

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과
정만표

Interstitial Lung Disease

Man Pyo Chung, M.D.

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

서론

지난 1년간 발간된 간질성 폐질환 관련 논문들에서 특히 주목할 논문은, IPF의 자연 임상 경과에 관한 논문, IPF에서 새로운 치료를 시도한 3편의 논문 및 간질성 폐질환의 진단 및 예후와 관한 각각 1편의 논문이라고 볼 수 있다. 이런 논문들을 하나씩 자세히 분석하고 각 논문이 가지고 있는 제한점을 정리하고자 한다.

1. Bajwa et al. interferon- γ 1b therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis. (CHEST 2005; 128:203-206)

배경: 치료법에 대한 수많은 노력에도 불구하고 IPF는 아직 난치성 폐질환으로 남아 있다. 최근 interferon- γ 1b 치료에 관한 관심이 높지만 아직 그 효과가 증명된 적은 없다.

연구설계: interferon 치료가 IPF 환자의 사망을 감소시키는지 알아보하고자 이미 발표된 randomized controlled trials를 meta-analysis 하였다.

주 측정 변수: interferon으로 치료 받은 환자와 그 외 다른 치료를 받은 환자의 사망률을 비교하였다.

결과: 3개 연구의 총 390명 환자가 meta-analysis에 이용되었다. interferon- γ 1b 치료는 사망

률 감소와 관련이 있었다(hazard ratio[HR] 0.418; 95% CI 0.253~0.690; $p = 0.0003$). 시간 경과에 따른 사망률 감소의 HR는 1년째에 0.0861(95% CI 0.0244~0.1478; $p = 0.0063$), 18개월째에 0.1682 (95% CI 0.1065~0.2299; $p < 0.0001$), 650일째에 0.1939 (95% CI 0.1386~0.2492; $p < 0.0001$), 2년째에 0.2652(95% CI 0.1652~0.3652; $p < 0.0001$)였다.

결론: 여러 연구 결과를 모아서 meta-analysis를 시행했을 때 interferon- γ 1b 치료는 사망률 감소와 관련이 있었다.

논문분석: 선정된 임상 연구는 1) randomized controlled trials 이면서 적절한 control 군이 있는 연구, 2) 인정된 임상적 기준을 이용했거나 병리학적으로 IPF 진단이 이루어진 연구, 3) interferon- γ 1b을 최소 6개월 이상 투여한 연구, 4) 사망률이 Kaplan-Meier survival analysis로 보고된 연구를 모두 만족한 3가지 연구로서, 1) Raghu et al. A placebo-controlled trial of interferon- γ 1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2004; 350:125-133, 2) Antoniou et al. Comparison of interferon- γ 1b and colchicines in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: preliminary results of a prospective, multicenter randomized study. Paper presented at the 99th International Conference of ATS, 2003, 3) Ziesche et al. Long-term survival in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with interferon- γ 1b. Paper presented at CHEST 2002: the 68th annual meeting of ACCP, 2002 이다. 이를 종합 분석하면 Table 1 및 Figure 1과 같다.

비판: 분석에 포함된 3개 연구 중 2개는 국제학회에서 초록만 발표되었을 뿐이고 정식 논문으로 발

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, Danganam-ku, Seoul 135-710, Korea
Phone: 02-3410-3423, Fax: 02-3410-6956
E-mail: mpchung@smc.samsung.co.kr

Table 1. Details of included studies

Source	Active Treatment	Control Treatment	Patients	Follow-up	Deaths	HR
Ziesche et al ^{1,3}	IFN- γ 1b 200u TIW	Placebo	9 active 9 control	5 γ	2 active 7 control	0.1796
Antoniou et al ¹⁸	IFN- γ 1b 200u TIW Prednisolone 10 mg/day	Colchicine Prednisolone 10 mg/day	27 active 15 control	1.5 γ	2 active 6 control	0.1618
Reghu et al ¹⁴	IFN- γ 1b 200u TIW Prenisolone 7.5 mg/day	Placebo Prednisolone 7.5 mg/day	162 active 168 control	1.4 γ	16 active 28 control	0.5898

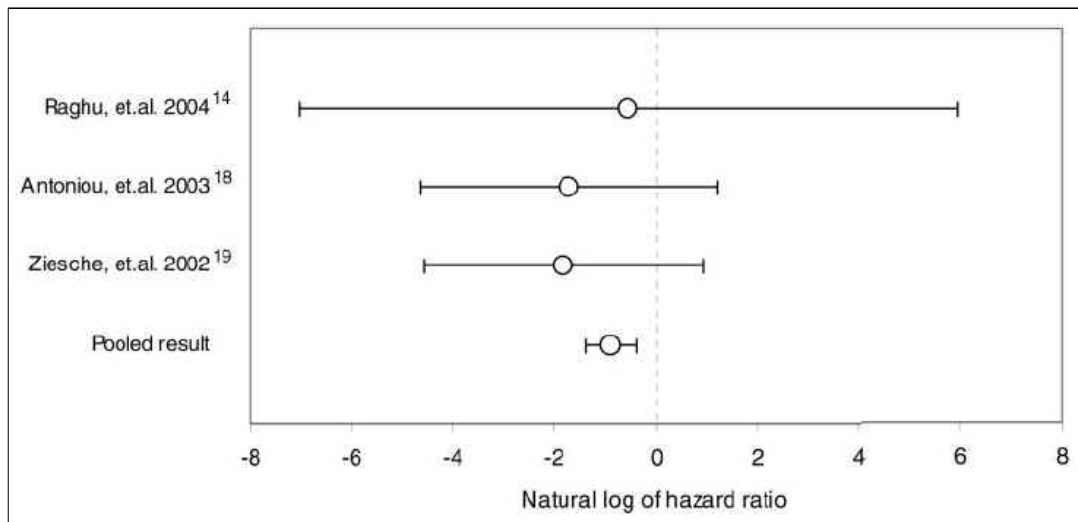


Figure 1. Effect of interferon- γ 1b treatment on survival.

표되지 않은 unpublished data이고, 정식 논문으로 발표되었으면서 가장 많은 330명의 환자를 대상으로 한 Raghu et al 연구의 결론은 interferon- γ 1b 치료는 사망률에 영향을 미치지 않는다는 것이었다. 따라서 실제로는 효과가 없지만 통계적인 숫자 높음으로만 의미 있는 차이를 만든 것이 아닌가 하는 의구심이 들고, 전자의 2개 연구가 정말 IPF 환자를 대표하고 있는지는 의심도 있다. 결국, 이 논문의 결론도 Raghu et al 연구에서 제시한 것과 마찬가지로 less advanced disease를 대상으로 한 randomized controlled trials의 결과가 필요하다고 말하고 있다.

2. Demedts et al, High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. (N Engl J Med 2005; 353:2229-2242).

배 경: IPF는 예후가 나쁜 만성 진행성 질환이다.
 연구방법: 항산화제인 acetylcysteine(ACEC)의 1년 고용량 투여(600mg tid)를 기존 prednisolone + azathioprine 치료에 추가했을 경우의 효과를 알아보기 위하여 double-blind, randomized, placebo-controlled multi-national(유럽 6개국) multicenter(36 centers) study를 시행했다. 치료 평가의 주 측정 변수는 FVC와 DLco의 치료 전 및 치료 12개월째 변화였다.

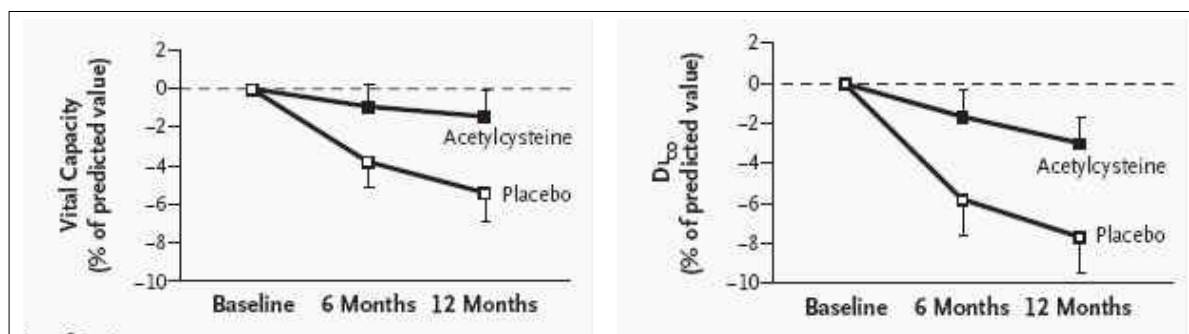


Figure 2. FVC and DLco at 6 and 12 months, as compared with baseline.

결 과: 연구에 선정된 182명(ACEC군 92명, placebo군 90명)의 환자 중 155명(ACEC군 80명, placebo군 75명; 병리 확진 47%)만이 환자 동의가 이루어지고 IPF/UIP로 최종 확인되어 치료가 시작되었다. 이 중 ACEC군 57명, placebo군 51명에서만 1년 약제 투여가 완료되어 이들을 대상으로 효과 분석이 이루어졌다. 치료 12개월째 FVC 및 DLco의 변화를 분석하면 ACEC는 placebo에 비해 폐기능 악화를 감소시켰고 부작용 발생에도 ACEC군에서 골수 부작용이 오히려 적은 것(ACEC군 3/80, placebo군 10/73, $p = 0.03$) 외에는 차이가 없었다. 그러나 연구 기간 동안 두 군 간 사망률의 차이는 없었다(ACEC군 9%, placebo군 11%, $p = 0.69$).

결 론: prednisolone과 azathioprine 치료에 추가한 일일 1800mg의 acetylcysteine 치료는 IPF 환자의 폐기능을 보존해 준다.

논문 분석: 대상 환자들의 실제 폐기능 변화를 보면 그림 2와 같다.

비 판: 이 연구는 IPF에서 부작용이 적은 치료제로서 acetylcysteine을 사용해 볼 수 있고 prednisolone + azathioprine 치료의 골수 저하 부작용을 acetylcysteine이 방지하는 효과가 있을 가능성을 제시했다. 그러나, 50% 이상의 대상 환자가 병리학적으로 확진되지 않은 IPF이고, 1년 투약 기간을 종료하지 못하고 탈락된 환자가 30% 정도에 이르면서 탈락 환자들의 치료 효과에 대한 기술이 없으며, 실제 폐기능 변화가 임상적으로 의미(FVC 예측치 10% 이상, DLco 예측치 15% 이상)가 없는 미미한 수준일 뿐만 아니라 투약기간 동안 호흡부전 발생률에서

acetylcysteine 투여군에서 조금 많은 경향이 있고(ACEC군 5/80, placebo군 1/75, $p > 0.05$) acetylcysteine의 폐기능 보존 효과가 사망률 감소까지 연결되지 못했다. 또한 prednisolone + azathioprine을 투여하지 않은 acetylcysteine 단독 투여군이 없어 acetylcysteine 효과를 단정적으로 말할 수 없는 한계가 있다.

3. Date et al. A new treatment strategy for advanced idiopathic interstitial pneumonia: living-donor lobar lung transplantation. (CHEST 2005; 128:1364-1370).

배 경: Cadaver 폐이식을 받기 위하여 기다리는 환자 중에서 특발성 간질성 폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 환자가 가장 큰 사망률을 보이면서, 기도 합병증 및 여러 가지 감염으로 인해 고용량 스테로이드 사용은 cadaver 폐이식의 금기중이다.

연구목적: 고용량 스테로이드를 투여 받는 환자를 포함한 진행된 IIP 환자에서 생체 폐엽 폐이식(living-donor lobar lung transplantation, LDLLT)의 효과를 평가하기 위해서 시행했다.

연구설계: 후향적 연구

대상환자: 2001년 2월에서 2004년 5월 사이에 LDLLT를 받은 진행된 IIP 환자 9명(여자 7명, 남자 2명; 연령 13~55세)은 평균 FVC가 예측치의 31.2%였고 모두 지속적 산소 투여가 필요할 정도로 예측 생존 기간이 매우 짧은 환자였으며, 8명은 하루 prednisone 15~50mg을 복용하고 있었다. 2명의 건강한 공여자

로부터 하엽을 각각 하나씩 적출하여 cardiopulmonary bypass하에 환자의 양 쪽으로 각각 하나씩 이식하였다.

결 과: 18개의 기도 접합 부위에서 기도 합병증은 전혀 발생하지 않았고, 이식 첫 달에 급성 거부 반응은 환자 1인당 평균 1.7회 발생하였으나 이로 인한 조기 사망은 1명에서만 있었다. 1명에서 이식 10개월째에 편측 폐에 bronchiolitis obliterans가 발생하였지만 면역억제제 조절로 호전되었다. 현재 8명은 모두 살아있었고(추적 기간 10~48개월) 수술 1년째 평균 FVC는 예측치의 71.4%였다. 제거된 폐의 병리학적 진단은 6명에서 UIP, 3명에서 fibrotic NSIP였다. 18명의 폐 공여자는 모두 이전의 정상적인 생활로 성공적으로 복귀하였다.

결 론: 위와 같은 초기 추적 결과로 볼 때 LDLLT가 조기에 사망할 진행된 IIP 환자에서 치료로 고려될 수 있고 고용량 스테로이드 치료가 LDLLT의 금기증은 아니다.

토 론: 일본과 마찬가지로 cadaver 폐이식이 어려운 한국에서도 이와 같은 생체 부분 폐이식을 적극적으로 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

4. Jegal et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. (Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:639-644).

배 경: 특발성 간질성 폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)의 가장 중요한 예후 인자는 병리학적 진단으로 알려져 있지만, 몇몇 연구들은 단기간의 폐기능 변화가 더 중요하다고 주장하고 있다.

연구 목적: fibrotic IIP의 예후 인자를 분석하고자 했다.

대상 환자 및 방법: 179명의 fibrotic IIP 환자(IPF 131명, fibrotic NSIP 41명, cellular NSIP 7명)의 임상 경과를 후향적으로 분석하였다.

결 과: 폐기능 지표는 대부분의 fibrotic NSIP 환자에서 호전 또는 안정 상태를, 대부분의 IPF 환자에서 악화 또는 안정 상태를 보였고 5년 생존율은 fibrotic NSIP에서 76.2%, IPF에서 43.8%(p = 0.007)였다. 다변량 분석을 한 결과, 진단 당시 예후 인자는 병리 진단, 연령, DLco였지만, 6개월째 예후 인자는 6개월째 FVC 변화(Figure 3), 진단시 DLco 및 성별뿐이었다.

결 론: fibrotic IIP에서는 단기간 FVC 변화를 포함한 생리학적 지표가 중요한 예후 인자라는 것이 확인되었다. 다만, 진단 당시에는 병리 진단이 예후 및 향후 폐기능 변화를 예측하는 데 중요하다.

논문 분석: fibrotic NSIP와 UIP는 병리학적으로 구분하기 매우 어려운 질환이다. 많은 fibrotic IIP 환자를 대상으로 하여 병리의사들끼리 서로 다를 수 있는 병리 진단보다는 생리학적 지표가 더 중요하다는 것을 확인한 논문이다.

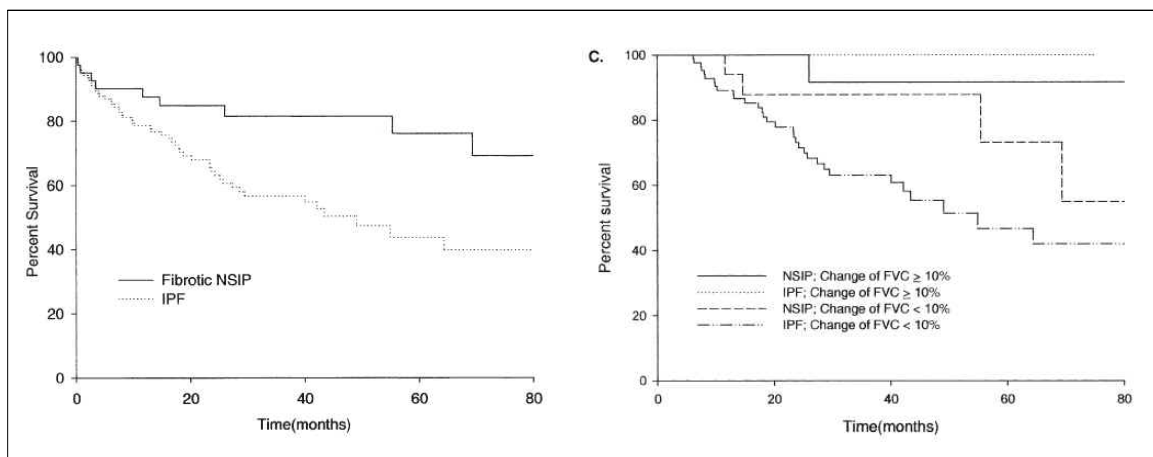


Figure 3. Survival of patients with fibrotic NSIP and IPF.

5. Martinez et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. (Ann Intern Med 2005; 142:963-967).

배 경: IPF의 임상 경과를 보여 주는 전향적 연구는 없다.

연구목적: mild to moderate IPF 환자들의 자연 임상 경과를 분석하고자 하였다.

연구 설계 및 환자: IPF에서 interferon- γ 1b 치료 효과를 평가하는 무작위 전향적 연구의 placebo군 168명으로부터 얻은 자료를 분석하였다.

측정지표: 12주 간격으로 측정된 호흡곤란과 생리학적 지표 및 관찰 기간(중앙값 72주) 동안의 입원, 악화 속도 및 사망 원인을 분석하였다.

결 과: 관찰 기간 동안에 생리학적 지표의 변화는 매우 적었지만 23%의 환자에서 입원이 필요했고 21%가 사망했다. IPF 자체가 사망 원인의 89%를 차지했고 사망 환자의 47%에서 사망 전에 급성 악화를 보였다.

결 론: Mild to moderate IPF에서도 급성 악화가 흔히 나타나기 때문에 환자 감시에 고려해야 하고 폐 이식을 위한 절차를 일찍 시작해야 한다.

논문분석: 치료를 받지 않은 IPF 환자의 임상 경과가 어떤지를 전혀 모르는 상황에서 비교적 많은 IPF 환자들을 대상으로 자연 임상 경과를 관찰한 논문으로서 의의가 있다. 기존에 알려진 것처럼 IPF 환자의 임상 경과가 수 년에 걸쳐 서서히 악화되는 것이 아니고 IPF가 아닌 다른 원인으로 많이 사망하는 것도 아니며, 많은 환자가 급성 악화의 경과를 밟아 사망하며 대다수에서 IPF 자체가 사망 원인이라는 것을 보여

주었다.

비 판: 약 1년 반 정도(72주)의 너무 짧은 기간 동안의 임상 관찰 연구이고, 그 기간 동안 폐기능과 같은 생리학적 지표의 의미 있는 변화가 전혀 없어서 대상 환자들이 정말 IPF 환자들을 대표할 수 있는 지 의심이 든다. 또한 대상 환자들이 interferon- γ 1b 전향적 연구에 참여하기 전부터 이미 저용량의 prednisolone을 계속 복용하고 있던 환자이기 때문에 초기 IPF 환자나 면역억제제를 투여 받지 않는 IPF 환자들에게도 이 결과가 적용되지는 못 할 것으로 생각된다.

6. Selman et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. (Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:188-198).

배 경: 간질성 폐질환은 임상 양상이나 병리학적 소견이 비특이적인 경우가 많아서 진단 및 치료에 혼선이 초래되는 경우가 많지만, 이들 질환의 transcriptional signatures에는 알려진 바가 없다.

연구목적: IPF, NSIP, 과민성 폐렴(hypersensitivity pneumonitis, HP) 환자들의 유전자 발현을 맞춤형 oligonucleotide microarrays를 이용하여 비교하기 위해서 시행했다.

연구방법: IPF 15명, HP 12명, NSIP 8명의 폐조직에서 RNA를 추출하여, 46,000개 정도의 유전자가 배치된 맞춤형 oligonucleotide microarrays에 hybridization시켜 그 유전자 특징을 파악했다.

결 과: HP와 IPF에서 각각 특징적인 유전자 발현

Table 2. Primary cause and pace of deaths related to IPF.

Primary Cause of Death	Acute Deaths* (n=15), n	Subacute Deaths*
Progression of idiopathic pulmonary fibrosis	6	14
Pneumonia	4	0
Acute respiratory distress syndrome	2	0
Cor pulmonale	1	0
Other	0	1+
Unknown or unwitnessed	2	1

을 발견할 수 있었다. HP 유전자 signatures는 기능적으로 염증, T cell 활성화, 면역 반응과 관련이 있는 유전자들에 많이 나타난 반면에, IPF 유전자 signatures는 기능적으로 tissue remodeling, epithelium 및 myofibroblasts에 관련된 유전자들에 많이 나타났다. NSIP 유전자 signatures는 IPF나 HP로 각각 분류되거나 아니면 두 질환과 전혀 다른 유전자 발현을 보여 idiopathic NSIP라고 할 수 있는 양상이 섞여 있었다.

결론: 유전자 발현 양상이 간질성 폐질환의 감별 진단 및 병리학적 기전 이해에 도움을 줄 수 있어 진단 및 치료를 향상시키는 도구로 사용될 수 있다.

논문분석: 분자생물학적 기법이 간질성 폐질환의 감별 진단 및 병태 기전 이해에 도움을 줄 수 있다는 것을 보여 준 논문이다.

참 고 문 헌

1. Bajwa EK, Ayas NT, Schulzer M, Mak E, Ryu JH, Malhotra A. Interferon-1b therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis. *Chest* 2005;128:203-6.
2. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004;350:125-33.
3. Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, Malagari K, Latsi P, Rapti A, et al. Long-term clinical effect of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J* 2006;28:496-504.
4. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229-42.
5. Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1897-901.
6. Date H, Tanimoto Y, Goto K, Yamadori I, Aoe M, Sano Y, et al. A new treatment strategy for advanced idiopathic interstitial pneumonia: living-donor lobar lung transplantation. *Chst* 2005;128:1364-70.
7. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim C, Lee SD, Koh Y, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:639-44.
8. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE Jr, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005;142:963-7.
9. Selman M, Pardo A, Barrera L, Estrada A, Watson SR, Wilson K, et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:188-98.