

□ 원 저 □

통상성 간질성 폐렴과 비특이성 간질성 폐렴의 임상적 감별 진단[†]

성균관대학교 의과대학 내과학교실 삼성서울병원 호흡기내과, 진단병리과*,
영상의학과**, 한일병원 내과*, 마산삼성병원 내과‡, 강북 삼성병원 내과[§]

안창혁, 고영민*, 정만표, 서지영, 강수정, 강경우[‡], 안중운,
임시영[§], 김호중, 한정호*, 이경수**, 권오정, 이종현

= Abstract =

Clinical Differential Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia from Nonspecific Interstitial Pneumonia

Chang Hyeok An, M.D., Young Min Koh, M.D.[‡], Man Pyo Chung, M.D.,
Gee Young Suh, M.D., Soo Jung Kang, M.D., Kyeong Woo Kang, M.D.[‡],
Jong Woon Ahn, M.D., Si Young Lim, M.D.[‡], Hojong Kim, M.D., Joung Ho Han, M.D.[‡],
Kyung Soo Lee, M.D.[‡], O Jung Kwon, M.D., Chong H. Rhee, M.D.

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine,
Department of Pathology*, Department of Radiology**, Samsung Medical Center,
Masan Samsung Hospital[‡], Kangbuk Samsung General Hospital[§],
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea,
Department of Medicine, Hanil General Hospital[†]*

Background : Nonspecific interstitial pneumonitis (NSIP) is most likely to be confused with usual interstitial pneumonitis (UIP). Unlike patients with UIP, the majority of patients with NSIP have a good prognosis, with most patients improving after treatment with corticosteroids. Therefore it is clinically important to differentiate

[†]본 논문의 요지는 1999년도 제 89 차 대한 결핵 및 호흡기학회 추계학술대회에서 발표되었음.

본 논문은 Samsung Institutional Biomedical Research grant C-99-007-1의 보조로 이루어졌음.

Address for correspondence :

Man Pyo Chung, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine

50 Ilwon-Dong, Kangnam-Ku, Seoul, 135-710, Korea

Phone : 02-3410-3429 Fax : 02-3410-3849 E-mail : mpchung@smc.samsung.co.kr

NSIP from UIP. Up to now, the only means of differentiating these two diseases was by means of surgical lung biopsy. American Thoracic Society (ATS) proposed a clinical diagnostic criteria for UIP to provide assistance to clinicians in its diagnosis without surgical lung biopsy. This study is aimed to investigate whether there were clinical and radiological differences between NSIP and UIP, and the usefulness of ATS clinical diagnostic criteria for UIP in Korea.

Methods : We studied 60 patients with UIP and NSIP confirmed by surgical lung biopsy. Clinical manifestations, pulmonary function test, arterial blood gas analysis, bronchoalveolar lavage (BAL), and high resolution computed tomography (HRCT) were evaluated and analyzed by Chi-square test or t-test. The clinical criteria for UIP proposed by ATS were applied to all patients with idiopathic interstitial pneumonia.

Results : Forty-two patients with UIP and 18 with NSIP were pathologically identified. Among the 18 patients with NSIP (M : F=1 : 17), the mean age was 55.2 ± 8.4 (44~73) yr. Among the 42 patients with UIP (M : F = 33 : 9), the mean age was 59.5 ± 7.1 (45~74) yr ($p=0.046$). Fever was more frequent in NSIP (39%) ($p=0.034$), but clubbing was frequently observed in UIP (33%) ($p=0.023$). BAL lymphocytosis was more frequent (23%) ($p=0.0001$) and CD4/CD8 ratio was lower in NSIP ($p=0.045$). On HRCT, UIP frequently showed honeycomb appearance (36 of 42 patients) though not in NSIP ($p=0.0001$). Six of 42 UIP patients (14.3%) met the ATS clinical criteria for IPF, and 3 of 16 NSIP patients (18.8%) met the diagnostic criteria.

Conclusion : Being a relatively young female and having short duration of illness, fever, BAL lymphocytosis, low CD4/CD8 ratio with the absence of clubbing and honeycomb appearance in HRCT increase the likelihood of the illness being NSIP. The usefulness of ATS clinical diagnostic criteria for UIP may be low in Korea. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 932-943)

Key words : Nonspecific interstitial pneumonitis, NSIP, Usual interstitial pneumonitis, UIP, Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF.

서 론

특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis, 이하 IPF로 약함)은 약물, 환경적 요인, 교원성 질환 등과 같은 알려진 유발인자 없이 폐포 및 간질에 진행성 염증 및 이에 따른 섬유화가 초래되는 질환으로서, 평균 생존기간이 24년이고, 5년 생존율은 50% 이하인 예후가 나쁜 질환이다¹⁻⁷. 그러나, 과거 임상적으로 IPF에 포함되었던 환자들에는 폐병리 소견이 다른 다양한 질환군이 포함되었다는 사실이 점차 알려지게 됨에 따라⁸⁻¹¹ IPF라는 용어에 혼선이 생기게 되었다. 이에 따라 최근 미국흉부학회에서는 consensus conference를 개최하여 임상적으로 IPF는 병리학적으로

통상성 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia, 이하 UIP로 약함)을 보이는 질환으로 국한하고자 제안하여 이 질환을 박리성 간질성 폐렴(desquamative interstitial pneumonia, 이하 DIP로 약함), 비특이성 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia, 이하 NSIP로 약함), 림프구성 간질성 폐렴(lymphocytic interstitial pneumonia, 이하 LIP로 약함), 급성 간질성 폐렴(acute interstitial pneumonia, 이하 AIP로 약함), 특발성 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴(idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, 이하 BOOP로 약함) 등과 구분을 하려고 하였다⁷.

과거 IPF에 포함되었던 질환군 중 NSIP는 임상적

으로 UIP와 유사하지만 치료 반응 및 예후가 UIP에 비해 좋은 질환으로^{8,12,13} 이 두 질환의 감별은 임상적으로도 매우 중요하다. 현재까지 이 두 질환의 임상적 특징을 비교한 연구가 소수 있기는 하지만^{9,10} 아직까지 두 질환의 감별은 외과적 폐생검에 의존하고 있는 실정이고, IPF가 의심되는 모든 환자에서 외과적 폐생검을 실시할 수도 없기 때문에 이 두 질환을 외과적 폐생검 없이 감별할 수 있는 임상적 특징을 찾을 수 있다면 임상적으로 매우 유용할 것으로 사료된다.

이러한 시도의 일환으로 미국흉부학회에서는 임상적으로 IPF 즉 병리학적으로 UIP를 진단할 수 있는 지침을 발표한 바 있다⁷. 이 지침에 의하면 4개의 주 진단기준을 모두 만족하면서 4개의 부진단기준 중 3개 이상을 충족하면 외과적 폐생검을 받지 않고도 특발성 UIP를 임상적으로 진단할 수 있다고 하였으나, 이런 임상적 진단기준이 얼마나 정확한지에 대한 보고는 전무한 실정이다.

이에 저자들은 외과적 폐생검으로 확진된 특발성 UIP와 특발성 NSIP 환자들에서 임상증세, 방사선학적 소견, 기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage, 이하 BAL로 약함) 소견 등과 같은 임상상의 차이를 비교함으로써 두 질환을 임상적으로 감별할 수 있는 방법을 찾고, 최근 미국흉부학회에서 제시한 특발성 UIP에 대한 임상 진단기준의 유용성을 평가해 보고자 본 연구를 시행하게 되었다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1996년 7월부터 2000년 3월까지 성균관대 삼성서울병원에서 감염이나 종양성 폐질환을 제외한 미만성 간질성 폐질환(diffuse interstitial lung disease)으로 개흉술 또는 흉강경을 통해 수술적 폐생검을 받은 120명의 환자 중에서 특발성 간질성 폐렴(idiopathic interstitial pneumonia)으로 확진된 환자 총 83례 중, 병리학적으로 특발성 UIP와 특발성 NSIP로 확진

된 60명을 대상으로 후향적 조사를 하였다.

2. 연구 방법

1) 임상 증상

각 환자들의 진단 당시 성별, 연령, 흡연력, 주증상 및 동반 임상 증상과 그 기간, 신체검사 소견, 혈액검사 등을 의무기록을 통해 확인하였다. 임상 증상은 노력성 호흡 곤란, 기침, 객담, 흉부 동통, 객혈, 발열 여부에 대하여 조사하였다. 그리고 신체검사상 양측 폐하부에서 흡기시 악설음(crackle)이 들렸는지와 곤봉지(finger clubbing)가 관찰되었는지 조사하였다.

2) 폐기능검사와 동맥혈가스분석

폐기능검사는 SensorMedics사의 폐기능검사 기기를 이용하였고, 제한성 폐기능 장애가 있는지 알아보기 위하여 노력성 폐활량(forced vital capacity, 이하 FVC로 약함)과 전폐용량(total lung capacity, 이하 TLC로 약함)을 측정하였고, 폐확산능의 장애가 있는지 알아보기 위하여 폐확산능(diffusing capacity of the lung, 이하 DL_{CO}로 약함)을 측정하였다.

동맥혈가스분석은 동맥혈 산소분압(이하 PaO₂로 약함)과 폐포-동맥혈간 산소분압 차이(이하 AaDO₂로 약함)를 측정하여 비교 분석하였다.

3) BAL

BAL은 흉부 고해상도 단층촬영(high-resolution computed tomography, 이하 HRCT로 약함) 소견상 병변이 전폐에 미만성으로 산재할 경우에는 우중엽이나 좌설상엽에서 시행하였고 병변이 국한된 경우에는 간유리 음영이 주로 관찰되는 곳에서 시행하였다. 세척액은 37℃의 생리식염수를 사용하여 30mL씩 4~7회에 걸쳐 총 120~210mL를 주입하였고, 첫 번째 회수액은 버린 다음 나머지 회수액을 모아 flow cytometry를 이용하여 총 백혈구 수, 백혈구 감별 세포 계산(differential cell count) 및 림프구의 helper T cell/suppressor T cell(이하 CD4/CD8)의 비

Table 1. Modified ATS criteria of clinical diagnosis of IPF7 used in this study.

Major criteria
(1) Exclusion of other known causes of interstitial lung diseases, such as certain drug toxicities, environmental exposures, and connective tissue diseases
(2) Abnormal pulmonary function studies that include evidence of restriction -FVC \leq 80% and*, -AaDO ₂ > 20 mmHg or DL _{CO} \leq 80%*
(3) Bibasilar reticular abnormalities with minimal ground glass opacities on HRCT scans -Ground glass opacities < 30%*
(4) Transbronchial lung biopsy or bronchoalveolar lavage (BAL) showing no features to support an alternative diagnosis -Exclude if BAL lymphocytosis (\geq 13%)*
Minor criteria
(1) Age > 50 years
(2) Insidious onset of otherwise unexplained dyspnea on exertion
(3) Duration of illness \geq 3 months
(4) Bibasilar, inspiratory crackles (dry or "Velcro" type in quality)

The presence of 4 major criteria as well as at least 3 of 4 minor criteria increases the likelihood of a correct clinical diagnosis of IPF.

*Modified in this study

율을 구하였다¹⁴.

4) 흉부 HRCT

흉부 HRCT는 High speed advantage scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI)를 이용하여 흡기 상태에서 폐첨부부터 기저부까지 10mm 간격으로 thin-section CT 영상을 얻어 대동맥궁(aortic arch), 기정맥궁(azygos arch), 원위 우중간기관지(distal bronchus intermedius), 우하폐정맥(right inferior pulmonary vein), 간의 둥근천정(liver dome)이 보이는 다섯 부위(level)를 선택하여 분석하였다. HRCT상 관찰되는 폐병변을 봉와양 음영(honeycombing), 불규칙 선상 음영(irregular linear opacity 또는 reticular density), 간유리 음영(ground-glass opacity), 경화(consolidation)로 구분한 뒤 각각의 병변이 전체 폐야에서 차지

하는 면적의 비율을 산출하여 병변의 범위(extent of disease)로 정하여 다섯 부위에서의 비율을 평균하여 구하였고¹⁵, 2명의 독립된 흉부 방사선과 전문의의 의견일치를 통해 결정하였다. 그리고 주위의 섬유화에 의한 소기관지 확장 소견(traction bronchiectasis)의 유무도 조사하였다.

3. 미국흉부학회의 IPF 임상 진단기준

2000년 미국흉부학회에서 제시한 IPF의 임상 진단기준 중 주진단기준(major criteria)과 부진단기준(minor criteria)은 표 1과 같고⁷, 특히 저자들은 이들 임상 진단기준을 구체화하여, 두 번째 주진단기준에서 FVC가 예측치의 80% 이하로 감소되어 있으면서 AaDO₂가 20 mmHg 이상 증가되어 있거나 DL_{CO}가 예측치의 80% 이하로 감소되어 있는 경우만을 포

Table 2. Clinical findings at the time of diagnosis in 60 patients with UIP or NSIP

Characteristic	UIP (n=42)	NSIP (=18)	p value
Sex, M : F	33 : 9	1 : 17	0.0001
Age, yr* (range)	59.5 ± 7.1 (45~74)	55.2 ± 8.4 (44~73)	0.046
Smoking history (+)	30 (71.4%)	2 (11.1%)	0.0001
Chief complaint			
Exertional dyspnea	29 (69.0%)	12 (66.7%)	NS
Cough	11 (26.2%)	5 (27.8%)	NS
Chest pain	2 (4.8%)	0 (0.0%)	NS
Hemoptysis	0 (0.0%)	1 (5.6%)	NS
Symptoms			
Exertional dyspnea	42 (100.0%)	18 (100.0%)	NS
Cough	35 (83.3%)	17 (94.4%)	NS
Sputum	21 (50.0%)	12 (66.7%)	NS
Fever	6 (14.3%)	7 (38.9%)	0.034
Finger clubbing	14 (33.3%)	1 (5.6%)	0.023
Duration, mo* (range)			
symptoms to inhospital	16.9 ± 25.3 (1~120)	7.3 ± 16.9 (1~72)	NS
symptoms to SLBx	21.9 ± 26.7 (1~120)	10.0 ± 17.0 (1~72)	0.044

SLBx : surgical lung biopsy

NS : not significant

*Data expressed as mean standard deviation.

함시켰고, 세 번째 주진단기준에서 HRCT 상에서 양측 폐기저부에서 망상형의 이상 소견을 보이면서 간유리 음영이 30% 이하로 보이는 경우만 진단기준에 적합한 것으로 하였다^{7,16}. 네 번째 주진단기준에서 BAL 림프구가 13% 이상 있는 경우는 다른 질환을 우선 고려해봐야 하므로 UIP에 적합하지 않은 것으로 하였다^{7,17}(Table 1).

4. 통 계

통계 처리는 SPSS for Windows (SPSS Inc., USA)를 이용하였고, UIP와 NSIP 두 군간의 변수 비교는 카이 제곱 검정(Chi-square test)과 독립 표

본 t 검정(independent samples t-test)으로 비교 분석하였다. 유의수준은 p값 0.05 이하로 하였다. 결과는 평균값과 표준편차(mean ± standard deviation)로 표기하였다.

결 과

1. 대상 환자의 일반적 특징 및 임상상

42명의 UIP 환자 중 남자는 33명, 여자는 9명이었고, 18명의 NSIP 환자 중에는 남자 1명, 여자 17명으로서 NSIP에서 여자 환자들이 유의하게 많았다(p = 0.0001) (Table 2). UIP 환자의 평균 연령은 59.5

Table 3. Pulmonary function test and arterial blood gas analysis in UIP and NSIP

Characteristic	UIP	NSIP	p value
	(n=39)	(n=17)	
FVC (L)	2.82 ± 0.97	1.91 ± 0.61	0.0001
FVC% pred (%)	76.3 ± 19.7	66.6 ± 17.8	NS
TLC (L)	4.13 ± 1.20	3.00 ± 0.74	0.004
TLC% pred (%)	77.1 ± 18.3	72.3 ± 18.1	NS
DL _{co} (mL/min/mmHg)	12.9 ± 4.6	12.1 ± 3.8	NS
DL _{co} % pred (%)	66.5 ± 22.5	64.1 ± 19.8	NS
PaO ₂ (mmHg)	77.7 ± 14.1	79.0 ± 16.2	NS
AaDO ₂ (mmHg)	19.2 ± 15.3	20.3 ± 15.3	NS

NS : not significant

Data expressed as mean standard deviation

±7.1세(45~74세)였으며 NSIP 환자의 평균 연령은 55.2±8.4세(44~73세)로, NSIP 환자군의 평균 연령이 UIP 환자의 평균 연령보다 의미있게 낮았다(p=0.046). 흡연력은 UIP 환자 42명 중 30명(71.4%)에서 과거 흡연 경력이 있었으나 NSIP 환자에서는 남녀 각각 1명씩(11.1%)에서 과거 흡연 경력이 있었을 뿐 대부분 비흡연자였다(p=0.0001).

진단 당시 환자들의 주요 증상은 노작성 호흡 곤란이 제일 많았으나 두 군간 의미 있는 차이는 없었고, 기침, 객담 등 두 군간의 증상별 차이는 없었다. 진단 당시 발열은 UIP에서 6명(14%), NSIP에서는 7명(39%)에서 동반되어 NSIP 환자에서 의미있게 많았다(p=0.034). 신체검사상 곤봉지는 UIP 환자에서 14명(33%), NSIP 환자에서 1명(6%)으로 UIP 환자에서 더 많이 동반되었고(p=0.023), 흡기시 악설음은 모든 환자에서 청진되었다. 증상 발현 후 병원을 찾기가까지의 기간은 UIP와 NSIP에서 의미있는 차이를 보이지 않았다(Table 2).

2. 폐기능검사와 동맥혈가스분석

진단 당시 UIP 환자 42명 중 3명(7.1%)은 검사에 협조를 잘 못하거나 심한 호흡 곤란 등으로 인해 폐기

능검사를 시행하지 못하고 39명이 폐기능검사를 시행할 수 있었고, NSIP 환자는 검사에 협조를 잘 못한 1명(5.6%)을 제외한 17명이 폐기능검사를 시행할 수 있었는데, 두 군간에 의미있는 차이는 없었다(Table 3).

동맥혈가스분석은 31명(73.8%)의 UIP 환자에서 시행하였고, NSIP 환자는 16명(88.9%)에서 시행하였는데 두 군 간에 의미 있는 차이는 없었다(Table 3).

3. BAL 분석

진단 시 협조가 잘 안되거나 심한 호흡 곤란 등으로 인해 시행할 수 없었던 환자를 제외하고 31명(73.8%)의 UIP 환자와 17명(94.4%)의 NSIP 환자에서 BAL을 시행할 수 있었다. 총 백혈구 수는 UIP, NSIP 환자 모두에서 증가되어 있었고, 이 중 호중구와 호산구가 차지하는 비율은 UIP와 NSIP에서 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Table 4). 그러나 림프구는 NSIP에서 22.6±13.0%로 UIP의 7.7±7.4%보다 의미있게 높았고(p=0.0001), 림프구 중 CD4/CD8의 비는 UIP에서 9.71±0.25, NSIP에서 0.76±0.49로 NSIP에서 의미있게 더 낮았다(p=0.045)(Table 4).

Table 4. BAL fluid analysis in UIP and NSIP

Characteristic	UIP (n=31)	NSIP (n=17)	p value
Total cell count($\times 10^5$ /mL)	3.2 \pm 2.6	3.3 \pm 5.0	NS
Lymphocytes (%)	7.7 \pm 7.4	22.6 \pm 13.0	0.0001
Neutrophils (%)	10.2 \pm 9.9	10.4 \pm 10.4	NS
Eosinophils (%)	2.2 \pm 3.7	3.0 \pm 6.0	NS
CD4/CD8 ratio	3.03 \pm 5.66	0.76 \pm 0.49	0.045

NS : not significant

Data expressed as mean standard deviation

Table 5. Pattern and distribution of HRCT abnormalities

Pattern	UIP (n=42)	NSIP (n=18)	p value
Honeycombing (%)*	7.7 \pm 7.7	0.0 \pm 0.0	0.0001
Irregular linear opacity (%)*	11.6 \pm 6.0	7.9 \pm 8.4	NS
Ground glass opacity (%)*	27.5 \pm 13.4	29.1 \pm 15.6	NS
Consolidation (%)*	1.0 \pm 3.8	1.9 \pm 3.5	NS
Traction bronchiectasis (%)#	55	44	NS

NS : not significant

*Percentage per area of HRCT abnormalities (mean standard deviation)

#Percentage of patients with positive finding

4. 흉부 HRCT 소견

흉부 HRCT는 진단 시 UIP 환자 42명, NSIP 환자 18명 모두에서 시행하였다. 42명의 UIP 환자 중 36명 (86%)에서 봉와양 음영이 관찰되었는데 전체 폐면적 중 7.8 \pm 7.7%를 차지하였고, NSIP 환자에서는 전혀 관찰되지 않았다(p=0.0001) (Table 5). 간유리 음영, 불규칙 선상 음영, 경화, 주위 섬유화에 의한 소기관지 확장 소견은 두 군에서 모두 관찰되었으나 의미있는 차이는 보이지 않았다(Table 5).

5. 미국흉부학회의 IPF 임상 진단기준

42명의 UIP 환자에서 미국흉부학회의 IPF 임상 진단기준 중 주진단기준 네 가지와 부진단기준 네 가지

를 평가하는 병력 및 검사를 모두 시행할 수 있었던 환자는 30명(71.4%)이었다. 이중 본 연구에서 사용한 modified ATS criteria (Table 1)를 만족한 경우는 7명(23.3%)이었다. 외과적 폐생검에서 UIP로 확진된 30명 중 11명(36.7%)은 제한성 폐기능 장애와 폐확산능의 장애와 같은 폐기능검사상의 이상 소견이 없었으며, 11명(36.7%)의 환자는 간유리 음영이 30%를 넘는 소견을 보였고, 3명(10.0%)은 BAL 림프구가 13%를 넘어 UIP 이외의 다른 질환을 시사하는 소견을 보였다. 30명 모두에서 두 번째 부진단기준의 호흡 곤란과 네 번째 부진단기준의 흡기 시 악설음이 양측 폐기저부에서 들렸으나, 연령이 50세가 안되는 환자가 30명 중 5명(16.7%)이었고, 이 환기간이 3개월이 안되는 환자가 9명(30.0%)이었다. 주진단기준을 모두 만족하면서 부진단기준에서 탈

락된 환자는 없었다.

NSIP 환자에서 병력 및 검사를 모두 시행할 수 있었던 환자는 16명(88.9%)이었다. 이중 본 연구에서 사용한 modified ATS criteria (table 1)를 만족한 경우는 3명 (18.8%)이었다. 외과적 폐생검에서 NSIP로 확진된 16명중 3명(18.8%)의 환자가 폐기능검사를 만족하지 못하였고, 9명(56.3%)의 환자가 간유리 음영이 30%를 넘었으며, 2명(12.5%)의 환자가 BAL 림프구가 13%를 넘었다. 부진단기준에서는 모든 환자에서 호흡 곤란과 악설음이 들렸으나, 연령이 50세가 안되는 환자는 16명 중 3명(18.8%)이었고, 질병의 이환기간이 3개월이 안되는 환자는 9명(56.3%)이었다. 주진단기준을 모두 만족하였으나 부진단기준에서 탈락된 환자가 1명 있었는데, 나이가 50세 미만이고 질병의 이환기간이 3개월이 안되었다. UIP와 NSIP환자중 modified ATS criteria를 만족하는 환자의 비율은 차이가 없었다.

고 찰

본 연구의 주요한 결과로는, 첫째, UIP 환자와 NSIP 환자들을 감별할 수 있는 특징들을 관찰할 수 있었다는 것과, 둘째, 미국흉부학회에서 제시한 IPF의 진단기준은 적어도 본 연구의 환자들에서 민감하지 않았다는 것이다. 나이가 비교적 적은 여자이면서 임상 증상의 기간이 짧고 발열이 있으며 곤봉지의 소견이 없고, BAL에서 림프구가 증가된 소견을 보이면서 CD4/CD8의 비가 낮고, 또한 HRCT에서 봉와양 음영이 없는 경우에는 UIP 보다는 NSIP를 더 시사하는 소견이었다. 그리고 미국흉부학회에서 제시한 IPF의 임상 진단기준에 UIP 환자는 23.3% (7/30명)만 만족하였을 뿐이고 NSIP 환자도 18.8%(3/16명)나 만족하였다.

IPF는 약물이나 환경적 요인, 교원성 질환 등과 같은 알려진 유발인자 없이 폐포 및 간질에 진행성 염증 및 이에 따른 섬유화가 초래되는 질환으로서 예후가 나쁜 질환으로 알려져 왔으나¹⁻⁷, 최근 과거 임상적으

로 IPF에 포함되었던 환자들에서 폐병리 소견과 예후가 다른 다양한 질환군이 포함되었다는 사실이 알려지게 되었다. 이중 NSIP는 1994년 Katzenstein등이 처음 명명한 후 미만성 간질성 폐질환의 한 분류로 들어가게 되었고^{7,12}. 비록 환자가 호소하는 증상과 흉부 방사선학적 소견은 UIP와 유사하지만, 스테로이드와 같은 약물에 대한 반응과 예후가 UIP에 비해 좋은 질환이기 때문에 두 질환 사이의 감별은 임상적으로 매우 중요하다. 보고자에 따라 차이는 있으나 UIP의 경우 중간 생존율인 2.8년에서 5.6년까지 보고하고 있으며^{3,16}, NSIP의 경우는 중간 생존율이 13.5년까지 보고하고 있다¹⁵.

간질성 폐질환을 연구하는 경우 폐의 병변이 특발성으로 발생하였는지 여부가 중요한데, 동일한 병리학적 소견이 이차적으로 올 수 있으며 그런 경우 치료 반응이나 예후가 달라질 수 있기 때문이다. 본 연구의 모든 대상 환자들은 과거력상 급만성 폐손상의 병력이 없었으며, 약물, 직업 및 환경적 유발인자에 노출되었을 가능성에 대한 자세한 문진을 시행하였으며, 교원성 질환에 대한 혈청검사와 류마티스내과 전문의의 자세한 평가를 통해 교원성 질환 여부를 확인하였고, 또한 객담과 BAL 세척액으로 일반세균 및 결핵균 등의 세균학적 검사를 시행하였고, 필요시 혈액배양검사 및 혈청검사를 시행하여 감염성 폐질환의 가능성을 배제하였다.

또한 조직검사의 정확성을 높이기 위해 수술적 폐생검은 흉부 방사선과 전문의와 상의하여 생검 부위를 정하였고, 심하게 섬유화가 진행되었거나 완전히 정상으로 보이는 부위는 피하면서 중등도로 이상이 있는 부위의 적어도 2군데 이상에서 조직을 떼어내 부적절한 생검으로 인한 병리진단의 오류를 최소화하였다¹⁸. 채취된 폐조직의 병리진단은 삼성서울병원 진단병리과의 폐병리 전문의와 외부 병원 폐병리 전문의의 진단이 일치할 경우에 확정하였다.

본 연구에서 NSIP는 18명의 환자 중 17명이 여자로서 UIP보다 여자에서 유의하게 많이 발생하였다. NSIP의 환자들의 남녀비는 보고자마다 차이가 있어

일부 남자에서 호발한다는 보고가 있지만¹¹, 여자에서 호발한 보고가 더 많으며^{12,13}, 본 연구에서처럼 남녀비의 차이가 유의하게 많이 나는 보고는 아직까지 없었다. NSIP 환자 중 교원성 질환 환자가 포함되어 있을 가능성은 있으나 본 연구의 환자들은 혈청검사와 류마티스내과 전문의의 자세한 평가를 받았으므로 그럴 가능성은 떨어지며, 앞으로 더 연구가 필요한 부분으로 생각된다.

평균 연령은 UIP 환자들이 NSIP 환자들의 평균 연령보다 의미있게 많았는데 지금까지 알려진 다른 보고와 유사한 소견이었다^{3,11-13}. 흡연력은 UIP 환자에서 71%가 보이고 있으며 NSIP는 단 2명만이 흡연을 하여 11%의 흡연력을 보였다. 하지만 대부분의 UIP 환자가 흡연을 하는 남자들이 많았고, 흡연을 하지않는 NSIP 환자의 대부분은 여자들이었다. 이는 남자들이 더 흡연을 많이 하는 한국의 흡연인구의 성별차에 따른 영향을 완전히 배제할 수는 없겠다.

병원에 내원하게 된 주된 증상은 두 군 공히 호흡곤란과 기침이 제일 흔했고, NSIP 환자들에서는 발열이 특히 의미있게 동반되었다. Katzenstein등이 처음 NSIP를 보고할 때에도 NSIP 환자의 22%에서 발열이 동반되는 것을 보고한 바 있고¹², Nagai 등도 UIP에서는 0.01%에서만 발열이 동반되었던 것에 반해 NSIP에서는 32%에서 발열이 동반되었다고 보고하여⁹ 본 연구의 결과와 부합된다. 이런 발열 기전은 아직 밝혀진 바는 없으나, NSIP가 UIP 보다 비교적 빠른 시간 내에 질환이 경과되고, 섬유화 반응 보다 염증 반응이 있는 경우가 많아 이에 의한 것이 아닐까 추론해 보며, 이에 대한 연구는 차후에 더 이루어져야 할 것으로 사료된다. 곤봉지는 UIP 환자들에서 의미있게 많이 관찰되었는데, 비교적 긴 이환 기간을 가지는 UIP에서 곤봉지가 흔히 관찰되며 상대적으로 이환 기간이 짧은 NSIP는 비교적 적게 관찰된 것이다⁹.

질병의 이환 기간은 UIP가 평균 16.9개월 (1개월~120개월), NSIP가 7.3개월 (1개월~72개월)로 UIP에서 더 길었으나 기존의 알려진 보고와는 달리 통계적 유의성은 보이지 않았다^{11-13,19}. 증상 발현부터

외과적 조직 검사로 진단을 받기까지의 기간은 UIP가 평균 21.9개월 (11~20개월)이 걸렸으나 NSIP는 평균 10.0개월 (1~72개월)의 비교적 짧은 기간을 가져 의있는 차이를 보였지만, 외과의사에 의해 기간이 단축 또는 연장될 수도 있으므로 이를 가지고 두 군의 감별점으로 평가하기에는 다소 부족한 것으로 사료된다.

BAL 소견상에서는 NSIP 환자에서 UIP 환자에 비해 유의하게 림프구 분획의 증가 소견이 관찰되었다. 본 연구에서는 14명(82.4%)의 NSIP 환자에서 13% 이상의 BAL 림프구 증가를 관찰할 수 있었고, CD4/CD8의 비도 NSIP환자에서 더 의미있게 낮은 것을 관찰할 수 있었다. NSIP에서 CD4/CD8 비가 낮은 것에 대한 보고는 매우 드물고⁹ 그 기전도 아직 자세히 연구되어 있지는 못하나, 일부 과민성 폐렴 (hypersensitivity pneumonitis) 환자에서 BAL 내 CD8+ 세포의 비율이 증가하고 이런 CD8+ 세포의 증가가 폐를 섬유화로부터 보호한다는 보고가 있어²⁰, 본 연구에서 보인 UIP와 NSIP의 CD4/CD8 비의 차이가 두 질환의 섬유화 정도의 차이를 반영하는 지표로 생각할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서 두 질환간 HRCT상 가장 중요한 감별점은 붕외양 음영이었다. UIP 환자 86%에서 붕외양 음영이 관찰되었으며 전체 폐야의 7.7%를 차지했던 반면, NSIP 환자에서는 단 한명도 관찰되지 않아 붕외양 음영이 있는 경우 UIP를 시사하는 방사선학적 소견임을 알 수 있었다. 그러나 일부 NSIP 환자에서도 빈도는 높지 않지만 붕외양 음영이 관찰된다고 보고되어^{9,19}, UIP와 NSIP를 감별하는 데 있어서 붕외양 음영 여부의 유용성에 대한 연구가 차후 필요할 것으로 사료된다. 본 연구에서 두 질환간 간유리 음영의 비율은 차이가 없었는데, 이는 간유리 음영이 폐포 내 염증을 시사하는 소견으로 알려져 있지만²¹ 섬유화나 현미경적 붕외양 음영에 의해서도 나타날 수 있기 때문인 것으로 생각된다^{19,22}. IPF 환자를 추적 관찰한 결과 간유리 음영이 붕외양 음영으로 바뀌는 부분이 상당 부분 있다는 보고가 있으며²³, 따라서 HRCT 상

동일한 간유리 음영으로 나타나도 임상적인 의미는 다를 수 있다는 사실을 간과해서는 안되었다.

미국흉부학회가 2000년도에 발표한 IPF의 임상 진단기준은 상기한 주진단기준 네 가지를 모두 만족하고 부진단기준 중 세 가지 이상을 만족하면 외과적 폐생검 이전에 IPF, 즉 UIP를 의심할 수 있다고 제시하고 있다. 본 연구에서는 UIP를 비롯하여 NSIP, AIP, BOOP, RB-ILD 환자 78명을 외과적 폐생검으로 특발성 간질성 폐렴으로 확진하였고, 이들의 기록을 조사하여 IPF의 임상 진단기준에 적용함으로써 새로 제시된 미국흉부학회의 IPF 임상 진단기준의 한국에서의 유용성을 평가해 보려고 하였다. 하지만, 제시된 임상 진단기준 중 주진단기준이 객관적인 수치화 되어있지 않으므로 본원에서는 각 주진단기준마다 객관적인 수치를 제시하여 대상환자들을 평가하였다 (Table 1). AIP는 임상적으로도 UIP와 확연히 구분이 되고, 환자수도 AIP 12명, 특발성 BOOP 6명, RB-ILD 1명으로 너무 적어 유용성을 평가하기에는 부족하여, 다른 간질성 폐렴들은 제외하였다. 미국흉부학회가 IPF의 임상 진단기준을 제시하면서 주진단기준과 부진단기준에 맞는 임상적 IPF가 수술적 폐생검 시 UIP와 얼마나 일치하는 지에 대한 진단율은 아직 발표되지 않은 상태지만, 본 연구에서 수술적 폐생검으로 확진된 30명의 UIP에 적용시켜 본 결과 임상적 진단율이 23.3% 밖에 안되었다. 반면 수술적 폐생검으로 확진된 NSIP에서는 18.8%의 환자에서 임상적 IPF로 진단되어, 한국의 경우에는 미국흉부학회에서 제시한 IPF의 임상 진단기준의 유용성이 떨어지는 것으로 생각되며, 이에 대해 좀 더 많은 환자들에 대한 조사가 이루어져야 할 것이며 새로운 한국적인 진단기준의 제시가 필요한 것으로 사료된다.

결론적으로, 나이가 비교적 적은 여자이면서 임상 증상의 기간이 짧고 발열이 있으며 곤봉지의 소견이 없고, BAL에서 림프구가 증가된 소견을 보이면서 CD4/CD8의 비가 낮고, 또한 HRCT에서 붕와양 음영이 없는 경우에는 UIP 보다는 NSIP를 시사하는 소견이라고 생각되며, 한국의 경우에는 미국흉부학회

에서 제시한 IPF의 임상 진단기준에 대한 유용성이 떨어지므로 새로운 한국적인 진단기준의 제시가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배 경 :

비특이성 간질성 폐렴(Nonspecific interstitial pneumonitis ; NSIP)은 통상성 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonitis ; UIP)에 비해 치료에 대한 반응과 예후가 좋으므로 반드시 감별 진단하여 적극적인 치료가 필요하다. 아직까지 인공적 폐생검 시외에는 확실한 감별이 되지 않는 실정이다. 이에 외과적 폐생검으로 확진된 NSIP와 UIP 환자들에서 임상적 특징과 방사선학적 소견의 차이점을 비교하고, 미국흉부학회에서 2000년에 제시한 IPF의 임상 진단기준을 적용하여 진단기준의 유용성을 평가해 보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

1996년 7월부터 2000년 3월까지 삼성서울병원에서 조직검사 상 UIP와 NSIP로 확진된 60명을 대상으로 후향적 조사를 하였다. 각 환자들의 임상 증상과 폐기능 검사, 동맥혈가스분석, BAL 및 흉부HRCT 소견을 비교하고, 미국흉부학회에서 제시한 IPF의 임상 진단기준에 적용하여 임상적 진단율을 비교해 보았다.

결 과 :

1) 전체 60명 중 UIP 환자는 42명, NSIP 환자는 18명이었다. 2) UIP 환자의 평균 연령은 59.5 ± 7.1 세(45~74세)였고, NSIP 환자는 55.2 ± 8.4 세(44~73세)였으며($p=0.046$), UIP는 남자 33명, 여자 9명이었으나 NSIP는 남자 1명, 여자 17명이었다($p=0.001$). 3) 호흡기 임상 증상의 유무 및 종류에는 차이가 없었으나, 동반 증상 중 발열은 NSIP 환자에서 많았고($p=0.034$), 곤봉지는 UIP 환자에서 많았다($p=0.023$). 4) BAL의 세포 구성비는 NSIP 환자에서 림프구가 많았고(23% vs. 11% ; $p=0.$

0001), CD4/CD8의 비는 NSIP가 더 낮았다(0.76 ± 0.49 vs. 9.71 ± 0.25 ; $p=0.045$). 5) HRCT 소견 상 붕괴양 음영은 UIP 환자에서 더 흔히 보였다 (86% vs. 0%; $p=0.0001$). 6) 미국흉부학회의 IPF 임상 진단기준에는 UIP 환자에서는 23.3% (7/30명)가, NSIP 환자에서는 18.8% (3/16명)이 만족하였다($p>0.05$).

결 론 :

나이가 비교적 적은 여자이면서 임상 증상 기간이 짧고 발열이 있으며 끈봉지의 소견이 없고, BAL에서 림프구가 많으며, HRCT 상 붕괴양 음영이 없을 경우에는 NSIP를 더 시사하는 소견이며, 미국흉부학회의 IPF 임상 진단기준은 한국에서 유용성이 떨어져 앞으로 한국적인 임상 진단기준의 마련이 필요한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Stack BHR, Choo-Kang YFJ, Heard BE. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972;17:535-42.
2. Turner-Warwick MB, Burrows AJ. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171-80.
3. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and untreated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801-9.
4. Tukianinen PE, Taskinen E, Holsti P, Koorhola O, Valle M. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983;38:349-55.
5. Turner-Warwick MB, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980;35:593-9.
6. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. *Frontiers in Pulmonary Radiology*. New York: Grune and Stratton;1969. p.102-41.
7. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
8. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia: individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1286-93.
9. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998;12:1010-9.
10. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, Colby TV, Bois RM. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:899-905.
11. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathological subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.
12. Katzenstein AA, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136-47.
13. Park JS, Lee KS, Kim JS, Park CS, Suh YL, Choi DL, Kim KJ. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT Findings in seven patients. *Thoracic Radiology* 1995;195:645-8.
14. King TE. Part 1. The handling and analysis of

- bronchoalveolar lavage specimen. In : Baughman RP, editor. Bronchoalveolar lavage. 1st ed. St. Louis : Mosby, Inc.;1992. p.1-25.
15. Muller NL, Mawson JB, Mathieson JR, Abboud R, Ostrow DN, Champion P, Sarcoidosis : correlation of extent of disease at CT with clinical, functional, and radiographic findings. Radiology 1989;171:613-8.
16. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Muller NL. Desquamative interstitial pneumonia : thin-section CT findings in 22 patients. Radiology 1993;187:787-90
17. American Thoracic Society. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1990;142:481-6.
18. Katzenstein AA. Chapter 1. Handling and interpretation of lung biopsies. In : Katzenstein AA, editor. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders, Inc.;1997. p.1-13.
19. 김동순. 특발성 폐섬유화증과 비특이성 간질성 폐장염. 결핵 및 호흡기 질환 1997;44:449-63.
20. Murayama J, Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Hasegawa S. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis:association with CD4+ but not CD8+ cell dominant alveolitis and insidious onset. Chest 1993;104:38-43.
21. Muller NL, Staples CA, Miller RR, Vedal S, Thurlbeck WT, Ostrow DN. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis : CT and pathologic correlation. Radiology 1987;165:731-4.
22. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease:pathologic-CT correlation. Radiology 1993;189:693-8.
23. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM. Serial CT in fibrosing alveolitis : Prognostic significance of the initial pattern. Am J Roentgenol 1993;161:1159-65.