.
 60. Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2014;35(2):249-54.
 61. Chua F, Highton AM, Colebatch AN, O'Reilly K, Grubnic S, Vlahos I, et al. Idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease: ethnicity differences and lung function trends in a British cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1870-6.
 62. Eisenberg H, Dubois EL, Sherwin RP, Balchum OJ. Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1973;79(1):37-45.
 63. ter Borg EJ, Groen H, Horst G, Limburg PC, Wouda AA, Kallenberg CG. Clinical associations of antiribonucleoprotein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20(3):164-73.
 64. Ward MM, Polisson RP. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989;32(10):1226-32.
 65. 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. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-87.

II. 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.
- CTD의 첫 번째 임상양상이 ILD인 경우가 있으므로, 이전에 CTD를 진단받지 않은 ILD 환자의 경우에도 CTD 동반여부에 대한 철저한 평가가 필요하다.
- ILD가 의심되는 모든 환자에서 CTD 양상이 없어도 antinuclear antibody (ANA), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), 및 rheumatoid factor (RF) 검사를 시행할 것을 권고한다.
- 새롭게 진단된 ILD환자가 원인 미상이고 IPF가 의심되면 MDD를 시행할 것을 권고한다

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 있다¹⁻⁶.

2) CTD로 진단받은 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^{7,8}.

특별한 과거력이 없는 환자가 급격하게 호흡곤란이 진행하고, 흉부 HRCT에서 점차 진행되는 간유리 음영이 관찰되면서 호흡부전에까지 이르는 경우 CTD-ILD 일 가능성을 고려하여야 하며, 특히 근육효소(e.g. creatine phosphokinase, aldolase)들이 증가한 경우 IIM을 기저질환으로 의심해 보아야 한다⁸. 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 양성되면서 이러한 증상, 증후가 있으면 CTD의 가능성이 높다. 예를 들어 레이노현상, 안구 및 구강 건조증, 근력저하 증상은 특이도가 낮은 편이나 기계공 손(Mechanic's hands)(그림 1), Gottron's papule (그림 2)이 있다면 진단의 특이도가 높아 기저질환으로 피부근육염이 존재할 가능성이 높다⁹. 이러한 CTD를 의심할 만한 전신 증상이나 증후들이 50세 이하의 여성에서 나타나면 류마티스 질환의 동반여부에 대한 평가가 필요하다¹⁰⁻¹³.

표 1. ILD환자에서 기저 CTD진단을 위한 핵심 증상들¹⁴

장기	확인해야 할 징후들(manifestations)
말초 순환	레이노현상(Raynaud's phenomenon)
피부	손발가락경화증(sclerodactyly) (그림 3)
	손발가락궤양(digital ulcerations) 혹은 scars (그림 4 A, B)
	혈관확장증(telangiectasia) (그림 5)
	Gottron's sign
	눈가 주위의 홍반(rash)
	목, 흉부 상부, 어깨 부위의 홍반(Heliotrope rash) (그림 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. Mechanic's hand, cracking and fissuring along the sides of the digits and palm.



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



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



그림 4. Digital ulceration, an ulceration on the tip of finger (A) in patient with SLE, (B) in patients with SSc.



그림 5. Telangiectasias, multiple dilated facial small vessels.



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

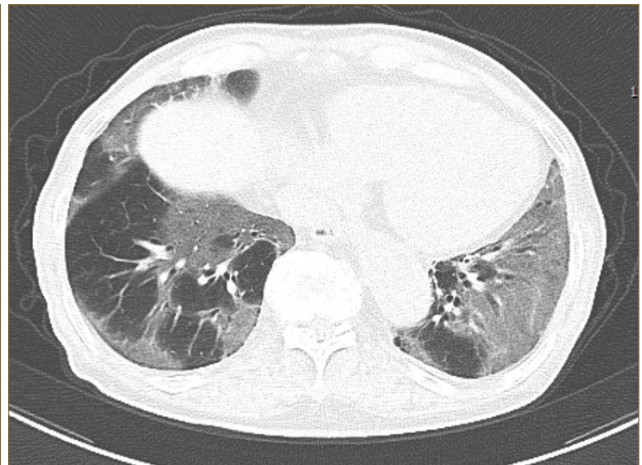
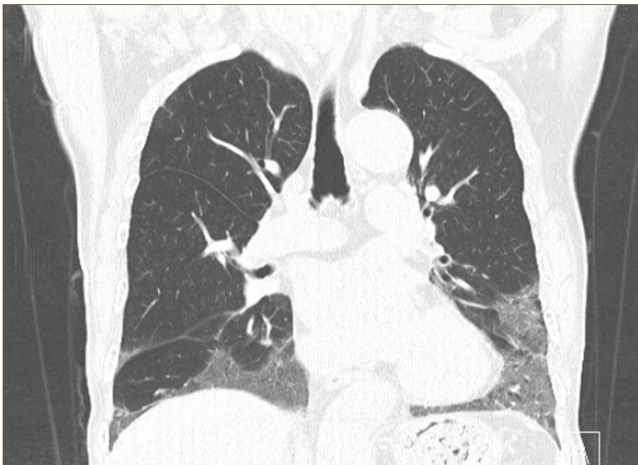


그림 7. Radiologic pattern of NSIP in a patient with systemic sclerosis. HRCT images show bilateral basal predominant ground-glass opacity.

2. 영상소견 (흉부 HRCT 소견)

- 영상소견으로 CTD-ILD 와 IIP를 구분할 수는 없다.
- IIP의 경우 UIP 형태가 가장 흔하지만, CTD-ILD는 NSIP나 OP 형태로 자주 나타나므로 UIP 형태가 아닌 경우 기저 CTD의 존재 여부를 확인해야 한다

영상 소견으로 IIP와 CTD-ILD를 감별할 수는 없다. CTD-ILD의 영상학적 소견은 NSIP와 UIP가 주요한 형태이며, 기질화폐렴(organizing pneumonia, OP), 박리간질성폐렴(desquamative interstitial pneumonia, DIP), 혹은 미만폐포손상(diffuse alveolar damage, DAD) 소견이 관찰될 수 있고 드물게 LIP 양상이 나타나기도 한다

(그림 7-9)¹⁵. IIP는 UIP 형태로 나타나는 경우가 가장 많으므로, 영상소견에서 전형적인 UIP가 아닌 경우에는 기저 질환으로 CTD가능성을 자세히 조사하여야 한다¹. CT상에서 CTD와 관련되었음을 시사하는 징후로는 과잉 벌집 모양 징후(exuberant honeycombing sign, 폐의 섬유화 부분중 70% 이상이 벌집모양을 차지)와, straight-edge 징후(폐의 하부에서 정상폐와 섬유화 부위가 명확하게 수평적으로 구분됨)가 있다¹⁶. RA-ILD에서 UIP 형태의 영상소견을 보이는 경우 NSIP 형태로 나타날 때보다 예후가 불량하다고 알려져 있다¹. 이외에도 영상검사에서 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)¹⁷. 폐기종과 폐섬유증이 동반된 경우 (combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)는 CTD보다는 흡연력이 있는 IIP일 가능성이 높으나,

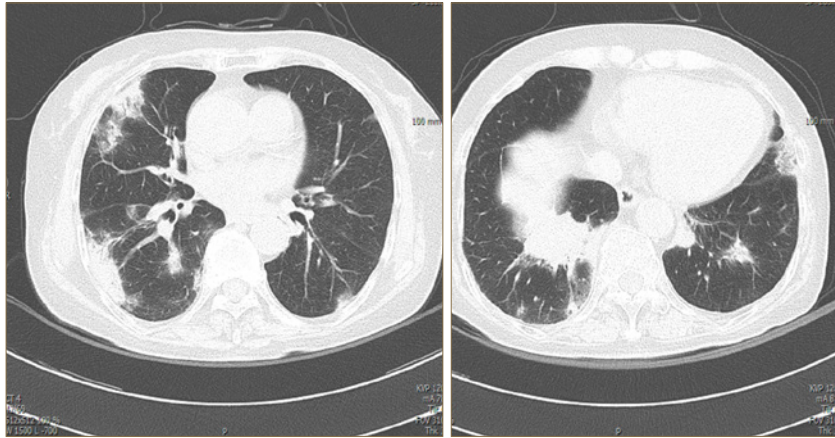


그림 3. Radiologic pattern of organizing pneumonia in a patient with dermatomyositis. HRCT images show multiple peripheral patch consolidations.

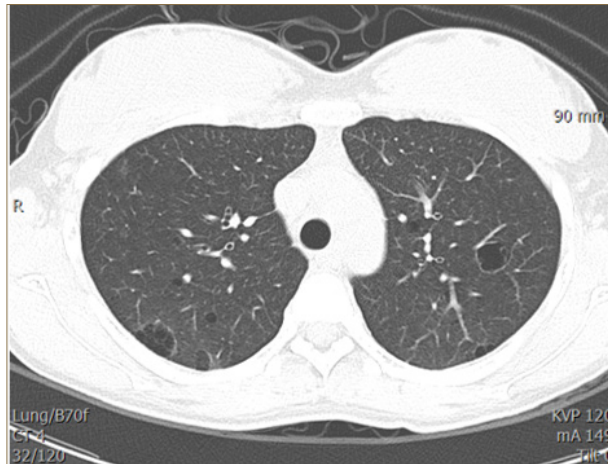


그림 9. Radiologic pattern of lymphocytic interstitial pneumonia in a patient with Sjogren's syndrome. HRCT image shows multifocal variable-sized, thin-walled, cystic lesions on both lungs.

RA에서도 나타날 수 있다¹⁸.

영상학적으로 나타날 수 있는 ILD 형태의 빈도는 각 CTD 별로 다르다. RA의 경우 UIP의 형태가 가장 흔한 것으로 알려져 있고(50-60%) 기타 NSIP나 OP, DIP의 형태로도 나타날 수도 있다¹⁵. SSc에서는 NSIP 형태가 가장 흔하고(80-90%), UIP 도 10-20%에서 나타날 수 있다. MCTD의 경우 NSIP 형태가 가장 흔하고, PM 및 DM에서는 NSIP, OP, UIP, DAD의 형태로 나타날 수 있는 것으로 보고된다⁸.

3. 조직검사

- CTD-ILD 진단을 위해 반드시 외과적 폐생검이 필요한지에 대해서는 논란이 있다.
- 병리소견만으로 CTD-ILD와 IIP를 구분하기는 어렵다.
- CTD-ILD의 병리소견으로 NSIP의 비율이 높으므로, 병리소견 상 NSIP로 진단된 경우 기저 CTD의 유무를 확인해야 한다.
- 병리소견 상 UIP 형태지만 섬유소원(fibroblastic foci)이 비교적 적고, 벌집모양섬유화(honeycombing)가 덜 심한 경우 그리고 종자중심(germinal center), 림프구증식(lymphoid hyperplasia) 및 광범위한 plasmatic infiltration이 동반된 경우에는 CTD-ILD의 가능성이 높다.

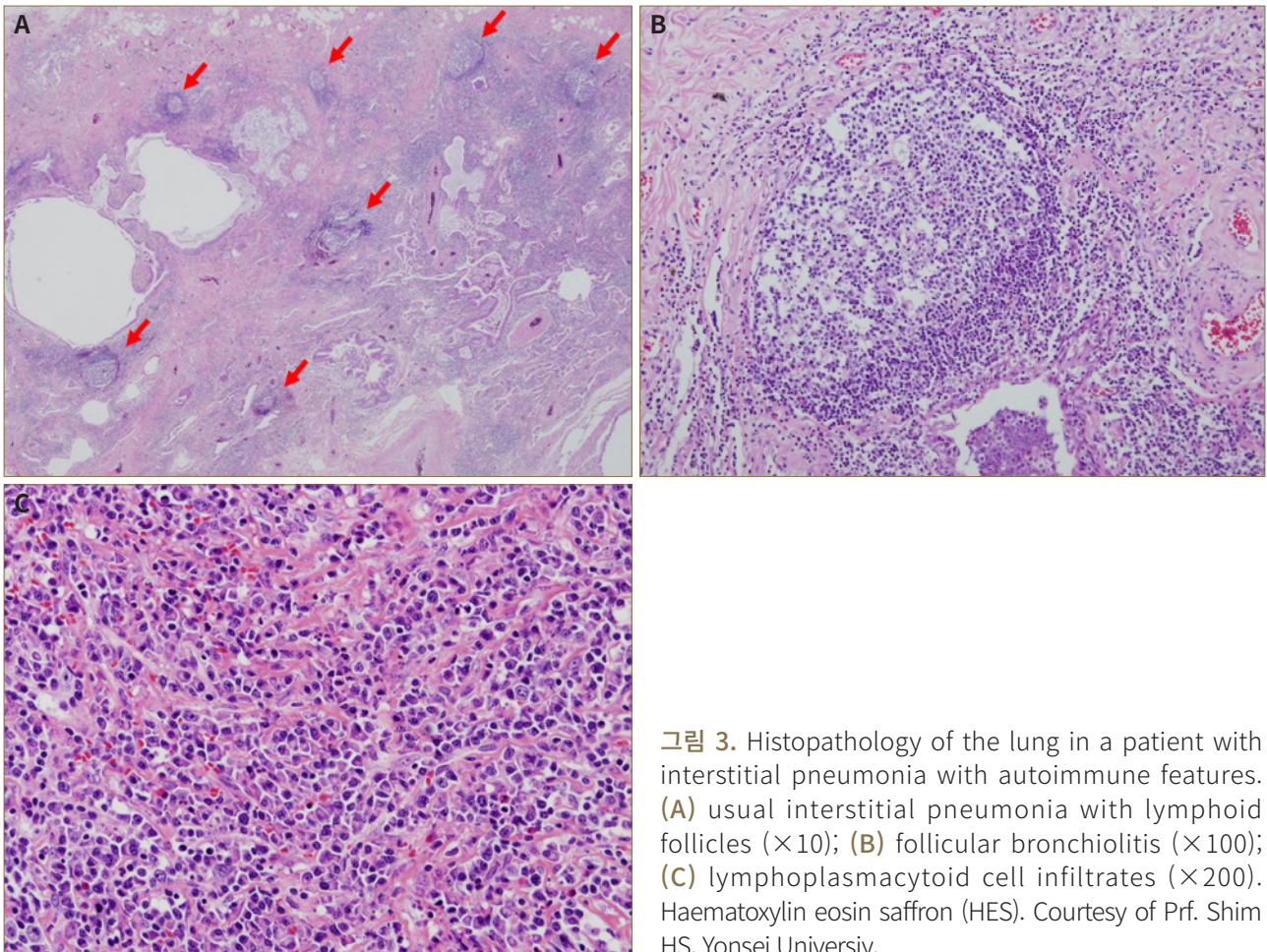
CTD-ILD가 의심될 때, 확진을 위한 외과적 폐생검의 필요성에 대해서는 아직 논란이 있다. 병리소견에 따라 예후가 다를 수 있고(UIP vs others), ILD 이외 다른 질환을 감별할 수 있다는 이득이 있지만, 외과적 폐생검 후 합병증이 발생할 수 있으므로 유용성과 부작용을 고려하여 결정해야 한다. 일부 환자에서는 감염을 배제하고 세포 수를 확인할 수 있는 BAL이 조직검사의 대안이 될 수도 있다⁸.

CTD-ILD에 특정한 병리형태가 있는 것은 아니기 때문에 병리소견만으로 IIP인지 CTD-ILD인지 완벽히 구분할 수는 없다. 그러나 CTD-ILD는 NSIP 형태로 나타나는 비율이 높으므로 병리결과 상 NSIP 형태가 관찰되면, 기저 CTD의 유무 확인이 필요하다¹⁹⁻²⁶. 또한 CTD-ILD는 UIP 형태로 관찰되는 경우라도 섬유소원(fibroblastic foci)이 적은 경향이 있고, 벌집모양형태(honeycombing)가 덜 심하며, 종자중심(germinal center)과 함께 뚜렷한 림프구증식(lymphoid hyperplasia)이 동반되고 광범위한 plasma cell의 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 3)²⁷⁻³¹. 또한 혈관주위 교원질 증식이나 호산구 침착, 혹은 늑막, 폐실질, 기도, 및 혈관 등의 다기관 침범 소견이 보이면 CTD-ILD를 의심하여야 한다^{32,33}.

4. 자가항체

- ILD 진단 시 CTD-ILD 유무의 감별을 위해 자가항체 검사가 필요하다.
- 자가항체가 존재하지만 임상적으로 CTD에 합당하지 않거나 특정 CTD 진단기준에 맞지 않는 경우에도 추후 CTD 관련증상이 발생할 수 있으므로 CTD 증상발현 여부에 대한 경과관찰이 필요하다.

ILD로 진단되었을 때 CTD-ILD인지 확인하기 위해 자가항체 검사의 시행이 필요하다(표 2). 미국흉부학회 지침에서는 ILD가 의심되는 환자에서 CTD의 임상증상이 없더라도 antinuclear antibody (ANA), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), 및 rheumatoid factor (RF) 검사를 시행할 것을 권고한다^{34,35}. 또한 ILD 환자에서 자가항체 검사 결과가 초기에 음성이더라도 추후 양성으로 나타날 수 있으므로 추적검사를 권고하고 있다^{34,32}. 세부 검사인 extractable nuclear antigen (ENA) antibodies (anti-Sc170, SSA/Ro, SSB/La, RNP, Sm



autoantibodies)와 myositis antibodies (anti-Jo1, PL-7, 및 PL-12)는 의심되는 환자에서 선택적으로 실시할 것을 권고한다^{34,32}. SSc가 의심되면 anti-Scl-70/topoisomerase-1, anti-centromere, anti-RNA polymerase III, anti-U1RNP, anti-Th/To, anti-PMscl, U3 RNP (fibrillarin), 및 anti-Ku를 시행할 수 있고 쇼그렌증후군이 의심되면 anti-SSA/Ro 및 anti-SSB/La를 시행한다³⁵. 또한 혈관염이 의심되면 anti-cytoplasmic antibody 검사를 시행한다³⁵. 일부 자가항체는 CTD-ILD발현의 예측인자로 역할을 하는데 SSc 환자에서 anti-Scl-70/anti-topoisomerase I antibody가 있거나 anti-centromere antibody가 없으면 추후 SSc-ILD의 발현가능성이 높다³⁶.

경우에 따라 자가항체만 존재하고 임상적으로 CTD에 해당하지 않거나 특정 CTD 진단기준에 맞지 않는 경우

표 2. 자가항체의 종류와 의미^{8,32,34}

검사	해석
ANA (antinuclear antibody), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), RF (rheumatoid factor)	ILD 의심환자에서 필수적 실시를 권고
extractable nuclear antigen (ENA) antibodies (anti-Scl70, SSA/Ro, SSB/La, RNP, Sm autoantibodies), Myositis antibodies (anti-Jo1, PL-7 and PL-12)	선택적 실시를 권고
ANA	비특이적, 역가가 높으면 CTD가능성 높음
RF	RA에서 상승, 다른 CTD에서는 비특이적
anti-topoisomerase I antibodies; Scl-70	전신경화증과 연관 불량한 예후 및 ILD의 동반과 연관
anti-centromere antibodies (ACA)	전신경화증 및 limited SSc와 연관 ACA 음성시 SSc-ILD의 동반 가능성 증가
RNP (serum autoantibodies to small nuclear ribonucleoproteins)	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 (anti-Citrullinated Cyclic Peptide Antibodies)	RA진단 특이도가 높은 항체
ANCA (anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody)	ILD 연관이 흔하지 않으나 가능성 있음.
anti-ds DNA (antibodies to double-stranded DNA) anti-Sm (anti-Smith antibodies)	SLE 진단 특이도가 높음

도 있다. 그러나 이러한 경우에도 추적 과정에서 CTD의 임상양상이 나타날 수 있으므로 지속적인 경과관찰을 요하며 증상에 대해 류마티스내과 전문의와 상의가 필요하다^{7,8}.

5. 다학제 진단(multidisciplinary discussion, MDD)

2018년 미국흉부학회지침은 새롭게 진단된 ILD환자에서 원인 미상이고 IPF가 의심되면 MDD를 시행할 것을 권고한다³⁵. 특히 임상적 양상, 방사선 검사, 및 조직학 검사가 서로 일치하지 않을 때 MDD가 매우 유용하게 활용될 수 있다. 최근에 전문 ILD 센터에서 발표된 전향적 연구에서, 기존의 MDD와 류마티스 의사가 포함된 MDD를 통해서, 새롭게 진단된 60명의 ILD 환자의 결과를 비교하였다³⁷. 기존의 MDD를 통해서 IPF로 진단된 환자의 21%는 류마티스 의사가 포함된 MDD에서는 CTD-ILD로 진단되었고, IPAF로 진단되는 환자의 비율도 류마티스 의사가 포함된 MDD에서 77% 증가하였다. 이는 ILD 환자의 진단에 있어서, 주요 원인 중 하나인 CTD의 감별을 위해서 류마티스 의사의 역할이 중요한 역할을 보여주는 연구결과이다. 또한, CTD-ILD치료에 있어서 CTD의 전신적 치료와 ILD 치료를 위하여 호흡기내과 의사와 류마티스 의사 간의 의견 절충이 필요하다³⁸.



참고문헌

1. Perez T, Farre JM, Gosset P, Wallaert B, Duquesnoy B, Voisin C, 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):7-13.
2. Doyle TJ, Hunninghake GM, Rosas IO. Subclinical interstitial lung disease: why you should care. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(11):1147-53.
3. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(2 Pt 1):528-35.
4. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):159-66.
5. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(9):1789-801.
6. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjogren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *Journal of thoracic imaging*. 2001;16(4):282-9.
7. Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2016;21(2):245-58.
8. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Bmj*.

2016;352:h6819.

9. Mosca M, Tani C, Bombardieri S. A case of undifferentiated connective tissue disease: is it a distinct clinical entity? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(6):328-32.
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. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2012;39(3):661-8.
12. Nunes H, Schubel K, Piver D, Magois E, Feuillet S, Uzunhan Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Eur Respir J.* 2015;45(3):746-55.
13. Moua T, Zamora Martinez AC, Baqir M, Vassallo R, Limper AH, Ryu JH. Predictors of diagnosis and survival in idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease-related usual interstitial pneumonia. *Respiratory research.* 2014;15:154.
14. Cottin V. Significance of connective tissue diseases features in pulmonary fibrosis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society.* 2013;22(129):273-80.
15. Kondoh Y, Makino S, Ogura T, Suda T, Tomioka H, Amano H, et al. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respiratory investigation.* 2021;59(6):709-40.
16. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210(2):307-13.
17. Le Goff B, Chérin P, Cantagrel A, Gayraud M, Hachulla E, Laborde F, et al. Pneumomediastinum in interstitial lung disease associated with dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(1):108-18.
18. Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):295-304.
19. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2007;175(7):705-11.
20. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1322-8.
21. Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, du Bois RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology.* 2004;44(6):585-96.
22. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2002;165(12):1581-6.
23. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12(5):346-53.
24. Cottin V, Thivolet-Béjui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranet J, Delaval P, Ternamian PJ, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J.* 2003;22(2):245-50.
25. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001;164(7):1182-5.
26. Cottin V. Pragmatic prognostic approach of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1206-8.
27. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet (London, England).*

2012;380(9842):689-98.

28. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, Homer RJ, Matthay RA. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. *Clinics in chest medicine*. 2012;33(1):123-49.
29. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2009;136(1):23-30.
30. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest*. 2010;138(2):251-6.
31. Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1053-61.
32. Jee AS, Adelstein S, Bleasel J, Keir GJ, Nguyen M, Sahhar J, et al. Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *J Clin Med*. 2017;6(5).
33. Smith M, Dalurzo M, Panse P, Parish J, Leslie K. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies. Clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):896-903.
34. 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.
35. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(5):e44-e68.
36. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory research*. 2019;20(1):13.
37. Levi Y, Israeli-Shani L, Kuchuk M, Shochet GE, Koslow M, Shitrit D. Rheumatological Assessment Is Important for Interstitial Lung Disease Diagnosis. *Journal of Rheumatology*. 2018;45(11):1509-14.
38. Wells A, Devaraj A, Renzoni EA, Denton CP. Multidisciplinary Evaluation in Patients with Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2019;40(2):184-93.

III. 치료

• 권고사항

- 류마티스관절염 연관 간질성폐질환 환자에서 항섬유화제를 사용할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 조건부 권고)
- 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 치료 약제로 mycophenolate mofetil (MMF)의 사용을 권고한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 강하게 권고)
- 초기 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 초치료 약제로 tocilizumab를 사용할 수 있다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 조건부 권고)
- 중등도-중증의 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 rituximab을 사용할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 조건부 권고)

결체 조직 질환은 전신 자가 항체에 의해 전신 염증이 유발되고, 많은 장기가 손상되는 질환이다. 여러 장기가 손상되면 다양한 증상이 발생하고, CTD에ILD가 동반되면, 예후나 사망률에 악영향을 미친다¹. CTD에서ILD가 동반될 경우, 사망률 증가의 주요한 원인이 되는 등 중요한 합병증 중 하나이지만, 아직 표준 치료가 정립되어 있지 않다¹. 표준 치료의 부재로 CTD-ILD에 대한 적절한 치료 시점을 결정하는 것이 매우 중요하며, 이를 위해 진단 당시의 흉부 HRCT에서 섬유화 정도(전체 폐면적의 20% 이상)와 폐기능 검사에서 FVC (70% 이하)를 활용할 수 있다. 뿐만 아니라, 환자의 추적관찰 중 질병의 진행으로 정의되는 유의한 폐기능의 감소(FVC>10% 또는 DLco >15%)와 6분보행검사서 보행거리의 감소 및 안정시에 비해서 운동 중 산소포화도 감소(<4%) 등을 고려하여 치료의 시작을 결정해야 한다.

1. CTD-ILD의 항염증 및 항섬유화 치료

CTD-ILD치료는 무작위비교임상연구가 적고, 근거가 부족하여 표준 치료법은 정립되어 있지 않다. CTD-ILD 치료는 일차적으로 진단된 CTD에 대한 치료에 더하여 ILD에 대해서 스테로이드와 면역억제제를 병용 투여하는 항염증치료가 시도되고 있다. 최근에는 ILD의 섬유화 병변에 대하여 항섬유화 약제가 여러 연구를 통해 시도되고 있다.

1) 항염증치료

CTD-ILD의 항염증치료로 스테로이드와 면역 억제제를 사용한다. 스테로이드는, 통상적으로 단기간에 고용량(0.5-1 mg/kg/day)으로 시작하여, 환자의 증상, 임상 경과 및 치료에 대한 반응을 바탕으로 경험적 유지 요법(10-20 mg)을 투여한다².

Azathioprine (1-2 mg/kg/day)은 림프구의 활성을 억제하는 대사억제제로, CTD-ILD 치료에서 스테로이드와 더불어 병합 사용시 안전한 것으로 알려져 있어, 가장 많이 병합하는 약제이다³. 최근 CTD-ILD 환자에서 azathioprine 단독으로 사용에도 폐기능 안정화에 효과가 있다는 연구 결과가 보고되었으나⁴, 이에 대한 연구가 부족하여, 아직 단독 투약에 대한 근거는 부족하다. 이전 SSc-ILD 환자에서 스테로이드와 동반하여 cyclophosphamide (CYC) 투약이후 6개월 간 azathioprine으로 유지하면 FVC가 안정되지만, 통계적 유의성은 없었다⁵. 따라서 단독 요법에 대한 임상 연구가 결과가 나오기 전까진, 스테로이드와 병합 요법이 권고된다.

Mycophenolate mofetil (MMF)(1.0-1.5 g)는 림프구의 활성을 억제하는 대사억제제로³, SSc-ILD, IIM-ILD, RA-ILD를 포함한 125명의 증례 연구에서 FVC 개선이 있었고, SSc-ILD를 대상으로한 무작위대조군연구에서 FVC 보존에 대한 CYC와 비슷한 효과가 있었었다^{6,7}. 하지만 최근 연구에서 경증(FVC \geq 70%)의 SSc-ILD 환자에서 MMF 투여는 FVC의 개선에 의미 있는 결과로 이어지지 못하였다⁸.

Cyclophosphamide는 림프구에 세포독성을 보여 세포 및 체액면역을 억제하는 알킬화제로, 가장 많은 연구가 시행된 약제이다. 이전 SSc-ILD 환자에서 경구 CYC (2 mg/kg/day) 투여군이 대조군과 비교하여 1년째 FVC의 개선이 있다고 보고하였다⁹. 그러나 최근 2년간 MMF 사용한 군과 1년간 CYC를 사용을 비교한 연구에서는 폐기능 개선에 두 군간 차이가 없었고, MMF의 장기간 사용이 CYC보다 부작용이 적어서 치료 유지에 더 유리할 수 있음을 시사하였다⁷. CYC 사용은 폐기능 개선에 효과적이지만, 1년 이상의 장기간 사용 시 출혈방광염, 백혈구감소, 빈혈 및 암 발생과 같은 부작용 증가로 인해 사용에는 많은 제한이 있다^{10,11}.

Tacrolimus (1-3 mg/day)는 T림프구 활성화 및 인터루킨(interleukin)-2 생성 과정을 억제하는 칼시뉴린 억제제로, IIM 환자의 연구에서 많이 사용되었다. 스테로이드와 병합 사용시에 IIM-ILD 환자에서 폐기능의 개선 및 생존율 효과가 있었고^{12,13}, 체계적인 문헌 고찰에서도 스테로이드의 사용 용량의 감소와 더불어, 폐기능 개선에 효과가 있었다¹⁴. 하지만, 대부분이 후향적 연구로 치료 근거가 부족하며, 잘 고안된 전향적 연구들이 필요하

다.

Rituximab은 CD20에 대한 단클론항체로 가장 먼저 면역 조절 생물학적제제(biologic agent)로 연구되었다. 중증 ILD 환자에서 스테로이드 및 면역억제제 치료에 반응이 없는 경우 rituximab의 사용에 대한 연구들이 진행되고 있다 (1,000 mg intravenous on day 0 and day 14). 최근 영국에서 무작위 대조군 연구로 rituximab과 CYC 투약군을 비교한 2상 연구가 진행되었고, 24주간 치료 후에 CYC에 비해 rituximab군에서 폐기능 개선과 생존율 등에 의미 있는 우월성을 보여주지 못하였다¹⁵.

최근 IL-6 수용체에 대한 단클론항체 치료제인 tocilizumab의 3상 연구에서, 대조위약군에 비하여 tocilizumab 군에서 48주째 FVC가 유의미하게 보존되는 효과를 보여주어, SSc-ILD환자에서 tocilizumab 투여 시 폐기능 보존 효과를 기대할 수 있음을 시사하였다¹⁶.

2) 항섬유화 치료

항섬유화 치료제는 특발성폐섬유증에 FVC 감소를 늦추는 유의미한 결과가 확인되어 활발하게 사용되고 있으나, CTD-ILD의 영역에서 치료 약제로 사용은 많이 제한되어 있다. 최근 기존의 스테로이드 및 면역억제제 등의 사용에도 진행되는 일부 CTD-ILD 환자에서 항섬유화 치료제를 사용하는 많은 연구들이 진행되고 있다.

먼저, pirfenidone은 항섬유화제제로 가장 먼저 사용되었으며, CTD-ILD 환자에서 최근 활발하게 연구되고 있다. 이전 연구에서 DM 혹은 SSc과 연관된 ILD 환자에서 pirfenidone사용이 FVC의 감소를 유의미한 결과를 보여주지 못했다^{17,18}. 하지만, 최근 RA-ILD 환자를 대상으로 pirfenidone의 폐기능 개선과 사망률에 대한 연구를 진행하고 있고, SSc-ILD 환자에서는 pirfenidone과 MMF의 병합 요법이 폐기능 개선에 미치는 영향에 대한 연구가 진행되고 있다.

Nintedanib은 타이로신인산화효소(tyrosine kinase) 수용체 차단제로, 특발성폐섬유증에서 pirfenidone 과 가장 많이 사용중인 항섬유화 치료제이다. CTD-ILD에서도 FVC 감소에 효과가 있는지에 대한 연구를 진행하였고, 먼저 24.7%의 CTD-ILD 환자가 포함된 INBUILD 연구에서 연간 FVC 감소 속도를 의미있게 줄여주는 결과를 보고하였다¹⁹. 이에 SSc-ILD환자를 대상으로 시행한 SENSCIS연구에서는 MRSS (modified Rodnan skin score) 등의 폐 외 징후 치료에는 효과가 없었으나, ILD의 주요한 중증도 지표인 폐기능에서 약 44%정도 FVC 연간 감소 속도를 늦추는 결과를 보고하였다²⁰.

2. RA-ILD 치료

RA-ILD의 치료에 대한 정립된 지침은 현재까지 없으며, 진단 당시의 중증도와 이후 질병 진행에 대한 예측이 치료 개시 혹은 약물 용량 조절을 위한 중요인자이다. 호흡기 증상, 폐기능 및 영상 소견의 악화 이외에도 연

령, 동반질환, 흉부 영상 및 병리 조직에서 UIP 패턴의 동반 여부 및 환자의 의견 등을 고려해야 한다. 대개 RA의 기본치료제인 DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) 및 종양괴사인자 억제제(tumor necrosis factor inhibitor, TNFi) 투여 시에도 RA-ILD가 악화될 경우 전통적으로 고용량의 스테로이드 투여가 시도되나, 그 효과와 안전성에 대한 근거는 아직도 부족하다. 스테로이드는 특히 NSIP 혹은 OP에서 치료의 근간으로, 영상 소견 및 임상적 호전을 보이기도 한다²¹. 이외에도 기타 면역억제제, 생물학적제제, 항섬유제 등이 RA-ILD의 치료에 고려되나, 다양한 약제들의 효과를 규명한 전향적 약제간 대비 연구가 부족하여 유의한 비교분석을 하기 어렵다.

1) 면역억제제

국내에서 진행된 한 후향적 연구에서는 흉부 영상에서 UIP 패턴을 동반한 RA 환자에서 스테로이드 단독 혹은 스테로이드와 면역억제제의 병합 치료 진행 시 84명의 환자 중 50%에서 개선 혹은 안정 경과를 보였으나, 대조군에 비해 생존을 개선하지는 못했다²². 또한 11명의 RA-ILD 환자를 포함한 26명의 CTD-ILD 연구에서, 고용량 스테로이드 치료에 이은 1년간의 스테로이드-tacrolimus 병합요법을 하였을 때 FVC, 보행 거리 및 환자중심 결과(patient reported outcome)에 호전을 보였다²³. 이 외에도 CYC 및 MMF가 제한적이거나 후향적 혹은 비대조연구들에서 다양한 연구결과들을 보여주었다²⁴⁻²⁹. 21명의 진행하는 RA-ILD (14명의 UIP패턴 환자 포함) 환자에서 CYC 충격요법(pulse CYC)은 대조군에 비해 유의하게 평균 생존기간을 증가시켰다(72개월 대 43개월)²⁵. MMF치료는, SSc-ILD 환자에서의 치료 효과를 토대로 진행되었으나, RA-ILD 환자를 대상으로 MMF의 효과에 대한 전향 연구는 없다. 18명의 RA-ILD를 포함하여 125명의 CTD-ILD 환자를 대상으로 한 후향적 단일군 연구에서, MMF 투약 후 중앙값 897일 동안 추적 관찰하였을 때 UIP패턴을 동반하지 않은 환자들에서 폐기능이 호전되고, 스테로이드 요구량이 감소하였다²⁷. RA-ILD에서 면역억제제의 효과에 대한 PICO 분석을 시도하였을 때, 적절한 해당 연구가 없으며 국제적으로도 합의된 권고안이 없어, 아직 면역억제제 사용에 대한 근거는 부족하다. 따라서 개개의 상황에 따라 전문가의 권고로 면역억제제의 사용을 시도해 볼 수 있다.

2) DMARDs, 생물학적제제 및 약제 독성의 가능성

DMARDs와 생물학적 제제 등 RA 치료제에 의한 폐독성이 발생할 수 있으며, 관절 증상을 치료하기 위한 약제들의 RA-ILD에서의 효과는 불확실하다. 이러한 이유로 leflunomide는 RA-UIP에서 사용하지 않도록 권고된다³⁰. 또한, methotrexate (MTX)는 약제유발폐렴의 고위험군(RA-ILD 병력, 60세 이상, 당뇨, 저알부민혈증 등)에서는 피하도록 권고되어 왔다³¹. 최근 기저폐질환이 없는 RA 환자를 대상으로 MTX 선행 노출과 이후 폐질환 발생을 연구한 몇몇 연구에서 MTX의 폐부작용의 위험은 예상보다 크지 않으며, 잠재적으로 RA-ILD 발생과 진행을 억제할 가능성을 시사하기도 하였다³². 그러나 이미 RA-ILD로 진단되었거나 이전에 MTX pneumonitis의 병력이 있는 경우 MTX의 투여는 주의를 요한다. 결론적으로, MTX 및 TNFi 등의 생물학적제제를 투여하

는 경우, 새로운 폐침윤 발생 시 치료 시작 시기와 연관성 확인을 통해 약물유발성 폐렴에 대해 의심해야 하며, RA-ILD 로 진단된 이후 해당 약제들의 투여 결정은 신중해야 한다. TNFi는 섬유화(profibrotic) 및 항섬유화(antifibrotic) 작용을 모두 유도하며, 이들의 불균형이 ILD를 유발하거나 안정시킨다^{33,34}. 이외에도 abatacept, rituximab, tocilizumab 등 TNFi 외의 생물학적제제들이 RA-ILD에서 악화의 위험성 및 사망을 독립적으로 감소시킨다는 연구가 최근 보고되었다³⁵⁻³⁸. RA-ILD 환자를 대상으로 한 전향적 코호트 연구³⁹와 후향적 연구^{40,41}에 rituximab이 폐기능을 안정화 시켰다는 결과가 있으며, MTX에 rituximab (1,000 mg at day 1, 15, and again at weeks 24 and 26, with MTX)을 추가했을 때 RA-ILD환자 7명 중 6명에서 48주 뒤 FVC가 유지되었다는 보고가 있다. 현재까지 이들 약제의 투약시작시점에 대한 뚜렷한 합의는 없으며, 또한 RA-ILD에서 효과가 입증된 다른 약제는 존재하지 않는다. 따라서 중증의 ILD인 경우에는 임상적 판단이나 전문가의 지도하에 스테로이드와 MMF 또는 rituximab을 병합 사용을 고려할 수 있다.

3) 항섬유제

진행성 폐섬유증(progressive pulmonary fibrosis, PPF)에 해당하는 RA-ILD, 특히 UIP 양상을 보이는 경우 항섬유제 치료의 잠재적 이점에 대해 관심이 있어왔으나, 항섬유제가 관절 증상에 대한 효과에는 결론이 아직 없고, 항섬유제와 면역억제제의 병합 요법의 유효성에 대해서도 연구가 필요하다⁴². 다양한 원인에 의한 PPF 환자를 대상으로 한 대규모 연구에서 nintedanib의 치료적 이점이 제시되었으며⁴³ 사후 하위 그룹 분석에서 특히 FVC 감소 속도로 평가한 치료 이점이 CTD-ILD를 포함한 모든 진단적 하위집단에서 증명되었다¹⁹. 또한, pirfenidone은 RA 발병기전의 중요한 사이토카인인 IL-6와 TNF-alpha의 농도를 감소시키고⁴⁴, RA-ILD 환자의 폐조직에서 섬유모세포의 근섬유모세포로의 전환을 저해한다⁴⁵. 이러한 이유로 RA-ILD 특히 UIP양상인 경우에서 pirfenidone의 사용이 고려되는데, 미분류(unclassifiable) 진행성 폐섬유증 환자에서 pirfenidone이 질병 진행을 감소시킨다는 최근의 연구결과가 있었다⁴⁶. 이외에도, 기존 치료에 반응하지 않는 비특발성폐섬유증 환자 127명을 대상으로 pirfenidone의 효과에 대한 2상 무작위 대조 연구인 RELIEF trial은 19명의 CTD-ILD 환자를 포함하였으며, pirfenidone이 FVC 감소시켜 질병 진행을 억제한다고 보고하였다⁴⁷.

RA-ILD 환자를 대상으로, 항섬유화제를 사용한 연구에 대한 체계적인 문헌고찰과 메타분석을 시행하였고, 무작위대조군연구 2편(pirfenidone 1편, nintedanib 1편)이 선정되었다^{48,49}. 항섬유화제의 사용은 기존의 스테로이드를 포함한 면역억제제 또는 위약군에 비해, 유의하게 FVC를 보존시키는 효과가 있었다(FVC mean difference: 2.20, 95% CI: 2.01-2.38, p<0.01). 근거가 부족하고 급여 적용을 포함한 현실적인 제약이 있지만, 기존의 약제의 사용에도 진행되거나, UIP 양상을 보이는 일부 RA-ILD 환자에서는 항섬유화제를 고려할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고수준: 조건부 권고).

3. SSc-ILD 치료

SSc에서는 다른 질환에 비해 치료에 대한 연구가 많이 시행되었으며, 이러한 연구의 결과는 SSc 뿐만 아니라, 다른 CTD-ILD 치료의 근거가 되고 있다. CTD-ILD에서 치료의 기본이 되는 스테로이드의 경우, SSc에서는 신부전(renal crisis)의 위험도가 있어, 스테로이드 이외의 다른 면역억제제에 대한 연구가 많이 이루어졌다².

Scleroderma Lung Study (SLS) I 연구에서, CYC 12개월의 경구치료 (2 mg/kg/day)는 위약군과 비교해서, FVC 감소를 줄여주고, 증상 및 삶의 질을 호전시키는 효과가 있었다⁵⁰. 하지만, 폐기능에 대한 효과는 치료 종료 12개월 후에는 유지되지 않았고, 출혈방광염, 백혈구감소 및 빈혈 등의 부작용이 비교적 흔하고 암 발생의 위험에 대한 우려로, 실제 임상에서 장기간의 사용에는 제한점이 있다. 이에 후속 연구인 SLS II에서는 MMF (목표 용량 1,500 mg 2회/일, 2년간 사용)와 CYC 경구치료(2 mg/kg/day, 1년간 사용)의 효과를 비교하였다⁷. 두 약제에서 모두 폐기능의 보존, 호흡곤란의 정도 및 피부 증상(absolute change in mMRSS)에도 효과가 입증되었고, 두 약제 간의 유의한 차이는 없었다. 하지만, 부작용 및 약제 순응도에 대해서는 SLS I 연구의 결과와 마찬가지로, MMF는 비교적 허용가능한 부작용을 보인 반면, CYC 군은 약제의 부작용이 많았고, 치료를 중단하는 환자 수가 유의하게 많았으며, 약제의 사용부터 중단까지의 시간도 MMF군에 비해 짧았다. 이러한 연구를 바탕으로 SSc-ILD 환자에서 초치료 약제로 MMF 및 CYC 약제에 대한 PICO를 선정하고, 체계적인 문헌고찰과 메타분석을 시행하였다. 한편의 무작위대조군연구 및 두 편의 비무작위연구가 선택되었고, SSc 환자에서 FVC 보존에 대한 MMF와 CYC 두 약제의 유의한 차이는 없었다(mean difference -1.18, 95% CI: -3.33-0.97, p=0.28)^{7,51,52}. 하지만, 이전의 연구에서 잘 알려진 CYC의 부작용을 고려할 때, 본 지침에서는 SSc-ILD 환자에서 초치료로 MMF의 사용을 권고한다(근거수준: 낮음, 권고등급: 조건부 권고). 경증의 SSc-ILD (평균 FVC 82%, HRCT 폐섬유화 정도 2-17%) 환자에서 IL-6 수용체 대한 단클론항체 치료제인 tocilizumab에 대한 PICO를 선정하고, 체계적인 문헌고찰과 메타분석을 시행하였다. 두편의 무작위대조군연구와 한편의 비무작위연구가 선택되었고, 초기의 SSc 환자에서 위약에 비해서 tocilizumab의 사용은 통계적으로 유의하게 FVC의 보존효과가 확인되었다(FVC mean difference: 5.00, 95% CI: 3.70-6.30, p<0.01)⁵³⁻⁵⁵. 따라서, 초기의 SSc-ILD 초 치료로 tocilizumab을 고려할 수 있다(근거수준: 중등도, 권고등급: 조건부 권고). 통상적인 스테로이드와 면역억제제의 사용에도 지속적으로 폐기능이 저하되는 중등도-중증의 환자에서 rituximab의 효과에 대한 PICO를 설정하고, 체계적인 문헌고찰과 메타분석을 시행하였고, 두편의 무작위대조군연구와 네편의 비무작위연구가 선정되었다⁵⁶⁻⁶¹. B림프구의 표면에서만 선택적으로 발현되는 CD20에 대한 단클론항체로 B림프구를 고갈시키는 rituximab은 통상적인 스테로이드와 면역억제제의 사용에도 지속적으로 폐기능이 저하되고 진행되는 중등도-중증의 환자에서 유의미한 FVC 보존 효과를 보여주었다(FVC mean difference: 3.66, 95% CI: 0.61-6.71, p=0.02). 따라서 기존의 치료에도 진행되는 중등도-중증의 SSc-ILD 환자에서 rituximab의 사용을 고려할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고등급: 조건부 권고). 현재 항섬유화제 및 생물학적제제를 포함한 다양한 약제와 비약물적 방법 등, 치료에 대한 연구가

진행되고 있다. 폐기능 보존 뿐만 아니라, 폐외 증상 및 약제의 부작용을 고려하고 기존의 치료에 대한 반응을 평가하여 추가적 약물 치료 또는 비약물 치료를 결정하여야 한다.

4. SSc-ILD, RA-ILD 외 CTD-ILD의 treatment

IIM, SLE, 쇼그렌 증후군, MCTD 등을 포함한 CTD-ILD의 치료는 잘 설계된 대규모 무작위대조군연구가 드물고 아직 근거가 부족하여 표준 치료법은 정립되어 있지 않다. 다만 여러 전문가 그룹에 의한 다양한 치료 방안이 제시된다.

IIM-ILD에서 스테로이드가 오랫동안 일차적인 치료로 여겨져 왔고, 경구 스테로이드(0.25-1 mg/kg)를 초기 치료로 투여하여 임상적 호전을 기대할 수 있다⁶². 다만, 스테로이드 반응이 낮은 rapidly progressive IIM-ILD 경우, 또는 스테로이드 감량을 목적으로, azathioprine, CYC 및 MMF 등을 포함한 면역억제제의 병용 투여(combination therapy)를 고려할 수 있다. IIM-ILD 환자를 대상으로 한 후향적 연구에 따르면, 66명의 azathioprine 투여군과 44명의 MMF 투여군 모두에서 치료 기간 동안 병용 투여 시 스테로이드 요구량의 감소와 FVC 개선을 보여 주었다⁶³. Tacrolimus와 스테로이드의 병용 투여에도 긍정적 효과들이 보고되는데, 41명의 IIM-ILD 환자를 포함한 전향적 연구에서 스테로이드 단독 투여군에 비하여, 치료 초기부터 tacrolimus와 스테로이드를 함께 투여한 군에서 단기 생존율이 좋았다⁶⁴. 또한, 스테로이드와 정주 CYC 혹은 cyclosporine을 투여한 군에 비하여 tacrolimus를 추가한 군에서 무사건생존율(event-free survival)이 좋았다는 결과가 있었다⁶⁵. 이외 refractory IIM-ILD 환자에서 IVIG 투여 또는 혈장분리교환술(plasmapheresis)치료 효과에 대하여 증례 보고가 있었으나, 그 역할은 아직 명확하지 않다^{66,67}.

IIM-ILD에서와 마찬가지로, SLE, 쇼그렌 증후군, MCTD를 포함한 다른 CTD-ILD의 치료에서도 초기 치료에는 스테로이드가 흔히 사용되며, 질병의 경과에 따라 면역억제제의 병합요법을 고려할 수 있다. Azathioprine의 경우, CTD-ILD 환자에서 azathioprine 단독 투여시, 폐기능의 호전이 있었다는 보고가 있으나⁴, 아직 단독 투여에 대한 근거는 부족하다. IIM-ILD 환자를 대상으로 한 후향적 분석에서는 azathioprine을 투여한 군에서 유의하게 낮은 사망률을 보여주었으나⁶⁸, 다른 형태의 CTD-ILD에서는 생존율에 대한 근거는 없다. CYC는 SSc-ILD 환자를 대상으로 한 무작위대조군 연구에서 폐기능 개선 및 삶의 질, 호흡곤란 증상 등에 대하여 유용한 효과가 확인되었으나, SSc-ILD를 제외한 CTD-ILD에서는 여전히 그 근거가 미약하다. MMF 또한 CTD-ILD의 치료에서 CYC의 대안으로 흔히 사용되는 면역억제제로, SSc-ILD, IIM-ILD, RA-ILD, 쇼그렌증후군 연관 ILD 등의 다양한 형태의 CTD-ILD 환자 125명을 포함한 한 후향적 연구에서 MMF 투여시 폐기능(FVC, DLco)의 개선과 스테로이드 요구량 감소의 효과가 있었다⁶⁹.

2023년 발표된 무작위비교 연구인 RECITAL에서는 중증 또는 급격히 진행되는 CTD-ILD 환자를 대상으로

CYC에 대한 Rituximab의 우월성을 확인하고자 하였다. SSc-ILD, IIM-ILD 및 MCTD-ILD를 포함한 97명의 CTD-ILD 환자에서, CYC 투약군과 rituximab 투약군 모두에서 24주간 FVC 호전 및 삶의 질 향상을 보였으나, rituximab이 CYC에 대하여 우월성을 보여주지는 못하였다. 다만, rituximab의 부작용이 더 적다고 보고되어, 치료적 대안으로 고려될 수 있다¹⁵.

CTD-ILD의 치료에는 다학제적 협력이 필요하며, 약물 투여 외에도 비약물적 치료의 중요성 또한 제시된다. 운동, 행동 변화를 위한 교육을 포함하는 호흡재활이 폐기능과 삶의 질을 향상시키는데 도움이 될 수 있다⁷⁰. 다른 만성 폐질환에서와 마찬가지로, CTD-ILD에서도 지속적 저산소증을 보이거나 호흡곤란을 호소하는 질병의 진행 상태에서는 가정용 산소요법 제공이 필요하다⁷¹.

다양한 면역억제제를 통한 치료에도 불구하고 ILD가 진행되는 경우에는 폐이식을 고려할 수 있다. CTD-ILD 환자에서 폐이식을 한 경우 CTD-ILD 재발이 매우 드물고, 누적 생존율 또한 IPF 환자에서 폐이식과 유사하다는 결과가 보고된 바 있다⁷². 다만, 최근 한 연구에서는, IIM-ILD가 아닌 다른 종류의 CTD-ILD에서는 폐이식시 예후가 IPF 환자의 폐이식과 유사하나, IIM-ILD 환자의 폐이식은 IPF 환자 보다 더 낮은 생존율이 보고되었다⁷³.



참고문헌

1. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Bmj*. 2016;352:h6819.
2. Jee AS, Sheehy R, Hopkins P, Corte TJ, Grainge C, Troy LK, et al. Diagnosis and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2021;26(1):23-51.
3. Lee S, Lee JH. Current advances in the treatment of autoimmune-associated interstitial lung diseases. *Journal of the Korean Medical Association*. 2021;64(4):264-76.
4. Boerner EB, Cuyas M, Theegarten D, Ohshimo S, Costabel U, Bonella F. Azathioprine for Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Respiration*. 2020;99(8):628-36.
5. 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.
6. 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. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(5):640-6.
7. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, 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):708-19.
8. Naidu G, Sharma SK, Adarsh MB, Dhir V, Sinha A, Dhooria S, et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatology international*. 2020;40(2):207-16.

9. Donald P. Tashkin MD, Robert Elashoff, Ph.D., Philip J. Clements, M.D., M.P.H., Jonathan Goldin, M.D., Ph.D., Michael D. Roth, M.D., Daniel E. Furst, M.D., Edgar Arriola, Pharm.D., Richard Silver, M.D., Charlie Strange, M.D., Marcy Bolster, M.D., James R. Seibold, M.D., David J. Riley, M.D., Vivien M. Hsu, M.D., John Varga, M.D., Dean E. Schraufnagel, M.D., Arthur Theodore, M.D., Robert Simms, M.D., Robert Wise, M.D., Fredrick Wigley, M.D., Barbara White, M.D., , Virginia Steen MD, Charles Read, M.D., Maureen Mayes, M.D., Ed Parsley, D.O., Kamal Mubarak, M.D., M. Kari Connolly, M.D., Jeffrey Golden, M.D., Mitchell Olman, M.D., Barri Fessler, M.D., Naomi Rothfield, M.D., and Mark Metersky, M.D., for the Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus Placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66.
10. Donald P. Tashkin RE, Philip J. Clements,, Jonathan Goldin MDR, Daniel E. Furst, Edgar Arriola, Richard Silver, Charlie Strange, Marcy Bolster, James R. Seibold, David J. Riley, Vivien M. Hsu, John Varga, Dean E. Schraufnagel, Arthur Theodore, Robert Simms, Robert Wise, Fredrick Wigley, Barbara White, Virginia Steen, Charles Read, Maureen Mayes, Ed Parsley, Kamal Mubarak, M. Kari Connolly, Jeffrey Golden, Mitchell Olman, Barri Fessler, Naomi Rothfield, and Mark Metersky, for the Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus Placebo in scleroderma lung disease. *The new england journal of medicine*. 2006;354:2655-66.
11. Åkesson A. Cyclophosphamide therapy for scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*. 1998;10(6):579-83.
12. T Kurita SY, O Amengual, and T Atsumi. The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lupus* 2015
13. Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranel J, Delaval P, Ternamian PJ, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J*. 2003;22(2):245-50.
14. Ge Y, Zhou H, Shi J, Ye B, Peng Q, Lu X, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with refractory dermatomyositis/polymyositis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2015;34(12):2097-103.
15. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):45-54.
16. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963-74.
17. Acharya N, Sharma SK, Mishra D, Dhooria S, Dhir V, Jain S. Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease-a randomised controlled trial. *Rheumatology international*. 2020;40(5):703-10.
18. Li T, Guo L, Chen Z, Gu L, Sun F, Tan X, et al. Pirfenidone in patients with rapidly progressive interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis. *Sci Rep*. 2016;6:33226.
19. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453-60.
20. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-28.
21. Hallowell RW, Horton MR. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced. *Drugs*. 2014;74(4):443-50.
22. Song JW, Lee HK, Lee CK, Chae EJ, Jang SJ, Colby TV, et al. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30(2):103-12.
23. Yamano Y, Taniguchi H, Kondoh Y, Ando M, Kataoka K, Furukawa T, et al. Multidimensional improvement in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: Two courses of pulse dose methylprednisolone followed by low-dose prednisone and tacrolimus. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2018;23(11):1041-8.
24. Li L, Liu R, Zhang Y, Zhou J, Li Y, Xu Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease.

- Clin Rheumatol. 2020;39(5):1457-70.
25. Kelly C, Palmer E, Gordon J, Woodhead F, Nisar M, Arthanari S, et al. Pulsed Cyclophosphamide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis-Related Interstitial Lung Disease (Ra-ILD). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73:74-.
 26. Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of Mycophenolate Mofetil in 10 Patients With Autoimmune-Related Interstitial Lung Disease Demonstrates Promising Effects. *Am J Med Sci*. 2009;337(5):329-35.
 27. 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. *Journal of Rheumatology*. 2013;40(5):640-6.
 28. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NSL, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Db Syst Rev*. 2018(1).
 29. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease - improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology*. 2021;60(4):1882-90.
 30. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Rheumatology*. 2016;43(5):855-60.
 31. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):803-12.
 32. Wells AU. New insights into the treatment of CTD-ILD. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):79-80.
 33. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):492-509.
 34. Hou JW, Ma T, Cao HH, Chen YB, Wang C, Chen X, et al. TNF-alpha-induced NF-kappa B activation promotes myofibroblast differentiation of LR-MSCs and exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J Cell Physiol*. 2018;233(3):2409-19.
 35. Mena-Vazquez N, Godoy-Navarrete FJ, Manrique-Arija S, Aguilar-Hurtado MC, Romero-Barco CM, Urena-Garnica I, et al. Non-anti-TNF biologic agents are associated with slower worsening of interstitial lung disease secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(1):133-42.
 36. Mena-Vazquez N, Rojas-Gimenez M, Romero-Barco CM, Manrique-Arija S, Francisco E, Aguilar-Hurtado MC, et al. Predictors of Progression and Mortality in Patients with Prevalent Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10(4).
 37. Vicente-Rabaneda EF, Atienza-Mateo B, Blanco R, Cavagna L, Ancochea J, Castaneda S, et al. Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(6):102830.
 38. Courvoisier DS, Chatzidionysiou K, Mongin D, Lauper K, Mariette X, Morel J, et al. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: results from a collaboration of 16 registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):820-8.
 39. Matteson EL, Dellaripa PF, Ryu JH, Crowson CS, Hartman TE, Bongartz T. Open-Label, Pilot Study of the Safety and Clinical Effects of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Pneumonia. *Arthritis Rheum-U S*. 2011;63(10):S863-S4.
 40. Keir G, Garske L, Maher T, Wells A, Renzoni E. Rituximab in Severe, Treatment Refractory Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2014;19:18-.
 41. Chartrand S, Swigris JJ, Peykova L, Fischer A. Rituximab for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;32(4):296-304.

42. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, Luppi F, Coppi F, Salvarani C, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Med*. 2020;9(4).
43. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-27.
44. Schaefer CJ, Ruhmundt DW, Pan L, Seiwert SD, Kossen K. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2011;20(120):85-97.
45. Wu C, Lin H, Zhang X. Inhibitory effects of pirfenidone on fibroblast to myofibroblast transition in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease via the downregulation of activating transcription factor 3 (ATF3). *Int Immunopharmacol*. 2019;74:105700.
46. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):147-57.
47. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476-86.
48. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, Hurwitz S, Maurer R, Glaspole I, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):87-96.
49. Matteson EL, Kelly C, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Seibold JR, Mittoo S, et al. Nintedanib in Patients With Autoimmune Disease-Related Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup Analysis of the INBUILD Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(6):1039-47.
50. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655-66.
51. Shenoy PD, Bavaliya M, Sashidharan S, Nalianda K, Sreenath S. Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: a single-centre, retrospective analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):123.
52. Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, Giavri I, Kostopoulos C, Sfrikakis PP. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung*. 2013;191(5):483-9.
53. Kuster S, Jordan S, Elhai M, Held U, Steigmiller K, Bruni C, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in patients with systemic sclerosis: a propensity score matched controlled observational study of the EUSTAR cohort. *RMD Open*. 2022;8(2).
54. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE, Denton CP, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1301-10.
55. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10038):2630-40.
56. Yilmaz DD, Borekci S, Musellim B. Comparison of the effectiveness of cyclophosphamide and rituximab treatment in patients with systemic sclerosis-related interstitial lung diseases: a retrospective, observational cohort study. *Clin Rheumatol*. 2021;40(10):4071-9.
57. Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Miura S, Takahashi T, Sumida H, et al. Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Dermatol*. 2019;46(11):1006-13.
58. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment

- of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(12):2106-13.
59. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):625-31.
 60. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1188-94.
 61. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):271-80.
 62. Morisset J, Johnson C, Rich E, Collard HR, Lee JS. Management of Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2016;150(5):1118-28.
 63. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Johnson C, Albayda J, et al. Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019;156(5):896-906.
 64. Takada K, Katada Y, Ito S, Hayashi T, Kishi J, Itoh K, et al. Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):1084-93.
 65. Kurita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T. The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lupus*. 2015;24(1):3-9.
 66. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, Shirai M, Fujii M, Gemma H, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung*. 2009;187(3):201-6.
 67. Yagishita M, Kondo Y, Terasaki T, Terasaki M, Shimizu M, Honda F, et al. Clinically Amyopathic Dermatomyositis with Interstitial Pneumonia That Was Successfully Treated with Plasma Exchange. *Intern Med*. 2018;57(13):1935-8.
 68. Yu K-H, Wu Y-JJ, Kuo C-F, See L-C, Shen Y-M, Chang H-C, et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clinical rheumatology*. 2011;30:1595-601.
 69. 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. *The Journal of Rheumatology*. 2013;40(5):640-6.
 70. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(7):610-9.
 71. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(10):e121-e41.
 72. Takagishi T, Ostrowski R, Alex C, Rychlik K, Pelletiere K, Tehrani R. Survival and extrapulmonary course of connective tissue disease after lung transplantation. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(6):283-9.
 73. Yang X, Wei D, Liu M, Wu B, Zhang J, Xu H, et al. Survival and outcomes after lung transplantation for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases. *Clin Rheumatol*. 2021;40(9):3789-95.

IV. 급성악화

1. 급성 악화의 정의 및 진단

CTD-ILD가 진단되었거나 의심되는 환자에서 새롭게 폐포에 광범위한 변화가 동반되고, 임상적으로 의미 있는 호흡곤란 악화가 생긴 경우를 급성 악화라 정의한다.

CTD-ILD의 급성 악화 정의는 IPF의 급성 악화 정의와 같다. 2016년 IPF 급성 악화 정의가 개정됨에 따라 CTD-ILD의 급성 악화 정의도 개정된 특발성 폐섬유증의 급성 악화 정의를 따른다^{1,2}. CTD-ILD의 급성 악화 정의는 다음(표 1)과 같다².

표 1. CTD-ILD의 급성 악화 정의

대상 환자	결체조직질환 연관 간질성폐질환이 진단되었거나 의심되는 환자
증상	1개월 이내에 급성으로 호흡곤란이 악화되었거나 새롭게 호흡곤란이 발생
영상학적 소견	컴퓨터 단층 촬영에서 기존 간질성폐질환 병변 외에 양측성 간유리음영(±경화)이 새롭게 발생
악화 인자	감염, 역류성 식도질환, 미세흡인, 수술, 기관지내시경, 미세 먼지 등
제외 인자	심 부전, 체액 과부하, 류마티스 약물 사용 후 발생한 경우 제외

2. 급성악화의 치료

CTD-ILD 급성 악화 시 쓰는 약물에 대한 무작위 대조군 연구는 없고, 대부분 후향적 관찰 연구를 근거로 하고 있어 근거 수준이 낮다. CTD-ILD의 급성 악화에서는 특발성 폐섬유증의 급성악화처럼 경험적으로 스테로이드 치료를 시행할 수 있다. 그러나 스테로이드의 종류, 용량, 및 기간에 대한 명확한 권고안은 없다^{1,3}. 결제조직질 환의 종류에 따라 면역 억제제를 병합하기도 한다. RA-ILD의 경우, CYC, rituximab 투여를 고려할 수 있으나, CYC 및 rituximab 치료가 예후를 향상시키지 않는다는 연구도 있어 이에 대한 대규모 연구가 필요하다^{4,5}. SSc-ILD의 경우, MMF 투여를 고려할 수 있으나 그 근거 수준은 높지 않다. 대부분의 CTD-ILD 급성 악화는 폐감염이 병발하고 스테로이드가 투여되기 때문에 광범위 항생제가 사용되고, 이때 적절한 항생제의 선택이 중요하다¹. 세균성 감염에서 procalcitonin의 유용성이 보고되고 있으나, IPF 급성 악화 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 procalcitonin 수치를 바탕으로 치료한 그룹과 임상 양상을 바탕으로 치료한 그룹이 비슷한 사망률을 보여 CTD-ILD 급성 악화에서 procalcitonin 측정의 임상적 유용성은 명확하지 않다⁶. CTD-ILD의 급성 악화시 기계 환기 치료가 필요할 수 있고, 이때 기계 환기 연관 폐렴 등의 부작용에 대한 주의가 필요하다. 최근에 고유량 산소 요법이 많이 보급되어 있어 기계 환기 치료를 대신하여 고유량 산소 요법을 고려할 수 있다. 그러나 고유량 산소 요법인 경우 기도 삽관을 미룰 수 있고 이로 인해 사망률이 올라갈 수 있으므로 필요시 적절한 시점에 기도삽관을 고려해야 한다⁷. CTD-ILD 급성 악화에서 적절한 치료에도 호전이 없는 경우 폐이식을 할 수 있으나 환자의 나이와 전신 상태 및 폐 이식 후 경과를 고려하여 신중하게 결정해야 한다.

3. 급성악화의 예후

CTD-ILD 급성 악화의 예후는 나쁘다. 제한된 결과이기는 하지만 병원내 사망률이 50-100% 정도 되고 기계 환기 치료를 하는 경우 90% 이상의 병원 내 사망률이 보고된다^{8,9}. CTD-ILD 급성 악화시 삶의 질은 떨어지고 장기 사망률은 올라가며, 호흡곤란 등의 호흡기 증상은 전보다 악화 될 수 있다¹⁰. CTD-ILD에서 UIP 양상은 급성 악화의 위험 인자이지만 예후에 미치는 영향은 명확하지 않다^{11,12}. 섬유화가 빠르게 진행되는 경우, 기존 폐기능이 나쁜 경우, 입원 전 산소치료가 필요했던 경우, 흉부 CT에서 병변이 넓은 경우에 예후는 더 나쁘다고 알려져 있다^{9,13-15}. Gender-age-lung physiology (GAP) 모델 또한 장기 예후 예측에 활용해 볼 수 있다¹⁶.



참고문헌

1. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(3):265-75.
2. Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, Bendstrup E, Manfredi A. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(2):85-96.
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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(6):788-824.
4. Nakamura K, Ohbe H, Ikeda K, Uda K, Furuya H, Furuta S, et al. Intravenous cyclophosphamide in acute exacerbation of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A propensity-matched analysis using a nationwide inpatient database. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(5):977-82.
5. Ota M, Iwasaki Y, Harada H, Sasaki O, Nagafuchi Y, Nakachi S, et al. Efficacy of intensive immunosuppression in exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):22-8.
6. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *International journal of medical sciences*. 2013;10(7):903-7.
7. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive care medicine*. 2015;41(4):623-32.
8. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, Enomoto N, Fujisawa T, Imokawa S, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med*. 2009;103(6):846-53.
9. 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.
10. Koyama K, Sakamoto S, Isshiki T, Shimizu H, Kurosaki A, Homma S. The Activities of Daily Living after an Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med*. 2017;56(21):2837-43.
11. Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, Sumikawa H, Colby TV, Kono M, et al. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ open*. 2013;3(9):e003132.
12. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):344-50.
13. Cottin V, Schmidt A, Catella L, Porte F, Fernandez-Montoya C, Le Lay K, et al. Burden of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Progression: A 5-Year Longitudinal Follow-Up Study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0166462.
14. Moua T, Westerly BD, Dulohery MM, Daniels CE, Ryu JH, Lim KG. Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease Hospitalized for Acute Respiratory Worsening: A Large Cohort Analysis. *Chest*. 2016;149(5):1205-14.
15. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(7):705-11.
16. Cao H, Huan C, Wang Q, Xu G, Lin J, Zhou J. Predicting Survival Across Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease in Patients with Idiopathic Inflammatory Myositis: The GAP-ILD Model. *Rheumatology and therapy*. 2020;7(4):967-78.

ILD 진료지침
2023 1차 개정

4 특발성비특이간질성폐렴과 기질화폐렴

- I. 특발성비특이간질성폐렴
(Idiopathic Nonspecific Interstitial
Pneumonia, INSIP)
- II. 특발성기질화폐렴
(Cryptogenic Organizing Pneumonia, COP)

ILD 진료지침
2023 1차 개정

I. 특발성비특이간질성폐렴

(Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia, iNSIP)

대한결핵 및 호흡기학회

• 요약

특발성비특이간질성폐렴(idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, iNSIP)은 다양한 특발성간질성폐렴 중 하나의 독립된 질환으로 조직학적으로 비특이간질성 폐렴양상(NSIP pattern)을 확인하고 이의 이차적인 다른 원인 혹은 기저질환을 배제하면 iNSIP로 진단할 수 있다. 호흡곤란과 기침으로 나타나는 임상증상은 아급성이나 만성경과를 가지며 50-60세 여자, 비흡연자에서 흔히 발생한다. 흉부 HRCT에서 가장 흔한 소견은 폐하부에 양측성으로 나타나는 망상 음영(reticular opacity), 견인성 기관지확장증(traction bronchiectasis), 폐엽 용적 감소, 간유리 음영(ground-glass opacity)이며 병변은 양측 폐에 미만성으로 나타나거나 흉막 하에 분포한다. 치료는 스테로이드 단독 사용 또는 다른 면역억제제와 병용요법을 고려해볼 수 있으나 치료 효과에 대한 근거 수준은 높지 않다. 예후는 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 보다 좋아 많은 연구에서 5년 생존율은 70% 이상으로 보고되고 있다. 일부 환자에서 서서히 폐섬유화로 진행할 수 있으며(progressive pulmonary fibrosis, PPF) 이러한 환자군에서 항섬유제 사용을 고려해 볼 수 있다.

1. 배경

iNSIP는 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 iNSIP로 진단할 수 있다.

NSIP는 1994년 Katzenstein과 Fiorelli에 의해서 처음으로 간질성폐렴의 새로운 유형으로 분류되었다³.

Katzenstein과 Fiorelli는 다른 간질성폐렴과 구분되는 새로운 조직병리 소견(pathologic feature)을 NSIP로 규명했는데, NSIP는 시기적으로 동일한 간질의 염증과 섬유화 소견을 보이고 있어 통상간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)과 구분되었다. 당시 저자들은 NSIP가 결체조직질환(connective tissue disease, CTD), 유기분진을 비롯한 환경적 노출, 이전의 폐 손상 등 다양한 원인에 의해서 발생하기 때문에 NSIP를 독립적인 질환으로 보는 것은 무리가 있다고 결론지었다. 이후 연구에서 NSIP 양상의 조직학적 소견은 CTD를 비롯한 여러 다양한 원인과 연관되어 있으나 독립적인 질환일 가능성이 제기되었다. 2002년 ATS/ERS international consensus classification에서는 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)을 7가지로 분류하고 진단기준을 제시하였는데 이 중 NSIP를 ‘잠정적으로’ 독립된 하나의 간질성폐렴으로 분류하였고 더 많은 연구가 필요하다고 제시하였다⁴. 2008년 Travis 등은 67명의 iNSIP 환자들을 조사하여 iNSIP는 비흡연자 중년 여성들에 많이 생기며 예후가 좋은 질환임을 기술하였고², 2013년 개정된 ATS/ERS international consensus classification에서는 iNSIP를 독립적인 질환으로 분류하였다. NSIP양상의 조직소견은 과민성폐렴과 같은 다른 질환에서도 나타날 수 있기 때문에 iNSIP의 진단을 위해서는 이차적인 다른 원인 혹은 질환을 배제해야 하고 다학제적 접근이 중요하다.

2. 역학

iNSIP의 발생률이나 유병률은 명확하게 알려져 있지 않다. 다만 몇 개의 후향적 코호트 연구에 의하면 유병률은 10만명당 1-9명 정도이며⁵ 발생률은 100만명당 3명 정도로 추정되고 있다⁶.

iNSIP는 IIP 중에서 2번째로 흔한 질환으로 14-36%를 차지하는 것으로 알려져 있다⁷. 우리나라에서 2008년 대한결핵 및 호흡기학회에서 실시한 전국실태조사에 따르면 iNSIP는 2,186명의 IIP 환자 중 11.9%를 차지하여 IPF 다음으로 흔하였다⁸. 최근 덴마크의 한 대학병원 코호트에서는 2003년부터 2009년까지 431예의 간질성 폐질환을 분석하여 그 중 7%가 iNSIP라고 보고하였는데, 이는 IPF 및 CTD-ILD, 과민성폐렴(hypersensitivity pneumonitis) 다음으로 네 번째로 흔하였다⁶. NSIP는 여성에서 남성보다 흔하게 생기며 비흡연자에서 더 잘 생기고 발생연령은 IPF 보다 낮다^{2,8}.

최근에는 간질성폐렴의 전구병변으로 생각되는 간질폐이상(interstitial lung abnormality, ILA)과 iNSIP가 영상학적으로나 병리학적으로 공통부분이 있다는 보고가 있어 추후 연구가 더 필요하다⁹.

3. 임상양상

임상 증상은 주로 아급성이나 만성경과를 보이며, 평균 6개월의 호흡곤란과 기침으로 나타나며 대부분 50-60세의 여자에서 발생한다. 신체 검사에서 양측 폐의 수포음을 흔히 들 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 직업력을 조사해야 한다.

또한 NSIP는 다양한 CTD에서 발생하는 가장 흔한 간질성폐렴으로 알려져 있다. NSIP가 결체조직질환의 첫 증상일 가능성에 대해서는 Sato 등¹⁰에 의해 처음 제기되었고, Kinder 등¹¹은 28명의 iNSIP 중 80%가 undifferentiated connective tissue disease (UCTD)의 진단기준에 맞음을 보고하였으며, Park 등은 처음 iNSIP로 진단된 83명의 환자들 중 8명(10%)에서 경과 도중 CTD가 발생하였음을 보고하였다¹². 상당수의 NSIP 환자에서 자가항체 검사 양성이 확인되지만, 구체적인 CTD 진단기준에는 부합되지 않는다^{2,11,13-15}. 연구자들은 이런 환자들을 UCTD-ILD, Lung-dominant CTD 혹은 autoimmune featuredILD 등의 다른 명칭으로 기술하였는데 최근 ATS/ERS에서는 “interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)”로 명명할 것을 제안하였다¹⁶. 따라서, 조직학적으로 NSIP양상을 보이는 환자들은 레이노 증상, 관절통이나 관절염 유무, 피부 발진, 입마름이나 안구 건조증, 근육통 등의 CTD를 시사하는 증상이 동반되어 있는지 확인하는 것이 중요하며, 이후 경과에서도 CTD 발생유무를 면밀히 관찰하여야 한다.

4. 진단

NSIP는 IPF를 포함한 다른 간질성폐렴과 마찬가지로 호흡기 의사, 영상의학과 의사, 병리 의사들이 함께 토의하여 결정하는 다학제 접근진단(multidisciplinary diagnosis, MDD)이 중요하다. 특히 NSIP 양상은 과민성폐렴, 결체조직질환, 약제에 의한 반응을 포함한 다양한 임상 질환에서 나타날 수 있는 영상 소견이기 때문에 원인 질환에 대한 접근이 필요하다¹. iNSIP의 감별 진단을 표 1에 정리하였다.

1) 영상의학적 검사

흉부 HRCT에서 가장 흔한 소견은 폐 하부에 양측성으로 나타나는 망상음영, 견인성 기관지확장증, 폐엽의 용적 감소, 간유리 음영이다^{2,17-19}. 이러한 병변이 주로 기관혈관주변을 따라 분포하는 패턴을 보인다. 또 흔하지는 않으나 흉막 바로 아래 폐 부위에 병변이 없고 보존(subpleural sparing)되어 있는 경우가 20% 정도에서 보

표 1. iNSIP와 감별해야하는 질환들

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



그림 1. HRCT of NSIP. (A) HRCT axial images (lung window setting) show ill-defined ground glass opacities with subpleural sparing 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 with subpleural sparing along bronchovascular bundles.

고되어 있으며 이는 IPF 와 감별하는데 도움이 된다. UIP pattern과는 달리 벌집모양(honeycombing)은 전혀 보이지 않거나 있더라도 매우 드물다(그림 1). 그러나 NSIP가 진행시 폐의 섬유화가 흉막하 부위까지 진행하면 honeycombing이 보이면서 UIP pattern과 유사해 질 수 있기 때문에 이전 영상을 참고하는 것이 중요하다. 폐

경화 소견도 혼재될 수 있으며 이는 기질화폐렴 (organizing pneumonia, OP)을 의미하며 결체조직질환에 의한 경우도 있다. IPF 진단에서 UIP 또는 probable UIP pattern을 보일 경우 다학제 회의를 통해 조직검사 없이 영상소견을 기반으로 진단할 수 있는 것과는 달리, 흉부 HRCT 소견만으로 iNSIP를 진단할 수는 없다.

2) 기관지경 검사

기관지폐포세척을 통한 세척액 세포 분석에서 대부분 T림프구 분획이 증가되나(>20%) 이는 비특이적 소견으로 감별에 보조적인 역할을 할 뿐이다. 기관지폐포세척액에서 림프구의 증가는 없으며 호중구 분획이 높다면 IPF의 가능성을 감별 진단으로 고려하여야 한다^{20,21}. 경기관지폐생검도 진단에 시도되고 있으나 검체의 양이 불충분하여 현재는 확진을 위한 검사로 권유되지 않는다.

3) 수술적 폐생검

확진을 위해서는 폐생검이 필수적이며 조직학적으로는 미만성으로 나타나는 간질의 염증과 섬유화를 볼

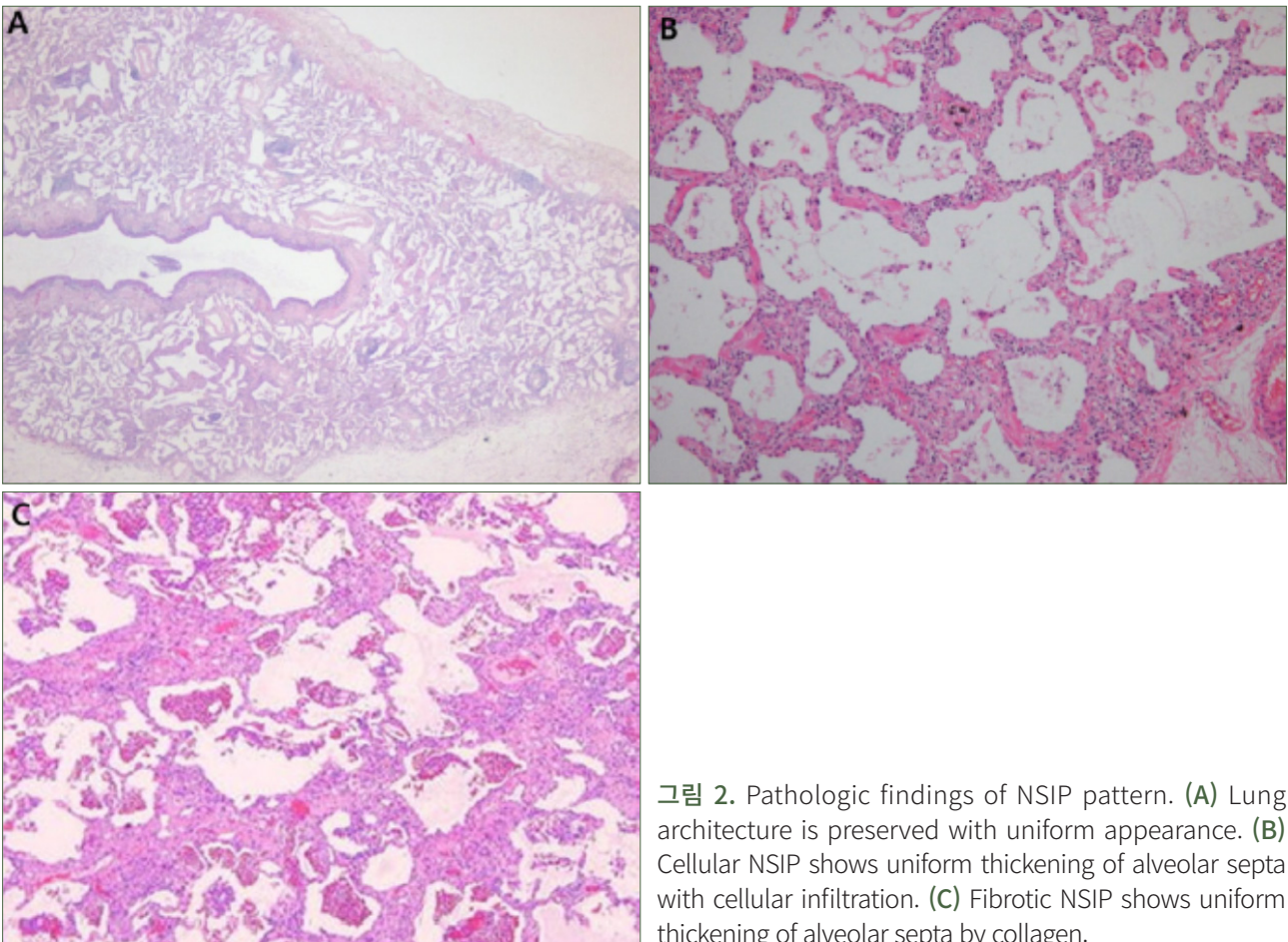


그림 2. Pathologic findings of NSIP pattern. (A) Lung architecture is preserved with uniform appearance. (B) Cellular NSIP shows uniform thickening of alveolar septa with cellular infiltration. (C) Fibrotic NSIP shows uniform thickening of alveolar septa by collagen.

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

수 있는데 이는 전체적으로 보아 균일한 형태로 나타나고 보통 폐포의 기본 구조는 보존되어 있는 점이 UIP 양상, 즉 IPF와는 다르다^{2,3} (그림 2). 이를 NSIP양상이라고 하며 조직학적으로 세포성(cellular) NSIP와 섬유성(fibrotic) NSIP로 분류할 수 있는데, cellular NSIP는 폐포벽에 만성 염증 세포가 침윤되어 있으면서 폐포벽의 섬유화는 거의 관찰되지 않는 반면, fibrotic NSIP는 폐포벽에 염증세포의 침윤이 없거나 있더라도 폐포벽이 섬유화되어 두꺼워져 보이는 형태를 주로 동반한다^{5,22,23}. Fibrotic NSIP의 형태가 더 흔하여 80-90%를 차지한다. 기질화폐렴이나 벌집모양 섬유화는 전혀 보이지 않거나 있더라도 거의 눈에 띄지 않아야 한다. 관찰되더라도 기질화폐렴 소견의 범위는 전체 조직에서 10-20% 이하이다(표 2).

5. 치료

• 권고사항

- 특발성비특이간질성폐렴(iNSIP)에서 질병 완화를 위해 일차 치료로 스테로이드를 사용할 수 있다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 6/6

- 특발성비특이간질성폐렴(iNSIP)에서 스테로이드 단독 치료로 효과가 적거나 스테로이드 의존적일 경우 스테로이드와 면역억제제 병합요법을 사용할 수 있다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 6/6

- 폐 섬유화가 진행되는 경우(progressive pulmonary fibrosis, PPF) 항섬유화제를 사용을 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 6/6

1) 약물적 치료

iNSIP의 치료에는 일반적으로 스테로이드와 면역억제제들이 사용된다. 하지만 질병의 경과가 다양하며, 이러한 약제들의 부작용 및 동반질환 등을 고려할 때, 질환이 경미한 경우에는 증상 및 폐기능, 흉부 사진을 주기적으로 검사하며 진행에 대한 평가와 함께 추적 관찰을 고려할 수 있다²⁴. 하지만, iNSIP는 유병률이 낮고 비교적 최근에 독립된 질환으로 구분되었기 때문에, 치료하지 않았을 경우의 자연 관해율이나 약제들의 치료 효과를 증명한 무작위 대조 연구들은 없는 실정이다.

(1) 스테로이드

과거 후향적 연구들에 의하면 스테로이드나 기타 면역억제제들은 증상과 기능적인 측면에서 호전 혹은 안정을 유도한다고 알려져 있다. Watanabe 등의 연구에서는²⁵ 스테로이드 치료 1년 이후 10명의 환자 모두에서 폐활량 및 산소화 정도가 호전되었고, 1명만이 추적 4.3년째 사망하였다. 하지만, 이러한 치료 전략은 cellular NSIP 나 OP를 동반하는 NSIP와 같이 염증 기전을 주로 보이는 경우에는 효과적이나, 진행되는 양상의 fibrotic NSIP에는 반응이 높지 않다는 한계점이 있다²⁶. Xu 등²⁷의 연구에 따르면, 폐생검으로 진단된 iNSIP 환자 74명에서 스테로이드 치료를 시행하여, 54±34개월 추적 기간 동안 17명(22.9%)이 사망하였고, 스테로이드 중단 시 34명(45.9%)에서 재발함을 보고하여 스테로이드의 효과를 입증하였다. 한편 Park 등¹²의 연구에서는 평균 17.4±12.1개월 동안 스테로이드 단독 또는 면역억제제와 동반 사용한 68명의 iNSIP 환자의 약 80%에서 폐기능이 안정적으로 유지되었는데, 그 중 36%가 재발을 경험하였다. Lee 등²⁸은 조직학적으로 진단된 iNSIP 환자 35명에

게 스테로이드 치료하였을 때 32명이 생존하였고, 폐기능 검사에서는 24명이 호전되고 6명이 안정화된 상태로 유지됨을 보고하였다. 하지만 스테로이드로 호전된 30명 중 평균 55개월의 추적 기간 동안 6명(20%)에서 재발하였고, 이는 초기 저용량(0.5 mg/kg)의 스테로이드 사용 및 짧은 치료기간과 연관이 있었다.

임상에서 iNSIP의 치료에 가장 흔히 사용하는 스테로이드는 그 용량 및 기간과 관련하여 명확한 지침은 없지만, 0.5-1.0 mg/kg 혹은 40-60 mg prednisone을 초기 용량으로 시작하고 1개월 가량 유지한 뒤 반응에 따라 서서히 감량하는 방법이 일반적으로 사용된다^{12, 26}.

전격성(Fulminant)인 경우 methylprednisolone의 충격 요법(3일간 750-1,000 mg/day 정주 이후 1 mg/kg 경구, 이후 서서히 감량)을 시행하기도 한다^{24, 25}. 치료 반응을 4-6주에 걸쳐 관찰하며 서서히 경구 스테로이드를 감량하게 되며, 흔히 저용량으로 유지하게 된다(5-10 mg/day)²⁴.

(2) 면역억제제

iNSIP에서 고려할 만한 면역억제제로는 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin과 mycophenolate mofetil (MMF) 등이 있으며 스테로이드와 동반하여 사용할 경우 스테로이드 장기 사용과 관련된 합병증을 줄이고, 스테로이드의 용량을 감소시키면서 폐기능을 안정화시키는 것으로 보고되어왔다. 이 약제들을 질환의 처음 진단 시에 시작할지 혹은 병의 진행이나 스테로이드 의존 시에 시작할지에 대한 뚜렷한 지침은 없으나, 일반적으로는 스테로이드에 반응하지 않거나 병의 재발 혹은 관해를 유지하기 위하여 스테로이드를 계속 사용해야 하는 의존이 있는 경우에 사용한다^{26, 29}. iNSIP에서 이러한 약제들의 사용 효과에 대한 기대와 예상은 주로 CTD-ILD에서의 치료 경험에서 비롯되어 제한점이 있다.

위의 약물 중에서는 cyclophosphamide와 관련된 보고가 가장 많다. Kondoh 등³⁰의 연구에서는 12명의 조직학적으로 확진된 fibrotic NSIP에서 첫 주에 고용량의 정주용 methylprednisolone (1,000 mg/day, 3일간)을 사용한 뒤 1년까지 저용량 스테로이드(20 mg prednisone 격일)와 cyclophosphamide (1-2 mg/kg/day) 병합 요법을 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 등³¹의 연구에서는 빠르게 진행되는 54명의 iNSIP환자에서 cyclophosphamide 주사제를 투여하여, 치료 6개월 후 46%에서 유지, 41%에서 호전되는 등 대부분에서 양호한 경과를 보였다. Schupp 등의 연구에서³² cyclophosphamide를 3번 이상 사용했던 ILD 환자 54명을 대상으로 18개월 동안의 생존율을 분석하였는데, 이중 iNSIP 8명이 포함되었고, 모든 환자에서 스테로이드가 사용되었으며, 다른 ILD (IPF 26명, Lymphoid interstitial pneumonia (LIP) 6명, Rheumatoid arthritis (RA)-ILD 7명, perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (pANCA) associated ILD 7명)에 비해 NSIP환자에서 가장 양호한 progression free survival을 보고하여, cyclophosphamide 충격 요법(pulse therapy, 500-1,000 mg cyclophosphamide와 600 mg urometixan monthly)이 예후에 긍정적이 영향을 줄 수 있음을 시사하였다. Fujita 등¹⁴이 발표한 논문에서 22명의 iNSIP 환자에서 스테로이드군 19명과 스테로이드와 cyclophosphamide 병합군 3명의 치료 결과를 분석하였고, 스

테로이드군에 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 않았던 환자들을 대상으로 cyclophosphamide를 투여했을 가능성도 있어 추가적인 연구가 필요하다. Azathioprine, cyclosporin 및 MMF 같은 다른 약제들도 소수의 증례 형식으로 그 효과가 보고되어왔다⁴.

국내 다기관 코호트에서 261명의 iNSIP환자 중에서 1년 이상 추적된 95명을 대상으로 치료에 대한 반응을 보고하였다³³. 치료군 86명 중 81명은 prednisolone 단독 또는 azathioprine과 병합치료를, 5명은 azathioprine을 사용하였고, 9명은 보존적인 치료만을 받았다. 치료군에서 폐기능이 유의하게 상승하였으며, 진단 당시 증상의 지속 기간이 짧을수록 반응이 양호한 것으로 보고되었다. 또한 국내 단일 기관 연구에서 수술적 조직검사로 확진된 fibrotic NSIP 204명을 대상으로 질병의 진행에 영향을 주는 요인에 대한 분석을 진행하였는데, 141명(69%)이 iNSIP였으며, 63명(31%)은 CTD연관 NSIP였다. 평균 17.8개월간 치료하였고 100명(51%)의 환자에서 질병이 진행하거나 재발했다. DLco \geq 60%, 기관지폐포세척액 림프구>15%, corticosteroid와 azathioprine 병용치료가 좋은 예후 인자였다³⁴.

한편, Keir 등³⁵은 기존 면역억제제에 반응하지 않는 IPF 이외의 중증 ILD환자 50명에서 rituximab (1,000 mg을 day 0와 day 14에 투여) 치료가 폐기능 측면에서 긍정적인 결과를 보인다고 보고하였는데, iNSIP 환자는 포함되지 않았었다. 최근 초기 면역억제제 치료에 반응을 보이지 않는 불응성 NSIP 환자(CTD-ILD, iNSIP 포함)를 대상으로 MMF에 rituximab을 추가하여 치료하였을 때 폐기능을 포함한 예후에 미치는 영향에 대한 3상 무작위 대조 연구(EVER-ILD trial)가 진행되었고, 최근 결과가 보고되었다³⁶. CTD 연관 또는 IPAF를 모두 포함한 전체 122명의 NSIP 환자에서 MMF 단독 치료를 한 59명에 비해 Rituximab 1,000 mg (1일, 15일째 투여)과 MMF 2 g (매일 투여)을 병용한 63명에서 6개월 치료하였을 때 rituximab 병용 군에서 FVC가 1.60% 증가한 반면 MMF 단독 군에서는 2.01% 감소하였다. Rituximab 병용 군에서 무진행 생존율(progression-free survival) 또한 유의하게 개선되었다. 하지만 iNSIP 환자는 총 43명으로 rituximab 병용 군에 21명, MMF 단독 군에 22명이 배정되었고, 하위그룹 분석을 하였을 때 6개월 치료 후 FVC의 변화에서 rituximab 병용이 MMF 단독에 비해 유의한 개선 효과를 보여주지는 못하였다.

(3) 항섬유화제

Pirfenidone과 nintedanib은 IPF 치료에 효과가 입증된 항섬유화제이다. IPF 이외의 다른 ILD에서 진행하는 섬유화 과정에서 이러한 약제의 사용에 대한 관심이 증가하였고, NSIP만을 대상으로 한 무작위배정 연구는 없으나, 하위 그룹 분석을 통해 fibrotic NSIP에서의 역할에 대해서도 긍정적인 영향이 보고되었다.

Progressive fibrosing ILD (PF-ILD) 환자 663명을 대상으로 nintedanib 150 mg 하루 두 번과 위약을 비교한 무작위 대조 연구(INBUILD trial)³⁷가 이루어졌고, 52주간의 치료 후 FVC의 변화를 확인하였다. Nintedanib 투여군에서 FVC 감소가 지연되었고, iNSIP 환자 125명에 대한 하위그룹 분석에서도 그룹간 차이 141.7 mL로 효과를 보여주었다. Nintedanib 치료군에서 위약군에 비해 설사, 오심, 구토, 체중 감소, 간수치 상승이 더 많았

으나 사망이나 장애 등과 관련된 심각한 부작용은 차이를 보이지 않았다.

마찬가지로 PF-ILD 환자 127명을 대상으로 pirfenidone과 위약을 비교하고자 했던 무작위 대조 연구(RELIEF trial)³⁸에서 27명의 fibrotic NSIP 환자가 포함되었다. Pirfenidone 치료군에서 유의하게 FVC 감소 속도를 늦추었으나, 연구의 조기 종료로 인해 결과 해석이 조심스러우며, 하위 그룹 분석은 제시되지 못하였다.

이와 대조적으로 67명의 IPF 환자와 24명의 fibrotic NSIP 환자에서 pirfenidone 치료의 반응을 평가했던 한 후향적 연구에서³⁹ IPF 환자군에서는 치료 6개월부터 24개월까지 비치료군과 비교하여 유의한 폐기능 감소 지연이 확인되었으나, fibrotic NSIP 환자군에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 무진행 생존율(progression-free survival)도 IPF 환자군에서는 유의한 차이를 보였으나 fibrotic NSIP에서는 차이를 보이지 않았다. 하지만, 소규모 후향적 연구로 fibrotic NSIP 환자 중에서는 9명만이 pirfenidone을 사용하여 결과 해석에 주의가 필요하다.

아직까지 fibrotic NSIP만을 대상으로 한 무작위 연구나 대규모의 코호트 연구 등은 없는 상태에서 항섬유화 약제가 질병의 진행과 예후에 도움이 될 수 있을지에 대해서는 아직 명확하지는 않아 향후 추가 연구가 필요하다.

2) 비약물적 치료

약물적 치료 외에도 역류성식도염, 폐고혈압과 같은 동반 질환 등에 대한 치료, 호흡곤란이나 기침에 대한 대증 요법 등을 시행할 수 있다⁴⁰. 산소 요법을 통해 야간 혹은 운동시 저산소증 발생에 도움을 주고, 운동능력을 개선시킬 수 있으며, 저산소증으로 인한 폐고혈압의 위험을 줄이는 데에도 도움을 줄 수 있다^{41,42}.

또한 fibrotic NSIP 환자 51명에서 재택 재활치료를 하면서 12개월까지 추적한 결과, 폐기능으로 분류된 질병의 중증도에 상관없이 운동 능력과 삶의 질, 우울지표가 향상되었다⁴³. 재택 재활 치료에 대한 교육을 제공하고 관리하는 것이 장기적인 환자의 예후에 영향을 줄 수도 있음을 시사하였다.

iNSIP에서 흡연과의 관련성은 뚜렷이 알려지진 않았으나, 일부 증례 보고를⁴⁴ 통해 금연이 임상 경과에 도움을 줄 수도 있음을 보고하여 흡연을 하고 있는 환자에서는 금연을 권고하는 것이 필요하겠다.

3) 추적 관찰

iNSIP에서 치료 반응을 평가하는 표준화된 방법은 없으나, IPF 와 마찬가지로 호흡곤란 혹은 기침과 같은 증상, 폐기능(FVC, DLco), 6분보행 거리 등의 지표와 함께 흉부 영상 소견을 종합하여 반응 유무를 판단할 수 있는데, 보통 치료 시작 후 3-6개월 사이에 평가한다⁴⁵. 시간에 따른 폐기능의 변화는 생존율과 관련된 유용한 인자로 알려져 있다. 12개월 이후 DLco >15% 감소 혹은 6-12개월 사이의 FVC >10% 감소는 독립적으로 사망률과 연관이 있다^{12,46,47}. 따라서, 감염과 같은 특별한 이유가 없이 치료에도 불구하고 DLco >15% 감소 혹은 FVC >10% 감소할 때는 약제를 증량하거나 변경, 말기에는 폐이식 등의 다른 치료를 고려하여야 한다⁴⁸.

6. 자연경과와 예후

생존율은 IPF보다 좋아서 많은 연구에서 5년 생존율은 70% 이상으로 보고되고 있으며⁴⁹, 특히 cellular NSIP의 경우 질병연관 사망은 거의 없었다^{2,8,12}. 치료는 대부분 스테로이드와 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin, MMF과 같은 면역억제제를 사용하였으며, 첫 치료 후 임상적 반응은 좋아서 3분의 2 이상에서 호전되거나 안정적인 경과를 보였다. 그러나, 치료를 중단 후 재발되는 경우가 많아 Lee 등²⁸은 20%에서 Park 등¹²은 36%에서 재발하였음을 보고하였고, 재발된 경우 예후도 나빴다. 또한 IPF에서와 마찬가지로 iNSIP에서도 경과 중 급성악화가 발생할 수 있는데, Park 등은 iNSIP에서 1년 동안 4.2%의 급성 악화가 있었음을 보고하였다⁵⁰.

NSIP 환자 중 결체조직질환과 관련된 경우 예후가 iNSIP 보다 좋았으며, FVC 또는 DLco가 매년 5%, 7.5% 이상 급격히 감소하는 군에서는 나쁜 예후를 보였다^{51,52}.

iNSIP 환자의 기관지폐포세척액 검사에서 Calgranulin B, Krebs von den Lungen-6 (KL-6)의 농도가 질병의 중증도에 비례하기도 했으며⁵³, fibrotic NSIP 환자의 혈액 내 KL-6, surfactant protein-D (SP-D) 농도가 폐확산능과 반비례했으며, 이후 추적 검사에서 지속적으로 상승될 경우 치료에 반응하지 않는 악화와 관련 있다는 보고도 있다⁵². 하지만 아직까지 iNSIP의 예후를 예측하는 데 도움이 될 만한 생체 표지자는 명확히 없는 상태로 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.



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. *Am J Respir Crit Care Med.* 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1338-47.
3. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304.
5. Flaherty KR, Martinez FJ. Nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(6):652-8.
6. Hyltdgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med.* 2014;108(5):793-9.
7. Kim DS, Collard HR, King TE, Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):285-92.

8. Tuberculosis SCotKAo, Diseases R. 2008 National survey of idiopathic interstitial pneumonia in Korea. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2009;66(2):141-51.
9. Hino T, Lee KS, Yoo H, Han J, Franks TJ, Hatabu H. Interstitial lung abnormality (ILA) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *Eur J Radiol Open*. 2021;8:100336.
10. 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. *Rheumatol Int*. 2006;26(6):551-5.
11. 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? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):691-7.
12. 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. *Eur Respir J*. 2009;33(1):68-76.
13. 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? *Eur Respir J*. 2011;38(2):384-91.
14. Fujita J, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, Yamadori I, Bandoh S, Tokuda M, et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an "autoimmune interstitial pneumonia". *Respir Med*. 2005;99(2):234-40.
15. 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 Vasc Diffuse Lung Dis*. 2002;19(2):121-7.
16. 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. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-87.
17. Silva CI, Müller 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.
18. 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.
19. Bnà C, Zompatori M, Poletti V, Spaggiari E, Chetta A, Calabrò E, et al. Differential diagnosis between usual interstitial pneumonia (UIP) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) assessed by high-resolution computed tomography (HRCT). *Radiol Med*. 2005;109(5-6):472-87.
20. Ryu YJ, Chung MP, Han J, Kim TS, Lee KS, Chun EM, et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med*. 2007;101(3):655-60.
21. 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. *Eur Respir J*. 2003;22(2):239-44.
22. Leslie KO. Historical perspective: a pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest*. 2005;128(5 Suppl 1):513s-9s.
23. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2213-7.
24. Wells AU, Kokosi M, Karagiannis K. Treatment strategies for idiopathic interstitial pneumonias. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(5):442-8.
25. 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. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1213-9.
26. Tomassetti S, Ryu JH, Piciucchi S, Chilosi M, Poletti V. Nonspecific Interstitial Pneumonia: What Is the Optimal Approach to Management? *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(3):378-94.
27. Xu W, Xiao Y, Liu H, Qin M, Zheng W, Shi J. Nonspecific interstitial pneumonia: clinical associations and outcomes. *BMC Pulm Med*. 2014;14:175.

28. 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. *J Korean Med Sci.* 2012;27(6):661-7.
29. Kinder BW. Nonspecific interstitial pneumonia. *Clin Chest Med.* 2012;33(1):111-21.
30. 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. *Eur Respir J.* 2005;25(3):528-33.
31. 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 Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009;26(2):132-8.
32. Schupp JC, Köhler T, Müller-Quernheim J. Usefulness of Cyclophosphamide Pulse Therapy in Interstitial Lung Diseases. *Respiration.* 2016;91(4):296-301.
33. Lee SH, Park MS, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, et al. Factors affecting treatment outcome in patients with idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: a nationwide cohort study. *Respir Res.* 2017;18(1):204.
34. Cho HK, Chung MP, Soo Lee K, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666221089468.
35. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19(3):353-9.
36. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Agier MS, Bermudez J, Bonniaud P, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2023;61(6).
37. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-60.
38. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):476-86.
39. Feng H, Zhao Y, Li Z, Kang J. Real-life experiences in a single center: efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic idiopathic non-specific interstitial pneumonia patients. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620963015.
40. Troy L, Corte TJ. Management of the idiopathic interstitial pneumonias. *Australian Prescriber.* 2012;35(6).
41. Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Gallagher CG, Marciniuk DD. Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1616-22.
42. Behr J, Ryu J. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *European Respiratory Journal.* 2008;31(6):1357-67.
43. Wallaert B, Duthoit L, Drumez E, Behal H, Wemeau L, Chenivresse C, et al. Long-term evaluation of home-based pulmonary rehabilitation in patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *ERJ Open Res.* 2019;5(2).
44. Shinohara T, Kadota N, Hino H, Naruse K, Ohtsuki Y, Ogushi F. Improvement in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia after smoking cessation. *Respir Med Case Rep.* 2015;14:7-9.
45. Poletti V, Romagnoli M, Piciucchi S, Chilosi M. Current status of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(5):440-9.
46. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):531-7.
47. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):639-44.
48. Belloli EA, Beckford R, Hadley R, Flaherty KR. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respirology.*

2016;21(2):259-68.

49. 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.
50. 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.
51. NUNES H, SCHUBEL K, PIVER D, MAGOIS E, FEUILLET S, UZUNHAN Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Eur Respir J.* 2015;45(3):746-55.
52. YAMAKAWA H, KITAMURA H, TAKEMURA T, IKEDA S, SEKINE A, BABA T, et al. Prognostic factors and disease behaviour of pathologically proven fibrotic non-specific interstitial pneumonia. *Respirology.* 2018;23(11):1032-40.
53. BENNETT D, SALVINI M, FUI A, CILLIS G, CAMELI P, MAZZEI MA, et al. Calgranulin B and KL-6 in Bronchoalveolar Lavage of Patients with IPF and NSIP. *Inflammation.* 2019;42(2):463-70.

II. 특발성기질화폐렴 (Cryptogenic Organizing Pneumonia, COP)

• 요약

특발성기질화폐렴(cryptogenic organizing pneumonia, COP)은 급성 혹은 아급성의 경과를 보이는 특발성간질성폐렴 중 하나이며, 이차적인 다른 원인 혹은 질환을 배제한 후 진단할 수 있다. 특발성간질성폐렴의 5-10%를 차지하며, 진단 시 평균나이는 50-60세로, 주로 마른 기침, 호흡곤란을 호소하며, 발열, 피로, 체중감소 등 다양한 증상을 동반한다. 흉부 HRCT에서 흔하게 보이는 소견은 말초에 다발국소적으로 발생하는 폐경화(consolidation) 소견이며, 폐의 모든 영역에서 발견될 수 있으나 주로 흉막하 또는 폐 하부에 발생한다. 조직병리학적 진단 없이 치료될 수 있지만, 진단이 명확하지 않은 경우 조직검사가 필요하다. 스테로이드 치료에 반응이 좋고 임상적 호전이 빨라 좋은 예후를 보이는 편이나, 재발이 흔하다.

1. 배경

COP는 1980년대에 Davison¹과 Epler² 등이 ‘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 질환’으로 기술하였고 각각 COP와 폐쇄세기관지기질화폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP)로 명명하였다. 1997년 Müller와 Colby에 의한 특발성간질성폐질환(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)의 분류에서 idiopathic BOOP이 독립적인 질병으로 기술된 이후, 2002년 미국/유럽 흉부학회 분류에서는 COP로 명명하기로 결정되었다³. 이는 BOOP이란 용어가 기도질환을 뜻하는 용어와 혼동될 수 있고, organizing pneumonia라는 용어가 다양한 원인질환과 연관되어 나타날 수 있는

일반화된 용어(generic term)라는 특성 때문이었다. 최종적으로 2013년 개정된 미국/유럽흉부학회의 IIP분류에서도 COP라는 용어를 계속 사용하였고, 2차성 OP는 특발성과 구분하기 위해 ‘특정원인질환과 연관된 OP’ (예를 들어 류마티스관절염관련 OP 등)로 기술할 것을 제안하였다⁴. 2차성 OP의 원인이 매우 다양하기 때문에 2차성 OP를 배제한 후 COP로 진단할 수 있다.

2. 역학

COP의 정확한 발생률과 유병률은 알 수 없으나 아이슬란드 국가 전체에서 20년정도 후향적으로 추적한 결과 인구 10만명당 1.1에 발생하였고⁵, 캐나다의 주요 교육병원에서 10만명 입원 당 누적 유병률은 6.5에였다⁶. 간질성폐질환 등록연구에서 COP의 유병률은 한 연구에서 5%로⁷, 또 다른 연구에서는 10%로 보고되었다⁸. 2008년 대한결핵 및 호흡기학회에서 실시한 전국실태조사에 따르면 2,186명의 IIP 환자 중 8.5%를 차지하여 우리나라에서는 세번째로 흔한 IIP으로 확인되었다⁹. OP를 유발하는 다양한 요인들이 밝혀짐에 따라 COP의 진단율은 낮아지고 있다^{10,11}. COP 진단 시 평균나이는 50-60세(범위 17-95세)였다(COP로 확진된 환자대상 37개의 논문, 총 1,490명의 환자포함)⁹. 발생에 있어 우위를 차지하는 성별은 없다는 보고도 있고, 남자에서 발생률이 52%로 약간 더 높다는 보고도 있다. 그러나 국내 COP 환자를 대상으로 한 세계의 보고에서는¹²⁻¹⁴ 여자의 비율이 약 60%로 더 높았다. 진단 시 흡연자의 비율은 15% 미만이었고 비흡연자의 비율이 54%라는 보고도 있어서^{15,16} COP 발생이 흡연과는 관련이 없을 가능성이 높다.

3. 임상양상

COP는 감염성 폐렴으로 추정되는 환자가 항생제 치료에 반응하지 않을 때 의심해 보아야 한다¹⁵. 임상 증상은 주로 급성 또는 아급성으로 수주에서 수개월에 걸쳐 나타날 수 있고 주로 진단 2개월 전에 첫 증상이 시작된다. 가장 흔한 증상으로는 마른 기침(71%)과 운동 시 악화되는 경증 또는 중등도의 호흡곤란(62%)이 있으며 발열(44%), 피로, 권태감 및 체중감소를 다양하게 동반한다. 코 막힘, 두통, 오한 및 발한, 인후통, 기침, 피로, 근육통 및 발열과 같은 인플루엔자 유사 증상은 10-15%에서 보고되었고 객혈 발생률은 5% 미만으로 매우 드물다. 일부 환자에서 급성호흡부전으로 빠르게 진행될 수도 있다. 대부분의 환자에서 흡기 시 수포음(60%)이 청진되며 일부 환자에서 비정상적인 호흡음이 나타나지 않을 수 있다^{15,17,18-22}.

표 1. 이차성 기질화 폐렴(Organizing pneumonia, OP)을 일으킬 수 있는 경우

감염
- 세균: Burkholderia cepacia, Chlamydia pneumoniae, Coxiella burnetii, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Nocardia asteroides, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae
- 바이러스: adenovirus, SARS-CoV-2, cytomegalovirus, herpesvirus, HIV, influenza virus, parainfluenza virus, HHV-7, RSV
- 기생충: Plasmodium vivax, Dirofilaria immitis
- 진균: aspergillus, Cryptococcus neoformans, Penicillium janthinellum, Pneumocystis jirovecii
약물: amiodarone, nitrofurantoin, bleomycin, methotrexate, freebase cocaine
결체조직질환: rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, polymyositis or dermatomyositis, systemic sclerosis, antisynthetase syndrome, vasculitis
혈액암: leukemia, lymphoma
종양 및 골수증식성 질환(myeloproliferative disorder)
이식: lung, liver, bone marrow
유방암 방사선 치료 후 손상
다른 ILD와 연관: eosinophilic pneumonia, hypersensitivity pneumonitis, organizing diffuse alveolar damage, usual interstitial pneumonia
염증성 장질환: Crohn's disease, ulcerative colitis
기타
- 다른 폐질환과 연관: abscess, diffuse alveolar hemorrhage, airway obstruction
- 흡입 손상(inhalation injury): 흡인(aspiration), aerosolized textile dye, mustard gas
- Common variable immunodeficiency
- Cryoglobulinemia
- Granulomatosis with polyangiitis, other vasculitis

4. 진단

COP를 진단하기 위해서는 비슷한 임상양상을 보이는 다른 질환과의 감별 및 기질화폐렴을 유발할 수 있는 원인을 배제하는 것이 중요하다(표 1)^{15,16}. 감별 진단으로 가장 흔하고 중요한 질환은 지역사회획득성폐렴이며 항생제 치료에 대한 반응이 없을 경우 COP를 의심해볼 수 있다. 영상학적으로 변화가 있는 다발성의 폐경화 소견이 보일 경우 과민성폐렴, 호산구성폐렴, 폐포 출혈 및 혈관염을 감별해야 하고, 공기 기관지음영(air bronchogram)을 동반한 결절성 폐경화 소견이 보일 경우 폐 림프종과 침윤성 점액성선암종(invasive mucinous adenocarcinoma)의 가능성을 염두에 두어야 한다. 기질화폐렴과 비특이간질성폐렴이 동시에 발생하거나 순차적으로 발현될 경우 기저 원인(예: 결체조직질환, 항합성효소 증후군, 과민성폐렴 또는 약물 독성)에 대한 감별이 필요하며 이런 경우는 특히 쇼그렌증후군, 다발성근염/피부근염 및 기타 류마티스 질환에서 발생할 수 있다. 기질화폐렴에 비특이간질성폐렴 양상이 공존하는 경우 질병 진행 위험이 증가한다는 보고가 있다²³.

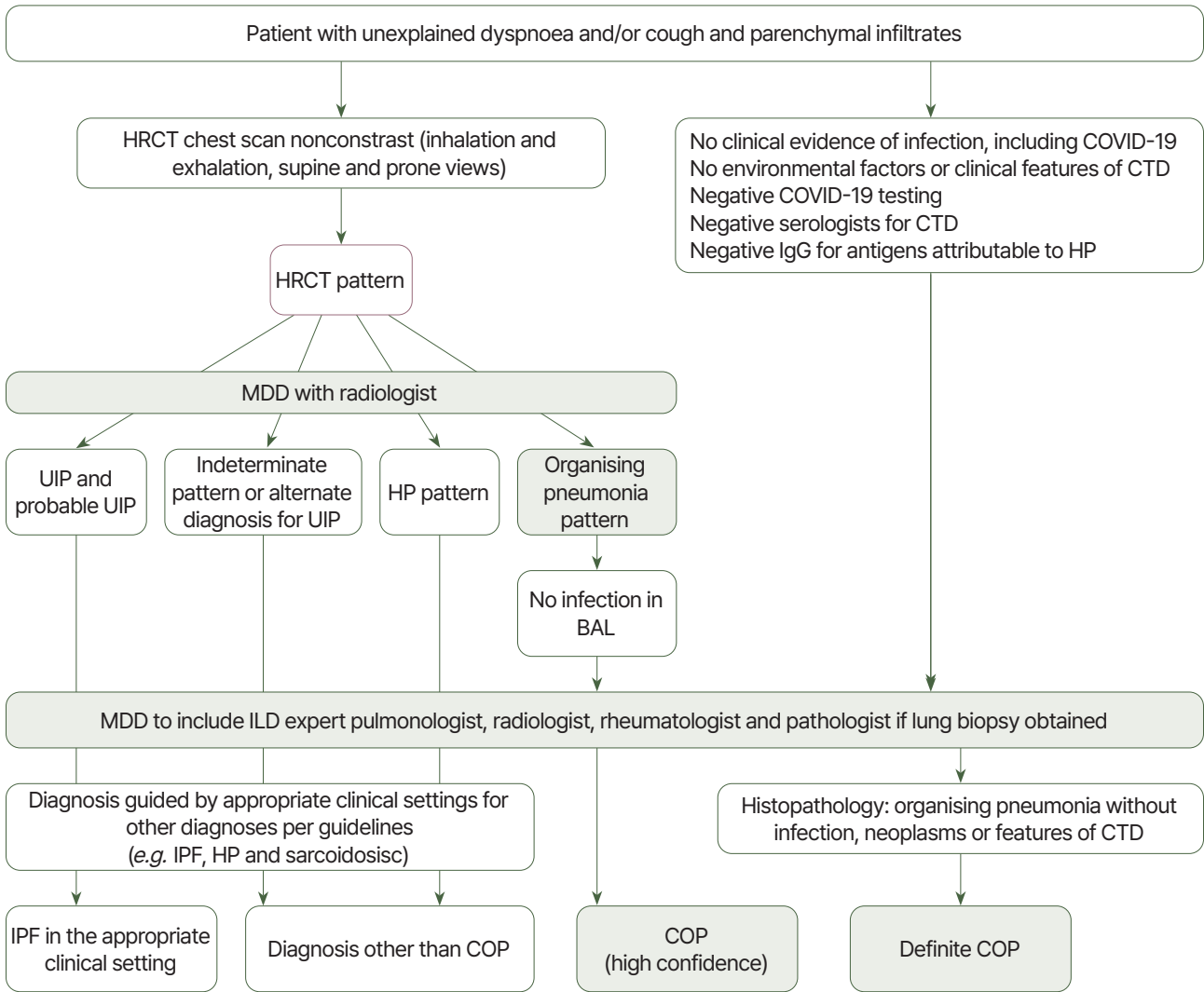


그림 1. 특발성기질화폐렴의 진단 알고리즘¹⁶

COP는 조직검사 없이 임상적으로 진단 후 치료할 수 있지만, 진단이 모호한 경우 확진을 위한 폐 조직검사가 필요하며 이러한 경우 다학제 토의를 통해 폐생검 여부를 결정해야 한다(그림 1). 폐생검의 조직학적 소견을 통해 이차성 기질화폐렴(예: 흡인, 혈관염 또는 감염)의 원인을 알 수 있는 경우도 있다. 조직검사 없이 치료하는 경우 임상 경과와 추적 관찰 소견이 COP와 일치하지 않는 경우 진단을 재평가해야 하며 이 때 조직검사가 필요할 수도 있다^{15,16}.

1) 검사실 소견

검사실 소견은 비특이적이며 약 절반 정도의 환자에서 말초혈액 백혈구증가증과 C반응성단백질(CRP), 적혈구침강속도(ESR)가 증가된다^{18-22,24}. 결체조직질환의 경우 원인질환이 발생하기 수주에서 수개월 전에 이차성

OP가 나타날 수 있기 때문에 임상적으로 결체조직질환이 의심될 때 원인질환에 대한 검사(예: ANA, RA factor, anti-CCP, anti-ds DNA, CK, anti-centromere Ab, anti-Scl-70, Anti-Jo-1)를 시행해 볼 수 있다²¹.

2) 폐기능 검사

폐기능검사는 일반적으로 제한성 환기장애를 보이며 노력성폐활량(Forced vital capacity, FVC)이 60-70% 사이 정도로 경도 및 중등도 저하를 보인다. 기류제한은 흔하지 않으나 과거 또는 현재 흡연자에게서 보일 수 있다. 25% 정도의 환자에서 폐용적은 정상이고 대부분의 환자에서 폐확산능(DLco)이 50-70% 정도로 감소한다. 진단 당시 폐기능이 떨어져 있어도 치료에 대한 반응이 좋은 경우에는 다시 정상으로 회복된다^{17,18,25}.

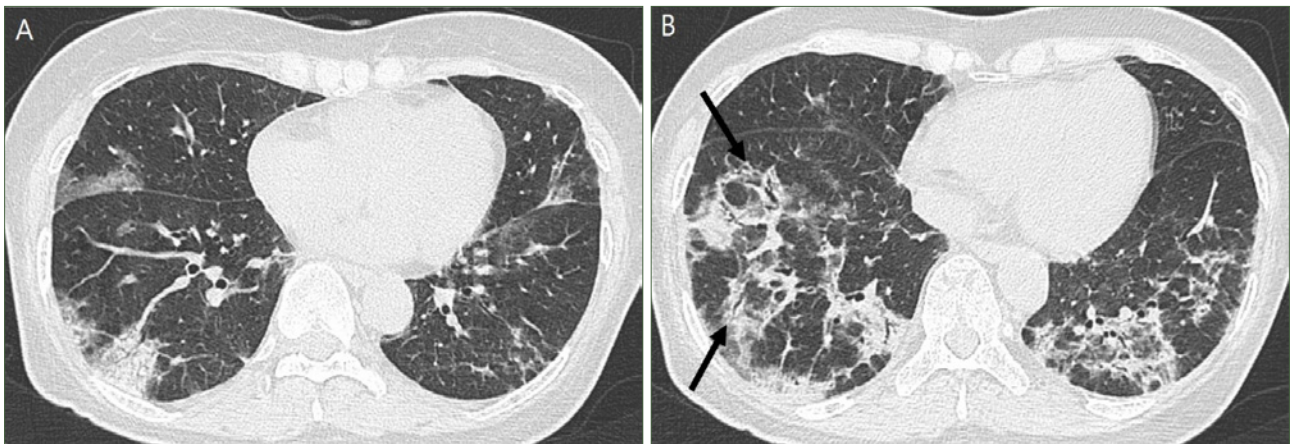


그림 2. (A, B) Axial HRCT images show peripheral and peribronchovascular distribution of air-space consolidation with ground-glass opacity in the bilateral middle and lower lungs. Air-bronchograms and mild cylindrical bronchiectasis (arrows in B) are commonly seen in the areas of air-space consolidation.

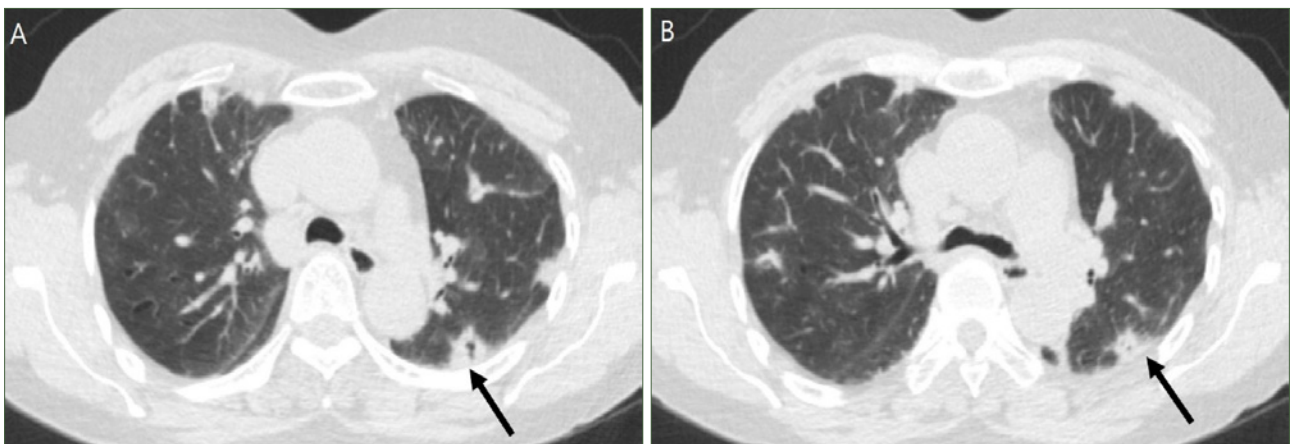


그림 3. (A, B) Axial HRCT images show subpleural distribution of nodular opacities in both lungs. Air-bronchiograms (arrow in A) and mild perinodular ground-glass opacity are also seen (arrow in B).

3) 영상의학적 소견

전형적인 흉부HRCT 소견은 주로 흉막하부와 기관혈관주변부를 따라 분포하는 폐경화 소견으로 대부분 양측성이며 폐 하부를 흔히 침범한다(그림 2)^{2,17,19,20,25-27}. 이러한 폐경화 내부에 공기기관지조영과 기관지 확장이 자주 보인다. 일부 환자에서(약 15%) 다수의 폐결절 또는 종괴 음영으로 보일 수 있다(그림 3). 저절로 호전되는 폐 병변과 새롭게 나타나는 폐 병변 부위가 혼재될 수 있다. Reverse halo징후(또는 atoll sign)는 투명하거나 간유리음영이 있는 중심부를 둘러싼 경화성 테두리를 특징으로 하며 5% 미만으로 드물게 관찰된다(그림 4). 대부분의 폐병변이 스테로이드 치료와 함께 호전되는 양상을 보이거나 일부 병변은 추적검사에서 다른 위치로 이동하여 보

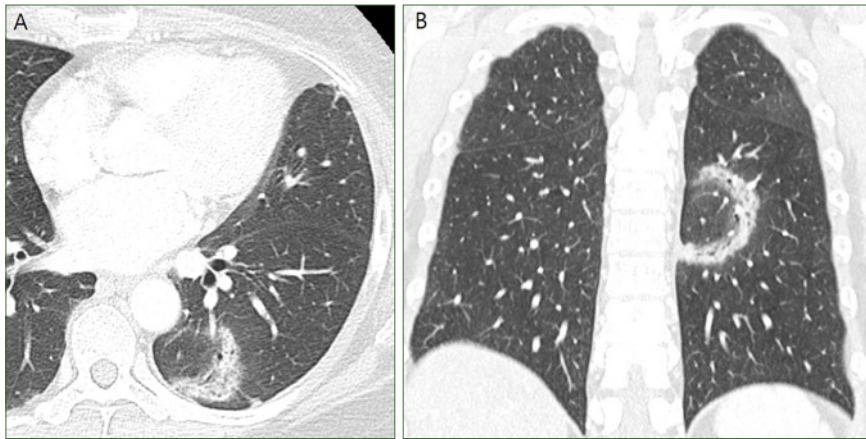


그림 4. (A, B) Reversed halo (or atoll sign) is well shown on axial (A) and coronal (B) CT images in a patient with organizing pneumonia pattern, which exhibits central area of ground-glass opacity with dense crescentic or ring-shaped periphery.

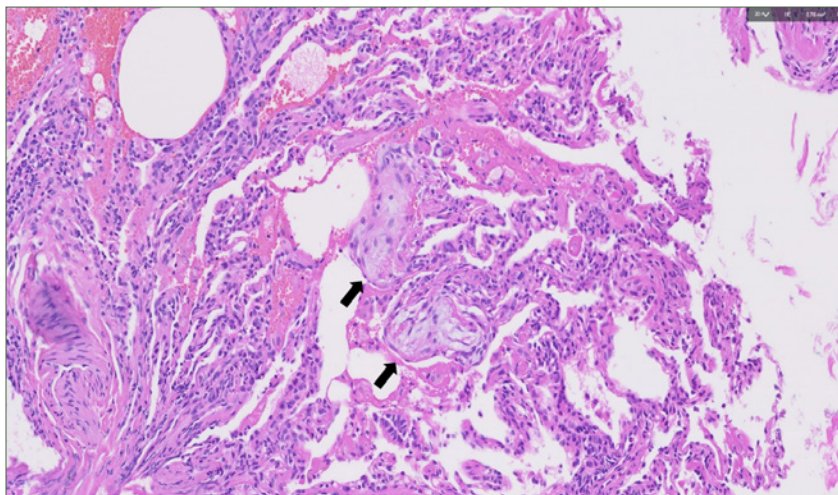


그림 5. Organizing pneumonia pattern. Photomicrography of transbronchial lung biopsy showing several intra-alveolar fibroblastic plugs (arrows). Mild interstitial lymphoid cell infiltration is accompanied.

일 수 있고(migrating), 치료하지 않아도 저절로 호전될 수 있다(spontaneous regression). 종격동 림프절비대는 드물고 소량의 흉막삼출이 드물게 동반될 수 있다^{10,22,26,28-33}. 진행성 섬유화 양상과 벌집 모양의 변화는 매우 드물게 나타난다^{33,34}.

4) 기관지폐포세척액 분석 소견

림프구, 형질 세포 및 조직구가 간질 내에 다양하게 존재하며 기관지폐포세척액 세포분석은 25% 이상의 림프구 분획 증가 소견을 보이는 림프구 증가가 흔하며 CD4/CD8 비율이 주로 감소하지만 비특이적이다. 호중구, 호산구도 증가될 수 있는데 호중구 증가일 경우 감염성 질환을 배제해야 하며 호산구 증가일 경우 호산구성폐렴을 감별해야 한다. 이 외에도 감염성 질환 및 폐포출혈 및 기타 질환을 배제하기 위해 기관지폐포세척이 권장된다^{12,13,25,28,35-38}.

5) 폐조직검사 및 병리학적 소견

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 5). 이러한 소견을 기질화폐렴(organizing pneumonia, OP) 소견이라고 하며 OP 소견이 비대칭적 분포(patch distribution)를 이루나 폐 구조의 변형은 잘 보이지 않는다³⁹. 간질성섬유화나 육아종(granuloma), 괴사, 혈관염, 초자막(hyaline membrane) 등의 소견은 드문 소견으로 다른 질환을 시사한다³⁸. 조직검사를 시행할 경우 수술적 폐조직검사가 원칙이지만 경기관지폐생검만으로 진단하는 연구도 있다. 37명을 대상으로 한 연구에서 경기관지폐생검의 진단율은 민감도 64%, 특이도 86%이었으며⁴⁰ 몇몇 후향적 연구에서 경기관지폐생검으로 기질화폐렴 양상을 관찰하여 스테로이드 치료 이후 호전됨을 보고하고 있으나¹⁹ 검체량이 불충분할 수 있는 단점이 있어 주의를 요한다. 경흉부침생검으로 진단이 가능하다는 연구도 있다⁴¹. 최근 시행되고 있는 경기관지폐냉동생검(Transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)이 ILD진단에 있어 수술적 폐조직검사와 일치도가 높다는 보고가 있어⁴² COP 진단에 도움이 될 것으로 보이나 COP만을 대상으로 한 연구는 없어 추가적인 연구가 필요하다.

5. 치료

• 권고사항

- 특발성기질화폐렴(COP) 치료로 스테로이드 사용을 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 5/6, 조건부 권고 1/6

- 특발성기질화폐렴(COP) 환자에서 스테로이드 단독 치료에도 진행하거나 재발하는 경우 면역억제제를 사용할 수 있다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 6/6

1) 스테로이드

COP의 치료에서 스테로이드와 위약을 비교한 대조연구는 없다. 그러나 다수의 논문에서 스테로이드 치료로 빠른 임상적 호전이 있음을 보고하였다¹⁵. 첫 투약 용량은 prednisone 0.5-1 mg/kg으로 시작하며, 하루 최대 60 mg까지 2-4주 동안 단 회 경구 투약한다. 임상 반응에 따라 4-6개월에 걸쳐서 점차 줄여 나가며, 치료의 기간은 연구되지 않았으나 6개월에서 1년이 추천된다^{17,27}. 치료 반응이 좋은 군에서는 24-72시간 이내 임상적 호전을 보이며, 3개월 이후에 완전 관해가 확인되기도 한다²⁷. prednisone 20 mg/일 이상 사용 시에는 *Pneumocystis jirovecii* 예방요법이 추천된다¹⁵. 질병의 중등도가 높고 빠르게 진행되면서 호흡 부전이 임박한 환자의 경우, methylprednisolone 500-1,000 mg iv, 3-5일을 사용한 고용량 스테로이드 충격 요법이 필요할 수 있으며, 환자의 상태가 호전되면 경구 요법으로 수 일 이내에 전환한다³¹. 스테로이드의 누적용량과 부작용의 위험을 줄이기 위해 기존 연구에서는 prednisone 기준 0.75 mg/kg/일 4주간 복용, 이후 0.5 mg/kg/일 4주, 20 mg/일 4주, 10 mg/일 6주, 5 mg/일 6주, 총 24주간 순차적으로 복용하는 용법을 소개한 바 있다. 위의 용량에서 기타 용법을 받은 환자와 비교했을 때 질병의 경과는 다르지 않았으며, 누적 스테로이드 용량은 2배 감소하였다¹⁶.

재발 시에도 스테로이드에 반응을 잘한다. Prednisone 20 mg/day 이하로 복용 중 재발하였을 때 20 mg/day으로 용량을 증가시킨 후 줄여 나가는 경우와 그 이상의 용량(평균 40 mg/day)으로 증가시킨 후 줄여 나갔던 경우를 비교하였을 때 임상적 결과에는 차이가 없고 고용량군에서 부작용이 더 많았음을 보고하였다²⁷. 이를 근거로 재발 시 prednisone 20 mg/day으로 재투약 후 용량을 줄여 나가 볼 수 있겠다.

2) Macrolide 항생제

소규모 후향적 관찰연구에서 항염증 특성을 가진 macrolide 항생제(erythromycin, azithromycin 또는 clarithromycin)가 경구 스테로이드의 보조제가 될 수 있음이 보고된 바 있고^{21,35}, macrolide 항생제가 폐

기능이 정상인 경증 COP 환자에서 짧은 치료기간, 낮은 부작용(상기도 감염, 체중증가) 및 낮은 재발률을 보여 스테로이드의 대안이 될 수 있음을 보고하였다⁴³. 해당 연구에서의 macrolide는 clarithromycin이 사용되었으며, 500 mg 2회/일, 3개월 동안 경구 복용하였다. 스테로이드 투여군은 프레드니손(prednisone)을 사용하였으며, 평균 초기용량은 0.67 ± 0.24 mg/kg/일이었으며, 평균 8.59 \pm 3.05개월 동안 투약하였다⁴³. 기타 연구에서는 macrolide와 스테로이드 병합요법과 스테로이드 단독요법에 대해 비교하였는데, 스테로이드와 clarithromycin의 병합요법(clarithromycin 100 mg/일 1주, 500 mg/일 3주, 250 mg/일 8주, 총 12주 + prednisone 0.75 mg/kg/일 2주, 0.5 mg/kg/일 2주, 20 mg/일 2주, 10 mg/일 3주, 5 mg/일 3주, 총 12주)이 스테로이드 단독 치료(prednisone 0.75 mg/kg/일 4주, 0.5 mg/kg/일, 4주, 20 mg/일 4주, 10 mg/일 6주, 5 mg/일 6주, 총 24주)보다 낮은 반응율과 높은 재발율을 보이는 등 스테로이드 단독요법보다 더 우월한 효과를 보여주지는 못하였다^{21,43,44}. 따라서, COP의 치료에서의 macrolide의 역할은 아직 명확히 밝혀진 바 없다¹⁶.

3) 기타 약물들

Immunoglobulin⁴⁵, rituximab⁴⁶, cyclophosphamide⁴⁷, mycophenolic acid⁴⁸와 같은 면역억제제에 대해서는 스테로이드 절약 효과 또는 스테로이드에 반응이 없는 중증 COP 환자에서 대체제로 시도되고 있으나 아직 증례 보고 수준으로 효과는 불명확하다.

6. 자연경과와 예후

COP는 약물 치료 없이 자연적으로 호전되는 경우도 있으며 일반적으로 스테로이드에 대한 치료 반응이 좋아 대부분 완전히 호전된다. 스테로이드 시작 후 수 일 이내에 빠르게 호전되지만 드물게 10일 이상 걸리기도 하며 대부분 3개월 이후 영상 소견이 호전된다^{13,14,28}. 흉부 HRCT를 추적해 보면 폐경화는 부분적으로 또는 완전히 호전된 소견을 보이는 반면에 망상음영(reticular opacity)의 경우에는 지속되거나 점차 진행할 수 있어 섬유성 후유증을 남기기도 한다. 국내 연구에 의하면 초기 흉부 CT에서 건인성 기관지확장증을 동반하거나 폐경화가 전체 폐 면적의 10% 이상을 침범한 경우 치료 반응이 좋지 않은 것으로 되어 있으며 이차성 OP인 경우 특발성에 비해 치료 반응이 좋지 않았다¹³.

진행성 호흡 부전은 드물며 대부분의 후향적 연구에서 COP 인한 사망은 10% 미만에서 발생하며 5년 생존율은 90% 이상으로 보고된다. 사망 원인은 대부분 이차성 OP에서 기저질환으로 인한 것이 많다^{12,14,23,24,27-29,49}. Cohen 등은 진행성폐섬유화를 보이는 10명의 BOOP 환자에 대해서 보고하였는데 대부분 약물 또는 환경적 노출이 있거나 결체조직질환에 의한 이차성 OP가 많았다^{24,34}.

재발이 비교적 흔하고 재발율은 13-70%까지 다양하게 보고된다¹⁶. 대부분 치료 시작 1년 이내에 재발하고 스

테로이드를 감량하거나 중단할 때 재발한다. 증상 발생 후 치료가 지연된 경우, 초기 스테로이드 용량이 적거나 사용 기간이 짧은 경우, 폐경화가 광범위한 경우 재발 위험이 높다^{23,24,27-29,43}. 20 mg 이상의 prednisone 사용 중 또는 발병 후 18개월 이후에 재발하는 경우 COP 진단이 맞는지 고민해야 하며 결체조직질환이나 과민성 폐렴 또는 약물에 의한 이차성 OP가 아닌 지 확인해 보아야 한다¹⁶.

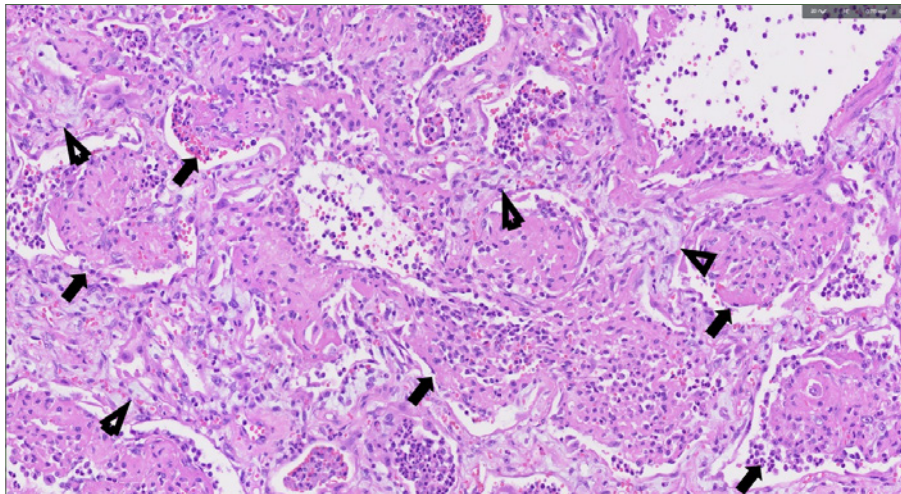


그림 6. Acute fibrinous organizing pneumonia. Photomicrography of explanted lung specimen showing many ovoid-shaped aggregates of fibrin, acute inflammatory cells, and macrophages filling the airspaces (arrows). Alveolar septa display near-total denudation of alveolar pneumocytes with diffuse fibroblastic proliferation (arrowheads), which indicates diffuse alveolar damage.

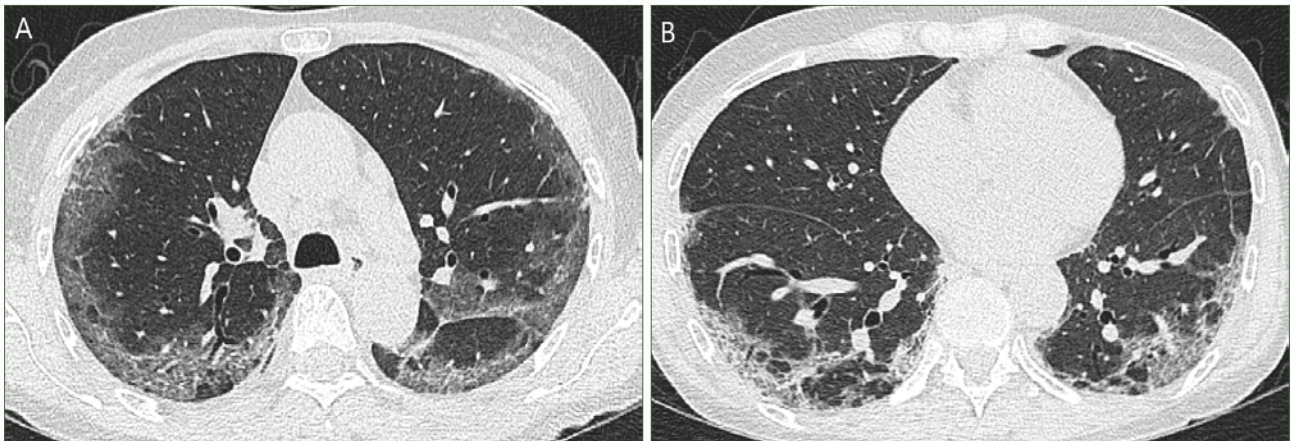


그림 7. (A, B) HRCT images show ground glass opacity with reticulation and consolidation in the periphery of both upper and lower lobes, which are similar findings with organizing pneumonia pattern.

7. 급성 섬유소성 기질화폐렴 (Acute fibrous and organizing pneumonia, AFOP)

급성 섬유소성 기질화폐렴(Acute fibrous and organizing pneumonia, AFOP)은 2002년 Beasley 등에 의해 처음 언급된 특발성간질성 폐렴의 한 조직학적 형태이다⁵⁰. 급격히 진행되는 폐손상을 보이거나 기존의 미만성 폐포손상(diffuse alveolar damage, DAD), 기질화폐렴(organizing pneumonia, OP)과는 다르게 병리조직학적으로 폐포 내 섬유소(fibrin)의 축적소견(intra-alveolar fibrin ball)이 뚜렷하게 관찰되고 인접한 폐 실질의 급, 만성염증 그리고 제 2형 폐포 상피세포의 증식이 관찰된다(그림 6)^{50,51}. 방사선학적으로 양측 폐(주로 폐하부)에 다발성 경화 소견을 기반으로 망상형, 망상-미세결절형의 간질성 음영이 관찰되기도 한다(그림 7)⁵². 2013년 ATS/ERS의 간질성폐질환 진료지침에서 AFOP를 드문 IIP 중 하나의 유형으로 언급하였다⁴.

38세에서 80세까지 다양한 연령에서 발생하는 것으로 보고되어 있고 임상적으로 급격히 진행되는 호흡부전이 특징이다^{51,53,54}. 사망률은 약 50%로 기계 환기가 필요했던 경우는 약 30%로 보고되고 있으나 일부 AFOP는 양호한 예후를 보인다^{50,55,56}. 최근 시행된 국내 연구에서도 수술적 조직검사로 확인된 AFOP 15명 중 9명(60%)에서 기계환기가 필요했고 8명(53%)이 사망하였으나 생존한 7명 중 5명은 호전되어 양호한 경과를 보였다⁵⁷. 수일 내지 수 주 동안 급속히 진행되는 호흡곤란과 중증의 저산소증 및 양측성 폐침윤을 동반하는 경우 급성 간질성폐렴 또는 AFOP를 감별하여야 하며, 확진을 위해 폐조직 생검을 고려하여야 한다. 초기에 발열이 동반되어 폐렴과 같은 감염성 질환과 감별이 어려울 수 있으며 COP와 마찬가지로 감염, 결합조직병, 혈액암, 약물(PD-L1 inhibitor, amiodarone) 등 다양한 원인에 의한 이차성 AFOP가 다수 보고되어 있어 유발 요인을 확인해 보는 것이 중요하다^{50,58}.

치료는 급격히 진행되는 중증의 급성 간질성폐렴에 준해 methylprednisolone 1 mg/kg 또는 1,000 mg 3일의 충격 요법을 시도해 볼 수 있고⁵⁶ 스테로이드에 반응하지 않는 경우 cyclophosphamide나 mycophenolate mofetil을 사용했다는 보고가 있다⁵⁹.



참고문헌

1. Davison AG, Heard BE, McAllister WA, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. Q J Med 1983;52(207):382-94.
2. Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med 1985;312(3):152-8.
3. American Thoracic S, European Respiratory S. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(2):277-304.

4. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, 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* 2013;188(6):733-48.
5. Gudmundsson G, Sveinsson O, Isaksson HJ, Jonsson S, Frodadottir H, Aspelund T. Epidemiology of organising pneumonia in Iceland. *Thorax* 2006;61(9):805-8.
6. Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, Champion P, FitzGerald JM. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995;74(4):201-11.
7. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009;103(8):1122-9.
8. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21(1):64-70.
9. National Survey of Idiopathic Interstitial Pneumonia in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2009;66:141-151.
10. Zhang Y, Li N, Li Q, et al. Analysis of the clinical characteristics of 176 patients with pathologically confirmed cryptogenic organizing pneumonia. *Ann Transl Med* 2020;8(12):763.
11. Vieira AL, Vale A, Melo N, et al. Organizing pneumonia revisited: insights and uncertainties from a series of 67 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018;35(2):129-138.
12. Yoo JW, Song JW, Jang SJ, et al. Comparison between cryptogenic organizing pneumonia and connective tissue disease-related organizing pneumonia. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(5):932-8.
13. Cho YH, Chae EJ, Song JW, Do KH, Jang SJ. Chest CT imaging features for prediction of treatment response in cryptogenic and connective tissue disease-related organizing pneumonia. *Eur Radiol* 2020;30(5):2722-2730.
14. Chung MP, Nam BD, Lee KS, et al. Serial chest CT in cryptogenic organizing pneumonia: Evolutional changes and prognostic determinants. *Respirology* 2018;23(3):325-330.
15. King TE, Jr., Lee JS. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *N Engl J Med* 2022;386(11):1058-1069.
16. Raghu G, Meyer KC. Cryptogenic organising pneumonia: current understanding of an enigmatic lung disease. *Eur Respir Rev* 2021;30(161)
17. Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med* 1997;157(12):1323-9.
18. Boots RJ, McEvoy JD, Mowat P, Le Fevre I. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia: a clinical and radiological review. *Aust N Z J Med* 1995;25(2):140-5.
19. Barroso E, Hernandez L, Gil J, Garcia R, Aranda I, Romero S. Idiopathic organizing pneumonia: a relapsing disease. 19 years of experience in a hospital setting. *Respiration* 2007;74(6):624-31.
20. Izumi T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992;102(3):715-9.
21. Zhou Y, Wang L, Huang M, et al. A long-term retrospective study of patients with biopsy-proven cryptogenic organizing pneumonia. *Chron Respir Dis* 2019;16:1479973119853829.
22. Choi KJ, Yoo EH, Kim KC, Kim EJ. Comparison of clinical features and prognosis in patients with cryptogenic and secondary organizing pneumonia. *BMC Pulm Med* 2021;21(1):336.
23. Todd NW, Marciniak ET, Sachdeva A, et al. Organizing pneumonia/non-specific interstitial pneumonia overlap is associated with unfavorable lung disease progression. *Respir Med* 2015;109(11):1460-8.
24. Watanabe K, Senju S, Wen FQ, Shirakusa T, Maeda F, Yoshida M. Factors related to the relapse of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1998;114(6):1599-606.
25. King TE, Jr., Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992;102(1

Suppl):8S-13S.

26. Sveinsson OA, Isaksson HJ, Sigvaldason A, Yngvason F, Aspelund T, Gudmundsson G. Clinical features in secondary and cryptogenic organising pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(6):689-94.
27. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc P, Court-Fortune I, Cordier JF. 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). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):571-7.
28. Yamamoto M, Ina Y, Kitaichi M, Harasawa M, Tamura M. Clinical features of BOOP in Japan. *Chest* 1992;102(1 Suppl):21S-25S.
29. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Sharma D, Weibel SB, Kane GC. Clinical and radiologic distinctions between secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Care* 2009;54(8):1028-32.
30. Pardo J, Panizo A, Sola I, Queipo F, Martinez-Penuela A, Carias R. Prognostic value of clinical, morphologic, and immunohistochemical factors in patients with bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. *Hum Pathol* 2013;44(5):718-24.
31. Saito Z, Kaneko Y, Hasegawa T, et al. Predictive factors for relapse of cryptogenic organizing pneumonia. *BMC Pulm Med* 2019;19(1):10.
32. Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, Wells AU, Hansell DM. Organizing pneumonia: peribubular pattern at thin-section CT. *Radiology* 2004;232(3):757-61.
33. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Muller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162(3):543-6.
34. Cohen AJ, King TE, Jr., Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(6):1670-5.
35. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest* 2011;139(4):893-900.
36. Nagai S, Aung H, Tanaka S, et al. Bronchoalveolar lavage cell findings in patients with BOOP and related diseases. *Chest* 1992;102(1 Suppl):32S-37S.
37. Jara-Palomares L, Gomez-Izquierdo L, Gonzalez-Vergara D, et al. Utility of high-resolution computed tomography and BAL in cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Med* 2010;104(11):1706-11.
38. Olopade CO, Crotty TB, Douglas WW, Colby TV, Sur S. Chronic eosinophilic pneumonia and idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: comparison of eosinophil number and degranulation by immunofluorescence staining for eosinophil-derived major basic protein. *Mayo Clin Proc* 1995;70(2):137-42.
39. Guerry-Force ML, Muller NL, Wright JL, et al. A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(3):705-12.
40. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, Zompatori M, Burzi M, Schiattone ML. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 1996;9(12):2513-6.
41. Miao L, Wang Y, Li Y, et al. Lesion with morphologic feature of organizing pneumonia (OP) in CT-guided lung biopsy samples for diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): a retrospective study of 134 cases in a single center. *J Thorac Dis* 2014;6(9):1251-60.
42. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020;8(2):171-181.
43. Radzikowska E, Wiatr E, Langfort R, et al. Cryptogenic organizing pneumonia-Results of treatment with clarithromycin versus corticosteroids-Observational study. *PLoS One* 2017;12(9):e0184739.
44. Petitpierre N, Cottin V, Marchand-Adam S, et al. A 12-week combination of clarithromycin and prednisone compared to a 24-week prednisone alone treatment in cryptogenic and radiation-induced organizing pneumonia. *Sarcoidosis Vasc*

Diffuse Lung Dis 2018;35(3):230-238.

45. Dimala CA, Patel U, Lloyd B, et al. A Case Report of Steroid-Resistant Cryptogenic Organizing Pneumonia Managed with Intravenous Immunoglobulins. *Case Rep Pulmonol* 2021;2021:9343491.
46. Loftis CE, Dulgheru E, Kaplan A. Rituximab for steroid-resistant organising pneumonia in a woman with rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep* 2022;15(11)
47. Schulze AB, Evers G, Kummel A, et al. Cyclophosphamide pulse therapy as treatment for severe interstitial lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019;36(2):157-166.
48. Paul C, Lin-Shaw A, Joseph M, Kwan K, Sergiacomi G, Mura M. Successful Treatment of Fibrosing Organising Pneumonia Causing Respiratory Failure with Mycophenolic Acid. *Respiration* 2016;92(4):279-282.
49. Baha A, Yildirim F, Kokturk N, et al. Cryptogenic and Secondary Organizing Pneumonia: Clinical Presentation, Radiological and Laboratory Findings, Treatment, and Prognosis in 56 Cases. *Turk Thorac J* 2018;19(4):201-208.
50. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochuico B, Travis WD. [initial]Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(9):1064-70.
51. Santos C, Oliveira RC, Serra P, et al. Pathophysiology of acute fibrinous and organizing pneumonia - Clinical and morphological spectra. *Pathophysiology* 2019;26(3-4):213-217.
52. Lee JH, Yum HK, Jamous F, et al. Diagnostic procedures and clinico-radiological findings of acute fibrinous and organizing pneumonia: a systematic review and pooled analysis. *Eur Radiol* 2021;31(10):7283-7294
53. Kim JY, Doo KW, Jang HJ. Acute fibrinous and organizing pneumonia: Imaging features, pathologic correlation, and brief literature review. *Radiol Case Rep* 2018;13(4):867-870.
54. Onishi Y, Kawamura T, Higashino T, Mimura R, Tsukamoto H, Sasaki S. Clinical features of acute fibrinous and organizing pneumonia: An early histologic pattern of various acute inflammatory lung diseases. *PLoS One* 2021;16(4):e0249300.
55. Dai JH, Li H, Shen W, et al. Clinical and Radiological Profile of Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia: A Retrospective Study. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(20):2701-6.
56. Gomes R, Padrao E, Dabo H, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: A report of 13 cases in a tertiary university hospital. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(27):e4073.
57. Kim MC, Kim YW, Kwon BS, et al. Clinical features and long-term prognosis of acute fibrinous and organizing pneumonia histologically confirmed by surgical lung biopsy. *BMC Pulm Med* 2022;22(1):56.
58. Perez Perez JL, Gaya Garcia-Manso I, Garcia Sevilla R. Acute Fibrinous and organizing Pneumonia Associated With Immunotherapy (Pembrolizumab). *Arch Bronconeumol* 2022;58(5):425-426.
59. Garcia-Huertas D, Lopez-Fernandez A, De Dios-Chacon I. Acute fibrinous and organizing pneumonia. *Med Clin (Engl Ed)* 2022;158(3):144-145.

5 기타 간질성폐질환

- I. 호흡세기관지염-간질성폐질환
(respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease, RB-ILD)
- II. 박리간질성폐렴
(desquamative interstitial pneumonia, DIP)
- III. 림프구간질성폐렴
(lymphoid interstitial pneumonia, LIP)
- IV. 급성간질성폐렴
(acute interstitial pneumonia, AIP)
- V. 특발성흉막실질탄력섬유증
(idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, iPPFE)

ILD 진료지침
2023 1차 개정

I. 호흡세기관지염-간질성폐질환

(respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease, RB-ILD)

대한결핵 및 호흡기학회

• 요약

호흡세기관지염-간질성폐질환(respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease, RB-ILD)은 흡연자에게서 발생하는 상대적으로 드문 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 중 하나로, 흡연자에서 흉부 CT에서 미만성 중심소엽성 간유리결절들과 간유리음영을 동반하는 ILD가 관찰되고 기관지폐포세척액에서 색소가 침착된 대식세포의 증가가 관찰되는 경우 임상적으로 진단할 수 있다.

금연이 치료의 가장 중요한 요소이며 호전이 없을 경우 스테로이드 등의 약물 치료를 시도할 수 있다.

임상 경과 및 치료 반응은 다양하지만 대부분 장기 생존이 예상되는 비교적 예후가 좋은 질환이다.

• 권고사항

- RB-ILD 치료로 금연을 우선 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 6/6

- 기능적 저하가 동반된 경우 스테로이드를 사용할 수 있다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 강하게 권고 1/6, 조건부 권고 5/6

RB-ILD는 명칭에서 알 수 있듯이 RB에 ILD가 동반된 형태이다. RB는 흡연에 반응하는 폐의 조직학적 소견으로, 다른 원인 때문에 폐 조직검사를 시행하였던 흡연자들의 89%에서 RB 소견이 있었다고 보고되어¹ 흡연자의 대부분에서 나타나는 소견이라고 간주되고 있다¹⁻³. 대부분 증상이 없으며 말단세기관지 내에 색소가 침착된 대식세포의 축적을 특징으로 하는 조직의 가벼운 염증 상태를 나타낸다. 금연 후 수 년이 경과한 후에도 관찰될 수 있으며 폐포대식세포의 세포질내 색소 침착 및 기관지 주변 섬유화는 전체 흡연 양(갑년)과 관련이 있다¹.

한편 RB-ILD는 RB와는 달리 흡연자에서 드물게 발생하는 IIP의 일종으로, 일부 연구자들은 RB-ILD를 RB의 진행된 형태, 즉 좀 더 광범위한 세기관지 주위 간질의 섬유화를 특징으로 한다고 보고하였지만^{4,6}, 일부 연구자들은 조직학적으로는 RB와 RB-ILD를 구분할 수 없으며 임상적 ILD의 증거가 있는지 여부로 구분해야 한다고 제시하였다^{1,3}.

RB-ILD에 대한 대규모 연구는 없으며, RB-ILD에 대해 정립된 내용들은 대부분 과거에 보고된 5개의 증례군 연구에 기반하고 있다^{3,4,6-8}. 따라서 정확한 유병률이나 발병률 역시 알 수 없으며, 그리스에서 진행된 한 역학연구에서 유병률이 10만명 당 0.07명, 발병률은 10만명당 0.04명이라고 보고하였다⁹. IIP에 대한 역학 연구들에서 IIP중 RB-ILD의 비율은 2-13%정도로 보고되었다^{1,10-12}.

1. 임상 양상

거의 모든 RB-ILD 환자는 진단 당시 30갑년 이상의 과거 혹은 현재 흡연력이 있으며, 보통 30-60대에 발생한다^{7,8,13-16}. 한 증례보고에서 간접 흡연에 노출된 비흡연자에서 RB-ILD를 보고하기도 하였다^{6,17}. RB-ILD가 호발하는 성별에 대한 연구 결과는 일관적이지 않은데, 일부 연구는 남성에서 호발한다고 보고하였으나^{3,5,7} 다른 연구는 반대의 결과를 보고하였고⁸ 또 다른 연구에서는 성별의 차이가 없다고 보고하였다^{6,16}.

RB와 RB-ILD의 구분에 있어서 증상의 유무가 중요하며, RB-ILD 환자들에서 가장 흔한 증상은 서서히 진행되는 운동성 호흡곤란과 마른기침이며, 천명음 및 가래가 동반되는 경우도 있다⁸. 보통 서서히 증상이 발생하지만 한 증례 보고에서 급성으로 발현한 RB-ILD가 보고되었다¹⁸. 무증상으로 신체검사상에서 수포음이 들리거나, 방사선 사진 이상 또는 폐기능의 이상 등으로 발견되기도 한다. 신체 검진에서 가장 흔한 소견 중 하나는 양측성 하부에서 청진되는 흡기 시 수포음이며, 한 증례군 연구에서는 69%에서 천명음이 관찰된다고 보고하였다. 말초 곤봉지는 관찰되지 않거나 혹은 25% 미만에서만 관찰되었다^{1,3,4,6-8}.

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^{7,8}. 폐확산능 검사에서도 경도에서 중

등도의 폐확산능 감소가 흔히 관찰되며 이는 질환의 중증도와 일치하지는 않는다. 흡연과 연관되어 있기 때문에 폐기종이 동반된 경우가 많으며, 이러한 결과로 폐쇄성환기장애, 정상적 폐용적에 폐확산능만 부적절하게 감소 되는 경우도 있다^{3,6}.

2) 흉부 X-선 및 흉부 CT

일반적으로 영상학적 이상 소견은 심하지 않다^{3-5,19}. 흉부 X선 이상 소견으로는 중심 또는 변연부 기관지 벽이 두꺼워지거나 광범위하게 양측성 망상, 결절형 음영 증가를 동반하며 약 20-28% 환자에서는 정상으로 보이기도 한다⁵. 흉부 CT에서는 경계가 불분명한 미만성 중심소엽성 간유리결절(centrilobular ground-glass nodule)이나 불규칙한 간유리음영(irregular ground-glass opacities)과 함께 두꺼워진 기관지 벽(central thickening of bronchial wall)이 관찰될 수 있다. 일부 연구에서는 이러한 영상 소견이 주로 상엽에서 호발한다고 보고하였으며^{5,6} 다른 연구에서는 엽에 따른 차이가 없다고 보고하기도 하였다¹⁹. 이러한 흉부 CT 소견은 비섬유성 과민성폐렴과 유사할 수 있는데, 두 질환은 기관지 폐포세척 검사로 쉽게 감별이 가능하다. 상엽의 중심소엽성 폐기종은 50-57% 정도에서 동반되지만 보통 심하지는 않다^{5,6,19}. 소엽내 선상음영이나 망상형이상과 같은 심하지 않은 간질의 섬유화 소견이 관찰되는 빈도는 연구에 따라 20-75%로 다양하게 관찰되는 반면^{5,6,8,20} 견인성 기관지확장증(traction bronchiectasis)이나 벌집모양섬유화(honeycombing)와 같이 심한 섬유화는 잘 관찰되지 않는다^{5,19}. 무증상의 흡연자에서 RB가 있을 때 유사한 영상 소견이 덜 광범위하게 나타날 수 있다^{19,21,22}.

3) 진단 및 조직학적 특징

흡연력이 있는 환자에서 호흡기 증상이 동반되면서 폐기능장애와 폐확산능의 감소 소견을 보이고 중심소엽성 간유리결절과 같은 특징적인 흉부 CT 소견을 보이면서 기관지폐포세척액에서 림프구증가를 동반하지 않은 색소 침착된 대식세포의 증가가 관찰되는 경우 임상적으로 RB-ILD를 진단할 수 있다²³. 색소가 침착된 폐포 대식세포는 소위 “smoker’s macrophage”라고 불리기도 하며, 이 때 색소는 담배 연기 성분, 특히 kaolinite(aluminum silicate)를 나타낸다²⁴. 일반적으로 진단을 위해 수술 혹은 기관지내시경을 통한 조직검사를 시행하지는 않는다.

기관지폐포세척검사에서는 전체 세포수의 증가와 색소가 침착된 폐포대식세포수의 증가를 특징으로 하며, 전체 세포의 비율은 건강한 흡연자의 기관지폐포세척액 세포 구성비와 큰 차이가 없다. 만약 색소가 침착된 폐포 대식세포가 관찰되지 않는다면 다른 질환의 가능성을 먼저 고려해야 한다. 과민성폐렴과 달리 림프구증가 소견은 없으며 앞서 기술된 CT소견이 보이는 환자의 기관지폐포세척검사서 림프구증가 소견이 있는 경우 과민성폐렴일 가능성을 고려해야 한다^{7,16}. 기관지폐포세척액 및 경기관지폐생검은 과민성폐렴 또는 유육종증과 감별을 하는데 도움이 되기도 하지만 RB-ILD와 박리간질성폐렴(desquamative interstitial pneumonia, DIP)을 감별하는데는 큰 도움이 되지 않는다¹⁴.

RB의 병리학적 소견으로는 폐포 내에 황갈색의 색소가 침착된 폐포대식세포가 군집을 이루어 축적되며 점막 밑과 세기관지 주변의 림프구 침윤과 폐포 주위의 섬유화 소견을 보인다^{1,3,4,13}. 이러한 변화가 주변 폐포로 넓게 파급되면서 세기관지 주변 폐포격벽의 비특이성 염증이 경증도로 보이고 RB보다 좀더 심한 섬유화 소견을 보이는 것이 RB-ILD의 특징적 소견이다. 저배율에서는 이러한 특성이 세기관지 주변으로 드문드문 분포하는 것으로 보인다^{1,3}. 그러나 상당수 연구에서 RB와 RB-ILD를 병리학적으로 구분할 수 없다고 보고하였으며, 따라서 RB와 RB-ILD의 감별은 임상 증상 및 영상학적으로 ILD의 유무가 중요하겠다^{25,26}.

4) 치료와 예후

RB-ILD 치료의 적응증은 정확히 정립되지 않았으나 일반적으로 기능 저하가 동반된 경우 치료를 고려하게 된다^{3,27}. 일부 환자에서는 금연 이후에 특별한 치료 없이 병변이 호전되었다고 보고되었으며 따라서 현재까지는 금연이 치료의 가장 중요한 요소로 알려져 있다^{3,28}. 금연 후 호전까지의 기간은 1년에서 30년까지 다양하다¹. 그러나 일부 임상 증례군 보고에서는 환자들이 금연과 함께 스테로이드 또는 면역억제제 치료를 받았기 때문에 금연 단독으로 치료 효과가 있는지 여부는 정확히 평가할 수 없으며, 질병의 자연 경과에 대해 스테로이드가 도움을 줄 수 있는지 또한 불분명하다^{4,6,7,19,28}. 한 연구에서는 금연과 스테로이드 치료 후 흉부 HRCT로 추적관찰하였을 때 대상 환자의 43%에서 기관지 벽 비후, 중심소엽성 결절, 간유리음영의 범위가 줄어든 반면 폐기종과 같은 저음영 부위는 증가하였고 이는 비가역적인 양상을 보인다고 보고하였다¹⁹. 반대로 다른 연구에서는 금연과 함께 스테로이드 치료를 하는데도 불구하고 전혀 변화가 없거나 경과가 악화되는 경우도 있었으며^{6,7}, 스테로이드 감량 및 중단에 실패하기도 하였다⁷. 스테로이드 치료에 반응하지 않는 환자에게 azathioprine과 cyclophosphamide같은 면역억제제를 사용한 증례 보고도 있다⁸.

질병의 경과를 다양하지만 흡연 및 치료 여부와 무관하게 임상 증상의 악화 및 폐기능과 폐확산능 검사 결과가 악화되는 경우가 흔하다⁸. 다만 그럼에도 불구하고 대부분의 환자들에서는 장기 생존이 예상되며 RB-ILD로 인한 사망은 드물다.

장기간 추적 관찰한 종적 연구가 거의 없어 정확한 중앙생존기간을 추정하기는 어려우나, 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 예상되었다⁸.



참고문헌

1. 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.
2. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small

airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med.* 1978;298(23):1277-81.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med.* 2009;103(8):1122-9.
10. Cottin V, Streichenberger N, Gamondes JP, Thevenet F, Loire R, Cordier JF. Respiratory bronchiolitis in smokers with spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J.* 1998;12(3):702-4.
11. Alhamad EH. Interstitial lung diseases in Saudi Arabia: A single-center study. *Ann Thorac Med.* 2013;8(1):33-7.
12. Theegarten D, Muller HM, Bonella F, Wohlschlaeger J, Costabel U. Diagnostic approach to interstitial pneumonias in a single centre: report on 88 cases. *Diagn Pathol.* 2012;7:160.
13. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, Rassl D, Colby TV, Hansell DM, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology.* 2004;45(3):275-82.
14. Sieminska A, Kuziemski K. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:106.
15. Agusti C. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002;165(2):277-304.
16. Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis . 4: smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax.* 2007;62(10):904-10.
17. Woo OH, Yong HS, Oh YW, Lee SY, Kim HK, Kang EY. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease in a nonsmoker: radiologic and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(5):W412-4.
18. Mavridou D, Laws D. Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease (RB-ILD): a case of an acute presentation. *Thorax.* 2004;59(10):910-1.
19. Park JS, Brown KK, Tuder RM, Hale VA, King TE, Jr., Lynch DA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(1):13-20.
20. Holt RM, Schmidt RA, Godwin JD, Raghu G. High resolution CT in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *J Comput Assist Tomogr.* 1993;17(1):46-50.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. Brody AR, Craighead JE. Cytoplasmic inclusions in pulmonary macrophages of cigarette smokers. *Lab Invest.* 1975;32(2):125-32.
25. Churg A, Muller NL, Wright JL. Respiratory bronchiolitis/interstitial lung disease: fibrosis, pulmonary function, and evolving concepts. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(1):27-32.
26. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.
27. Hagemeyer L, Randerath W. Smoking-related interstitial lung disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(4):43-50.
28. Sadikot RT, Johnson J, Loyd JE, Christman JW. Respiratory bronchiolitis associated with severe dyspnea, exertional hypoxemia, and clubbing. *Chest.* 2000;117(1):282-5.

II. 박리간질성폐렴 (desquamative interstitial pneumonia, DIP)

대한결핵 및 호흡기학회

• 요약

박리간질성 폐렴(desquamative interstitial pneumonia, DIP)은 색소가 침착된 폐포대식세포가 폐포에 축적되는 병리적 특징을 가진다. 정확한 원인은 알려지지 않았지만, 다수의 환자에게는 현재 또는 이전에 흡연한 병력과 관련이 있을 것으로 생각된다. 임상증상으로는 서서히 진행되는 운동성 호흡곤란과 마른기침이며, 폐기능검사에서는 제한성폐기능장애가 발생한다. 흉부 HRCT에서 미만성 간유리음영이 전반적으로 늑막과 인접한 양측 폐상부부터 하부까지 침윤하는 특징을 보인다. 기관지폐포세척검사에서는 전체 세포 수의 증가와 흡연과 관련된 색소가 침착된 폐포대식세포 수의 증가가 특징이다. 주된 치료는 금연과 폐의 염증을 줄이기 위한 스테로이드 치료를 고려해야 한다.

• 권고사항

- DIP 치료로 금연을 우선 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 6/6

- 증상이 있거나 폐기능 손상이 있는 경우 스테로이드 사용을 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 5/6, 조건부 권고 1/6

1. 정의

DIP는 1965년에 Liebow에 의해 처음으로 기술된 희귀 간질성폐질환이다¹. 이 질환의 이름은 초기에는 상피

세포의 박리가 주된 조직학적 특징이라는 믿음에서 비롯되었지만¹, 현재는 폐포 내 대식세포의 축적으로 인식되고 있으며, 때로는 거대세포(giant cell)와 관련되기도 한다². 이 용어의 부정확성에도 불구하고, DIP라는 용어를 계속해서 사용하고 있다³.

2. 원인

DIP 환자의 90%가 흡연자라고 최초로 보고되었으며⁴, 최근 보고된 사례에서는 흡연자의 발병률이 60-87%로 나타났다⁵⁻⁷. 대부분이 흡연자이지만, 일부 비흡연자 중에서도 발생이 보고되었다^{2,5-7}.

또한, 소화제 분말, 디젤 증기, 베릴륨, 구리 먼지, 납땀 연기, 또는 직물 노동자 중 일부에서는 나일론 필라멘트에 노출된 경우에도 DIP 발생이 보고되었으며, DIP가 확인된 환자의 폐생검 조직에서는 고농도의 무기 입자가 발견되기도 하였다⁷⁻¹⁰. 따라서 무기 분진에 노출로 인한 직업 관련 DIP가 의심되는 경우, 조직 표본에 대한 광물학적 분석이 필요할 수 있다¹¹.

결체조직질환과 관련된 증례로는 류마티스관절염¹²과 전신경화증¹³ 등이 보고되었다. 소아에서는 계면활성물질 기능의 유전적 손상과 관련이 있다고 알려져 있으며, 계면활성단백 B, C의 돌연변이 및 ABCA-3 돌연변이가 보고되었다. 특히 ABCA-3 돌연변이를 동반한 경우에는 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다¹⁴. 성인에서는 ABCA3 돌연변이가 확인되는 것이 극히 드물지만, bi-allelic mutations를 보인 3명의 성인 환자에 대한 증례 보고가 있다¹⁵.

3. 임상양상

일반적으로 30갑년 정도의 흡연력이 있는 40-50대에서 주로 발생하며, 남성의 유병률이 여성보다 약 2배 높다^{1,2,5,6}. 가장 흔한 증상은 서서히 진행되는 운동성 호흡곤란과 마른기침이며, 흉통이나 체중감소, 피로감과 같은 전신증상도 나타날 수 있지만, 객혈은 드물다^{1,2,5,6}.

양 폐 하부의 흡기 시에 수포음이 약 50-60% 정도에서 관찰되며, 곤봉지가 동반되는 경우도 종종 있다^{1,2,5,6}.

4. 검사 소견

1) 폐기능검사

DIP는 주로 경도의 제한성 환기 장애와 중등도의 폐확산능 감소 소견을 보이며, 이 두 지표의 감소는 질환의 중증도와 잘 일치하는 경향이 있다^{1,2,5,6}. 그러나 흡연과 연관되어 있기 때문에 폐기종이 동반된 경우가 많아 폐쇄성 환기 장애가 발생할 수 있으며, 때로는 정상 폐용량에도 폐확산능만 부적절하게 감소하는 경우도 있다².

2) 흉부 X-선 및 흉부 HRCT

흉부 X-선은 때에 따라 정상 범위일 수도 있고, 이상 소견이 제한적이거나 비특이적인 경우가 흔하다^{1,3}. DIP는 미만성 간유리음영이 전반적으로 늑막과 인접한 양측 폐 상부부터 하부까지 침윤하는 특징을 가지지만, 주로 폐 하부를 더 침범하는 경향을 보인다^{1,3}. 얇은 벽의 작은 낭성공간 또한 폐의 하부에서 함께 보이는 경우도 있다. 유병률이 낮아 대규모 연구가 부족하지만, 22명을 대상으로 한 흉부 HRCT 분석 연구에서는 모든 환

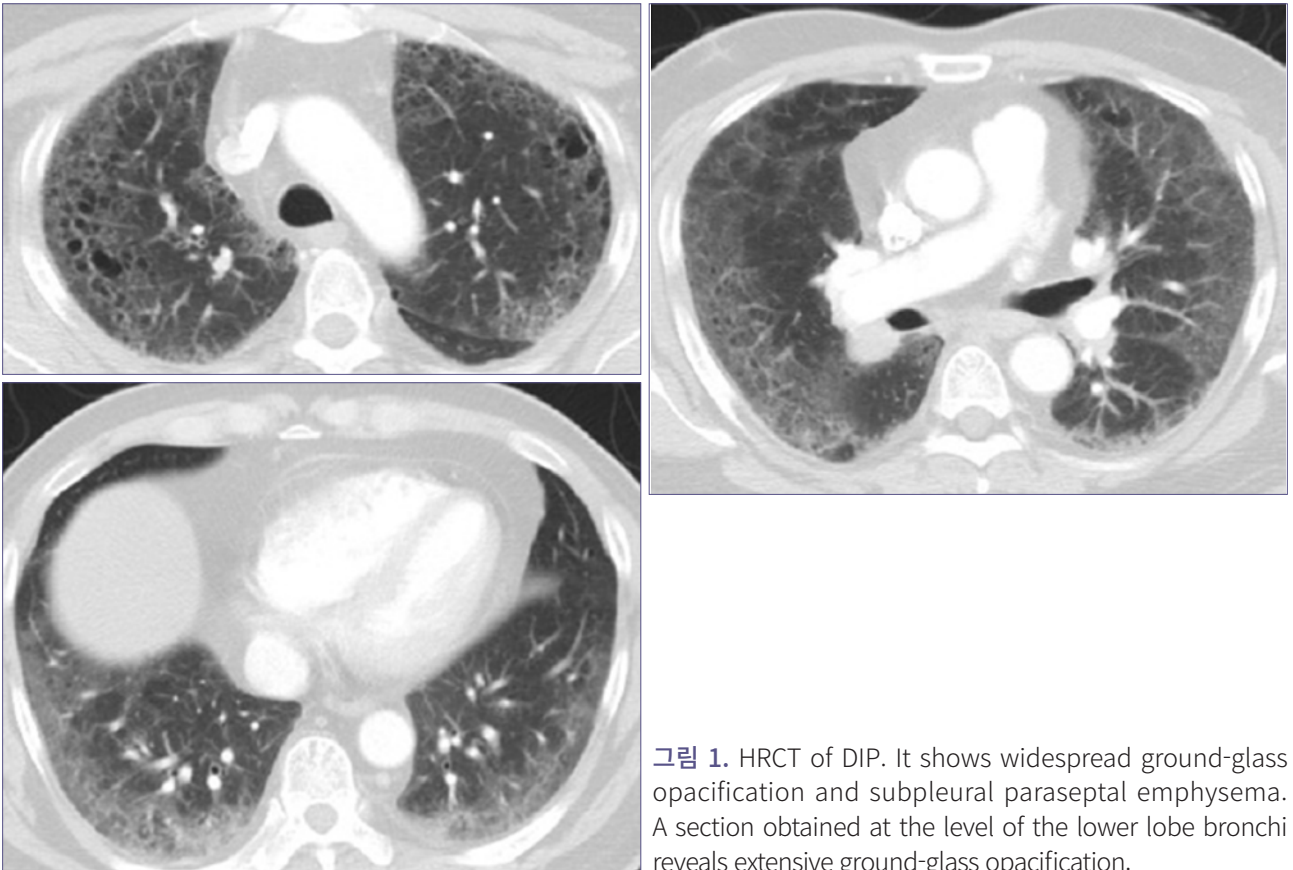


그림 1. HRCT of DIP. It shows widespread ground-glass opacification and subpleural paraseptal emphysema. A section obtained at the level of the lower lobe bronchi reveals extensive ground-glass opacification.

자에서 양측성으로 간유리음영이 확인되었으며, 대부분의 경우(73%) 폐 하부에 분포하였으며 과반수(59%)에서 변연부에 분포하였음이 보고되었다(그림 1)¹⁶. 호흡세기관지염-간질성폐질환(respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease, RB-ILD)와 달리, 중심소엽성 결절은 거의 발견되지 않았다¹⁶. 망상 음영은 환자의 60%에서 관찰되며¹¹, 폐실질 주위의 섬유화로 인한 견인성 기관지확장증도 종종 관찰될 수 있지만, 일반적으로 벌집모양(honeycombing)은 잘 관찰되지 않는다¹⁶. 그러나 DIP 환자의 장기간의 방사선 추적에서 최대 10-20%의 환자에서 honeycombing의 CT 소견으로 변화할 수 있다는 보고가 있다^{16,17}. 따라서 DIP의 간질성 이상 분포가 통상간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)의 분포와 유사할 수 있지만, 간유리음영 정도와 honeycombing의 상대적인 감소 등으로 UIP와 구별이 가능하다¹⁶.

5. 진단 및 조직학적 특징

임상적-기능적-방사선학적-병리적 특성에 근거하여 진단하게 된다.

기관지폐포세척검사에서는 전체 세포 수의 증가와 흡연과 관련된 색소가 침착된 폐포대식세포 수의 증가를 특징으로 한다¹⁸. 전체 세포의 비율은 건강한 흡연자의 기관지폐포세척액 세포 구성비와 큰 차이가 없으며, 색소가 침착된 폐포대식세포가 관찰되지 않는다면 다른 질환의 가능성을 먼저 고려해야 한다. 그러나 비흡연자에서 발생한 DIP에서는 색소 침착이 없는 대식세포의 증가가 보고되기도 한다. 또한 DIP 환자에게서는 호산구 또는 호중구의 비율이 증가한 소견을 보일 수 있지만, 이는 비특이적인 소견이다^{17,19,20}.

경기관지폐생검은 과민성폐렴(hypersensitivity pneumonitis) 또는 유육종증(sarcoidosis)과의 감별을 하

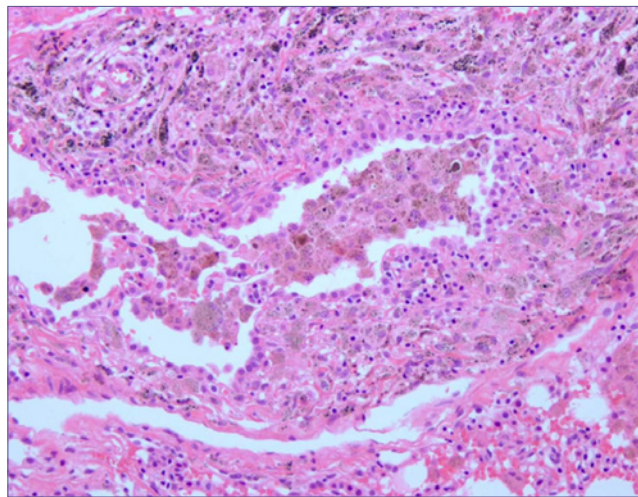


그림 2. Pathologic findings of DIP. Accumulation of smoker's macrophages (pigmented) with diffuse distribution in the alveolar spaces.

는데 도움이 되기도 하지만 RB-ILD와 DIP를 감별하는 데 큰 도움이 되지 않는다¹⁷.

DIP를 포함한 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)의 조직병리학적 패턴을 확인하기 위해서는 수술적 폐조직 검사가 권장된다²¹. 경기관지폐냉동생검은 최근 간질성폐질환의 진단에서 검체를 획득하는 새로운 기술로 사용되고 있으며, 경험이 풍부한 전문 센터에서 충분한 샘플을 얻어 검사의 안전성 및 정확도를 높일 수 있다고 보고되었다¹⁸.

DIP는 다수의 폐포대식세포가 폐포 내 공간을 균일하게 채우는 병리학적 특징을 가진다. 폐포대식세포는 호산구성 세포질이 풍부하며, 흔히 미세한 엷은 갈색의 색소를 포함하고 있다^{1,5}. 간질에는 경증의 만성염증세포가 침윤되어 있으며, 폐포 구조는 비교적 잘 보존되어 있다(그림 2). 중증도의 호산구 침윤이 동반되거나 림프구의 군집이 보일 수도 있다¹¹. 간질의 섬유화는 경미한 편인데 있을 수 있지만, 폐기종에 가까운 형태를 보이며 형태의 소실이나 낭성 변화가 일반적으로 흔하지 않다²².

6. 치료

DIP의 치료에 있어서 가장 중요하고 필수적인 요소는 금연이다. 연구에 따르면 금연을 통해 20-50% 환자들이 임상적 개선을 보였다. 그러나 질병 경과에 대한 금연의 영향은 자세히 기술되어 있지 않다¹¹. 일부 환자들은 금연 이후 경과가 호전되었지만, 금연에도 불구하고 악화된 환자들도 있다. 금연의 효과가 서로 다른 이유는 아직 명확하지 않다.

일반적으로 DIP의 치료에는 장기간의 스테로이드 치료가 포함된다^{1,14,16}. Prednisone은 일반적으로 0.5-1 mg/kg의 용량으로 시작되며, 임상 반응 및 내성에 따라 수주-수개월 동안 감량하게 된다²³. Azathioprine과 cyclophosphamide는 치료에 불응한 일부 환자에게서 적용된 사례가 있지만, 면역억제제의 역할이 확실하지 않다²⁴. 스테로이드 치료에 반응이 없는 환자들에게는 macrolide 계열 항생제의 역할이 제안되었다. 실제로 clarithromycin으로 치료한 후 임상적, 영상학적으로 빠르고 현저하게 개선된 환자 사례가 보고되었다²⁵.

직업과 관련된 DIP의 경우, 노출을 중단하는 것이 필수적이다. 한 연구에서 5명의 환자를 대상으로 한 결과, 직장으로 복귀한 두 명은 재발을 경험했다¹⁰.

7. 예후

DIP의 생존율은 68-94%로 평가되었다^{1,3,5,6}. 이전 연구들은 10년간 약 70%의 생존율을 보여주었으나, 제한된 자료로 한계가 있었다^{6,26}. 그러나 DIP 환자들이 호흡부전으로 진행하는 경우가 RB-ILD 환자들보다 더 많다는

것이 밝혀졌다⁶. 체계적 문헌 고찰에 따르면, 조직병리학적으로 DIP로 진단된 362명의 성인 환자 중 91%가 치료를 시작하였으며, 대부분 금연과 스테로이드 치료를 받았으며, 치료 기간은 2주에서 수개월 및 유지 치료까지 다양했다²⁷. 치료에 대한 초기 반응은 대체로 양호하여, 60건의 사례 중 38건(65%)는 좋은 결과를 보였고, 5건(8%)의 환자는 안정적인 상태였으나, 15명(25%)은 사망하였고, 2명(3%)은 폐이식을 받았다. 최소 18%의 환자에게는 치료 중단 후 재발을 경험하였다²⁷.

폐이식은 말기의 호흡부전 환자에게 적용될 수 있지만, 이식된 폐에서도 재발한 증례가 보고되었다^{28,29}.



참고문헌

1. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. DESQUAMATIVE INTERSTITIAL PNEUMONIA. *Am J Med* 1965;39:369-404.
2. Tubbs RR, Benjamin SP, Reich NE, McCormack LJ, Van Ordstrand HS. Desquamative interstitial pneumonitis. Cellular phase of fibrosing alveolitis. *Chest* 1977;72:159-65.
3. 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.
4. 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;298:801-9.
5. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1373-80.
6. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005;127:178-84.
7. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, Rassl D, Colby TV, Hansell DM, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004;45:275-82.
8. Abraham JL, Hertzberg MA. Inorganic particulates associated with desquamative interstitial pneumonia. *Chest* 1981;80:67-70.
9. 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;54:1009-14.
10. 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;22:39-43.
11. Godbert B, Wissler MP, Vignaud JM. Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *Eur Respir Rev* 2013;22:117-23.
12. 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;48:827-30.
13. Swartz JS, Chatterjee S, Parambil JG. Desquamative interstitial pneumonia as the initial manifestation of systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2010;16:284-6.
14. Tazelaar HD, Wright JL, Churg A. Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology* 2011;58:509-16.
15. Klay D, Platenburg M, van Rijswijk R, Grutters JC, van Moorsel CHM. ABCA3 mutations in adult pulmonary fibrosis

patients: a case series and review of literature. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:293-301.

16. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Müller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993;187:787-90.
17. 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;17:1214-21.
18. Zhao JG, Zhou GW, Zhao L, Liu M, Ren YH, Dai HP. Safety and accuracy of transbronchial lung cryobiopsy in diagnosing desquamative interstitial pneumonia. *Clin Respir J* 2022;16:309-16.
19. 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;52:194-202.
20. 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.
21. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44-e68.
22. Herbert A, Sterling G, Abraham J, Corrin B. Desquamative interstitial pneumonia in an aluminum welder. *Hum Pathol* 1982;13:694-9.
23. Kumar A, Cherian SV, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Chest* 2018;154:394-408.
24. 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.
25. 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;134:185-7.
26. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
27. Hellemons ME, Moor CC, von der Thüsen J, Rossius M, Odink A, Thorgersen LH, et al. Desquamative interstitial pneumonia: a systematic review of its features and outcomes. *European Respiratory Review* 2020;29:190181.
28. Barberis M, Harari S, Tironi A, Lampertico P. Recurrence of primary disease in a single lung transplant recipient. *Transplant Proc* 1992;24:2660-2.
29. 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;11:971-4.

Ⅲ. 림프구간질성폐렴 (lymphoid interstitial pneumonia, LIP)

대한결핵 및 호흡기학회

• 요약

림프구간질성폐렴(lymphoid interstitial pneumonia, LIP)은 임상적, 병리학적으로 확인된 폐 실질에 다중 클론성 림프구 증식이 일어나는 드문 간질성폐질환으로 특발성 또는 자가면역질환이나 감염성질환과 연관되어 발생할 수 있다.

호흡기 증상으로는 호흡곤란, 마른기침, 흉막성 흉통이 흔하며, 전신증상으로는 피로, 발열, 체중감소 등이 발생하며, 청진상 수포음이 흔히 들리고, 천명이 들릴 수도 있다.

폐기능 검사 상 제한성폐기능장애를 갖는다. 흉부 HRCT에서 간유리음영, 중심소엽 소결절, 흉막하 결절, 기관지혈관속비후, 기관지혈관주위낭종 등이 주로 양 폐 하엽에 나타나는 특징을 가진다. 기관지폐포세척검사서 림프구증가증이 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.

• 권고사항

- 증상이 있거나 폐기능 손상이 있는 경우 스테로이드 사용을 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 4/6, 조건부 권고 2/6

1. 정의와 원인

LIP는 임상적, 병리학적으로 확인된 드문 간질성폐질환의 한 형태로 폐 실질에 다중 클론성 림프구 증식이 일어나는 양성 질환(benign polyclonal lymphoproliferative disorder)이다². 1966년 Carrington과 Liebow가 처음 언급하였고 그 후 이상단백혈증과 연관된 미만성폐림프세망침윤(diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrates associated with dysproteinemia)으로 언급되었다. LIP는 폐 간질에 T림프구, B림프구, 형질세포, 조직구가 침윤하여 염증성 반응을 일으키는 질환이다. LIP는 특발성으로 발생할 수도 있지만, 결체조직 질환이나 감염성질환과 동반되어 발생할 수도 있다¹. 대표적인 결체조직질환으로 쇼그렌증후군(Sjogren's syndrome), 전신홍반루프스(systemic lupus erythematosus), 류마티스관절염(rheumatoid arthritis), 일차담관성간경화증(primary biliary cirrhosis), 크론병(Crohn's disease), 중증근무력증(myasthenia gravis), 하시모토갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 자가면역용혈빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 악성빈혈(pernicious anemia) 등이 있다. 결체조직질환 중에서는 쇼그렌증후군이 LIP와 가장 밀접한 연관성을 가지고 있다. 감염성질환에는 HIV 감염 또는 AIDS, Epstein-Barr virus 감염, human herpesvirus 8 감염, 만성활동성 간염, 레지오넬라 폐렴, 주포자충(Pneumocystitis jirovecii) 폐렴, 캐슬만병(Castleman's disease), 결핵(tuberculosis) 등이 LIP와 관련이 있다. 또한 phenytoin과 같은 약물, 공통가변면역결핍(common variable immunodeficiency), 동종골수이식, 이식편대숙주반응 등에서도 LIP가 발생할 수 있다

2. 역학과 임상양상

LIP의 유병률 및 발병률은 알려져 있지 않으며, 호발 연령은 40-70대, 주로 여성에서 발생한다³. 특발성 LIP는 남성에서, 결체조직질환과 관련된 LIP는 여성에서 호발한다. 임상증상은 서서히 발생하며 증상 기간은 평균 2개월 전부터 12년까지 다양하다. 호흡기 증상으로는 호흡곤란, 마른기침, 흉막성 흉통이 흔하며, 전신증상으로는 피로, 발열, 체중감소, 식은땀 등이 발생한다^{1,3}. 청진상 수포음이 흔히 들리고, 호기시 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 제한성폐기능장애(FEV_1/FVC 증가, FVC와 FEV_1 의 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 결절상음영이 보일 수도 있다⁴.

흉부 HRCT에서 간유리음영(ground-glass opacity), 중심소엽 소결절(centrilobular nodules), 흉막 하 결절(subpleural nodules), 기관지혈관속비후(bronchovascular bundle thickening), 기관지혈관주위낭종(peribronchovascular cysts) 등이 주로 양 폐 하엽에 나타나는 특징을 가진다(그림 1)^{4,6}. LIP에서 보이는 폐낭종은 침범된 림프조직에 의해 발생하는 허혈성 변화(혈관폐쇄)에 의해 발생하거나, 침범된 림프조직이 세기관지를 전부 또는 일부를 막아 발생하는 ball-valve mechanism에 의해 이차적으로 발생하는 것으로 알려져 있다³.

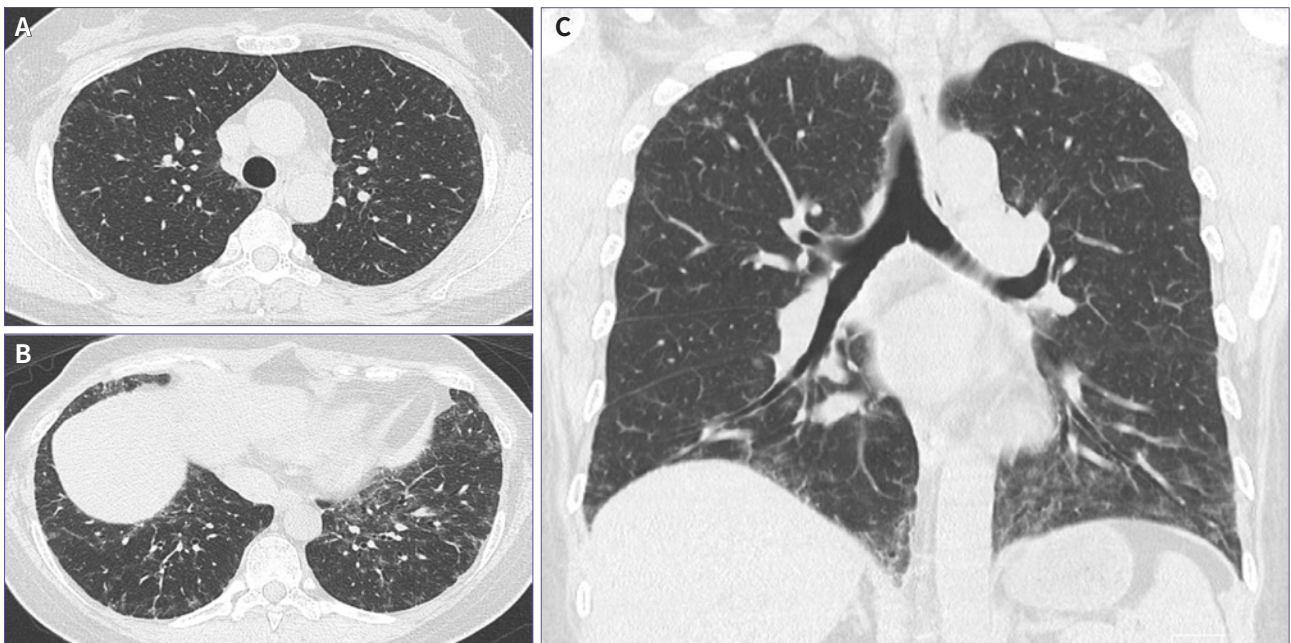


그림 1. LIP in a 51-year-old woman with Sjogren's syndrome. Axial (A, B) and coronal (C) reformation HRCT scans at the level of the upper (A) and the lower (B) lung zones show diffuse distribution of centrilobular nodules and ground-glass opacities. Mild thickening of bronchovascular bundles and interlobular septa is demonstrated in lower lungs.

폐낭종을 형성하는 질환 중 LIP와 감별이 필요한 질환에는 림프관평활근종(lymphangiomyomatosis), 랑게르한스세포조직구증(pulmonary Langerhans cell histiocytosis), 빌트호그두베증후군(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 중격(interlobular septa)를 침범해서 소엽사이중격비대(interlobular septal thickening)가 흉부 HRCT에서 보일 수 있다고 알려져 있지만 드문 소견이다. 림프절비대는 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 폐결절에서도 활성도가 증가할 수 있기 때문이다⁴.

4. 진단 및 조직학적 특징

기관지폐포세척액검사에서 림프구증가증(정상 CD4/CD8)이 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 작은림프구와 다양한 수의 형질세포 그 외 면역모세포(immunoblast), 대식세포, 조직구의 간질성 침윤이다(그림 2). 약 50% 정도에서 종자중심(germinal center)과 결절성림프구응집(nodular lymphoid aggregates)이 보일 수 있다고 알려져 있다.

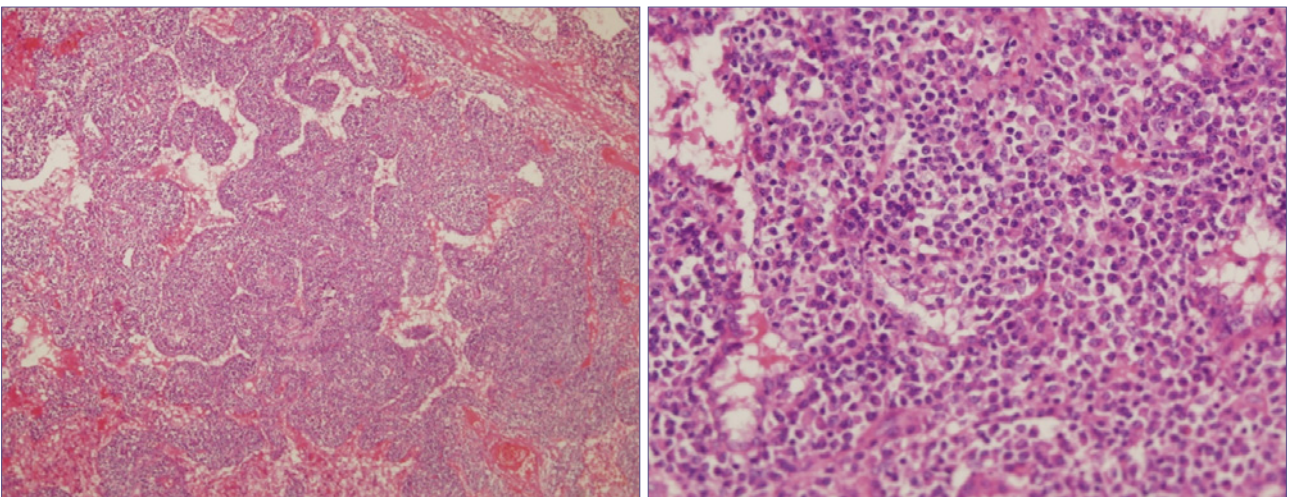


그림 2. Pathologic findings of LIP. polymorphous small lymphocytes and plasma cells are diffusely infiltrated. The distribution of infiltration is random.

림프구 침윤은 T림프구와 B림프구가 혼합되어 구성되는데, B림프구는 결절성림프성소정(nodular lymphoid follicle)에 T림프구는 간질(interstisium)에 주로 분포한다. 때로 눈에 잘 안 띄는 비괴사성 육아종이 보이기도 한다. 흉부 CT 영상에서 보였던 낭종(cyst)은 조직에서는 관찰되지 않는다. LIP가 진행하면 간질성 섬유화와 벌집모양의 변화가 보일 수 있다.

5. 치료

LIP 치료에 대한 환자 대조군 무작위 임상 시험 결과는 아직까지 없으며 환자 증례 보고를 토대로 한 연구가 대부분이다. LIP의 치료는 환자의 증상, 기능제한, 기저 질환(결체조직질환, HIV감염, 면역결핍증)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}, 반응은 50-60%에서 증상이나 방사선학적으로 안정되거나 호전된다. 초기에 prednisone (이에 동등한 용량의 prednisolone) 0.75 to 1.0 mg/kg/d (ideal body weight, 최대 100 mg/d 이하)를 하루 1회 투여하여 8-12주 정도 지속한다. 만약 치료에 반응이 있다고 판단되면, 이후 적절히 감량하면서 6-12주 동안 0.25 mg/kg/d 까지 감량한다²³. 스테로이드 치료에 반응하지 않을 경우에는 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin, rituximab, hydroxychloroquine, mycophenolate, tumor necrosis factor antagonist의 사용을 추가적으로 고려해 볼 수 있다^{1,3,10,11,23}. 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 HIV 환자에서 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}. LIP의 섬유화 진행을 막거나 진행을 늦추기 위해 항섬유화제 사용은 보고된 바 없다²³.

6. 예후

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

자를 대상으로 한 연구(8명의 쇼그렌증후군, 1명의 류마티스관절염, 1명의 전신홍반루푸스, 1명의 다발근육염, 1명의 공통가변형면역결핍, 3명의 특발성 LIP)에 의하면, 13명이 스테로이드 치료를 받았는데, 평가가 가능한 9명 중 8명은 임상적으로 호전되었거나 안정화되었다. 중간 생존기간은 11.5년이였다¹. LIP는 치료에도 불구하고 5년 사망률 33-55%이다²³. 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 쇼그렌 증후군 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, Cadranet J. Improvement of symptomatic human immunodeficiency virus-related lymphoid interstitial pneumonia in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003;36:e127-130.
- 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. *NY 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.
23. Panchabhai T, Farver C, Highland, K. lymphocytic interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 2016;37: 463-474.

IV. 급성간질성폐렴 (acute interstitial pneumonia, AIP)

대한결핵 및 호흡기학회

• 요약

급성간질성폐렴(acute interstitial pneumonia, AIP)은 드물지만 기저 폐질환이 없는 정상인에서 급속히 진행되는 전격성 폐질환으로, 임상적으로 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)과 유사하지만 원인이 명확하지 않다는 차이점이 있다. 40세 이상에서 성별 및 흡연 유무와 관계없이 발생하며, 발병 7-14일 이전에 전구 증상이 동반되고 발현 이후 수일 내에 급속히 진행한다. ARDS와 유사한 임상적 특징과 미만 폐포손상(diffuse alveolar damage, DAD)의 조직학적 확인에 의해 확진한다. 현재까지 확립된 치료는 산소 공급과 폐보호환기를 통한 보존적 치료이다. 임상적으로 사용되는 전통적인 스테로이드 치료, 대체 면역억제치료 및 폐이식은 현재로서는 임상적인 근거가 부족하므로 추가적인 경험과 연구가 필요하다.

• 권고사항

- AIP 치료로 스테로이드 사용을 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 4/6, 조건부 권고 2/6

1. 정의

급성간질성폐렴(acute interstitial pneumonia, AIP)은 다른 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)과 달리 드물지만 기저 폐질환이 없는 정상인에서 급속히 진행되는 전격성 폐질환이다^{1,2}. ‘Hamman and Rich syndrome’으로도 불리며 2000년에 미국흉부학회와 유럽호흡기학회의 합의에 따라 특발

성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)과 구별되는 급성간질성폐질환으로 규정하였다^{3,4}.

2. 임상 양상

대부분 40세 이상(평균 연령 55세)에서 발생하며, 성별과 흡연 유무는 질병의 발생과 관련성이 없는 것으로 알려져 있다^{2,5-9}. 증상은 주로 7-14일간 지속되는 근육통, 관절통 및 오한 등의 전구증상이 있고, 이후 임상적으로 발열, 기침, 호흡곤란 및 저산소증 등의 증상이 동반되며, 신체 진찰 상 양측 폐하 전반적으로 수포음이 청진된다. 수 일 내에 급속하게 진행되며, 비침습적 또는 침습적 기계환기가 필요하게 되는 경우가 많다^{1,2,6,7}.

3. 진단

AIP의 진단은 ARDS와 유사하지만 원인이 명확하지 않은 임상적 특징과 DAD의 조직학적 확인에 의해 이루어진다.

흉부 X선 사진에서 양측 폐에 미만성의 공기기관지조영상(air bronchogram)을 보이는 폐경화 음영이 관찰되며, 이는 심인성 폐부종과 비슷한 소견으로 보일 수 있어 이에 대한 감별을 위해 심장초음파 검사가 필요할 수

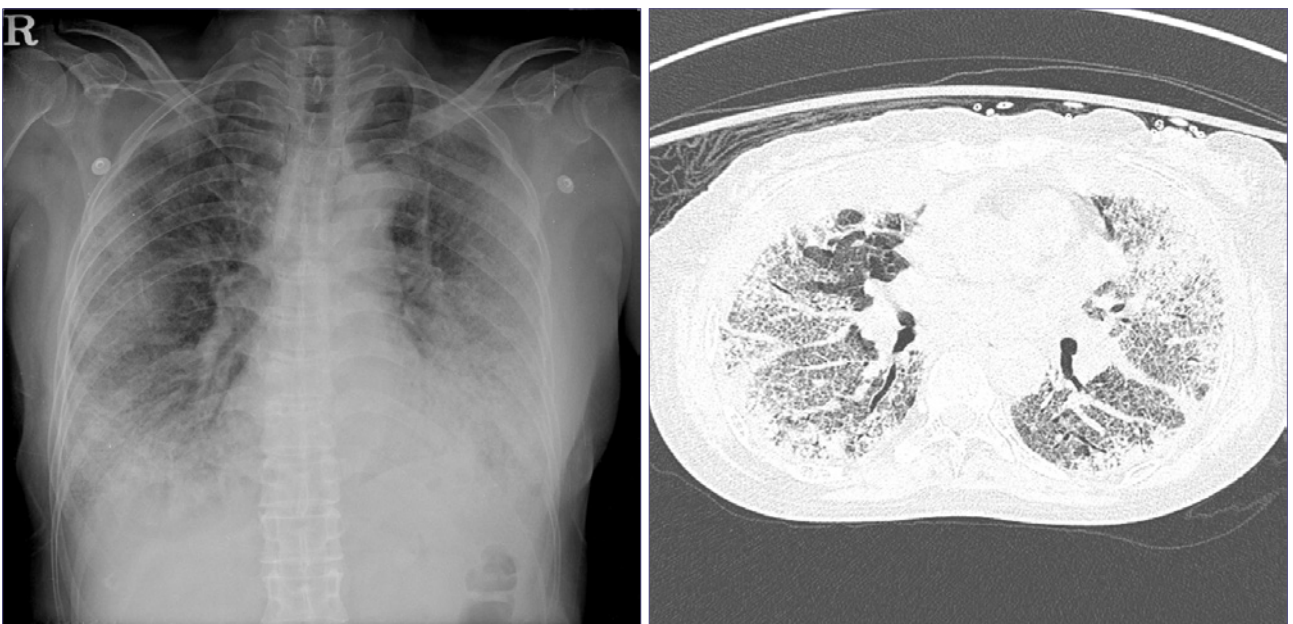


그림 1. Chest PA and HRCT of AIP. They show extensive ground-glass opacity mixed with consolidation in both lungs.

있다⁹.

전형적인 흉부HRCT 소견은 양측 폐의 흉막하에 주로 관찰되는 광범위하게 나타나거나 고르지 못하게 나타나는 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 기관지 확장, 흉막하 벌집모양(honeycombing appearance)이 나타날 수 있다^{7,9-12}. ARDS에서 관찰되는 소견과 유사하지만, AIP에서는 보다 대칭적이고 양측성으로 하엽에 주로 나타난다¹³.

조직학적 진단은 주로 개흉 또는 흉강경폐생검에 의하여 이루어진다^{9,14,15}. AIP에서의 조직 소견은 DAD에 의한 것이며, 검사 시기에 따라 차이가 있다. 삼출성 단계에는 부종, 유리질막(hyaline membrane), 급성간질염증 소견이 관찰되고, 기질화 단계에는 성긴 기질성 섬유화와 2형 폐포세포의 과형성이 주로 나타난다(그림 2)¹⁶.

기관지내시경과 기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage, BAL) 검사는 폐포내출혈, 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. IIP 중에서 급성으로 진행되는 유사한 임상 양상의 IPF 급성악화 및 박리간질성폐렴(desquamative interstitial pneumonia, DIP)과의 감별을 우선적으로 고려하여야 한다. 그 외 류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA), 전신경화증(systemic sclerosis, SSc), 쇼그렌증후군(Sjögren's syndrome), 혼합결체조직병(mixed connective tissue disease, MCTD), 특발성염증근육병증(idiopathic inflammatory myopathies, IIM), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE) 등의 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 배제하기 위한 검사도 필요하다.

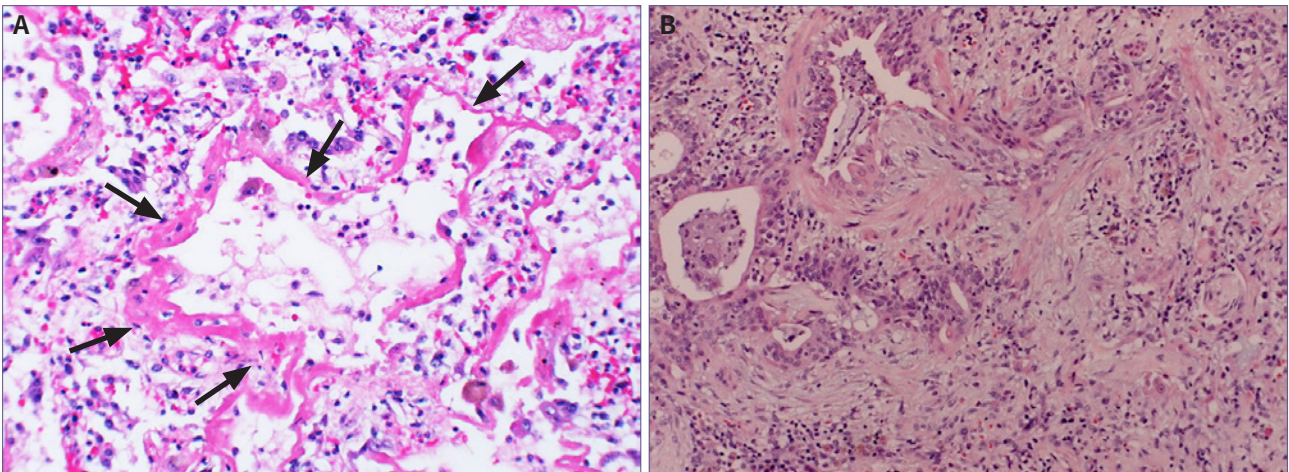


그림 2. (A) Acute phase of Diffuse alveolar damage (DAD). Eosinophilic hyaline membrane (arrow head) along edematous alveolar septa and interstitial inflammatory cells infiltrates are present. Intra-alveolar edema is also observed in early DAD. (B) Organizing DAD. Prominent fibroblast proliferation in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

4. 치료

현재까지 확립된 효과적인 치료는 산소 공급과 기계환기를 통한 보존적 치료이다. 대부분 급속히 진행되는 호흡부전으로 인해 비침습적 또는 침습적 기계환기 치료가 필요하며, ARDS에서 사용되는 폐보호환기(lung protective ventilation strategy)의 적용이 추천된다¹⁸. 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. 스테로이드 등의 보존적 치료에 효과가 없을 경우 대체면역억제요법(alternative immunosuppressive therapy)과 폐이식, 체외막산소공급장치(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)을 시행할 수 있으나 아직 증례가 적어 현실적 사용은 아직 제한적이다^{8,19-21}.

5. 예후

여러 연구에 따르면, AIP에 의한 사망률은 50% 이상으로 매우 높고, 대부분은 증상 발현 이후 6개월 이내에 사망한다²¹. 일부 생존자의 경우 다른 간질성폐질환 환자와 다르게 재발을 경험하지 않고, 비교적 정상에 가깝게 폐기능이 회복되기도 하나 재발 또는 만성간질성폐질환으로 진행되는 경우도 보고되고 있다^{8,22}.



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 Apr;10(4):256-67.
6. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Apr;157(4 Pt 1):1301-15.

7. Primack SL, Hartman TE, Ikezoe J, Akira M, Sakatani M, Müller NL. Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology*. 1993 Sep;188(3):817-20.
8. Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, Young DA, Cherniack RM, King TE, Schwarz MI. Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Nov;79(6):369-78.
9. Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Takeuchi N, Kohno N, Arisawa J, Nakamura H, Nagareda T, Itoh H, Ando M. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Feb;168(2):333-8.
10. Ichikado K. High-resolution computed tomography findings of acute respiratory distress syndrome, acute interstitial pneumonia, and acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014 Feb;35(1):39-46.
11. Johkoh T, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Ichikado K, Ando M, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H. Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology*. 1999 Jun;211(3):859-63.
12. 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.
13. 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.
14. Popper HH. Which biopsies in diffuse infiltrative lung diseases and when are these necessary? *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56(5):446-52.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

V. 특발성흉막실질탄력섬유증 (idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, iPPFE)

대한결핵 및 호흡기학회

• 요약

특발성흉막실질탄력섬유증(idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, iPPFE)는 폐첨부의 흉막 및 인접한 폐실질의 섬유화를 특징으로 하는 드문 간질성폐질환이다.

30-60대, 비흡연자에서 흔하게 발생한다.

증상은 호흡곤란, 마른기침, 비특이적인 흉부 불편감 및 흉막통증이 있고, 수 년에 걸쳐 점진적으로 진행된다. 첫 증상으로 기흉이 발생할 수 있으며 반절에서 재발을 경험한다.

전형적인 흉부CT 소견은 폐 첨부 흉막의 심한 비후와 인접한 흉막 하부 폐 실질의 치밀한 섬유화이다.

조직병리학적 진단은 밴기슨 염색(Elastic Van Gieson)을 했을 때, 흉막과 흉막하에 위치한 폐실질폐엽내섬유화와 탄력섬유증(intraalveolar fibrosis and elastosis, IAFE)과 내장흉막섬유증(visceral pleural fibrosis)이 특징적이다.

진단은 임상소견, 방사선 소견과 병리조직학적 소견에 근거하여 진단할 수 있으며, 조직검사 후 합병증 발생 위험이 높아 병리학적 평가가 어려운 경우 임상적 특징과 영상 소견만으로도 진단할 수 있다.

현재까지 iPPFE 생존 기간을 연장시킨다고 입증된 약물 치료는 없다.

생존기간은 확실하지 않으며, 사망 예측인자로 FVC와 GAP stage가 유의한 의미가 있고 주요 사망 원인으로 고탄산혈증이 동반된 만성 호흡부전과 급성악화, 악액질(cachexia), 폐렴, 폐색전증 등이 보고되었다.

• 권고사항

- 전문가 합의에 따라 스테로이드와 항섬유화제 치료를 권하거나 반대하지 않는다. (근거수준:전문가 합의, 권고등급: 권고 보류)

투표결과 조건부 권고 1/6, 보류 4/6, 조건부 반대 1/6

특발성흉막실질탄력섬유증(idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, iPPFE)는 상엽가슴막 및 그와 인접하는 실질의 섬유화를 특징으로 하는 드문 간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD)이다¹. 과거에 증례 보고로 기존의 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)과는 다른 병리 양상으로 보이는 상엽에 주로 발생하는 섬유증에 관한 문헌들이 있었으나, 2004년에 처음으로 “특발성흉막실질탄력섬유증(idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis)”이라는 용어로 독특한 영상과 병리 소견을 갖는 5명의 환자를 보고 하였다². 이후 PPFE에 관한 축적된 연구로 2013년에 idiopathic PPFE는 드문 IIP의 한 질환으로 소개되어 현재까지 분류되고 있다³.

1. 서론

1) 역학

iPPFE는 최근에 PPFE에 관련한 연구가 증가하고 있지만 국제적인 진단 기준이 마련되지 않아 정확한 유병률이나 발생률은 알려진 연구가 없다. 일본에서 시행한 한 후향적 연구에서 조직검사로 진단된 IIP 환자 205명 중에 12명(5.9%)가 PPFE로 진단되었고⁴, 영상으로 진단한 연구에서는 IIP 환자 중 7.7-10.4%에서 PPFE로 보고하였다^{4,5}. 또한 국내 한 대학병원에서 시행한 후향적 연구에 의하면 455명의 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 환자 중에 28명(6.3%)의 환자가 PPFE를 갖고 있었다⁶.

2) 원인

iPPFE는 IIP로 분류되어 있고 원인은 여전히 잘 알려진 바가 없다. PPFE는 이차적인 원인으로 발생할 수 있어 iPPFE로 진단하기 위해서는 다른 질병이나 원인들을 반드시 배제해야 한다⁷. 이차적 원인의 PPFE는 주로 약물^{2,8}, 방사선치료², 장기이식⁹⁻¹², 결체조직질환¹³⁻²¹, 섬유화간질성폐질환(fibrotic interstitial lung disease)^{6,22,23}, 만성 호흡기감염²⁴⁻²⁶, 환경^{25,27,28}, 흉부수술²⁹ 등에 의해 발생한다(표 1). 흡연은 PPFE의 발생에 유의미한 관계를 보여주지 못하였다³⁰.

표 1. PPFE와 연관된 질병과 원인

질병 및 상태
장기이식(폐, 조혈모세포, 간)
자가면역질환(ANCA관련혈관염, 전신경화증, 류마티스관절염, 쇼그렌증후군, 특발성 염증근육병증, 염증장질환, IgG4 관련 전신 질환, 거대세포동맥염)
섬유화간질성폐질환(특발성폐섬유증, 과민성폐렴)
만성호흡기감염(비결핵항산균, 결핵, 아스퍼길루스증)
환경(석면, 알루미늄)
약물(alkylating agents, amiodarone)
방사선치료
흉부수술
가족력

2. 임상양상

PPFE는 전 연령에서 발생할 수 있으나, 30-60대에 호발한다³¹⁻³³. 성별의 차이는 보고마다 다르며, 비흡연자에서 흔하게 발생한다^{5,31-34}. 임상양상은 수 년에 걸쳐 점진적으로 진행된다. PPFE의 증상으로는 호흡곤란, 마른기침, 비특이적인 흉부불편감 및 흉막통증이 있다^{1,32,33}. Lee 등은 26명의 PPFE 환자 중 21명이 호흡곤란을 호소하였고, 18명은 기침을 호소하였다고 보고하였다³³. PPFE 진단 후 점진적인 체중 감소가 흔하다¹. 체중이 연간 5% 이상 감소하는 경우 PPFE의 불량한 예후와 관련이 있다⁷. PPFE의 환자의 절반에서 흉곽의 전후방 길이가 감소하면서 흉곽이 편평하게 보이는 편평흉곽(platythorax)을 동반한다³⁵. 체중감소로 흉벽의 용적이 감소하고, 현저한 폐상엽의 용적이 감소하면서 편평흉곽이 발생하게 된다³⁶. 일부 환자들에서는 흉골상절흔(suprasternal notch)이 상당히 깊게 보일 수 있다. 청진상 호흡음이 정상일 수 있으며, 병변이 폐 상엽을 넘어서거나, 다른 간질성폐질환이 동반될 때 수포음이 청진될 수 있다¹.

기흉 및 종격동 기흉이 PPFE의 첫 증상일 수 있다³⁷. 기흉은 추적관찰 동안 25-60%에서 발생하며, 56%에서 기흉의 재발을 경험한다³⁸. 기흉의 발생은 PPFE의 낮은 생존율과 유의한 관련이 있다³⁸.

3. 검사 소견

1) 검사실 소견

PPFE가 의심되는 환자에 있어 특징적으로 보이는 검사실 소견은 없는 것으로 알려져 있으나 상승을 보이는 몇몇 수치들이 참고가 될 수 있다. 소변에서의 데스모신(desmosin)이 IPF, 만성폐쇄성폐질환 및 건강한 사람들

과 비교를 하였을 때 상승되는 소견을 보여 PPF가 의심될 때 시행해 볼 수 있는 비침습적 진단 지표이다. KL-6, SP-D가 상승할 수 있으며, 상승의 정도가 질병의 진행도와 일정하게 일치하지만 진단 및 임상적 활용에 대해서는 아직 연구가 부족한 상태이다³⁹⁻⁴¹. 또한 자가면역항체(류마티스인자, 항호중구세포질 항체) 및 진균에 대한 IgG도 상승 보이는 경우가 있으나, 그 정도가 일정하지 않으며 기저 질환의 조절이 잘 되지 않는 경우도 상승을 보일 수 있어 PPF 자체의 진단에서의 활용에는 제한점을 보인다^{2,27,41,42}.

2) 폐기능검사

FVC, TLC, DLCO/VA 감소를 보이는 제한성 변화 소견 및 FEV₁/FVC는 정상 또는 증가된 소견을 보이며, 이 FVC의 감소의 경우 통상간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)에 비해 비슷하거나 더 빠른 속도로 감소할 수 있다. 동맥혈가스검사 결과는 다른 간질성폐질환과 비슷하게 저산소혈증, 고탄산혈증 및 호흡성알칼리증이 나타날 수 있다¹.

3) 영상의학검사 소견

흉부 X선에서 양측 폐 상엽에 불규칙한 흉막비후 소견이 관찰될 수 있으나 질환 초기의 경우 이러한 소견이 잘 나타나지 않을 수 있으며, 그 외에 기관지확장증, 간유리음영, 망상음영, 기흉 등이 나타날 수 있고, 질환이 진

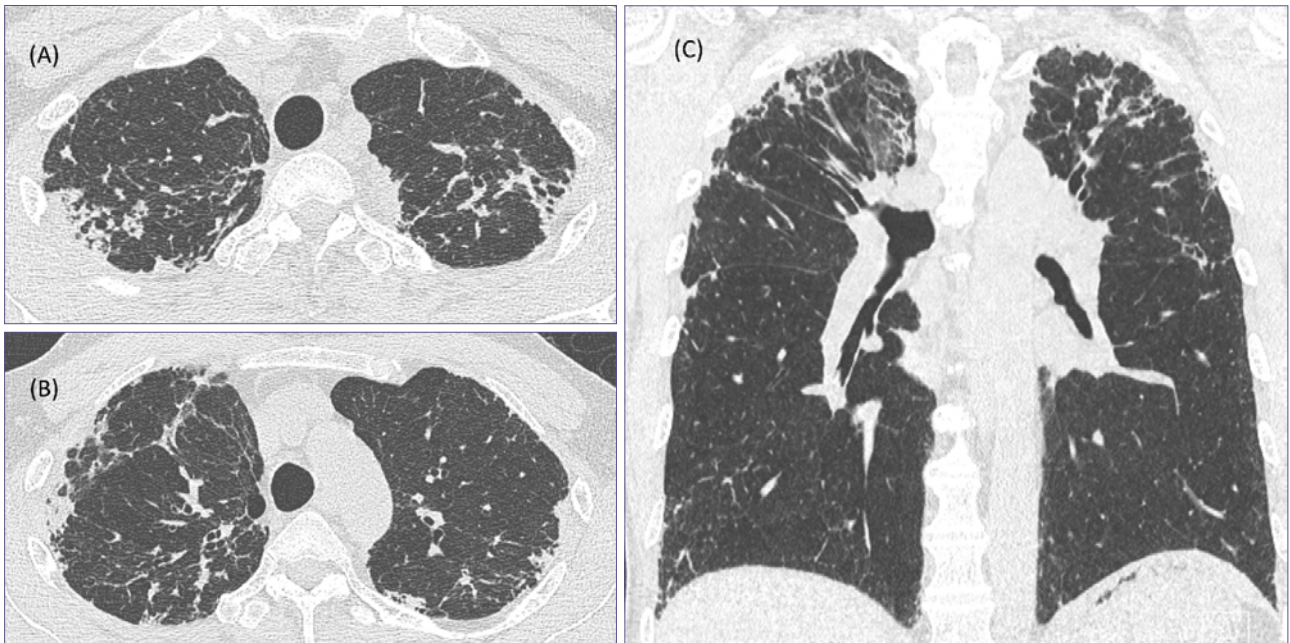


그림 1. HRCT of PPF. Axial (A, B), and coronal (C) HRCT images show apical predominant subpleural thickening, dense subpleural consolidation with reticulation, traction bronchiectasis and volume loss in both upper lobes. Mild reticulation with bronchiectasis in subpleural areas of both basal lungs indicates concomitant probable usual interstitial pneumonia.

행될 경우 횡경과 비교했을 때 흉곽의 전후직경이 상대적으로 감소하는 편평흉곽의 형태가 나타날 수 있다³⁰.

흉부CT가 진단에 유용하며 상엽에 흉막하 망상음영과 폐경화가 특징적으로 보이며 흉막실질비후(pleuroparenchymal thickening), 인접한 실질섬유화, 견인성 기관지확장증, 공기집(bullae), 낭종, 간유리음영, UIP 및 비특이간질성폐렴 양상이 주로 상엽에서 나타난다^{1,3,30}. 또한 상엽의 폐용적이 감소하면서 엽간열과 폐문이 정상에 비해 상방으로 이동하는 양상이 보일 수 있다. 그 외에도 드물게 폐 침부에 가슴막덮개(pleural cap)의 형태가 나타날 수 있다⁴³. PPF에서 하엽의 흉막비후와 흉막하 섬유화는 뚜렷하지 않거나 없다. 그러나 IPF⁴⁴⁻⁴⁸, 결체조직연관간질성폐질환(connective tissue disease-associated ILD, CTD-ILD)^{16,18,49}, fibrotic hypersensitivity pneumonitis (HP)^{23,50} 등과 동반될 수 있어 폐 하엽에서도 병변이 관찰될 수 있다(그림 1).

4) 진단 및 조직학적 특징

임상적-방사선학적-병리적 특성에 근거하여 다학제적으로 고려하여야 한다. 특발성흉막실질탄력섬유증의

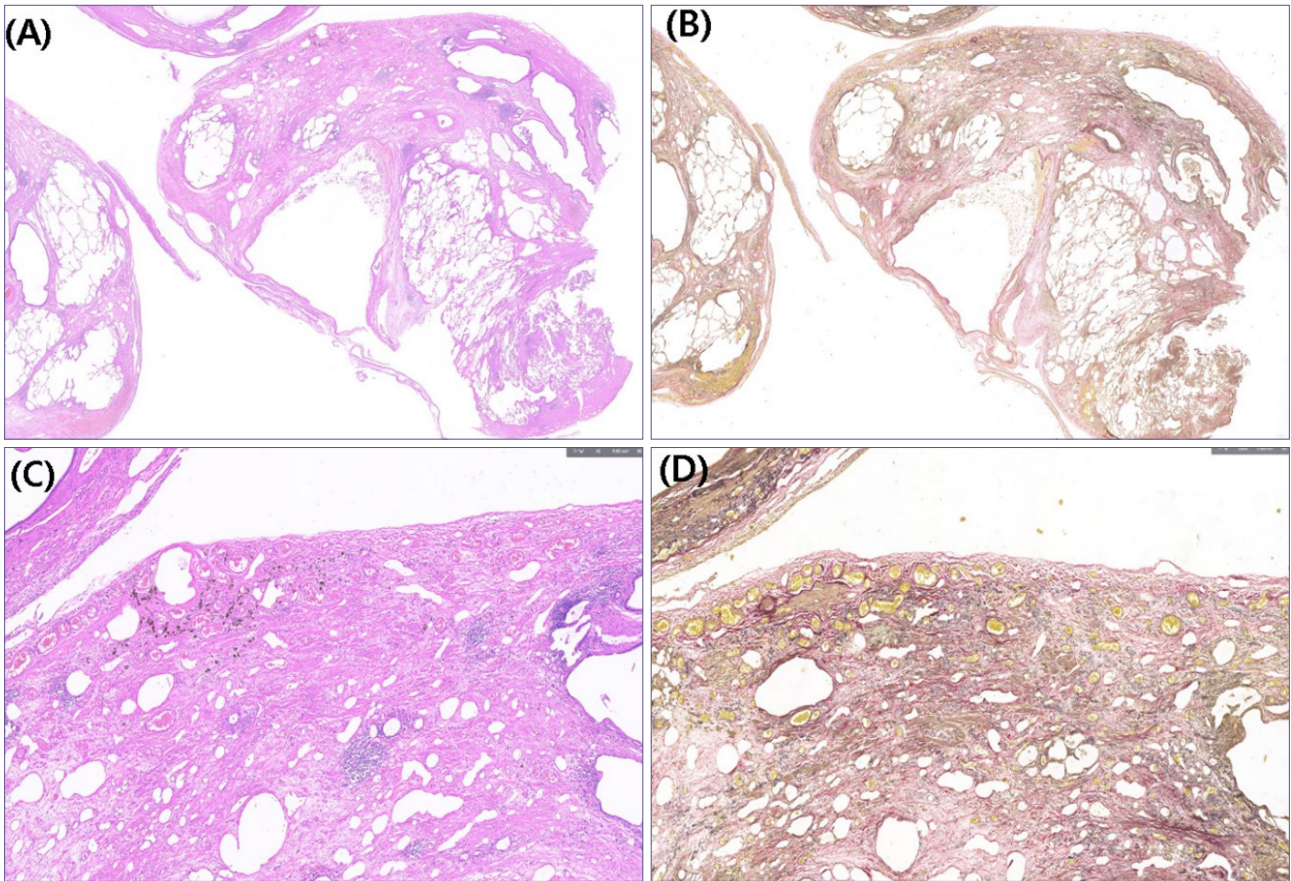


그림 2. Pathologic findings of idiopathic PPF. (A) Scan view of H&E-stained wedge-resected lung biopsy specimen showing dense spiculated fibroelastosis extending along subpleural and interlobular septal region. (B) Van Gieson elastic staining highlights prominent elastic fiber deposition within the fibrotic region. (C) Low power view of the fibroelastotic region showing elastic fiber deposition intervened with the collagen fibers. (D) Van Gieson elastic staining of the correspondent region in (C).

조직병리학적 진단은 밴기슨 염색(elastic Van Gieson)을 했을 때, 흉막과 흉막하에 위치한 폐실질폐엽내섬유화와 탄력섬유증(intraalveolar fibrosis and elastosis, IAFE)과 내장흉막섬유증(visceral pleural fibrosis)이 특징적이다. 내장흉막섬유증은 군데군데 분포되어 있기 때문에 생검에서 보이지 않을 수 있다. 폐엽내섬유화와 IAFE은 치밀한 콜라겐섬유화로 구성되어 폐포내공간(alveolar space)을 채우는 반면 남아있는 폐포벽(residual alveolar wall)은 탄력소(elastin) 침착을 보이는데³¹, 이러한 특징은 폐 상엽에서 주로 보인다(그림 2).

확진을 위하여 수술적 조직검사는 적어도 두 곳에서 폐 조직을 얻는 것이 중요하다. 이유는 PPFE 확정 진단을 할 수 있고 영상의 이상소견이 상엽 외에 다른 폐엽에서 확인된다면 그 부위의 조직학적 패턴도 함께 확인할 수 있기 때문이다. 수술적 조직검사는 기흉, 종격동기종, 또는 장기간의 공기누출(air leak)을 유발할 수 있는 기관지흉막루(bronchopleural fistula)를 일으키는 경우가 있어 주의를 요한다. 경기관지생검(transbronchial lung biopsy)⁵¹, 경기관지동결생검(transbronchial cryobiopsy)⁵², 경흉부바늘생검(transthoracic needle biopsy)⁴²을 포함한 비수술적 조직검사 등 다양한 방법을 고려해 볼 수 있다.

감별진단으로 폐 상엽의 섬유화를 초래할 수 있는 다른 원인들 만성과민성폐렴, 유육종증, 통상간질성폐렴을 포함하여 상엽을 침범한 IIP가 배제되어야 한다. 비결핵항산균폐질환, 폐손상후리모델링, 진폐증, 악성질환, 폐첨부덮개(apical cap)와 같은 비특이적 진단과도 감별이 필요하다^{53,54}.

5) PPFE 진단 기준

2012년에 Reddy 등은 흉부 CT와 병리학적 소견을 통합하여 특발성 PPFE의 진단 기준을 처음으로 제안하였

표 2. PPFE 진단 기준

Reference	Terminology	Method	Description
Reddy et al	확정적 PPFE	병리	폐포벽탄력섬유증과 동반된 인접한 폐엽내섬유증과 상엽 흉막 섬유증
		영상	흉막비후화와 연관된 상엽에 집중된 흉막하섬유화가 있고 하엽에 덜 두드러지거나 거의 없음.
	일관적 PPFE	병리	폐포내섬유증이 존재하지만 1) 의미 있는 흉막섬유증과 관련이 없으며 2) 주로 흉막하에 있지 않고, 3) 상엽의 폐조직검사에서 보이지 않음.
		영상	흉막하섬유증을 동반한 상엽의 흉막 비후화를 보이나 1) 변화의 분포는 상엽에만 집중되지 않거나 혹은 2) 폐의 다른 부위에 PPFE의 특징적인 병변이 존재하는 경우
	불일치적 PPFE	병리&영상	확정적 또는 일치한 PPFE 진단을 내릴 수 없는 경우
	Enomoto et al	PPFE	영상

으며, “확정적 definite”, “일관적 consistent with” 또는 “불일치적 inconsistent with”로 세가지로 하위 분류했다(표 2)⁵⁵. 연구자들은 특발성 PPFE를 진단을 조직병리학적 특성과 방사선학적 특성을 바탕으로 “확정적”이거나 “일관적”인 것으로 간주될 때로 정의하였다.

이 기준은 특발성 PPFE의 질환에 대한 임상 의사들의 이해를 높였지만, 병리학적 평가가 필요한지에 대한 논쟁이 있었다. 특발성 PPFE 환자는 폐기능이 악화되어 있으며 예후가 좋지 않은 경우가 많으며, 진단이 내려진 후에는 효과적인 치료법이 없다는 점과 수술 후 기흉과 급성악화 등의 합병증이 생길 수 있다는 점에서 조직검사의 필요성에 대한 우려가 있었다.

2017년에 Enomoto 등은 44명의 환자들을 대상으로 한 다기관 분석에서, 임상적 특징 및 방사선학적 기술을 바탕으로 수정된 진단 기준을 제안하였다³⁵. 연구자들은 특발성 PPFE의 진단을 임상적 특징과 더불어 방사선학적으로 3가지 기준을 모두 만족할 때로 정의하였다.

요약하면 병리학적 평가가 어려울 경우에도, 임상적 특징과 영상학적 소견만으로도 진단을 내릴 수 있지만, 병리학적 소견을 종합하여 진단을 내리는 것이 가장 정확하다.

6) 치료

(1) 약물 치료

현재까지 발표된 PPFE의 약물 치료에 대한 연구는 매우 제한적이며 생존기간을 연장시킨다고 입증된 약물 치료는 없다^{1,7,56,57}.

① 스테로이드 및 면역억제제

경험적으로 저용량의 스테로이드가 사용되기도 하나, 이를 뒷받침해주는 연구는 거의 없다. 특발성 PPFE 환자 29명을 분석했던 한 연구에서 9명이 경구 스테로이드를 사용하였는데, 그 중 2명이 흉부HRCT에서 호전을 보였다고 보고하였다⁵. 고용량의 스테로이드나 면역억제제는 감염의 위험을 높임을 고려하여 잘 사용되지 않는다¹.

② 항섬유제

IPF환자 259명을 후향적으로 분석했던 연구에서 64명이 상엽에 PPFE가 동반되었고, 그 중 8명(12.5%)이 nintedanib을 사용하였고 26명(40.6%)이 pirfenidone을 사용하였다. PPFE가 동반되지 않은 전형적 IPF환자군에서는 38명(19.4%)이 nintedanib을 사용하였고 53명(27.1%)이 pirfenidone을 사용하였다. 항섬유제 사용은 전형적 IPF환자군에서 폐기능 감소속도를 유의하게 감소시킨 반면 PPFE가 동반된 IPF환자에서는 유의한 효과는 없었다. 다변량 분석 결과 IPF 환자에서 PPFE가 동반되는 것은 통계적으로 유의하게 항섬유제 치료에 대한 불량한 반응을 예측하는 지표 중 하나였다(odds ratio 7.096, p=0.002)⁴⁶.

i) Pirfenidone

PPFE 환자에서 pirfenidone 효과에 대해 전향적으로 진행된 임상 시험은 없다. 현재까지 발표된 연구들 모두 증례 보고 또는 소수의 환자를 대상으로 진행된 후향적 연구들이다^{5,35,58,59}.

iPPFE 환자 44명을 분석했던 연구에서는 총 8명이 pirfenidone을 복용하였으나 유의한 효과는 없었다고 보고하였고³⁵, 29명의 iPPFE 환자를 분석했던 다른 연구에서도 총 10명이 pirfenidone을 복용하였는데 그 중 1명에서만 FVC 예측치의 안정화를 보였다고 보고하였다⁵.

ii) Nintedanib

PPFE 환자에서 nintedanib 효과에 대하여 전향적으로 진행된 임상 시험은 없다. Progressive pulmonary fibrosis 환자에서 nintedanib이 폐기능 저하속도를 유의하게 감소시킨다고 보고하였던 INBUILD 연구에 소수(정확한 숫자가 명시되지 않음)의 PPFE 환자가 포함되기는 하였으나, PPFE 환자군에 대한 별도 분석 결과는 보고하지 않아 PPFE 환자군에서 nintedanib의 효과를 뒷받침해주는 근거로는 미약하다^{60,61}.

이 외에 2개의 후향적 연구가 있는데 상반되는 결과를 보고하였다. 특발성 및 이차성 PPFE 환자 21명에서 여러 약물의 복용 전과 복용 중 FVC 예측치의 백분율 값의 상대적 연간 감소를 비교했던 한 연구에서는, nintedanib을 복용하였던 9명 중 8명에서 nintedanib 복용 후 FVC 예측치 감소의 안정화 혹은 속도의 감소가 확인되었다. 또한 nintedanib 투여 전 FVC 예측치의 상대적 연간 감소는 $-13.6 \pm 13.4\%/year$ 였고 nintedanib 투여 중에는 $-1.6 \pm 6.02\%/year$ 였으나, 다른 약물들로 치료받았던 환자군에서는 복용 전과 복용 중 유의한 차이가 관찰되지 않았다⁶². 반면 nintedanib을 6개월 이상 사용했던 특발성 PPFE 환자 15명과 IPF 환자 27명을 후향적으로 비교 분석하였던 다른 연구에서는, nintedanib 사용이 IPF 환자의 연간 FVC 예측치 감소 속도를 유의하게 감소시켰지만 PPFE 환자에서는 유의한 효과를 보이지 못하였다고 보고하였다⁶³.

(2) 비약물적 치료

① 폐이식

진행된 iPPFE 및 이차성 PPFE에서 폐이식을 고려할 수 있으나⁶⁴⁻⁷⁰ 폐이식 후 예후에 대한 보고는 매우 제한적이다. 일본에서 진행된 한 연구에서 20년 동안 폐이식을 받은 iPPFE 환자 31명과 IPF 환자 69명을 분석한 결과 두 군의 생존기간에 유의한 차이는 없다고 보고하였다⁷¹. 심한 흉막비후, 낮은 BMI, 편평한가슴 및 심한 제한적폐기능저하는 폐이식 진행에 있어 위험 인자가 될 수 있어 적절한 환자의 선택이 중요하겠다⁷¹.

② 기흉 치료

최근 발표된 한 연구에서 iPPFE 환자 89명을 분석한 결과 53명(59.6%)에서 120회의 기흉이 발생하였는데, 76.7%에서 기흉의 크기가 작았고 70.8%에서는 증상이 없었다. 23회(19.2%)에서 흉관삽입을 시행하였고 13회(10.8%)에서 유착술을 시행하였으며 3회(2.5%)에서 중재술 또는 수술을 시행하였다고 보고하였다³⁸.

③ 기타

한 연구에서 호흡재활이 도움이 된다고 보고하였으며³⁵, 주간 과탄산혈증을 일으키는 진행된 PPFЕ 환자에서 비침습적 양압 환기가 일부 도움이 될 수 있으나, 환자가 잘 견디기가 어려운 경우가 많다⁷². 이 외 다른 간질성폐 질환과 마찬가지로 저산소혈증이 있는 경우 산소요법이 필요하며 감염을 예방하기 위한 예방접종이 권고된다¹.

7) 예후

(1) 생존기간

아직까지 iPPFE 환자에 대한 대규모 전향적 연구는 없으며 후향적 연구들에서는 임상 경과가 매우 다양하게 보고되고 있다^{1,5,7,30,31,35,37,56,57,73-76}. 2013년 발표된 한 문헌 고찰에서 따르면, PPFЕ의 진단이 확립되기 이전의 연구들, 즉 상엽의 폐섬유화 소견을 보이는 환자들을 분석했던 여러 연구들에서 총 85명의 생존기간을 취합하여 분석하였을 때 중앙생존기간이 11년이었³⁰. 일본에서 PPFЕ 환자 52명을 후향적으로 분석했던 연구에서 평균 생존 기간은 96개월이었고 누적 5년 생존율은 58%였다⁷⁵. 그러나 PPFЕ 환자 44명을 분석한 다른 연구에서는 중앙 생존기간이 35개월에 불과하였고 5년 생존율은 28.9%였다³⁵. 또 연간 FVC 예측치 감소속도의 중앙값이 20.3%로 질환의 진행이 IPF보다 빠른 진행을 보고한 연구도 있으며³¹, PPFЕ 환자 6명을 약 40개월 동안 추적하였을 때 3명(50%)이 사망하는 나쁜 예후를 보고하기도 하였다⁷⁶. 이식 후 발생하는 이차성 PPFЕ 환자는 좀더 빠른 질병의 진행 및 나쁜 예후를 보였다³⁷.

PPFE 환자 29명과 IPF환자 67명을 비교했던 한 연구에서는 PPFЕ 환자의 예후가 IPF 환자보다 유의하게 나쁘다는 결과를 발표하였다⁵. 이 연구에서 GAP stage를 기반으로 추가 분석을 시행하였는데, GAP stage I에 해당하는 환자들에서는 양 군의 예후에 차이가 없었으나, GAP stage II 및 III에 해당하는 환자들을 대상으로 비교하였을 때 PPFЕ 환자군이 IPF 환자군보다 유의하게 더 나쁜 예후를 보여주었다⁵.

(2) 예후인자

FVC의 감소, RV/TLC의 증가, BMI 감소 및 편평흉부지수(flat chest index)의 감소가 질병 진행과 관련이 있다고 보고되었다⁷⁵. FVC 예측치와 GAP stage는 유의하게 사망을 예측하는 인자였다⁵. 이 외에 telomerase 관련 유전자의 돌연변이⁷⁷, 하엽에 UIP pattern의 질환을 동반한 경우^{45,78}, 알킬화제사용과 연관된 경우⁷⁹ 그 예후가 나쁘다고 보고되었다.

(3) 사망원인

주요 사망 원인으로 고탄산혈증이 동반된 만성호흡부전과 급성악화⁷⁸, 악액질(cachexia), 폐렴, 폐색전증 등이 보고되었다^{5,35}.

(4) PPFE가 동반된 ILD의 예후에 미치는 영향

앞서 기술한 대로 PPFE는 여러 종류의 ILD와 동반될 수 있는데, IPF⁴⁴⁻⁴⁸, CTD-ILD^{16,18,49}, Fibrotic HP^{23,50} 환자의 상엽에 PPFE 패턴이 동반될 수 있다.

① IPF를 포함하는 IIP와 동반된 PPFE

조직학적으로 확진된 IPF 환자 110명을 분석한 연구에서 11명이 HRCT에서 상엽에 PPFE 소견을 보였고 그 중 9명은 조직학적으로 확인되었다. PPFE가 동반된 IPF 환자군에서 RV와 RV/TLC 값 및 PaCO₂ 수치가 더 높고, 기흉 및 종격동기종 합병증 발생률이 유의하게 높았으며, 통계적으로 유의하지는 않았지만 생존기간 역시 더 낮은 경향성을 보였다⁴⁴. 다른 연구에서는 IPF 환자의 HRCT에서 PPFE 소견을 점수화(absent, moderate, marked)하여 분석을 시행하였고, 유도코호트(derivation cohort) 142명의 환자 중 49%, 검증코호트(validation cohort) 145명의 환자 중 72% 환자에서 PPFE 소견이 관찰되었다. Marked PPFE는 10.8% 환자에서 관찰되었는데, 이는 1년 FVC 감소 및 사망률과 유의한 관련성을 보였다⁴⁸. IIP 환자(주로 IPF, unclassifiable fibrotic ILD) 419명을 후향적으로 분석한 연구에서는 24.1%에서 PPFE와 유사한 흉부HRCT 소견이 동반되었으며 IPF와 unclassifiable fibrotic ILD 환자에 대해 하위 그룹 분석을 시행한 결과 PPFE 소견이 동반된 경우 유의하게 그 예후가 나빴다⁴⁷. IPF 환자 259명을 후향적으로 분석한 연구에서 64명이 상엽에 PPFE가 동반되어 있었는데, PPFE가 동반된 IPF 환자군의 중앙생존기간은 34개월이었고 PPFE가 동반되지 않은 IPF 환자군의 중앙생존기간은 62.3개월로, PPFE가 동반된 IPF 환자들의 예후가 통계적으로 유의하게 나빴다⁴⁶.

② CTD-ILD와 동반된 PPFE

CTD-ILD 환자 113명을 분석했던 연구에서 21명(19%)이 영상학적 PPFE 패턴을 보였는데, 전신경화증(6/14, 43%), 쇼그렌증후군(4/14, 29%), 혼합결체조직질환(5/18, 28%), 염증성근염(4/36, 11%), 류마티스관절염(2/31, 6%) 환자들이 포함되었다⁴⁹.

i) Systemic sclerosis (SSc)-ILD

SSc-ILD 환자 539명을 분석했던 연구에서 18%가 PPFE 소견이 동반되었고 그 중 11%에서는 광범위한 PPFE가 관찰되었다. PPFE는 SSc-ILD의 중증도와 독립적으로 기관지이상과 짧은 생존기간에 관련이 있었다¹⁶.

ii) Rheumatoid arthritis (RA)-ILD

RA-ILD 환자 477명을 분석했던 연구에서 6.5%가 PPFE 소견이 동반되었고, PPFE는 낮은 BMI, 낮은 FVC, UIP 패턴, 기흉위험증가, DLco 감소와 관련이 있었으나 사망률 증가와는 관련이 없었다¹⁸.

③ HP와 동반된 PPFE

과민성폐렴 환자 233명을 대상으로 시행한 연구에서는 23%에서 PPFE 소견이 동반되었고, PPFE의 동반은 폐기능장애와 사망률 증가에 관련이 있다고 보고하였다²³.



참고문헌

1. Chua F, Desai SR, Nicholson AG, Devaraj A, Renzoni E, Rice A, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis. A Review of Clinical, Radiological, and Pathological Characteristics. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:1351-9.
2. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004;126:2007-13.
3. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
4. Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto C, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity? *Eur Respir J* 2015;45:1183-6.
5. Shioya M, Otsuka M, Yamada G, Umeda Y, Ikeda K, Nishikiori H, et al. Poorer Prognosis of Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis Compared with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Advanced Stage. *Can Respir J* 2018;2018:6043053.
6. Lee SI, Chae EJ, Song JS, Lee JH, Song JW. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2020;25:1046-52.
7. Ricoy J, Suarez-Antelo J, Antunez J, Martinez de Alegria A, Ferreiro L, Toubes ME, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Clinical, radiological and histopathological features. *Respir Med* 2022;191:106437.
8. Oliveira M, Melo N, Mota PC, HN EB, Pereira JM, Carvalho A, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis as Another Potential Lung Toxicity Pattern Induced by Amiodarone. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2020;56:55-6.
9. Rasciti E, Cancellieri A, Romagnoli M, Dell'Amore A, Zompatori M. Suspected pleuroparenchymal fibroelastosis relapse after lung transplantation: a case report and literature review. *BJR Case Rep* 2019;5:20190040.
10. Murakami Y, Sakamoto K, Okumura Y, Suzuki A, Mii S, Sato M, et al. Acute Exacerbation of Pleuroparenchymal Fibroelastosis Secondary to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Intern Med* 2020;59:2737-43.
11. Higo H, Miyahara N, Taniguchi A, Maeda Y, Kiura K. Cause of pleuroparenchymal fibroelastosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Investig* 2019;57:321-4.
12. Goondi D, Franko A, Johannson KA. Pleuroparenchymal Fibroelastosis after Liver Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:222-3.
13. Bargagli E, Conticini E, Mazzei MA, Cameli P, Guerrini S, d'Alessandro M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in interstitial lung disease with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39 Suppl 129:190.
14. Orlandi M, Landini N, Bruni C, Sambataro G, Nardi C, Bargagli E, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in rheumatic autoimmune diseases: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:3645-56.
15. Sari A, Onder O, Armagan B, Bolek EC, Farisogullari B, Bilgin E, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Turk J Med Sci* 2022;52:83-8.
16. Bonifazi M, Sverzellati N, Negri E, Jacob J, Egashira R, Moser J, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in systemic sclerosis: prevalence and prognostic impact. *Eur Respir J* 2020;56.
17. Bargagli E, Mazzei MA, Orlandi M, Gentili F, Bellisai F, Frediani B, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients affected by systemic sclerosis: What should the rheumatologist do? *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16086.
18. Kang J, Seo WJ, Lee EY, Chang SH, Choe J, Hong S, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respir Res* 2022;23:143.

19. Amado C, Ferreira PG. Pleuroparenchymal Fibroelastosis Associated with Crohn's Disease: A New Aetiology? *Eur J Case Rep Intern Med* 2020;7:002017.
20. Sugino K, Ono H, Saito M, Igarashi S, Kurosaki A, Tsuboi E. Immunoglobulin G4-positive interstitial pneumonia associated with pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respirol Case Rep* 2022;10:e0925.
21. Perruzza M, Fusha E, Cameli P, Capecchi PL, Selvi E, Gentili F, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) associated with giant cell arteritis: A coincidence or a novel phenotype? *Respir Med Case Rep* 2019;27:100843.
22. Suzuki Y, Fujisawa T, Sumikawa H, Tanaka T, Sugimoto C, Kono M, et al. Disease course and prognosis of pleuroparenchymal fibroelastosis compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2020;171:106078.
23. Jacob J, Odink A, Brun AL, Macaluso C, de Lauretis A, Kokosi M, et al. Functional associations of pleuroparenchymal fibroelastosis and emphysema with hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med* 2018;138:95-101.
24. Aono Y, Hozumi H, Kono M, Hashimoto D, Nakamura H, Yokomura K, et al. Prognostic significance of radiological pleuroparenchymal fibroelastosis in *Mycobacterium avium* complex lung disease: a multicentre retrospective cohort study. *Thorax* 2022.
25. Sekine A, Hagiwara E, Iwasawa T, Otoshi R, Erina T, Shintani R, et al. Asbestos exposure and tuberculous pleurisy as developmental causes of progressive unilateral upper-lung field pulmonary fibrosis radiologically consistent with pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Investig* 2021;59:837-44.
26. Kushima H, Ishii H, Kinoshita Y, Fujita M, Watanabe K. Chronic Pulmonary Aspergillosis with Pleuroparenchymal Fibroelastosis-like Features. *Internal Medicine* 2019;58:1137-40.
27. Xu L, Rassaei N, Caruso C. Pleuroparenchymal Fibroelastosis With Long History of Asbestos and Silicon Exposure. *Int J Surg Pathol* 2018;26:190-3.
28. Yabuuchi Y, Goto H, Nonaka M, Tachi H, Akiyama T, Arai N, et al. A case of airway aluminosis with likely secondary pleuroparenchymal fibroelastosis. *Multidiscip Respir Med* 2019;14:15.
29. Sekine A, Satoh H, Takemura T, Matsumura M, Okudela K, Iwasawa T, et al. Unilateral upper lung-field pulmonary fibrosis radiologically consistent with pleuroparenchymal fibroelastosis after thoracic surgery: Clinical and radiological courses with autopsy findings. *Respir Investig* 2020;58:448-56.
30. Watanabe K. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Its Clinical Characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013;9:299-37.
31. Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Nabeshima K, Harada T, et al. Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir Investig* 2012;50:88-97.
32. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thusen J, Rassl D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012;40:377-85.
33. Lee JH, Chae EJ, Song JS, Kim M, Song JW. Pleuroparenchymal fibroelastosis in Korean patients: clinico-radiologic-pathologic features and 2-year follow-up. *Korean J Intern Med* 2021;36:S132-S41.
34. Cha YJ, Han J, Chung MP, Kim TJ, Shin S. Pleuroparenchymal fibroelastosis in heterogeneous clinical conditions: Clinicopathologic analysis of 7 cases. *Clin Respir J* 2018;12:1495-502.
35. Enomoto Y, Nakamura Y, Satake Y, Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Clinical diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A retrospective multicenter study. *Respir Med* 2017;133:1-5.
36. Camus P, von der Thusen J, Hansell DM, Colby TV. Pleuroparenchymal fibroelastosis: one more walk on the wild side of drugs? *Eur Respir J* 2014;44:289-96.
37. von der Thusen JH, Hansell DM, Tominaga M, Veys PA, Ashworth MT, Owens CM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol* 2011;24:1633-9.
38. Kono M, Nakamura Y, Enomoto Y, Yasui H, Hozumi H, Karayama M, et al. Pneumothorax in Patients with Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Incidence, Clinical Features, and Risk Factors. *Respiration* 2021;100:19-26.

39. Shiota S, Shimizu K, Suzuki M, Nakaya Y, Sakamoto K, Iwase A, et al. [Seven cases of marked pulmonary fibrosis in the upper lobe]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999;37:87-96.
40. Hirota T, Yoshida Y, Kitasato Y, Yoshimi M, Koga T, Tsuruta N, et al. Histological evolution of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Histopathology* 2015;66:545-54.
41. Kusagaya H, Nakamura Y, Kono M, Kaida Y, Kuroishi S, Enomoto N, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: consideration of a clinicopathological entity in a series of Japanese patients. *BMC Pulm Med* 2012;12:72.
42. Yamakawa H, Oda T, Baba T, Ogura T. Pleuroparenchymal fibroelastosis with positive MPO-ANCA diagnosed with a CT-guided percutaneous needle biopsy. *BMJ Case Rep* 2018;2018.
43. McCloud TC, Isler RJ, Novelline RA, Putman CE, Simeone J, Stark P. The apical cap. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137:299-306.
44. Oda T, Ogura T, Kitamura H, Hagiwara E, Baba T, Enomoto Y, et al. Distinct characteristics of pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2014;146:1248-55.
45. Kato M, Sasaki S, Kurokawa K, Nakamura T, Yamada T, Sasano H, et al. Usual Interstitial Pneumonia Pattern in the Lower Lung Lobes as a Prognostic Factor in Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis. *Respiration* 2019;97:319-28.
46. Sugino K, Ono H, Shimizu H, Kurosawa T, Matsumoto K, Ando M, et al. Treatment with antifibrotic agents in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia. *ERJ Open Res* 2021;7.
47. Fujisawa T, Horiike Y, Egashira R, Sumikawa H, Iwasawa T, Matsushita S, et al. Radiological pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Res* 2021;22:290.
48. Gudmundsson E, Zhao A, Mogulkoc N, Stewart I, Jones MG, Van Moorsel CHM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in idiopathic pulmonary fibrosis: Survival analysis using visual and computer-based computed tomography assessment. *EClinicalMedicine* 2021;38:101009.
49. Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, Johkoh T, Sumikawa H, Nishimoto K, et al. Radiologic pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in connective tissue disease-related interstitial lung disease. *PLoS One* 2017;12:e0180283.
50. Khirya R, Macaluso C, Montero MA, Wells AU, Chua F, Kokosi M, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: A Review of Histopathologic Features and the Relationship Between Histologic Parameters and Survival. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1683-9.
51. Kushima H, Hidaka K, Ishii H, Nakao A, On R, Kinoshita Y, et al. Two cases of pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed with transbronchial lung biopsy. *Respir Med Case Rep* 2016;19:71-3.
52. Kronborg-White S, Ravaglia C, Dubini A, Piciocchi S, Tomassetti S, Bendstrup E, et al. Cryobiopsies are diagnostic in Pleuroparenchymal and Airway-centered Fibroelastosis. *Respir Res* 2018;19:135.
53. Piciocchi S, Tomassetti S, Casoni G, Sverzellati N, Carloni A, Dubini A, et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: features and differential diagnosis. *Respir Res* 2011;12:111.
54. Becker CD, Gil J, Padilla ML. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod Pathol* 2008;21:784-7.
55. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thusen J, Rassl D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *European Respiratory Journal* 2012;40:377-85.
56. Cottin V, Si-Mohamed S, Diesler R, Bonniaud P, Valenzuela C. Pleuroparenchymal fibroelastosis. *Curr Opin Pulm Med* 2022;28:432-40.
57. Bonifazi M, Montero MA, Renzoni EA. Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis. *Curr Pulmonol Rep* 2017;6:9-15.
58. Nunes H, Jeny F, Bouvry D, Picard C, Bernaudin JF, Menard C, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis associated with telomerase reverse transcriptase mutations. *Eur Respir J* 2017;49.
59. Sato S, Hanibuchi M, Takahashi M, Fukuda Y, Morizumi S, Toyoda Y, et al. A Patient with Idiopathic Pleuroparenchymal

Fibroelastosis Showing a Sustained Pulmonary Function due to Treatment with Pirfenidone. *Intern Med* 2016;55:497-501.

60. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27.
61. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:453-60.
62. Nasser M, Si-Mohamed S, Turquier S, Traclet J, Ahmad K, Philit F, et al. Nintedanib in idiopathic and secondary pleuroparenchymal fibroelastosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:419.
63. Kinoshita Y, Miyamura T, Ikeda T, Ueda Y, Yoshida Y, Kushima H, et al. Limited efficacy of nintedanib for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Investig* 2022;60:562-9.
64. Tanizawa K, Handa T, Kubo T, Chen-Yoshikawa TF, Aoyama A, Motoyama H, et al. Clinical significance of radiological pleuroparenchymal fibroelastosis pattern in interstitial lung disease patients registered for lung transplantation: a retrospective cohort study. *Respir Res* 2018;19:162.
65. Yanagiya M, Sato M, Kawashima S, Kuwano H, Nagayama K, Nitadori J, et al. Flat Chest of Pleuroparenchymal Fibroelastosis Reversed by Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg* 2016;102:e347-9.
66. Ali MS, Ramalingam VS, Haasler G, Presberg K. Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) treated with lung transplantation and review of the literature. *BMJ Case Rep* 2019;12.
67. Hata A, Nakajima T, Yoshida S, Kinoshita T, Terada J, Tatsumi K, et al. Living Donor Lung Transplantation for Pleuroparenchymal Fibroelastosis. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1970-2.
68. Takeuchi Y, Miyagawa-Hayashino A, Chen F, Kubo T, Handa T, Date H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis and non-specific interstitial pneumonia: frequent pulmonary sequelae of haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology* 2015;66:536-44.
69. Santamauro JT, Stover DE, Jules-Elysee K, Maurer JR. Lung transplantation for chemotherapy-induced pulmonary fibrosis. *Chest* 1994;105:310-2.
70. Chen F, Matsubara K, Miyagawa-Hayashino A, Tada K, Handa T, Yamada T, et al. Lung transplantation for pleuroparenchymal fibroelastosis after chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 2014;98:e115-7.
71. Shiiya H, Nakajima J, Date H, Chen-Yoshikawa TF, Tanizawa K, Handa T, et al. Outcomes of lung transplantation for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. *Surg Today* 2021;51:1276-84.
72. Hamada S, Handa T, Tanaka S, Date H, Hirai T. Long-term clinical course of patients with pleuroparenchymal fibroelastosis treated with noninvasive positive pressure ventilation. *Respir Med Res* 2022;81:100906.
73. Yoshida Y, Nagata N, Tsuruta N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Yoshimi M, et al. Heterogeneous clinical features in patients with pulmonary fibrosis showing histology of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Investig* 2016;54:162-9.
74. Kokosi MA, Nicholson AG, Hansell DM, Wells AU. Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPIP. *Respirology* 2016;21:600-14.
75. Ishii H, Watanabe K, Kushima H, Baba T, Watanabe S, Yamada Y, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussions in Japan. *Respir Med* 2018;141:190-7.
76. Enomoto N, Kusagaya H, Oyama Y, Kono M, Kaida Y, Kuroishi S, et al. Quantitative analysis of lung elastic fibers in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPF): comparison of clinical, radiological, and pathological findings with those of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *BMC Pulm Med* 2014;14:91.
77. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016;48:1710-20.
78. Namba M, Masuda T, Takao S, Terada H, Yamaguchi K, Sakamoto S, et al. Extent of pulmonary fibrosis on high-

resolution computed tomography is a prognostic factor in patients with pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Investig* 2020;58:465-72.

79. Ofek E, Sato M, Saito T, Wagnetz U, Roberts HC, Chaparro C, et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod Pathol* 2013;26:350-6.

⑥ 과민성폐렴

- I. 정의와 발병기전
- II. 임상양상, 분류, 영상 및 병리소견
- III. 진단
- IV. 치료
- V. 예후
- VI. 국내 현황

ILD 진료지침
2023 1차 개정

I. 정의와 발병기전

• 요약

과민성폐렴(hypersensitivity pneumonitis, HP)은 흡입 항원의 노출에 의해 촉발된 면역반응으로 세기관지와 폐포에 염증과 섬유화가 발생하는 질환이다. 과거에는 증상의 지속 기간에 따라 급성, 아급성, 만성 과민성폐렴으로 나누기도 하였으나 영상의학적, 병리학적 섬유화의 여부가 임상 양상과 예후 결정에 중요한 인자이기 때문에 최근에는 비섬유성 과민성폐렴(nonfibrotic HP)과 섬유성 과민성폐렴(fibrotic HP)으로 분류하고 있다. 전형적인 nonfibrotic HP의 흉부HRCT 소견은 광범위하게 분포하는 폐침윤(간유리음영, 모자이크 음영)과 소기도 폐쇄(공기결립)이며, 전형적인 fibrotic HP의 소견은 무작위적 분포의 폐섬유화(그물음영, 견인성 기관지확장증, 벌집모양 등)와 소기도 폐쇄(중심소엽성 결절, three-density pattern 등)이다. 병리학적으로는 소기도 주변에 분포하는 세포 침윤성 간질성폐렴, 세포 침윤성 세기관지염, 비괴사성 육아종이 nonfibrotic HP의 전형적 소견이고, fibrotic HP에서는 만성 섬유화 간질성폐렴과 기도 중심의 섬유화 소견과 함께 비괴사성 육아종이 관찰된다. HP의 진단은 원인 항원의 노출 확인, 흉부HRCT 소견을 토대로 하며, 필요 시 기관지폐포세척액 림프구 분석 및 병리 소견을 추가하여 다학제 진단을 하여야 한다. HP의 치료를 위하여 원인 항원의 회피가 필요하다. 환자의 증상, 영상 소견, 폐기능 등을 고려하여 스테로이드를 사용할 수 있으며, 스테로이드 단독치료가 효과가 없을 때 면역억제제 혹은 항섬유화제 병합요법을 사용할 수 있다.

1. 정의

과민성폐렴(hypersensitivity pneumonitis, HP)은 외부 환경 요인에 노출된 폐에서 면역 반응이 발생하여 폐의 염증성 질환을 일으키는 질환이다¹. 이러한 외부 환경 요인은 대개 유기성 항원이다². 예를 들면, 농업 분진, 생물학적 에어로졸 및 무기성 항원 중에는 특정 반응성 화학 물질 등이 해당된다³.

HP는 비섬유성(급성, 주로 염증성) 과민성폐렴과 섬유성(만성) 과민성폐렴 두가지 형태가 있다.

2. 발병기전

항원에 노출된 후 급성기에는, 특정 항원에 노출된 사람들은 그 항원에 대한 특정 IgG 항체를 생성한다. 이후 노출로 인해 면역 복합체가 형성되고 염증세포가 폐로 유입되어 폐의 염증이 발생하여⁴, 이 과정에서 IL-18, TNF- α , IL-1, IL-6과 같은 물질이 분비되어 급성 HP에서 발열 및 기타 급성기 증상이 발생한다⁵. 급성 염증 과정이 만성 섬유화 과정으로 전환되는 것은 Th1 염증 반응에서 Th2 염증 반응으로 전환되고, 조절 T세포의 억제 및 NKT세포가 상향 조절되기 때문이다⁶. Th2 사이토카인들인 IL-4, IL-13 및 Th2 케모카인 수용체의 증가와 Th1 케모카인 수용체의 감소는 섬유모세포의 증식과 콜라겐 생성을 유도한다. 섬유모세포증식은 또한 Th17 세포, 호중구 및 수지상 세포의 CD103+ 표현에 의해 생성된 IL-17에 의해 유도된다⁷. 특발성폐섬유증을 포함한 다른 간질성 폐질환과 마찬가지로, 간질 및 폐포 공간에서의 지속적인 염증이 상피세포 손상과 폐포-모세포 기저막 파괴를 야기하여 섬유화가 계속된다. 주로 TGF- β 에 의해 섬유모세포는 섬유화 유도 사이토카인에 의해 활성화되어 근섬유모세포로 분화하여, 폐포 공간으로 이동하게 된다⁸. 섬유모세포는 세포 외 기질을 생성하여 폐조직의 리모델링을 일으키고, 이로 인해 조직의 유연성이 감소하여, 저산소증을 유발되면서 섬유화가 가속화된다.

염증 단계가 항상 섬유화에 선행하는지, 아니면 섬유성 HP에서 다른 별도의 기전이 있는지는 아직 확실하지 않다. HP 환자들 사이에서도 노출의 성격, 원인 항원의 종류, 유전적 성향, 그리고 염증 반응 내에서의 신호 전달 경로의 차이가 있다. 더욱이 항원에 노출된 사람 중 일부만 실제로 질병에 걸리는 것으로 나타나, 유전적 요인과 환경적 요인이 복합적으로 질병 발병을 조절할 것으로 생각된다⁹. 유전적 요인 중 하나로, 가족력이나 호흡기 질환과 관련된 유전적 변이가 HP 발병 위험을 증가시킬 수 있다^{4,10-12}. 이러한 유전적 요소 중 하나는 MUC5B 유전자 변이로 알려져 있으며¹³, 이 변이는 특발성폐섬유증과도 관련이 있어 HP와 특발성폐섬유증을 발생시키는 위험을 증가시킬 수 있다. 그러나 모든 HP 환자가 MUC5B 유전자 변이를 가지고 있지는 않으므로, 이 변이가 HP 발병의 유일한 요인은 아니다. HP 발병과 관련된 유전적 요소는 아직 많은 연구와 검증이 필요하다.

II. 임상양상, 분류, 영상 및 병리소견

1. 임상양상

과민성폐렴의 증상은 병의 상태와 병의 임상 양상에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 과거에는 증상의 지속 기간에 따라 급성, 아급성 및 만성 HP로 나누기도 하였으나 현재는 섬유성 과민성폐렴(fibrotic HP)과 비섬유성 과민성폐렴(nonfibrotic HP)로 구분하고 있다^{14,15}. 본 지침에서는 증상의 지속기간이나 섬유화 유무에 따른 분류에 따라 임상 양상을 구분하는 것은 모호하고 겹침이 많아 구분하여 설명하지는 않는 것으로 한다.

섬유화 유무에 상관없이 HP의 가장 흔한 증상은 기침과 호흡곤란이다. 드물게 전신 증상으로 오한, 발열, 체중 감소, 근육통 등이 나타날 수 있으나 흔하지 않다¹⁶. 증상은 수일내지 수주의 급성으로, 몇 달에서 몇 년 동안 천천히 또는 재발되는 발작적인 형태로도 나타날 수 있다. 또한 급성으로 나타나는 증상을 보이는 HP는 nonfibrotic HP일 가능성이 높으며 서서히 진행되는 양상의 증상을 보이는 경우에는 fibrotic HP와 일치하는 것으로 보이지만 그 상관 관계가 정립된 것은 아니다¹⁷.

신체검진에서는 정상일 수도 있으나 흡기성 수포음(velcro-like crackle)도 들을 수 있으며 드물게 호기성 천명음을 들을 수 있다. 또한 만성 호흡 부전과 관련된 우심 기능 부전과 곤봉지 등을 보일 수도 있다¹⁶.

2. 분류(Classification)

앞서 말했듯이 HP는 수년 동안 노출의 빈도, 기간 및 강도와 질병의 지속 기간에 따라 급성, 아급성 그리고 만

성 HP로 분류하였다. 그러나 급성, 아급성 그리고 만성에 대한 정의가 명확하지 않았고 이러한 분류 체계는 질병의 예후를 구분해주지 못하였다는데 한계가 있었다. 즉, HP의 원인 항원으로 생각되어지는 물질의 노출을 중단했을 경우 일부 환자는 완전히 회복되는 반면 어떤 환자는 기존의 분류와 상관없이 회복되지 않고 호흡부전으로 진행되는 결과를 보이기도 한다¹⁷.

이러한 한계를 인식하고 2020년 미국흉부학회/일본호흡기학회/라틴아메리카흉부학회(ATS/JRS/ALAT)에서 공동으로 편찬한 HP 진료 지침에서는 새로운 분류 체계를 선보였다¹⁵. 이 지침에서는 영상 검사와 조직병리학적 검사에서 섬유화 소견의 존재 여부에 따라 nonfibrotic HP와 fibrotic HP로 분류하였다. 새로운 분류 체계를 도입한 것은 섬유화 유무에 따라 환자의 임상 경과와 예후 등이 달라진다는데 가장 큰 이유가 있다^{18,19}. 또한 최근 진행성 폐섬유화증(PPF)이라는 개념과 정의가 제시되었고 HP 역시 비슷한 섬유화의 과정을 겪는 간질성폐질환의 한 형태로 이를 고려한 분류의 중요성이 대두되는 이유도 있다²⁰.

3. 영상소견

1) 흉부HRCT의 검사 방법

HP를 진단하기 위한 가장 기본적인 검사는 흉부HRCT이다. HP의 진단을 위한 HRCT 시행 방법은 특발성폐섬유증을 진단하기 위한 HRCT 프로토콜과 같으므로 생략한다. 또한 HP에서 진단을 위해서는 HRCT가 주요한 영상 진단 방법이고 최근 보고에서 HRCT 소견이 진단에 중요한 역할을 할 수 있는 것으로 강조되어 HRCT 소견에 대하여 자세히 기술한다.

2) 과민성폐렴의 영상 소견

HP의 영상 소견은 HP의 조직병리학적 단계와 진단의 시점에 따라 다르나 위원회는 nonfibrotic HP와 fibrotic HP로 분류하기로 하였고 이에 따른 각각의 영상 소견을 기술한다. 또한 HP의 HRCT 소견을 기술할 때 자주 쓰이는 영상학적 용어는 표 1에 기술하였다.

(1) 비섬유성 과민성폐렴의 영상소견

전형적인 nonfibrotic HP의 HRCT 소견은 1) 광범위하게 분포된 폐침윤(lung infiltration)을 시사하는 소견 중 최소 1가지 이상과 2) 소기도 질환(small airway disease)을 시사하는 소견 중 최소 1가지 이상이 있음을 확인하는데 있다. 각각의 소견들에 대해서는 아래에 자세히 기술하였다²¹⁻²³.

1) 폐침윤 소견에 포함되는 영상 소견은 간유리음영(GGO)과 모자이크 음영(mosaic attenuation)이며 모자

표 1. 흉부HRCT 용어의 의미와 소견

영상학적 용어	의의	기술
모자이크 음영 (Mosaic attenuation)	흡기시 얻은 CT 영상에서 다양한 음영 부분들이 혼재되어 있는 모습을 일컫는 일반적인 용어 소기도질환, 폐쇄성 혈관질환, 간질성 폐질환에서 보인다.	흡기 CT 영상 기술에만 사용되는 용어 낮은 또는 높은 CT 음영을 보이는 부분들이 혼재된 상태로 다음 두가지 상황에 해당한다. 1. 간유리(“높은”) CT 음영 영역과 정상폐(“낮은”) CT 음영 영역 2. 정상폐(“높은”) CT 음영 영역과 감소된(“낮은”) CT 음영 영역
공기가둠 (Air trapping)	기도 폐쇄로 인한 비정상적인 공기 저류를 나타내는 용어 호기시에 나타나는 정상적인 폐 실질 음영증가 및 폐 용적 감소가 나타나지 않는 부위를 일컫는다.	호기 CT 영상의 기술에만 사용되는 용어 공기가둠은 호기 CT 영상에서 높은 CT 음영을 보이는 정상 폐 사이로 낮은 CT 음영을 보이는 국소 영역으로 나타난다.
삼상 폐밀도 양상 (“Three-density pattern”)	폐쇄와 침윤이 혼재되어 있음을 나타내는 용어 1. 소기도 폐쇄는 음영과 혈관성의 감소로 나타난다. 2. 실질 침윤은 보존된 정상 소엽을 감싸는 간유리 음영으로 보인다.	흡기 CT 영상에서 세가지 음영의 조합을 일컫는다. 1. 정상 폐 소견 2. 높은 CT 음영(간유리음영) 3. 낮은 CT 음영 (모자이크 음영) 서로 뚜렷하게 구분되는 특성을 가진다.

이크 음영은 흡기 촬영에서 폐실질 내에 다양한 감쇠 영역이 혼재되어 있는 소견을 말한다(그림 1). 이러한 소견들은 특정 폐엽에 국한되어 있지 않고 폐상부에서 하부까지 폐 전영역에 걸쳐서 광범위하게 분포되는 것이 특징이다.

2) 소기도 질환 병변의 영상 소견은 흡기 촬영에서 관찰되는 모호한 경계를 가지는 5 mm 이하의 중심소엽성 결절(ill defined, centrilobular nodules, 그림 2)과 호기 촬영에서 관찰되는 공기가둠(air trapping, 그림 1)이 있다. 이러한 소견들은 폐 전영역에 걸쳐서 광범위하게 분포되는 것이 특징이다.

(2) 섬유성 과민성폐렴의 영상 소견

전형적인 fibrotic HP의 소견은 1) 특정한 분포양상의 폐섬유화 소견과 2) 소기도폐쇄의 징후이다. 각각의 소견들에 대해서는 아래에 자세히 기술하였다²⁴⁻²⁷.

1) 폐섬유화 소견은 폐의 구조적 변형 혹은 파괴를 동반한 세밀하거나 거친 그물음영(reticulation)으로 나타나며 때로는 간벽 비후(septal thickening)를 의미하는 불규칙한 선상음영과 동반되기도 한다. 간유리음영을 보이는 구역에서 견인성 기관지확장증(traction bronchiectasis) 혹은 벌집모양(honeycombing)이 보일 수도 있으나 대부분은 그 범위가 특발성폐섬유증에 비하여 작다. 하지만 진행된 fibrotic HP에서는 광범위한 벌집음영이 관찰되기도 한다. 이러한 폐섬유화 병변의 분포는 특정부위에 치우치지 않는 무작위적 분포를 보이거나 폐 중부 혹은 중하부에 심하게 나타나거나 상대적으로 폐기저 부위는 보존하는 양상으로 전폐야에 고르게 나타나기도 한다(그림 3).

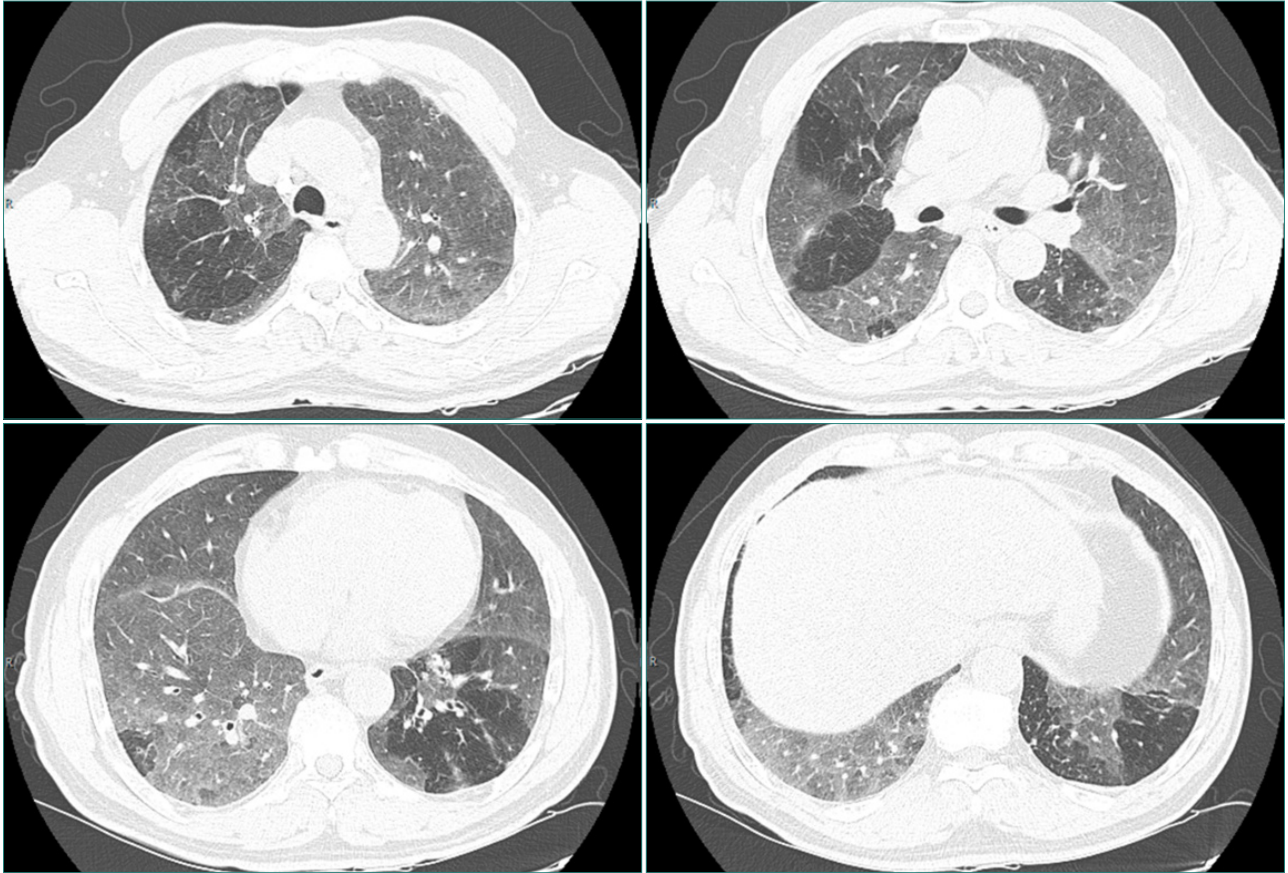


그림 1. Nonfibrotic hypersensitivity pneumonitis HRCT patterns. Axial HRCT scans through the lung show diffuse and heterogeneous bilateral ground-glass opacities. Note striking lobular and segmental areas of decreased attenuation and vascularity due to air-trapping.

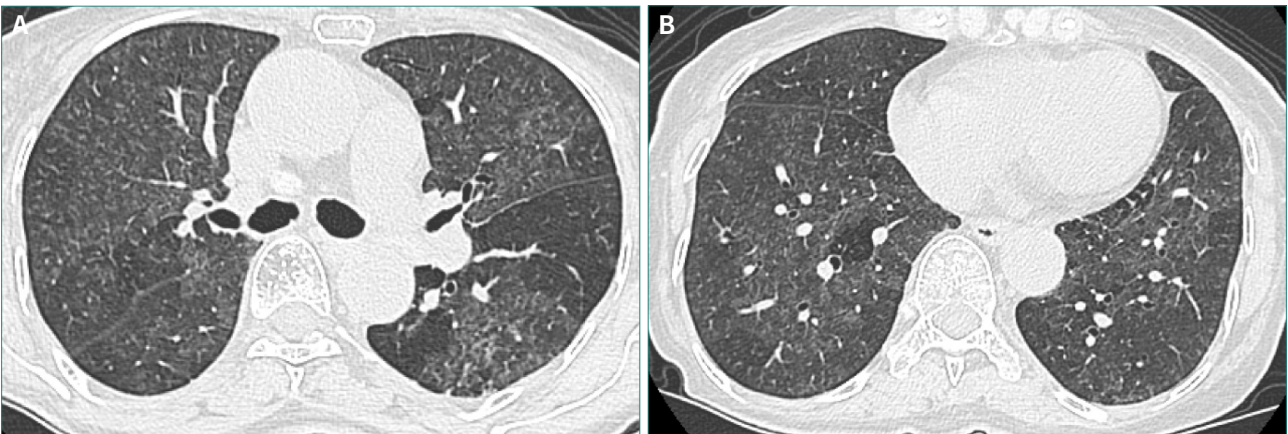


그림 2. Nonfibrotic hypersensitivity pneumonitis HRCT patterns. Axial HRCT scans at the level of (A) upper and (B) lower lung zones show diffuse bilateral poorly defined centrilobular nodules with ground-glass opacity interspersed with patchy areas of decreased attenuation.

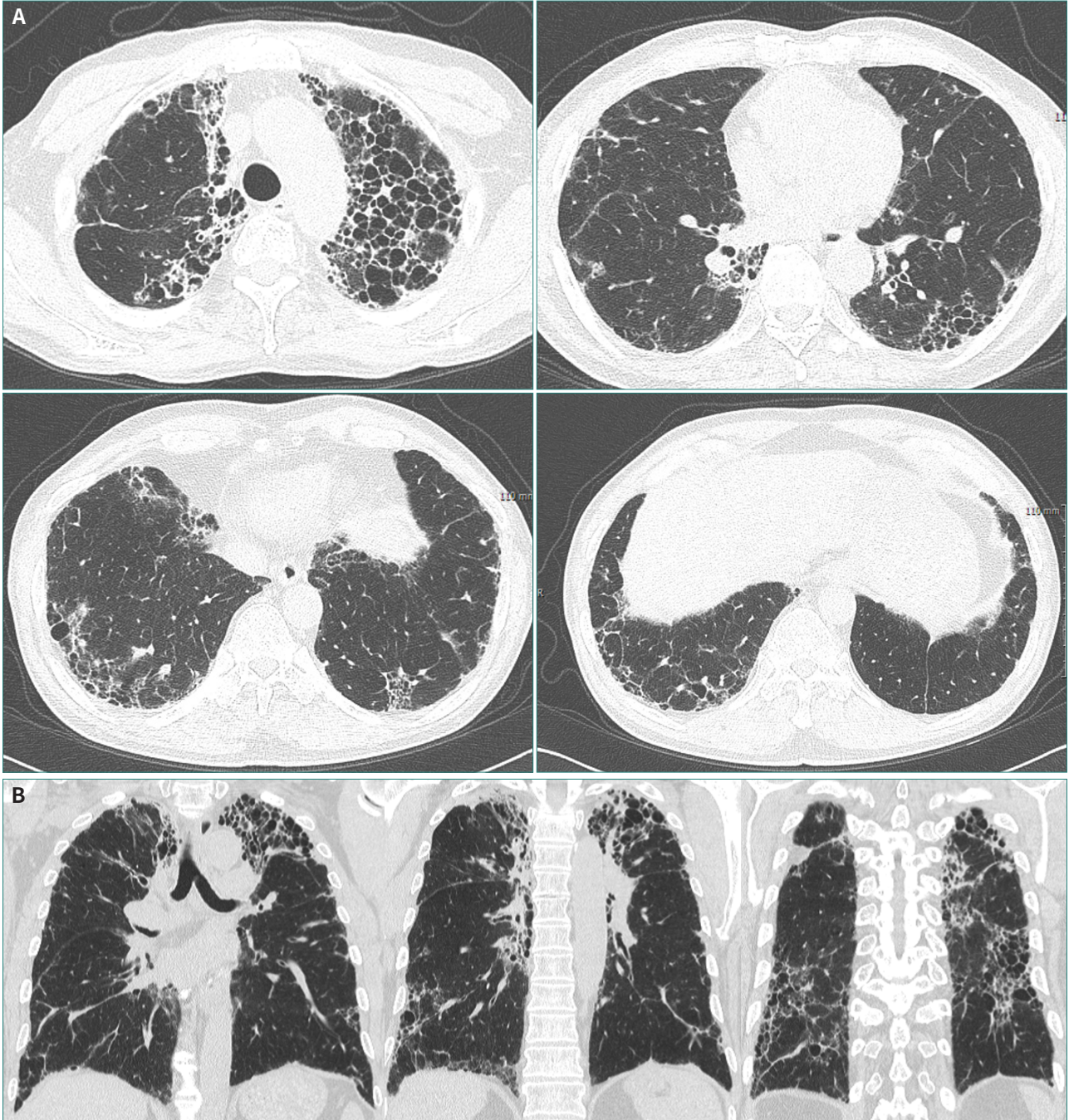


그림 3. Fibrotic hypersensitivity pneumonitis HRCT patterns. **(A)** Axial HRCT scans through the lung show findings of fibrosis with areas of honeycombing with upper lung predominance, traction bronchiectasis and bronchiectasis, and architectural distortion. **(B)** Coronal HRCT scans show lung fibrosis of upper lung predilection.

2) 소기도 폐쇄를 의미하는 소견으로 모호한 경계를 가지는 중심소엽성 결절과 모자이크음영이 보일 수 있으며, "three density pattern"과 호기 CT에서의 공기가둠은 fibrotic HP를 강력히 시사하는 소견들이다. 여기서 "three density pattern"은 이전에 "head cheese sign"으로 불렸던 것으로, 음영이 증가된 간유리음영 병변,

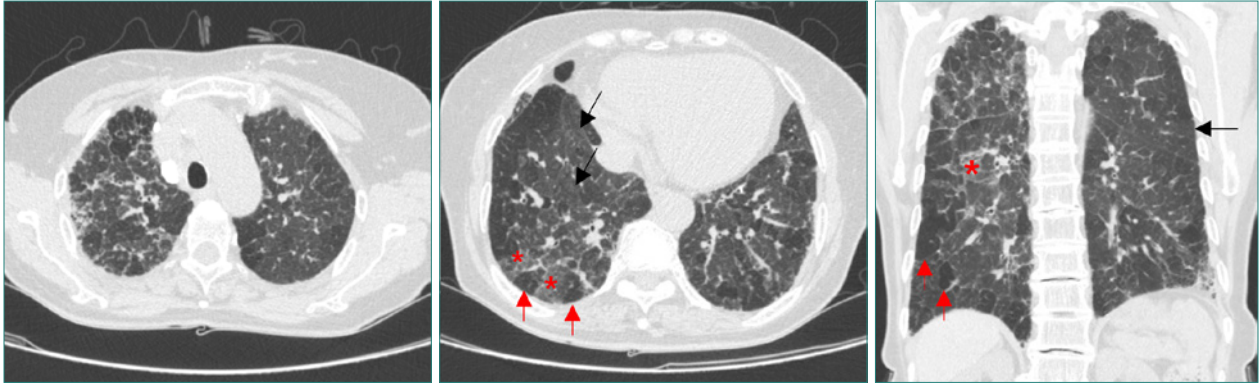


그림 4. Fibrotic hypersensitivity pneumonitis, three-density pattern. HRCT scans show heterogeneous bilateral ground-glass opacity with minimal superimposed reticulation, lobular areas of decreased attenuation and the three different densities: high attenuation (ground-glass opacity) (red stars), lucent lung (regions of decreased attenuation and decreased vascular sections) (red arrows), and normal lung (black arrows).

혈류와 음영이 감소된 병변, 그리고 정상폐실질 세개의 음영이 함께 존재하는 것을 의미한다(그림 4)²⁸.

위에서 언급한 전형적인 폐섬유화 영상 소견 이외에도 특발성폐섬유증과 유사한 UIP 양상 혹은 폐섬유화 소견은 미약하며 광범위한 간유리음영을 동반하거나 병변의 분포가 폐상부에 집중되거나 기관지-혈관주위에 주로 나타나는 등 전형적 소견과 다른 경우도 있어 매우 다양한 양상을 보일 수 있음을 고려하여야 한다.

4) 병리소견

폐생검은 HP를 진단하는데 있어 결정적인 역할을 할 수 있다. 폐생검은 경기관지 폐생검(TBLB), 경기관지 폐낭동생검(TBLC), 수술적 폐생검(SLB) 등 다양한 방법으로 시도되지만 본 진료지침에서는 수술적 폐생검 검체를 기반으로 병리 소견을 기술하기로 한다.

(1) 비섬유성 과민성폐렴의 병리소견

Nonfibrotic HP의 병리학적 확진에는 전형적인 병리학적 소견이 필요하다. 이는 폐생검 검체의 최소 하나의 부위에서 다음과 같은 3가지 소견이 동시에 관찰되고 다른 질환의 가능성을 시사하는 병리학적 소견이 관찰되지 않을 때이다. 1) 소기도 주변에 주로 분포하는(세기관지중심의) 세포 침윤성 간질성 폐렴의 관찰 2) 세포 침윤성 세기관지염, 3) 영성하게 형성된 모양의 비괴사성 육아종의 존재, 이러한 소견 중 비괴사성 육아종의 존재가 가장 중요한 진단의 소견이며 3가지 소견 중 2가지 혹은 1가지 소견만이 관찰된다면 HP의 가능성을 의심하여야 하나 진단의 확실성은 낮아지게 된다. 또 이러한 소견은 한 표본에서 보일 수도 있지만 여러 다른 부위의 표본에서 보이는 소견도 종합하여 판단하여야 하는 경우도 있다(그림 5). 아래에 이 소견들에 각각에 대하여 좀더 설명하였다²⁹⁻³².

1) 세기관지중심성의 간질성폐렴 소견은 세기관지주위로 주로 림프구의 침윤에 의한 염증 소견으로 적은 수

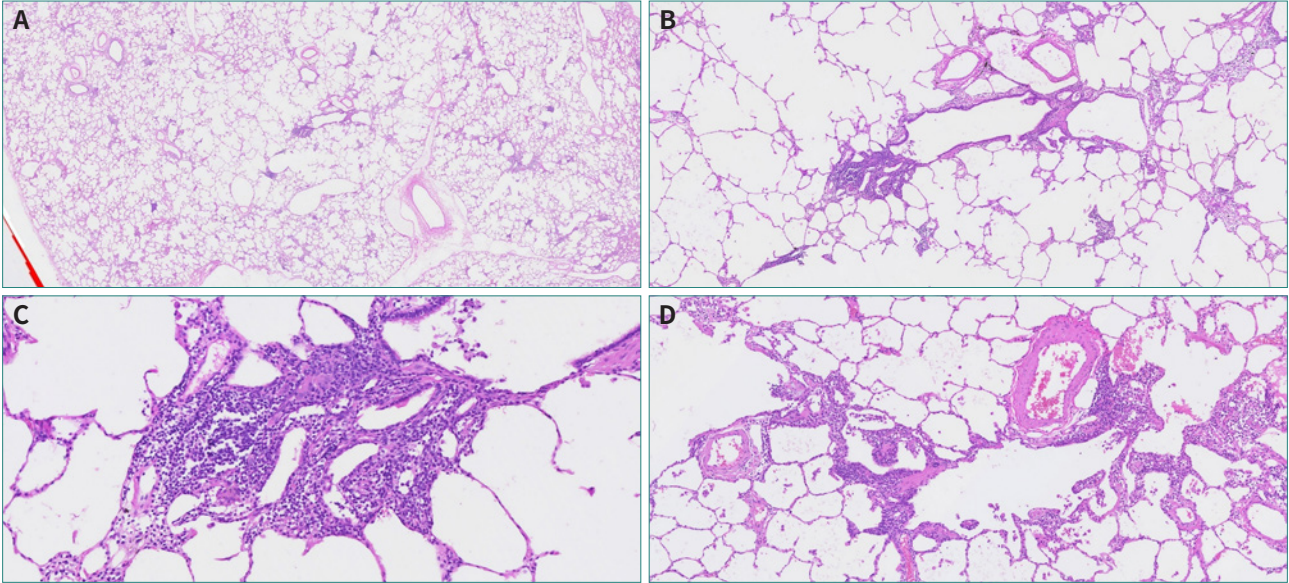


그림 5. Surgical lung biopsy specimen from a patient with nonfibrotic hypersensitivity pneumonitis (HP). **(A)** Low-magnification photomicrograph showing airway-centered cellular interstitial pneumonia (x10). **(B)** Higher-magnification photomicrograph showing mild peribronchiolar cellular infiltration with extension to adjacent lung parenchyma (x50). **(C)** Higher-magnification photomicrograph showing lymphocyte-predominant inflammatory cell infiltration with poorly formed nonnecrotizing granuloma (x200). **(D)** Medium-magnification photomicrograph of another region also showing bronchiolocentric cellular infiltration. Focal organizing pneumonia is accompanied (x100). Hematoxylin and eosin staining was used.

의 형질세포와 호산구가 함께 관찰되기도 하나 이차 림프소포의 형성은 드물다. 이는 세포침윤성 비특이간질성 폐렴과 유사한 소견이며, 만약 림프소포를 형성하는 림프구 증식과 형질세포 위주의 침윤이 관찰된다면 이는 기저에 결합조직질환이 있거나 면역저하를 포함한 다른 가능성을 시사한다.

2) 세기관지염은 세기관지중심성 간질성 폐렴과 연속성을 가지는 소견으로 이차 림프소포 형성이 없는 림프구를 주로 하는 염증 침윤이 세기관지 주위 간질로 확장되는 소견을 보인다. 이 때 종말세기관지 주변으로 Masson bodies가 보이는 기질화 폐렴 소견을 보일 수 있고 거품 폐포 대식세포(foamy macrophages)가 주변에서 관찰될 수 있는데 이는 소기도 폐쇄를 반영하는 현미경적 폐쇄성 폐렴의 형태이다.

3) 육아종성 염증 소견은 HP의 조직학적 확진을 이루는 마지막 소견이나 진단적 가치는 육아종성 염증의 질에 따라 크게 달라진다. HP에서 보이는 육아종은 일반적으로 명확한 형태를 이루지 않고 영성한 구조로 보이며 크기도 작고 경계가 모호한 상피세포와 다핵세포들의 모임으로 이루어지는데 이는 주로 세기관지 주변 간질에서 관찰된다. 유육종증이나 결핵과 같은 육아종성 감염에서 주로 관찰되는 잘 형성된 육아종은 드물다.

언급한 진단 소견에 있어 흡입은 또다른 중요한 고려 사항으로 잘 형성된 관내 육아종을 특징으로 하며 작지만 중심 괴사를 보이는 소견을 보인다. 흡입에서 보이는 육아종은 흔히 흡입된 이물질과 합병되어 있으며 경구 약제에 사용되는 첨가물과 같은 유기 또는 무기 입자의 조합을 포함한다. 이러한 소견들의 관찰은 nonfibrotic HP의 진단을 배제하게 된다.

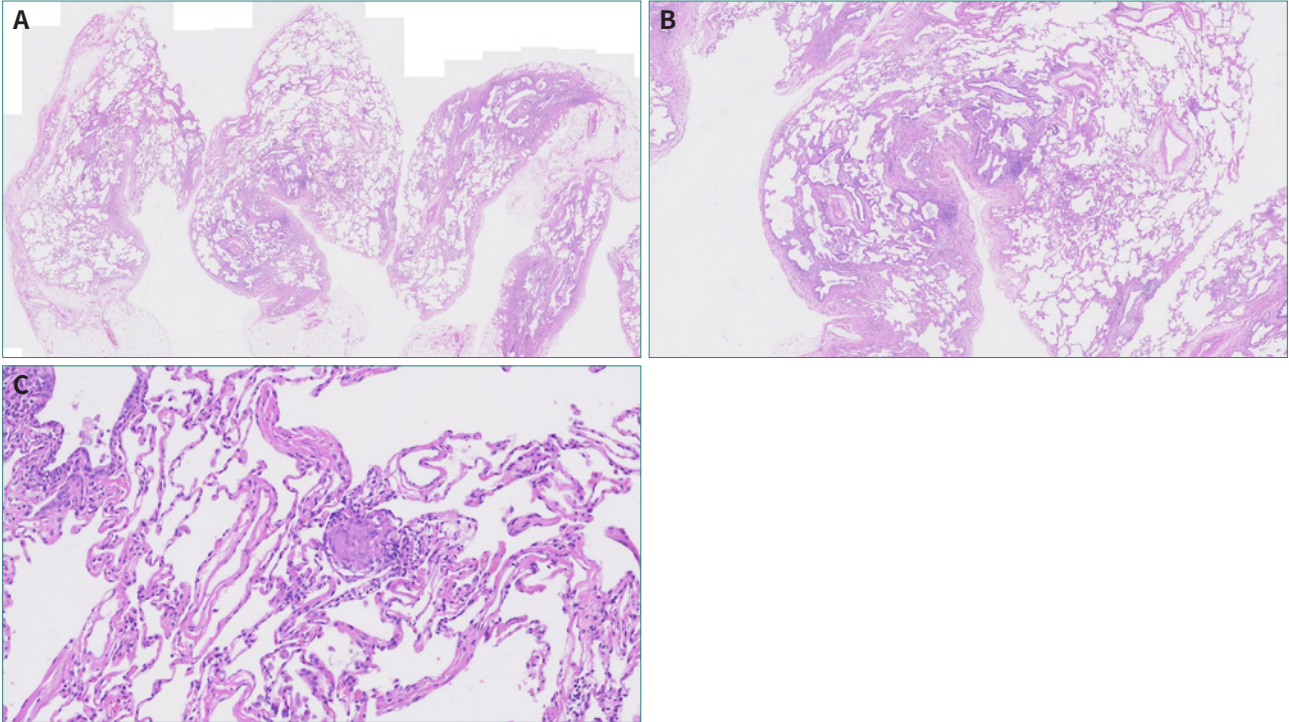


그림 6. Photomicrographs of surgical lung biopsy specimens in a patient with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. (A) Scanning magnification view of wedge-resected lung parenchyma showing patchy subpleural and centrilobular interstitial fibrosis(x10). (B) Low-magnification photomicrograph showing centrilobular interstitial fibrosis. Mild cellular infiltration and peribronchiolar metaplasia are accompanied (x20). (C) Higher-magnification view showing a poorly formed granuloma (x200). Hematoxylin and eosin staining was used.

(2) 섬유성 과민성폐렴의 병리소견

Fibrotic HP의 전형적인 병리학적 소견은 최소 생검 검체의 한 부위에서 1) 만성 섬유화 간질성폐렴과 2) 기도중심의 섬유화 소견이 보이면서 3) 영성하게 형성된 모양의 비괴사성 육아종의 존재가 확인되고 다른 질환의 가능성을 시사하는 병리학적 소견이 관찰되지 않을 때이다. 이러한 소견 중 3)의 소견이 없으면서 1) 과 2) 소견만이 관찰되거나 1) 혹은 2) 소견 중 한 가지만 보인다면 진단의 확실성은 낮아지게 된다. 각각의 소견들에 대해서는 아래에 자세히 기술하였다(그림 6)^{19,31,33-42}.

1) 만성 섬유화 간질성폐렴은 폐실질 구조의 파괴와 변형, 섬유모세포 증식 병소(fibroblastic foci) 및 흉막하에 분포하는 벌집모양 섬유화 소견으로 이루어진다. 이는 UIP 양상과 유사하게 겹칠 수 있으며 또한 섬유화 비특이간질성폐렴 양상으로 관찰되기도 한다.

2) 기도중심의 섬유화는 주로 세기관지주위의 섬유화로 세기관지 주변 화생(peribronchiolar metaplasia) 소견을 잘 동반한다. 이러한 섬유화 병변은 진행되어 주변의 세기관지섬유화나 늑막의 섬유화가 서로 섬유화 띠로 연결되어 보이는 이른바 bridging fibrosis으로 관찰되기도 한다.

3) 육아종성 염증 소견은 nonfibrotic HP에서 관찰되는 명확한 형태를 이루지 않고 영성한 구조의 육아종

과 같으며 동시에 nonfibrotic HP에서 보이는 세기관지중심성의 간질성폐렴, 세기관지염, 기질화 폐렴의 소견이 혼재되어 나타날 수도 있다. 이는 폐생검 한 부위에서는 fibrotic HP의 병리소견이 보이고 다른 부위에서는 nonfibrotic HP의 전형적인 소견이 보일수도 있다는 것이다.

III. 진단

• 권고사항

- 비섬유성 과민성폐렴이 의심되는 환자에서 진단을 위하여 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BAL fluid) 림프구수 분석의 시행을 권고한다. (근거수준: 낮음 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 7/7

- 비섬유성 과민성폐렴이 의심되는 환자에서 진단을 위하여 경기관지폐생검(transbronchial lung biopsy, TBLB)을 시행할 수 있다. (근거수준: 낮음 권고수준: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 6/7, 조건부 반대 1/7

- 비섬유성 과민성폐렴이 의심되는 환자에서 진단을 위하여 경기관지냉동폐생검(transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)의 시행은 권하거나 반대하지 않는다. (근거수준: 낮음 권고등급: 권고 보류)

투표결과 조건부 권고 2/7, 보류 5/7

- 섬유성 과민성폐렴이 의심되는 환자에서 진단을 위하여 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid) 림프구수 분석을 시행할 수 있다. (근거수준: 낮음 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 7/7

- 섬유성 과민성폐렴이 의심되는 환자에서 진단을 위하여 경기관지폐생검(transbronchial lung biopsy, TBLB)의 시행은 권하거나 반대하지 않는다. (근거수준: 낮음 권고등급: 권고 보류)

투표결과 조건부 권고 1/7, 보류 5/7, 조건부 반대 1/7

- 섬유성 과민성폐렴이 의심되는 환자에서 진단을 위하여 시술과 판독의 충분한 경험이 있는기관에서는 경기관지냉동폐생검(transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)을 시행할 수 있다. (근거수준: 낮음 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 5/7, 보류 2/7

과민성폐렴의 진단에는 다학제적인 접근이 필요하다. HP의 진단은 주로 1) 원인 항원 노출의 확인, 2) 흉부 HRCT 소견, 3) 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid) 소견 및 4) 병리학적 소견을 바탕으로 하고 있다. 그러나 그 중 어떤 진단 요소도 단독 소견만으로 충분한 진단의 신뢰도를 확보할 수 없고 진단을 위한 필수 요소로 정해진 것도 없는 등 표준화된 진단 기준이 정립되어 있지 않아 진단에 어려움이 크다. 이에 숙련된 다학제 팀에서조차 상당한 진단 불일치가 보고된다⁴³. 2020년 ATS/JRS/ALAT에서 발표한 HP 진단 진료지침에서도 1) 원인 항원의 노출, 2) 흉부HRCT 소견, 3) 기관지폐포세척액 소견 및 필요시 병리학적 소견을 통해 진단의 신뢰도를 평가하고자 하였다¹⁵. 섬유성 과민성폐렴 (fibrotic HP)인지 비섬유성 과민성폐렴(nonfibrotic HP)인지에 따라 각 항목을 만족하는 세부 소견은 다르지만 항목들의 조합으로 신뢰도를 평가하는 접근법은 동일하게 적용된다. 확실한 진단을 지향하되 침습적 방법은 최소화하는 것이 목표이기 때문에 해당 진료지침에 따르면 원인 항원 노출이 확인되고 HRCT에서 전형적인 HP의 소견을 보이고 기관지폐포세척액에서 림프구 증가증이 있는 경우는 HP를 높은 신뢰도로 진단하고 폐생검 등의 추가 검사는 필요치 않다고 제시하였다. 그러나, 이 세가지 요소 중 한가지 이상을 만족하지 못하는 경우는 다학제 토의 후에 추가 조직병리학적 검사를 고려하도록 권고하였다.

Nonfibrotic HP는 fibrotic HP보다는 더 빈번히 원인 항원 노출과 관련이 있으며, 더 급성의 경과를 보이고 전신증상을 동반하며 기관지폐포세척액에서 림프구증가를 보인다^{36,44}. HP에서 기관지폐포세척액의 림프구 증가는 문헌에 따라 20-40%로 임의로 정하고 있으나 명확히 정해져 있는 기준은 없다. 하지만 nonfibrotic HP가 의심되는 환자에서 림프구 증가증이 관찰되지 않는 소견은 HP의 배제를 고려할 정도로 진단의 가능성을 낮추기도 한다⁴⁵. Fibrotic HP는 다양한 양상으로 나타날 수 있기 때문에 섬유성 간질성폐렴이 있는 모든 환자에서 fibrotic HP를 감별 진단으로 고려해야 한다. 특히 특발성폐섬유증과의 감별에 주의를 요한다³⁷. Fibrotic HP는 최대 50%에서 원인 항원 노출을 찾을 수 없다는 점 때문에 진단에 어려움이 있다⁴⁶⁻⁴⁸. 또한 nonfibrotic HP보다 만성적이고 전신증상보다는 호흡기 증상을 단독으로 나타내며, 기관지폐포세척액에서 비특이적인 백혈구 백분율을 보이는 것이 특징이다^{13,49}. Fibrotic HP의 경우 30% 이상의 림프구 증가는 HP 진단의 신뢰도를 높일 수 있으나, 림프구 증가증이 관찰되지 않는다고 하여 HP를 배제할 수는 없다.

본 진료지침에서 HP의 진단은 원인항원의 명확한 노출력과 전형적인 흉부HRCT 소견을 기본으로 하되 두가지 방법만으로 진단이 불분명한 경우, 기관지폐포세척액 소견과 병리 소견을 순차적으로 추가하여 진단의 신뢰도를 높이도록 권고한다. 또한 다학제진단(multidisciplinary diagnosis)을 바탕으로 할 것을 권고한다. 본 진료지침에서는 HP의 진단을 위한 기관지폐포세척액 소견과 경기관지폐생검(transbronchial lung biopsy, TBLB), 그리고 경기관지냉동폐생검(transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)의 유용성에 대하여 체계적 문헌고찰 및 메타 분석을 2020년 ATS/JRS/ALAT 진료지침을 골자로 하여 이후 출판된 문헌을 추가하여 수행하였고, 결과에 따른 권고사항을 제시하였다. 본래 기관지폐포세척술의 유용성은 세척술의 시행 유무에 따른 HP의 진단율을 비교하여 확인하고자 하였다. 그러나 이를 만족하는 문헌의 부재로 HP와 특발성폐섬유증(IPF), 유육종증(sarcoidosis) 간의 기관지폐포세척액의 림프구 증가증을 비교함으로써 간접적으로 확인하고자 하였다. 그 결과,

특히 nonfibrotic HP에서 기관지폐포세척액의 림프구 증가가 더 명확히 관찰되는 경향이 있고, 임상양상이 비슷한 감염성 질환과의 감별이 필요한 경우가 있어, fibrotic HP와 권고강도의 차이를 두었다. TBLB의 유용성 분석에서는 포함된 환자군의 특성이 연구별로 차이가 있었고, 특성에 따라 환자군을 나눈 결과, TBLB의 진단 수율에 상당한 차이(68% vs. 37%)를 보였다. 각 환자군의 특성을 nonfibrotic과 fibrotic HP 각각의 특성에 적용한 결과, TBLB는 nonfibrotic HP에서 더 강한 권고를 하였다. 이는 TBLB에서 육아종(granuloma)이 관찰될 경우 nonfibrotic HP의 진단의 신뢰도를 높일 수 있다는 임상적 경험에 근거한 것이기도 하다. TBLC는 수술적 폐생검(surgical lung biopsy)을 대체할만한 높은 진단 수율을 보여주는 유용한 진단도구이나, 경험 있는 의료진과 시설이 갖춰진 병원에서만 시행이 가능하다는 제약점이 있어, 이를 고려하여 권고하였다.

IV. 치료

• 권고사항

- 과민성폐렴 환자에서 치료를 위해서 원인 항원 회피를 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 7/7

- 비섬유성 과민성폐렴 환자에서 호흡기 증상 및 영상 소견의 중증도에 따라서 스테로이드 치료를 권고한다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 4/7, 조건부 권고 2/7, 조건부 반대 1/7

- 섬유성 과민성폐렴 환자에서 지속되는 호흡기 증상, 폐기능 및 영상 소견의 악화 여부에 따라서 스테로이드 치료를 할 수 있다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 강하게 권고 1/7, 조건부 권고 6/7

- 섬유성 과민성폐렴 환자에서 질병 조절을 위하여 스테로이드 단독치료가 효과가 없을 때 면역억제제 혹은 항섬유화제 병합요법을 할 수 있다. (근거수준: 전문가 합의, 권고등급: 조건부 권고)

투표결과 조건부 권고 6/7, 조건부 반대 1/7

1. 비섬유성 과민성폐렴

현재까지 정립된 표준치료법은 없다. 증상이 완전히 없어질 때까지 원인 항원 회피 및 주변 환경 조절이 필요하며, 호흡기 증상 및 영상 소견의 중증도에 따라서 스테로이드(prednisolone, 0.5-1 mg/kg/day, ideal body

weight)의 투여를 결정한다. 증상 및 영상 소견이 호전되면 스테로이드의 감량을 고려해 볼 수 있다^{18,50}. 심한 저산소증이 있는 경우 산소 공급이 필요하며 항원의 완전 회피가 불가능한 경우 공기정화기나 호흡 보호기 사용을 고려해볼 수 있겠다^{18,51}.

2. 섬유성 과민성폐렴

원인 항원 회피를 우선적으로 시작해야하나 질병의 진행을 막을 수 없는 경우가 있다⁵⁰. 초기에는 아직까지 충분한 임상 연구가 없지만 스테로이드(prednisolone, 0.5-1 mg/kg/day, ideal body weight)를 시작 후 3개월 내에 20 mg/day 이하로 감량 후 증상, 폐기능(FEV1, FVC, DLCO), 영상 소견 등을 종합적으로 검토하여 지속 사용 여부를 결정할 수 있겠다^{52,53}. 최근에는 질병의 진행 속도를 늦추기 위하여 면역억제제 및 항섬유화제 투여를 고려하기도 한다. 과거 연구들을 통해서 azathioprine 혹은 mycophenolate mofetil은 폐기능 감소를 지연시키거나 또는 스테로이드의 부작용을 줄이는 것으로 확인되었다⁵⁴⁻⁵⁶. 아울러 rituximab 및 leflunomide도 폐기능 감소에 도움이 될 수 있다는 소규모 환자들을 대상으로 한 연구 결과들이 발표되었다^{57,58}. Nintedanib 혹은 pirfenidone은 특발성폐섬유증에서 폐기능 악화를 지연시켜준다고 알려져 있는 약제이다. 최근 nintedanib은 INBUILD 연구의 하위그룹분석을 통해서 섬유성 과민성폐렴에서도 유사한 효과를 얻을 수 있다고 보고하였다⁵⁹. Pirfenidone도 소규모 환자들을 대상으로 진행한 연구들에서 중대한 부작용 없이 폐기능 감소 지연이 있다고 보고하였다^{60,61}. 하지만 투여 시기에 대한 근거 문헌이 부족하기 때문에 전문가의 판단에 따라 약제 선택 및 용량 조절이 필요하다(약물 별 용량은 부록 참조). 추가로 앞서 설명한 면역억제제 및 항섬유화제 약제들의 허가 및 급여 적용을 위한 국내 보험기준에는 제한점들이 있어, 투여 전 확인이 필요하다.

폐섬유화가 광범위하게 진행된 경우에는 환자 상태를 평가한 후 폐이식을 고려해 볼 수 있다^{62,63}.

V. 예후

과민성폐렴은 다양하고 예측할 수 없는 임상 경과를 보여준다. 일부 연구들에서 섬유성 과민성폐렴(fibrotic HP)은 비섬유성 과민성폐렴(nonfibrotic HP)과 다른 예후를 보이고 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)과 유사한 예후를 보인다고 발표하였다^{50,64,65}. 예후와 관련된 인자들은 아래 표로 정리하였다.

간질성폐질환의 급성 악화가 과민성 폐렴에서도 나타날 수 있는데 최근 한 연구에서는 병원내 사망률이 44%에 이른다고 보고하였다⁶⁶.

표 1. 불량한 예후인자

숙주인자	고령, 남성, 흡연력, 유전적 소인 ⁶⁷⁻⁶⁹
	진단시 낮은 FVC와 DLco ^{67,68}
	기관지폐포세척액의 림프구 감소 ⁶⁷
	폐고혈압 ⁷⁰
	운동시 산소 포화도 저하 $\leq 88\%$ ⁶⁹
	치료 중 FVC 저하된 정도 ⁷¹
노출력	식별할 수 없는 유발 항원 ⁶⁸
	자극 항원에 대한 노출 기간
영상소견	CT에서 섬유화 혹은 UIP 양상(UIP pattern) 및 견인성기관지확장증(traction bronchiectasis), 벌집모양(honeycombing) 정도 ^{67,68,72-75}
	CT에서 공기가둠(air-trapping)과 모자이크 음영(mosaic attenuation)의 부재 ^{69,76}
병리소견	조직검체에서 섬유화 유무 혹은 UIP 양상(UIP pattern) ^{67,77}
	섬유모세포증식병소(fibroblastic foci) 혹은 밀집한 콜라겐 섬유화(dense collagen fibrosis) ¹⁹

VI. 국내 현황

환경, 기후, 생활 문화 등에 따라 항원에 대한 노출 기회가 상이하기 때문에 HP의 원인 항원은 지역별로 다양한 분포를 보인다^{10,68}. 따라서 HP의 적절한 진단과 치료를 위하여 국내 환자들의 특성 파악이 중요하다. 그러나 국내 HP의 원인 항원과 임상양상에 대한 연구 자료는 많지 않은 실정으로, 대부분 증례 보고로 제한되어 있다. 2022년까지 국내에서 보고된 HP의 증례는 총 46예이다. 증례들을 분석하여 보면 32명(69.6%)에서 조직검사가 시행되었다. 가장 흔한 원인 항원은 약물로서 전체 증례의 34.8%를 차지하였으며, 세균 혹은 진균 등의 미생물이 19.6%, 금속류가 13.0% 순으로 흔하였다. 전체 증례의 32.6%는 코스테로이드 치료 없이 원인 항원 회피만으로 치료하였다. 최근 국내 단일 기관에서 조직학적으로 확진된 101명의 fibrotic HP 환자에 대한 연구 결과를 발표하였다^{66,78}. 환자들의 평균 나이는 60.4세, 39.6%가 남성으로서, 가장 흔한 원인 항원은 미생물로 전체 환자의 49.5%에서 유발 원인이었다. 그 외 화학물이 17.8%, 동물 단백질이 7.9%를 차지하였다. 전체 환자 중 14.9%에서는 원인 항원이 확인되지 않았다. 전체 환자 중 73.3%는 스테로이드와 기타 면역억제제, 16.8%는 스테로이드 단독 치료를 받았으며, 33.7%가 사망하였다. 국내에서 현재까지 보고된 HP 환자의 특성은 위와 같다. 하지만 결과 해석 시 증례 보고 자료의 편향성, 단일 기관에서 조직학적으로 확진된 섬유성 과민성폐렴(fibrotic HP)만을 대상으로 한 연구라는 점이 갖는 비뚤림 가능성에 대한 고려가 필요하다. 따라서, 국내 HP의 임상양상과 예후에 대하여 다기관연구가 필요하다.



참고문헌

1. Rittig AH, Hilberg O, Ibsen R, Lokke A. Incidence, comorbidity and survival rate of hypersensitivity pneumonitis: a national population-based study. ERJ Open Res 2019;5.

2. Park MS. Diagnosis and Treatment of Hypersensitivity Pneumonitis. *jkma* 2009;52:49-58.
3. Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, Koschel D, Bonella F, Spagnolo P, et al. Hypersensitivity pneumonitis. *Nature Reviews Disease Primers* 2020;6:65.
4. Selman M, Pardo A, King TE, Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:314-24.
5. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:661-70.
6. Girard M, Israel-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2011;37:632-9.
7. Bernatchez E, Langlois A, Brassard J, Flamand N, Marsolais D, Blanchet MR. Hypersensitivity pneumonitis onset and severity is regulated by CD103 dendritic cell expression. *PLoS One* 2017;12:e0179678.
8. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009;64:322-34.
9. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:237-50; quiz follow 50.
10. Asai N, Kaneko N, Ohkuni Y, Aoshima M, Kawamura Y. Familial Summer-type Hypersensitivity Pneumonitis: A Review of 25 Families and 50 Cases in Japan. *Intern Med* 2016;55:279-83.
11. Ando M, Arima K, Yoneda R, Tamura M. Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis. Geographic distribution, home environment, and clinical characteristics of 621 cases. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:765-9.
12. Winstone T, Hague CJ, Chung A, Wright JL, Schellenberg R, Ryerson C. Biopsy-proven recurrent, acute, familial hypersensitivity pneumonitis: A case report and literature review. *Respir Med Case Rep* 2018;24:173-5.
13. Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med* 2017;5:639-47.
14. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:839-44.
15. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e36-e69.
16. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:952-8.
17. Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y, Inase N, Miyake S, Costabel U, et al. Clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier's lung. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:604-10.
18. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:680-9.
19. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johansson KA, et al. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2017;152:502-9.
20. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New England Journal of Medicine* 2019;381:1718-27.
21. Hansell DM, Moskovic E. High-resolution computed tomography in extrinsic allergic alveolitis. *Clin Radiol* 1991;43:8-12.
22. Franquet T, Müller NL. Disorders of the small airways: high-resolution computed tomographic features. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:437-44.
23. Franquet T, Hansell DM, Senbanjo T, Remy-Jardin M, Müller NL. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J*

Comput Assist Tomogr 2003;27:475-8.

24. Morisset J, Johannson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1036-44.
25. Chung JH, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, Vij R, et al. CT findings associated with survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Radiol* 2017;27:5127-35.
26. Silva CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008;246:288-97.
27. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138-53.
28. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.
29. Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 1988;12:514-8.
30. Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:440-54.
31. Herbst JB, Myers JL. Hypersensitivity pneumonia: role of surgical lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:889-95.
32. Castonguay MC, Ryu JH, Yi ES, Tazelaar HD. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis. *Hum Pathol* 2015;46:607-13.
33. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Pulmonary disease due to aspiration of food and other particulate matter: a clinicopathologic study of 59 cases diagnosed on biopsy or resection specimens. *Am J Surg Pathol* 2007;31:752-9.
34. Chiba S, Tsuchiya K, Akashi T, Ishizuka M, Okamoto T, Furusawa H, et al. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis With a Usual Interstitial Pneumonia-Like Pattern: Correlation Between Histopathologic and Clinical Findings. *Chest* 2016;149:1473-81.
35. Akashi T, Takemura T, Ando N, Eishi Y, Kitagawa M, Takizawa T, et al. Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Am J Clin Pathol* 2009;131:405-15.
36. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:201-8.
37. Morell F, Villar A, Montero M, Muñoz X, Colby TV, Pivvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2013;1:685-94.
38. Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1765-70.
39. Trahan S, Hanak V, Ryu JH, Myers JL. Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of 31 biopsies from 15 patients. *Chest* 2008;134:126-32.
40. Takemura T, Akashi T, Kamiya H, Ikushima S, Ando T, Oritsu M, et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology* 2012;61:1026-35.
41. Churg A, Bilawich A, Wright JL. Pathology of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis What Is It? What Are the Diagnostic Criteria? Why Do We Care? *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:109-19.
42. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1722-7.

43. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016;4:557-65.
44. Walters GI, Mokhlis JM, Moore VC, Robertson AS, Burge GA, Bhomra PS, et al. Characteristics of hypersensitivity pneumonitis diagnosed by interstitial and occupational lung disease multi-disciplinary team consensus. *Respir Med* 2019;155:19-25.
45. Hamblin M, Prosch H, Vasakova M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev* 2022;31.
46. Jacob J, Odink A, Brun AL, Macaluso C, de Lauretis A, Kokosi M, et al. Functional associations of pleuroparenchymal fibroelastosis and emphysema with hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med* 2018;138:95-101.
47. Lalancette M, Carrier G, Laviolette M, Ferland S, Rodrigue J, Bégin R, et al. Farmer's lung. Long-term outcome and lack of predictive value of bronchoalveolar lavage fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:216-21.
48. Baqir M, White D, Ryu JH. Emphysematous changes in hypersensitivity pneumonitis: A retrospective analysis of 12 patients. *Respir Med Case Rep* 2018;24:25-9.
49. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Cormier YF, Fan LL, Franks TJ, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:792-8.
50. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study. *J Clin Med* 2018;8.
51. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:401-11.
52. Ejima M, Okamoto T, Suzuki T, Anzai T, Takahashi K, Miyazaki Y. Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a propensity score-matched cohort analysis. *BMC Pulm Med* 2021;21:243.
53. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:690-9.
54. Fiddler CA, Simler N, Thillai M, Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis-A single-centre experience. *Clin Respir J* 2019;13:791-4.
55. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* 2017;3.
56. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2017;151:619-25.
57. Ferreira M, Borie R, Crestani B, Rigaud P, Wemeau L, Israel-Biet D, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. *Respir Med* 2020;172:106146.
58. Noh S, Yadav R, Li M, Wang X, Sahoo D, Culver DA, et al. Use of leflunomide in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med* 2020;20:199.
59. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27.
60. Shibata S, Furusawa H, Inase N. Pirfenidone in chronic hypersensitivity pneumonitis: a real-life experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018;35:139-42.
61. Mateos-Toledo H, Mejía-Ávila M, Rodríguez-Barreto Ó, Mejía-Hurtado JG, Rojas-Serrano J, Estrada A, et al. An Open-label Study With Pirfenidone on Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2020;56:163-9.
62. Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2015;147:1558-65.

63. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2021;30.
64. Alberti ML, Malet Ruiz JM, Fernández ME, Fassola L, Caro F, Roldán IB, et al. Comparative survival analysis between idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology* 2020;26:3-9.
65. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:460-9.
66. Kang J, Kim YJ, Choe J, Chae EJ, Song JW. Acute exacerbation of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: incidence and outcomes. *Respir Res* 2021;22:152.
67. Ojanguren I, Morell F, Ramón MA, Villar A, Romero C, Cruz MJ, et al. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2019;74:944-52.
68. Fernandez Perez ER, Swigris JJ, Forssen AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013;144:1644-51.
69. Lima MS, Coletta EN, Ferreira RG, Jasinowodolinski D, Arakaki JS, Rodrigues SC, et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Respir Med* 2009;103:508-15.
70. Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Höffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung* 2012;190:295-302.
71. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2018;73:391-2.
72. Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008;134:133-8.
73. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyouh M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest* 2019;155:699-711.
74. Choe J, Chae EJ, Kim YJ, Do KH, Song JS, Song JW. Serial changes of CT findings in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: imaging trajectories and predictors of fibrotic progression and acute exacerbation. *Eur Radiol* 2021;31:3993-4003.
75. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol* 2012;22:1672-9.
76. Chung JH, Zhan X, Cao M, Koelsch TL, Manjarres DCG, Brown KK, et al. Presence of Air Trapping and Mosaic Attenuation on Chest Computed Tomography Predicts Survival in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1533-8.
77. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, Curran-Everett D, Cool CD, Tudor RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2004;116:662-8.
78. Kang J, Kim YJ, Choe J, Chae EJ, Song JS, Song JW. Prognostic Implication of Diagnostic Confidence Level in Patients with Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis. *Respiration* 2021;100:940-8.

7 유육종증

- I. 서론
- II. 병인 및 발병 기전
- III. 임상 양상
- IV. 진단
- V. 치료
- VI. 자연 경과 및 예후

ILD 진료지침
2023 1차 개정

I. 서론

• 요약

유육종증은 원인 불명의 육아종성 염증 질환으로 전신을 침범할 수 있지만 호흡기 침범이 가장 흔하다. 영상의학적 소견에서는 양측성 폐문 및 종격동 림프절 비대가 가장 흔하고 폐실질을 침범하면 미세결절, 간유리음영, 망상 음영, 섬유화 등의 소견을 보인다. 조직학적 진단을 위한 생검은 주로 림프절이나 폐에서 시행하며 종격동 림프절 생검은 대부분 기관지내시경 초음파 세침흡인술을 이용한다. 병리 소견은 비건락성, 비괴사성 육아종을 특징으로 하며 우리나라에서는 특히 결핵과의 감별이 중요하다. 유육종증의 자연 경과는 매우 다양하여 약 2/3는 자연 관해를 보이고 10-30% 환자들만이 만성형 또는 진행형을 보인다. 치료를 결정하는 가장 중요한 요소는 사망이나 장기 부전의 위험, 삶의 질 손실이 있는지 여부이다. 스테로이드가 주된 치료이며 스테로이드 치료에도 불구하고 질병이 진행하거나, 스테로이드를 감량 하지 못하거나 사용할 수 없는 경우 methotrexate, azathioprine과 같은 면역억제제를 고려할 수 있다. 스테로이드 치료에 대한 반응이 좋아서 대부분의 환자들이 안정화 또는 호전되며 사망률은 3-5%로 낮다.

유육종증(sarcoidosis)은 원인 불명의 전신을 침범하는 육아종성 염증 질환으로 특징적으로 비건락성 육아종(non-caseating granulomas)을 형성한다. 주로 젊은 청장년층에 호발하며, 폐나 안구, 피부를 침범한다. 그 외 간, 비장, 림프절, 침샘, 심장, 신경계, 근육, 뼈 등에서도 발병할 수 있다^{1,2}.

1. 역사

1877년 피부과 의사인 Jonathan Hutchinson에 의해 피부 병변이 처음으로 기술된 후, Caesar Boeck에 의

해 병리학적으로 육종(sarcoma)과 비슷하여 ‘sarcoid’라는 명칭을 얻게 되었다³.

2. 역학

유병률이나 발생률은 성별, 인종, 그리고 지역에 따라 차이가 있다. 폐 유육종은 30세에서 60세 사이에 호 발하며, 1976년과 2015년 사이 유럽에서 시행한 연구에 의하면 증상이 발현되는 평균 연령은 43세로 보고되었다⁴. 2002년과 2011년 사이 진행된 일본의 연구에 따르면 증상 발현 평균 연령은 54세였고, 쌍봉분포(bimodal distribution)를 보인다고 알려져 있다⁵. 특히 여성에서는 첫 정점이 30세와 40세 사이, 그리고 두번째 정점은 50세로 알려져 있다. 미국의 한 연구에 의하면 여성에서의 신환 발생률은 평균 10만명당 11명으로 보고되고 있으며, 흑인이 백인에 비해 그 빈도는 높았다⁶.

우리나라도 2015년까지의 유병률을 보고한 2개의 연구에 의하면 10만명당 각각 9.37명, 3.24명이었으며, 시간이 흐름에 따라 유병률이 증가한다고 기술하였다^{7,8}. 국내 건강보험공단 심사평가원의 진료 통계에 따르면, 최근 10년간 매년 대략 200여명씩 유병건수가 증가하여 2022년 3,765명의 폐 유육종증 환자가 등록되어 있다(그림 1). 질병관리청 희귀질환등록통계에 따르면, 2019년부터 2020년까지의 2년동안 조발생률은 10만명당 0.62, 0.51명으로 확인되었다. 폐 유육종증의 발생률은 여성이 남성보다 높았다.

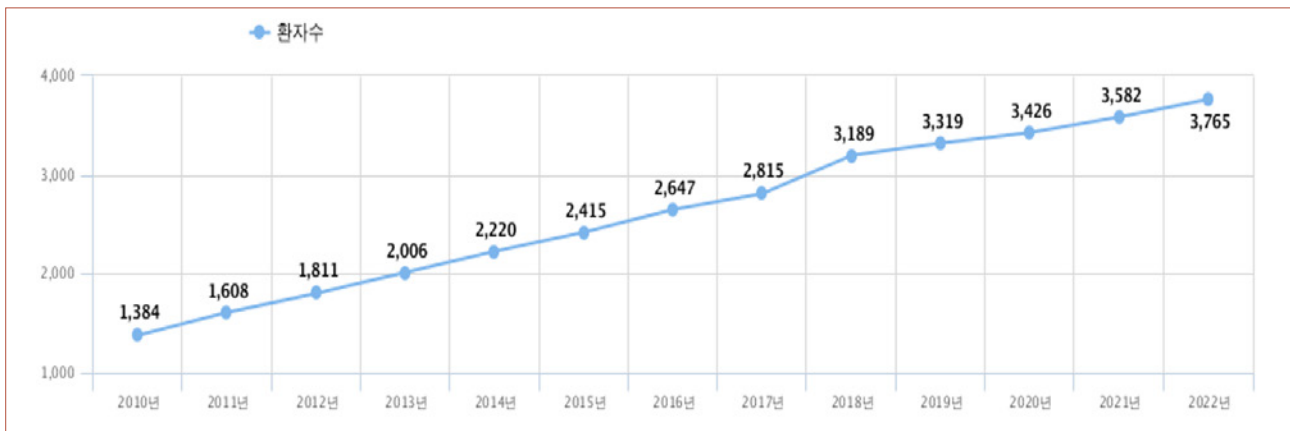


그림 1. Prevalence of pulmonary sarcoidosis in Korea.

II. 병인 및 발병 기전

유육종증은 미확인된 특정 외부 항원에 대한 과장된 면역 반응의 결과로 발생한 육아종을 특징으로 한다. 유육종증의 발생에 유전적 감수성과 환경적 요인이 관여할 것으로 생각되고 있으나⁹⁻¹¹, 아직까지 유육종증의 발병과 연관된 확실한 단일 원인 인자 및 유전자는 발견되지 않았다¹².

1. 가능한 원인 물질

유육종증을 일으킬 수 있는 원인 물질로는 우선 마이코박테리아(Mycobacteria)나 프로피오니박테리아(Propionibacteria)와 같은 미생물들이 있다¹³. 이들 미생물은 특히 세포막의 지질 함량이 높기 때문에 대식세포(macrophage)의 파고솜(phagosome) 내에서 분해에 저항하여 오래 견딜 수 있는데, 이들 항원에 대한 병원체 연관 분자유형(pathogen-associated molecular patterns)이 유육종증 염증을 유발하거나 증폭시키는데 관여하고 있다는 증거들이 여러 연구를 통해 확인되었다¹⁴⁻¹⁷.

베릴륨, 지르코늄, 알루미늄, 실리카, 살충제, 곰팡이 등에 대한 환경적, 직업적 노출도 유육종증 발병과 연관을 보인다^{10,18-21}. 2001년 9월 11일 세계무역센터(WTC) 붕괴 후 구조 및 복구과정에서 분진에 노출된 작업자들 중 일부는 유육종증 또는 유육종증과 유사한 질병을 경험하였다²². 이외 구조 단백질의 하나인 비멘틴(vimentin)에 대한 자가면역 반응이 유육종증의 발생에 역할을 한다는 최근 보고도 있었다²³.

2. 유전적 요인

유육종증 환자의 면역반응은 유전적인 감수성에 따라 결정된다. 여러 연구에서 MHC-2 유전자 변이가 유육종증의 감수성, 표현형 및 예후와 연관이 있음이 보고되었다. 특히 특이 MHC-2 대립유전자가 병의 진행을 결정할 수 있었다(HLADRB1* 03; 자연 치유 vs. HLA-DRB1*14 or HLA-DRB1*15; 만성 질환)²⁴. 하지만 이러한 양상은 연구 대상 인구의 민족 및 인종 구성에 따라 다르고 연관성은 상대적으로 약하다²⁵⁻²⁸. 이외에도 Toll-like receptor, MHC-2 transactivators 등 면역 반응의 조절에 연관된 몇몇 유전자가 유육종증의 발현에 관여할 것으로 여겨지고 있다²⁹⁻³¹.

3. 염증 반응

유육종증의 육아종 형성에는 면역 세포와 그 매개체의 복잡한 상호 작용이 중요한 역할을 한다. 육아종 형성은 미확인 외부 항원의 자극에 의해 단핵구(monocyte)가 대식세포 또는 수지상세포(dendritic cell)와 같은 항원 제시 세포(antigen-presenting cell)로 분화하며 시작한다. 대식세포 또는 수지상세포는 항원을 포식(phagocytosis)하여 항원을 세포 표면에 제시한다^{32,33}. 폐포 대식세포는 항원 제시 이외에도 질병의 경과 즉 자연치유가 될지, 만성적인 염증을 일으키게 될지를 결정하는데도 중요한 역할을 할 것으로 여겨진다³⁴.

CD4+ T 림프구는 대식세포에 의해 제시된 항원을 인식하고 interferon- γ (INF- γ), interleukin-2 (IL-2) 등의 Th1 면역반응 사이토카인을 분비하여 면역 반응을 증폭시킨다. 유육종증 환자의 기관지폐포세척액을 분석하면 주로 CD4+ T 림프구가 크게 증가하지만 혈액내 CD4+ T 림프구는 감소한 것을 확인할 수 있다. 조절 T 림프구(Regulatory T cell, Treg)의 길항작용 감소도 Th1 면역 반응 증폭에 기여한다.

CD4+ T 림프구는 질병의 경과와도 밀접한 연관성을 보여 자연 치유를 보이는 경우 CD4+ Th1 및 Treg 림프구 기능도 회복이 되는 반면, 지속적인 T 림프구 무반응(anergy)을 보이는 경우 질병이 진행된다³⁵. 유육종증에서 IL-17 생성이 증가하고 Th17 림프구가 증가하나, 이의 역할에 대해서는 아직까지 잘 알려져 있지 않다³⁶.

4. 육아종 형성

육아종은 장기간의 만성 염증 반응으로 생성된다. 대식세포가 항원에 반응하여 응집하면 상피양 세포(epithelioid cell)로 진화하고 염증 매개체에 의한 추가 자극은 대식세포와 수지상세포를 다핵거대세포

(multinucleated giant cell)로 융합하게 한다. 육아종이 성숙함에 따라 대식세포, 상피양세포 및 몇 개의 다핵거대세포가 단단한 중앙 클러스터를 형성하게 된다^{32,33}. 육아종 내 림프구의 대부분은 CD4+ Th1 림프구이고 육아종의 주변부는 CD4+ 및 CD8+ T 림프구로 구성되어 있다. 유육종증의 육아종은 후유증 없이 사라지거나 괴사성 섬유화를 겪을 수 있으며, 그 결과 간질의 섬유화가 발생할 수 있다³⁷. 자연 치유를 보이는 환자에서 면역 억제 사이토카인인 transforming growth factor- β (TGF- β) 분비의 증가를 보인다³⁸.

III. 임상 양상

1. 호흡기 임상 양상

폐와 종격동 림프절 종대나 주로 상엽에 나타나는 림프관주위 결절을 동반한 간질성 폐질환으로 나타나는 것이 대표적이지만 기흉, 흉막 비후, 유미흉이 나타나기도 한다. 80% 이상의 환자에서 흉부 X-선상의 이상을 보인다고 보고되는데²⁹, 폐침범이 심해도 이학적 검사에서는 정상인 경우가 많아 악설음이나 곤봉지가 드물다. 호흡기 증상은 진단 시 약 30-53%의 환자에서 나타나며 기침, 호흡곤란, 흉통 등이 보고된다^{2,4}. 만성적인 호흡곤란으로 내원하는 환자들은 약 10%정도이며 주로 유육종증에 의한 폐섬유화를 보인다. 유육종증에서도 폐고혈압과 폐성심이 나타날 수 있는데 이는 폐섬유화 또는 혈관 폐색에 의한 것이다.

약 10-15%의 환자에서는 상기도를 침범한다. 후두, 침샘, 인두, 코와 부비동 등에도 유육종증이 생기는 수가 있는데 가장 흔한 소견은 두부와 경부의 림프절 종대이다. 유육종증의 후두 침범은 주로 성문 상부에 생기고 성대 침범은 드물다. 증상은 연하곤란, 호흡곤란과 쉼 목소리가 나타나며 코와 부비동이 침범되면, 가장 흔한 증상은 코막힘이고 그 외 콧물, 코딱지, 후각 상실, 비강용종, 안면 통증 등이 나타나기도 한다³⁹.

2. 호흡기 외 임상 양상

유육종증은 호흡기계 침범이 가장 흔하지만 기본적으로 모든 장기에 침범할 수 있다(표 1). 피로, 전신쇠약감, 체중감소, 식욕저하와 같은 전신 증상은 약 70% 까지도 보고되고⁴⁰, 고령 환자의 경우 특히 흔하다. 발열도 있을

표 1. 유육종증의 호흡기 외 임상 양상

장기	임상 양상
전신	피로, 전신쇠약감, 체중감소, 식욕저하, 집중력 장애, 발열, Löfgren 증후군
피부	결절홍반, 다형홍반, 구진, 판, 피하결절, 동창상 루푸스(Lupus pernio)
눈	포도막염, 안구건조증, 결막, 외안근, 시신경침범, 포도막이하선열
복부림프절, 간, 비장	간기능 이상, 간비대, 초음파상저밀도 결절, 우상복부통증, 간문맥고혈압, 비장종대, 저밀도 비장결절, 복부 림프절 종대
신경계	뇌신경침범, 뇌막, 뇌실질, 척수침범, 말초신경염(small fiber neuropathy)
외분비샘	무통증 이하선 종대, 구강건조증, 안구건조증, 췌장침범
내분비샘과 생식기	요붕증, 뇌하수체기능저하증, 무월경-유루증, 저생식샘자극호르몬생식샘저하증, 이차성 갑상선 기능저하증, 갑상선 종대, 갑상선 결절, 불규칙 과다월경, 골반 종양, 고환침범, 부고환염
심혈관계	부정맥, 심부전, 판막이상, 심근경색, 심막질환
콩팥	고칼슘뇨증, 고칼슘혈증, 신석회증, 신결석, 만성신부전, 육아종성간질성신염, IgA 사구체신염, 막성사구체신염, 증식성 혹은 초승달 사구체신염, 국소분절사구체경화증
위장관	장폐색, 장출혈, 단백질 손실 장병증,
근골격계	다발성 관절염, 관절주위염, 미만성 육아종근염

수 있으나 육아종성 염증을 보이는 환자에서 열이 날 경우 결핵과 같은 감염질환을 반드시 감별 진단하여야 한다. 발열을 동반한 양측성 폐문림프절종대, 결절홍반, 양측성 발목 관절염 혹은 관절주위염이 나타나는 Löfgren 증후군도 유육종증의 한 증상이다².

눈의 이상은 유육종증 환자의 25% 정도에서 발견될 정도로 흔하므로 최근 발표된 미국흉부학회 진료지침에서는 눈 증상이 없더라도 안과 검진을 시행할 것을 권고하고 있다⁴¹. 포도막염, 그 중에서도 전방 포도막염이 가장 흔하고 안증상으로는 안구건조증이나 시력 저하, 눈부심, 충혈 등 이 나타난다. 피부증상은 다형홍반, 구진, 판, 결절홍반, 피하결절, 동창상 루푸스(lupus pernio) 등을 보일 수 있는데 결절홍반이 가장 흔한 병변으로 많게는 25%의 환자에서 보고되었다⁴².

증상이 있는 심장의 유육종증은 드물게 보고되지만 전신을 침범한 유육종증 환자의 부검에서는 25-70% 나타난다는 보고도 있다. 부정맥이나 심부전, 판막이상, 심근경색, 심막질환 등이 나타날 수 있고², 부정맥 중 가장 흔한 것은 방실차단(45%)이다⁴³. 무증상일 수도 있지만 빈맥, 실신, 어지러움이나 흉통이 있을 수 있으며 부정맥으로 인한 급사로 발현할 수도 있다. 진단 당시 심혈관계 증상이 있거나 심전도 이상소견을 보이는 경우 심장 유육종증의 중요한 위험인자이다. 증상이 없고 정상 심전도 소견을 보이는 환자에서 심장 유육종증은 매우 드물다.

비뇨기계에 대해서는 칼슘대사와 관련된 증상이 가장 흔하게 나타난다. 칼슘 대사 이상은 활성화된 대식세포가 칼시트리올(1,25-dihydroxycholecalciferol)을 생산하기 때문인데 그로 인해 장에서 칼슘 흡수가 증가하여 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 신석회증, 요로결석 등이 생긴다. 다른 신장합병증으로는 육아종성 간질성신염 (granulomatous interstitial nephritis), IgA 사구체신염, 막성사구체신염, 증식성 혹은 초승달사구체신염, 국

소분절사구체경화증 등이 있다⁴⁴.

부검에서 80%의 환자에서 간이나 비장 침범이 관찰되나⁴⁵, 임상에서는 드물고 무증상 간기능 이상이나 비장 종대로 발견되는 경우가 많다². 복부의 림프절 종대는 약 30%의 환자에서 보이는데 크기가 큰 경우에는 림프종과 같은 다른 질환들을 감별해야 한다. 이 외에도 유육종증은 관절, 신경, 내분비, 외분비샘, 남녀 생식기 등 모든 장기에 생길 수 있다².

IV. 진단

1. 영상의학적 검사

1) 개요

유육종증은 약 80-90% 이상 대부분의 경우에 있어 흉부 기관을 침범한다⁴⁶. 따라서 유육종증의 진단에 있어 가장 중요한 영상의학적 검사는 흉부 영상 검사이며, 단순 흉부 X선 검사보다는 CT에서 더 잘 확인된다. FDG-PET과 같은 핵의학 검사도 도움이 될 수 있으나 실제 국내의 임상 현장에서 활용하기는 어렵다⁴⁷.

2) 단순 흉부 X선

유육종증이 의심되는 환자에서 흉부 X선 검사는 필수적으로 이루어져야 하며 실제로는 흉부 X선 검사에서 우연히 유육종증을 시사하는 소견이 발견되어 진단으로 이어지는 경우가 더 많다. 흉부 X선 검사에서 나타나는 가장 고전적이고 대표적인 소견은 양측성 폐문, 종격동 림프절 비대이다. 폐 실질이 침범되면 주로 미세결절 형태의 침윤으로 관찰되긴 하나 흉부 X선 검사에서 명확하게 병변을 관찰하긴 어렵다. 폐 실질 침범은 폐문, 종격동 림프절 비대보다 덜 흔하게 나타난다. 흉부 X선 검사 소견에 따라 유육종증은 다음과 같이 1기부터 4기까지 나누어 분류된다⁴⁸ (표 2, 그림 2).

3) 흉부 CT

흉부 CT를 촬영하면 흉부 X선 검사보다 폐 실질의 변화를 자세히 살펴볼 수 있으며 어떤 림프절이 침범되었

표 2. 폐유육종증의 Scadding 병기

흉부 X선 검사 소견	
1기	폐 실질에는 이상이 없으면서 폐문 혹은 종격동 림프절 비대만 나타나는 경우
2기	폐 실질의 이상을 동반하면서 폐문 혹은 림프절 비대가 나타나는 경우
3기	폐 실질의 단독 이상만 나타나는 경우
4기	망상음영, 구조적 비틀림, 벌집음영을 보이는 진행된 폐섬유화가 있는 경우

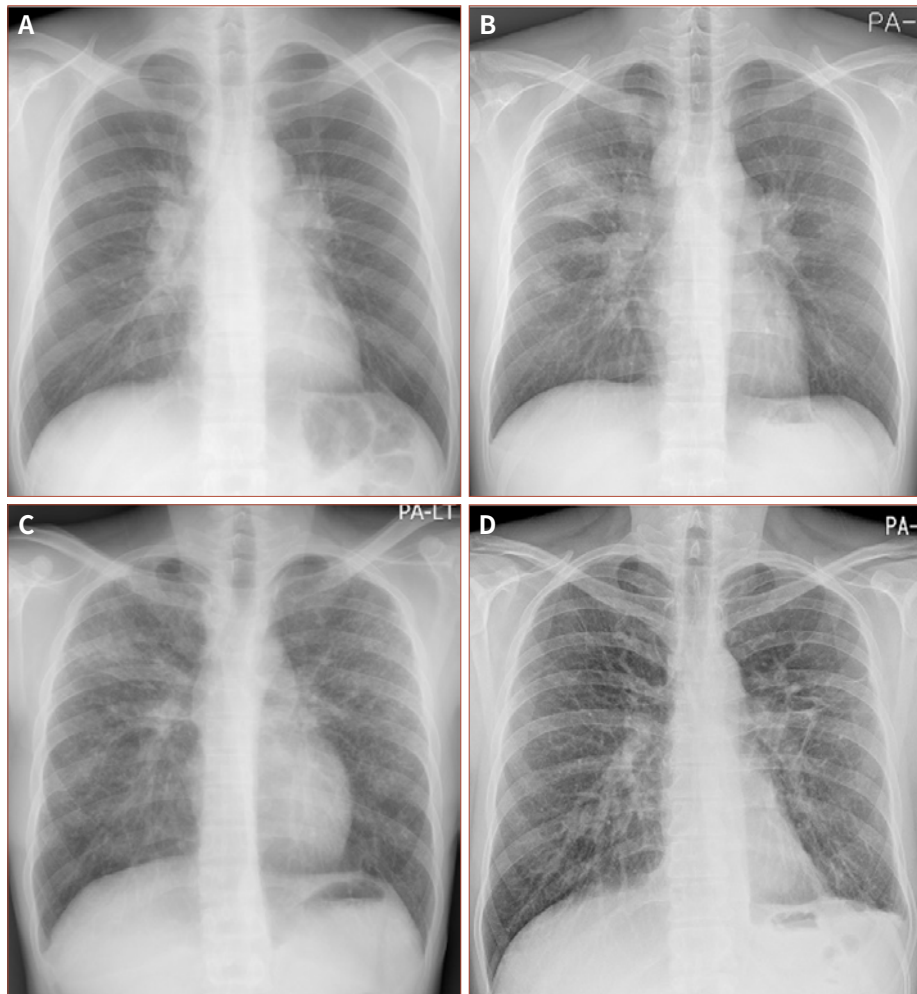


그림 2. (A) Stage I sarcoidosis. Posteroanterior chest radiograph in a 31-year-old man with sarcoidosis shows symmetric both paratracheal and hilar lymph node enlargement. (B) Stage II sarcoidosis. Posteroanterior chest radiograph in a 27-year-old man with sarcoidosis shows right paratracheal, aortopulmonary window, and symmetric both hilar lymph node enlargement. There are also seen pulmonary parenchymal abnormalities characterized by small nodular opacities and conglomeration of nodules with areas of consolidations involving mainly right upper and middle lung zones. (C) Stage III sarcoidosis. Posteroanterior chest radiograph in a 31-year-old man with sarcoidosis shows a diffuse bilateral reticulonodular pattern involving mainly the upper and middle lung zones. There is no evidence of mediastinal or hilar lymph node enlargement. (D) Stage IV sarcoidosis. Posteroanterior chest radiograph in a 47-year-old man with sarcoidosis shows a linear and reticular pattern involving mainly the both upper lobes. There are seen mild elevation of the hila and distortion of the lung architecture characteristic of fibrosis.

는지 더 자세히 확인할 수 있다. 다른 질환에 대한 배제 및 조직학적인 확진을 위해 어떻게 접근할지를 결정하는데 있어 흉부 CT의 역할은 필수적이다.

림프절 비대의 경우 기관 주변 및 폐문 림프절이 가장 흔히 침범된다(그림 3).

주로 양측성이나 일측성으로 침범되기도 하며 림프절의 석회화가 40-50%에서 관찰되기도 한다. 림프절 비대가 관찰될 때 영상의학적으로는 림프종과 같은 혈액종양 질환과 완벽하게 감별할 수는 없으므로 임상적으로 유육종증을 강력히 시사하는 소견이 있지 않은 한(예: Löfgren 증후군의 전형적 증상) 유육종증 진단을 확실히 하기 위해서는 아래에서 기술할 바와 같이 조직학적인 진단이 뒷받침되어야 한다.

폐 실질 침범은 보다 다양한 형태로 나타날 수 있는데, 미세결절(micronodule), 간유리음영(ground glass

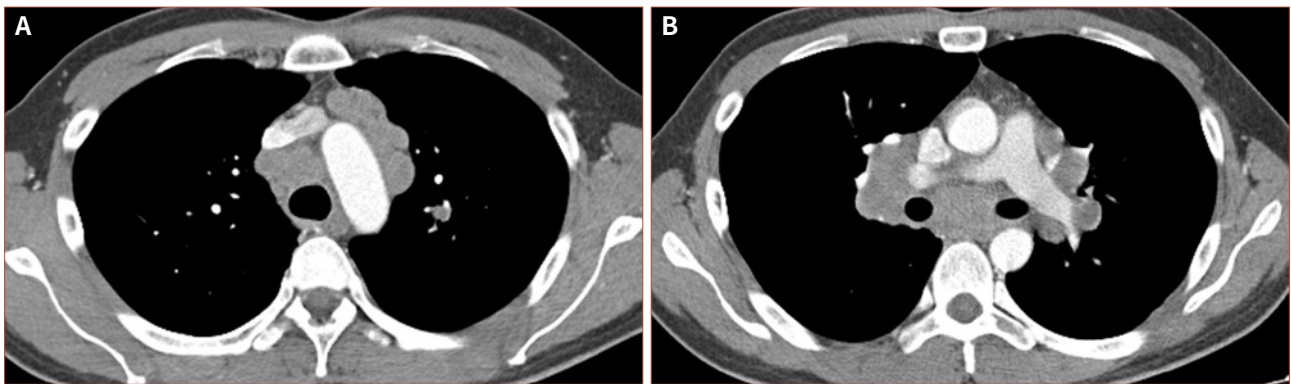


그림 3. Sarcoidosis with characteristic lymphadenopathy on CT. Contrast-enhanced chest CT at the level of aortic arch in a 31-year-old man with sarcoidosis shows homogeneously enhancing, enlarged right paratracheal and left paraaortic lymph nodes. CT scan at the level of the bronchus intermedius shows enlarged bilateral hilar and subcarinal lymph nodes.



그림 4. Sarcoidosis with characteristic perilymphatic distribution on HRCT. HRCT axial image at the level of carina shows numerous small nodules in both upper lobes located mainly along the peribronchovascular bundles, and interlobar fissure (particularly well seen in the right upper lobe). Small nodules along the subpleural regions are also evident.



그림 5. Pulmonary tuberculosis manifesting as diffuse centrilobular micronodules on HRCT. HRCT axial image at the level of aortic arch top shows diffuse centrilobular small nodules and tree-in-bud opacities demonstrating segmental distribution, characteristic of bronchogenic dissemination. Also note the multiple tuberculomas in left upper lobe.

opacity), 망상음영(reticulation), 섬유화(fibrosis) 등의 변화가 나타날 수 있다. 가장 흔한 것은 미세결절 형태이며, 2-5 mm 정도의 작은 결절이 기관혈관다발(bronchovascular bundle), 엽간열(fissure), 흉막하(subpleural) 등과 같은 위치에 림프주변 분포(perilymphatic distribution)를 보이는 것이 특징적이다. 작은 결절은 융합하여 1-4cm 크기의 결절 또는 종괴를 만들 수 있고, 소위 사르코이드 성운징후(sarcoid galaxy sign)를 보이기도 한다(그림 4). 따라서 림프관성 폐전이(lymphangitic metastasis)와 감별이 필요하다. 또한 국내에서는 결핵의 유병률이 높으므로 미세결절 형태의 병변이 폐결핵과 구별이 쉽지 않은 경우도 있는데, 폐결핵은 보다 중심소엽성 분포(centrilobular distribution)를 보인다(그림 5). 병이 진행함에 따라 일반적으로 미세결절, 간유리음영 등이 감소하면서 망상 음영과 폐실질의 왜곡 및 섬유화가 진행되면서 비가역적인 폐 실질 파괴가 일어난다.

2. 조직학적 검사

1) 조직학적 진단 방법

흉부 이외에 조직 검사 접근이 보다 용이한 곳에 유육종증 침범 소견이 있다면(예: 피부 병변, 경부 림프절 등) 그러한 접근이 쉬운 부위에서 조직 검사를 시도한다. 다만 유육종증의 대부분이 흉부를 침범하기에 흉부 기관에서 조직 검사가 필요한 경우가 많고, 이러한 목적으로 기관지내시경 검사가 중요하게 활용된다. 다만 유육종증이 강력히 의심되는 임상 소견(예: Löfgren 증후군의 전형적 증상)을 보일 때는 조직학적인 진단 없이도 진단이 가능하다. 아무런 증상이 없이 폐문, 종격동 림프절 종대만 우연히 확인되었을 때 유육종증 진단을 위해 반드시 조직학적인 검사를 해야 하는지에 대해서는 아직 논란이 있다⁴⁹.

조직학적인 진단을 계획할 경우 흉부 영상 소견을 바탕으로 접근 방법을 정한다. 림프절 종대가 관찰되는 경우 림프절 생검을 고려해야 하며, 림프절 종대 없이 폐 실질만 침범한 경우 폐 생검을 고려해야 한다. 기관지내시경으로 관찰하였을 때 기관지 점막에 발적 내지 결절 형태의 변화 등 비정상적인 점막 소견이 관찰된다면 해당 점막을 직접 생검(endobronchial biopsy) 함으로써 조직을 얻을 수도 있다.

림프절 생검의 경우 과거엔 종격동경(mediastinoscopy)을 사용하기도 하였으나 현재는 기관지내시경 초음파 세침흡인술(endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA) 검사를 통해 보다 비침습적으로 진단할 수 있다. 유육종증을 진단하는데 있어 EBUS-TBNA 검사의 정확도는 대략 80~90% 정도로 높고 출혈, 기흉 등의 합병증은 1% 미만으로 드물다⁵⁰. 따라서 림프절 생검을 고려한다면 우선적으로 EBUS-TBNA를 통한 생검을 시도해야 한다.

EBUS-TBNA를 시도할 만한 림프절 종대 소견이 없을 때는 폐 생검을 고려할 수 있다. 전통적으로 기관지내시경을 통한 폐 생검(transbronchial lung biopsy, TBLB) 방법이 이용되어 왔으나, 진단 정확도는 40-90% 사

이로 다양하게 보고되고 있다⁵¹. 이는 TBLB를 통해 얻을 수 있는 조직이 양이 적을 뿐만 아니라, 시술자마다 얻는 조직의 양이 차이를 보이며, 조직을 얻었을 때도 붕개짐(crush artifact)이 동반된 경우가 많기 때문이다. TBLB만으로 진단이 어려운 경우라면 최근 도입되어 간질성폐질환 진단에 활발히 연구되고 있는 기관지내시경을 통한 폐 냉동생검(transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)이 추가적인 역할을 할 수 있을 것으로 기대하고 있다⁵². 수술을 통한 폐 생검(surgical lung biopsy, SLB)은 기관지내시경 기술의 발전으로 인해 유육종증 진단에는 사용되는 경우가 많이 줄어들었으나, TBLB, TBLC가 용이하지 않은 경우 SLB가 필요한 경우도 있을 수 있다. 따라서 기관지내시경을 통한 유육종증의 진단은 다음 그림과 같이 접근하는 것으로 요약할 수 있다(그림 6).

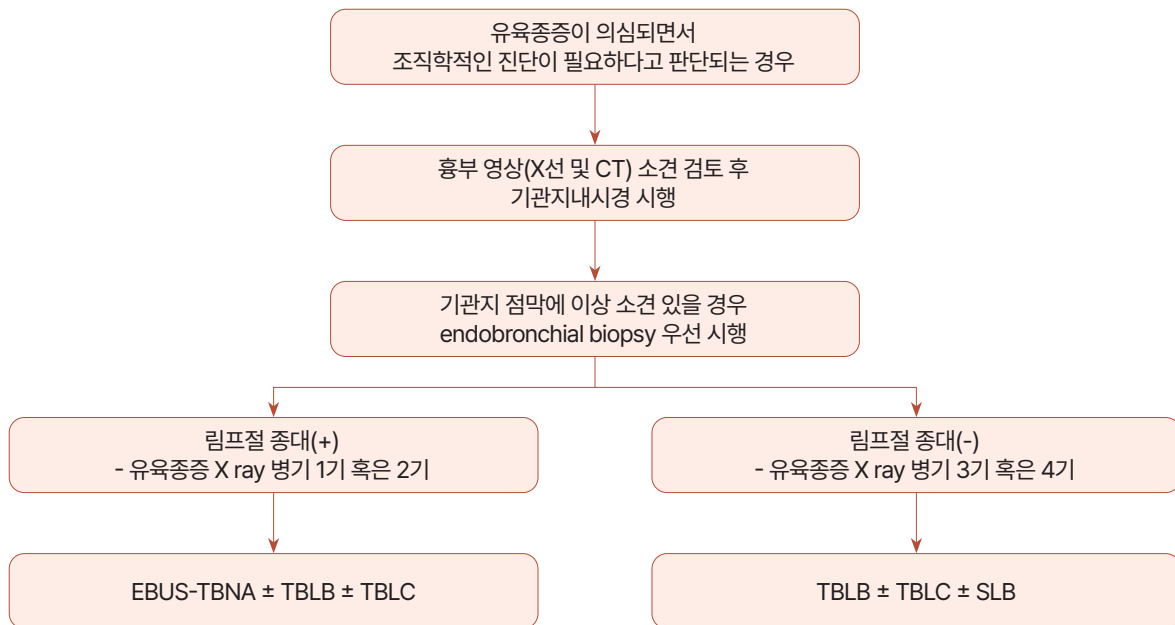


그림 6. Diagnostic algorithm of sarcoidosis

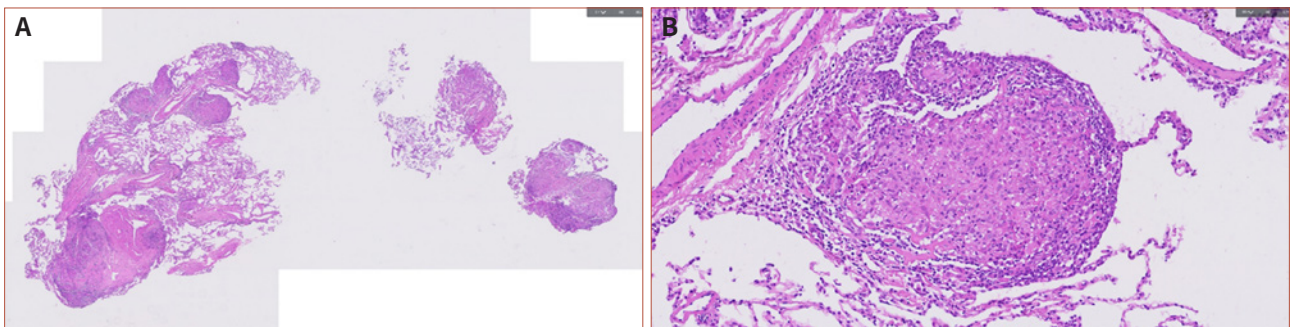


그림 7. (A) Photomicrography of transbronchial lung biopsy specimen showing multiple small, uniform, round-to-ovoid nodular lesions scattered along the bronchovascular bundles. (B) These nodules are composed of discrete non-necrotizing granulomas, which suggests sarcoidosis.

2) 조직 병리 소견

유육종증의 조직 병리 소견은 비건락성, 비괴사성(non-necrotizing) 육아종을 특징으로 한다(그림 7). 현미경으로 관찰하였을 때 상피세포양 조직구(epithelioid histiocyte)가 뭉쳐서 밀집해 있는 것이 특징이며, 흔히 다핵 거대세포가 같이 관찰된다. 영상 검사 소견에서 보이는 것과 마찬가지로 이러한 육아종성 염증 반응이 기관혈관 다발 및 림프관 주위를 따라 주로 발생한다.

간혹 건락성 괴사(caseation necrosis)가 동반되는 경우가 있긴 하나, 만일 그렇다면 결핵의 가능성을 먼저 고려해야 한다. 특히 국내는 결핵의 유병률이 높으므로 조직 검사에서 육아종 소견이 확인되었을 때 바로 유육종증이라 확정 진단을 내릴 수는 없으며, 추가 검사를 통해 결핵, 비결핵항산균, 혹은 진균 감염 등이 배제되었을 때 유육종증이라 진단을 내릴 수 있다.

3. 기타 평가

1) 혈액 검사

유육종증 환자를 진단하는 과정에서 일반혈액검사, 간기능, 신기능 검사와 같은 기본적인 혈액 검사 이외에 전통적으로 혈청 안지오텐신 전환효소(Angiotensin converting enzyme, ACE)가 대중적으로 활용되어 왔다⁵³. 다만 실제 임상 현장에서 유육종증 진단을 확정하는데 있어 혈청 ACE 검사의 진단적 가치에 대해서는 위음성, 위양성이 나올 수 있어 아직 논란이 있다⁵⁴. 예를 들어 ACE 억제제를 혈압강하제로 복용하는 경우 위음성으로 나올 수가 있으며, 폐결핵에서는 반대로 위양성이 나타날 수 있다. 따라서 유육종증의 진단 자체는 조직학적 진단이 우선시되어야 하며 혈청 ACE 검사는 추가로 보조적인 정보를 제공해주는 정도의 역할로 이해하여야 한다.

2) 폐기능 검사

유육종증이 폐를 침범하는 경우가 많기 때문에 그러한 폐 침범의 중증도를 평가하고 추적하기 위해 폐기능 검사가 흔히 활용된다. 그러나 폐 침범이 확실히 있음에도 불구하고 폐기능 검사가 양호한 경우도 있으므로 임상 현장에서 환자를 평가할 때는 임상 증상, 영상의학적 검사와 폐기능 검사 결과 등을 모두 종합적으로 고려하여 평가하여야 한다.

폐 유육종증이 어느 정도 진행된 상황에서 가장 전형적으로 나타나는 폐기능 검사 소견은 노력성 폐활량, 폐용적이 감소하는 제한성 환기장애 형태이며 폐확산능의 감소도 흔히 동반된다. 그러나, 폐섬유화에 의해 기관지 변형이 있거나 유육종증이 기관지를 주로 침범하거나 혹은 종대된 림프절에 의해 기관지가 압박되는 경우는 폐

쇄성 환기장애 형태로 나타날 수도 있다.

제한성 환기장애의 정도에 비해 폐확산능이 특히 많이 감소하는 경우에는 유육종증과 관련하여 폐고혈압이 발생한 것이 아닐지 평가를 고려해야 한다.

V. 치료

• 권고사항

- 임상적으로 중요한 병증이 있는 처음 진단된 폐유육종증 환자에서 질병의 완화 혹은 진행을 막기 위해 경구 스테로이드치료를 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 강하게 권고 7/7

1. 치료의 적응증

유육종증 환자의 치료를 결정하는 가장 중요한 요소는 사망이나 장기 부전의 위험이 있는지와 삶의 질 손실이 있는지 여부이다⁵⁵⁻⁵⁹. 약 5%의 유육종증 환자가 이 질환으로 인해 사망하며, 폐 또는 심장의 침범이 유육종증으로 인한 가장 흔한 사망 원인이다⁶⁰. 폐유육종증으로 인한 사망은 폐고혈압과 폐섬유화증으로 인한 폐기능 감소와 연관을 보인다⁶⁰⁻⁶³.

스테로이드를 포함하는 항염증제제는 질환의 진행을 막을 수 있다. 하지만 유육종증과 함께 발견되는 여러 동반 질환(관상 동맥 질환, 뇌졸중, 관절염, 우울증, 당뇨병, 고혈압 및 골다공증, 골절)들이 유육종증 치료로 악화될 가능성이 있고, 장기간의 치료로 감염성 질환 발생의 위험도 증가한다. 그러므로 이런 점들을 고려하여 유육종증으로 인한 사망이나 영구 장애의 잠재적 위험이 있는 경우나 삶의 질 손실이 있는 경우에 치료를 시작한다.

2. 약리학적 치료

유육종증 환자의 치료에서 가장 첫 단계는 면역억제제 치료를 시작할 지를 결정하는 것이다. 치료는 사망이나 심각한 폐기능 장애의 위험이 있는지, 삶의 질의 손실이 있는지를 파악하고 동시에 환자의 의견 등을 고려하여 결정해야 한다. 실제로 심각한 폐 침범이 있는 경우에 다른 장기 침범 및 쇠약 증상을 동반하는 경우가 종종 발생하므로 치료가 필요한 경우가 많다.

질병 조절 약물은 크게 세 가지로 나눌 수 있다.

가. 스테로이드(예: prednisolone)

나. 면역억제제(methotrexate, azathioprine, mycophenolate, leflunomide, hydroxychloroquine)

다. 생물학적 제제(예: Infliximab)

가장 처음으로 시도하는 치료는 스테로이드로 경구 prednisolone 제제이며 환자에게서 관찰되는 여러 변수를 통합하여 다학제적 접근으로 치료가 이루어져야 한다.

3. 스테로이드 요법

스테로이드 치료는 증상과 영상학적 소견 및 폐기능 등을 고려하여 결정해야 한다. 하지만 이미 상당히 진행된 폐섬유증에서는 스테로이드의 사용이 도움이 되지 않는다. 치료에 의해 질병이 호전되고 있는지는 환자의 증상, 흉부 사진 및 폐기능으로 평가한다.

본 지침을 만들면서 스테로이드의 효과에 대해 체계적 문헌고찰을 하였을 때 총 4개의 무작위 배정 임상시험과 1개의 관찰 연구를 확인할 수 있었고, 그 결과들을 메타 분석하였을 때 아무 치료를 하지 않는 대조군에 비하여 스테로이드를 사용할 경우 질병이 호전되거나 혹은 적어도 악화를 막는 효과가 있음을 확인할 수 있었다(부록 참조).

다만 실제 임상 현장에서 스테로이드를 사용할 때 Prednisolone의 정확한 용량은 임상 양상에 따라 달라진다. 질병이 오래 지속되었고, 천천히 진행되는 경우 prednisolone 10 mg/d 정도의 저용량으로도 충분할 수 치료할 수 있고, 고용량 methylprednisolone 주사 요법을 사용한 공격적인 치료는 매우 빠르게 진행되는 폐외 질환(예: 심장 유육종증, 신경 유육종증, 심한 시신경염)을 제외하고는 거의 필요하지 않다. 치료를 바로 시작하지 않고 경과를 살피는 경우라도 증상의 악화 등 병이 진행되는 증거가 보일 경우 치료 시작을 고려해야 한다.

일반적으로 생명을 위협하는 질병이 없는 경우 초기 치료는 20-40 mg/d의 prednisolone으로 시작하여 4-6주간 지속하다가 이후 천천히 감량하여 하루 5-10 mg으로 6-12개월 유지한 후 질병이 관해에 이르렀다고 판단될 때 중단을 고려한다. 장기간 스테로이드를 사용하는 모든 환자는 부작용에 주의해야 하며 적절한 예방 치료를 병

행해야 한다.

스테로이드를 중단하거나 용량을 감소하는 과정에서 재발이 발생할 경우 다시 고용량으로 늘렸다가 천천히 줄여 보도록 한다. 스테로이드의 부작용이 발생하거나, 재발로 인해 스테로이드를 감량하기 어려운 경우 다른 2차, 3차 약제들을 병용 투여하는 것을 고려한다.

유육종증 환자의 30%에서까지 보고되는 Löfgren 증후군은 관절통 증상에 대해 비스테로이드성 항염증제 단독으로도 치료가 가능한 경우도 있으나, 전신 증상(특히 심한 관절통)에는 종종 스테로이드 요법이 필요하며 치료기간은 일반적으로 3개월 미만으로 1-2주간 30-40 mg의 고용량 prednisolone 사용 후 감량하면 된다.

역설적이게도 스테로이드 치료로 더 악화되는 소그룹의 환자군이 있으며, 의심될 경우 스테로이드를 중단해야 한다. 폐유육종증에 흡입 스테로이드를 사용했던 연구들이 있으나⁶⁴, 아직까지 이의 유용성에 대해서는 명확한 근거가 없다⁶⁵.

4. 2차 면역억제제

2차 약제를 도입하기 전 우선 유육종증의 진단 및 치료 순응도에 대해 신중한 확인이 필요하다. 2차 약제가 필요한 경우 3차 기관으로의 전원을 고려한다.

2차 약제 추가 적응증은 다음과 같다.

- ① 적절한 스테로이드 치료에도 불구하고 폐질환이 진행되거나 증상이 심각한 경우
- ② 스테로이드 부작용이 심각한 경우
- ③ 하루 10-15 mg 이하로 prednisolone을 감량할 수 없는 경우⁶⁶⁻⁶⁹
- ④ 스테로이드 치료로 악화될 수 있는 주요 동반 질환이 있는 경우(중증 비만, 당뇨병, 골다공증, 고혈압, 골다공증, 고혈압)
- ⑤ 환자가 스테로이드 사용에 대한 강한 혐오감이 있는 경우

2차 치료제로는 methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF), leflunomide이 있다. 이 약제들은 골수 억제, 간 독성, 기회 감염을 포함한 부작용이 있으므로 혈액 검사 모니터링이 필요하며 사구체 여과율 30 미만을 보이거나, 유육종증으로 인한 간 침범이 아니면서 간기능 이상(정상 간기능 상한치의 2배 이상)을 보이는 경우, B형 간염, C형 간염의 경우 사용에 주의가 필요하다.

Methotrexate는 항대사약물로 폐 유육종증에 가장 널리 사용되는 2차 약제이나 azathioprine에 비해 우월하다는 보고는 없다. Methotrexate는 경구로 투여하며 5-10 mg/wk로 시작하여 매 2주마다 증량하며 주당 15-20 mg까지 투여할 수 있다. 메스꺼움 등의 증상이 있거나 6개월 후에도 반응이 불충분할 경우에는 피

하 주사로 투여해 볼 수 있다. 골수 억제를 예방하기 위해 엽산을 투여해야 한다. Methotrexate로 인한 폐렴(methotrexate-induced pneumonitis)은 드물지만 유육종증으로 인한 간질성폐섬유화증의 진행과 감별이 힘들다. 일반적으로는 치료 시작 수일에서 수주 이내에 급성으로 마른기침, 호흡곤란, 발열 등의 증상이 발생하지만 천천히 발생하는 경우도 있으며 발생 빈도는 0.2% 정도이다⁷⁰. 흉부 방사선 사진이나 CT에서 기존 영상 이상과 형태가 다른 새로운 간유리 음영이 발견되면 의심할 수 있고, 약물 중단 후 대부분 회복된다. 다른 중요 합병증으로는 누적 복용량이 5 g을 초과하는 경우 혹은 표준 용량으로 약 2년정도 치료한 경우 10% 정도의 환자에서 발생하는 간 섬유증이 있다. 이외에도 백혈구감소증, 메스꺼움, 탈모증 및 피부 발진 등이 있다⁷¹.

Azathioprine은 RNA 및 DNA 합성에 영향을 미쳐 유육종증의 주요 특징인 림프구 증식을 억제하는 약제로 유육종증에서 작용 기전은 명확하지 않다⁷². 시작 용량은 하루 50 mg이며, 이후 2-3주마다 25 mg씩 증량하여 2 mg/kg로 유지한다. 부작용은 메스꺼움, 구토, 설사, 발진, 발열, 범혈구감소증, 간 기능 이상 및 악성 종양의 위험 등이 있다. 치료 시작 전 thiopurine methyltransferase (TPMT) 혈청 농도가 정상인지 확인해야 한다. Methotrexate와 azathioprine을 직접 비교한 연구에 따르면 치료 효과에 차이는 없었으며 azathioprine을 사용한 환자군에서 감염률이 더 높았는데(35 vs. 18%), 이는 methotrexate 치료 환자군에서 예방적 항생제를 사용했기 때문으로 해석하고 있다⁷³.

MMF는 림프구 증식 및 활동 억제제로 다양한 결체 조직 질환 연관 간질성폐질환을 치료하는 데 사용되며 내약성이 우수하다⁷⁴. 유육종증에서 MMF 사용에 관한 데이터는 제한되어 있으므로 특별한 이유가 없는 한 methotrexate나 azathioprine보다 먼저 사용해서는 안된다. 한 후향적 분석에 따르면 MMF는 초기 2차 치료에 실패한 환자에서 효과가 있었다⁷⁵. 용량은 1-1.5 g을 하루에 두 번 투여하는 것이 일반적이다. 다른 면역 억제제보다 호중구감소증이 덜하다. 메스꺼움과 설사가 발생할 수 있고 다른 2차 약제와 마찬가지로 가임기 여성에게 기형 유발 가능성이 있다⁷⁶.

Leflunomide는 methotrexate와 같은 항대사제이나 위장 독성이 적어 단독으로 사용하거나 methotrexate와 함께 사용할 수 있다. 부작용으로는 구역, 설사, 복통, 고혈압, 간독성, 발진, 말초신경염 등이 있다.

Hydroxychloroquine은 주로 피로감, 관절 및 피부 유육종증에 주로 사용되지만, 고용량의 prednisolone을 중지하도록 도울 때 보조제로 사용할 수 있다. 일반적으로 200 mg을 하루 1 혹은 2회 복용한다. 드물지만 망막 및 심장 독성이 발생할 수 있어 5년 이상 치료가 필요한 경우 치료 시작 시(또는 치료 시작 후 12개월 이내)와 치료 후 매년 안과 검사를 권장하고, 심전도(long QT)도 확인해야 한다.

장기 면역 억제 중인 모든 환자는 감염의 위험에 대해 주의하고 필요시 사람폐포자충(Pneumocystis Jiroveci) 폐렴 예방을 할 수 있다. 모든 형태의 면역억제제 투여 시에는 기존 약물과의 약물 상호작용 가능성에 대해 검토해야 하며, 간 또는 신장 질환이 있는 경우 용량을 줄여야 한다.

다만 국내에서는 상기 언급한 면역억제제들 중 주로 methotrexate, azathioprine 정도가 흔히 사용되고 있으며, 2023년 6월 현재 MMF와 leflunomide는 유육종증에서의 사용이 허가되어 있지 않다.

5. 생물학적 제제 및 항섬유화제

생물학적 제제는 3차 치료제로 2차 치료에 실패한 경우에만 사용한다. 염증성 사이토카인의 하나인 TNF는 육아종 형성을 유지하여 유육종증의 염증 과정을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 따라서 TNF의 효과를 차단하는 약제를 사용하면 유육종증 치료에 도움이 될 수 있고, 특히 CD4+ 림프구 감소를 동반한 유육종증 환자군의 치료에 도움이 될 수 있다⁷⁷.

Infliximab을 methotrexate 또는 azathioprine과 병용 투여한 경우 질병 조절에 도움이 될 수 있다⁷⁷⁻⁷⁹. 주요 부작용으로 감염 위험 증가, 주입 반응(infusion reaction), 탈모증, 구강 칸디다증, 시야 결손, 폐색전증 등이 있다. 특히 마이코박테리아 및 침습성 진균 감염에 대한 감수성이 증가하므로 환자는 치료 전 잠복 결핵 감염 검사를 받아야 한다⁸⁰. 잠복 결핵이 발견되면, 생물학적 치료를 시작하기 전 지침에 따라 항결핵 치료를 받아야 한다. 역설적이게도 다른 질환의 치료를 위해 항 TNF 치료를 하는 중 유육종증과 유사한 비증식성 육아종의 발생이 보고되기도 한다⁸¹. Infliximab은 처음 2주마다 2회 투여 후 유지 요법으로 4~8주마다 투여한다. 다만 Infliximab의 경우 국내에서는 폐유육종증에 허가를 받지 못한 상태이다.

폐유육종증의 일부 환자는 폐섬유화증으로 진행할 수 있으며⁸², 이 경우 여러 종류의 진행성 폐섬유화를 보이는 간질성 폐질환에서 그 효과가 입증된 nintedanib이 폐기능 감소의 진행을 억제할 가능성이 있다⁸³.

6. 폐이식

진행성 폐섬유증 및 동반된 폐고혈압이 있는 경우 폐 이식을 고려할 수 있다. 폐 이식 후, 비증식성 육아종의 무증상 병소가 동종 이식편에서 확인되었으나 재발로 인해 임상적으로 중요한 장기 기능 장애로까지 진행되는 경우는 드물다⁸⁴⁻⁸⁶.

7. 피로감 치료

유육종증과 동반된 빈혈, 비타민 D 결핍, 철분 결핍, 갑상선 기능 장애 또는 고칼슘혈증, 수면장애 등이 모두 피로감을 유발할 수 있으므로 환자가 피로감을 호소하는 경우 다른 원인들을 배제해야 한다. 필요에 의해 비타민 D를 투여할 경우 치명적인 고칼슘혈증, 신장결석, 신부전 등의 위험이 있으므로 신중하게 투여해야 한다. 다른 질환들로 인한 피로감이 아닌 경우 스테로이드 치료를 시도할 수 있다. 치료 용량에 대해서는 명확한 지

침이 없으나 대부분은 저용량 유지 요법(예: prednisolone 5-10 mg/d)으로도 충분하다. 근거는 불충분하지만 hydroxychloroquine과 스테로이드 병용 요법이 도움이 될 수 있다⁸⁷. 약제 치료 외에도 증상 일기나 운동을 권유해 볼 수 있으며 여러 치료 전략들을 조합하여 다양한 치료 옵션에 대해 환자와 논의하고 치료 목표를 세워 증상에 대해 규칙적으로 추적 관찰하는 것이 중요하다.

8. 모니터링 및 치료의 중단

유육종증 환자에서는 환자의 증상, 폐기능검사, 흉부 사진 등을 통해,

- ① 최근 진단된 경우 자연 치유가 되는지
- ② 치료받지 않은 경우 진행되는지 혹은 호전을 보이는지
- ③ 항염증제 치료의 효과가 있는지
- ④ 치료제를 줄이거나 치료를 중단한 경우 재발하지 않는지

등을 관찰하고 모니터링해야 한다.

1) 증상

환자의 증상은 매번 환자가 내원할 때마다 평가한다. 증상의 평가가 스테로이드 치료의 부작용이나 동반된 호흡기 감염증으로 인해 어려울 수 있으므로, 악화가 의심되는 경우 흉부 X-선, 폐기능검사 등을 통한 확인이 필요하다. 특히 호흡곤란이 악화된 경우 심장 유육종증, 폐색전증, 폐고혈압 등이 발생하지 않았는지를 반드시 염두에 두어야 한다.

2) 폐기능검사

폐기능검사로 폐쇄환기장애, 제한환기장애 및 폐확산능의 변화를 추적한다. 유육종증에서 폐기능검사 변화의 기준이 정해져 있지는 않으나 일반적으로 섬유화 폐병변에서 기저치 대비 FVC가 10%, DLco가 15% 감소한 경우 의미 있게 감소되었다고 판단한다. 하지만 유육종증에서 폐기능 검사 결과 단독으로 질환의 경과를 판단하지는 않는다.

3) 흉부 X-선

폐유육종증의 악화 시 흉부 X-선에서 음영의 증가가 보이고, 이는 환자 증상의 악화와 연관을 보인다. 특히 스테로이드 치료 중단 후 흉부 사진의 악화는 증상의 악화보다 먼저 나타날 수 있으므로 초기 재발을 감지할 수 있

는 주요 수단이다⁸⁸.

4) 흉부 CT

규칙적인 CT 추적은 권고하지 않으나 환자의 증상과 흉부 X-선, 생리학적 소견들이 일치하지 않을 경우 질병 진행을 평가하는 데 유용할 수 있다. 특히 폐실질의 변화가 질병 진행을 평가하는데 중요하며⁸⁹, 림프절 비대 단독 소견은 질병 진행의 지표가 아니다.

5) 혈청 angiotensin converting enzyme (ACE) 및 질병 활성도 지표

혈청 ACE 활성도, BAL 림프구 및 갈륨 스캐닝은 질병 진행과 상관관계가 낮고 유육종증을 모니터링하거나 치료 반응을 평가하는데 거의 가치가 없다. 혈청 칼슘 농도는 고칼슘혈증의 위험이 있으므로 추적 관찰해야 하나 여름에 자외선에 의한 cholecalciferol이 높으므로 이를 염두에 두어야 한다.

6) 약제의 중단

스테로이드 요법의 중단은 유육종증이 잘 조절된 상태로 6-12개월이 경과한 후 시도한다. 현재까지 경구 스테로이드의 적정 사용기간은 알려지지 않고 있으며 1999년 제안된 ATS/ERS/WASOG statement에 따르면 적어도 1년 유지를 권고하기도 하였다. 하지만 경구 스테로이드는 장기 복용하였을 때 체중 증가, 당뇨, 골다공증 등 부작용을 반드시 고려하여야 하므로 본 지침을 만들면서 사용기간에 관한 근거를 찾자 체계적 문헌고찰을 시도하였으나 근거가 될 수 있는 적합한 연구를 찾지 못하였다. 따라서 폐유육종증 환자의 치료 기간에 대한 권고는 할 수 없었다.

치료제 감량 및 중지 후 가장 주의할 것은 질환의 재발이다. 재발 위험은 치료를 받지 않은 환자보다 스테로이드를 투여 받은 환자에서 더 높다. 치료 중단 후 재발의 빈도는 13-75% 정도로 보고되고 있고⁹⁰, 대부분의 재발은 치료 중단 후 1년 이내에 발생하고 3년 이후에는 드물다⁹¹.

7) 추적 관찰

Löfgren 증후군이나 1기 유육종증의 경우 6개월 간격으로 2년간 추적하고, 2-4기 유육종증은 3-6개월 간격으로 2년간 추적 후 이후에는 1년 간격으로 추적한다. 폐 외에서 발생한 주요 장기의 유육종증은 3-6개월 간격으로 장기간 추적하고, 스테로이드 치료 중단 후 첫 1년은 2-3개월 간격으로 이후에는 3-6개월 간격으로 적어도 3년간 추적 관찰한다⁹².

VI. 자연 경과 및 예후

유육종의 자연경과는 매우 다양하다. 약 2/3의 환자들은 자연 관해를 보이며, 10-30% 환자들만이 만성형 또는 진행형을 나타낸다. 스테로이드 치료에 대한 반응이 좋아서 대부분의 환자들이 안정화 또는 호전된다⁴⁸.

유육종 환자 중 결절홍반, 급성 염증성 반응(열, 관절염 등)을 보이는 Löfgren 증후군의 소견은 자연 관해 확률이 높고 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. 반면, 폐외 장기 침범, 40세 이후 발병, 진행성 폐 유육종, 폐고혈압, 흑인종 등은 나쁜 예후를 시사하는 인자에 속한다. 이 외에도 자연 경과에 대한 유전적 인자, 기관지폐포세척액 결과 등에 대한 보고가 있으나 명확히 정립되어 있지는 않아 추가적인 연구가 필요하다¹.

폐유육종 환자에게서 영상의학적 병기는 예후 및 사망률과 연관성이 높게 나타난다. 여러 코호트 연구에서, 영상의학적 호전은 X ray 병기 기준으로 나누어볼 때 1기 환자에게서 49-82%, 2기 환자에게서 31-68%, 3기 환자에게서 10-38%, 그리고 4기 환자에게서 0%로 보고되었다. 사망률 역시 병기와 연관성이 높아 1기 환자의 사망률은 0-9%, 2기 환자는 5-11%, 3기 환자는 12-18%, 4기 환자는 16-17%로 보고되었다^{56,93-95}.

전체 사망률은 3-5%로 낮으며, 폐 유육종에 의한 진행성 호흡부전이 주요 원인으로 보고되나 일본에서는 심장 침범이 가장 많은 것으로 보고된다⁹⁶⁻⁹⁸. 건강보험공단 심사평가원 자료를 이용한 국내 연구에서 일반 인구와 비교하여 유육종증 환자의 사망률이 1.7 배 높게 보고한 바 있다⁷.



참고문헌

1. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. N Engl J Med. 2021;385(11):1018-32.
2. Seve P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. Cells. 2021;10(4).

3. Buckley MP. Historical aspects of sarcoidosis. *Ir J Med Sci.* 1970;3(1):29-35.
4. Mana J, Rubio-Rivas M, Villalba N, Marcoval J, Iriarte A, Molina-Molina M, et al. Multidisciplinary approach and long-term follow-up in a series of 640 consecutive patients with sarcoidosis: Cohort study of a 40-year clinical experience at a tertiary referral center in Barcelona, Spain. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7595.
5. Hattori T, Konno S, Shijubo N, Yamaguchi T, Sugiyama Y, Honma S, et al. Nationwide survey on the organ-specific prevalence and its interaction with sarcoidosis in Japan. *Sci Rep.* 2018;8(1):9440.
6. Dumas O, Abramovitz L, Wiley AS, Cozier YC, Camargo CA, Jr. Epidemiology of Sarcoidosis in a Prospective Cohort Study of U.S. Women. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(1):67-71.
7. Park JE, Kim YS, Kang MJ, Kim CJ, Han CH, Lee SM, et al. Prevalence, incidence, and mortality of sarcoidosis in Korea, 2003-2015: A nationwide population-based study. *Respir Med.* 2018;144S:S28-S34.
8. Yoon HY, Kim HM, Kim YJ, Song JW. Prevalence and incidence of sarcoidosis in Korea: a nationwide population-based study. *Respir Res.* 2018;19(1):158.
9. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet.* 2003;361(9363):1111-8.
10. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1324-30.
11. Muller-Quernheim J, Schurmann M, Hofmann S, Gaede KI, Fischer A, Prasse A, et al. Genetics of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):391-414, viii.
12. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(11):2085-91.
13. Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):365-77, vii.
14. Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet.* 1999;354(9173):120-3.
15. McCaskill JG, Chason KD, Hua X, Neuringer IP, Ghio AJ, Funkhouser WK, et al. Pulmonary immune responses to *Propionibacterium acnes* in C57BL/6 and BALB/c mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;35(3):347-56.
16. Chen ES, White ES. Innate pathways shape sarcoidosis signaling: from bugs to drugs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):425-7.
17. Swaisgood CM, Oswald-Richter K, Moeller SD, Klemenc JM, Ruple LM, Farver CF, et al. Development of a sarcoidosis murine lung granuloma model using *Mycobacterium superoxide dismutase A* peptide. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(2):166-74.
18. Werfel U, Schneider J, Rodelsperger K, Kotter J, Popp W, Weitowitz HJ, et al. Sarcoid granulomatosis after zirconium exposure with multiple organ involvement. *Eur Respir J.* 1998;12(3):750.
19. Cai HR, Cao M, Meng FQ, Wei JY. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by aluminum dust: report of a case and literature review. *Chin Med J (Engl).* 2007;120(17):1556-60.
20. Balmes JR, Abraham JL, Dweik RA, Fireman E, Fontenot AP, Maier LA, et al. An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):e34-59.
21. Vihlborg P, Bryngelsson IL, Andersson L, Graff P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(7):e016839.
22. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center "sarcoid-like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest.* 2007;131(5):1414-23.
23. Bagavant H, Cizio K, Araszkievicz AM, Papinska JA, Garman L, Li C, et al. Systemic immune response to vimentin and granuloma formation in a model of pulmonary sarcoidosis. *J Transl Autoimmun.* 2022;5:100153.

24. Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1601-5.
25. Ina Y, Takada K, Yamamoto M, Morishita M, Senda Y, Torii Y. HLA and sarcoidosis in the Japanese. *Chest.* 1989;95(6):1257-61.
26. Odum N, Milman N, Jakobsen BK, Georgsen J, Svejgaard A. HLA class II (DR, DQ, DP) in patients with sarcoidosis: evidence of an increased frequency of DRw6. *Exp Clin Immunogenet.* 1991;8(4):227-32.
27. Martinetti M, Tinelli C, Kolek V, Cuccia M, Salvaneschi L, Pasturenzi L, et al. "The sarcoidosis map": a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(2):557-64.
28. Rybicki BA, Maliarik MJ, Poisson LM, Sheffer R, Chen KM, Major M, et al. The major histocompatibility complex gene region and sarcoidosis susceptibility in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(3):444-9.
29. Belperio JA, Shaikh F, Abtin FG, Fishbein MC, Weigt SS, Saggari R, et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Sarcoidosis: A Review. *JAMA.* 2022;327(9):856-67.
30. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:46.
31. Veltkamp M, van Moorsel CH, Rijkers GT, Ruven HJ, Grutters JC. Genetic variation in the Toll-like receptor gene cluster (TLR10-TLR1-TLR6) influences disease course in sarcoidosis. *Tissue Antigens.* 2012;79(1):25-32.
32. Zissel G, Prasse A, Muller-Quernheim J. Immunologic response of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(4):390-403.
33. Sakthivel P, Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr Opin Hematol.* 2017;24(1):59-65.
34. Silva E, Souchelnytskyi S, Kasuga K, Eklund A, Grunewald J, Wheelock AM. Quantitative intact proteomics investigations of alveolar macrophages in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1331-9.
35. Oswald-Richter KA, Richmond BW, Braun NA, Isom J, Abraham S, Taylor TR, et al. Reversal of global CD4+ subset dysfunction is associated with spontaneous clinical resolution of pulmonary sarcoidosis. *J Immunol.* 2013;190(11):5446-53.
36. Facco M, Cabrelle A, Teramo A, Olivieri V, Gnoato M, Teolato S, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax.* 2011;66(2):144-50.
37. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135(3):747-60.
38. Zissel G, Homolka J, Schlaak J, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Anti-inflammatory cytokine release by alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(3 Pt 1):713-9.
39. Mrowka-Kata K, Kata D, Lange D, Namyslowski G, Czechor E, Banert K. Sarcoidosis and its otolaryngological implications. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(10):1507-14.
40. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J.* 2012;40(1):255-63.
41. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(8):e26-e51.
42. Marcoval J, Mana J, Rubio M. Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: relationship to severity and chronicity of disease. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(7):739-44.
43. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation.* 2015;131(7):624-32.
44. Mahevas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(2):98-106.
45. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(1):83-101.
46. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A

- Population-Based Study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(2):183-8.
47. Akaike G, Itani M, Shah H, Ahuja J, Yilmaz Gunes B, Assaker R, et al. PET/CT in the Diagnosis and Workup of Sarcoidosis: Focus on Atypical Manifestations. *Radiographics.* 2018;38(5):1536-49.
 48. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):736-55.
 49. Reich JM, Brouns MC, O'Connor EA, Edwards MJ. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis. *Chest.* 1998;113(1):147-53.
 50. Kassirian S, Hinton SN, Iansavitchene A, Amjadi K, Chee A, Dhaliwal I, et al. Effect of Needle Size on Diagnosis of Sarcoidosis with Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(2):279-90.
 51. Pedro C, Melo N, Novais EBH, Magalhaes A, Fernandes G, Martins N, et al. Role of Bronchoscopic Techniques in the Diagnosis of Thoracic Sarcoidosis. *J Clin Med.* 2019;8(9).
 52. Jacob M, Bastos HN, Mota PC, Melo N, Cunha R, Pereira JM, et al. Diagnostic yield and safety of transbronchial cryobiopsy in sarcoidosis. *ERJ Open Res.* 2019;5(4).
 53. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis--its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 1989;26 (Pt 1):13-8.
 54. Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung.* 2016;194(1):91-5.
 55. Baughman RP, Scholand MB, Rahaghi FF. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur Respir Rev.* 2020;29(155).
 56. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest.* 2018;153(1):105-13.
 57. Parikh KS, Dahhan T, Nicholl L, Ruopp N, Pomann GM, Fortin T, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Sarcoidosis-associated Pulmonary Hypertension. *Sci Rep.* 2019;9(1):4061.
 58. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, Sweiss NJ, Barney JB, Biring SS, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev.* 2020;29(155).
 59. Rossides M, Kullberg S, Askling J, Eklund A, Grunewald J, Arkema EV. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2018;51(2).
 60. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, Fernandez-Perez ER, Solomon J, Sprunger D, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(11):1524-30.
 61. Jeny F, Uzunhan Y, Lacroix M, Gille T, Brilllet PY, Nardi A, et al. Predictors of mortality in fibrosing pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2020;169:105997.
 62. Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD, Alhamad EH, Culver DA, Barney J, et al. Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results from an international registry. *Eur Respir J.* 2020;55(5).
 63. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Keir GJ, Calandriello L, Antoniou KM, et al. An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(2):123-30.
 64. Thillai M, Chang W, Chaudhuri N, Forrest I, Ho LP, Lines S, et al. Sarcoidosis in the UK: insights from British Thoracic Society registry data. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000357.
 65. Milman N, Graudal N, Grode G, Munch E. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Intern Med.* 1994;236(3):285-90.
 66. Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, Lower EE. Established and experimental medical therapy of pulmonary

sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1424-38.

67. Keenan CR, Salem S, Fietz ER, Gualano RC, Stewart AG. Glucocorticoid-resistant asthma and novel anti-inflammatory drugs. *Drug Discov Today.* 2012;17(17-18):1031-8.
68. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss NJ. Refractory pulmonary sarcoidosis - proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med.* 2016;23(2):67-75.
69. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(2):Cd001114.
70. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med.* 2019;380(8):752-62.
71. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):533-48, ix-x.
72. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med.* 2010;104(5):717-23.
73. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Veltkamp M, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest.* 2013;144(3):805-12.
74. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest.* 2006;130(1):30-6.
75. Hamzeh N, Voelker A, Forssén A, Gottschall EB, Rose C, Mroz P, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med.* 2014;108(11):1663-9.
76. Coscia LA, Armenti DP, King RW, Sifontis NM, Constantinescu S, Moritz MJ. Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. *J Pediatr Genet.* 2015;4(2):42-55.
77. Crouser ED, Lozanski G, Fox CC, Hauswirth DW, Raveendran R, Julian MW. The CD4+ lymphopenic sarcoidosis phenotype is highly responsive to anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Chest.* 2010;137(6):1432-5.
78. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):795-802.
79. Baughman RP, Lower EE, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2008;25(2):76-89.
80. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF- α treatment. *Dan Med J.* 2012;59(7):C4480.
81. Skoie IM, Wildhagen K, Omdal R. Development of sarcoidosis following etanercept treatment: a report of three cases. *Rheumatol Int.* 2012;32(4):1049-53.
82. Hoffmann-Vold AM, Weigt SS, Saggarr R, Palchevskiy V, Volkmann ER, Liang LL, et al. Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease. *EBioMedicine.* 2019;50:379-86.
83. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-27.
84. Judson MA. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1998;11(3):738-44.
85. Kazerooni EA, Jackson C, Cascade PN. Sarcoidosis: recurrence of primary disease in transplanted lungs. *Radiology.* 1994;192(2):461-4.
86. Taimeh Z, Hertz MI, Shumway S, Pritzker M. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. Twenty-five years of experience in the USA. *Thorax.* 2016;71(4):378-9.
87. Eklund A, du Bois RM. Approaches to the treatment of some of the troublesome manifestations of sarcoidosis. *J Intern Med.* 2014;275(4):335-49.

88. Baumann MH, Strange C, Sahn SA. Do chest radiographic findings reflect the clinical course of patients with sarcoidosis during corticosteroid withdrawal? *AJR Am J Roentgenol.* 1990;154(3):481-5.
89. Drent M, De Vries J, Lenters M, Lamers RJ, Rothkranz-Kos S, Wouters EF, et al. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT. *Eur Radiol.* 2003;13(11):2462-71.
90. Baughman RP, Judson MA. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? *Eur Respir J.* 2014;43(2):337-9.
91. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1998;15(1):52-8.
92. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho LP, Kouranos V, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax.* 2021;76(1):4-20.
93. Nardi A, Brillet PY, Letoumelin P, Girard F, Brauner M, Uzunhan Y, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur Respir J.* 2011;38(6):1368-73.
94. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med.* 1983;52(208):525-33.
95. Romer FK. Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes. *Dan Med Bull.* 1982;29(1):27-32.
96. Baughman RP, Winget DB, Bowen EH, Lower EE. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1997;14(2):154-8.
97. Huang CT, Heurich AE, Sutton AL, Lyons HA. Mortality in sarcoidosis. A changing pattern of the causes of death. *Eur J Respir Dis.* 1981;62(4):231-8.
98. Iwai K, Tachibana T, Takemura T, Matsui Y, Kitaichi M, Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn.* 1993;43(7-8):372-6.

⑧ 핵심질문과 근거표

- I. 특발성폐섬유증(IPF)
- II. 결체조직질환 연관 간질성폐질환(CTD-ILD)
- III. 과민성폐렴(HP)
- IV. 유육종증(sarcoidosis)

ILD 진료지침
2023 1차 개정

I. 특발성폐섬유증 (IPF)

대한결핵 및 호흡기학회

PICO # 01.
Reviewer: 윤희영, 최원일

- PICO 1. 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서 항섬유제 (pirfenidone 혹은 nintedanib) 투약은 대조군에 비해 급성악화의 발생을 감소시키는가?

1. IPF Nintedanib treatment 문헌 검색식

MEDLINE

1. Idiopathic Pulmonary Fibrosis/ OR (Idiopathic pulmonary fibrosis or Idiopathic Interstitial Pneumonia* OR Idiopathic Pneumonia* OR Pulmonary Fibrose* OR Fibrocystic Pulmonary Dysplasia* OR Fibrosing Alveolitis OR IPF).tw,kw. 13,183
2. exp Antifibrotic Agents/ or (Pirfenidone or pyridone* or Esbriet or pirespa or pirfenex or nintedanib or Indoles or Ofev or Vargatef or Estuary or antifibrotics or Antifibrotic Agent*).tw,kw. 15,707
3. 1 AND 2 1,129
4. (Meta-Analysis as Topic/or meta analy\$.tw.or metaanaly\$.tw.or Meta-Analysis/or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/or cochrane.ab.or embase.ab.or (psychlit or psychlit).ab.or (psychinfo or psycinfo).ab.or (cinahl or cinhal).ab.or science citation index.ab. or bids.ab.or cancerlit.ab.or reference list\$.ab.or bibliograph\$.ab.or hand-search\$.ab.or relevant journals.ab.or manual search\$.ab.or ((selection criteria.ab. OR data extraction.ab.) AND Review/)) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animal/ not (animal/ and human/))) 410,813

5. (Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial\$).tw. or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo\$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random\$).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/) 1,748,591
6. Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ 3,402,408
7. OR/6-8 4,901,221
8. 3 AND 7 564

EMBASE

1. ('Idiopathic pulmonary fibrosis' or 'Idiopathic Interstitial Pneumonia*' OR 'Idiopathic Pneumonia*' OR 'Pulmonary Fibrose*' OR 'Fibrocystic Pulmonary Dysplasia*' OR 'Fibrosing Alveolitis' OR 'IPF'):ab,ti,kw 25,753
2. 'antifibrotic agent'/exp or (Pirfenidone or pyridone* or Esbriet or pirespa or pirfenex or nintedanib or Indoles or Ofev or Vargatef or Estuary or antifibrotics or 'Antifibrotic Agent*'):ab,ti,kw 83,471
3. #1 AND #2 4,227
4. #3 AND ('case control study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de OR random*:ti,ab,tt OR placebo:ti,ab,tt OR (compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt) OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt) 1,622

Cochrane

1. [mh ^"Idiopathic Pulmonary Fibrosis"] OR ("Idiopathic pulmonary fibrosis" or "Idiopathic Interstitial Pneumonia*" OR "Idiopathic Pneumonia*" OR "Pulmonary Fibroses" OR "Fibrocystic Pulmonary Dysplasia*" OR "Fibrosing Alveolitis" OR "IPF"):ab,ti,kw 1,762
2. [mh "Antifibrotic Agents"] OR (Pirfenidone or pyridone* or Esbriet or pirespa or pirfenex or nintedanib or Indoles or Ofev or Vargatef or Estuary or antifibrotics or "Antifibrotic Agent*"):ab,ti,kw 4,485
3. #1 AND #2 598

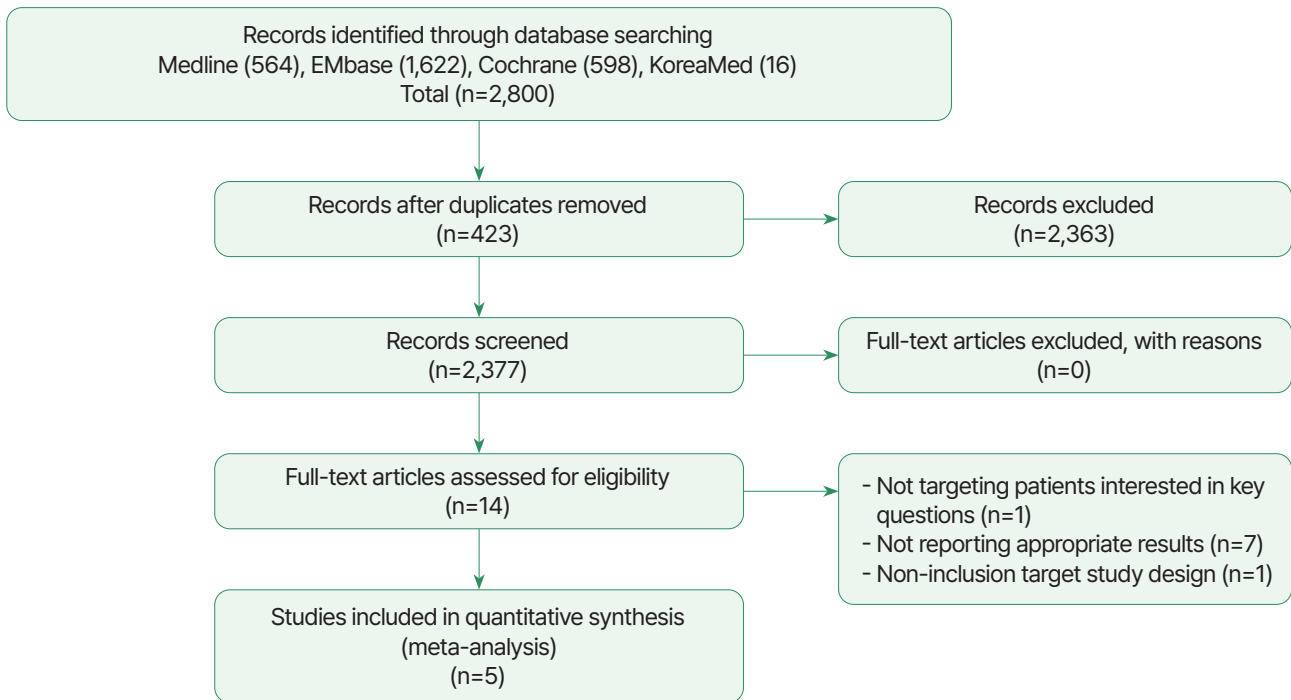
KoreaMed

1. ("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[MH]) OR ("Idiopathic pulmonary fibrosis"[ALL] or "Idiopathic Interstitial Pneumonia"[ALL] OR "Idiopathic Pneumonia"[ALL] OR "Pulmonary Fibroses"[ALL] OR "Fibrocystic Pulmonary Dysplasia"[ALL] OR "Fibrosing Alveolitis"[ALL] OR "IPF"[ALL]) 237

2. ("Antifibrotic Agents"[MH]) OR ("Pirfenidone"[ALL] or "pyridone"[ALL] or "Esbriet"[ALL] or "pirespa"[ALL] or "pirfenex"[ALL] or "nintedanib"[ALL] or "Indoles"[ALL] or "Ofev"[ALL] or "Vargatef"[ALL] or "Estuary"[ALL] or "antifibrotics"[ALL] or "Antifibrotic Agent"[ALL]) 192
3. 1 AND 2 16

MEDLINE 564
 EMBASE 1,622
 COCHRANE 598
 KOREAMED 16
 전체 2,800
 중복 423
 최종 2,377

2. 문헌 검색 결과 도표



3. 근거표 및 Risk of bias

Title	Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis	
year	2005	
author	A. N. Azuma, T.Tsuboi, E.Suga et al.	
study design	Phase 2, randomized controlled, multicenter prospective study for 36 weeks	
participants	Placebo	Pirfenidone 600 mg, tid
total no. of randomization	35	72
age	64.3±7.6	64.0±7.1
mean VC (% pred)	78.4±17.2	81.6±20.3
mean DLco (% pred)	57.6±17.2	57.6±17.6
Outcome		
Incidence of acute exacerbation (number, %)	5 (14.3)	0 (0.0)

Title	Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis	
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 600 mg, tid
total no. of randomization	104	108
age	64.7±7.3	65.4±6.2
mean VC (% pred)	79.1±17.4	77.3±16.8
mean DLco (% pred)	55.2±18.2	52.1±16.8
Outcome		
Incidence of acute exacerbation (number, %)	5 (4.8)	9 (5.5)

Title	Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis	
year	2011	
author	L. C. Richeldi, U.Selman, M.Kim, D. et al.	
study design	Phase 3, randomized controlled, multicenter prospective study for 52 weeks	
participants	Placebo	Nintednaib 150mg bid
total no. of randomization	87	345
age	64.7±7.3	65.4±7.5
median FVC (% pred)	77.6	78.1
median DLco (mmol/min/kPa)	3.7	3.5
Outcome		
Incidence of acute exacerbation (number, %)	16 (18.4)	34 (4.9)

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)	
INPULSIS-1 trial		
participants	Placebo	Nintedanib (150mg, twice daily)
total no. of randomization	204	309
age	66.9±8.2	66.9±8.4
mean FVC (% pred)	80.5±17.3	79.5±17.0
median DLco (% pred)	47.5±11.7	47.8±12.3
Outcomes		
Incidence of acute exacerbation per 12 Mo (number, %)	11 (5.4)	19 (6.1)
INPULSIS-2 trial		
participants	Placebo	Nintedanib (150mg, twice daily)
total no. of randomization	219	329
age	67.1±7.5	66.4±7.9
mean FVC (% pred)	78.1±19.0	80.8±18.1
median DLco (% pred)	46.4±14.8	81.8±6.3
Outcomes		
Incidence of acute exacerbation per 12 Mo (number, %)	12 (3.6)	21 (9.6)

title	Effects of nintedanib on quantitative lung fibrosis score in idiopathic pulmonary fibrosis	
year	2020	
author	L. G. Lancaster, J.Trampisch, M.Kim, et al.	
study design	Phase 3, randomized controlled, multicenter prospective study for 24 weeks	
participants	Placebo	Nintedanib 150mg bid
total no. of randomization	57	56
age	66.2±9.4	68.8±7.6
mean FVC (% pred)	78.1±19.4	78.0±17.4
mean DLco (% pred)	52.5±14.7	53.6±3.6
Outcome		
Incidence of acute exacerbation (number, %)	1 (1.8)	1 (1.8)

4. 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
Azuma 2005	+	+	+	+	+	?	+
Lancaster 2020	+	+	+	+	-	?	+
Richeldi 2011	+	+	+	+	+	?	+
Richeldi 2014	+	+	+	+	+	?	+
Taniguchi 2010	+	+	+	+	+	?	+

5. IPF 항섬유화제 메타분석

Author(s): 윤희영, 최원일

Date: 2023년 3월 29일

Question: Difference in the occurrence of AE-IPF

Setting: Randomized prospective studies

Bibliography: Azuma et al. (2005) "Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis" *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 May 1;171(9):1040-7. Taniguchi et al. (2010) "Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis" *Eur Respir J.* 2010 Apr;35(4):821-9. 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. Lancaster et al (2020) "Effects of Nintedanib on Quantitative Lung Fibrosis Score in Idiopathic Pulmonary Fibrosis" *Open Respir Med J.* 2020 Sep 22;14:22-31.

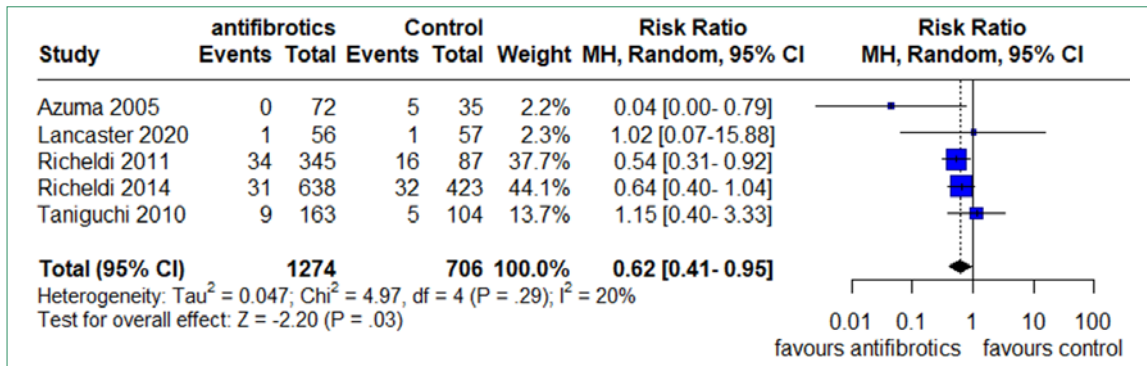


그림 1. 권고한 포함 문헌(n=5)

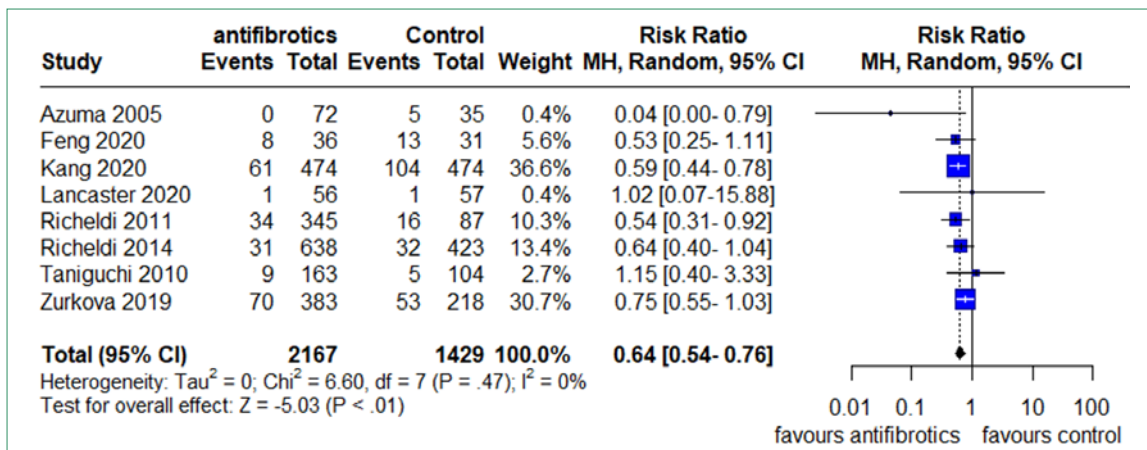


그림 2. 전체 문헌(n=8)

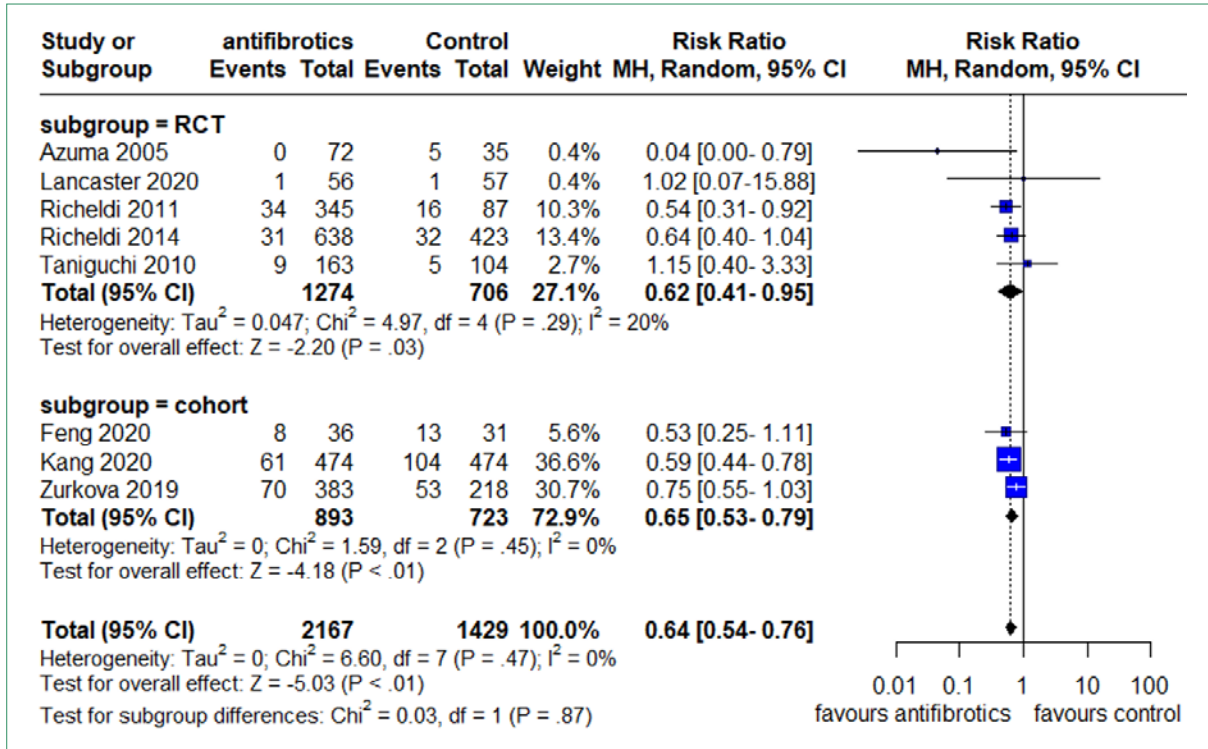


그림 3. 연구 디자인에 따른 하위 분석

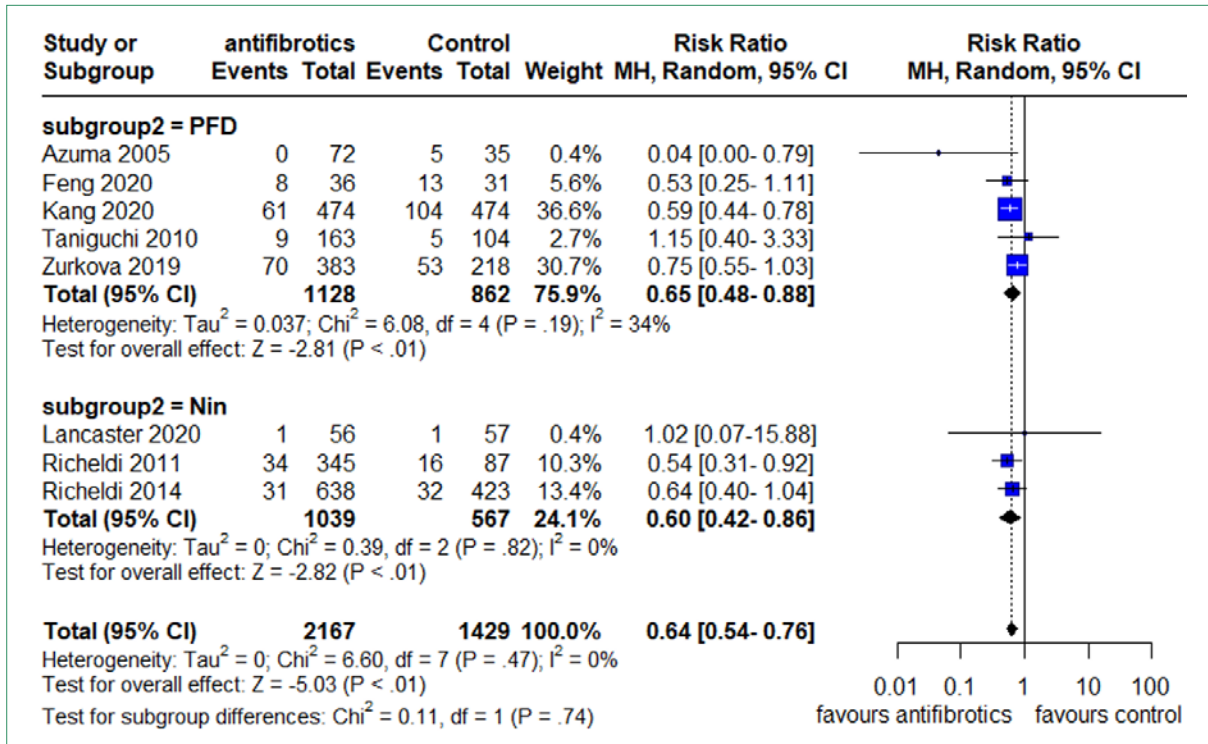


그림 4. 약물에 따른 하위 분석

6. IPF 환자에서 급성악화 예방을 위한 항섬유화제 효과 권고

핵심질문 1.

임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자(P)에서 항섬유화제(pirfenidone 혹은 nintedanib) 투약(I)이 항섬유화제를 투약 받지 않은 자(C)에 비해 급성악화의 발생을 감소시키는가(O)?

- PICO 요소

Population: 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자

Intervention: 항섬유화제(pirfenidone 혹은 nintedanib)

Comparators: 항섬유화제를 투약 받지 않은 자

Outcomes: 급성악화의 발생

Study design: 무작위배정비교임상시험

- 권고문

• 권고사항

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에게 급성악화 예방을 위해 항섬유화제(pirfenidone 혹은 nintedanib)를 투여할 수 있다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 조건부 시행 권고)

투표결과 권고방향: 찬성 8/8, 권고 강도: 조건부 시행 8/8

• 근거 요약

문헌검색전략을 통해 2023년 1월 28일까지 총 2,800건이 검색되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한(423건) 2,377건의 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 14편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였다. 8개의 연구(RCT 5건, 코호트 3건)가 선택되었으며, 코호트 연구를 제외하고, 총 5편의 무작위 배정비교임상시험을 선정하여 권고안 도출을 위한 메타분석을 시행하였다¹⁻⁵.

5개의 연구를 메타분석 결과, 임상적 혹은 조직적으로 진단된 IPF 환자에서 항섬유화제 투약은 대조군에 비해서 급성 악화 발병 빈도를 통계적으로 유의하게 감소시켰다(상대위험비 0.62, 95% 신뢰구간: 0.41-0.95, $p=0.03$, $I^2=20\%$) (**그림 1**). Azuma¹은 일본의 다기관 2상 전향 무작위 연구에서 pirfenidone 600mg tid 투약군에서($n=72$) 대조군($n=35$)에 비해 36주 관찰기간동안 급성악화 발병이 유의하게 낮음(0% vs. 14.3%, $p<0.001$)

이 확인되었다. 그러나 Taniguchi 등²은 일본의 다기관 3상 전향 무작위 연구에서 pirfenidone 600 mg tid 투약군(n=108)과 대조군(n=104)에서 급성악화 발병 비율이 통계적 차이가 없음을 보고하였다(5.5% vs. 4.8%). Richeldi 등³은 345명은 nintedanib 투약 환자에서 87명의 위약군에 비해 52주동안 시행된 무작위배정 연구에서 급성악화 발병이 유의하게 낮음(18.4% vs. 4.9%, p<0.05)을 보고하였다. 또한 Richeldi 등⁴은 INPULSIS-1, 2 trial을 통하여 52주간의 nintedanib 150 mg bid 투약의 효과를 평가하였다. INPULSIS-1 trial에서는 309명의 nintedanib 투약군과 204명의 대조군을 비교하였고, 52주간 급성악화의 발병률은 두 그룹에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(상대위험도: 1.17, 95% 신뢰구간: 0.56-2.46, p=0.68), 첫 급성악화까지의 기간도 통계적 유의한 차이가 없었다(위험비: 1.15, 95% 신뢰구간: 0.54-2.42, p-value=0.67). 그러나 INPULSIS-2 trial에서는 nintedanib 투약군(n=329)에서 대조군(n=219)에 비해 급성악화 발병 빈도가 유의하게 적었고(상대위험도: 0.38, 95% 신뢰구간: 0.19-0.77, p-value=0.007), 첫 급성악화 발병까지 기간이 유의하게 길었다(위험비: 0.38, 95% 신뢰구간: 0.19-0.77, p-value=0.005). 두 연구를 합산한 결과 nintedanib 투약군(n=638)은 대조군에 비해(n=423) 통계적으로 유의하지는 않았으나 급성악화 발병 빈도 감소(상대위험도: 0.65, 95% 신뢰구간: 0.39-1.06, p=0.08), 첫 급성악화 발병까지 더 긴 기간(위험비: 0.64, 95% 신뢰구간: 0.39-1.05, p=0.08)을 보이는 경향성을 보였다. Lancaster 등⁵은 56명의 nintedanib 150 mg bid 투약 중인 자는 57명의 대조군에 비해서 24주간 급성악화 발병 비율이 통계적으로 유의한 차이가 없음(1.8% vs. 1.8%)을 보고하였다.

대상이 되는 연구들은 잘 짜인 무작위배정비교임상연구들로, 연구의 비뚤림 평가에서 Bias in Classification of interventions, Bias in measurement of outcomes의 근거 수준을 한 단계씩 낮추어 종합 근거수준을 ‘중등도(moderate)’로 평가하였다. 권고등급은 항섬유화제의 부작용 및 약제비용을 고려하여 권고 등급은 조건부 사용을 제안한다.

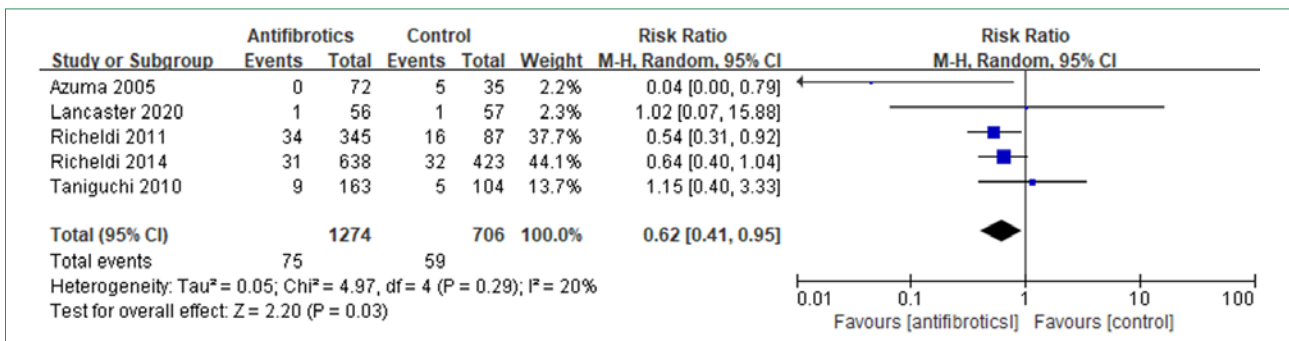


그림 1. IPF환자에서 항섬유화제의 투약이 급성악화에 미치는 영향을 평가하기 위한 Forest plot

• 결과요약표(GRADE summary of Finding)

Outcomes	Anticipated absolute effect' (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of patients (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with anti-fibrotics compared to placebo			
AE	84 per 1,000	52 per 1,000 (35 to 80)	RR 0.62 (0.41-0.95)	1,980 (5 studies)	⊕⊕⊕○ moderate

The risk in the Intervention group (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).

AE: acute exacerbation; **CI:** Confidence interval; **RR:** relative ratio

GRADE Working Group grades of evidence.

High: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very Low: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

• 권고 고려사항

1) 근거수준

임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자를 대상으로 하는 항섬유제 치료의 핵심적 결과지표인 급성악화 발생에 대한 근거 문헌은 5편이었다. Bias in Classification of interventions (약제 투여 기간이 24-52주까지 다양), Bias in measurement of outcomes (급성악화에 대한 진단 기준의 차이, 주관적 요소) 등의 항목에서 등급을 낮추어 'moderate or low'로 평가하여 본 임상질문에 대한 종합 근거수준을 '중등도'로 평가하였다.

2) 이득과 위해

몇몇의 선행 연구들은 항섬유제 치료가 IPF 환자에서 급성악화와 관련한 위험을 감소시킬 수 있는 것으로 보고하였으나^{1,3,4}, 뚜렷한 이득이 관찰되지 않은 경우도 있었다^{2,5}. 뚜렷한 이득이 관찰되지 않은 연구는 급성악화 발생 빈도가 낮게 확인되었는데 Lancaster 등⁵의 연구는 nintedanib의 투약 효과를 보는 연구 확인 중 nintedanib이 FDA에 IPF 치료제로 승인받게 되며, 연구 기간이 6개월 미만으로 확인되어 급성악화 빈도가 전체 환자 113명 중 2건(1.7%)로 매우 낮게 확인되었다. Taniguchi 등²도 52주간 pirfenidone 투약을 바탕으로 시행한 3상 연구에서 전체 환자 212명중 14명(5%)에서 비교적 낮은 급성악화 발병을 보고하였다. 따라서 항섬유제 치료의 급성악화 발병의 효과가 뚜렷하지 않은 연구는 비교적 낮은 사건 발생으로 인했을 가능성이 있을 것으로 생각하여, 우선적으로 항섬유제 투약을 급성악화 예방을 위해 IPF 환자에게 투약할 것을 권고하고 있다.

그러나 항섬유제 치료는 부작용이 있을 수 있으며, 치료 효과는 환자마다 상이할 수 있다. 가장 일반적인 부작용으로는 위장 장애, 피로, 간기능 장애 등이 있으며 항섬유화제 종류에 따라 pirfenidone의 광과민증, 피부발진, nintedanib의 뇌졸중, 심마비 등 혈과 관련 질환을 고려해야 한다. 따라서, 항섬유제 치료를 고려하는 경우 환자의 개별적인 상황과 의료진의 전문적인 판단이 필요하며, 항섬유제 치료에 대한 장단점과 부작용 등에 대한 충분한 정보를 제공하고, 환자의 개별적인 상황에 맞는 적절한 치료 방안을 검토하는 것이 필요하다.

3) 가치와 선호도

IPF 환자의 치료 방법 중 하나인 항섬유화제 투약은 국내에서도 급성 악화를 포함한 질병 진행을 지연시키는 데 필수적인 요소로 인식되고 있다. 하지만, 현재까지는 항섬유화제 투약이나 각 종류에 대한 환자 선호도 연구는 진행되지 않았다. 또한 Pifenidone, nintedanab 투약간의 효과에 대한 직접적인 비교 연구는, 근거가 아직 미약하다.

따라서, 환자 개인의 선호도에 따라 적합한 항섬유화제를 선택하는 것이 중요하다. 이를 위해서는 각 약제의 장단점과 부작용, 비용 등을 종합적으로 고려하여 전문의와 함께 상담하고 결정하는 것이 권고된다. 항섬유화제 투약 이후에도 주기적인 관찰과 평가가 필요하며, 부작용이나 효과에 따라 약제 변경이 필요한 경우 환자와 상의하여 결정하는 것이 필요하며, 이를 위해 충분한 의사소통과 함께 항섬유화제 치료에 대한 지속적인 관심이 필요하다.

4) 자원(비용)

국내에서는 현재 의료보험에서 항섬유화제 중 pirfenidone 투약만이 급여가 되고 있기에, IPF 환자에서 pirfenidone의 효과를 고려할 때, 비용-효과적인 선택이 될 수 있다. 그러나 nintedanib 투약은 의료보험에서 급여되지 않아 높은 비용으로 인해 환자 접근성이 낮아 손쉽게 투약이 어려운 상황이다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2015년 개정된 미국흉부학회/유럽호흡기학회/일본호흡기학회/라틴아메리카 흉부학회 공동 지침⁶에서 pirfenidone와 nintedanib 모두 IPF환자의 치료에 있어서 조건부 사용이 권고되었다. 이 지침에서는 특정 약제를 우선 권고하지 않으며, 각각의 환자의 상황에 따라 약제 선택을 결정하는 것을 권장하며, 두 약제 모두 급성악화를 예방할 수 있는 가능성을 제시하고 있다. 또한 이후 출간된 연구들을 바탕으로 한 메타 분석 연구^{7,8}에서도 일관되고 항섬유화제 사용은 급성악화 빈도를 줄이는 것으로 보고된다.

PICO KQ #2
Reviewer: 최혜숙, 박소영

- PICO 2.1 IPF 환자에서 pirfenidone투여는 대조군에 비해 FVC감소를 보호하는가?
- PICO 2.2 IPF 환자에서 pirfenidone투여는 대조군에 비해 사망률을 감소시키는가?

1. IPF pirfenidone treatment 문헌 검색식

MEDLINE

1. Idiopathic Pulmonary Fibrosis/ OR (Idiopathic pulmonary fibrosis or Idiopathic Interstitial Pneumonia* OR Idiopathic Pneumonia* OR Pulmonary Fibrose* OR Fibrocystic Pulmonary Dysplasia* OR Fibrosing Alveolitis OR IPF).tw,kw. 13,183
2. exp Antifibrotic Agents/ or (Pirfenidone or pyridone* or Esbriet or pirespa or pirfenex or nintedanib or Indoles or Ofev or Vargatef or Estuary or antifibrotics or Antifibrotic Agent*).tw,kw. 15,707
3. 1 AND 2 1,129
4. (Meta-Analysis as Topic/or meta analy\$.tw.or metaanaly\$.tw.or Meta-Analysis/or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/or cochrane.ab.or embase.ab.or (psychlit or psyclit).ab.or (psychinfo or psycinfo).ab.or (cinahl or cinhal).ab.or science citation index.ab. or bids.ab.or cancerlit.ab.or reference list\$.ab.or bibliograph\$.ab.or hand-search\$.ab.or relevant journals.ab.or manual search\$.ab.or ((selection criteria.ab. OR data extraction.ab.) AND Review/)) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animal/ not (animal/ and human/))) 410,813
5. (Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial\$).tw. or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo\$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random\$).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/) 1,748,591
6. Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw.or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ 3,402,408
7. OR/6-8 4,901,221
8. 3 AND 7 564

EMBASE

1. ('Idiopathic pulmonary fibrosis' or 'Idiopathic Interstitial Pneumonia*' OR 'Idiopathic Pneumonia*' OR 'Pulmonary Fibrose*' OR 'Fibrocystic Pulmonary Dysplasia*' OR 'Fibrosing Alveolitis' OR 'IPF'):ab,ti,kw 25,753

2. 'antifibrotic agent'/exp or (Pirfenidone or pyridone* or Esbriet or pirespa or pirfenex or nintedanib or Indoles or Ofev or Vargatef or Estuary or antifibrotics or 'Antifibrotic Agent*'):ab,ti,kw 83,471
3. #1 AND #2 4,227
4. #3 AND ('case control study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de OR random*:ti,ab,tt OR placebo:ti,ab,tt OR (compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt) OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt) 1,622

Cochrane

1. [mh ^"Idiopathic Pulmonary Fibrosis"] OR ("Idiopathic pulmonary fibrosis" or "Idiopathic Interstitial Pneumonia*" OR "Idiopathic Pneumonia*" OR "Pulmonary Fibroses" OR "Fibrocystic Pulmonary Dysplasia*" OR "Fibrosing Alveolitis" OR "IPF"):ab,ti,kw 1,762
2. [mh "Antifibrotic Agents"] OR (Pirfenidone or pyridone* or Esbriet or pirespa or pirfenex or nintedanib or Indoles or Ofev or Vargatef or Estuary or antifibrotics or "Antifibrotic Agent*"):ab,ti,kw 4,485
3. #1 AND #2 598

KoreaMed

1. ("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[MH]) OR ("Idiopathic pulmonary fibrosis"[ALL] or "Idiopathic Interstitial Pneumonia"[ALL] OR "Idiopathic Pneumonia"[ALL] OR "Pulmonary Fibroses"[ALL] OR "Fibrocystic Pulmonary Dysplasia"[ALL] OR "Fibrosing Alveolitis"[ALL] OR "IPF"[ALL]) 237
2. ("Antifibrotic Agents"[MH]) OR ("Pirfenidone"[ALL] or "pyridone"[ALL] or "Esbriet"[ALL] or "pirespa"[ALL] or "pirfenex"[ALL] or "nintedanib"[ALL] or "Indoles"[ALL] or "Ofev"[ALL] or "Vargatef"[ALL] or "Estuary"[ALL] or "antifibrotics"[ALL] or "Antifibrotic Agent"[ALL]) 192
3. 1 AND 2 16

MEDLINE 564

EMBASE 1,622

COCHRANE 598

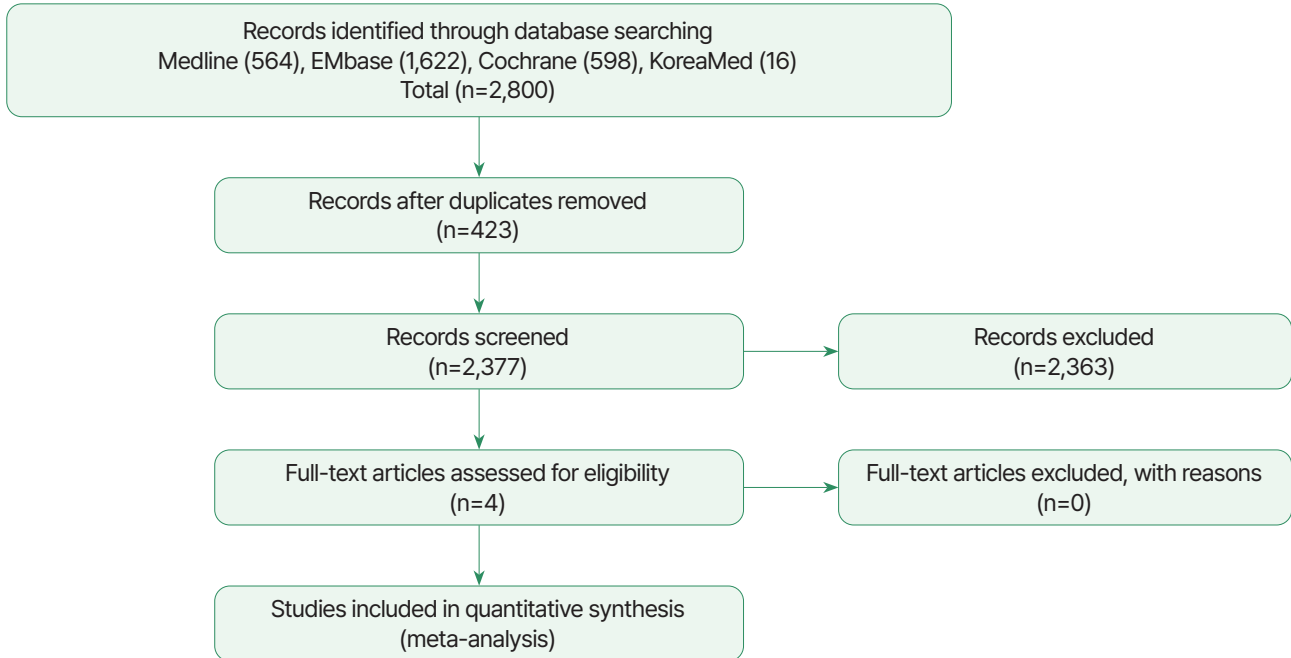
KOREAMED 16

전체 2,800

중복 423

최종 2,377

2. IPF pirfenidone treatment 문헌 검색 결과 도표



3. IPF 항섬유제 근거표 및 Risk of bias

Title	Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis	
year	2005	
author	A. N. Azuma, T.Tsuboi, E.Suga et al.	
study design	Phase 2, randomized controlled, multicenter prospective study for 36 weeks	
participants	Placebo	Pirfenidone 600 mg, tid
total no. of randomization	35	72
age	64.3±7.6	64.0±7.1
mean VC (% pred)	78.4±17.2	81.6±20.3
mean DLco (% pred)	57.6±17.2	57.6±17.6
Outcome		
All cause mortality	0	1

Title	Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis	
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 600 mg, tid Pirfenidone 400mg tid
total no. of randomization	104	108
age	64.7± 7.3	65.4±6.2
mean VC (% pred)	79.1±17.4	77.3±16.8
mean DLco (% pred)	55.2±18.2	52.1 ±16.8
Outcome		
Decline of FVC, % predicted >10%	11	5
All cause mortality	4	3

Title	A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis	
year	2014	
author	Talmadege E King Jr. et al.	
study design	Phase 3, randomized controlled, multicenter prospective study for 52 weeks	
participants	Placebo	Pirfenidone 800 mg tid
total no. of randomization	277	278
age	68.4±6.7	67.8±7.3
median FVC (% pred)	67.8±11.2	68.6±10.9
median DLco (mmol/min/kPa)	43.7±10.5	44.2±12.5
Outcome		
Decline of FVC, % predicted >10%	88	46
All cause mortality	20	11
IPF related mortality	7	3

Title	Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials.	
year	2011	
author	Noble PW	
study design	Phase 3, two replicated, 72-week, randomized double blind trials (CAPACITY-004 and CAPACITY-006)	
CAPACITY-004 trial		
participants	Placebo	Pirfenidone (800 mg, tid)
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		
Decline of FVC, % predicted >10%	60	35
All cause mortality	15	8
IPF related mortality	11	4
CAPACITY 006 trial		
participants	Placebo	Pirfenidone (800 mg, tid)
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		
Decline of FVC, % predicted >10%	46	39
All cause mortality	15	13
IPF related mortality	13	9

4. IPF 항섬유화제 메타분석

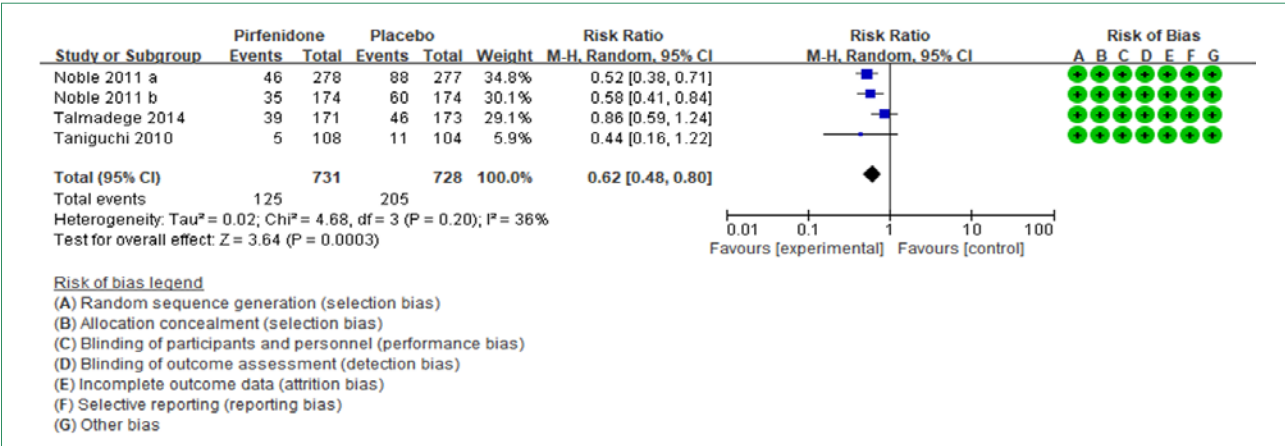
Author(s): 최혜숙, 박소영

Date: 2023년 3월 7일

Question: Difference in the decline of FVC, % predicted over 10%

Setting: Randomized prospective studies

Bibliography: Taniguchi et al. (2010) “Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis” *Eur Respir J* 2010; 35: 821–829. King TE et al (2014) “A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis” *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2083-92. Noble et al (2011) “Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials” *Lancet* 2011; 377: 1760–69.



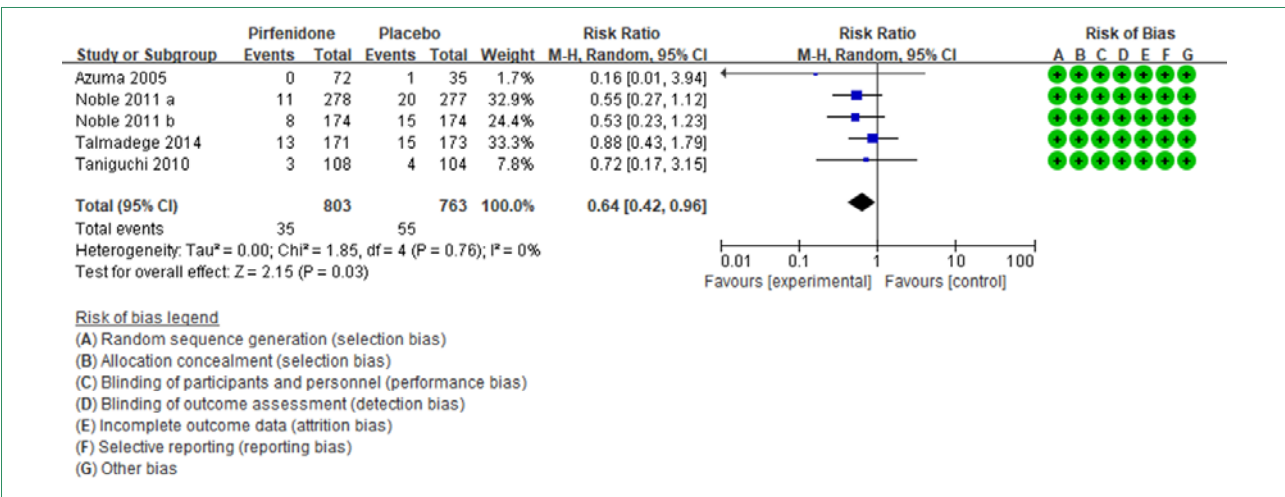
Author(s): 최혜숙, 박소영

Date: 2023년 3월 7일

Question: Difference in the all cause mortality

Setting: Randomized prospective studies

Bibliography: Azuma et al. (2005) “Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis” *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 May 1;171(9):1040-7. Taniguchi et al. (2010) “Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis” *Eur Respir J* 2010; 35: 821–829. King TE et al (2014) “A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis” *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2083-92. Noble et al (2011) “Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials” *Lancet* 2011; 377: 1760–69.



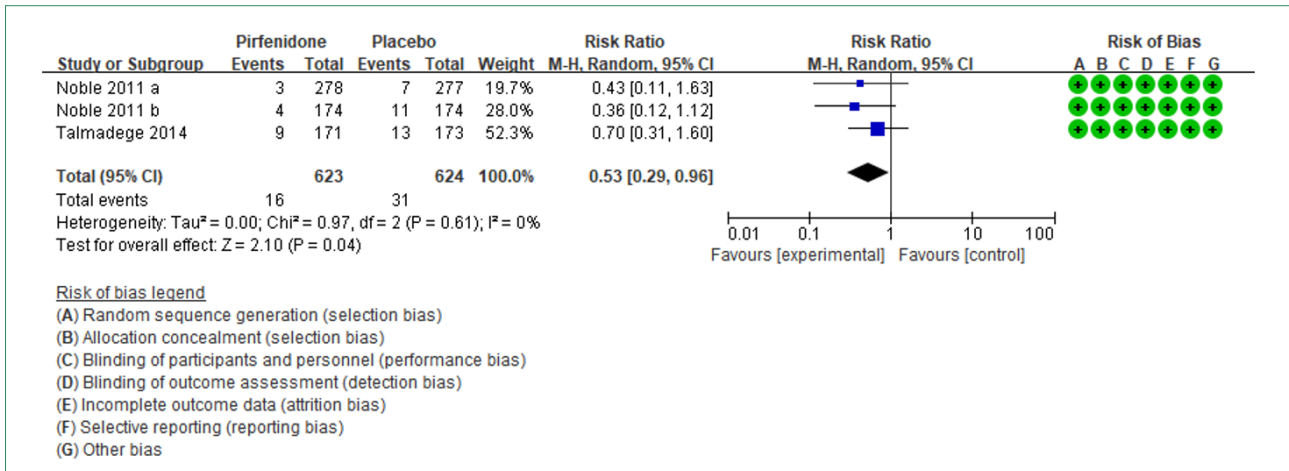
Author(s): 최혜숙, 박소영

Date: 2023년 3월 7일

Question: Difference in the IPF related mortality

Setting: Randomized prospective studies

Bibliography: King TE et al (2014) “A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis” N Engl J Med . 2014 May 29;370(22):2083-92. Noble et al (2011) “Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials” Lancet 2011; 377: 1760–69.



5. IPF환자에서 항섬유화제 효과 분석

핵심질문 2

- 2.1 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자(P)에서 pirfenidone 투약(I)이 대조군(C)에 비해 보호하는가 (O)?
- 2.2 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자(P)에서 pirfenidone 투약(I)이 대조군(C)에 비해 생존률을 증가시키는가(O)?

- PICO 요소

Population: 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자**Intervention:** pirfenidone**Comparators:** 대조군**Outcomes:** 1) FVC 감소
2) 사망률**Study design:** 무작위배정비교임상시험(RCT)

- 권고문

• 권고사항

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, FVC감소 보호를 위해 pirfenidone을 사용할 것을 권고한다.
(근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 시행 권고)

투표결과 권고방향: 찬성 8/8, 권고 강도: 강하게 7/8

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, 사망률감소를 위해 pirfenidone을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 시행 권고)

투표결과 권고방향: 찬성 8/8, 권고 강도: 강하게 6/8

• 근거 요약

문헌검색전략을 통해 2023년 1월 28일까지 총 2,800건이 검색되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한(423건) 2,377건의 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 4편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였다. 5개의 연구(RCT 5건)가 선택되었으며, 최종 근거표에 포함된 연구는 총 5편으로 모두 무작위 배정비교임상시험이었다. 메타분석을 하였으며 종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

1. 전제사망률

Azuma 등¹은 일본의 다기관 2상 전향 무작위 연구에서 pirfenidone 600mg tid 투약군에서(n=72) 대조군(n=35)에 비해 36주 관찰기간동안 대조군에서만 1명의 사망이 확인되었다. Taniguchi2등은 일본의 다기관 3상 전향 무작위 연구에서 pirfenidone 600 mg tid 투약군(n=108)과 대조군(n=104)에서 각각 3명과 4명의 사망이 확인되었다[HR (95% CI) 0.49 (0.12-1.95), P=0.310]. Noble 등⁹의 CAPACITY 004 연구에서 pirfenidone 군 174명 중 8명, 대조군 174명 중 15명의 사망이 확인되었으며[HR (95% CI) 0.51 (0.22-1.20), P=0.115]¹⁰, CAPACITY 006 연구에서는 pirfenidone 171명 중 13명, 대조군 173명 중 15명의 사망이 확인되었다[HR (95% CI) 0.87 (0.41-1.82), P=0.704]¹⁰. Talmadge 등의 연구에서는 pirfenidone 278명 중 11명, 대조군 277명 중 20

명의 사망이 확인되었다[HR (95% CI) 0.55 (0.26-1.15), P=0.104]¹¹.

5개의 연구를 메타분석한 결과, 임상적 혹은 조직적으로 진단된 IPF 환자에서 pirfenidone 투약은 대조군에 비해서 투여기간 동안의 전체사망률을 통계적으로 유의하게 감소시켰다(상대위험비 0.64, 95% 신뢰구간: 0.42-0.96, P=0.03).

2. IPF 관련 사망률

Noble 등⁹의 CAPACITY 004 연구에서 pirfenidone군 174명 중 4명, 대조군 174명 중 11명의 사망이 확인되었으며[HR (95% CI) 0.35 (0.11-1.09), p=0.057]¹⁰, CAPACITY 006 연구에서는 pirfenidone 171명 중 9명, 대조군 173명 중 13명의 사망이 확인되었다[HR (95% CI) 0.69 (0.30-1.62) p=0.391]¹⁰. Talmadege 등의 연구에서는 pirfenidone 278명 중 3명, 대조군 277명 중 7명의 사망이 확인되었다[HR (95% CI) 0.36 (0.12-1.14), p=0.069]¹¹.

3개의 연구를 메타분석한 결과, 임상적 혹은 조직적으로 진단된 IPF 환자에서 pirfenidone 투약은 대조군에 비해서 투여기간 동안의 IPF관련 사망률을 통계적으로 유의하게 감소시켰다(상대위험비 0.53, 95% 신뢰구간: 0.29-0.96, P=0.04).

3. FVC 감소보호

Noble 등⁹의 CAPACITY 004 연구에서 pirfenidone군 174명 중 35명, 대조군 174명 중 60명에서 FVC감소가 10% 이상 발생하였으며¹⁰, CAPACITY 006 연구에서는 pirfenidone 171명 중 39명, 대조군 173명 중 45명에서 FVC 감소가 10% 이상 발생하였다¹⁰. Talmadege 등의 연구에서는 pirfenidone 278명 중 46명, 대조군 277명 중 88명에서 FVC 감소가 10% 이상 발생하였다¹¹. Taniguchi 등의 연구에서는 pirfenidone 108명 중 5명, 대조군 104명 중 11명에서 FVC감소가 10% 이상 관찰되었다².

4개의 연구를 메타분석한 결과 임상적 혹은 조직적으로 진단된 IPF 환자에서 pirfenidone 투약은 대조군에 비해서 투여기간 동안의 FVC감소 보호효과가 통계적으로 유의하게 있었다(상대위험비 0.62, 95% 신뢰구간: 0.48-0.80, P=0.0003).

• 결과요약표 (GRADE summary of Finding)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Placebo	Risk with Pirfenidone				
All cause mortality	72 per 1,000	46 per 1,000 (30 to 69)	RR 0.64 (0.42 to 0.96)	1566 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate	
IPF mortality	50 per 1,000	26 per 1,000 (14 to 48)	RR 0.53 (0.29 to 0.96)	1247 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate	
FVC decline ≥10%	282 per 1,000	175 per 1,000 (135 to 225)	RR 0.62 (0.48 to 0.80)	1459 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate	

The risk in the intervention group (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 certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

• 권고 고려사항

1) 근거수준

임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자를 대상으로 하는 pirfenidone 치료의 핵심적 결과지표인 전체 사망률 발생에 대한 근거 연구는 5편, 문헌은 4편, IPF관련 사망률에 대한 근거연구는 3편, 문헌은 2편, FVC감소 보호에 대한 근거연구는 4편, 문헌은 3편이었다. Bias in Classification of interventions (약제 투여 기간이 24-72주까지 다양)의 항목에서 등급을 낮추어 ‘moderate’로 평가하여 본 임상질문에 대한 종합 근거수준을 ‘중등도’로 평가하였다.

2) 이득과 위해

IPF환자에게 pirfenidone의 투여는 폐기능감소를 보호하고, IPF관련 사망률과 전체사망률을 감소시키므로, 우선적으로 투약할 것을 권고한다.

그러나 pirfenidone 치료는 부작용이 있을 수 있으며, 치료 효과는 환자마다 상이할 수 있다. 가장 일반적인 부작용으로는 위장 장애, 피로, 간기능 장애 등이 있으며 광과민증, 피부발진의 발생을 고려해야 한다. 따라서,

pirfenidone 치료시작시, 환자의 개별적인 상황과 의료진의 전문적인 판단이 필요하며, pirfenidone 치료에 대한 장단점과 부작용 등에 대한 충분한 정보를 제공하고, 환자의 개별적인 상황에 맞는 적절한 부작용관리가 필요 하겠다.

3) 가치와 선호도

IPF환자에서 pirfenidone투여시, 국내 현실을 감안하여 급여여부, 약물에 대한 관용도, 장단점과 부작용, 비용 등을 종합적으로 고려하여 전문의와 함께 상담하고 결정하는 것이 권고된다. Pirfenidone 투약 이후에도 주기적인 관찰과 평가가 필요하며, 부작용이나 효과에 따라 약제 변경이 필요한 경우 환자와 상의하여 결정하는 것이 필요하며, 이를 위해 충분한 의사소통과 함께 지속적인 관심이 필요하다.

4) 자원(비용)

국내에서는 현재 IPF환자에게 pirfenidone 투약은 보험급여 혜택이 있으므로, IPF환자에서 pirfenidone의 효과를 고려할 때, 비용-효과적인 선택이 될 수 있다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2015년 개정된 미국흉부학회/유럽호흡기학회/일본호흡기학회/라틴아메리카 흉부학회 공동 지침¹²에서 pirfenidone을 IPF환자의 치료에 있어서 조건부 사용이 권고되었다.

PICO KQ #3
Reviewer: 이종민

- PICO 3.1 IPF 환자에서 nintedanib의 투여는 대조군에 비해 FVC 감소를 보호하는가?
- PICO 3.2 IPF 환자에서 nintedanib의 투여는 대조군에 비해 사망률을 감소시키는가?

1. IPF nintedanib treatment 문헌 검색식

MEDLINE

1. Idiopathic Pulmonary Fibrosis/ OR (Idiopathic pulmonary fibrosis or Idiopathic Interstitial Pneumonia* OR Idiopathic Pneumonia* OR Pulmonary Fibrose* OR Fibrocystic Pulmonary Dysplasia* OR Fibrosing Alveolitis OR IPF).tw,kw. 13,183
2. exp Antifibrotic Agents/ or (Pirfenidone or pyridone* or Esbriet or pirespa or pirfenex or nintedanib or Indoles or Ofev or Vargatef or Estuary or antifibrotics or Antifibrotic Agent*).tw,kw. 15,707
3. 1 AND 2 1,129
4. (Meta-Analysis as Topic/or meta analy\$.tw.or metaanaly\$.tw.or Meta-Analysis/or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/or cochrane.ab.or embase.ab.or (psychlit or psychlit).ab.or (psychinfo or psycinfo).ab.or (cinahl or cinhal).ab.or science citation index.ab. or bids.ab.or cancerlit.ab.or reference list\$.ab.or bibliograph\$.ab.or hand-search\$.ab.or relevant journals.ab.or manual search\$.ab.or ((selection criteria.ab. OR data extraction.ab.) AND Review/)) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animal/ not (animal/ and human/))) 410,813
5. (Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial\$).tw. or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo\$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random\$).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/) 1,748,591
6. Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw.or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ 3,402,408
7. OR/6-8 4,901,221
8. 3 AND 7 564

EMBASE

1. ('Idiopathic pulmonary fibrosis' or 'Idiopathic Interstitial Pneumonia*' OR 'Idiopathic Pneumonia*' OR 'Pulmonary Fibrose*' OR 'Fibrocystic Pulmonary Dysplasia*' OR 'Fibrosing Alveolitis' OR 'IPF'):ab,ti,kw 25,753

2. 'antifibrotic agent'/exp or (Pirfenidone or pyridone* or Esbriet or pirespa or pirfenex or nintedanib or Indoles or Ofev or Vargatef or Estuary or antifibrotics or 'Antifibrotic Agent*'):ab,ti,kw 83,471
3. #1 AND #2 4,227
4. #3 AND ('case control study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de OR random*:ti,ab,tt OR placebo:ti,ab,tt OR (compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt) OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt) 1,622

Cochrane

1. [mh ^"Idiopathic Pulmonary Fibrosis"] OR ("Idiopathic pulmonary fibrosis" or "Idiopathic Interstitial Pneumonia*" OR "Idiopathic Pneumonia*" OR "Pulmonary Fibroses" OR "Fibrocystic Pulmonary Dysplasia*" OR "Fibrosing Alveolitis" OR "IPF"):ab,ti,kw 1,762
2. [mh "Antifibrotic Agents"] OR (Pirfenidone or pyridone* or Esbriet or pirespa or pirfenex or nintedanib or Indoles or Ofev or Vargatef or Estuary or antifibrotics or "Antifibrotic Agent*"):ab,ti,kw 4,485
3. #1 AND #2 598

KoreaMed

1. ("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[MH]) OR ("Idiopathic pulmonary fibrosis"[ALL] or "Idiopathic Interstitial Pneumonia"[ALL] OR "Idiopathic Pneumonia"[ALL] OR "Pulmonary Fibroses"[ALL] OR "Fibrocystic Pulmonary Dysplasia"[ALL] OR "Fibrosing Alveolitis"[ALL] OR "IPF"[ALL]) 237
2. ("Antifibrotic Agents"[MH]) OR ("Pirfenidone"[ALL] or "pyridone"[ALL] or "Esbriet"[ALL] or "pirespa"[ALL] or "pirfenex"[ALL] or "nintedanib"[ALL] or "Indoles"[ALL] or "Ofev"[ALL] or "Vargatef"[ALL] or "Estuary"[ALL] or "antifibrotics"[ALL] or "Antifibrotic Agent"[ALL]) 192
3. 1 AND 2 16

MEDLINE 564

EMBASE 1,622

COCHRANE 598

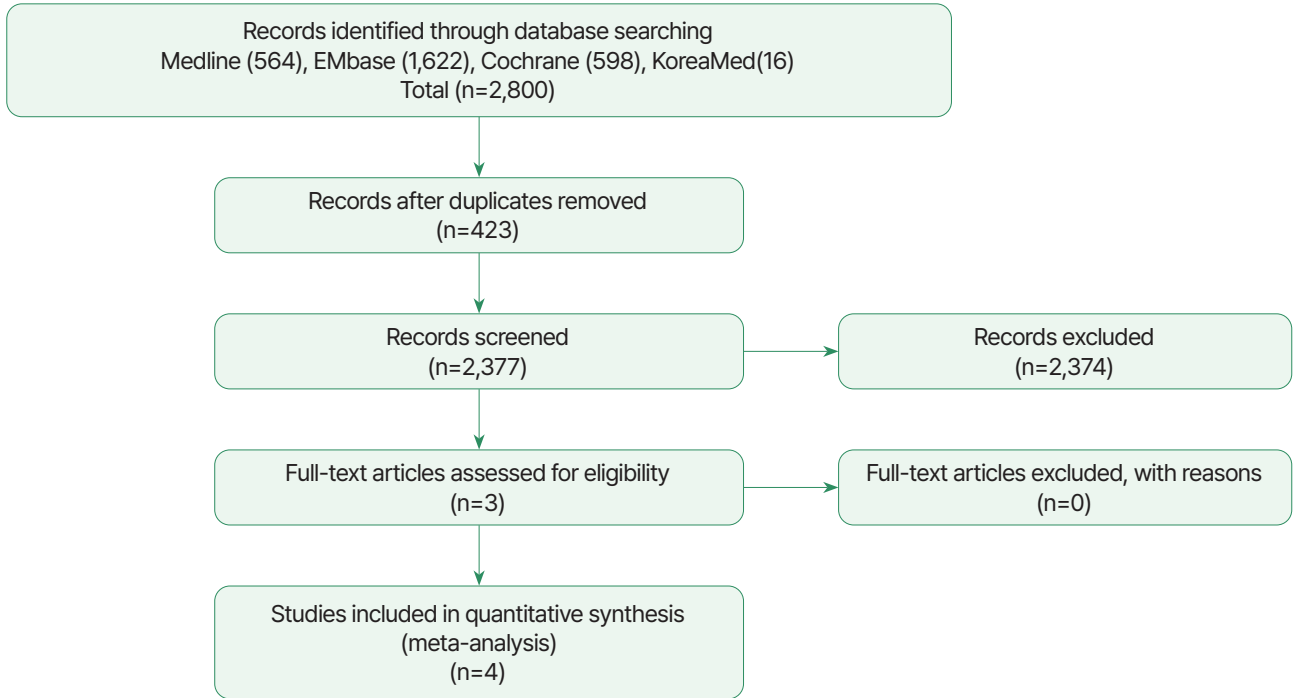
KOREAMED 16

전체 2,800

중복 423

최종 2,377

2. IPF nintedanib treatment 문헌 검색 결과 도표



3. IPF Nintedanib treatment 근거표 및 Risk of bias

Title	Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	
year	2011	
author	L. Richeldi, U. Costabel, M. Selman et al.	
study design	Phase 2, randomized controlled, multicenter prospective study for 12 months	
participants	Placebo	Nintedanib
total no. of randomization	85	343
age	64.8±8.6	63.4±7.8
Median FVC (% pred)	77.6	78.1
mean DLco (mmol/min/kPa)	3.7	3.5
Outcomes		
Annual rate of decline in FVC (L/yr, 95% CI)	0.19 (-0.26--0.12)	0.06 (-0.14-0.02)
All-cause mortality	12	20

Title	Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (INPULSIS-1)	
year	2014	
author	L. Richeldi, R.M. du Bois, G. Raghu et al.	
study design	Phase 3, randomized controlled, multicenter prospective study for 52 weeks	
participants	Placebo	Nintedanib 150 mg bid
total no. of randomization	204	309
age	66.9±8.2	66.9±8.4
mean FVC (% pred)	80.5±17.3	79.5±17.0
mean DLco (% pred)	47.5±11.7	47.8±12.3
Outcomes		
Decline of FVC, (mL)	239.9	114.7
All-cause mortality	10	12

Title	Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (INPULSIS-2)	
year	2014	
author	L. Richeldi, R.M. du Bois, G. Raghu et al.	
study design	Phase 3, randomized controlled, multicenter prospective study for 52 weeks	
participants	Placebo	Nintedanib 150 mg bid
total no. of randomization	219	329
age	67.1±7.5	66.4±7.9
mean FVC (% pred)	78.1±19.0	80.0±18.1
mean DLco (% pred)	46.4±14.8	47.0±14.5
Outcomes		
Decline of FVC, (mL)	207.3	113.6
All-cause mortality	21	25

Title	Effects of Nintedanib on Quantitative Lung Fibrosis Score in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	
year	2020	
author	L. Lancaster, J. Goldin, M. Trampisch et al.	
study design	Phase 3b, randomized controlled, prospective study for 6 months	
participants	Placebo	Nintedanib 150 mg bid
total no. of randomization	57	56
age	66.2±9.4	68.8±7.6
mean FVC (% pred)	78.1±19.4	78.0±17.4
Mean DLco (% pred)	52.5±14.7	53.6±13.6
Outcomes		
Decline of FVC, (mL)	94.1±37.1	30.9±39.2
All-cause mortality	4	1

4. IPF Nintedanib treatment 메타분석

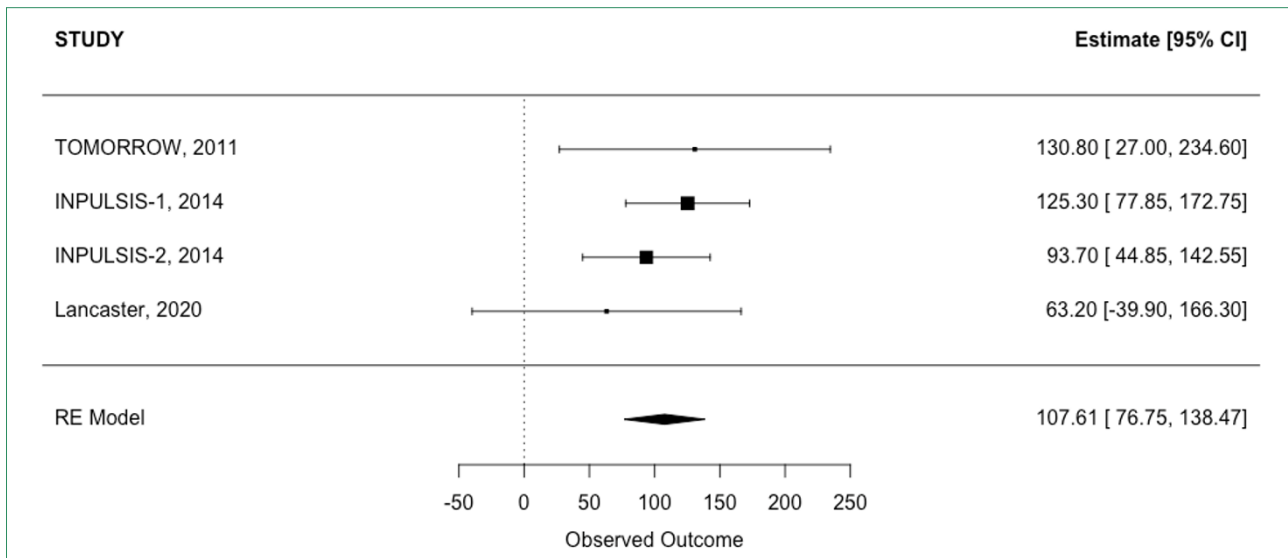
Author(s): 이종민

Date: 2023년 3월 7일

Question: Annual rate of decline in FVC (Nintedanib vs placebo difference in annual rate of decline in FVC)

Setting: Randomized prospective studies

Bibliography: Richeldi et al. (2011) “Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis” N Engl J Med 2011;365:1079-87. Richeldi et al. (2014) “Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis” N Engl J Med 2014;370:2071-82. Lancaster et al. (2020) “Effects of Nintedanib on Quantitative Lung Fibrosis Score in Idiopathic Pulmonary Fibrosis” Open Respir Med J. 2020 Sep 22;14:22-31.



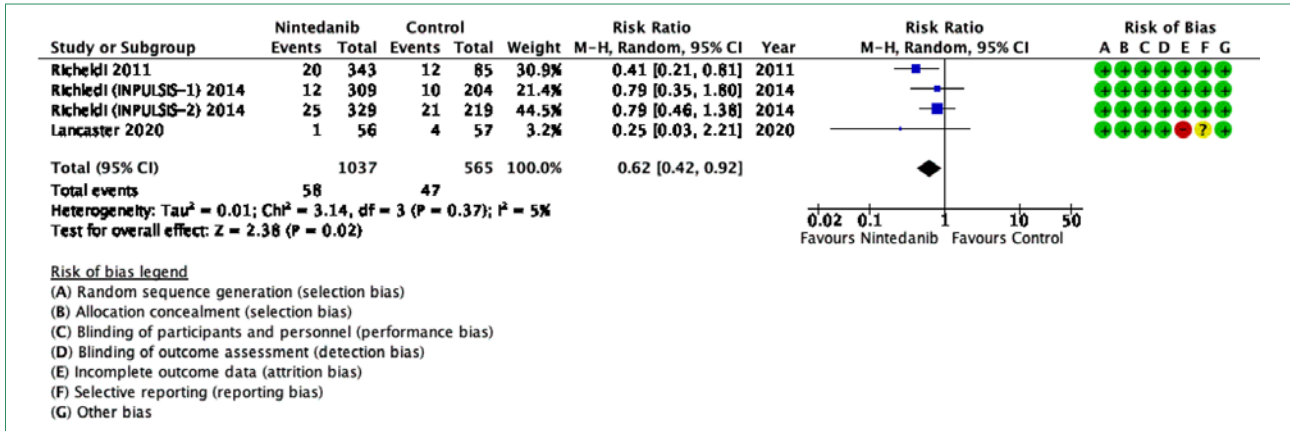
Author(s): 이종민

Date: 2023년 3월 7일

Question: Difference in the all-cause mortality

Setting: Randomized prospective studies

Bibliography: Richeldi et al. (2011) “Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis” N Engl J Med 2011;365:1079-87. Richeldi et al. (2014) “Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis” N Engl J Med 2014;370:2071-82. Lancaster et al. (2020) “Effects of Nintedanib on Quantitative Lung Fibrosis Score in Idiopathic Pulmonary Fibrosis” Open Respir Med J. 2020 Sep 22;14:22-31.



5. IPF 환자에서 Nintedanib 효과 분석

핵심질문 3.

임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자(P)에서 Nintedanib의 투약(I)이 대조군(C)에 비해 FVC 감소를 보호하는가(O)?

임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자(P)에서 Nintedanib의 투약(I)이 대조군(C)에 비해 사망률을 감소시키는가(O)?

- PICO 요소

Population: 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자

Intervention: Nintedanib

Comparators: 대조군

Outcomes: 1) FVC 감소
2) 사망률

Study design: 무작위배정비교임상시험(RCT)

- 권고문

• 권고사항

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, FVC 감소 보호를 위해 Nintedanib을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 권고방향: 찬성 8/8, 권고 강도: 강하게 7/8

- 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자에서, 사망률 감소를 위해 Nintedanib을 사용할 것을 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: 강하게 권고)

투표결과 권고방향: 찬성 8/8, 권고 강도: 강하게 5/8

• 근거 요약

사전 검색 및 최종 검색을 통해 2,800건의 문헌이 검색되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 2,377건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 126편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택 배제 기준을 적용하였으며, 3편의 문헌이 확인되었다. 그 중 1편(Richeldi et al., 2014)에서는 2가지의 무작위배정연구가 포함되어 최종적으로 총 4편의 무작위배정연구를 포함하였다.

2011년 Richeldi 등은 432명의 특발성 폐섬유화 환자에서 실험군 347명과 대조군 85명을 대상으로 시행한 TOMORROW 연구에서 실험군에서 각각 50 mg 하루 한 번, 50 mg 하루 두 번, 100 mg 하루 두 번, 150 mg 하루 두 번의 Nintedanib을 12개월 간 투여한 결과 Nintedanib을 150 mg 하루 두 번 투여한 군에서 대조군에 비해 약 130.8 mL (95% 신뢰구간 27.0-234.6 mL)의 FVC 보호 효과를 보여준다고 발표하였다¹³. 그 후 진행된 INPULSIS-1 및 INPULSIS-2 연구에서도 Nintedanib을 150 mg 하루 두 번 투여한 경우 대조군에 비해 통계적으로 유의한 FVC 보호 효과를 보여주었으며¹⁴, 2020년 발표된 Lancaster 등이 발표한 연구를 포함한 메타분석에서도 Nintedanib의 사용은 통계적으로 유의한 FVC 보호 효과를 가져오는 것으로 분석되었다⁵.

사망률의 경우 TOMORROW 연구에서는 Nintedanib의 사용이 통계적으로 유의한 전원인 사망률의 감소 효과를 보여주었으나¹³, 그 후 진행된 INPULSIS-1 및 INPULSIS-2 연구에서는 전원인 사망률의 감소 효과는 보여주지 못했다¹⁴. 2020년 Lancaster 등이 시행한 연구를 포함한 메타분석에서는 Nintedanib의 사용이 전원인 사망률의 유의한 감소 효과를 보여주는 것으로 분석되었다. 다만 2011년 시행된 TOMORROW 연구에서는 위에서 기술한 바와 같이 Nintedanib 치료 용량이 다른 여러 환자군이 포함되어 있으므로 이에 대한 해석은 주의가 필요하다. TOMORROW, INPULSIS-1 및 INPULSIS-2의 데이터를 통하여 치료 중 사망률(on-treatment mortality)에 대한 메타분석을 시행한 한 연구에서는 Nintedanib의 사용이 치료 중 사망률을 유의하게 감소시키는 결과를 보고하기도 하였으나¹⁵, 본 분석에서는 치료 중 사망률을 파악할 수 있는 자료가 부재하여 분석이 불가능하였다.

• 결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Nintedanib				
FVC decline		112.0 (79.6 to 144.3)		1602 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Overall mortality	83 per 1,000	56 per 1,000 (17.9 to 76.9)	RR 0.62 (0.42 to 0.92)	1602 (4 RCTs)	⊕⊕⊕ Moderate	

***The risk in the intervention group** (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; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

• 권고 고려사항

1) 근거수준

임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자를 대상으로 하는 nintedanib 치료의 핵심적 결과지표인 FVC 감소 보호와 전체사망률 발생에 대한 근거 연구는 4편, 문헌은 3편이었다. 포함된 모든 연구가 무작위 배정으로 잘 설계된 연구로서 FVC 감소 보호에 대해서는 근거수준은 높음으로 평가하였으나 사망률에 있어서는 Bias in Classification of interventions (약제 투여 기간이 일정하지 않으며 약물의 용량이 50 mg once daily부터 150 mg twice daily까지 다양)의 항목에서 등급을 낮추어 ‘moderate’로 평가하여 사망률에 대한 근거수준을 ‘중등도’로 평가하였다.

2) 이득과 위해

- 이득

Nintedanib은 섬유아세포, 혈관내피, 혈소판유래 성장인자 등 3가지 성장인자를 동시에 억제하는 타이로신 키나제 (tyrosine kinase) 수용체 차단제로써 IPF의 질병 진행을 늦추기 위한 목적으로 사용되었다. FVC 감소 보호의 측면에서 살펴보았을 때, 본 메타분석에서는 무작위 배정 52주 후 FVC 감소는 포함된 연구를 종합하였을 때 nintedanib 사용군에서 대조군에 비해 유의하게 낮은 것으로 나타났으며, 전체 사망률 또한 대조군과 비교하

였을 때 유의한 차이가 관찰되었다(Risk ratio 0.62 (0.42-0.92), P=0.02). 이를 바탕으로 nintedanib의 투여는 폐 기능감소를 보호하고, 전체사망률을 감소시키므로 투약을 권고할 수 있다.

- 위해

Nintedanib의 사용은 설사, 구역 및 구토, 복통, 식욕감소 및 간효소 상승 등이 있으며 이에 대해서는 부작용 편에서 따로 다루고 있다.

3) 환자의 가치와 선호도

IPF 환자에서 nintedanib 투여 시, 국내 현실을 감안하여 급여여부, 약물에 대한 관용도, 장단점과 부작용, 비용 등을 종합적으로 고려하여 전문의와 함께 상담하고 결정하는 것이 권고된다. Nintedanib 투약 이후에도 주기적인 관찰과 평가가 필요하며, 부작용이나 효과에 따라 약제 변경이 필요한 경우 환자와 상의하여 결정할 필요가 있다.

4) 자원(비용)

현재 국내에서는 2017년 2월부터 nintedanib을 IPF 환자에 처방할 수 있으나, 현재까지 급여 적용이 되지 않고 있다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2015년 개정된 미국흉부학회/유럽호흡기학회/일본호흡기학회/라틴아메리카흉부학회 공동 지침에서 nintedanib을 IPF 환자의 치료에 있어 조건부 사용 권고하였다⁵.

PICO KQ #4
Reviewer: 강지영, 박소영

- PICO 4. 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 IPF 환자(P)에서 항섬유제인 pirfenidone과 nintedanib 병용 투약이(I) 항섬유제 단독 요법(C)에 비해 안전성이 감소하는가(O)?

- PICO 요소

Population: IPF 환자

Intervention: 항섬유제인 pirfenidone 과 nintedanib 병용 요법

Comparators: 항섬유제 pirfenidone 혹은 nintedanib 단독 요법

Outcomes: 안전성- 부작용 발생 빈도

Study design: 무작위배정비교임상시험(RCT)

- 권고문

• 권고사항

- IPF에서 두 항섬유화제(nintedanib 과 pirfenidone)의 복합 요법이 단독 약제 투여 대비 안전성은 현 시점에서는 근거가 부족하여 특정한 권고 방향 및 강도를 결정할 수 없다(권고 보류)

• 근거 요약

사전 검색을 통해 2,800건의 문헌이 추출되었고, 중복을 제외한 2,377건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening)후 총 6편의 원문을 검토하였다. 사전에 정한 선택 배제 기준을 적용하여, 최종적으로는 2편의 무작위배정비교 임상 연구가 선택되었다.

당초 핵심 질문은 Pirfenidone과 Nintedanib의 병용 요법이 Pirfenidone 혹은 Nintedanib 단독 요법에 비해 효과 및 안전성에서 우월한지를 규명하고자 하였으나, 두 치료의 효과를 비교한 무작위배정임상연구는 없어 효과에 대한 메타분석은 시행하지 못했다. 또한 안전성을 비교하는 임상 연구 2편은 모두 Nintedanib 단독요법 대비 Pirfenidone과 Nintedanib 병용요법의 안전성을 보고한 연구로 이에 대한 메타분석만 실시하였다.

IPF 환자에서 Pirfenidone 혹은 Nintedanib 단독 요법과 비교하여 두 약제 병용 투여에 대한 효과, 즉 FVC 감소나 생존율 향상 관련 결과를 보고한 무작위대조연구는 없었고, 몇 가지 연구에서 병용 요법의 효과를 보고하였고, 내용은 아래와 같다.

Ikeda 등은 randomized, open-label selection design, phase II trial에서 Pirfenidone 투여 6개월 내

에 FVC가 5% 이상 감소한 환자를 대상으로 Nintedanib으로 변경(스위치군)하거나 혹은 Pirfenidone과 Nintedanib (병용투여군)으로 무작위 할당하여 primary endpoint인 첫 6개월간 FVC 5% 이상 감소 혹은 사망률을 조사하였다¹⁶. 총 7명(스위치군 4명, 병용 투여군 3명)이 등록되었고, 스위치군은 1년 이상 Nintedanib을 지속하였으나, 병용 투여군 중 2명은 심각한 부작용으로 6개월 이내에 Nintedanib을 중단하였다. 첫 6개월 동안 FVC의 상대적 감소 $\geq 5\%$ 의 발생률은 스위치군에서 50.0%, 병용투여군에서 66.7%였고, 관찰기간동안 사망자는 없었다. 이 연구는 병용투여군의 환자 모집이 어렵고 안전성 우려가 제기되어 조기 중단되었다. Vancheri 등은 open label, randomized trial에서 Nintedanib 단독 치료군과 비교하여 Pirfenidone과 Nintedanib 병용투여군의 안전성, 약동학 및 효과를 조사하였다¹⁷. 병용투여군이 Nintedanib 단독 치료군에 비해 12주간 FVC가 덜 감소했음을 관찰하였다(병용투여군 12주 FVC 3.6 ml 증가, 단독군 FVC 48 ml 감소; difference 51.6 ml; 95% confidence interval, 13.3-116.6). 그러나, 병용요법 효과를 분석하기에는 연구에 포함된 환자수가 충분하지 않고 기간도 짧았던 제한점이 있다. FVC $\geq 50\%$, DLCO $\geq 30\%$ 의 IPF 환자가 모집된 Flaherty의 single-arm, open-label 연구는 병합 요법의 primary outcome이 안전성이었고, 24주 이후 폐기능 검사 결과가 있는 환자의 자료를 기저치와 비교하였다¹⁸. 24주 후 FVC 평가 가능 환자가 72명, 24주 후 DLCO 평가 가능환자가 69명이었는데, FVC는 $0.8 \pm 0.6\%$, DLCO $1.4 \pm 0.8\%$ 가 감소하였다. 이 연구에서는 비교군이 없고, 연구에 포함된 환자수가 충분치 않았기 때문에 효과에 대한 평가는 어려웠다. 요약하면, 항섬유화제 단독 요법 대비 Nintedanib과 pirfenidone 병용 요법의 효과를 평가하기에는 환자수가 많지 않고 primary outcome으로 효과를 분석한 연구는 거의 없어 현 시점에서는 IPF에서 항섬유화제 병용 요법의 효과에 대한 결론을 도출하기는 어렵다.

IPF 환자에서 Pirfenidone 혹은 Nintedanib 단독 요법과 비교하여 두 약제 병용 투여의 안전성에 대해서는 문헌 추출을 통해 3개의 무작위배정 임상 연구가 포함되었는데, 이중 Ikeda의 연구는 앞서 언급한 대로 primary endpoint는 치료효과(6개월째 FVC $\geq 5\%$ 감소 비율 혹은 사망률) 조사였고, 안전성 보고가 있었지만 결과가 불분명하여 최종 메타분석에서 제외되었다¹⁶. Ogura 등은 randomised, double-blind, phase II, dose escalation trial로 nintedanib 혹은 placebo 투여 환자에 pirfenidone을 추가하여 투약 28일까지의 이상반응을 조사하여 안전성을 분석하였다¹⁹. Nintedanib 단독군에서 17명 중 9명의 환자에서, Nintedanib과 Pifenedone 병합치료 군에서는 21명 중 10명의 환자에서 이상반응이 발생하였으며 가장 흔한 부작용으로는 오심과 구토였다¹⁹. Vancheri 등의 연구는 open label, randomized trial로 Nintedanib 단독 치료군과 비교해서 Pirfenidone 과 Nintedanib 병용투여군에서 치료 12주까지의 안전성, 약동학, 효과를 분석하였다¹⁷. Nintedanib 단독군에서 51명 중 27명의 환자에서, Nintedanib 과 Pifenedone 병합치료 군에서는 53명 중 37명의 환자에서 이상반응이 발생하였으며 가장 흔한 부작용으로는 오심과 구토, 설사가 있었다. 상기 2개의 연구를 메타분석한 결과, IPF 환자에서 항섬유화제 병용 요법은 Nintedanib 단독 요법에 비해 이상반응의 발생 빈도가 증가하는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다(오즈비 1.57, 95% 신뢰구간: 0.80-3.09).

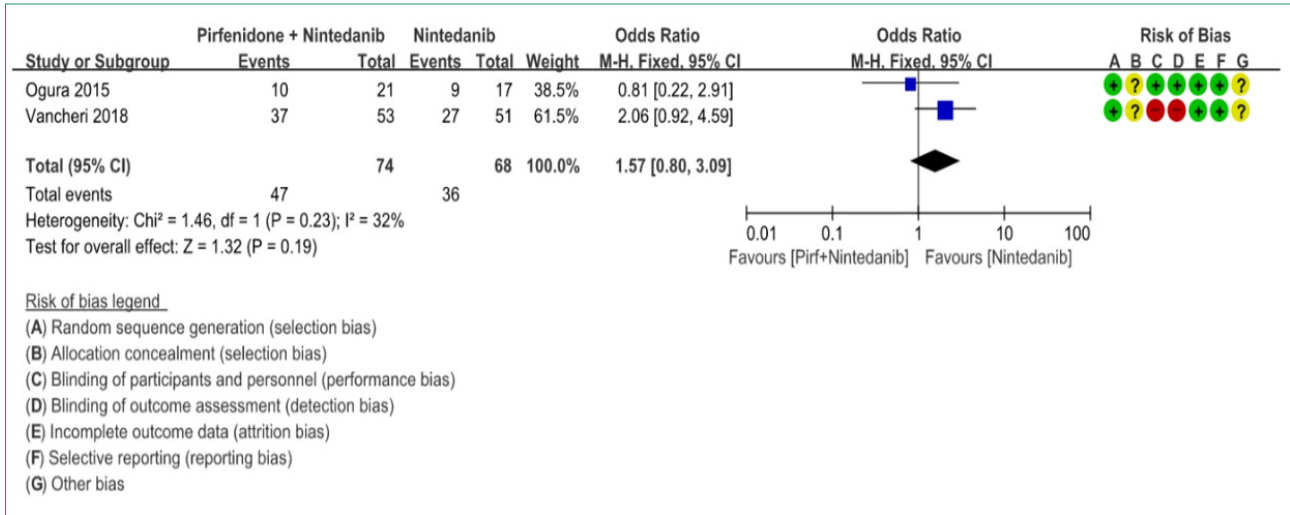


그림 1. IPF 환자에서 항섬유제인 pirfenidone과 nintedanib 병용 투약이 (I) 항섬유제 단독 요법(C)에 비해 안전성을 평가하기 위한 Forest plot.

• 결과요약표(GRADE Summary of Findings)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Nintedanib	Risk with Pirfenidone+Nintedanib				
Adverse events	529 per 1,000	638 per 1,000 (474 to 777)	OR 1.57 (0.80 to 3.09)	142 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}	

***The risk in the intervention group** (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; **OR:** odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. 비풀림 평가 관련 정보가 특히 가중치 높은 연구에서 불확실함 b. 두 연구 결과가 상이함 c. 표본수가 적고 신뢰구간이 1을 지남

• 권고 고려사항

1) 근거수준

IPF 환자를 대상으로 Nintedanib 단독 요법 대비 Nintedanib 및 Pirfenidone 병용 요법의 안전성을 비교한 무작위대조연구는 2편이었다. 하지만, 눈가림 및 연구의 안전성 판단 시기 및 약제 투여 기간 및 용량의 차이 등으로 비뚤림이 발생하고, 두 연구 결과의 상이성, 표본수가 적고 결과가 상이하게 도출되어 IPF 환자에서 항섬유제인 pirfenidone과 nintedanib 병용 투약이 (I) 항섬유제 단독 요법(C)에 비해 안전성을 평가에 대한 권고문은 보류하였다.

2) 이득과 위해

앞서 언급한 대로 비록 환자수는 많지 않지만 IPF 환자에서 두 약제의 병용 투여가 Nintedanib 단독 요법에 비해 FVC 감소 속도를 낮추는 효과가 있다는 선행 연구들이 있었다^{16,17}. 또한, 본 메타분석에서 IPF 환자에서 항섬유화제의 병합요법은 Nintedanib 단일 요법에 비해 부작용 발생 빈도가 다소 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의미하지는 않았으며 중증 부작용은 아니었다.

Nintedanib 및 Pirfenidone 병용 요법시 두약제의 상호 작용이 발생할 수 있다. 앞의 두가지 연구에서 병용 요법시 개별 약제의 농도를 측정하였고, Ogura 등의 연구¹⁹에서는 병용투여시 Nintedanib의 농도가 다소 감소하였으나, Vancheri 등¹⁷ 병용투여시 Nintedanib 농도는 차이가 없다고 보고하였다. 대부분의 IPF 환자들은 고령 및 동반 질환으로 다약제를 복용중인 경우가 많고 이러한 상황에서 두가지 항섬유화제 병합 요법은 더 많은 약제 사용이 발생할 수 있어 향후 관련 연구가 필요하다²⁰. 또한, 항섬유화제 병용 치료시 부작용 발생 빈도가 유의미하지는 않으나 상승하는 경향을 보였고, 포함된 환자수가 많지 않아 보고된 이상반응 이외의 환자에 따라 다른 부작용이 발생할 가능성도 있다. 따라서, 항섬유화제의 병합 요법은 단일 약제로 치료 효과가 불충분한 경우 환자의 개별적인 상황을 고려하여 신중하게 사용 여부를 결정할 수 있다.

3) 가치와 선호도

IPF에서 Nintedanib 혹은 Pirfenidone은 질환 진행을 지연시키고 생존율을 향상시키는 효과가 있어, 항섬유화제 사용은 필수적이다. 다만, 대부분의 IPF 환자가 호소하는 기침 혹은 호흡곤란, 피로 등 만성·난치성 증상들에 대한 효과는 저명하지 않고, pirfenidone의 기침 억제 효과에 대한 연구가 보고된 바 있지만²¹을 Van Manen MJG의 연구를 제외하고 관련 연구들도 많지 않은 실정이다. 하지만, 약제 부작용은 특히 병용 요법시 다소 증가하는 경향으로 이는 환자의 삶의 질에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 항섬유화제 병용 요법시 IPF 환자의 증상 개선 측면의 효과를 조사하고 증상 조절 효과가 입증된다면 환자 및 임상인들이 보다 더 적극적으로 병용 요법을 고려할 수 있을 것이다.

4) 자원(비용)

국내 의료보험에서는 PF 환자에서 항섬유제 중 pirfenidone만이 급여로 사용 가능하고, Nintedanib 은 의료보험에서 급여가 되지 않는 실정이다. 따라서, 현 시점에서는 Nintedanib 병용은 환자 측면에서 고가 약제의 장기간 비용 부담이 발생하여 환자 접근성은 낮을 것으로 판단된다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

IPF 환자에서 Pirfenidone 및 Nintedanib의 병용 요법에 대한 다른 국가의 권고 지침은 없는 상태이다. 2022년 개정된 미국흉부학회/유럽호흡기학회/일본호흡기학회/라틴아메리카 흉부학회 공동 지침에서 병용 요법에 대한 향후 연구가 필요함을 언급하였다²².



참고문헌

1. 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;171:1040-7.
2. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 2010;35:821-9.
3. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2011;365:1079-87.
4. 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;370:2071-82.
5. Lancaster L, Goldin J, Trampisch M, Kim GH, Ilowite J, Homik L, et al. Effects of Nintedanib on Quantitative Lung Fibrosis Score in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Open Respir Med J* 2020;14:22-31.
6. 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;183:788-824.
7. Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2021;160:1751-63.
8. Wu W, Qiu L, Wu J, Liu X, Zhang G. Efficacy and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2021;11:e050004.
9. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016;47:243-53.
10. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017;5:33-41.
11. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
12. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, 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.

13. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079-87.
14. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
15. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS((R)) trials. *Respir Med* 2016;113:74-9.
16. Ikeda S, Sekine A, Baba T, Kato T, Katano T, Tabata E, et al. Randomized phase II study of nintedanib with or without pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who experienced disease progression during prior pirfenidone administration. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e29232.
17. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:356-63.
18. Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, Nunes H, Sussman R, Valenzuela C, et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2018;52.
19. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1382-92.
20. Serra López-Matencio JM, Gómez M, Vicente-Rabaneda EF, González-Gay MA, Ancochea J, Castañeda S. Pharmacological Interactions of Nintedanib and Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Times of COVID-19 Pandemic. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14.
21. van Manen MJG, Birring SS, Vancheri C, Vindigni V, Renzoni E, Russell AM, et al. Effect of pirfenidone on cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;50.
22. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:e18-e47.

II. 결체조직질환 연관 간질성폐질환 (CTD-ILD)

- 1) PICO. RA-ILD환자에서 항섬유화제(nintedanib or pirfenidone)가 질병 진행을 늦출 수 있는가?

1. Antifibrotics for RA-ILD 문헌 검색식

- Pirfenidone

MEDLINE

1. exp Arthritis, Rheumatoid/ OR (Rheumatoid arthritis).tw,kw.151,916
2. exp Lung Diseases, Interstitial/ OR (interstitial lung disease or Interstitial Pneumonia* or Interstitial Pneumonitis or Diffuse Parenchymal Lung Disease or ILD).tw,kw. 90,354
3. 1 AND 2 2,847
4. exp Steroids/ OR Cyclophosphamide/ OR Mycophenolic Acid/ OR (Steroid* or Cyclophosphamide or Cytophosphane or Cyclophosphane or cytozan or Endoxan or Neosar or CYC or mycofenolate or mycophenolic acid or MMF).tw,kw. 1,096,167
5. Rituximab/ OR exp Biological Products/ OR Abatacept/ OR (rituximab or Mabthera or Rituxan or tocilizumab or atlizumab or Actemra or Roactemra or biologics or Biological Product* or Abatacept or Belatacept or Orencia or Nulojix).tw,kw. 704,953
6. (pirfenidone or Pyridone* or Esbriet or Deskar or Pirespa).mp 13,367

7. 3 AND 4 354
8. 3 AND 5 167
9. 3 AND 6 9

EMBASE

1. 'rheumatoid arthritis'/exp or (rheumatoid arthritis):ab,ti,kw 274,247
2. 'interstitial lung disease'/exp OR ('interstitial lung disease' or 'Interstitial Pneumonia*' or 'Interstitial Pneumonitis' or 'Diffuse Parenchymal Lung Disease' or ILD):ab,ti,kw 127,559
3. #1 AND #2 7,428
4. 'steroid'/exp OR 'cyclophosphamide'/exp OR 'mycophenolic acid'/exp OR (Steroid* or Cyclophosphamide or Cytophosphane or Cyclophosphane or cytoxan or Endoxan or Neosar or CYC or mycofenolate or mycophenolic acid or MMF):ab,ti,kw 2,003,924
5. 'rituximab'/exp OR 'biological product'/exp OR 'abatacept'/exp OR (rituximab or Mabthera or Rituxan or tocilizumab or atlizumab or Actemra or Roactemra or biologics or 'Biological Product*' or Abatacept or Belatacept or Orenicia or Nulojix):ab,ti,kw 1,024,531
6. (pirfenidone or Pyridone* or Esbriet or Deskar or Pirespa):ab,ti,kw 5,683
7. #3 AND #4 3,167
8. #3 AND #5 1,730
9. #3 AND #6 42
10. #7 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) 2,198
11. #8 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) 1,170
12. #10 AND ('case control study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de OR random*:ti,ab,tt OR placebo:ti,ab,tt OR (compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt) OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt) 1,289
13. #11 AND ('case control study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de OR random*:ti,ab,tt OR placebo:ti,ab,tt OR (compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt) OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt) 747

Cochrane

1. [mh "Arthritis, Rheumatoid"] or (rheumatoid arthritis):ab,ti,kw kw 18,428

2. [mh "Lung Diseases, Interstitial"] OR ('interstitial lung disease' or 'Interstitial Pneumonia*' or 'Interstitial Pneumonitis' or 'Diffuse Parenchymal Lung Disease' or ILD):ab,ti,kw 3,312
3. #1 AND #2 115
4. [mh "Steroids"] OR [mh "Cyclophosphamide"] OR [mh "Mycophenolic Acid"] OR (Steroid* or Cyclophosphamide or Cytophosphane or Cyclophosphane or cytoxan or Endoxan or Neosar or CYC or mycofenolate or mycophenolic acid or MMF):ab,ti,kw 107,965
5. [mh "Rituximab"] OR [mh "Biological Products"] OR [mh "Abatacept"] OR (rituximab or Mabthera or Rituxan or tocilizumab or atlizumab or Actemra or Roactemra or biologics or "Biological Product*" or Abatacept or Belatacept or Orenzia or Nulojix):ab,ti,kw 42,692
6. (pirfenidone or Pyridone* or Esbriet or Deskar or Pirespa):ab,ti,kw 1,322
7. #3 AND #4 22
8. #3 AND #5 25
9. #3 AND #6 12

KoreaMed

1. (("Arthritis, Rheumatoid"[MH]) AND ("Lung Diseases, Interstitial"[MH] or "Interstitial Pneumonia"[ALL] or "Interstitial Pneumonitis"[ALL] or "Diffuse Parenchymal Lung Disease"[ALL])) 27
2. (("Steroids"[MH]) OR ("Cyclophosphamide"[MH]) ("Mycophenolic Acid"[MH]) OR ("Steroid"[ALL] or "Cyclophosphamide"[ALL] or "Cytophosphane"[ALL] or "Cyclophosphane"[ALL] or "cytoxan"[ALL] or "Endoxan"[ALL] or "Neosar"[ALL] or "CYC"[ALL] or "mycofenolate"[ALL] or "mycophenolic acid"[ALL] or "MMF"[ALL])) 5,848
3. (("Rituximab"[MH]) OR ("Biological Products"[MH]) OR ("Abatacept"[MH]) OR ("rituximab"[ALL] or "Mabthera"[ALL] or "Rituxan"[ALL] or "tocilizumab"[ALL] or "atlizumab"[ALL] or "Actemra"[ALL] or "Roactemra"[ALL] or "biologics"[ALL] or "Biological Product"[ALL] or "Abatacept"[ALL] or "Belatacept"[ALL] or "Orenzia"[ALL] or "Nulojix"[ALL])) 693
4. (("pirfenidone"[ALL] or "Pyridone"[ALL] or "Esbriet"[ALL] or "Deskar"[ALL] or "Pirespa"[ALL])) 24
5. 1 AND 2 6
6. 1 AND 3 1
7. 1 AND 4 0

- Nintedanib

MEDLINE

1. exp Arthritis, Rheumatoid/ OR (Rheumatoid arthritis).tw,kw. 164,421
2. exp Lung Diseases, Interstitial/ OR (interstitial lung disease or Interstitial Pneumonia* or Interstitial Pneumonitis or Diffuse Parenchymal Lung Disease or ILD).tw,kw. 94,414
3. 1 AND 2 3,119
4. (nintedanib).tw,tw. 1,413
5. 3 AND 4 31

EMBASE

1. 'rheumatoid arthritis'/exp or (rheumatoid arthritis):ab,ti,kw 275,977
2. 'interstitial lung disease'/exp OR ('interstitial lung disease' or 'Interstitial Pneumonia*' or 'Interstitial Pneumonitis' or 'Diffuse Parenchymal Lung Disease' or ILD):ab,ti,kw 128,908
3. #1 AND #2 7,532
4. (nintedanib):ab,ti,kw 2,974
5. #3 AND #4

Cochrane

1. [mh "Arthritis, Rheumatoid"] or (rheumatoid arthritis):ab,ti,kw 18,541
2. [mh "Lung Diseases, Interstitial"] OR ('interstitial lung disease' or 'Interstitial Pneumonia*' or 'Interstitial Pneumonitis' or 'Diffuse Parenchymal Lung Disease' or ILD):ab,ti,kw 3,339
3. #1 AND #2 116
4. (nintedanib):ab,ti,kw 698
5. #3 AND #4 5

KoreaMed

1. (("Arthritis, Rheumatoid"[MH]) AND ("Lung Diseases, Interstitial"[MH] or "Interstitial Pneumonia"[ALL] or "Interstitial Pneumonitis"[ALL] or "Diffuse Parenchymal Lung Disease"[ALL])) 27
2. ("nintedanib"[ALL]) 10
3. 1 AND 2 0

MEDLINE 40

EMBASE 96

COCHRANE 17

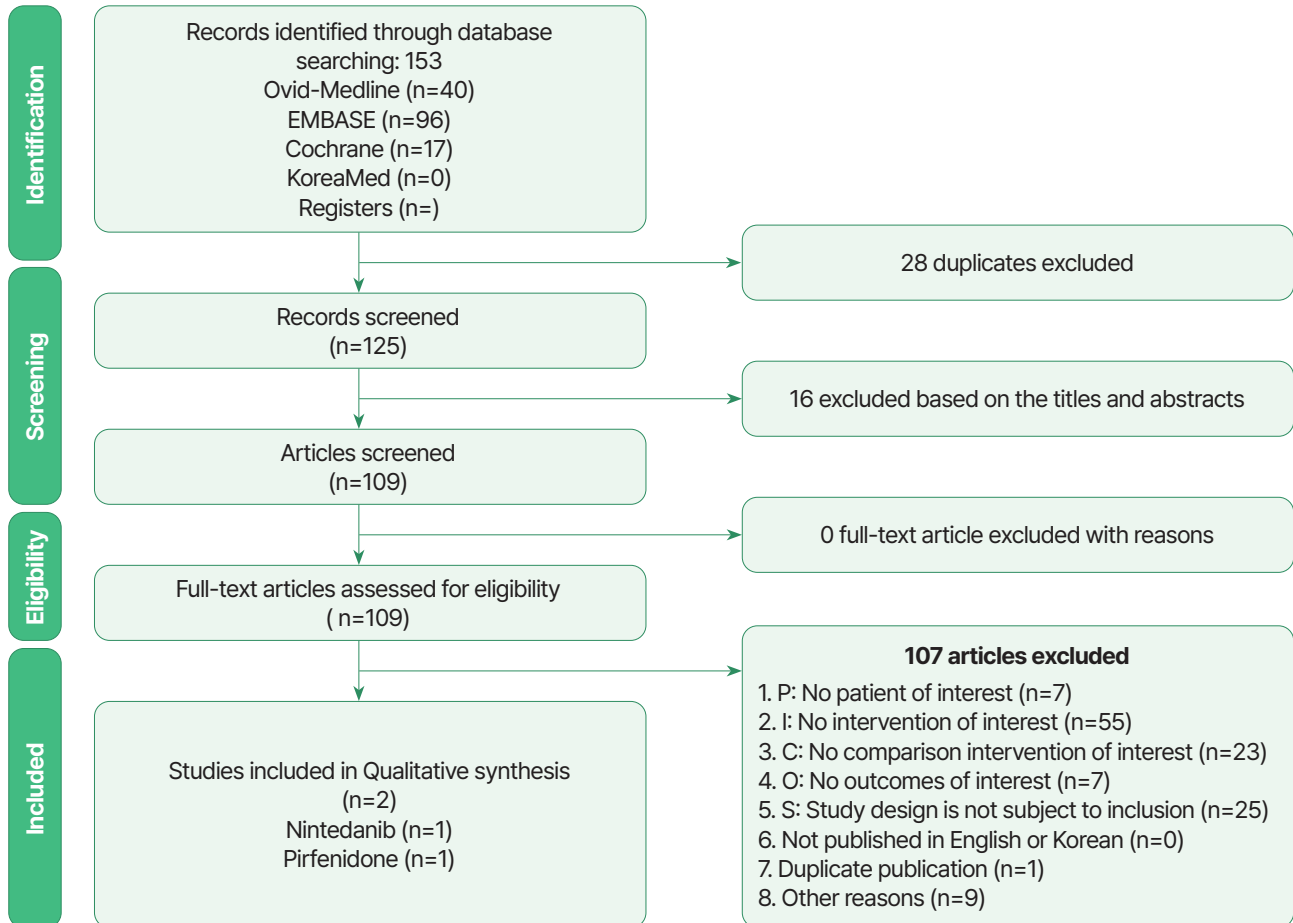
KOREAMED 0

전체 153

중복 28

최종 125

2. Antifibrotics for RA-ILD 문헌 검색 결과 도표



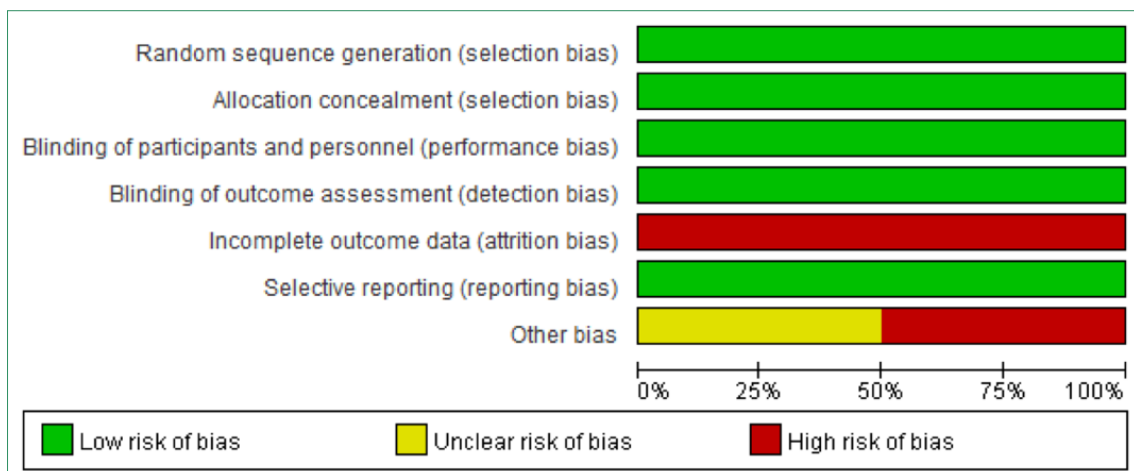
3. Antifibrotics for RA-ILD 근거표 및 Risk of bias

Title	Nintedanib in Patients With Autoimmune Disease-Related Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup Analysis of the INBUILD Trial	
Year	2022	
Author	Matteson EL, et al.	
Study design	Subgroup analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trial	
Partisipants	Nintedanib	Placebo
Total number	82	88
Age (mean±SD, years)	63.3±10.0	65.1±11.1
Time since diagnosis of ILD based on imaging (mean±SD, years)	4.6±4.4	4.0±3.9
Baseline FVC % pred (mean±SD, %)	69.6±15.1	72.1±14.6
Baseline DLco % pred (mean±SD, %)	44.9±13.4	50.8±16
Primary outcome		
Absolute change from baseline FVC % pred at week 52 (mean±SD, %)	-2.7±0.9	-6.0±0.8

Title	Safety, tolerability and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study	
Year	2022	
Author	Solomon JJ, et al.	
Study design	Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study	
Partisipants	Pirfenidone	Placebo
Total number	63	60
Age (mean (SD), years)	66.0 (61.0-74.0)	69.5 (63.5-74.5)
Baseline FVC % pred (mean (SD), %)	69.4 (14.8)	70.4 (14.2)
Baseline DLco % pred (mean±SD, %)	50.0 (12.6)	47.6 (12.8)
Primary outcome		
Decline in FVC % pred by 10% or more or death (n, (%))	7 (11%)	9 (15%)
Decline in FVC % pred, overall (mean (SD), %)	-1.02 (0.51)	-3.21 (0.52)
Decline in FVC % pred, UIP (mean (SD), %)	-0.20 (0.74)	-3.81 (0.70)

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
Matteson 2022	+	+	+	+	-	+	?
Solomon 2022	+	+	+	+	-	+	-



4. Antifibrotics for RA-ILD 메타분석

Analyst(s): 이재하

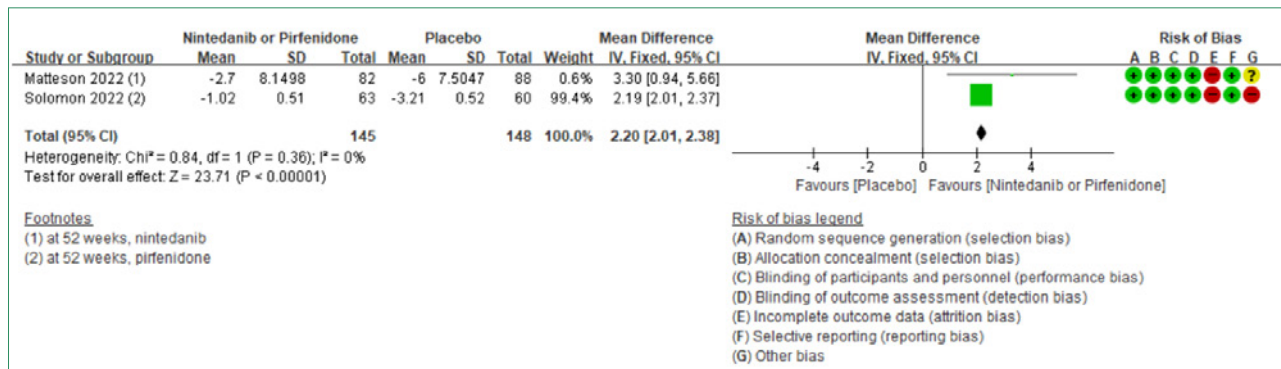
Date: 2023년 5월 10일

Question: Can antifibrotics slow down the progression of RA-ILD?

Setting: 2 randomized controlled studies

Bibliography: Matteson EL, Kelly C, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Seibold JR, Mittoo S, Dellaripa PF, Aringer M, Pope J, Distler O, James A, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Quaresma M, Flaherty KR; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Patients With Autoimmune Disease-Related Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup Analysis of the INBUILD Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jun;74(6):1039-1047.

Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, Hurwitz S, Maurer R, Gaspole I, Dellaripa PF, Goptu B, Vassallo R, Cox PG, Flaherty KR, Adamali HI, Gibbons MA, Troy L, Forrest IA, Lasky JA, Spencer LG, Golden J, Scholand MB, Chaudhuri N, Perrella MA, Lynch DA, Chambers DC, Kolb M, Spino C, Raghu G, Goldberg HJ, Rosas IO; TRAIL1 Network Investigators. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med.* 2023 Jan;11(1):87-96.



Bibliography: Nintedanib or Pirfenidone versus Placebo for RA-ILD. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nintedanib or Pirfenidone	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	145	148	-	MD 2.2 higher (2.01 higher to 2.38 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

a. Solomon 2022: only for patients with RA-ILD / Matteson 2022: Of the 663 patients in the INBUILD trial, 170 (25.6%) had autoimmune disease-related ILDs, of whom 89 had RA-ILD, 39 had SSc-ILD, 19 had MCTD-ILD, and 23 had other autoimmune disease-related ILDs.
 b. N = 145, 148

5. RA-ILD 환자에서의 Antifibrotics의 질병 진행 억제 효과 분석

PICO: 류마티스 관절염 연관 간질성폐질환 환자에서 항섬유화제(nintedanib or pirfenidone)가 질병 진행을 늦출 수 있는가?

결론: 전체 문헌 검색 중 류마티스 관절염 연관 간질성폐질환 환자에서 항섬유화제인 nintedanib과 pirfenidone이 질병 진행을 늦출 수 있는가에 관한 연구는 2개의 문헌에서 총 2개였다(1 nintedanib, 1 pirfenidone). 메타분석 결과에서 FVC % predicted 변화에 대한 mean difference가 유의한 차이(2.20, 95% CI, 2.01 to 2.38)를 보였다. 항섬유화제는 류마티스 관절염 연관 간질성폐질환 환자에서 질병 진행을 억제한다고 볼 수 있다.

- 2) PICO. 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 초기 치료로 Mycophenolate mofetil이 Cyclophosphamide보다 우월한가(우선 사용이 고려되는가)?

1) SSC-ILD MMF vs CYC문헌 검색식

MEDLINE

1. exp Scleroderma, Systemic/ OR Sclerosis/ OR (sclerosis or scleroderma).tw,kw. 161,131
2. exp Lung Diseases, Interstitial/ OR (interstitial lung disease or Interstitial Pneumonia* or Interstitial Pneumonitis or Diffuse Parenchymal Lung Disease or ILD).tw,kw. 90,292
3. 1 AND 2 3,324
4. Mycophenolic Acid/ or (mycofenolate or mycophenolic acid or MMF).tw,kw 11,571
5. Cyclophosphamide/ or (Cyclophosphamide or Cytophosphane or Cyclophosphane or cytoxan or Endoxan or Neosar or CYC).tw,kw. 73,067
6. 4 OR 5 93,566
7. 3 AND 6 354

EMBASE

1. 'scleroderma'/exp or 'sclerosis'/exp or (sclerosis or scleroderma):ab,ti,kw 313,522
2. 'interstitial lung disease'/exp OR ('interstitial lung disease' or 'Interstitial Pneumonia*' or 'Interstitial Pneumonitis' or 'Diffuse Parenchymal Lung Disease' or 'ILD'):ab,ti,kw 113,996
3. #1 AND #2 10,940
4. 'mycophenolic acid'/exp or (mycofenolate or 'mycophenolic acid' or MMF):ab,ti,kw 35,980

5. 'cyclophosphamide'/exp or (Cyclophosphamide or Cytophosphane or Cyclophosphane or cytoxan or Endoxan or Neosar or CYC):ab,ti,kw 258,317
6. #4 OR #5 288,115
7. #3 AND #6 2,051
8. #7 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) 1,290

Cochrane

1. [mh "Scleroderma, Systemic"] or [mh "Sclerosis"] or (sclerosis or scleroderma):ab,ti,kw 16,037
2. [mh "Lung Diseases, Interstitial"] OR ("interstitial lung disease" or "Interstitial Pneumonia*" or "Interstitial Pneumonitis" or "Diffuse Parenchymal Lung Disease" or "ILD"):ab,ti,kw 2,988
3. #1 AND #2 385
4. [mh "Mycophenolic Acid"] OR (mycofenolate or 'mycophenolic acid' or MMF):ab,ti,kw 3,764
5. [mh "Cyclophosphamide"] OR (Cyclophosphamide or Cytophosphane or Cyclophosphane or cytoxan or Endoxan or Neosar or CYC):ab,ti,kw 13,588
6. #3 AND #6 160

KoreaMed

1. (("scleroderma"[ALL] OR "Sclerosis"[ALL]) OR ("Interstitial Pneumonitis"[ALL] OR "Interstitial Pneumonia"[ALL] OR "Diffuse Parenchymal Lung Disease"[ALL])) 1,707
2. ("Mycophenolic Acid"[MH] OR "Cyclophosphamide"[MH] OR "mycofenolate"[ALL] or "mycophenolic acid"[ALL] or "MMF"[ALL] or "Cyclophosphamide"[ALL] or "Cytophosphane"[ALL] or "Cyclophosphane"[ALL] or "cytoxan"[ALL] or "Endoxan"[ALL] or "Neosar"[ALL] or "CYC"[ALL]) 1,107
3. 1 AND 2 32

MEDLINE 354

EMBASE 1290

COCHRANE 160

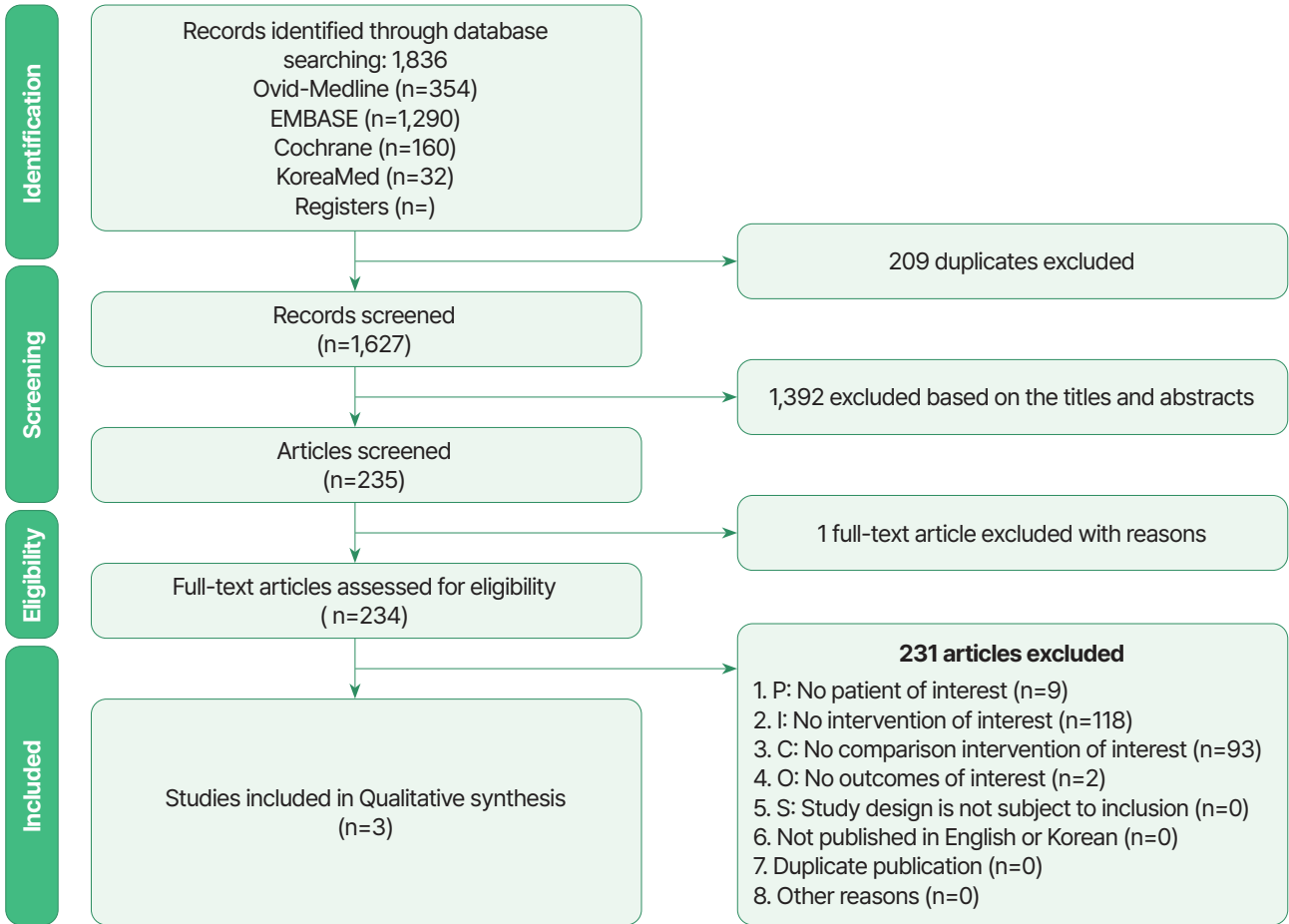
KOREAMED 32

전체 1836

중복 209

최종 1627

2) SSC-ILD MMF vs CYC 문헌 검색 결과 도표

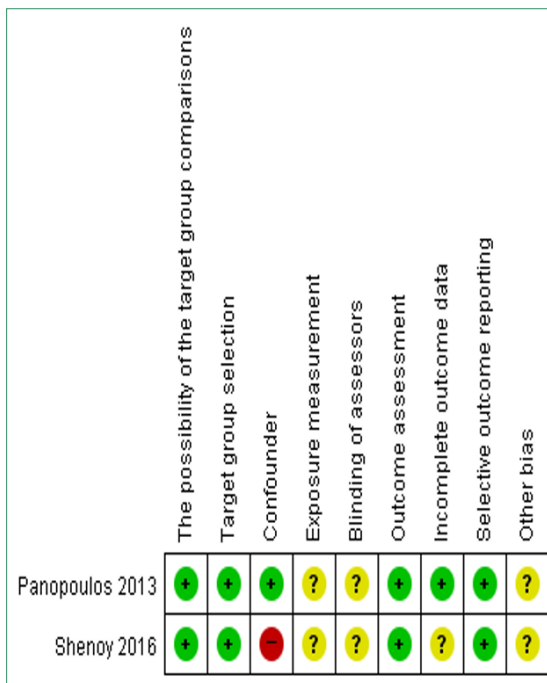
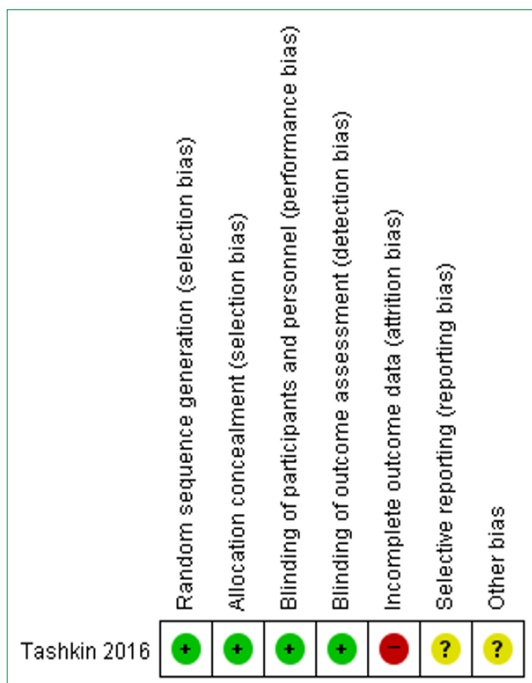


3) SSC-ILD MMF vs CYC 근거표 및 Risk of bias

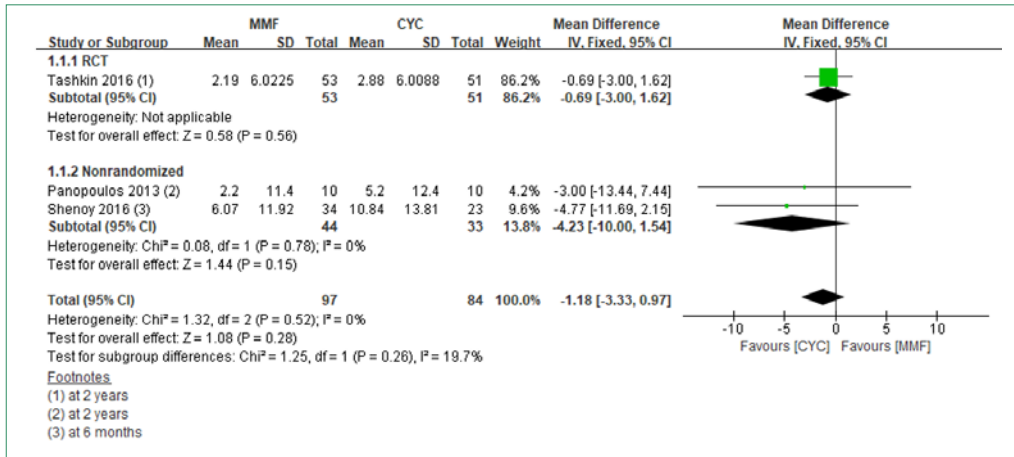
Study	Characteristics				Intervention and study duration		Outcome
	Study design	Year	Number of subjects; mean age of experiment group	Number of subjects; mean age of control group	Experimental group	control group	
Tashkin, 2016	randomized controlled trial	2009-2015	69; 52.6±9.7	73; 52.0±9.8	MMF 1500mg twice daily	oral CYC 2.0 mg/kg/day	FVC, DLco, TDI, mRSS, HRCT

Study	Characteristics				Intervention and study duration		Outcome
	Study design	Year	Number of subjects; mean age of experiment group	Number of subjects; mean age of control group	Experimental group	control group	
Panopoulos, 2013	nonrandomized study	2000-2009	10; 47.0±11.2	10; 47.6±12.2	MMF mean daily dose 1,500 mg treatment initiated	CYC mean daily dose 90 mg	FVC, TLC, DLco, HRCT
Shenoy, 2016	nonrandomized study	-	34; 45.24±13.87	23; 46.00±10.34	MMF initiated with 500 mg once a day and was increased to maximum tolerable dose or to a maximum dose of 3 g daily	CYC 600mg/m ² given as an intravenous (IV) infusion and was increased to 1.2 g as tolerated.	FVC

Risk of bias in studies



(C) Change in FVC % pred. - RCT and Nonrandomized studies



Bibliography: Mycophenolate versus Cyclophosphamide for ILD patients. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year]. Issue [Issue]

№ of studies	Study design	Certainty assessment					№ of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	mycophenolate mofetil	cyclophosphamide	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
FVC - RCT												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	53	51	-	MD 0.69 lower (3 lower to 1.62 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
FVC - Nonrandomized study												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	44	33	-	MD 4.23 lower (10 lower to 1.54 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

5) SSC-ILD환자에서 MMF vs CYC치료 효과 분석

PICO: 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 초기 치료로 Mycophenolate mofetil이 Cyclophosphamide 보다 우월한가(우선 사용이 고려되는가)?

결론: 전체 문헌 검색 중 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 초기 치료로 mycophenolate mofetil 과 cyclophosphamide의 효과를 전향적으로 분석한 연구는 3개의 문헌에서 총 3개였으며, 메타 분석의 결과 Randomized (mean difference, -0.69; 95% CI, -3.00 to 1.62), Non-randomized (mean difference, -4.23; 95% CI, -10.00 to 1.54) study 모두 MMF와 CYC가 FVC % predicted에 미치는 영향은 유의미한 차이가 없었다.

• 3) PICO. 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 초기 치료로 Biologics 사용을 고려할 수 있는가?

1) Biologics for an initial treatment in SSc-ILD 문헌 검색식

MEDLINE

1. exp Scleroderma, Systemic/ OR Sclerosis/ OR (sclerosis or scleroderma).tw,kw. 161,131
2. exp Lung Diseases, Interstitial/ OR (interstitial lung disease or Interstitial Pneumonia* or Interstitial Pneumonitis or Diffuse Parenchymal Lung Disease or ILD).tw,kw. 90,292
3. 1 AND 2 3,324
4. Rituximab/ OR exp Biological Products/ OR (biologics or Biological Product* or Rituximab or Mabthera or Rituxan or Tocilizumab or atlizumab or Actemra or Roactemra).tw,kw. 701,312
5. Cyclophosphamide/ or (Cyclophosphamide or Cytophosphane or Cyclophosphane or cytoxan or Endoxan or Neosar or CYC).tw,kw. 73,067
6. 3 AND 4 146

EMBASE

1. 'scleroderma'/exp or 'sclerosis'/exp or (sclerosis or scleroderma):ab,ti,kw 313,522
2. 'interstitial lung disease'/exp OR ('interstitial lung disease' or 'Interstitial Pneumonia*' or 'Interstitial Pneumonitis' or 'Diffuse Parenchymal Lung Disease' or 'ILD'):ab,ti,kw 113,996
3. #1 AND #2 10,940
4. 'rituximab'/exp OR 'biological product'/exp OR (biologics or 'Biological Product*' or Rituximab or Mabthera or Rituxan or Tocilizumab or atlizumab or Actemra or Roactemra):ab,ti,kw 1,017,308
5. #3 OR #4 1,172
6. #5 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) 731

Cochrane

1. [mh "Scleroderma, Systemic"] or [mh "Sclerosis"] or (sclerosis or scleroderma):ab,ti,kw 16,037
2. [mh "Lung Diseases, Interstitial"] OR ("interstitial lung disease" or "Interstitial Pneumonia*" or "Interstitial Pneumonitis" or "Diffuse Parenchymal Lung Disease" or "ILD"):ab,ti,kw 2,988
3. #1 AND #2 385
4. [mh "Rituximab"] OR [mh "Biological Product"] OR (biologics or "Biological Product*" or Rituximab or Mabthera or Rituxan or Tocilizumab or atlizumab or Actemra or Roactemra):ab,ti,kw 38,988
5. #3 AND #4 53

KoreaMed

1. ("scleroderma"[ALL] OR "Sclerosis"[ALL]) OR ("Interstitial Pneumonitis"[ALL] OR "Interstitial Pneumonia"[ALL] OR

"Diffuse Parenchymal Lung Disease"[ALL])) 1,895

2. ("Rituximab"[MH] OR "Biological Product"[ALL] OR "biologics"[ALL] or "Rituximab"[ALL] or "Mabthera"[ALL] or "Rituxan"[ALL] or "Tocilizumab"[ALL] or "atlizumab"[ALL] or "Actemra"[ALL] or "Roactemra"[ALL]) 681
3. 1 AND 2 9

MEDLINE 146

EMBASE 732

COCHRANE 53

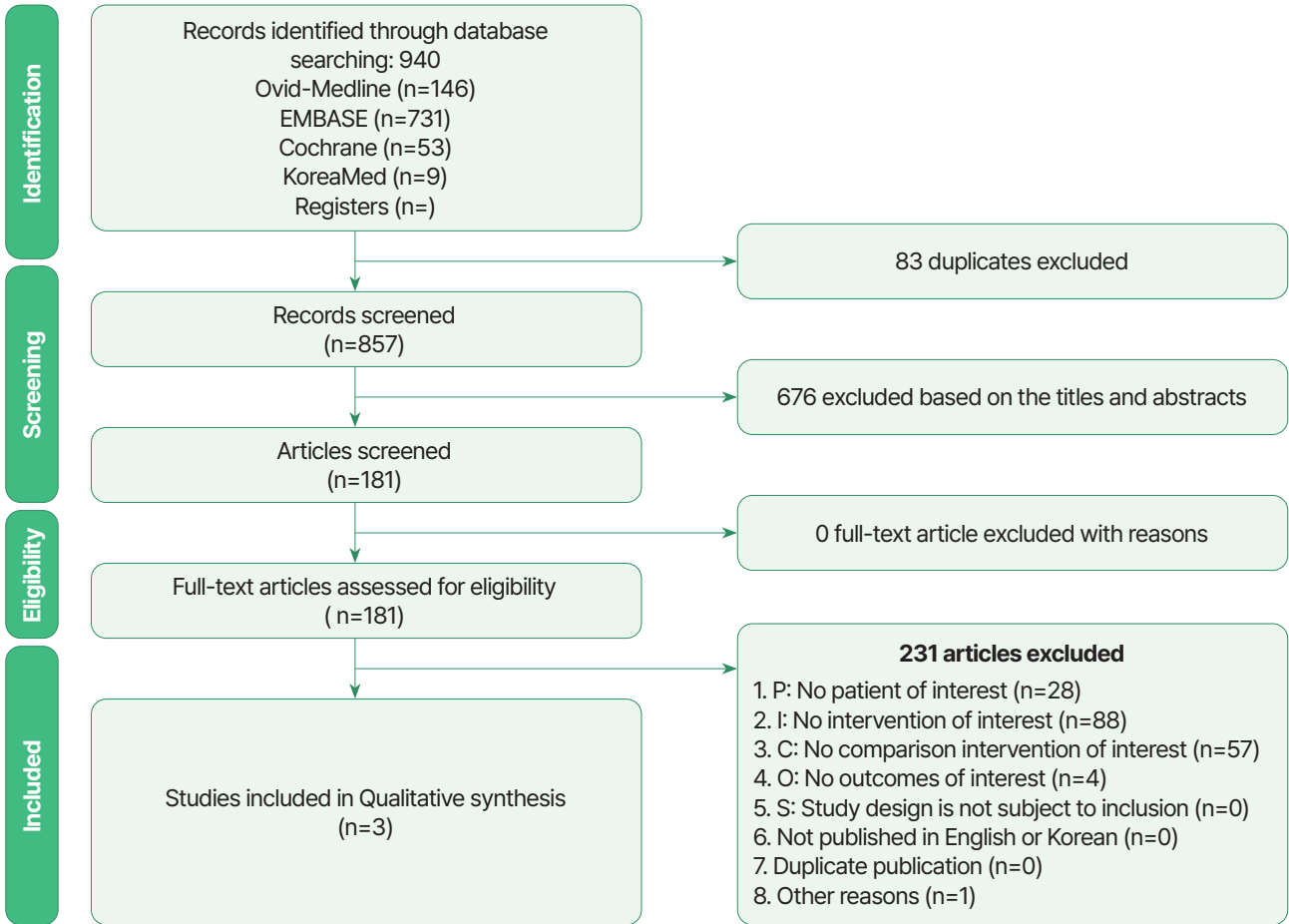
KOREAMED 9

전체 940

중복 83

최종 857

2) Biologics for an initial treatment in SSc-ILD 문헌 검색 결과 도표



3) SSc-ILD initial treatment with biologics 근거표 및 Risk of bias

Evidence data

Title	Effectiveness and safety of tocilizumab in patients with systemic sclerosis: a propensity score matched controlled observational study of the EUSTAR cohort.	
Year	2016	
Author	Khanna D, et al.	
Study design	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	
Participants	Tocilizumab	Conventional treatment
Total number	43	44
Age (mean (SD))	51 (11.7)	48 (12.9)
Disease duration (mean (SD), months)	17.6 (13.9)	19.5 (17.0)
Baseline mRSS (mean (SD))	26 (7.2)	26 (5.9)

Baseline FVC % pred (mean (SD), %)	80 (14)	82 (13)
Baseline DLco % pred (mean (SD), %)	73 (19)	74 (21)
Primary outcome		
Follow-up mRSS at 48weeks (mean (SD))	19.56 (10.08)	22.27 (8.05)
Least squares mean change of FVC % pred at 48weeks (95% CI)	-2.3 (-5.2 to -0.1)	-6.3. (-8.9 to -3.8)

Title	Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease	
Year	2021	
Author	Roofeh D, et al.	
Study design	Multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial	
Partisipants	Tocilizumab	Placebo
Total number	68	68
Age (mean (SD), years)	47.6 (12.5)	48.7 (13.3)
Disease duration (mean (SD), months)	23.0 (17.2)	22.6 (16.6)
Baseline mRSS (mean (SD))	20.7 (6.8)	20.9 (7.2)
Baseline FVC % pred (mean (SD), %)	77.7 (13.9)	81.5 (14.9)
Baseline DLco % pred (mean (SD), %)	68.7 (16.8)	72.1 (17.0)
Stratified analysis		
Patients with mild Quantitative ILD (QILD) (>5-10%, n)	13 at baseline 11 at 48 weeks	12 at baseline 11 at 48 weeks
Baseline FVC % pred in mild QILD (mean (SD), %)	85.4 (13.1)	
Primary outcome of mild QILD		
Change in FVC % pred at 48 weeks (mean (SD), %)	-4.1 (2.5)	-10 (2.6)

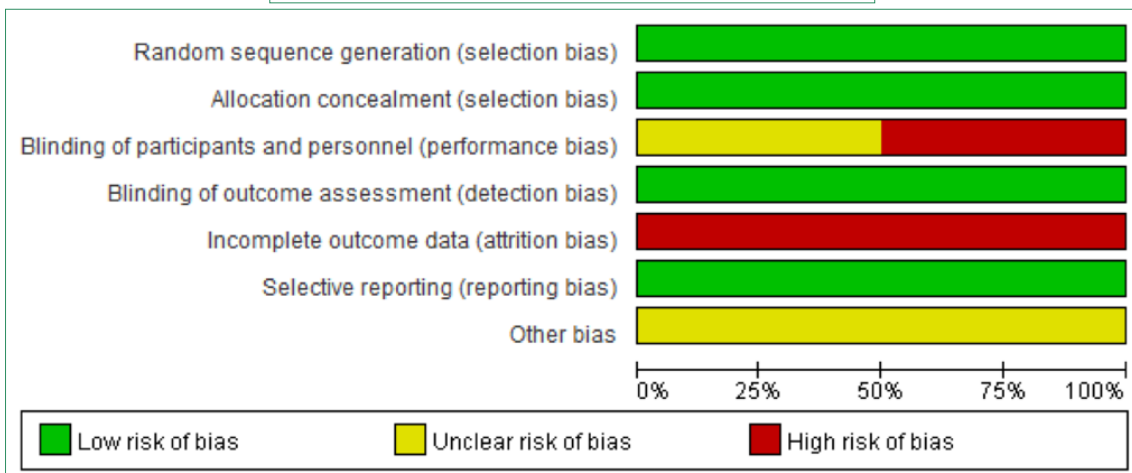
Title	Effectiveness and safety of tocilizumab in patients with systemic sclerosis: a propensity score matched controlled observational study of the EUSTAR cohort.	
Year	2022	
Author	Kuster S, et al.	
Study design	Multicenter, propensity score matched no-treatment controlled observational study	
Partisipants	Tocilizumab	Conventional treatment
Total number	93	93
Disease duration (mean±SD, years)	6.4±5.4	6.2±4.9
Baseline mRSS (median, IQR)	14.0(6.0, 22.2)	11.0(6.0, 21.0)
Baseline FVC % pred (mean±SD)	9.40±19.6	88.0±22.8
Baseline DLco % pred (mean±SD)	62.2±22.4	65.1
Primary outcome		
Follow-up mRSS (mean estimate, 95% CI)	11.2(9.1 to 13.3)	12.2 (9.7 to 14.6)

Follow-up FVC % pred (mean estimate, 95% CI)	88.7 (83.7 to 93.7)	87.2 (80.8 to 93.6)
---	---------------------	---------------------

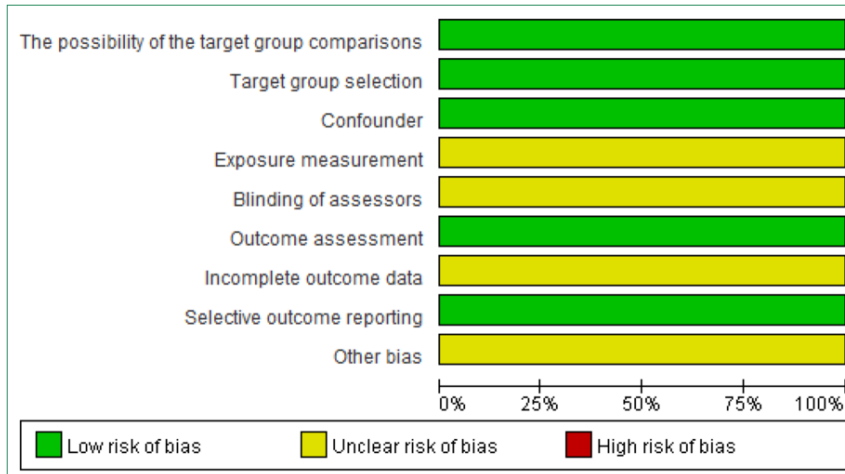
Risk of bias in studies

RCT

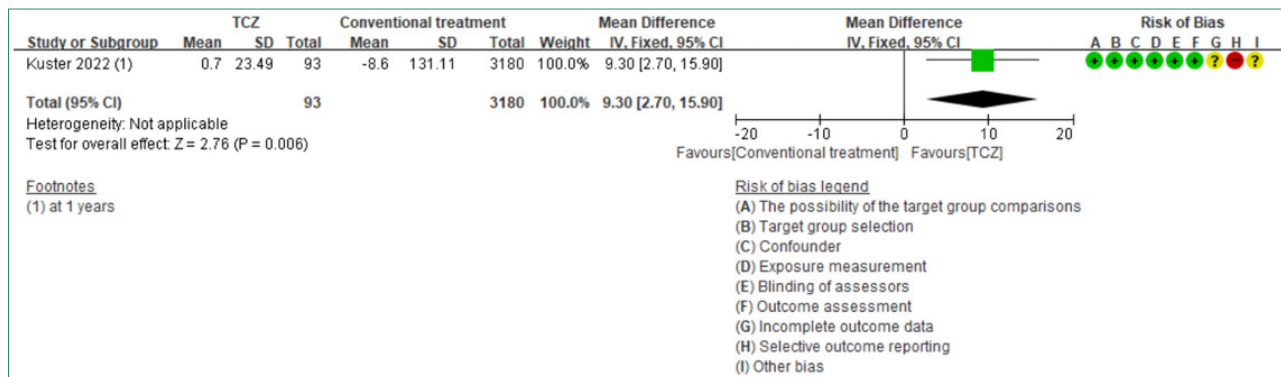
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Khanna 2016	+	+	-	+	-	+	?
Roofeh 2021	+	+	?	+	-	+	?



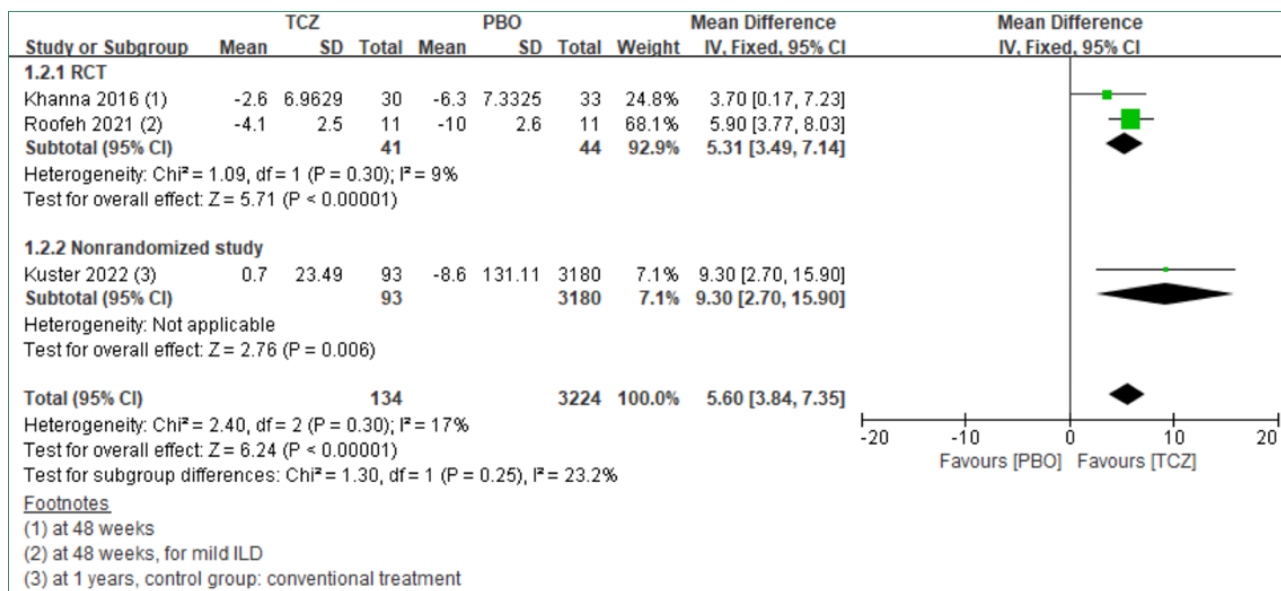
Non-randomized study



- Non-randomized



- RCT & Non-randomized



Bibliography: TCZ versus PBO for ILD. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue]

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TCZ	PBO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
FVC - RCT												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	41	44	-	MD 5.31 higher (3.49 higher to 7.14 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
FVC - Nonrandomized study												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	93	3180	-	MD 9.3 higher (2.7 higher to 15.9 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

CI: confidence interval, MD: mean difference

Explanations

a. N = 41, 44
b. N = 93

5) SSc-ILD 환자에서 초기 치료로 biologics의 효과 분석

PICO: 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 초기 치료로 Biologics 사용을 고려할 수 있는가?

결론: 전체 문헌 검색 중 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 초기 치료로 biologics, 특히 Tocilizumab (TCZ)을 사용하였을 때의 치료 효과에 관한 연구는 3개의 문헌에서 총 3개였고 1개의 Non-randomized study 와 2개의 RCT가 포함되었다. 메타분석 결과 Tocilizumab은 Conventional therapy 또는 Placebo에 비하여 FVC % predicted의 유의한 개선 효과를 보였다. (Mean difference 5.6 (95%CI 3.84 to 7.35)) 따라서 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 초기 치료로 Tocilizumab을 고려해볼 수 있다.

4. PICO. 초기 치료에 반응하지 않는 중등도-중증의 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 생물학적제제 요법을 고려할 수 있는가?

1) Biologics for refractory SSc-ILD 문헌 검색식

MEDLINE

1. exp Scleroderma, Systemic/ OR Sclerosis/ OR (sclerosis or scleroderma).tw,kw. 161,131
2. exp Lung Diseases, Interstitial/ OR (interstitial lung disease or Interstitial Pneumonia* or Interstitial Pneumonitis or Diffuse Parenchymal Lung Disease or ILD).tw,kw. 90,292
3. 1 AND 2 3,324
4. Rituximab/ OR exp Biological Products/ OR (biologics or Biological Product* or Rituximab or Mabthera or Rituxan or Tocilizumab or atlizumab or Actemra or Roactemra).tw,kw. 701,312
5. Cyclophosphamide/ or (Cyclophosphamide or Cytophosphane or Cyclophosphane or cytoxan or Endoxan or Neosar or CYC).tw,kw. 73,067
6. 3 AND 4 146

EMBASE

1. 'scleroderma'/exp or 'sclerosis'/exp or (sclerosis or scleroderma):ab,ti,kw 313,522
2. 'interstitial lung disease'/exp OR ('interstitial lung disease' or 'Interstitial Pneumonia*' or 'Interstitial Pneumonitis' or 'Diffuse Parenchymal Lung Disease' or 'ILD'):ab,ti,kw 113,996
3. #1 AND #2 10,940
4. 'rituximab'/exp OR 'biological product'/exp OR (biologics or 'Biological Product*' or Rituximab or Mabthera or Rituxan or Tocilizumab or atlizumab or Actemra or Roactemra):ab,ti,kw 1,017,308
5. #3 OR #4 1,172

6. #5 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) 731

Cochrane

1. [mh "Scleroderma, Systemic"] or [mh "Sclerosis"] or (sclerosis or scleroderma):ab,ti,kw 16,037
2. [mh "Lung Diseases, Interstitial"] OR ("interstitial lung disease" or "Interstitial Pneumonia*" or "Interstitial Pneumonitis" or "Diffuse Parenchymal Lung Disease" or "ILD"):ab,ti,kw 2,988
3. #1 AND #2 385
4. [mh "Rituximab"] OR [mh "Biological Product"] OR (biologics or "Biological Product*" or Rituximab or Mabthera or Rituxan or Tocilizumab or atlizumab or Actemra or Roactemra):ab,ti,kw 38,988
5. #3 AND #4 53

KoreaMed

1. (("scleroderma"[ALL] OR "Sclerosis"[ALL]) OR ("Interstitial Pneumonitis"[ALL] OR "Interstitial Pneumonia"[ALL] OR "Diffuse Parenchymal Lung Disease"[ALL])) 1,895
2. ("Rituximab"[MH] OR "Biological Product"[ALL] OR "biologics"[ALL] or "Rituximab"[ALL] or "Mabthera"[ALL] or "Rituxan"[ALL] or "Tocilizumab"[ALL] or "atlizumab"[ALL] or "Actemra"[ALL] or "Roactemra"[ALL]) 681
3. 1 AND 2 9

MEDLINE 146

EMBASE 732

COCHRANE 53

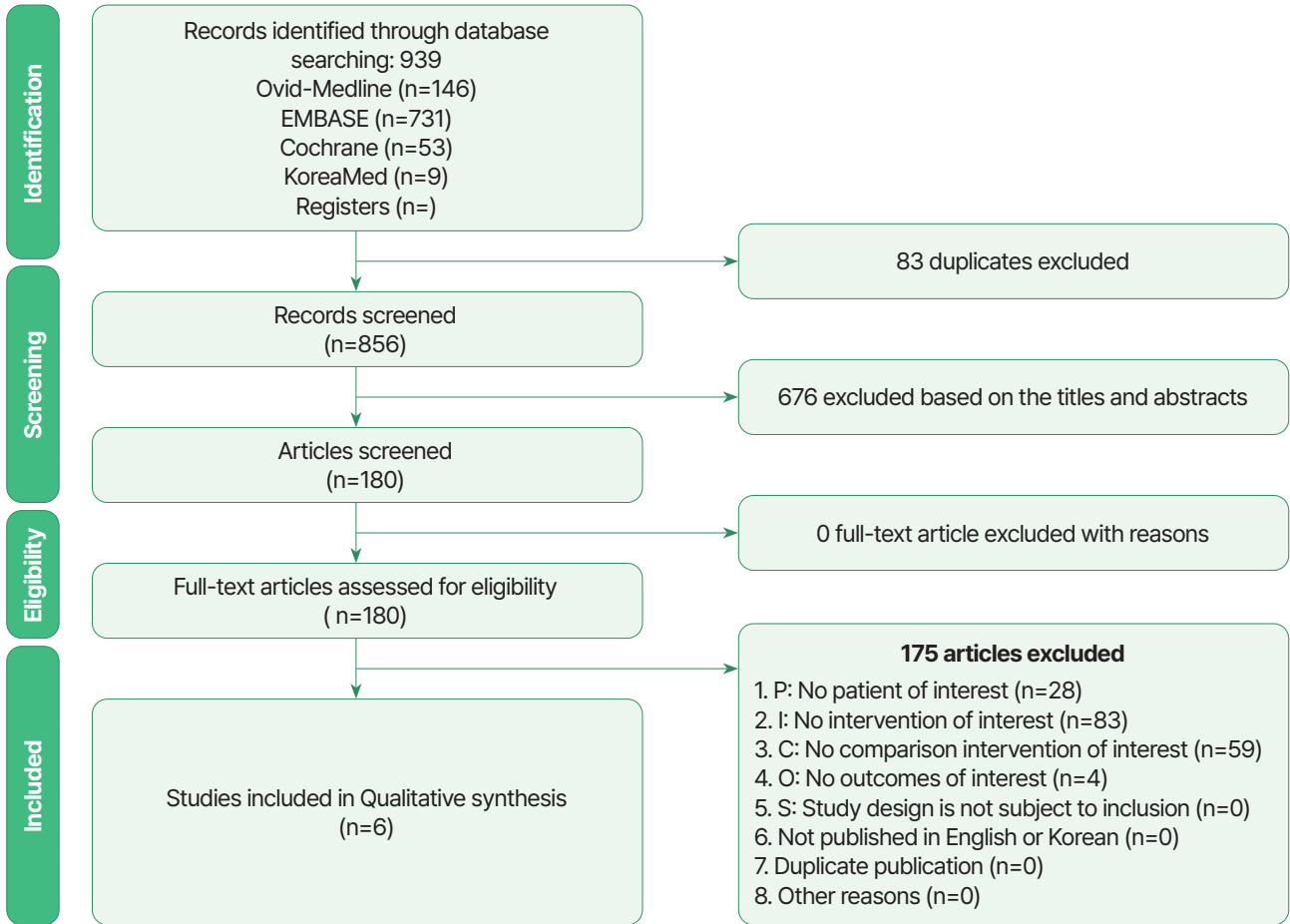
KOREAMED 9

전체 940

중복 83

최종 857

2) Biologics for refractory SSc-ILD 문헌 검색 결과 도표



3) Biologics for refractory SSc-ILD 근거표 및 Risk of bias

Title	Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study	
Year	2010	
Author	Daoussis D, et al.	
Study design	Open-label, proof-of-principle, randomized, controlled study	
Participants	Rituximab	Continue on previous treatments
Total number	8	6
Age (median (range), years)	53 (41-66.5)	56 (47.7-68.5)
Disease duration (mean±SD, years)	6.87±4.88	8.33±5.6
Baseline mRSS (mean±SD)	13.5±6.84	11.5±2.16
Baseline FVC % pred (mean±SD, %)	68.13±19.69	86.0±19.57
Baseline DLco % pred (mean±SD, %)	52.25±20.71	65.33±21.43
HRCT score (mean±SD)	13.1±4.5	16.4±6.4
Primary outcome		
Follow-up mRSS (mean±SD))	8.37±6.45 (p=0.0003)	9.66±3.38 (p=0.16)
Follow-up FVC % pred (mean±SD, %)	75.63±19.73 (p=0.0018)	81.67±20.69 (p=0.23)

Title	Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial	
Year	2018	
Author	Sircar G, et al.	
Study design	Prospective, randomized, open-label, parallel group trial	
Participants	Rituximab	Cyclophosphamide
Total number	30	30
Age (mean (SD), years)	34.67 (8.13)	36.50 (9.73)
Disease duration (mean (SD), months)	21.57 (8.49)	23.0 (10.14)
Baseline mRSS (mean (SD))	21.77 (9.86)	23.83 (9.28)
Baseline FVC % pred (mean (SD), %)	61.30 (11.28)	59.24 (12.96)
Baseline 6MWD (mean±SD, meters)	359.63 (65.95)	335.9 (89.3)
Primary outcome		
Follow-up mRSS (mean estimate, 95% CI)	12.10 (10.14)	18.33 (7.69)
Follow-up FVC % pred (mean (SD), %)	67.52 (13.59)	58.06 (11.23)

Title	Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group	
Year	2015	
Author	Jordan S, et al.	
Study design	Multicenter, post hoc nested case control, observational study	
Participants	Rituximab	Conventional treatment
Total number	25	25
Age (mean±SEM, years)	45.0±2.4	50.0±3.0
Disease duration (median(range), years)	5 (3-7)	5 (3-7)
Follow-up duration (median (range), months)	6 (5-9)	7 (4-9)
Baseline mRSS (mean±SD)	26.6±1.4	25.0±1.2
Baseline FVC % pred (mean±SD, %)	60.6±2.4	60.9±2.8
DMARDs treatment (%)	20/24 (83.3)	16/22 (72.7)
Primary outcome		
Follow-up mRSS (mean estimate, 95% CI)	20.3±1.8 (p=0.0001)	23.0±1.5 (p=0.1)
Percental change of mRSS (mean±SD, %)	-24.0±5.2	-7.7±4.3
Follow-up FVC % pred (mean±SD, %)	61.3±4.1 (p=0.5)	56.1±4.0 (p=0.02)
Absolute change of FVC % pred (mean±SD, %)	0.8±2.2	-4.8±1.7

Title	A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	
Year	2017	
Author	Daoussis D, et al.	
Study design	Multicenter, open-label, comparative study	
Participants	Rituximab	Conventional treatment
Total number	33	18
Age(mean±SD years)	54.3±14.33	52.11±16.10
Disease duration (mean (range), years)	5.73 (1-28)	2.56 (1-10)
Disease subtype		
Diffuse (%)	30/33 (90.9)	14/18 (77.8)
Limited (%)	3/33 (9.1)	4/18 (22.2)
Baseline mRSS (mean±SD)	14.72±10.52	17.78±9.48
Baseline FVC % pred (mean±SD, %)	80.60±21.21	77.72±18.29
Baseline DLco % pred (mean±SD, %)	59.22±18.17	64.24±25.56
Primary outcome		
Follow-up mRSS at 1-4yrs (mean±SD)	8.83±7.83 (p<0.01)	15.78±9.89 (p=0.064)
	5.93±5.15 (p<0.01)	13.72±9.67 (p=0.03)
	4.53±5.29 (p<0.01)	15.53±9.53 (p=0.041)
	5.37±8.34 (p<0.01)	13.64±8.56 (p=0.023)
Follow-up FVC % pred at 1yrs (mean±SD, %)	83.02±19.05	77.18±19.25

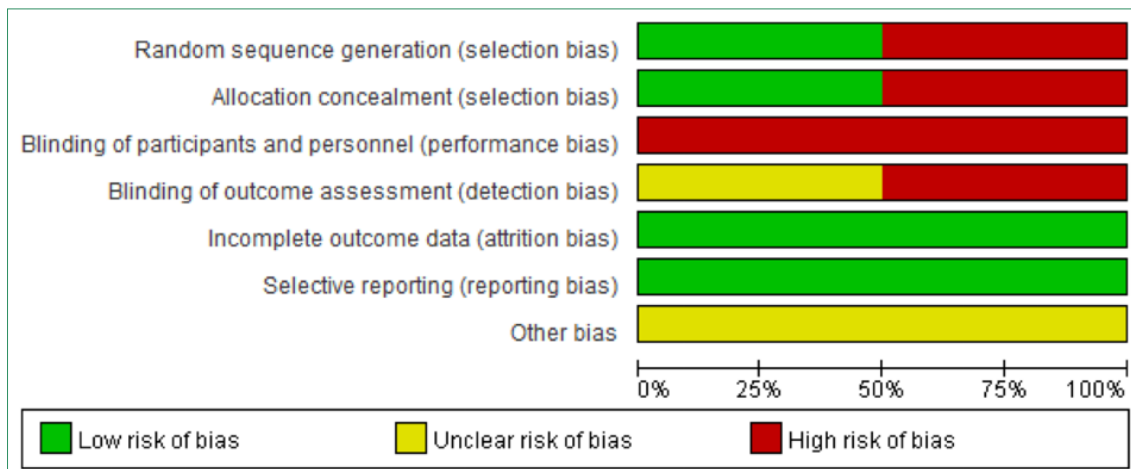
Title	Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	
Year	2019	
Author	Ebata S, et al.	
Study design	Retrospective, observational study	
Partisipants	Rituximab	Cyclophosphamide
Total number	9	30
Age (mean±SD, years)	42.5±18.2	51.5±9.1
Disease duration (mean±SD, years)	8.1±5.9	7.8±3.2
Baseline FVC % pred (mean±SD, %)	69.0±13.9	73.4±14.6
Baseline DLco % pred (mean±SD, %)	44.8±15.3	64.8±15.8
KL-6 (mean±SD, U/mL)	1315±575	1399±883
Primary outcome		
Absolute FVC % pred improvement at 3months (mean±SD)	3.9±2.1	2.4±1.1
Reduction rate of KL-6 (U/mL) at 3months	17.1%	-27.4%

Title	Comparison of the effectiveness of cyclophosphamide and rituximab treatment in patients with systemic sclerosis-related interstitial lung diseases: a retrospective, observational cohort study	
Year	2021	
Author	Yilmaz D D, et al.	
Study design	Retrospective, observational study	
Partisipants	Rituximab	Cyclophosphamide
Total number	9	30
Age (mean±SD, years)	52.5±12.6	49.0±11.8
Limited/Diffuse disease	14/13	25/10
Disease duration (mean±SD, months)	179±138	133±113
Time from the first respiratory symptom to treatment (mean±SD, months)	133±120	56±52
Baseline mRSS (mean±SD)	9.8±6.4	7.5±6.9
Baseline FVC % pred (mean±SD, %)	67.0±14.6	70.0±18.3
Baseline DLco % pred (mean±SD, %)	44.4±12.8	49.8±15.3
Baseline 6MWD (mean±SD, meters)	370±96	389±90
Primary outcome		
Follow-up FVC % pred at 6months (mean±SD, %)	68.7±16.7 (p>0.05)	71.8±19.0 (p>0.05)
Follow-up DLco % pred at 6months (mean±SD, %)	51.8±17.4 (p>0.05)	49.9±17.9 (p>0.05)

Risk of bias in studies

RCT

	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
Daoussis 2010	-	-	-	-	+	+	?
Sircar 2018	+	+	-	?	+	+	?



Non-randomized studies

	The possibility of the target group comparisons	Target group selection	Confounder	Exposure measurement	Blinding of assessors	Outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other bias
Daoussis 2017	+	+	-	+	+	+	+	+	?
Ebata 2019	+	+	-	+	?	+	+	+	?
Jordan 2015	+	+	-	+	+	+	+	+	?
Yilmaz 2021	+	+	-	+	?	+	+	+	?



4) Biologics for refractory SSc-ILD 메타분석

Analyst(s): 이재하

Date: 2023년 5월 10일

Question: Can biologics be used for refractory SSc-ILD patients?

Setting: 2 Randomized controlled study, 4 non-randomized study

Bibliography: Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, Karampetsou M, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):271-80.

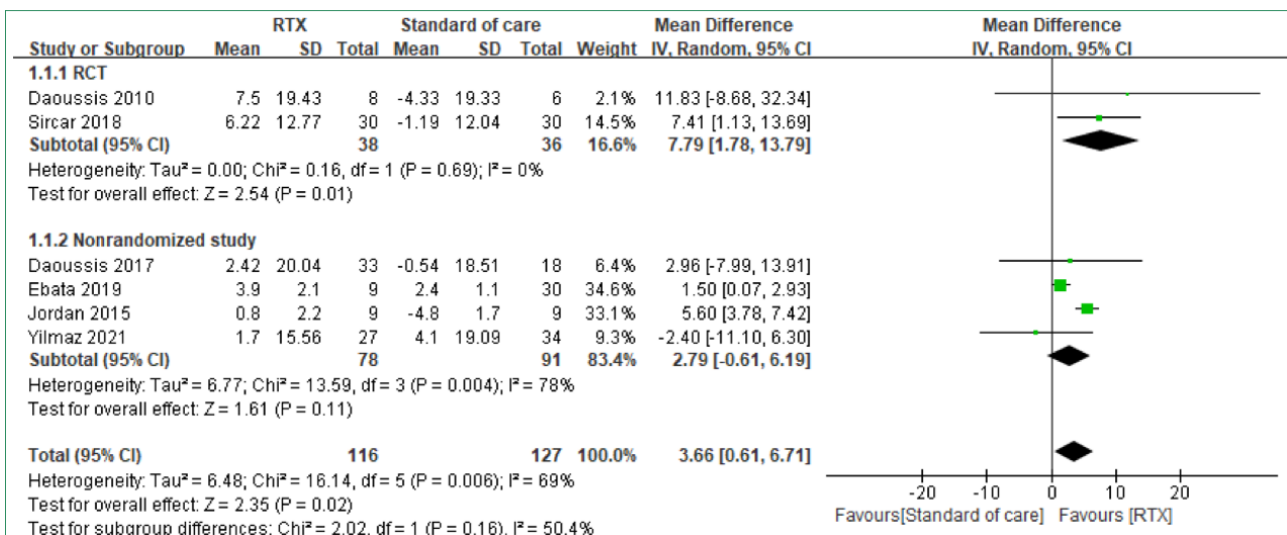
Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1;57(12):2106-2113.

Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, Georgiou P, Andonopoulos AP, Drosos AA, Sakkas L, Liossis SN. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Apr;46(5):625-631.

Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Miura S, Takahashi T, Sumida H, Asano Y, Sato S. Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Dermatol*. 2019 Nov;46(11):1006-1013.

Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, Distler O; EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1188-94.

Yilmaz DD, Borekci S, Musellim B. Comparison of the effectiveness of cyclophosphamide and rituximab treatment in patients with systemic sclerosis-related interstitial lung diseases: a retrospective, observational cohort study. *Clin Rheumatol*. 2021 Oct;40(10):4071-4079.



Bibliography: RTX versus Standard treatment for ILD. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year]. Issue [Issue]

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RTX	Conventional treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
FVC - RCT												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	38	36	-	MD 7.79 higher (1.78 higher to 13.79 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
FVC - Nonrandomized study												
4	observational studies	not serious	serious ^c	serious ^d	serious ^e	none	78	91	-	MD 2.79 higher (0.61 lower to 6.19 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

CI: confidence interval, MD: mean difference

Explanations

- a. Daoussis 2010. Four patients in the RTX group and two in the control group were on MMF therapy during study enrolment. Three patients in the RTX group and one in the control group had received CYC in the past but were off that therapy for at least 3 years prior to study enrolment.
- b. N = 74
- c. I² = 78
- d. Daoussis 2017. All patients in the control group received conventional treatment, which consisted of azathioprine (n=2), methotrexate (n=6), and mycophenolate (n=10, dosage 2 g/d) / Jordan 2015. RTX-treated patients were matched with control patients from the EUSTAR database not treated with RTX
- e. N = 169

5) Refractory SSc-ILD 환자에서의 Biologics의 효과 분석

PICO: 초기 치료에 반응하지 않는 중등도-중증의 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 생물학적제제 요법을 고려할 수 있는가?

결론: 전체 문헌 검색 중 초기 치료에 반응하지 않는 중등도-중증의 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 생물학적제제 중 Rituximab (RTX)의 치료 효과에 관한 연구는 6개의 문헌에서 총 6개였다. 2개의 Randomized controlled study와 4개의 Non-randomized study가 포함되었다. 메타분석 결과에서는 FVC % predicted 값의 mean difference가 유의한 차이(3.66, 95% CI, 0.51 to 6.19)를 보였다. 따라서 초기 치료에 반응하지 않는 중등도-중증의 전신경화증 연관 간질성폐질환 환자에서 Rituximab의 투여를 고려해볼 수 있었다.

III. 과민성폐렴 (HP)

1) 핵심질문 1: 과민성폐렴이 의심되는 간질성폐질환 환자에서 기관지폐포 세척액 검사가 필요한가?

2020년 출판된 메타분석 이후 시점으로 MEDLINE, EMBASE, Cochrane, KoreaMed 를 이용하여 새롭게 출판된 문헌 914개를 확인하였다. 이후 2명의 리뷰어가 독립적으로 문헌을 평가하여 최종 8개의 논문을 기존 문헌에 추가하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다(그림 1). 기관지폐포세척액검사를 시행한 경우와 시행하지 않은 경우를 비교한 무작위배정시험은 없이 환자-대조군 연구로만 이루어졌고 논문의 질 평가는 Newcastle-Ottawa scale 및 Quadas-2 도구를 변형하여 시행하였다.

기존 논문과 마찬가지로, 과민성폐렴의 기관지폐포세척액검사 결과를 특발성폐섬유증과 유육종증과 비교하였고 과민성폐렴은 ATS/JRS/ALAT 가이드라인을 기초로 비섬유성/섬유성으로 구분하였고, 기존 문헌 고찰 시 섬유화 여부가 기술되지 않은 경우는 비특이성 과민성폐렴으로 분류하였다.

- 특발성 폐섬유증(IPF)과 비교

새롭게 검색된 문헌을 보면, 섬유성 과민성폐렴이 1개, 비특이성 과민성폐렴이 4개였고, 비섬유성 과민성폐렴에 대한 적합한 문헌은 없었다. 따라서 비섬유성 과민성폐렴에 대한 분석은 기존의 결과와 동일하다. 메타 분석은 전체 문헌을 포함하여 시행한 후 outlier를 제외하고 다시 시행하였다. 그 결과, 과민성폐렴은 특발성 폐섬유증과 비교하여 기관지폐포세척액 검사의 림프구 비율이 평균 28.5% (95% 신뢰구간; 24.26-32.86%) 높았다. 또한 하위집단 분석 결과(sub-group analysis), 비섬유성 과민성폐렴은 특발성 폐섬유증과 비교하여 기관지폐포세척액 검사의 림프구 비율이 평균 31.8% (95% 신뢰구간; 23.34-40.26%) 높았고, 섬유성 과민성폐렴은 평균 19.7% (95% 신뢰구간; 11.63-27.91%) 높았으며, 비특이성 과민성폐렴 역시 평균 32.3% (95% 신뢰구간; 26.04-

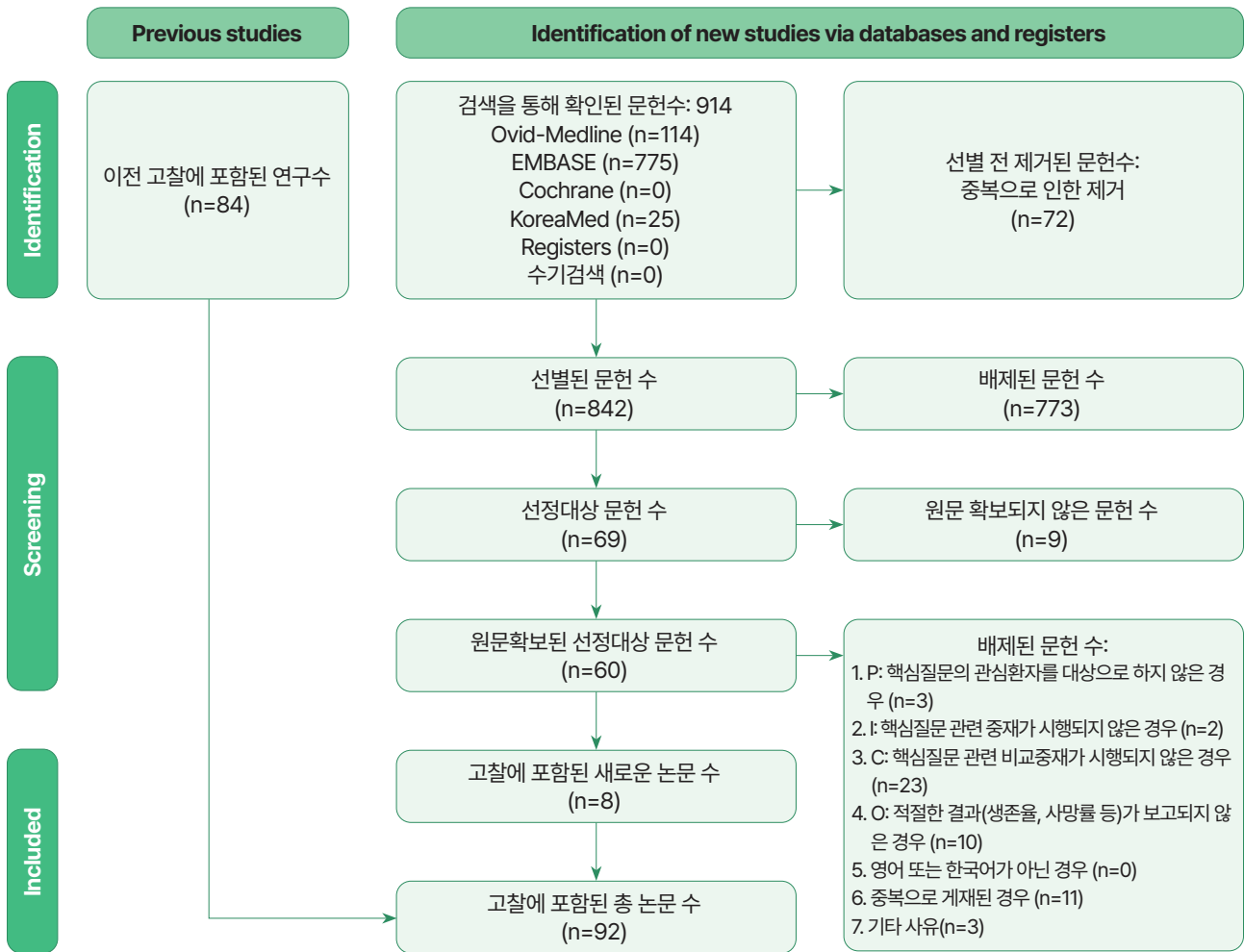


그림 1. 핵심질문1의 문헌검색흐름도

38.55%) 로 높아 기존 연구와 유사한 결과를 보여주었다(그림 3).

- 유육종증(sarcoidosis)과 비교

섬유성 과민성폐렴이 1개, 비특이성 과민성폐렴 4개의 문헌이 새롭게 추가되었고 비섬유성 과민성폐렴에 대한 적합한 문헌은 없었다. 따라서 비섬유성 과민성폐렴에 대한 분석은 기존의 결과와 동일하다. 메타 분석은 전체 문헌을 포함하여 시행한 후 outlier를 제외하고 다시 시행하였다. 결과, 과민성폐렴은 유육종증과 비교하여 기관지폐포세척액 검사의 림프구 비율이 평균 17.0% (95% 신뢰구간; 14.91-19.23%) 높았다. 또한 하위집단 분석 결과(sub-group analysis), 비섬유성 과민성폐렴은 유육종증과 비교하여 기관지폐포세척액 검사의 림프구 비율이 평균 20.5% (95% 신뢰구간; 15.21-25.83%) 높았고, 섬유성 과민성폐렴은 평균 10.0% (95% 신뢰구간; 3.11-17.03%) 높았으며, 비특이성 과민성폐렴 역시 평균 17.6% (95% 신뢰구간; 15.02-30.37%) 로 높아 기존 연구와 유사한 결과를 보여주었다(그림 5).

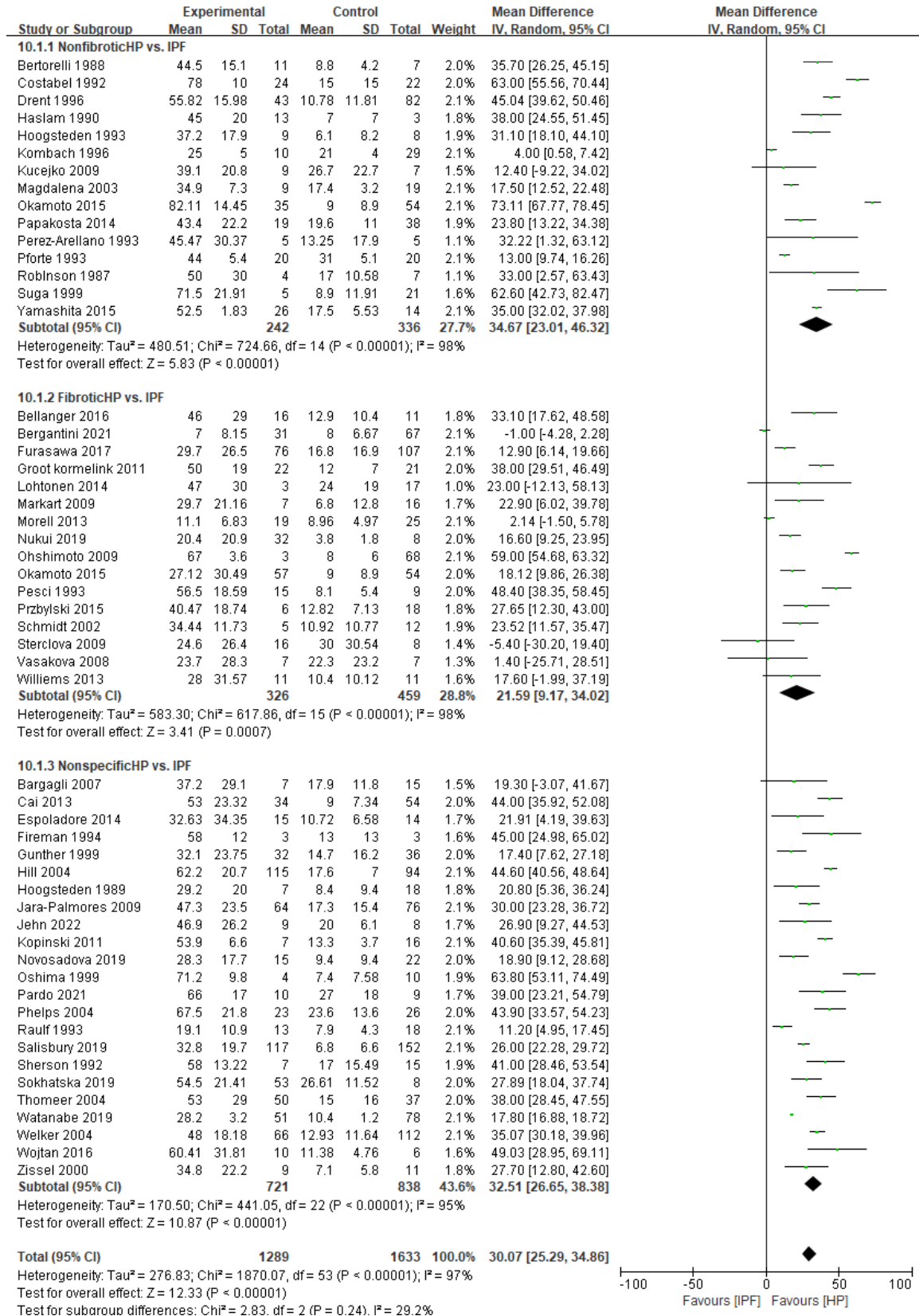


그림 2. 과민성폐렴과 특발성폐렴유증(IPF)의 기관지폐포세척액의 평균 림프구 분율(outlier 제거 전)

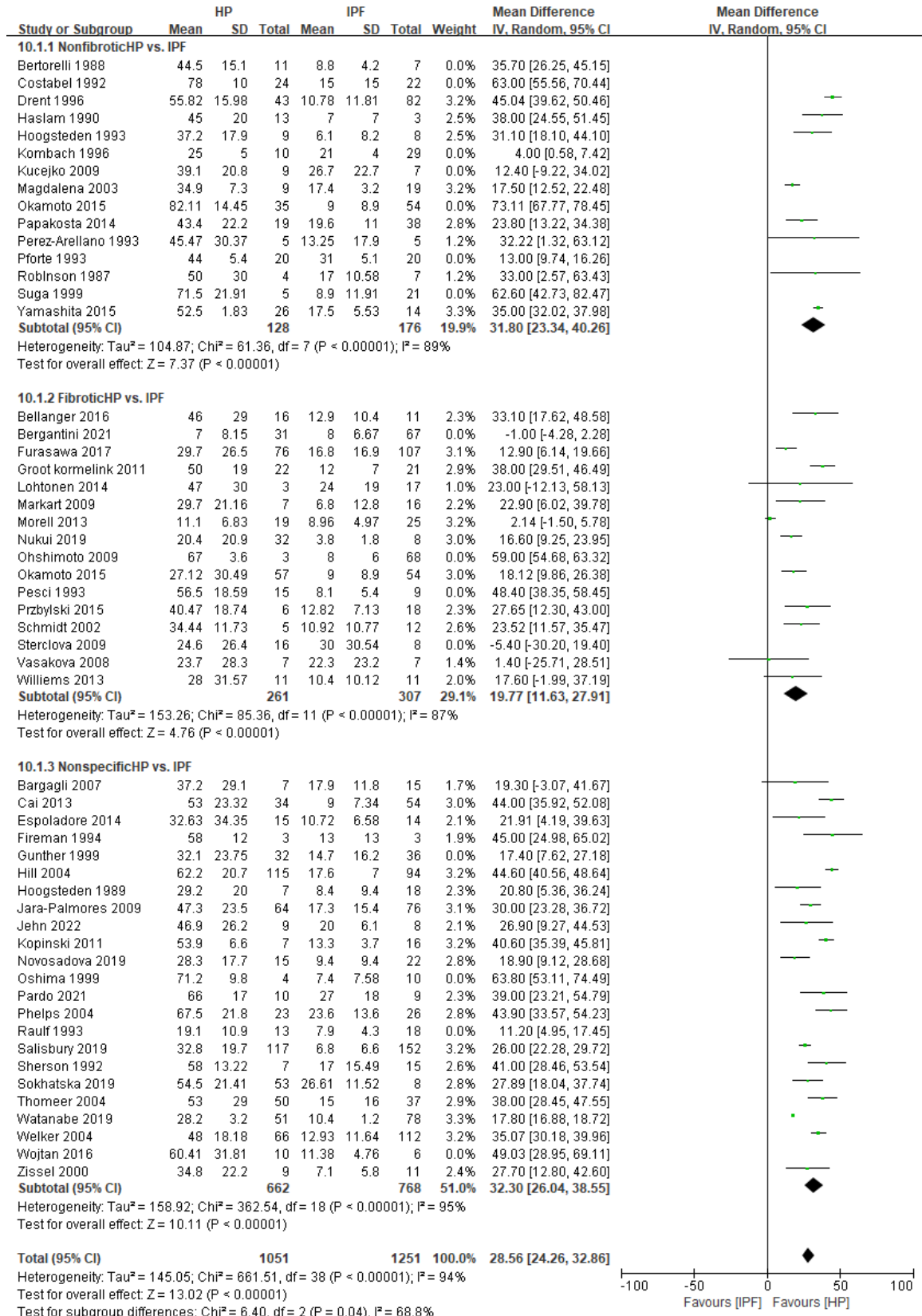


그림 3. 과민성폐렴과 특발성폐섬유증(IPF)의 기관지폐포세척액의 평균 림프구 분율(outlier 제거 후)

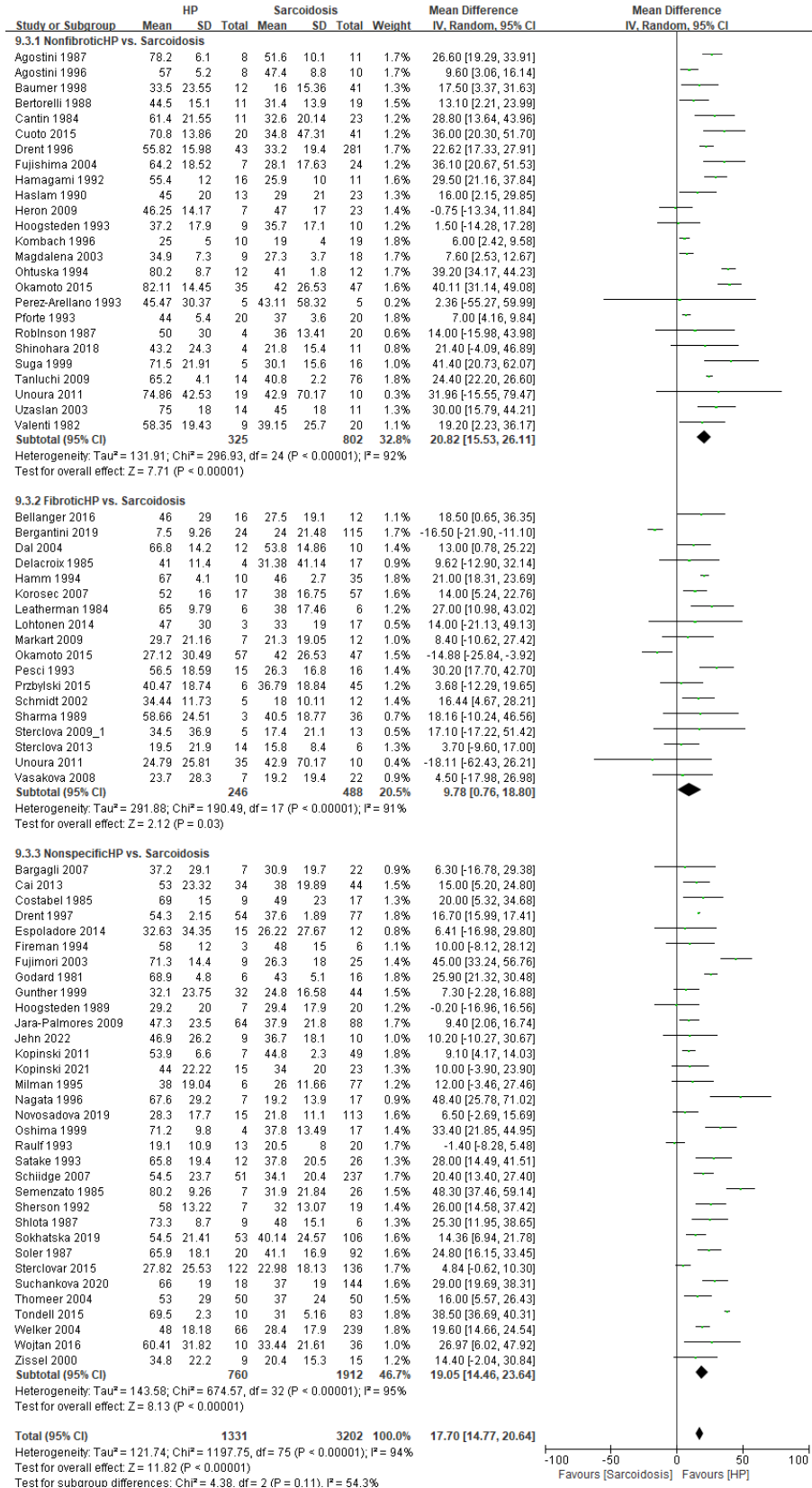


그림 4. 과민성폐렴과 유육종증(sarcoidosis)의 기관지폐포세척액의 평균 림프구 분율(outlier 제거 전)

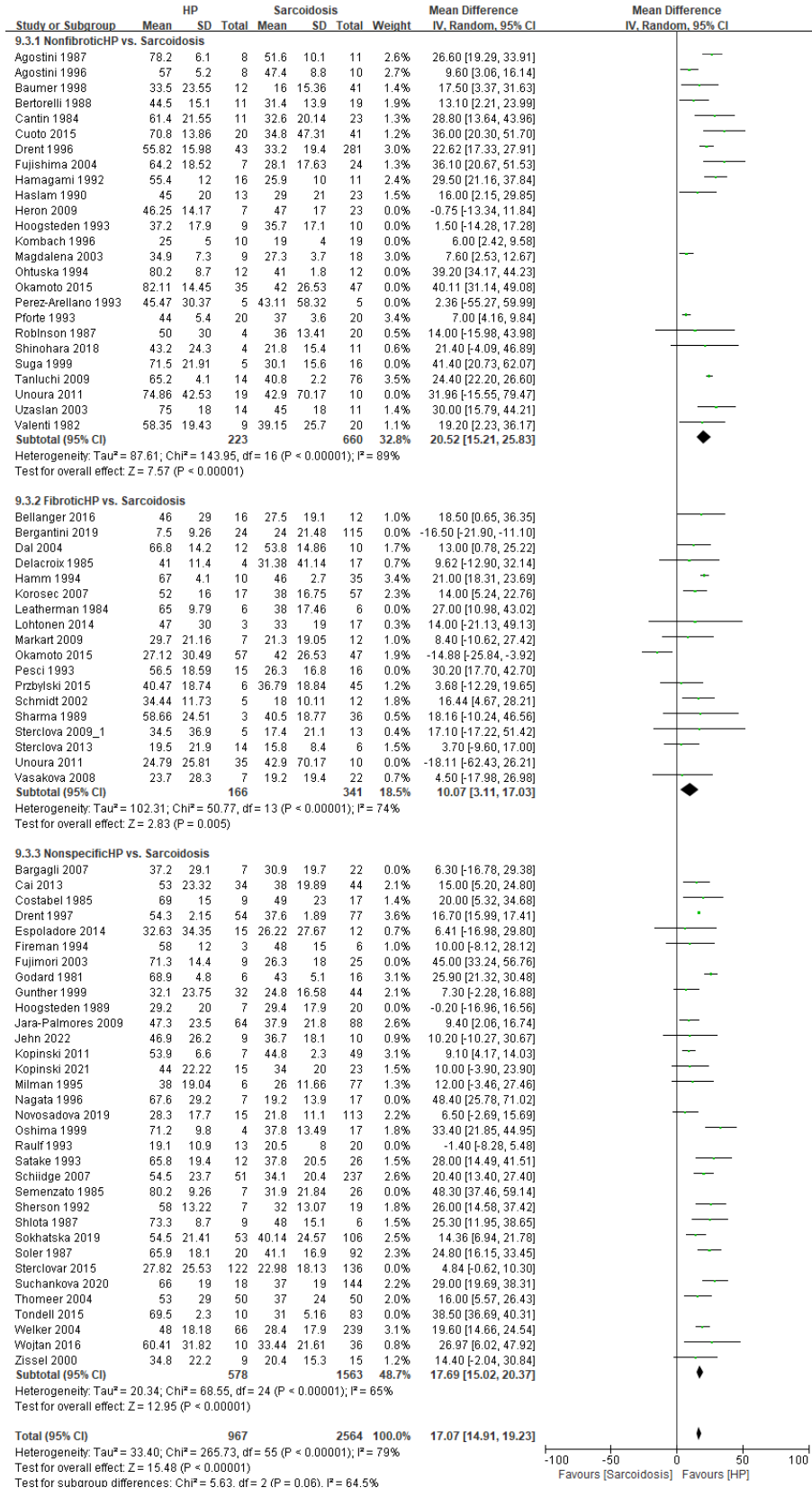


그림 5. 과민성폐렴과 유육종증(sarcoidosis)의 기관지폐포세척액의 평균 림프구 분율(outlier 제거 후)

2) 핵심질문 2: 과민성폐렴을 진단하기 위하여 경기관지폐생검(TBLB)을 시행해야 하는가?

과민성폐렴의 진단에서의 TBLB의 유용성을 평가하기 위하여 TBLB의 진단 수율에 대한 체계적 문헌 고찰과 메타 분석을 시행하였다. 2020년 AnnalsATS에 출판된 메타분석 이후 시점으로 MEDLINE, EMBASE, Cochrane, KoreaMed를 이용하여 새롭게 출판된 문헌 514개를 확인하였다. 이후 2명의 리뷰어가 독립적으로 문헌을 평가하여 최종 6개의 논문을 기존 문헌에 추가하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다(그림 6). 논문의 질 평가는 Newcastle-Ottawa scale 및 Quadas-2 도구를 변형하여 시행하였다. 기존의 메타 분석과 동일하게 TBLB의 진단 수율은 과민성폐렴, 간질성폐질환(ILD), 미만성간질성폐질환(DLD)에서 각각 분석하였다. DLD는 ILD보다 더 광범위한 의미의 폐질환을 통칭하였다.

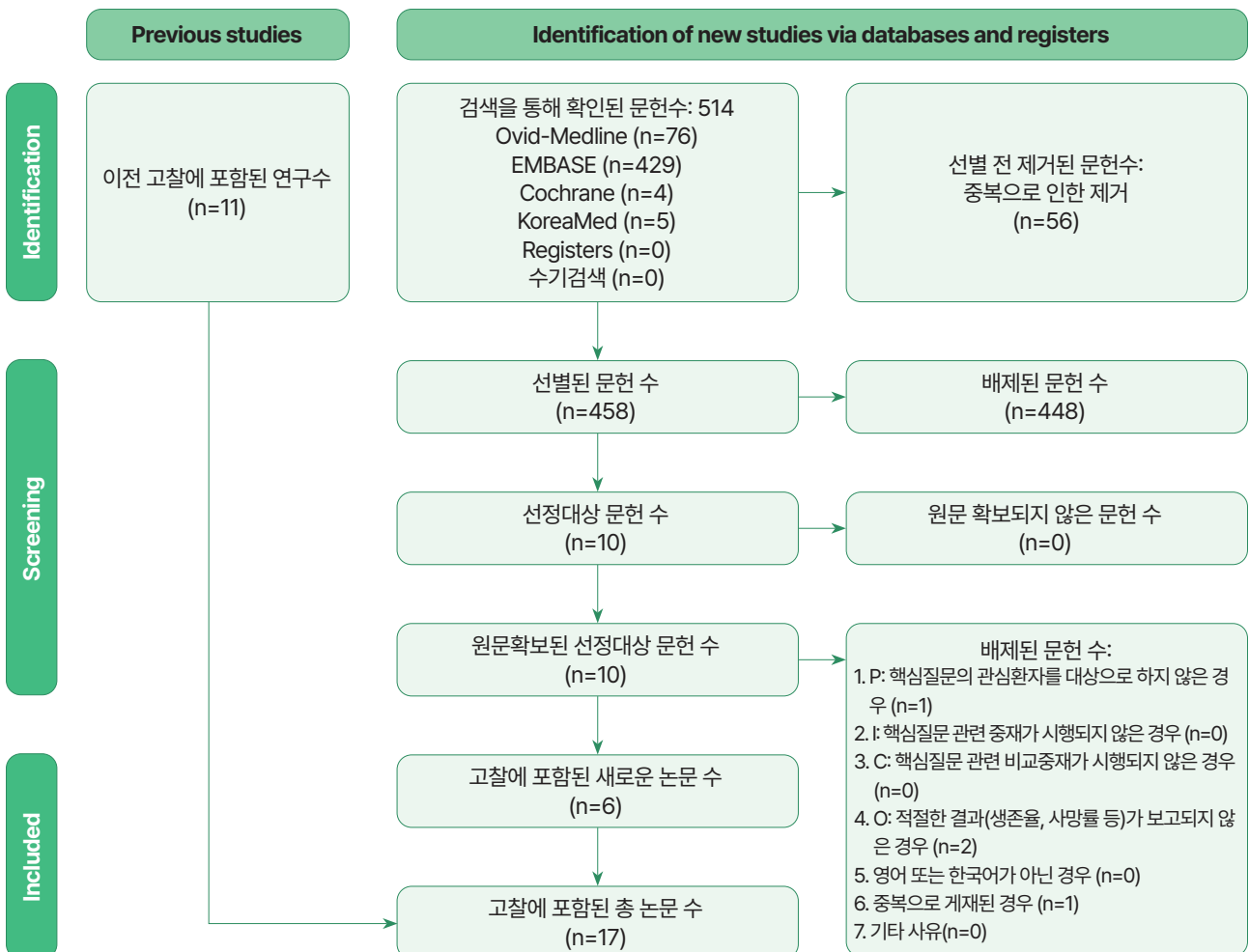
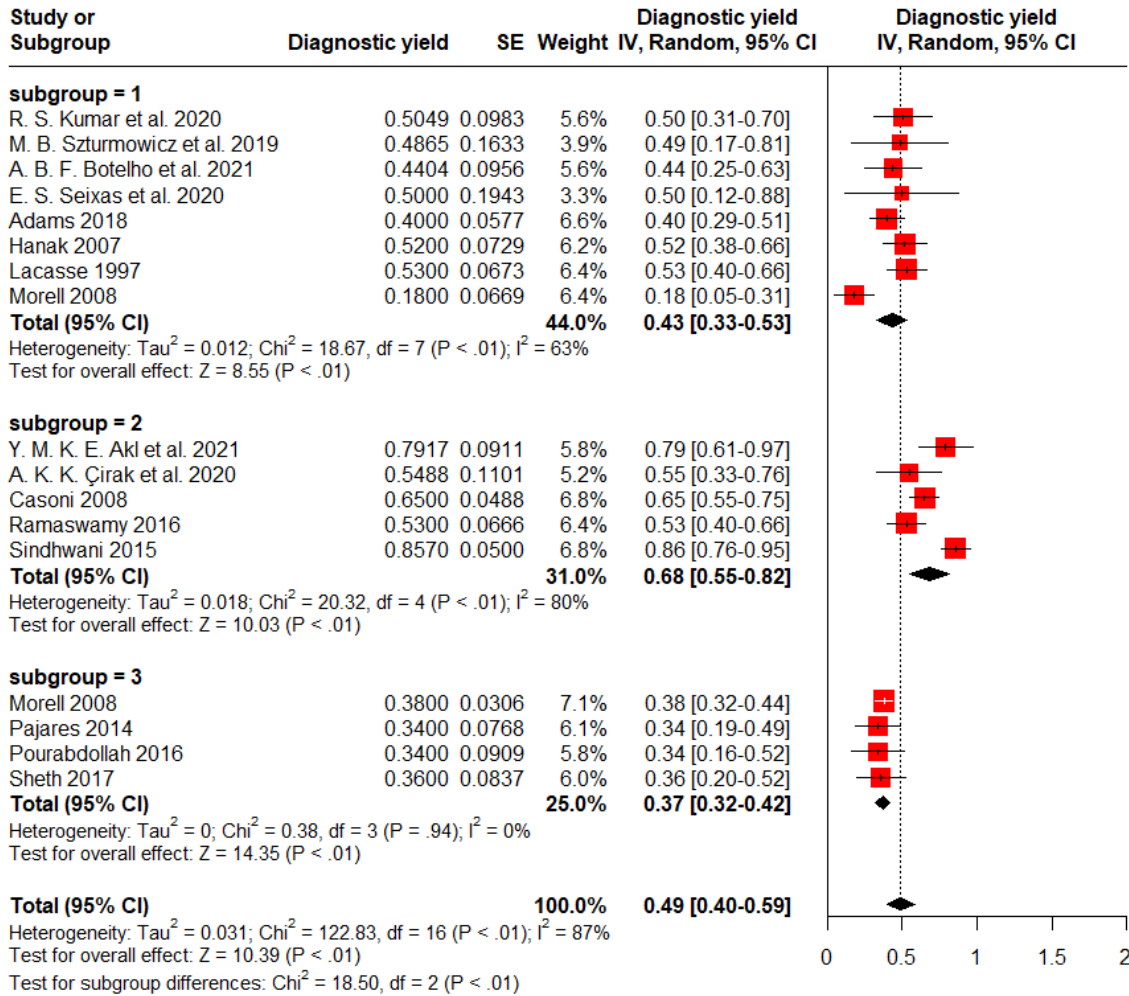


그림 6. 핵심질문2의 문헌검색흐름도



Subgroup 1=HP, 2=Diffuse Lung Disease (DLD), 3=Interstitial Lung Disease (ILD)

그림 7. 경기관지폐생검(TBLB)의 진단 수율

결과: HP에 관한 문헌 4편, DLD에 관한 문헌이 2편 추가되었고, ILD에 관한 문헌은 검색되지 않아, 기존 분석의 문헌을 이용하였다. 진단 수율은 TBLB를 통한 조직병리학적 진단의 횟수(HP의 진단 여부에 관계없이)를 전체 시행한 검사의 횟수로 나눈 것으로 정의되었다. TBLB의 진단 수율은 HP에서 43% (95% 신뢰구간; 33-53%), DLD에서 68% (95% 신뢰구간; 55-82%), ILD에서 37% (95% 신뢰구간; 32-42%)로 확인되었고, 전체에서 49% (95% 신뢰구간; 40-59%)로 확인되었다.

3) 핵심질문 3: 과민성폐렴을 진단하기 위하여 경기관지냉동폐생검 (TBLC)을 시행해야 하는가?

과민성폐렴의 진단에서의 TBLC의 유용성을 평가하기 위하여 TBLC의 진단 수율에 대한 체계적 문헌 고찰과 메타 분석을 시행하였다. 2020년 AnnalsATS에 출판된 메타분석 이후 시점으로 MEDLINE, EMBASE, Cochrane, KoreaMed 를 이용하여 새롭게 출판된 문헌 514개를 확인하였다. 이후 2명의 리뷰어가 독립적으로 문헌을 평가하여 최종 12개의 논문을 기존 문헌에 추가하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다(그림 8). 논문의 질 평가는 Newcastle-Ottawa scale 및 Quadas-2 도구를 변형하여 시행하였다. 기존의 메타 분석과 동일하게 TBLC의 진단 수율은 과민성폐렴, 간질성폐질환(ILD), 미만성간질성폐질환(DLD)에서 각각 분석하였다. DLD는 ILD보다 더 광범위한 의미의 폐질환을 통칭하였다.

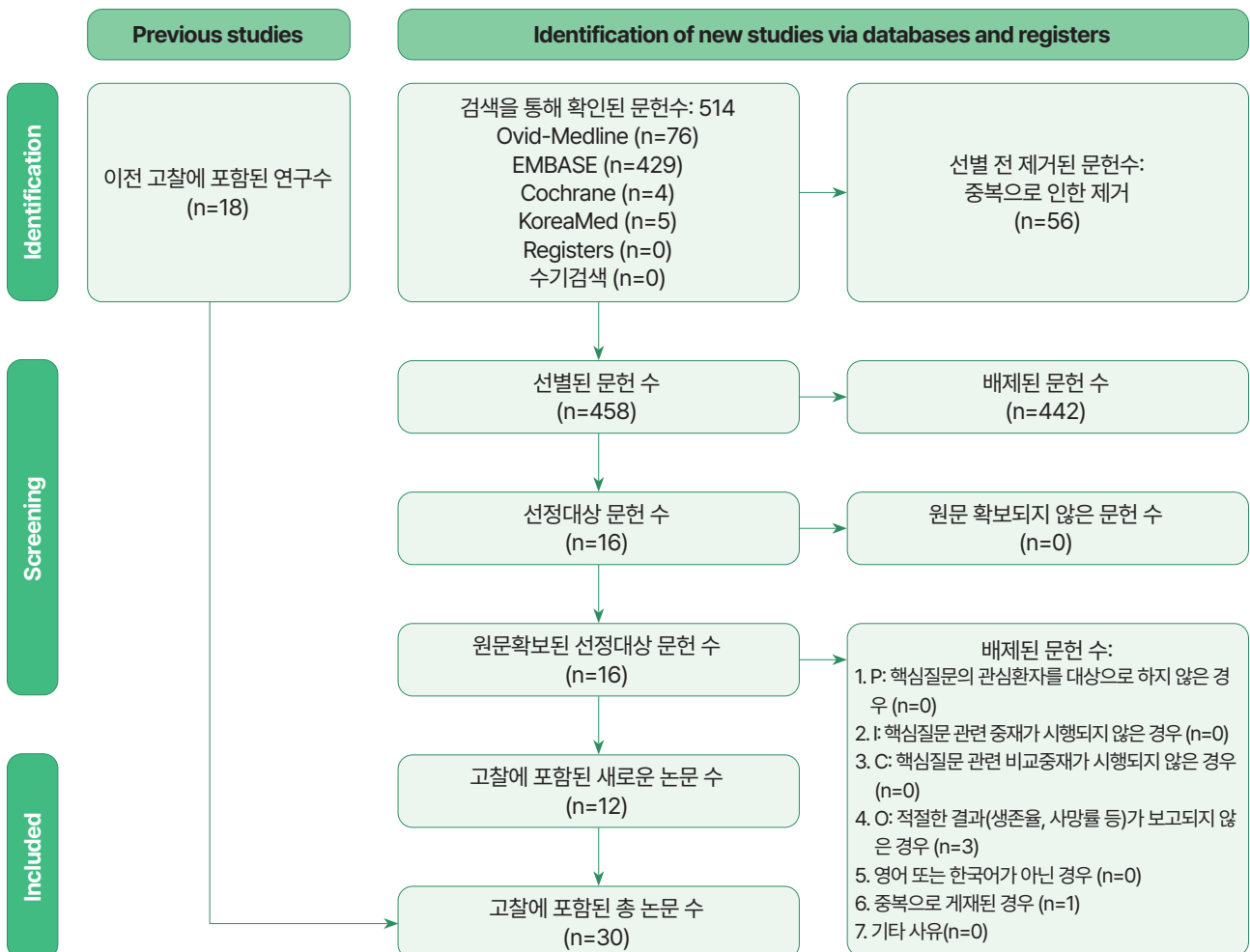
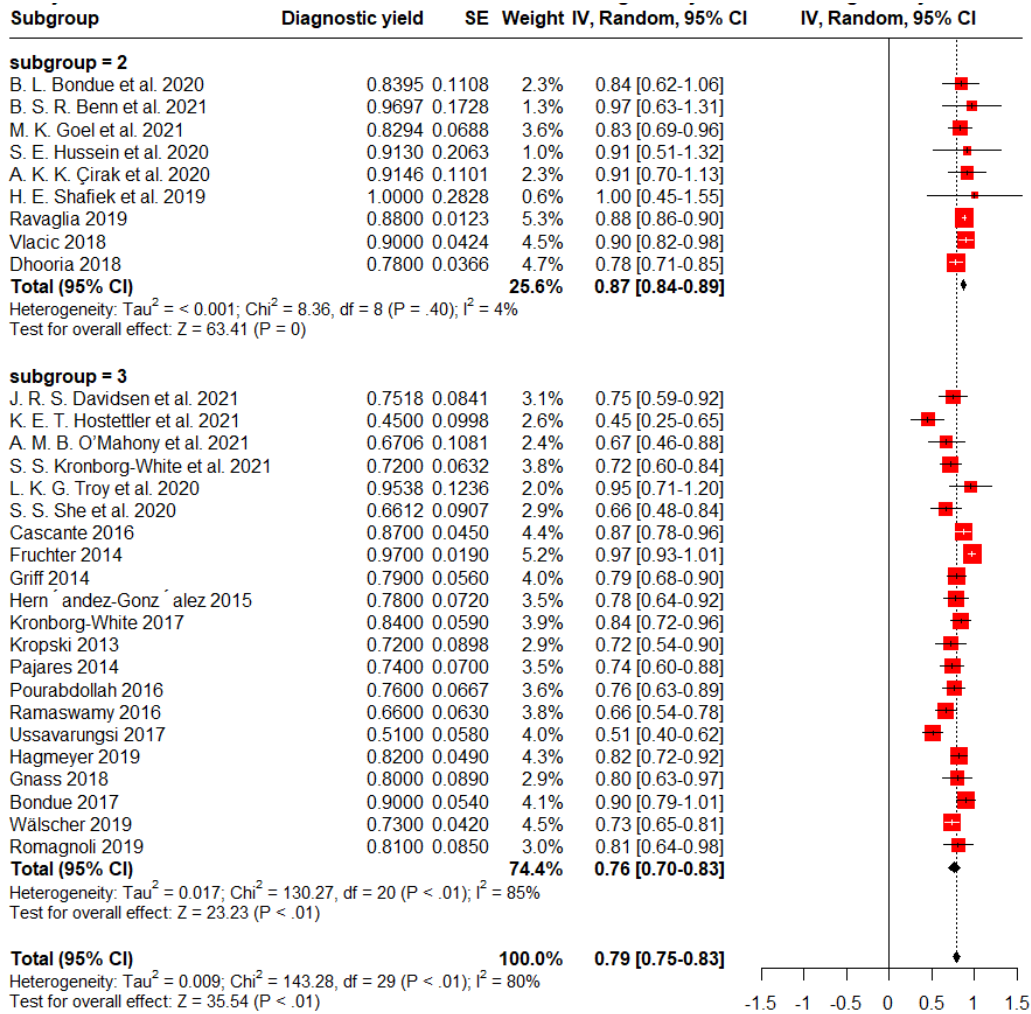


그림 8. 핵심질문3의 문헌검색흐름도



Subgroup 2=Diffuse Lung Disease (DLD), 3=Interstitial Lung Disease (ILD)

그림 9. 경기관지냉동폐생검(TBLC)의 진단 수율

결과: DLD에 관한 문헌이 6편 추가되었고, ILD에 관한 문헌이 6편 추가되었다. 기존 분석에서는 HP에 관한 문헌이 1편 분석된 바 있으나, 당시 해당 문헌은 초록이었고, 이후 해당 초록이 논문으로 출판된 바 없어, 금번 분석에서는 제외하여 HP에서 TBLC의 진단 수율은 분석할 수 없었다. 진단 수율은 TBLC를 통한 조직병리학적 진단의 횟수(HP의 진단 여부에 관계없이)를 전체 시행한 검사의 횟수로 나눈 것으로 정의되었다. TBLC의 진단 수율은 DLD에서 87% (95% 신뢰구간; 94-89%), ILD에서 76% (95% 신뢰구간; 70-83%)로 확인되었고, 전체에서 79% (95% 신뢰구간; 75-83%)로 확인되었다.

표 1. 핵심질문1의 질평가

Author (year)	Study design	Risk of bias					
		Did not consecutively enroll patients (selection bias)	Baseline differences among groups (selection bias)	Intervention applied differently among groups (performance bias)	Outcomes determined differently among groups (detection bias)	Missing data (attrition bias)	Some outcomes not reported (reporting bias)
Agostini 1987	NRS	no bias	NA	NA	NA	no bias	no bias
Agostini 1996	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Bargagli 2007	nrs	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Baumer 1998	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Bellanger 2016	NRS	consecutive	NA	NA	NA	no bias	no bias
Bertorelli 1988	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Cai 2013	NRS	Consecutive	NA	NA	NA	No bias	No bias
Cantin 1984	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Costabel 1985	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Costabel, U., 1992	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	No bias
Couto et al . 2015	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Dai 2005	NRS	consecutive	NA	NA	NA	no bias	no bias
Delacroix 1985	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Drent 1996	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Drent 1997	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
E. N. Novosadova et al 2019	NRS	Not specified	NA	NA	no bias	no bias	no bias
Espoladore 2014	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Fireman 1994	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Fujimori 2003	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Fujishima 2004	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Furasawa 2017	NRS	retrospective	NA	NA	NA	risk of bias (Conference abstract)	risk of bias (Conference abstract)
Godard 1981	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Groot Kormelink 2011	NRS	not specified	>30% lymphocytosis as part of definition criteria	NA	NA	no bias	no bias
Gunther 1999	NRS	not specified	Diagnosis criteria included lymphocytosis and CT but no biopsy.	NA	NA	No bias	No bias
Hamagami 1992	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Hamm 1994	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Haslam 1990	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Heron 2009	NRS		NA	NA	NA	no bias	no bias

Author (year)	Study design	Risk of bias					
Hill 2004	NRS	not specified	All HP patients were female. More than 40% of lymphocytes in the bronchoalveolar lavage	NA	NA	No bias	No bias
Hoogsteden 1989	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Hoogsteden 1993	NRS		NA	NA	NA	no bias	no bias
Kombach 1996	NRS	did not specify	NA	NA	NA	no bias	no bias
Kopinski 2011	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Korosec 2007	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Kucejko 2009	NRS		NA	NA	NA	no bias	no bias
L. B. C. Jehn et al 2022	NRS	Not specified	bias	NA	no bias	no bias	no bias
L. C. Bergantini et al 2019	NRS	no bias	no bias	NA	no bias	no bias	no bias
L. d. A. Bergantini et al 2021	NRS	no bias	NA	NA	no bias	no bias	no bias
Leatherman 1984	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Lehtonen 2014	nrs	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
M. H. Watanabe et al 2019	NRS	no bias	no bias	NA	no bias	no bias	no bias
M. L. G. Salisbury et al 2019	NRS	no bias	bias	NA	no bias	no bias	no bias
M. U. Suchankova et al 2020	NRS	Not specified	NA	NA	no bias	no bias	no bias
Magdalena 2003	NRS	did not specify	NA	NA	NA	no bias	no bias
Markart 2009	nrs	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
MILMAN 1995	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Morell 2013	NRS	consecutive	NA	NA	NA	no bias	no bias
Nagata 1996	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Nukui 2019	NRS	retrospective	NA	NA	NA	no bias	no bias
Ohshimoto 2009	NRS	retrospective	NA	NA	NA	no bias	no bias
Ohtsuka 1994	NRS	did not specify	NA	NA	NA	no bias	no bias
Okamoto 2015	NRS	did not specify	NA	NA	NA	no bias	no bias
Okamoto 2015	NRS	did not specify	NA	NA	NA	no bias	no bias
Oshima 1999	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
P. W. Kopinski et al 2021	NRS	no bias	no bias	NA	no bias	no bias	no bias
Papakosta 2014	NRS	did not specify	NA	NA	NA	no bias	no bias
Pardo 2001	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Perez-Arellano 1993	NRS	did not specify	NA	NA	NA	no bias	no bias
Pesci 1993	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Pforte 1993	NRS	did not specify	NA	NA	NA	no bias	no bias
Phelps 2004	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Przbylski 2015	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Raulf 1993	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
satake 1993	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias

Author (year)	Study design	Risk of bias					
Schildge, J., 2007	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Schmidt 2002	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Semenzato 1985	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Sharma 1989	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Sherson 1992	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Shinohara 2018	NRS	did not specify	NA	NA	NA	no bias	no bias
Shiota 1987	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Sokhatska 2019	NRS	not specified	Patients with lymphocytes <15% in BAL were excluded	NA	NA	No bias	No bias
SOLER 1987	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Sterclova 2009	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Sterclova 2009_1	NRS	consecutive	NA	NA	NA	no bias	no bias
Sterclova 2013	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Sterclova 2015	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Suga 1999	NRS	did not specify	NA	NA	NA	no bias	no bias
Taniuchi 2009	NRS	retrospective	NA	NA	NA	no bias	no bias
Thomeer 2004	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Tondell 2015	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Unoura 2011	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Unoura 2011	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Uzaslan 2003	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Valenti 1982	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Vasakova 2008	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Welker 2004	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Willems 2013	NRS	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Wojtan 2016	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias
Yamashita 2015	NRS	Not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Zissel 2000	NRS	not specified	NA	NA	NA	No bias	No bias

표 2. 핵심질문2,3의 질평가

Author (year)	Study design	Risk of bias					
		Did not consecutively enroll patients (selection bias)	Baseline differences among groups (selection bias)	Intervention applied differently among groups (performance bias)	Outcomes determined differently among groups (detection bias)	Missing data (attrition bias)	Some outcomes not reported (reporting bias)
A. B. F. Botelho et al. 2021	cohort	risk of bias	NA	NA	NA	risk of bias	risk of bias
A. K. K. Çirak et al. 2020	RCT	no bias	NA	NA	NA	risk of bias	risk of bias
A. M. B. O'Mahony et al. 2021	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	no bias
Adams 2018	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	risk of bias
B. L. Bondue et al. 2020	cohort	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
B. S. R. Benn et al. 2021	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	no bias
Bondue 2017	cohort	no bias	NA	NA	NA	not specified	not specified
Cascante 2016	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	risk of bias
Casoni 2008	cohort	risk of bias	NA	NA	no bias	no bias	no bias
Dhooira 2018	cohort	not specified	NA	NA	NA	not specified	not specified
E. S. Seixas et al. 2020	cohort	risk of bias	NA	NA	NA	no bias	no bias
Fruchter 2014	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	no bias
Gnass 2018	cohort	not specified	NA	NA	NA	not specified	not specified
Griff 2014	cohort	not specified	NA	NA	NA	no bias	risk of bias
H. E. Shafiek et al. 2019	RCT	no bias	no bias	bias	NA	no bias	no bias
Hagmeyer 2019	cohort	not specified	NA	NA	NA	not specified	not specified
Hanak 2007	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	risk of bias
Herrández-González 2015	cohort	not specified	NA	NA	NA	no bias	risk of bias
J. R. S. Davidsen et al. 2021	cohort	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
K. E. T. Hostettler et al. 2021	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	no bias
Kronborg-White 2017	cohort	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Kropski 2013	cohort	risk of bias	NA	NA	NA	no bias	risk of bias
L. K. G. Troy et al. 2020	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	no bias
Lacasse 1997	cohort	no bias	risk of bias	no bias	no bias	risk of bias	risk of bias
M. B. Szturmowicz et al. 2019	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	no bias
M. K. Goel et al. 2021	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	no bias
Morell 2008 HP	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	risk of bias
Morell 2008 ILD	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	risk of bias
Pajares 2014	RCT	no bias	no bias	no bias	no bias	no bias	no bias
Pourabdollah 2016	cohort	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
R. S. Kumar et al. 2020	cohort	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
Ramaswamy 2016	cohort	risk of bias	NA	NA	no bias	no bias	no bias
Ravaglia 2019	cohort	not specified	NA	NA	NA	not specified	not specified
Romagnoli 2019	cohort	no bias	no bias	no bias	no bias	no bias	no bias

Author (year)	Study design	Risk of bias					
S. E. Hussein et al. 2020	cohort	not specified	NA	NA	NA	no bias	no bias
S. S. Kronborg-White et al. 2021	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	no bias
S. S. She et al. 2020	cohort	no bias	NA	NA	NA	no bias	no bias
Sheth 2017	cohort	risk of bias	NA	NA	no bias	no bias	no bias
Sindhvani 2015	cohort	not specified	NA	NA	NA	no bias	risk of bias
Ussavarungsi 2017	cohort	not specified	NA	NA	NA	not specified	not specified
Vlacic 2018	cohort	not specified	NA	NA	NA	not specified	not specified
Wälscher 2019	cohort	not specified	NA	NA	NA	not specified	not specified
Y. M. K. E. Akl et al. 2021	cohort	not specified	NA	NA	NA	no bias	risk of bias

표 3. 핵심질문1의 근거표(HP vs. IPF)

Quality Assessment							Summary of Findings			Quality	Importance
Studies (n)	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	publication bias	HP (n)	IPF (n)	Mean Difference (95% CI)		
Fibrotic/chronic HP vs. IPF (% lymphocytes)											
16	NRS	Serious	Serious	Not Serious	Not Serious	Not detected	326	459	21.59 (9.17-34.02)	⊕○○○ Very low	Critical
Nonspecified HP vs. IPF (% lymphocytes)											
23	NRS	Serious	Serious	Not Serious	Not Serious	Not detected	721	838	32.51 (26.65-38.38)	○○○ Very low	Critical

표 4. 핵심질문1의 근거표(HP vs. Sarcoidosis)

Quality Assessment							Summary of Findings			Quality	Importance
Studies (n)	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	publication bias	HP (n)	IPF (n)	Mean Difference (95% CI)		
Fibrotic/chronic HP vs. IPF (% lymphocytes)											
18	NRS	Serious	Serious	Not Serious	Not Serious	Not detected	246	488	9.78 (0.76- 18.80)	⊕○○○ Very low	Critical
Nonspecified HP vs. IPF (% lymphocytes)											
33	NRS	Serious	Serious	Not Serious	Not Serious	Not detected	760	1912	19.05 (14.46-23.54)	⊕○○○ Very low	Critical

표 5. 핵심질문2의 근거표

Quality Assessment							Summary of Findings		Quality	Importance
Studies (n)	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	publication bias	Patients (n)	Effect (95% CI)		
Diagnostic yield (histopathologic)										
17	NRS	Serious	Serious	Not Serious	Not Serious	Not detected	1371	49% (40-59%)	⊕○○○ Very low	Critical

표 6. 핵심질문3의 근거표

Quality Assessment							Summary of Findings		Quality	Importance
Studies (n)	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	publication bias	Patients (n)	Effect (95% CI)		
Diagnostic yield (histopathologic)										
30	NRS	Serious	Serious	Not Serious	Not Serious	Not detected	2810	79% (75-83%)	⊕○○○ Very low	Critical

IV. 유육종증 (sarcoidosis)

핵심질문 1.

폐유육종증 환자에서 경구 스테로이드치료가 효과적인가?

- PICO 요소

Population: 새롭게 진단받은 폐유육종증 환자

Intervention: Oral glucocorticoid treatment

Comparison: No treatment/Placebo

Outcome: Clinical judgement, CXR, PFT (FVC, DLco)

Analyst(s): 박동원, 제갈량진, 이은주, 박지명, 강보형, 명준표, 이지현

Date: 2023년 2월 22일

Setting: Randomized controlled trial, observation, cohort study

Bibliography: Eule HW, A.Roth, I.Wuthe, H. The possible influence of corticosteroid therapy on the natural course of pulmonary sarcoidosis. Late results of a continuing clinical study. Ann N Y Acad Sci. 1986;465:695 - 701.

Israel HLF, D. W.Beggs, R. A. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. American review of respiratory disease. 1973;107(4):609 - 14.

Zaki MHL, H. A.Leilop, L.Huang, C. T. Corticosteroid therapy in sarcoidosis. A five-year, controlled follow-up

study. New York state journal of medicine. 1987;87(9):496 - 9.

Selroos OS, T. L. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. A prospective evaluation of alternate day and daily dosage in stage II disease. Scandinavian journal of respiratory diseases. 1979;60(4):215 - 21.

James DGC, L. S.Trowell, J.Sharma, O. P. Treatment of sarcoidosis. Report of a controlled therapeutic trial. Lancet. 1967;2(7515):526-8.

- 권고문

• 권고(Recommendation)

임상적으로 중요한 병증이 있는 처음 진단된 폐유육종증 환자에서 질병의 완화 혹은 진행을 막기 위해 경구 스테로이드치료를 권고한다 (권고수준: 강함, 근거수준: 중등도)

투표결과 권고방향: 찬성 8/8 권고 강도: 강한 권고 8/8

• 근거요약

임상적으로 중요한 병증이 있는 처음 진단된 폐유육종증 환자의 치료에서 대부분의 임상가는 경구 스테로이드를 일차 선택 약제로 고려하고 있다^{1,2}. 그러나 유육종증의 상당수가 자연완화되는 경과를 보일 수 있어 치료의 적응증에 대한 고민이 필요하며, 경구 스테로이드를 이용한 전신 스테로이드 치료는 임상적, 영상학적, 그리고 폐 기능적인 이득에 대한 전반적인 효과를 고려하여야 한다. 연구를 진행하기에 앞서 문헌 고찰을 통해 폐유육종증 환자에 있어서 경구 스테로이드 치료에 대한 2005년에 발표된 코크란 리뷰³와 2021년 발표된 ERS 임상지침⁴을 확인하였다. 그에 추가하여 저자들은 보다 폭넓은 근거를 확인하기 위해 관찰 연구 및 코호트 연구를 포함한 문헌 검색을 시행하였다.

문헌 검색결과 상기 PICO에 적합한 연구로는 총 5개의 문헌이 선정되었는데 4개는 RCT 였고, 1개가 관찰 연구였다^{5,9}. Eule 등이 시행한 관찰연구에서는 172명의 폐유육종증 환자에서 경구 스테로이드 치료가 영상학적 소견 개선에 관련되었음을 관찰하였지만 통계적인 유의성을 보여주지는 못했다(Risk ratio 1.09, 95% CI 0.93-1.29)⁵. 그러나 Israel 등은 RCT를 통해 이전에 치료를 받지 않았던 폐유육종증 환자에서 경구 스테로이드 치료의 임상적, 영상학적, 폐 기능적인 변화를 포함한 전반적인 효과를 관찰하였다 3개월의 단기추적관찰 동안 경구 스테로이드 치료군에서 대조군에 비해 전반적인 호전을 확인하였다(Risk ratio 2.18, 95% CI 1.20-3.96)⁶. 총 3개의 RCT를 포함한 메타 분석에서 경구 스테로이드 치료는 222명의 폐유육종증 환자에서 대조군에 비해 영상학적 호전을 보여주었다(Risk ratio 1.40, 95% CI 1.12-1.76)^{7,9}. 폐기능 측면에서는 문헌 검색결과 선정된 하나의 RCT에서 폐유육종에서 경구 스테로이드의 효과를 보고하였는데, 치료군과 대조군에서 유의한 차이를 확인하지 못하였다⁹. 본 문헌고찰의 근거요약표와 근거기반의사결정틀(Evidence to Decision Framework, EtD)은 경구 스테로이드치료가 폐유육종증 환자에서 대조군에 비해 영상학적 호전을 보이는지 관련된 3개의 RCT를 이용한 결과

를 제시하고 있다.

결론적으로 임상적으로 중요한 병증이 있는 처음 진단된 폐유육종증 환자에서 질병의 완화 혹은 진행을 막기 위해 경구 스테로이드치료를 권고한다(권고수준: 강함, 근거수준: 중등도).

1. 문헌 검색식

MEDLINE

1. exp Lung Diseases, Interstitial/ OR exp Pulmonary Fibrosis/ OR (interstitial lung disease or lung diseases or ILD or Pulmonary fibrosis or pneumonitis or lung fibros* or Alveolitis or Respiratory Tract).tw,kw. 169,508
2. exp Sarcoidosis/ OR (Sarcoid* or sarcoidosis or Sarcoidoses).tw,kw. 31,523
3. 1 AND 2 6,471
4. Glucocorticoids/ OR Prednisolone/ OR Prednisone/ OR Methylprednisolone/ OR Dexamethasone/ OR Steroids/ OR Hydroxycorticosteroids/ OR Cortisone/ OR (glucocorticoid or prednisolone or prednisone or methylprednisolone or dexamethasone or steroid* or hydroxycorticosteroids or corticosteroid or cortisone).tw,kw. 505,558
5. 3 AND 4 907
6. (Meta-Analysis as Topic/or meta analy\$.tw.or metaanaly\$.tw.or Meta-Analysis/or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/or cochrane.ab.or embase.ab.or (psychlit or psyclit).ab.or (psychinfo or psycinfo).ab.or (cinahl or cinhal).ab.or science citation index.ab.
or bids.ab.or cancerlit.ab.or reference list\$.ab.or bibliograph\$.ab.or hand-search\$.ab.or relevant journals.ab.or manual search\$.ab.or ((selection criteria.ab. OR data extraction.ab.) AND Review/)) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animal/ not (animal/ and human/))) 413,394
7. (Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial\$).tw. or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo\$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random\$).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/) 1,752,412
8. Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw.or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ 3,413,678
9. OR/6-8 4,916,784
10. 5 AND 9 251

EMBASE

1. 'interstitial lung disease'/exp OR ('Pulmonary Fibrosis' or 'interstitial lung disease' or 'lung diseases' or ILD or

- 'Pulmonary fibrosis' or pneumonitis or 'lung fibros*' or Alveolitis or 'Respiratory Tract'):ab,ti,kw 273,652
2. 'sarcoidosis'/exp OR (Sarcoid* or sarcoidosis or Sarcoidoses):ab,ti,kw 54,977
 3. #1 AND #2 7,835
 4. 'glucocorticoid'/exp OR 'prednisolone'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'methylprednisolone'/exp OR 'dexamethasone'/exp OR 'steroid'/exp OR 'hydroxycorticosteroid'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'cortisone'/exp OR (glucocorticoid or prednisolone or prednisone or methylprednisolone or dexamethasone or steroid* or hydroxycorticosteroids or corticosteroid or cortisone):ab,ti,kw 2,006,449
 5. #3 AND #4 2,155
 6. #5 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) 1,483
 7. #6 AND ('case control study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de OR random*:ti,ab,tt OR placebo:ti,ab,tt OR (compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt) OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt) 699

Cochrane library

1. [mh "Lung Diseases, Interstitial"] OR ("Pulmonary Fibrosis" or "interstitial lung disease" or "lung diseases" or ILD or "Pulmonary fibrosis" or pneumonitis or "lung fibros*" or Alveolitis or "Respiratory Tract"):ab,ti,kw 27,376
2. [mh "Sarcoidosis, Pulmonary"] OR (Sarcoid* or sarcoidosis or Sarcoidoses):ab,ti,kw 734
3. #1 AND #2 227
4. [mh "Glucocorticoids"] OR [mh "Prednisolone"] OR [mh "Prednisone"] OR [mh "Methylprednisolone"] OR [mh "Dexamethasone"] OR [mh "Steroids"] OR [mh "Hydroxycorticosteroids"] OR (glucocorticoid or prednisolone or prednisone or methylprednisolone or dexamethasone or steroid* or hydroxycorticosteroids or corticosteroid or cortisone):ab,ti,kw 120,717
5. #3 AND #4 76

KoreaMed

1. ("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[MH]) OR ("Pulmonary Fibrosis"[ALL] or "interstitial lung disease"[ALL] OR "ILD"[ALL] OR "Pulmonary fibrosis"[ALL] OR "pneumonitis"[ALL] OR "lung fibrosis"[ALL] or "Alveolitis"[ALL] or 'Respiratory Tract'[ALL]) 1,013
2. ("sarcoidosis"[MH]) OR ("sarcoidosis"[ALL] or "Sarcoidoses"[ALL]) 357
3. #1 AND #2 27
4. ("Glucocorticoids"[MH]) OR ("Prednisolone"[MH]) OR ("Prednisone"[MH]) OR ("Methylprednisolone"[MH]) OR ("Dexamethasone"[MH]) OR ("Steroids"[MH]) OR ("hydroxycorticosteroid"[MH]) OR ("corticosteroid"[MH]) OR ("cortisone"[MH]) OR ("glucocorticoid"[ALL] or "prednisolone"[ALL] or "prednisone"[ALL] or "methylprednisolone"[ALL] or "dexamethasone"[ALL] or "steroid"[ALL] or

"hydrocorticosteroids"[ALL] or "corticosteroid"[ALL] or "cortisone"[ALL]) 8,731

5. #3 AND #4 3

• **검색결과**

MEDLINE 251

EMBASE 699

COCHRANE 76

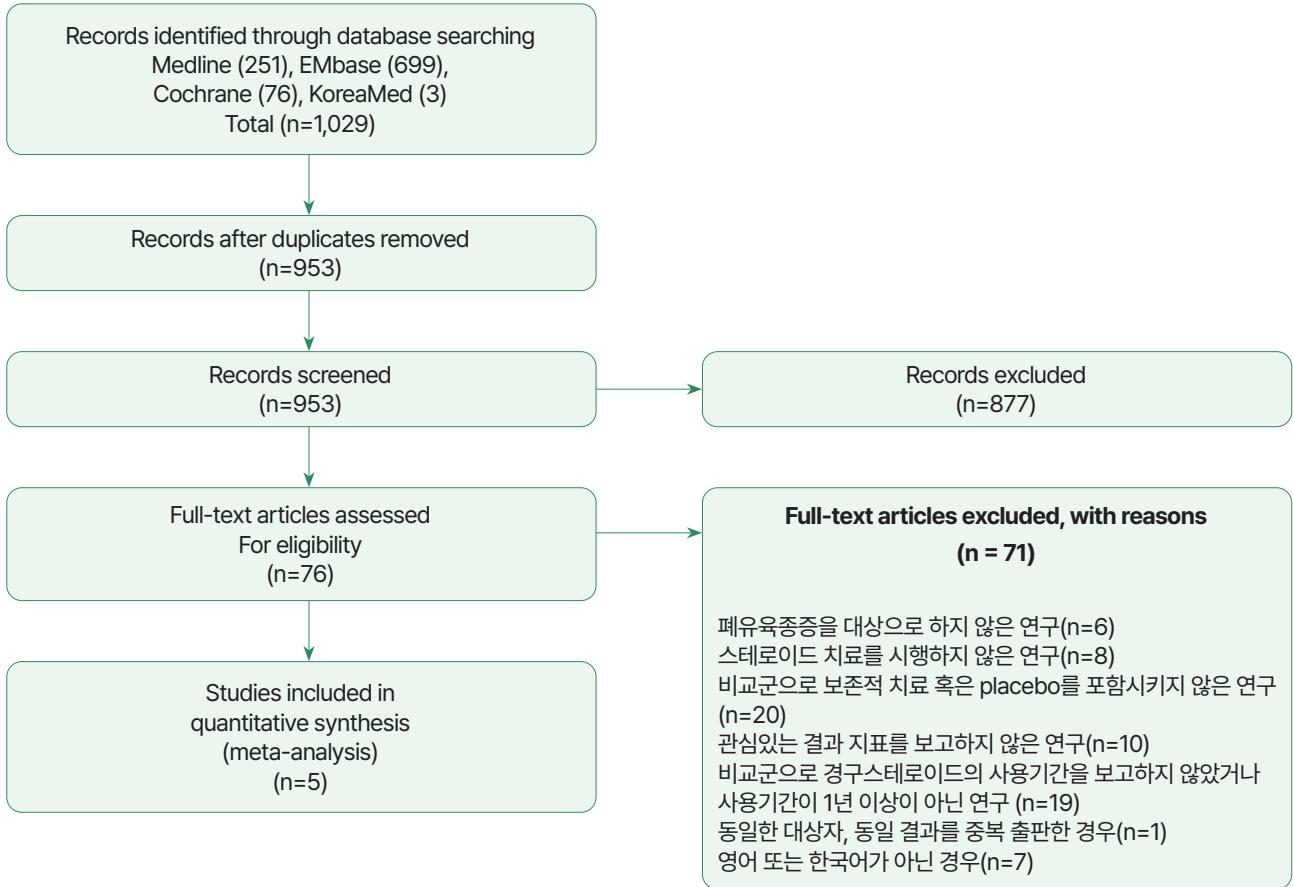
KOREAMED 3

전체 1029

중복 76

최종 953

2. 문헌 검색 결과 도표



3. 근거 요약표(Evidence profile)

No. of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				Other considerations	No. of patients		Effect		Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Oral corticosteroid	placebo/no treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
CXR+ improved - RCT													
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^{1,a}	none	84/123 (68.3%)	48/99 (48.5%)	RR 1.40 (1.12 to 1.76)	194 more per 1,000 (from 58 more to 368 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL	

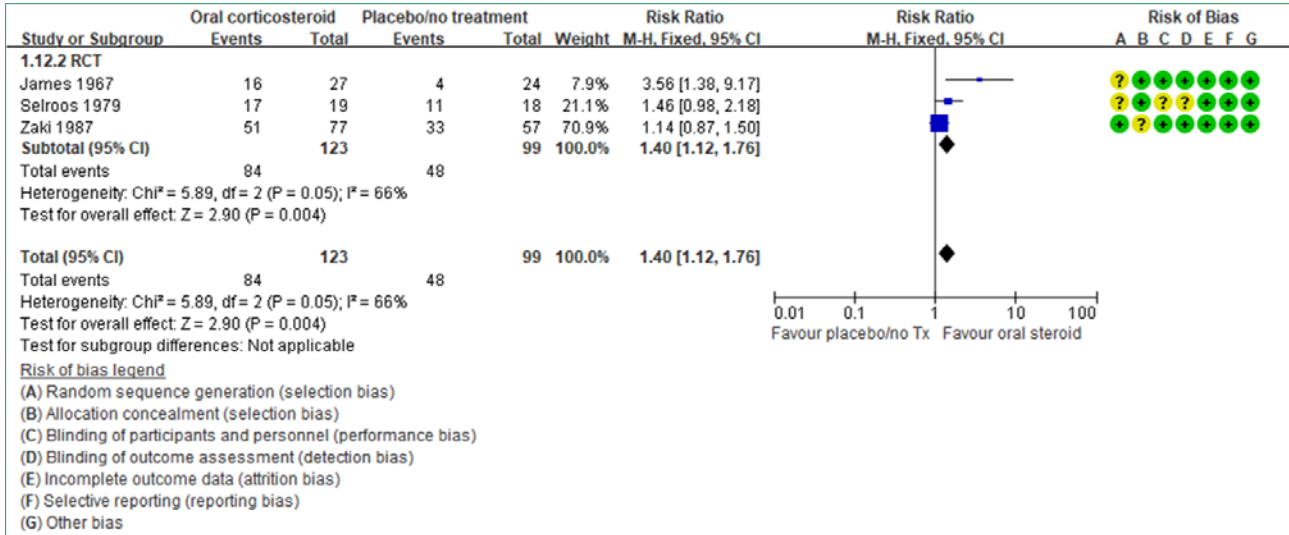
CI: confidence interval; RR: risk ratio

4. 근거기반의사결정틀(Evidence to Decision Framework, EtD)

표 1. 핵심질문1의 질평가

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

5. 결과표



핵심질문 2.

폐유육종증 환자 치료에 있어서 1년 이상 치료가 1년 미만 치료에 비해 재발/악화를 감소시키는가?

- PICO 요소

Population: 경구 스테로이드 치료를 시행한 폐유육종증 환자

Intervention: 경구 스테로이드 1년 미만 치료

Comparison: 경구 스테로이드 1년이상 치료

Outcome: 재발, 악화

Analyst(s): 박동원, 제갈량진, 이은주, 박지명, 강보형, 명준표, 이지현

Date: 2023년 2월 22일

Setting: Randomized controlled trial, observation, cohort study

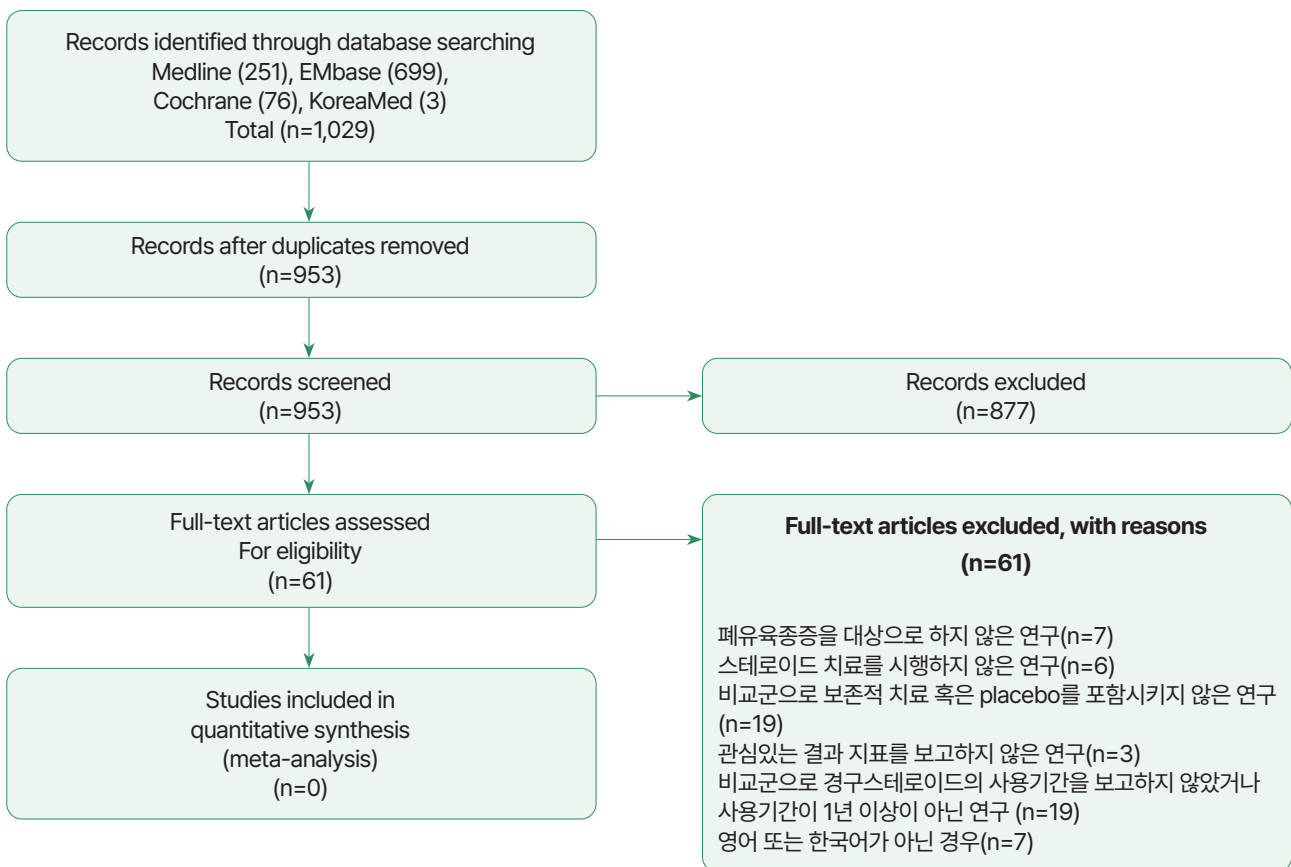
Bibliography: 해당 문헌 없음

권고문 없음

6. 결론

증상이 있는 폐유육종증 환자의 치료에서 대부분의 임상가는 경구 스테로이드를 일차 선택 약제로 고려하고 있다. Prednisolone이 가장 흔하게 사용되는 경구 스테로이드로, 초기 용량은 20-40 mg/d로 사용하며 적절히 감량을 권장하고 있다². 폐유육종증 환자에서 경구 스테로이드 치료의 사용 기간에 관련해 1999년 ATS/ERS/WASOG statement는 적어도 1년 유지를 권고하기도 하였다¹. 하지만 현재까지 경구 스테로이드의 적정 용량과 적정 사용기간은 알려지지 않고 있다. 본 문헌 고찰에서는 폐유육종증 환자에서 경구 스테로이드의 적절한 사용 기간에 관한 근거를 찾고자 다음과 같은 핵심 질문을 선정하였다. 그러나 문헌 검색 결과 상기 PICO에 적합한 문헌을 선정하지 못하였다. 따라서 근거에 해당되는 연구가 없어 폐유육종증 환자 치료에 있어 경구 스테로이드 치료 기간에 대해서 어떠한 권고도 하지않는다.

문헌 선택 흐름도





참고문헌

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.
2. Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006;28:627-36.
3. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2005: CD001114.
4. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021;58:2004079.
5. Eule H, Weinecke A, Roth I, Wuthe H. The possible influence of corticosteroid therapy on the natural course of pulmonary sarcoidosis. Late results of a continuing clinical study. *Ann N Y Acad Sci* 1986;465:695-701.
6. Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *American review of respiratory disease* 1973;107:609-14.
7. James DG, Carstairs LS, Trowell J, Sharma OP. Treatment of sarcoidosis. Report of a controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967;2:526-8.
8. Selroos O, Sellergren TL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. A prospective evaluation of alternate day and daily dosage in stage II disease. *Scandinavian journal of respiratory diseases* 1979;60:215-21.
9. Zaki MH, Lyons HA, Leilop L, Huang CT. Corticosteroid therapy in sarcoidosis. A five-year, controlled follow-up study. *New York state journal of medicine* 1987;87:496-9.

9 부록

- I. 기관지폐포세척검사
(bronchoalveolar lavage; BAL)
- II. 6분보행검사
- III. 특발성폐섬유증의 치료 약제
- IV. 간질성폐질환에서 스테로이드 치료
- V. CTD-ILD 치료제로 사용할 수 있는 면역억제제 및 생물학적제제
- V. 간질성폐질환에 의한 폐고혈압 치료

ILD 진료지침
2023 1차 개정

I. 기관지폐포세척검사 (bronchoalveolar lavage; BAL)

대한결핵 및 호흡기학회

1. 기관지폐포세척검사

기관지폐포세척검사는 폐질환 환자를 평가하는 일반적이고 비교적 안전한 검사이다. 기관지폐포세척검사는 흉부HRCT에서 통상간질성폐렴(Usual interstitial pneumonia, UIP)에 해당하지 않은 간질성폐질환 환자의 진단에 도움이 될 수 있다(그림 1). 기관지폐포세척검사의 정확한 해석을 위해서는 기관지폐포세척검사가 올바르게 수행되고, 채취된 기관지폐포세척액이 적절하게 처리되어야 한다. 기관지폐포세척검사를 시행하기 전에 기관지폐포세척검사가 간질성폐질환의 종류를 결정하는데 도움이 되는 정도, 환자의 심폐 안정성 및 출혈의 위험성 등이 고려되어야 한다.

2. 기관지폐포세척검사를 시행할 때 주의사항

(1) 기관지폐포세척검사의 시행 위치는 시술 전 시행한 흉부HRCT를 기준으로 정한다. 보편적으로 최적의 샘플을 회수할 수 있는 우중엽(right middle lobe)의 분절(segment) 또는 좌상엽(left upper lobe)의 설분절(lingular segment)에서 시행된다.

(2) 채취된 기관지폐포세척액으로 백혈구백분율검사(대식세포, 림프구, 호중구, 호산구)를 시행한다. 나머지 샘플은 임상적으로 감염이나 암이 의심이 되는 경우 미생물검사 또는 암세포검사를 시행할 수 있다.

(3) 림프구아형검사는 통상적으로 시행하지 않는다. 단, 림프구성질환이 의심되거나, 기관지폐포세척액의 백혈구백분율검사에서 림프구가 증가한 경우 림프구아형검사를 시행할 수 있다.

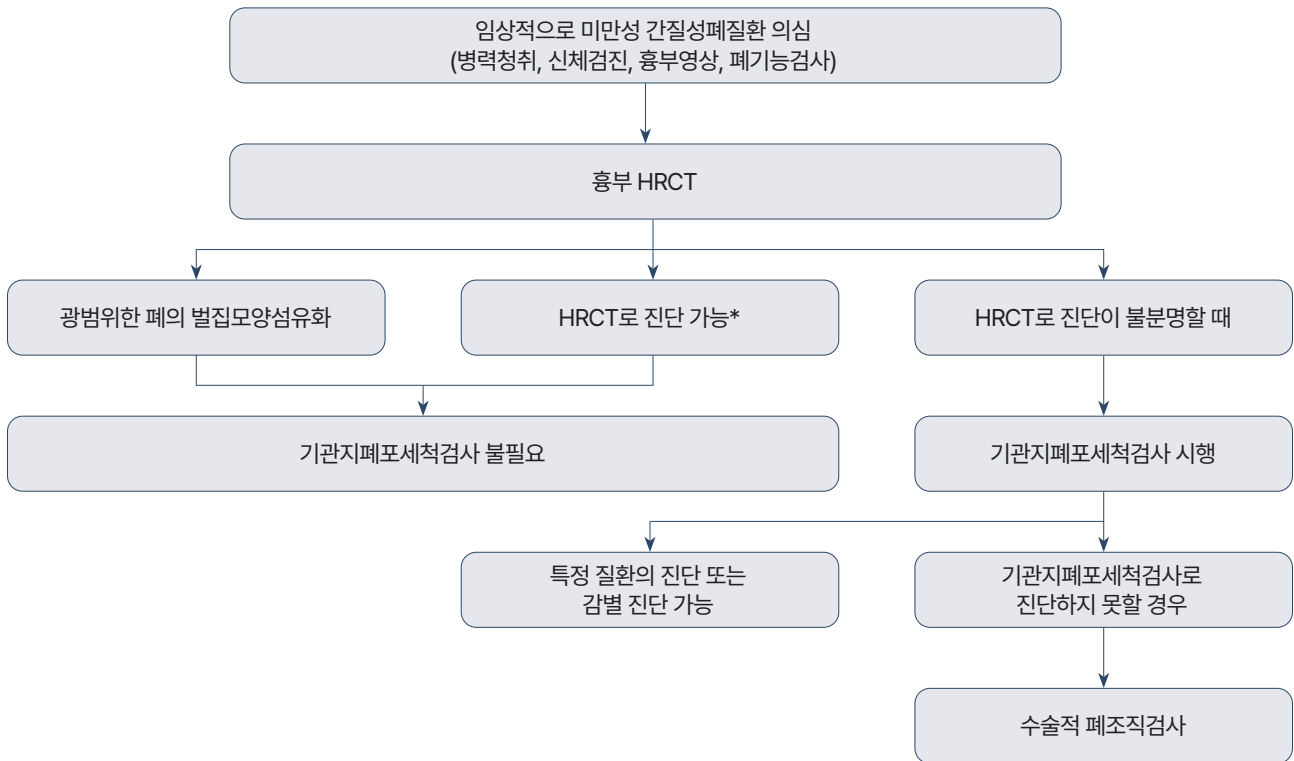


그림 1. 기관지폐포세척검사의 시행 알고리즘

*적절한 임상 상황에서 흉부HRCT로 진단 가능한 질환에는 유육종증, 통상간질성폐렴, 폐 량계르한스세포조직구증 등이 있다.

3. 시술과정, 운반 및 처리

(1) 흉부HRCT를 참고하여 선택한 기관지 폐엽에 기관지내시경을 끼워 고정한다(wedge position). 기관지내시경을 고정한 상태에서 상온의 생리식염수를 점적한다. 이 때, 생리식염수의 총 투여량은 100-300 ml가 되도록 하며, 3-5회로 나누어 주입한다. 채취시에는 일반적으로 100 mmHg 미만의 음압으로 흡입하고, 기도의 허탈을 피하면서 흡입 음압을 조정한다.

(2) 총 채취량은 총 주입된 생리식염수의 최소 30% 이상이어야 한다. 채취량이 30% 미만, 특히 10% 미만일 경우 백혈구백분율검사 결과에 오류가 발생할 수 있다. 만약 채취량이 각 투여량의 5% 미만일 경우에는 기관지 폐포세척검사를 시행한 폐엽의 과도한 팽창으로 인한 조직손상과 염증성매개체의 분비 위험을 피하기 위해 검사를 중단해야 한다.

(3) 세포분석검사를 위해서는 최소 5 ml 이상의 기관지폐포세척액이 필요하다(최적 용량: 10-20 ml).

(4) 생리식염수로 기관지폐포세척술을 시행할 경우 세포분석검사는 1시간 이내에 시행해야 한다.

4. 기관지폐포세척액 백혈구백분율

기관지폐포세척액의 백혈구백분율검사 결과에 따라 림프구증가형(>15%), 호산구증가형(>1%), 호중구증가형(>3%), 비만세포증가형(>0.5%)으로 구분할 수 있다. 백혈구백분율증가 유형에 따른 대표적인 간질성폐질환은 아래 표 1과 같다.

표 1. 정상 성인(비흡연자)의 기관지폐포세척액의 백혈구 백분율과 백분율 증가 유형에 따른 간질성폐질환

정상 성인(비흡연자)		간질성폐질환		
세포	분율	림프구 증가형 (림프구 >15%)*	호산구 증가형 (호산구 >1%) [†]	호중구 증가형 (호중구 >3%) [‡]
대식세포	>85%	유육종증, 비특이간질성폐렴, 과민성폐렴, 약물연관폐렴, 결체조직질환, 방사선폐렴, 특발성기질화폐렴, 림프구증식질환	호산구폐렴, 약물연관폐렴, 골수이식, 천식, 기관지염, Churg-Strauss 증후군, 알레르기기관지폐아스페르길루스증, 세균, 곰팡이, 기생충, 폐포자충감염, 호지킨림프종	결체조직질환, 특발성폐섬유증, 흡인폐렴, 세균 또는 곰팡이 감염, 기관지염, 석면폐증, 급성호흡부전증후군, 미만폐포손상
림프구	10-15%			
호중구	≤3%			
호산구	≤1%			
상피세포	≤5%			

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

[†]호산구 >25%일 경우에는 사실상 급성 또는 만성호산구폐렴을 진단할 수 있다.

[‡]호중구 >50%는 급성폐손상, 흡인폐렴 또는 농성감염질환의 진단을 시사한다.

5. 기타 도움이 되는 기관지폐포세척액 검사 결과

기관지폐포세척액의 육안적 소견이 진단에 도움이 될 수 있다. 연속적인 기관지폐포세척액이 점차 혈성으로 진행되는 경우 미만성폐출혈(diffuse alveolar hemorrhage)를 시사한다. 채취된 기관지폐포세척액이 15-20분 이내에 바닥에 가라앉는 침전물과 우유빛 기관지폐포세척액의 육안적 소견은 폐포단백증을 시사한다. 이 외의 도움이 되는 기관지폐포세척액 검사 결과는 아래 표 2와 같다.

표 2. 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	미만성폐출혈
PAS 염색 양성인 우유빛 기관지폐포세척액과 무정형 잔해(debris)	폐포단백증
특이 베릴륨항체에 반응하여 증식하는 림프구	만성베릴륨질환



참고문헌

1. 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.

II. 6분보행검사

1. 6분보행검사에 대한 개요

1) 검사소개 및 의미

환자들의 운동능력을 객관적으로 평가하는 방법으로는 계단오르기, 6분보행검사, 셔틀보행검사, 운동부하심폐기능검사 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, 전신혈류순환, 신경근육계통, 근육대사 등 걷기운동에 필요로 하는 모든 시스템의 전반적인 반응에 대해 총체적으로 반영한다. 하지만 6분보행검사는 운동제한이 있을 경우 어느 장기, 어느 신체시스템의 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 운동부하심폐기능검사처럼 최대산소섭취량(peak oxygen uptake: VO₂ 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 운동부하심폐기능검사와 서로 대체적인 검사가 아니라 상호 보완적인 검사라 할 수 있다³.

2) 적응증

6분보행검사의 주요 적응증은 중증도 이상의 심폐기능저하 환자에서 약물치료에 대한 반응 평가를 위해 시행되며, 그 외에도 예후예측이나 전반적인 운동능력 평가를 위해 사용되고 있다(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

3) 금기

검사의 절대적인 금기증은 한 달 내에 발생한 불안정성협심증이나 심근경색이 발생한 경우이다. 조절되지 않는 고혈압(수축기 혈압 >180 mmHg, 이완기 혈압 >100 mmHg)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 협심증약제를 복용 후에 검사를 진행하거나, 증상완화약제(설하 니트로글리세린 등)를 준비하고 검사를 시행하는 것이 필요하다³.

4) 검사 준비 및 주의사항

검사는 안전을 위해 응급상황에 대해 대처가 가능한 장소에서 시행하여야 하며, 이에 대비한 약품(설하 니트로글리세린, 아스피린, 살부타몰흡입기 또는 네블라이저) 및 기기를 갖춰야 하고, 기본인명구조술(Basic life support; BLS)을 이수한 자가 시행하며, 환자의 개별상태에 따라 필요하면 의사가 대기한다. 가정산소를 필요로 하는 자는 평소 사용량만큼의 산소 공급을 하고 검사를 시행하여야 한다. 검사 중 1) 흉통 2) 참을 수 없는 호흡곤란 3) 하지근육경련 4) 비틀거림 5) 심한 발한 6) 창백 소견이 있으면 검사를 즉시 중단해야 하며 이러한 상황에 대해 검사자가 잘 숙지하고 있어야 한다.

5) 해석 시 고려할 점

6분보행거리에 영향을 미칠 수 있는 환자 요인으로는 키, 나이, 성별, 체중, 심폐기능과 인지기능, 근골격계 기능저하 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 있

으나, 학습효과로 두 번째 검사 시 보행거리가 증가하므로, 이에 대한 고려가 필요하다¹⁰⁻¹⁴. 운동시 산소공급이 필요하여 투여하는 경우 산소유량이 증가할수록 보행거리가 증가하므로^{15,16} 검사를 시행할 때 가능하면 산소유량, 산소투여방식을 매번 동일하게 하여야 한다. 트랙 길이의 경우, 기존 보고에 의하면 연속트랙(타원형이나 사각형 모양)에서 검사를 시행 시 방향전환을 해야 하는 왕복직선트랙에 비해 보행거리가 증가하지만, 왕복트랙의 직선거리 자체는 보행거리에 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 감소하였다¹⁷. 따라서, 여러 기관의 결과를 활용 시에는 왕복거리를 표준화하는 것이 필요하겠다.

2. 간질성폐질환에서 6분보행검사

6분보행검사는 특정 간질성폐질환과는 관계없이 일반적인 운동능력을 평가하는 검사로 진행된 간질성폐질환에서 전체적인 악화를 측정하는 지표로 많은 연구에서 사용되고 있다¹⁸.

1) 6분보행거리

6분보행거리는 특발성 폐섬유증 환자의 코호트 연구에서 FVC, DLCO 등 폐기능 및 PA-aO₂와 연관이 있었고 호흡곤란 및 삶의 질 지표와 관련이 있었다^{19,20}. 6분 보행거리가 길수록 높은 FVC % predicted, 높은 DLCO % predicted, 더 높은 삶의 질 지표, 낮은 호흡곤란 정도와 약한 연관성을 보였다. 또한 24주에서 72주 사이의 6분보행거리의 변화는 FVC % predicted, DLCO % predicted, 호흡곤란의 변화와 높은 상관관계를 보였다^{19,20}.

2) 산소포화도 저하

진행된 간질성폐질환 환자에서 6분보행검사와 관련된 산소포화도 저하는 6분 보행거리보다 환자의 예후를 더 잘 반영하였다²¹. 특히 6분보행거리가 너무 짧아서 신뢰할 만한 변화를 관찰하지 못하는 경우에 산소포화도 저하는 유용하게 사용될 수 있다¹⁸. 진행된 간질성폐질환의 경우 FVC가 기능의 변화를 충분히 반영해주지 못하기 때문에 산소포화도 저하가 FVC보다 더욱 환자의 상태를 잘 반영하는 지표로 사용될 수 있다¹⁸.

3. 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, 횡수표시기(lap counter), 반환점에 세울 가설물, 검사기록지, 혈압계, 산소, 제세동기, 산소포화도 측정기(oxymeter)

3) 환자 준비사항

- ① 편안한 복장과 신발을 착용한다.
- ② 평상시에 사용하는 보행보조기 사용을 한다(지팡이, 워커 등).
- ③ 평상시에 사용하는 약제는 복용하고 시작한다.
- ④ 검사 전 가벼운 식사는 가능하다.
- ⑤ 검사 전 2시간 이내에는 심한운동을 하지 않는다.

4) 검사방법

- ① 시작 전 최소한 10분간은 의자에 앉아 휴식을 취하게 한다.
- ② 6분 동안 가능한 많은 거리를 걷도록 한다.
- ③ 검사 도중 피검자의 상태에 따라 휴식이나 멈추는 것을 허용한다.
- ④ 검사자는 환자를 따라다니지는 않는다.
- ⑤ 검사 시작 전-혈압, 맥박, 산소포화도, 호흡곤란의 정도를 Borg Scale을 이용하여 체크한다.
- ⑥ 걷기 종료 후-혈압, 맥박, 산소포화도, 호흡곤란의 정도를 Borg scale을 이용하여 체크한다.

5) 환자 교육

- ① 출발선으로 이동하여 다음과 같이 설명한다.

- ② “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”
- ③ “앞에 보이는 두 원뿔 사이를 왕복하시고, 원뿔 주위로 돌고 즉시 반대편으로 향하세요”
- ④ “준비되셨나요? 6분 동안 가능한 많이 걸으셔야 하나, 뛰시면 안됩니다”
- ⑤ “준비되셨으면 출발합니다”
- ⑥ “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. Clin Chest Med 1994;15:421-45.
2. Wasserman K HJ SD, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
3. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111-7.
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. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:972-7.

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;108:452-9.
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? *J Chronic Dis* 1985;38:517-24.
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;49:468-72.
8. Guyatt GH, Townsend M, Keller J, Singer J, Nogradi S. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a randomized control trial. *Respir Med* 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;39:818-22.
10. Gulmans VA, van Veldhoven NH, de Meer K, Helders PJ. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:85-9.
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? *Eur Heart J* 2000;21:540-9.
12. Knox AJ, Morrison JF, Muers MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1988;43:388-92.
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;47:781-9.
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. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1522-7.
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;51:831-4.
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;51:689-93.
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. *J Physiother* 2013;59:169-76.
18. Harari S, Wells AU, Wuyts WA, Nathan SD, Kirchgaessler KU, Bengus M, et al. The 6-min walk test as a primary endpoint in interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2022;31.
19. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1231-7.
20. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015;109:914-22.
21. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1084-90.

III. 특발성폐섬유증의 치료 약제

1. Pirfenidone

Pirfenidone은 정확한 작용기전이 알려져 있지 않으나 항섬유화, 항염증, 항산화의 복합작용을 나타내는 약물¹, 다양한 동물 모델을 이용한 전임상시험(preclinical study)에서 procollagen, TGF- β 1 감소, 섬유모세포(fibroblast)의 증식과 활성화 억제 및 염증세포의 감소를 통해 섬유화를 억제하는 것으로 보고되었다². 2010년 발표되었던 일본에서 진행되었던 첫 번째 3상 임상에서 고용량(1,800 mg)과 저용량(1,200 mg)의 pirfenidone 및 위약을 52주간 투여하여 폐활량의 변화량을 비교한 결과 pirfenidone 고용량군과 저용량군 모두에서 52주간의 폐활량감소량이 위약군의 폐활량감소량에 비해 유의하게 줄어들었고, 고용량군에서는 무진행생존률(progression free survival)도 위약군에 비해 증가하였다³. 2011년 발표되었던 CAPACITY 연구는 미국과 유럽에서 시행되었던 2개의 3상 임상시험(CAPACITY 1, 2 trials)로, CAPACITY 2에서 고용량군(2,403 mg)은 위약군에 비해 72주 후 노력폐활량(FVC)의 감소가 유의하게 적었고 질병진행위험도 유의하게 낮았으나 CAPACITY 1에서는 두 군 간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다⁴. 이러한 연구 결과들을 바탕으로 pirfenidone은 일본(2008년), 유럽(2011년) 및 국내(2012년)에서 특발성폐섬유증의 치료제로 승인되었다. 그러나, 미국 식품의약국(food and drug administration, FDA)에서는 CAPACITY 1과 2가 다른 결과를 보였다는 것을 이유로 승인을 기각하였고 새로운 3상 연구를 시행하도록 요구하여 ASCEND trial이 시행되었다⁵. 그 결과, pirfenidone은 위약에 비해 52주간 FVC의 감소를 약 절반으로 줄여주었고(-235 ml vs. -428 ml; relative difference 45.1%), 질병진행 위험도 43% 줄여준다는 것이 확인되어⁵ 2014년 10월 특발성폐섬유증의 치료제로서 미국 FDA의 승인을 받았다.

국내에서는 일본에서 시행된 임상 시험을 기초로 한 용량을 사용하고 있으며, 처음 약물을 시작할 때에는 200mg 1정을 하루 세 번 식사 직후 또는 식사와 함께 2주간 복용하고 특별한 부작용이 없을 경우 2주 간격으로

2정(400 mg), 3정(600 mg)까지 증량하여 하루 3번 복용하도록 권고하고 있다. 후향적 연구들이기는 하지만 국내 연구들에서 pirfenidone의 저용량 치료도 표준용량 치료와 비교하여 큰 차이 없이 FVC 감소를 늦추는 효과가 있다고 보고되었기 때문에 부작용으로 인해 표준용량 복용이 어려울 경우 환자의 내약성을 고려하여 용량을 감량할 수 있다^{6,8}.

부작용으로는 오심(36.0%), 광과민성(photosensitivity)을 포함한 피부발진(28.1%), 전신위약감(20.9%), 어지러움(17.6%), 식욕감소(15.8%), 구역(12.9%), 체중감소(12.6%), 간효소치상승 등이 비교적 흔하게 보고된다. 이러한 부작용은 대부분 복용 시작 3-6개월 내에 나타나고 대개 경-중등도로, 약물의 용량을 줄이거나 일시 중단하고 위장관 운동항진제나 위산억제제 등을 병용함으로써 부작용을 조절할 수 있다^{5,9}. 광과민성은 긴 옷, 모자, 장갑 착용 및 자외선차단제(자외선 차단지수가 50 이상, UV A와 B 모두 차단) 사용을 통해 예방할 수 있고, 광과민성 발생 시에는 silver sulfadiazine이나 스테로이드 연고가 증상 완화에 도움이 된다⁹. 장기간 추적 관찰하였던 연구에서는 약 16%의 환자가 약물 부작용으로 인해 약물을 중단하였다고 보고하였다¹⁰.

Pirfenidone은 CYP1A2의 기질로, CYP1A2 저해제(ciprofloxacin, amiodarone, propafenone 등)와 병용 시 pirfenidone의 약물 농도 및 부작용이 증가할 수 있으므로 주의가 필요하다. 또한 CYP1A2 유도제(omeprazole 등)와 병용 시 pirfenidone의 약물 농도와 효과가 감소할 수 있으므로 주의가 필요하다. 자몽주스는 CYP1A2를 억제하여 pirfenidone의 약물 농도를 증가시키고 이로 인한 부작용이 심해질 수 있어 약물 복용 중 자몽주스 섭취를 제한해야 하고, 반면 흡연은 강력한 CYP1A2 유도제로서 pirfenidone의 약물 농도와 효과를 감소할 수 있으므로 금연을 권고해야 한다.

Pirfenidone의 보험 급여 처방 기준은 다음과 같다. HRCT 또는 수술적 폐조직 생검으로 확진된 IPF환자 중 FVC가 예측치의 90% 이하이거나 폐확산능이 예측치의 80% 이하인 경우, 또는 FVC가 예측치의 90%를 초과하거나 폐확산능이 예측치의 80%를 초과 하더라도 다음 중 두 가지 이상에 해당하는 경우는 보험급여가 가능하다. 1) FVC가 예측치가 연간 10% 이상 감소하거나 절대값이 200 mL 이상 감소하는 경우, 2) 임상증상 악화, 3) 흉부영상 악화 소견이 있는 경우이다.

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 섬유모세포 증식 및 활성화 억제, 염증세포의 감소를 통해 폐섬유화를 억제하는 것이 보고되었다. 2개의 다국가 3상 임상시험(INPULSIS 1, 2 trials)에서 nintedanib은 위약에 비해 FVC의 연간 감소를 유의하게 줄여주었다 (INPULSIS-1, -114.7 ml vs. -239.9 ml; INPULSIS-2, -113.6 ml vs. -207.3 ml)¹¹. 급성악화 예방에 있어서는 다른 결과를 보여주었는데, INPULSIS-2의 경우 nintedanib이 위약에 비해 급성악화 발생위험을 유의하게 줄여주

었으나(3.6% vs. 9.6%; HR, 0.8), INPULSIS-1에서는 차이가 없었다. 이한 연구 결과를 바탕으로 IPF 환자에서 FVC 감소 속도를 유의하게 낮추는 nintedanib의 효과가 인정되어 2014년 10월 미국 FDA에서 IPF의 치료제로 승인을 받았다.

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 있다¹¹. 설사의 경우 첫 3개월에 호발하는데 충분한 수분섭취와 loperamide 사용이 도움이 되고, 정상 상한치 3배 이상의 간기능 이상이 약 5%에서 보고되어 정기적인 간기능 검사가 필요하다. 통계적 유의성은 없었으나 nintedanib을 복용한 환자에서 심근경색 발생률이 높은 것으로 보고되어(1.5% vs. 0.5%), 심혈관질환을 경험한 환자에서의 사용에 주의가 필요하다¹¹.

Nintedanib 1정의 용량은 150 mg과 100 mg 2가지이며 음식과 함께 복용하고 1회 1정씩 하루 2회 복용한다. 일반적인 권고용량은 150 mg 1정을 2회 복용하는 것이며, 설사가 심해서 다른 방법으로 조절이 어렵거나 부작용이 심한 경우 100 mg 정제로 변경하여 하루 2회 복용할 수 있다. 중등도 이상의 간부전이 있는 경우 nintedanib의 투여 금기이므로, 투여 전 간기능 검사와 간질환 병력을 확인해야 한다. 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. 치료 후에도 첫 3개월은 매달 간기능 검사를 추적하고 이후 안정상태가 되면 3개월 간격으로 간기능 검사의 추적이 필요하다.

Nintedanib은 P-glycoprotein (P-gp)의 기질로, P-gp 저해제(ketoconazole, cyclosporine 등)와 같이 복용시 nintedanib의 약물 농도 및 부작용이 증가할 수 있으므로 주의가 필요하다. 또한 P-gp 유도제(rifampicin, carbamazepine, phenytoin 등)는 nintedanib의 약물 농도 및 효과가 50%까지 감소할 수 있으므로 가급적 병용을 피해야 한다. 또한 흡연자에서 nintedanib의 전신노출이 비흡연자보다 21% 낮았다는 약동학 분석 결과가 있어 금연을 권고해야 한다.

가임기 여성에게는 투여 전 임신 유무를 확인해야 하며, nintedanib 마지막 투여 후 3개월까지 피임이 필요하다. 국내에서 nintedanib은 처방 및 사용이 가능하지만 아직까지 보험 급여가 인정되지 않고 있다.



참고문헌

1. Hilberg O, Simonsen U, du Bois R, Bendstrup E. Pirfenidone: significant treatment effects in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J* 2012;6:131-43.
2. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF-beta-induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci* 2014;58:13-9.
3. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821-9.
4. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-9.

5. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
6. Lee EG, Lee TH, Hong Y, Ryoo J, Heo JW, Gil BM, et al. Effects of low-dose pirfenidone on survival and lung function decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): Results from a real-world study. *PLoS One* 2021;16:e0261684.
7. Song MJ, Moon SW, Choi JS, Lee SH, Lee SH, Chung KS, et al. Efficacy of low dose pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real world experience from a tertiary university hospital. *Sci Rep* 2020;10:21218.
8. Hwang H, Lee JK, Choi SM, Lee YJ, Cho YJ, Yoon HI, et al. Efficacy of lower dose pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis in real practice: a retrospective cohort study. *Korean J Intern Med* 2022;37:366-76.
9. Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, Dewint P, Egan JJ, Ferguson J, 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. Maher TM, Cottin V, Skoeld M, Tomassetti S, Azuma A, Giot C, et al. Pirfenidone Post-Authorisation Safety Registry (Passport)-Interim Analysis of IpF Treatment. *Thorax* 2014;69:A8-A9.
11. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.

IV. 간질성폐질환에서 스테로이드 치료

1. 스테로이드 치료의 용법

다양한 간질성폐질환에서는 염증을 억제하기 위하여 스테로이드 치료가 기본이 되나, 특발성폐섬유증 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)에서는 효과가 없고, 섬유성비특이간질성폐렴(fibrotic nonspecific interstitial pneumonia, fibrotic NSIP)과 같이 섬유화가 주된 소견인 간질성폐질환의 경우에도 치료 성공률은 낮다. 또한 위약을 사용한 대조연구가 되어 있지 않기 때문에 스테로이드제가 많이 사용되고 있는 여러 종류의 간질성폐질환 환자들의 생존율을 향상시킨다는 직접적인 증거도 아직까지는 없다. 호산구폐렴(eosinophilic pneumonia), 특발성기질화 폐렴(cryptogenic organizing pneumonia, COP), 결합조직질환, 유육종증, 과민성폐렴(hypersensitivity pneumonitis, HP), 급성무기분진흡입, 급성방사선폐렴, 미만성폐포출혈 및 약제에 의한 간질성폐질환 환자들 중 증상이 있는 경우에는 스테로이드 치료에 대부분 임상적 호전을 보이므로 권고되고 있다. 유기물질에 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, 결체조직질환연관간질성폐질환 등에서는 매일 prednisolone 0.5-1.0 mg/kg씩 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 이차제제를 추가하고 prednisolone을 0.25 mg/kg/일로 감량하거나 유지한다¹⁻⁵.

처음 증상 발현 시 호흡부전 등의 심각한 상태이거나 급성악화 혹은 급성간질성폐렴(acute interstitial

pneumonia, AIP)인 경우 methylprednisolone을 500-1,000 mg/day 로 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, 궤장염), 정신 및 행동 질환(기분 장애, 스테로이드 정신병), 내분비 대사 질환(고혈당 및 당뇨, 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 진료지침에 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 진료지침에 따라 검사하고 치료해야 한다. 스테로이드는 칼슘대사를 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 보고 하였다⁸. 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 골밀도검사를 시행하고 골절위험도평가로 골절의 위험성을 평가해야 한다.

스테로이드로 인한 골다공증의 위험 인자로 고령, 낮은 체질량 지수, 잦은 골절, 기저질환(류마티스관절염, 염증성장질환, 만성 폐질환, 이식 등), 흡연, 과도한 음주, 골반골절가족력 등이 있다¹⁰. 따라서 흡연 및 과도한 음주는 피하고 뼈소실 및 근육위축을 막기 위해 체중이 실리는 부하운동을 하며 낙상을 막기 위해 노력해야 한다¹¹. 스테로이드를 투여하는 환자에게 하루에 칼슘 1,200-1,500 mg 및 비타민 D 800-1,000 IU을 투여할 것을 고려해 볼 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 못하였다¹⁶. 그러나 스테로이드를 비스테로이드항염증제와 같이 사용하면 위장관 출혈의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁷. 따라서 스테로이드 치료 중인 환자에게 비스테로이드항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)를 사용할 때는 proton pump inhibitors (PPIs)를 함께 투여하거나 cyclo-oxygenase 2 selective inhibitor를 대신해서 사용한다⁵.

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, 장기이식, 결체조직질환으로 투여하는 면역억제제가 위험인자로 알려져 있고 특히 스테로이드도 중요한 위험 인자로 알려져 있다^{18,19}. 따라서 스테로이드 치료하는 환자에게 PCP를 예방할 목적으로 trimethoprim-sulfamethoxazole을 고려할 수 있다¹⁸. 용량은 신기능이 정상이면 하루 1정(80 mg trimethoprim with 400 mg trimethoprim) 매일 투여하거나 주3회 혹은 매일 2정 투여하며 신기능 저하 시 용량 감량이 필요하다²⁰. 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 있다²¹. 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 있다⁶.

항응고제로 warfarin을 복용하고 있는 환자에서 스테로이드 치료를 하면 warfarin의 항응고 효과를 증가시

킬 위험이 있어 prothrombin time을 모니터하면서 조절해야 하고 보통 warfarin 용량의 변화는 스테로이드 시작 3-7일 이내에 필요하다⁶.



참고문헌

1. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003;22:821-6.
2. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006;27:143-50.
3. 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. *Eur Respir J* 2005;25:528-33.
4. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23-43.
5. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560-7.
6. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
7. Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:465-83.
8. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
9. de Vries F, de Vries C, Cooper C, Leufkens B, van Staa TP. Reanalysis of two studies with contrasting results on the association between statin use and fracture risk: the General Practice Research Database. *Int J Epidemiol* 2006;35:1301-8.
10. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011;365:62-70.
11. Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:185-97.
12. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
13. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000952.
14. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
15. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4:e004587.
16. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994;236:619-32.
17. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol*

2001;153:1089-93.

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* 2014;CD005590.
19. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996;71:5-13.
20. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, 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* 2011;183:96-128.
21. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:61-98.

V. CTD-ILD 치료제로 사용할 수 있는 면역억제제 및 생물학적제제

결체조직연관간질성폐질환(CTD-ILD)의 표준화된 치료제나 치료용법이 없기 때문에 실제 임상에서는 다양한 면역억제제나 생물학적제제가 시도되고 있다. 고식적인 면역억제제는 전신경화증연관간질성폐렴(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. 하지만 최근 CTD-ILD를 대상으로 하는 다양한 생물학적제제의 무작위 대조군 연구가 활발히 진행되고 있다. 아래 표는 CTD-ILD를 치료하는 의료진에게 도움을 될 수 있는 치료약제의 종류, 기전, 주요연구, 사용된 약제들의 용법, 용량과 부작용을 정리하였다.

표 1. CTD-ILD에서 사용된 면역억제제 및 생물학적제제

약제 종류	기전	주요 연구	용법 및 용량	부작용 및 주의사항
Azathioprine (AZA)	Purine analogue, blocks purine synthesis and DNA replication in lymphocytes	1) SSc-ILD (FAST trial, RCT) (1), n=45 IV CYC + steroid, followed AZA vs. placebo Trend towards improved FVC	1) AZA 2.5 mg/kg/day	Bone marrow suppression, nausea, LFT abnormality (Monitoring) CBC weekly first 4 weeks, then 3-monthly, LFTs, U&Es
Cyclophosphamide (CYC)	Alkylating agent, multiple effects on T cells	1) SSc-ILD (FAST trial, RCT) (1), n=45 IV CYC + steroid, followed AZA vs. placebo Trend towards improved FVC 2) SSc-ILD (SLS-I) (2), n=158 oral CYC vs. placebo Improvement in FVC, dyspnea and QoL 3) SSc-ILD (SLS-II, RCT) (3), n=126 oral CYC vs. oral MMF Both improved lung function, MMF was better tolerated and less toxicity	1) IV CYC 600 mg/m ² + oral prednisolone 20mg (alternate days) 2) Oral CYC 2 mg/kg/day 3) Oral CYC 2 mg/kg/day	Bone marrow suppression, increased risk of infection and malignancy, hematuria (Monitoring) CBC, U&Es, urinalysis every 2-4 weeks

약제 종류	기전	주요 연구	용법 및 용량	부작용 및 주의사항
Mycophenolate Mofetil (MMF)	Reduce T cell and B cell proliferation	1) SSc-ILD (SLS-II, RCT) (3), n=126 oral CYC vs. oral MMF Both improved lung function, MMF was better tolerated and less toxicity 2) CTD-ILD (retrospective) (4), n=125 Stable or improved pulmonary function	1) MMF 1500 mg bid 2) MMF 3000mg/day (65% patients)	Constipation, nausea, vomiting, headache, diarrhea, stomach upset, insomnia, CMV disease, UTI, leukopenia Monitoring) CBC weekly first 4 weeks, then twice monthly for 2 months, then monthly for a year
Tacrolimus Cyclosporine	Calcineurin inhibitor	1) IIM-ILD (retrospective) (5), n=13 Improvement in myositis, FVC, and DLco 2) Antisynthetase syndrome-ILD (retrospective) (6), n=17 Improvement in FVC and DLco	1) Tacrolimus 0.075 mg/kg bid 2) Cyclosporin 3 mg/kg/day	Abdominal pain, agitation, chills, confusion, seizures, diarrhea, dizziness, etc Monitoring) U&E, LFTs, glucose
Rituximab (RTX)	Anti-CD20 B-cell depleting monoclonal antibody	1) CTD-ILD (retrospective) (7), n=33 85% patients were responders 2) SSc-ILD (open label) (8), n=51 RTX vs. conventional (MMF, AZA or MTX) Stable FVC and lower proportion with FVC decline >10% 3) Diffuse cutaneous SSc (RCT) (9), n=16 RTX vs. placebo Trend towards improved FVC and HRCT extent	1) RTX 1000 mg Day 0, Day 14 2) RTX 375 mg/m ² weekly for 1 month, then 6 monthly 3) RTX 1000 mg Day 0, Day 14, then 1000 mg at 6 months	Abdominal pain, back, tarry stools, bloating or swelling of the face, arms, hands, lower legs, or feet, blurred vision, body aches etc.
Tocilizumab (TCZ)	Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody	1) Diffuse SSc (RCT) (10), n=87 TCZ vs. placebo Reduced patients with FVC decline 2) SSc-ILD (RCT) (11), n=136 TCZ vs. placebo Preserved FVC 3) SSc-ILD (RCT) (12), n=210 TCZ vs. placebo Preserved FVC	1) TCZ 162 mg SC weekly 2) TCZ 162 mg SC weekly 3) TCZ 162 mg SC weekly	Infusion-related reaction, hypersensitivity reaction, GI perforation, hepatotoxicity, changes of platelet, lipids, liver enzyme, HBV reactivation, secondary infection
Abatacept (ABA)	CTLA-4-Ig fusion protein	1) RA-ILD (13), n=44 Associated with RA-ILD stability or improvement (88.6%) 2) RA-ILD (open label) (14), n=263 Stable of improved FVC and DLco	1) ABA 125 mg SC weekly 2) ABA 125 mg SC weekly or 10 mg/kg IV monthly	Headaches, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, nausea



참고문헌

1. 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.
2. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2655-66.
3. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, 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):708-19.

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(5):640-6.
5. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2439-46.
6. Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, Dore R, Meloni F, Montecucco C. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013;40(4):484-92.
7. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19(3):353-9.
8. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):625-31.
9. Boonstra M, Meijs J, Dorjee AL, Marsan NA, Schouffoer A, Ninaber MK, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open.* 2017;3(2):e000384.
10. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):212-20.
11. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE, Denton CP, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1301-10.
12. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):963-74.
13. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F. Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: short-term outcomes and predictors of progression. *Clin Rheumatol.* 2021;40(12):4861-7.
14. Fernandez-Diaz C, Castaneda S, Melero-Gonzalez RB, Ortiz-Sanjuan F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3906-16.
15. Khan S, Sewell WA. Oral immunosuppressive drugs. *Clin Med (Lond).* 2006;6(4):352-5.

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

V. 간질성폐질환에 의한 폐고혈압 치료

대한결핵 및 호흡기학회

1. 감별 진단

간질성폐질환 환자가 폐고혈압(pulmonary hypertension, PH)을 동반하고 있을 경우, 운동능력이 저하되고 삶의 질이 감소하며, 나쁜 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있어 정확한 진단이 중요하다^{1,3}. 폐병변을 동반한 폐동맥고혈압(1군, pulmonary arterial hypertension, PAH)은 폐혈관확장제 등의 치료로 반응할 수 있으므로 간질성폐질환에 의한 폐고혈압(3군, PH-ILD)과 구별해야 한다². 정확한 구별을 위해서는 우심도지술을 시행해야 하며, 구별이 어려울 경우 폐고혈압 전문가/전문센터에 의뢰하여야 한다. 1군 폐동맥고혈압의 위험요인으로 결체조직질환, 가족력, HIV, 간질환, 선천성심질환 등이 없으며, 흉부 CT 및 폐기능검사 결과 광범위한 폐침범과 심한 제한성폐기능 소견이 있을 경우 PH-ILD의 가능성이 높다². 또한 치료가 필요한 호전 가능한 정맥혈전색전증(venous thromboembolism), 만성혈전색전질환(chronic thromboembolism), 폐질환의 급성악화, 수면질환 등에 대해서도 감별이 필요하다⁴.

2. 지지 요법

1) 기저 질환 치료

폐고혈압을 악화시킬 수 있는 기저 폐질환에 대한 치료가 우선되어야 한다⁴.

2) 이노제

이노제는 우심부전으로 인해 체액 과부하가 있는 환자에서 간울혈, 말초부종, 흉수 등을 호전시키는 데 도움이 된다. 다만, 과도한 체액 부족으로 인한 신기능 장애나 우심실 허혈 등이 발생하지 않도록 유의해야 한다^{3,4}.

3) 장기 산소 요법

PH-ILD에서 산소치료에 대한 연구는 아직 미미한 수준이지만, 만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)에 의한 폐고혈압에서 산소치료는 생존율을 향상시키고 폐동맥압의 감소와 연관이 있었다^{5,6}. 따라서, 이 연구를 근거로 저산소증이 있는 환자에게는 적절한 산소 투여를 하여 산소포화도를 90-96%로 유지하는 것이 중요하다⁷.

4) 호흡재활

호흡재활은 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)을 포함한 간질성폐질환 환자에서 폐동맥 고혈압의 유무와 관계없이 6분도보거리 증가 및 호흡곤란의 개선을 보여주었다^{8,9}. 또한 142명의 간질성폐질환 환자를 대상으로 한 연구에서는 호흡재활치료 6개월 후에 폐동맥압이 감소한 것을 보여주었다¹⁰. 아직까지 근거가 충분하지 않지만, 증상 개선을 위해 호흡재활치료를 시도해 볼 수 있다³.

3. 약물 치료: 흡입 트레프로스티닐(inhaled treprostinil)

최근까지 PH-ILD에서 프로스타노이드(prostanoid)의 안전성과 효능에 대한 데이터는 소규모 시리즈 연구에 국한되어 있었다. 후향적 연구에서는 PH-ILD 환자(mPAP ≥ 35 mmHg 또는 mPAP ≥ 25 mmHg 이상인 PVR >4 Wood unit) 22명을 대상으로 inhaled treprostinil 치료의 효과를 조사하였다. 이 연구에서는 치료가 산소포화도에 부정적인 영향을 미치지 않았으며, functional class와 6분도보검사(6-minute walk test, 6MWT)가 개선된 것으로 나타났다¹¹. 또 다른 사례 연구에서는 폐이식을 위해 평가 중인 폐섬유증 및 진행성폐고혈압 환자(mPAP ≥ 35 mmHg)를 대상으로 treprostinil을 정맥 투여하여 경흉부심장초음파(transthoracic echocardiography, TTE) 및 혈액학적으로 우심실 기능이 개선된 것으로 나타났다. 이 연구에서도 treprostinil 치료가 산소포화도에 부정적인 영향을 미치지 않았다¹².

2021년에 진행된 INCREASE 연구¹³는 PH-ILD 환자 중 우측심장도관삽입을 시행한 환자들을 대상으로 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 16주 임상시험을 실시했다. 전체 326명의 환자를 1:1로 무작위 배정하여, 초음파펄스전달 방식으로 투여되는 inhaled treprostinil를 네블라이저를 통해 하루 4회, 최대 12회(총 72 μ g) 흡

입하는 그룹과 위약을 투여하는 그룹으로 나누어 실험을 진행하였다. 16주차에 inhaled treprostinil 그룹과 placebo 그룹 간 6MWT의 기저치 대비 변화를 1차 유효성 평가 변수로 하였다. 치료군의 보행거리는 21.1 m 증가하였고 위약군은 10 m 감소하였다. 평균 차이는 31.12 m (95% 신뢰구간 [CI], 16.85-45.39; $p < 0.001$)로 나타났다. 또한 inhaled treprostinil 그룹에서는 기준치 대비 NT-proBNP 수치가 15% 감소한 반면, placebo 그룹에서는 46% 증가한 것으로 나타났다(treatment ratio, 0.58; 95% CI, 0.47-0.72; $p < 0.001$). Inhaled treprostinil 그룹에서는 37명(22.7%)의 환자에서 임상적 악화가 발생한 반면 placebo 그룹에서는 54명(33.1%)의 환자에서 임상적 악화가 발생했다(hazard ratio, 0.61; 95% CI, 0.40-0.92; log-rank test에 의한 $P = 0.04$). 가장 빈번하게 보고된 부작용은 기침, 두통, 호흡곤란, 현기증, 메스꺼움, 피로, 설사였다. 따라서 이번 연구는 PH-ILD 환자에서 inhaled treprostinil이 질병 결과 개선과 진행 예방에 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다.

흥미로운 점은 이 연구에서 PH-ILD 환자의 노력폐활량(forced vital capacity, FVC)의 개선 효과도 관찰되었다. IPF 환자를 대상으로 한 하위 그룹 분석에서는 inhaled treprostinil 치료가 FVC의 개선과 관련이 있는 것으로 나타났다. 8주와 16주에서 각각 84.52 mL 와 168.52 mL ($n = 92$, $p = 0.0108$)의 개선이 확인되었으며, 이는 placebo 대비 FVC 개선으로도 8주(2.54% 예측; $p = 0.0380$) 및 16주(3.50% 예측; $p = 0.0147$)에서 통계적으로 유의미한 차이가 확인되었다¹⁴. 이러한 변화는 결.체조직질환연관간질성폐질환(connective tissue disease-related interstitial lung disease, CTD-ILD) 및 복합폐섬유폐기증(combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE) 환자보다 IPF 환자에서 더 크게 나타나는 경향을 보였다. 이를 토대로 inhaled treprostinil이 섬유증을 감소시켜 6분도보검사 개선에 기여할 수 있다는 가설이 제기되었다.

Treprostinil 치료가 FVC를 증가시키는 메커니즘은 아직 명확하지 않다. 그러나 폐혈관순응도의 변화와 관련이 있는지, 아니면 in vitro 및 mouse model에서 관찰된 treprostinil의 항섬유화 효과 때문인지 조사하는 것이 중요하다^{15,16}. 이에 관한 연구는 진행중이며, 현재 TETON 임상시험(clinicaltrials.gov identifier NCT04708782)에서 IPF 환자를 대상으로 inhaled treprostinil의 효능과 안정성을 FVC를 일차 평가변수로 사용하여 조사하고 있다¹⁷.

또한 3군 폐동맥고혈압 환자에게 전신 치료제를 사용할 경우 환기-관류 비율(ventilation-perfusion ratio, V/Q) 매칭이 나빠질 우려가 있다. 그러나 다른 연구에서는 흡입 약물이 잘 환기되는 폐 부위로 혈류를 유도하여 V/Q 불일치의 위험을 감소시킬 수 있다는 결과가 있었다^{11,18}.

현재 유육종증(sarcoidosis) (clinicaltrials.gov identifier NCT03814317)이나 COPD (clinicaltrials.gov identifier NCT03496623)와 관련된 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 inhaled treprostinil의 효과를 조사하는 임상시험이 진행 중이다.

Inhaled treprostinil은 2021년 4월 1일 미국 FDA로부터 PH-ILD 치료제로 승인된 최초의 약제가 되었다. Treprostinil의 강력한 혈관 활성 특성과 폐 실질 구획을 직접 표적으로 하는 흡입 방식이 성공의 열쇠가 되었고 볼 수 있다. PH-ILD의 발병 위험성에 대한 경각심을 높이고, 모든 간질성폐질환 환자를 대상으로 포괄적인 검진 및 관리 접근법을 개발해야 할 필요성이 강조된다.



참고문헌

1. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019;53.
2. King CS, Shlobin OA. The Trouble With Group 3 Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease: Dilemmas in Diagnosis and the Conundrum of Treatment. *Chest* 2020;158:1651-64.
3. Dhont S, Zwaenepoel B, Vandecasteele E, Brusselle G, De Pauw M. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: an area of unmet clinical need. *ERJ Open Res* 2022;8.
4. Waxman AB, Elia D, Adir Y, Humbert M, Harari S. Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2022;31.
5. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-8.
6. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985;102:29-36.
7. Hoeper MM, Andreas S, Bastian A, Claussen M, Ghofrani HA, Gorenflo M, et al. Pulmonary hypertension due to chronic lung disease: updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011;154 Suppl 1:S45-53.
8. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:CD006322.
9. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, Winterkamp S, Schonheit-Kenn U, Neurohr C, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:444-53.
10. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2017;72:610-9.
11. Faria-Urbina M, Oliveira RKF, Agarwal M, Waxman AB. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease. *Lung* 2018;196:139-46.
12. Saggarr R, Khanna D, Vaidya A, Derhovanessian A, Maranian P, Duffy E, et al. Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis. *Thorax* 2014;69:123-9.
13. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2021;384:325-34.
14. Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, Case A, Johri S, DuBrock H, et al. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respir Med* 2021;9:1266-74.
15. Nikitopoulou I, Manitsopoulos N, Kotanidou A, Tian X, Petrovic A, Magkou C, et al. Orotracheal treprostinil administration attenuates bleomycin-induced lung injury, vascular remodeling, and fibrosis in mice. *Pulm Circ* 2019;9:2045894019881954.
16. Lambers C, Roth M, Jaksch P, Muraközy G, Tamm M, Klepetko W, et al. Treprostinil inhibits proliferation and extracellular matrix deposition by fibroblasts through cAMP activation. *Scientific Reports* 2018;8:1087.
17. Nathan SD, Behr J, Cottin V, Lancaster L, Smith P, Deng C, et al. Study design and rationale for the TETON phase 3, randomised, controlled clinical trials of inhaled treprostinil in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ*

Open Respiratory Research 2022;9:e001310.

18. Dernaika TA, Beavin M, Kinasewitz GT. Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;79:377-82.

대한결핵 및 호흡기학회
간질성폐질환(ILD)
임상진료지침
(2023년 1차 개정판)

인쇄일 2023년 11월 8일

발행일 2023년 11월 15일

발행처 대한결핵 및 호흡기학회

[06652] 서울특별시 서초구 반포대로 58 101동 605호 (서초동, 서초아트자이)

Tel. 02-575-3825, 02-576-5347, Fax. 02-572-6683, E-mail. katrd@lungkorea.org, katrd@hanmail.net

편집제작 (주)더 위드인

[07270] 서울특별시 영등포구 양산로 43 (양평동3가 16) 양평동우림이비지센타2차 1005호

Tel. 02-6959-5333, Fax. 070-8677-6333, E-mail. with@thewithin.co.kr

대한결핵 및 호흡기학회
간질성폐질환(ILD)
임상진료지침
(2023년 1차 개정판)