미만성 간질성폐질환의 최신동향

서울대학교 의과대학 내과학교실

심 영 수

Recent Advances in Diffuse Interstitial Lung Disease

Young-Soo Shim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

서 론

간질성폐질환은 하기도의 미만성 염증질환으로 공통된 임상상, 흉부엑스선소견, 생리학적 및 병리학적 소견을 보이는 만성, 비전염성, 비악성의 이종성(heterogenous) 질환군이다. 주로 공기교환단위의 지지구조(supporting structure) 특히 폐포주위 조직과 폐포벽을 침범하여 장애를 일으키는데 그 기전은 염증과 면역주효세포(immune effector cell)에서 분비되는 중개물질(mediator)에 의한다¹⁻⁴⁾(Table 1).

임상적으로는 서서히(insidious) 진행되는 노작성 호흡곤란이 특징이며 치료하지 않으면 병이 진행되고 폐포-모세혈관단위(unit)의 비가역적 손상이 오면 폐포-모세혈관단위의 전반적 소실, 두꺼운 섬유화 조직으로의 대체와 낭종 형태로 변해 end stage lung이 된다. 그러나 병의 경과를 일정치 못하여 수개월내 사망하는 경우로부터 오랜기간 진행되는 경우까지 매우 다양하다⁵⁾(Table 2).

흉부엑스선소견은 미만성 침윤성 양상을 보이며 초기에는 불투명 유리(ground glass)모양을 나타내다가 망상(reticular)의 단계를 거쳐 벌집폐(honey comb lung)의 소견을 보인다.

생리적으로는 제한성 환기장애와 폐용적 감소 및 폐탄성의 감소를 보인다.

병리학적으로는 초기에 폐포벽과 air space에 염증을 일으키는 폐포염으로 시작되어 후기에는 주변의 간질과

혈관조직을 침습하고 말기에는 간질성 섬유화를 일으켜서 벌집폐의 소견을 보인다^{2,3,4)}.

간질성폐질환의 종류는 150여가지가 되는데 이중 흔한 것은 특발성 폐섬유증, 유육종증(sarcoidosis), 과민성 폐장염, 교원성질환에 의한 간질성폐질환과 진폐증이다.

간질성폐질환에 대한 연구는 폐간질에 대한 정의에서부터 이론이 있으며 질환의 원인과 종류가 무수하고 또 빈도도 다양하여 논란의 대상이 되고 있다.

질병분류학(Nosology)

간질성폐질환의 정의에는 먼저 간질의 정의가 필요하다. 폐의 간질은 폐포상피세포와 모세혈관 내피세포사이의 결합조직으로 정상에서는 매우 적다. 이 결합조직은 전자현미경상 콜라겐, 레티쿨린, 엘라스틴, 기저막과 기저물질(ground substance)로 구성되어 있고 이 안에 섬유아세포, 섬유세포, 비만세포(mast cell), 조직구, 호중구, 호산구, 림프구, 형질세포(plasma cell) 및 원시적 간엽세포(mesenchymal cell)가 있다. 조직학적으로 엄격하게는 세포사이에 있는 물질만을 간질이라고 하나 통상적으로 결합조직과 세포를 통털어서 간질이라 칭한다⁶⁾.

따라서 미만성간질성폐질환의 동의어로 Interstitial lung disease(ILD), 섬유화를 강조한 Fibrotic lung disease, Interstitial pneumonitis, Interstitial pneumonia 등이 사용되고 있으며 감염성 질환과 악성질환의

침윤에 의한 질환을 포함해서 Diffuse infiltrative disease of the lung이라고도 부르고 있다(Table 3).

미만성 간질성폐질환 중에서 Idiopathic Pulmonary Fibrosis(IPF, 특발성 폐섬유증)에 대해서는 동의어가 무수하여 혼란이 가중되고 있다. 1935년 Hamman과 Rich가 전격성 (fulminant), 치사성 (fatal) 호흡부전으

로 사망하는 간질성폐질환을 보고한 이래 1957년 Rubin 이 Hamman-Rich Syndrome이라 명명하였다. 그러나 모든 간질성폐질환이 전격적으로 경과하지 않고 만성으로 진행되는 경우가 많다는 것이 알려진 후에는 정확한 명칭에 대한 논의가 진행되었다. 1964년 Scadding은 폐포손상의 형태와 조직반응에 중점을 두어 fibrosing alveolitis라 칭하였으며 교원성질환에 의한 간질성폐질환을 포함시켰다. Liebow는 간질의 변화에 중점을 두어 Interstitial pneumonitis라 명명하였으며 1969년 폐포벽의 심한 염증세포 침윤과 섬유화를 보이는 usual interstitial pneumonitis(UIP)와 폐포내 대식세포 (macrophage)의 침윤이 특징적이고 섬유화가 적은 desquamative interstitial pneumonitis(DIP)로 구분하였다⁷⁾(Table 4). 1969년 Carrington은 Organizing interstitial pneumonitis라 명하였으며 그때까지 사용되어온 동의어 16가지를 나열하였다⁸⁾. 현재 주로 사용

Table 1. Diffuse Interstitial Lung Disease (DILD)

Definition : Chronic, nonmalignant, noninfectious diseases of the lower respiratory tract* characterized by inflammation and derangement of the alveolar walls
Sequelae of inflammation :
Loss of functioning alveolar-capillary units
Impairment of O ₂ transfer
Dyspnea, especially on exertion

* lower respiratory tract : alveoli, alveolar ducts, terminal bronchioles, small arteries and veins

Table 2. Clinical Subgroups of IPF

* Clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. Nearly one-third to one-half of patients follow the slow, progressive course and die at the end of five years of follow-up. The incidence of sub-groups of IPF is unknown.

Table 3. Nosology in DILD

Diffuse interstitial lung disease (DILD)
Interstitial lung disorder (ILD)
— disease with derangements in alveolar interstitium
Fibrotic lung disease
— residual scar tissues due to interstitial derangements
Interstitial pneumonias or chronic pneumonitides
Diffuse infiltrative disease of the lung
— disease with infiltration of lung parenchyma on chest X-ray, including infectious and neoplastic disorders

Table 4. Nosology in IPF

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)
— “interstitial lung disease of unknown etiology
Fibrosing intrstitial pneumonitis
Cryptogenic fibrosing alveolitis
— by Scadding in Great Britain
DIP (early IPF) and/or UIP (late IPF)
— by Liebow and Carrington et al
Muscular cirrhosis of the lung
Hamman-Rich syndrome

Table 5. Classification of DILD by Etiology

	Known etiology	Unknown etiology
Proportion	1/3	2/3
No. of disorder	more than 100	more than 35
Example	Inhaled inorganic dust	Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)
	Crystalline silica	Sarcoidosis
	Asbestos	ILD associated with collagen vascular disease
	Coal dust	SLE, RA
	Inhaled organic dust	Polymyositis
	Bird breeder's lung	Dermatomyositis
	Farmer's lung	
	Humidifier lung	
	Drugs	

되는 용어는 Idiopathic Pulmonary Fibrosis와 Cryptogenic Fibrosing Alveolitis인데 더 정확한 명칭이 요구되고 있다.

분 류 (Classification)

미만성 간질성폐질환의 종류가 많은 것처럼 분류도 다양하다.

경과에 따라 급성과 만성으로 구분하는데 경계는 6개월을 기준으로 한다.

원인에 따라서는 known과 unknown으로 구분하는데 unknown이 2/3 이상을 점한다(Table 5). Known etiology에 대표적인 질환은 진폐증, 과민성폐장염, 약인성(drug induced)폐장염 등이다. unknown etiology에는 유육종증, 교원성질환에 동반된 간질성폐장염과 특발성 폐섬유화 등이 있다⁴⁾.

병리학적 소견에 따라서는 육아종(granuloma)을 형

성하는 유육종증, 과민성 폐장염 등과 육아종을 형성하지 않는 진폐증, 특발성 폐섬유증 등으로 나눌 수 있다(Fig. 1). 즉 육아종을 형성하는 외곡(distortion)형과 육아종을 형성하지 않는 섬유화(fibrosis)형으로 구분된다. 외곡형은 간질에 보조T세포(helper T cell)가 축적하여 육아종을 형성하는데 대식세포와 T세포는 정상 구조를 외곡시키나 영구적 손상은 없다. 따라서 염증이 억제되면 기능장애는 회복된다. 그러나 섬유화형은 폐실질의 손상이 특징이고 섬유아세포의 축적과 결합조직물질의 분비가 관찰되고 호중구에서 reactive산소대사물질의 분비로 간질콜라겐과 기저막의 손상을 초래한다. 따라서 폐기능의 정상회복은 불가능하다^{3,9)}(Fig. 2, Table 6).

기관폐포세척술의 개발과 면역학의 발전에 힘입어 면역주효세포의 종류, 숫자 및 활성상태에 따라 Neutrophilic형, Lymphocytic형, Eosinophilic형과 Mixed형으로 분류할 수 있다¹⁰⁾(Table 7). 즉 기관지폐포세

척술로 획득한 세포중 호중구가 5~50%일때를 Neutrophilic형이라 하며 특발성 폐섬유증이 속한다. 림프구가 15%인 Lymphocytic형에는 유육종증이 있고 Eosinophilic형은 특발성 폐섬유증, 호산구성폐렴이 있다. Mixed형은 호중구와 림프구가 함께 증가한 경우로 특발

성 폐섬유증에서 림프구가 10% 이상 증가한 경우다.

병 인 론(Pathogenesis)

미만성 간질성폐염은 폐포염으로 폐포-모세혈관단위의 장애를 거쳐 말기(end stage)로 진행된다⁸⁾(Fig. 3, Table 8), 따라서 폐포염은 간질성 질환의 병인론의 조정요인(controlling factor)이 되고 병의 진행속도, 형태 및 정도(extent)를 결정하는 것은 면역주효세포의 종류, 숫자 및 활성화 정도이다. 간질에 분포되는 면역-염증세포는 대식세포, T세포, B세포 및 호중구이다 (Table 9). 이중 대식세포가 90% 정도를 차지하며 폐포염 발생에 중심역할을 한다^{2,11)}.

대식세포는 단핵구에서 유래된다. 골수에서 단핵구가 조직으로 이동하면 대식세포가 되는데 기관지폐포세척법으로 폐포의 대식세포를 채취할 수 있게됨으로 대식세포의 면역학적 역할에 대한 연구가 활발하게 되었다¹¹⁾.

Fig. 1. Classification of DILD by Pathology. (noupportional Venn diagram)

Fig. 2. Typical Forms of Derangement of Alveolar Structures in DILD.

Table 6. Derangement of Alveolar Structures in DILD

	Distortic form	Fibrotic form
Epithelial surface	intact	often altered
Intergititium	deformed by accumulation of infl. cells in interstitium	fibrotic and scarred
Characteristics	little injury to normal structures	accumulation of connective tissue product especially collagen
Course	usually reversible	irreversible
Example	early phase of hypersensitivity pneumoniits, sarcoidosis	inorganic dust disorders (pneumoconioses), IPF

폐포내 대식세포의 면역표식자(immunologic marker)를 분석한 결과 말초혈액내 단핵구는 질병에 따른 표식

자의 차이가 없지만 대식세포에서는 단핵구에는 없던 표식자가 관찰되고 또 이들 표식자가 유육종증, 특발성 폐섬유증, 과민성 폐장염에서 서로 다르다는 것이 알려져서 질병에 따른 자극의 차이로 면역표현형(phenotype)이 변한다고 해석된다¹²⁾.

1. 특발성 폐섬유증의 병인론

특발성 폐섬유증의 유발요인은 확실치 않다. 그러나 폐포대식세포가 면역반응의 중심역할을 하는데 항원 또는 혈액내 면역복합체(immune complex)에 의해서 대식세포가 활성화된다. 이 항원은 자기항원(self antigen)으로 생각된다. 즉 폐포상피에서 HLA-DR (anti-Ia), DS (DQ) (Leu-10)항원이 관찰되었다. 이들 항원은 대식세포, 혈관내피세포에서만 관찰되는데 폐포상피에서 관찰된다는 것은 이들 세포가 virus감염이나 γ -interferon의 분비로 자기항원을 나타내는 것으로 생각된다¹³⁾. 활성화된 대식세포는 IgG Fc수용체에 부착되어 호중구를 자극해서 oxygen radicals, protease, fibronectin이 분비되어 섬유아세포가 증식된다^{14,15)} (Fig. 4, Table 10).

Fig. 3. Current concepts of the pathogenesis of interstitial lung disease. Independent of whether the stimulus is known or unknown, the initial manifestation of these disorders is the alveolitis, an accumulation of inflammatory and immune effector cells within the alveolar structures. It is generally accepted that it is the alveolitis that causes derangement of alveolar structures and eventual loss of functional alveolarcapillary units, i.e., "end-stage lung."

Table 7. Classification by BAL findings

Neutrophilic disorder
Lymphocytic disorder
Mixed disorder
Eosinophilic disorder

Table 8. Pathogenesis of DILD

Table 9. Characteristics of Effector Cells in DILD

	Macrophage	Neutrophil	Eosinophil
Product	1) Chemotactic factors for neutrophils 2) Toxic oxidants 3) Mediators for fibroblasts*	1) Highly reactive oxygen metabolites 2) Connective tissue-specific proteases	1) Collagenase 2) Mediators capable of injuring parenchymal cells and matrix
Role	1) Attract neutrophils, and also monocytes/eosinophils - to a much smaller extent 2) Cytotoxic to normal lung parenchymal cells 3) Accumulate fibroblasts and connective tissue	2) Toxic to the parenchymal cells 2) Damage interstitial collagens and basement membranes - the most damaging of all inflammatory cells	1) Cleave type I and III collagen 2) Injure normal parenchymal cells - to a lesser extent than neutrophils

*; platelet-derived growth factor, fibronectin, alveolar macrophage-derived growth factor

Lymphocyte : B-cell ; Ig production/suorec of immune complexes ;

T-cell ; difect formation of graunloma

Basophil % Mast cell ; mediate a leak of edeman fluid/Hisatmine ?

Table 10. IPF-Cellular and Immunologic Changes

Blood	Bronchoalveolar Fluid	Lung Tissue
Ig (IgG ₁₃)	Alveolitis (PMN, EOS but lymphs can be ↑)	Interstitial inflammation
Immune complexes	Alveolar macrophages-Active and	Plasma cells
Cryoglobulins	secretory compoments numerous :	Fibroblasts
Serologic titers (low)	Chemotaxins, IL-1	Collagen synthesis
T-lymphs (sensitized type I collagen)	Plasmingoen activator	(Type III > I) fibrosis
	Fibroblast growth factor	but no granuloma
	Fibronectin	
	Steroid-receptors ↑ ; mitosis ↑	
	Collagenase, (PNM origin)	
	IgG ↑ G ₃ , G ₁	
	Immune complexes	
	IgG-releasing cells	
	Histamnie (mast cell mediators?)	

2. 유육종증의 병인론

항원이 대식세포를 자극해서 세포벽에 부착된 HLA/D 부위의 항원(HLA/DR과 HLA/DS분자)이 증가하고 항원과의 반응으로 interleukin-1이 생산된다. Interleukin-1이 T세포를 활성화시켜 특이수용체(Tac항원)을 나타나게 해서 interleukin-2를 분비한다. Interleukin-2 수용체가 결합하면 T세포는 활성화되고 증식해서

면역주효세포가 되고 중개물질을 분비한다. 이 중개물질은 monocyte chemotactic factors, γ -interferon, B-cell growth factor 등이다. T세포의 활성화는 보조 T세포가 추가 되어 H/S비가 5 : 1 이상이 된다. 동시에 말초에서는 백혈구감소가 관찰되며 특히 T세포가 감소하고 B세포의 기능도 저하된다. 따라서 질환부에서는 국한적으로 면역반응이 항진된다^{16,17)}(Fig. 5).

이는 soluble interleukin-2 수용체가 혈청정보본과 기

Fig. 4. Viewing schematically immunopathogenic mechanisms that attempt to interconnect the intra-alveolar (luminal)-alveolar mural and interstitial space and capillary vascular areas. IPF may begin from an unknown, persistent inhaled or aspirated etiologic agent that contributes to the ongoing inflammatory and fibrotic processes. In creased numbers of alveolar macrophages are capable of secreting many effector mediators.

Fig. 5. Cellular interactions in lymphocyte response to antigens or mitogens. Macrophage (MO) or their soluble product interleukin-1 (IL-1) is required for T cells to produce and respond to interleukin-2 (IL-2) ; IL-2 is mitogenic for lymphocytes that acquire the IL-2 receptor (Tac). For antigen stimulation, antigen (Ag) in combination with MO products of the MHC locus is physically presented to responsive lymphocytes. Activated T cells also express receptors for DR antigens and liberate lymphokines (eg, γ -interferon).

관지폐포세척 표본에서 관찰되고 또 그 농도가 Ga^{67} 주 었다¹⁸⁾.
사의 흡착도와 연관이 있다는 것이 알려져서 확인이 되

진 단 (Diagnosis)

미만성 간질성폐질환의 진단은 임상적 평가와 조직검사법으로 대별할 수 있다. 일반적으로 임상적 평가는 진단에 큰 도움이 되지 않는다고 알려져 있다. 그러나 DeRemee는 algorithm을 사용해서 임상적 평가를 실시하면 원인질환의 진단에 도움이 된다고 주장하였다¹⁹⁾. 즉 병력, 이학적 검사, 흉부엑스선, 폐기능검사, 혈액검사 및 기타 검사를 실시하여 원인질환의 clue를 찾도록 하는 방법이다. 병력에서는 직업력, 발열유무, 약물복용여부, 가족력 등이 도움이 되고 이학적 검사상 곤봉지, “Velcro”형 수포음은 특발성 폐섬유증의 진단, 피부소견이 있을 때에는 유육종증, Histiocytosis X, 교원성질환 등의 진단이 가능하다. 흉부엑스선상 특발성 폐섬유증은 하엽에 호발하고, 상엽 및 중엽인 경우에는 유육종증, Histiocytosis X, 규폐증 등을 시사한다. 혈액검사상 유육종증의 80%에서 angiotensin converting enzyme이 상승하고 특발성 폐섬유증, 과민성 폐장염에서는 polyclonal hypergammaglobulinemia가 발견된다. 기타검사로 기관지폐포세척법과 Ga주사를 실시하여 정보를 얻을 수 있으므로 이들 결과를 종합하면 원인질환의 진단이 가능하거나 적어도 조직검사의 방법

을 정할 수 있어서 무작정 폐생검을 실시할 필요성을 줄일 수 있다.

2. 폐생검

조직학적 검사의 목적은 진단과 병기판정이다. 어떤 생검방법을 선택하느냐 하는 것은 진단과 병기판정에 필요한 조직양에 따라 결정되는데 질병특유의 소견이 있으면 소량이, 비특이적이면 큰 조직이 필요하다²⁰⁾.

a) 개흉폐생검 (Open Lung Biopsy)

개흉폐생검이 미만성 간질성폐질환의 진단에 최선의 방법이다. 전신마취후 2×2 cm의 조직을 여러부위에서 생검하여 질병의 병기를 완전히 파악하도록 해야한다. 조직의 일부는 포르마린에 처리하고, 일부는 세균학적 검사를 실시하며 나머지는 면역학적, 생화학적 검사를 위해 보관한다 (Fig. 6).

개흉폐생검은 미만성 간질성폐질환 진단의 gold standard이지만 수술에 따른 동통, 전신마취, 의료비 등의 문제로 재차실시할 수 없기 때문에 병기판정에는 별로 도움이 되지 않는다.

b) 경기관지 폐생검

미만성 간질성폐질환은 매우 다양하므로 경기관지 폐생검이 질환의 진면목을 대변할 수 있다고 말하기 힘들다. 즉 폐포염의 범위나 심한정도를 제대로 반영한다고

Fig. 6. Flow diagram illustrating an approach to the handling of lung biopsies in the laboratory.

Table 11. Interstitial Lung Diseases That Can Be Diagnosed by Transbronchial Lung Biopsy*

Sarcoidosis
Inorganic Dust diseases
Organic Dust Diseases (hypersensitivity pneumonitis)
Histiocytosis-X
Pulmonary Hemorrhage Syndromes
Eosinophilic Pneumonia
Drug-Induced Interstitial Diseases
Lymphoangioleiomyomatosis
Infections

*This list includes not only diseases in which diagnostic tissue can be obtained, but also includes diseases in which clinical, laboratory correlation must be made.

할 수 없다. 그러나 조직학적 소견이 특이한 경우에는 진단이 가능하다¹⁾(Table 11).

c) Trephine Lung Biopsy

국소마취하에서 후측면으로 trephine을 삽입하여 2×2×10 mm의 조직을 얻을 수 있는데 숙련된 시술자가 필요하고 특발성 폐섬유증에는 합당하지 않다²⁰⁾.

d) Trucut Needle Biopsy

특수 cut needle로 외경이 2.032 mm이므로 trephine 생검과 비슷한 크기의 조직을 채취할 수 있는데 유육종증 진단에는 84%이나 특발성 폐섬유증에는 크게 도움이 되지 않는다²⁰⁾.

3. 기관지폐포세척술

초기의 희망적 전망과는 달리 진단적 가치는 제한적이다(Table 12).

병기판정 및 추적검사

병인론에서 본바와 같이 간질성폐질환은 섬유화에 앞서 염증성세포 침윤이 선행된다. 섬유화가 발생하면 질병은 비가역적이 되지만 활동성폐포염과 경한 섬유화단계에서는 치료에 반응한다. 따라서 병기판정이 중요하며 폐생검이 폐포염의 정도와 섬유화의 경중을 판단하는데 제일 좋은 방법이나 전술한 바와 같이 1회만 시행하므로 반복검사가 가능한 비관혈적인 방법이 요구되고 있다.

Table 12. Utility of Bronchoalveolar Lavage for Diagnosing Interstitial Lung Disease

Diagnostic
Alveolar proteinosis : lipoproteinaceous bodies
Malignancy : lymphangitic carcinomatosis, alveolar cell carcinoma lymphoma
Eosinophilic pneumonia : more than 30% eosinophils
Suggests the Diagnosis
Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia : more than 35% neutrophils
Diffuse alveolar bleeding : erythrocytes and hemosiderin-laden macrophages
Hypersensitivity pneumonitis or sarcoidosis : more than 50% lymphocytes
Eosinophilic granuloma : Birbeck granules in pulmonary macrophages by electron microscopy

(Adapted from Schwartz MI: Ifoipathic pulmonary fibrosis, Vest J Med 149:199,1988.0

1. 임상적 평가

임상적으로 흔히 사용되는 것은 흉부엑스선 검사와 폐기능검사이다. 흉부엑스선상 ground glass양 소견시에는 폐포염, 망상양(reticular) 소견일 때에는 중증 섬유화를 의미한다는 것은 알려져 있으나 두경우 모두 두가지가 공존할 수 있으므로 제한적 가치만 있다. 폐기능검사도 기능장애의 정도로 경증과 중증환자의 감별에는 도움이 된다. 그러나 유육종증과 특발성 섬유화증에서의 폐기능의 장애는 차이가 있으며 특이적인 소견이 없다.

Watters등²²⁾은 호흡곤란의 정도, 흉부엑스선 소견, 폐기능검사상 폐활량검사, 폐용적, 확산능, 안정시 A-aDO₂와 운동부하에 따른 산소포화도를 비교하여 0~100의 분포로 비교하는 CRP score를 고안하였다. 폐생검에 의한 병리소견과 비교한 결과 병리소견상 세포성수치(cellular score)와 CRP score는 치료에 따른 상관관계가 있으나 섬유성수치(fibrotic score)는 상관관계가 없음을 보고하였다.

2. Gallium Scan

Ga⁶⁷은 악성조직과 염증조직에 침착하는 것으로 알려져 있고 여러가지 폐질환에서도 양성반응을 보인다(Table 13).

Ga⁶⁷의 비정상적인 침착은 미만성 간질성 폐질환에서 특이한 소견은 아니지만 염증과정을 나타낸다. 따라서 폐포염의 정도를 정량하는데 사용되고 있다.

Table 13. Lung Disorders Associated with Positive Pulmonary Gallium 67 SCAN

Chronic interstitial lung disease
Bleomycin toxicity
Cyclophosphamide toxicity
Asbestosis
Silicosis
Radiation pneumonitis
Systemic lupus erythematosus
Sarcoidosis
Idiopathic pulmonary fibrosis
Wegener's granulomatosis
Histiocytosis X
Coal miner's pneumoconiosis
Infectious lung disorders
Pulmonary abscess
Bacterial pneumonia
Tuberculosis
Aspergillosis
Blastomycosis
Fiariasis
Pneumocystis carinii pneumonia
Cytomegalovirus
Neoplastic lung disorders
Primary malignancies
Metastatic malignancies

Line등²³⁾은 Ga⁶⁷ index를 제정하여 아직까지 정성적인 판단을 정량적으로 바꾸었다. 즉 폐의 침착을 0~4+로 평가하여 1~400까지의 단위를 부여하고 50 이상을 양성으로 판단하였다.

기관지폐포세척술과 비교한 결과 Ga⁶⁷ index와 T림프구 사이에 연관관계가 있음이 발견되어 활성화의 병기, 치료에 따른 반응판정에 도움이 된다고 보고하였다.

이등²⁴⁾도 유육종증에서 치료에 따른 Ga⁶⁷ index의 변화를 관찰하여 동일한 결과를 보고하였다.

3. 기관지폐포세척술

기관지폐포세척으로 얻은 시료의 세포분석으로 폐포염을 정량한다는 것은 세척된 세포가 폐실질내의 염증과 면역세포를 정확하게 반영한다는 전제하에서 가능하다.

특발성 폐섬유증에서 호중구는 염증의 정도를 나타내고 있어 호중구 증가는 활동성 질환이며 치료에 효과가 있다고 생각되었으며 치료에 따라 호중구가 감소한다고 보고하였다.

유육종증에서도 림프구가 28% 이상이면 치료하지 않

Table 14. Initial BALF Cellular Constituents between Treatment Responders and Nonresponders

	Responders (n=10)	Nonresponders (n=5)	P-value*
Total cell counts /ml × 10 ⁴	26.3 ± 17.2	36.6 ± 23.5	< 0.5
Macrophage, %	62.4 ± 13.4	71.8 ± 14.0	> 0.5
Macrophage, /	26.6 ± 10.7	11.8 ± 8.8	< 0.05**
Neutrophil, %	10.1 ± 6.2	15.0 ± 9.9	> 0.05
Eosinophil, %	1.0 ± 0.6	2.6 ± 0.8	< 0.01

* Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W Test, **Statistically Significant Difference (P < 0.05)

* Mean Duration of Follow-up ; 8.9 months (Range ; 4-18 months)

을 때 병이 진행되고 치료에 따라 감소함을 보고하였다.

특발성 폐섬유증이나 교원성 질환에 동반된 간질성폐질환에서 림프구가 11% 이상인 경우에 치료효과가 크고 호중구가 높은 것은 예후가 나쁘다고 보고되었다²⁵⁾. 그러나 호중구의 비율이 스테로이드 치료에 대한 의미있는 예후적 인자로서 부적합하다는 보고도 있어 이에 대한 연구가 필요하다^{26,27)}.

조등²⁸⁾도 스테로이드 치료로 림프구는 감소하나 호중구는 변화가 없음을 관찰하여 호중구가 예후판정에 도움이 되지않음을 보고하였다(Table 14).

Turner-Warwich등은 기관지폐포세척을 반복하여 치료에 의한 변화를 관찰하였던 바 질병의 진행을 관찰하는데 도움이 된다고 보고하였다.

따라서 기관지폐포세척술은 방법의 개선이 필요하지만 치료에 반응여부를 예측하는데 도움이 되며 반복검사로 치료에 따른 경과관찰에 도움이 될 것으로 사료된다.

4. Tc-DAPA Clearance 측정

PET를 사용해서 폐혈류량, 혈관의 농도(density), 폐내 염증세포의 활성도를 측정하고 18FDG를 사용한 glucose utilization(MRglc)을 측정하여 Tc-DTPA를 사용한 폐투과력을 측정하였던바 폐투과력이 생리적 변화에 선행함이 관찰되었다. 또 Ga⁶⁷ 주사와 비교하였던바 MRglc와 Tc-DTPA Clearance가 염증과 섬유화를 정확히 구분할 수 있고 정상과 비정상과의 비교 예민도가 높음이 관찰되어 새로운 검사법으로 각광을 받고 있다^{30,31)}. 그러나 소요 기자재가 고가라는 단점이 있다.

Table 15. Clinical Approach to Patients with ? IPF

5. 혈청 Procollagen Peptide 측정

Procollagen peptide는 치료에 따른 생리적 변화를 민감하게 반영하며 염증보다도 콜라겐반응도를 반영한다는 장점이 있어 고무적이다³⁰⁾.

치 료 (Treatment)

미만성 간질성폐질환의 치료원칙은 원인을 발견하여 제거하고, 폐포염을 억제하여 폐구조의 파괴를 예방하고, 합병증을 치료하는 것이다. 그러나 원인을 모르는 경우가 많으므로 만성 면역-염증반응을 억제하거나 제거하여 폐포염을 억제하는 스테로이드제와 면역억제제가 주로 사용되고 있다¹⁾.

임상적으로 이들 약제를 사용하는데는 ① 치료시작시의 결정, ② 사용약제의 선택, ③ 초기 투여용량, ④ 유지량의 결정, ⑤ 치료기간, ⑥추적검사기간에 대해서 연구가 필요한데 아직 통일된 결론이 없다³²⁾.

1. 스테로이드제제

스테로이드치료로 50% 이상에서 주관적 호전이 있다고 보고되고 있으나 객관적 호전은 20% 미만이다. 호전 가능성이 높은 인자로는 젊은환자, 호흡곤란이 경한 환자, 호흡곤란의 병력이 2년미만인 경우, 노력성폐활량이 67% 이하이며 III형 콜라겐이 전체 콜라겐에 비해 증가된 경우, 기관지폐포세척에서 림프구가 증가된 경우, 조직검사상 대식세포가 많고 섬유화가 경한 경우이다. 또한 스테로이드의 반응과 생존율의 증가도 보고되어 있

Table 16. Therapeutic Approach to IPF

*Prophylactic regimens are recommended with (1) antacids, (2) vitamin D and calcium supplements ; (3) isoniazid for patients with positive skin test for PPD or previous history of tuberculosis

† Chest x-ray.

†† Pulmonary function tests.

다^{30,33)}.

일반적으로 kg당 1 mg(최대 100 mg 이하)을 매일 투여하여 1~2개월 계속한 후에 2~3개월에 걸쳐 점차 감소해서 0.25 mg/kg의 유지량으로 계속한다. 그러나 Keogh등은 Methylprednisolone을 매주 2 gm 정맥투여하여 Prednisone 0.25 mg/kg군과 비교하여 더 효과가 좋음을 보고하였으나 6개월의 단기간이므로 더 장기 연구가 요구되고 있다³³⁾.

2. Cyclophosphamide

Cyclophosphamide와 스테로이드를 병합투여하면 스테로이드 대량요법보다 효과가 있음이 관찰되었다. 그러나 Cyclophosphamide는 2년내에 많은 환자가 골수억제의 부작용으로 치료를 중단해야 되므로 장기적 치료효과는 아직 더 기다려 보아야 할 것이다. 또한 효과 반응이 느려서 3~6개월정도 변화가 없을 때도 있다.

Cyclophosphamide는 스테로이드에 효과가 없거나 스테로이드를 격일제로 20 mg을 투여하는 환자에서 사

용이 가능하며 특히 호중구가 많이 관찰된 환자에서 더 효과가 있다^{34,35)}.

사용량은 1일 kg당 1.5 mg을 투여하며 매주일 백혈구 검사를 실시하여 골수부작용여부를 관찰한다.

3. Azathioprine

Winterbauer등은 Azathioprine을 사용하였으나 Cyclophosphamide에 비해 특이한 장점을 관찰하지 못하였으며 이는 면역억제력의 차이 때문이라고 추론하였다.

4. Penicillamine

Penicillamine은 콜라겐의 교차결합을 억제하므로 섬유화를 예방할 수 있을 것으로 생각되어 pilot연구가 진행되고 있다. 일부환자에서 질환의 진행을 정지시킬 수 있을 것으로 생각되어 다른 약제가 효과가 없을 때 시도해 볼 수 있다^{1,36,37)}.

5. Proline Analog

실험적 간질성폐질환에서 생화학적, 생리적 변화를 예방할 수 있을 것으로 보고되어 더 연구가 필요하다¹⁾.

6. Cyclosporine

염증이 진행됨에 따라 간질에 T세포가 증가한다는 점으로 cyclophosphamide나 스테로이드제에 실패한 환자에서 시도해 볼 수 있으나 아직 만족할 만한 효과를 보지 못하고 있다³⁷⁾.

7. Plasmapheresis

특발성 폐섬유증에서 시도하였으나 효과가 없었다. 면역결합체의 역가가 높거나 교원성질환과 합병된 경우에 효과가 있을 가능성이 있다. 그러나 이런 경우에는 스테로이드나 면역억제제도 효과가 좋을 것이다³⁷⁾.

8. Heart-Lung Transplantation

이식수술후 3년이상 생존한 예가 보고되어 있다. 전신 건강상태가 좋고 타장기의 이상이 없으며 흉막강이 정상이고 폐감염이 없는 젊은 환자가 좋은 대상이 될 수 있다. 그러나 현재로는 장기를 구하기 힘들다는 문제점이 있다³⁷⁾.

9. 단세포항체(Monoclonal Antibody)

재조합 단세포항체는 특이세포집단을 제거할 수 있으므로 간질성폐질환에서 면역세포중에서 특이아집단(subpopulation)을 제거할 수 있다. 다른 방법으로는 비정상적이거나 과반응(over reactive) 면역반응을 조정할 수 있다. anti-idiotypic 항체, 즉 면역글로부린이나 T세포수용체에 대한 항체를 사용해서 면역반응을 촉진 또는 억제시킬 수 있으므로 과민성 폐장염, Berylliosis, 교원성질환에 동반된 간질성폐질환에 시도해 볼 수 있다.

10. Interferon

Interferon이 섬유세포의 성장을 조절하는 것이 발견되어 섬유화 예방에 시도되고 있다³⁹⁾.

임상의 실제

Raghu는 간질성폐질환 진단과 치료를 위한 실질적 임상방법을 체계화하여 Table 15, 16과 같이 정리해서 환자의 진료 및 연구에 일관성을 유지하고자 하였다. 서울대학교병원에서도 protocol을 작성하여 환자진료에 임하고적 시도하고 있는 바 실제 사용하는 protocol을 참고로 기록하였다.

REFERENCES

- 1) Fulmer JD: An introduction to the interstitial lung diseases, clin chest Med 3:457, 1982
- 2) Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW: Interstitial Lung Disease; Current concepts of pathogenesis, Staging and Therapy. Am J Med 70:542, 1981
- 3) Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA: Interstitial Lung Diseases of unknown cause. N Engl J Med 310:154-235, 1984
- 4) Reynolds HY: Classification, Definition, and Correlation Between Clinical and Histologic Staging of Interstitial Lung Diseases. Semin Respir Med 6:1, 1984
- 5) Raghu G: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest 92: 148, 1987
- 6) Heard BE: Pathology of interstitial disease. Chest

- 69:252S, 1987
- 6) Reynold HY: Idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. *Chest* 89:139S, 1986
- 8) Carrington CB: Organizing interstitial pneumonia. *Yale J Biol Med* 40:352, 1969
- 9) Crystal RG: Interstitial Lung Disease. In Wyngaarden JB, Smith LH (eds): *Cecil Textbook of Medicine*, Philadelphia, W.B. Saunders 1988, 421
- 10) Keogh BA, Crystal RG: Alveolitis. *Thorax* 37:1, 1982
- 11) Dubois RM: The Alveolar Macrophage. *Thorax* 40:321, 1985
- 12) Hoogsteden HC, van Dongen JJM, van Hal PTW, Delahaye M, Hop W, Hilvering C: Phenotype of Blood Monocytes and Alveolar Macrophages in Interstitial Lung Disease. *Chest* 95:574, 1989
- 13) Beaumont F, Schilizzi BM, Kallenberg CGM, Ley LDL: Expression of class II MHC Antigens on Alveolar & Bronchiolar Epithelial Cells in Fibrosing Alveolitis. *Chest* 89:136S, 1989
- 14) Gadek JE, Hunninghake GW, Zimmerman RL, Crystal RG: Regulation of the Release of Alveolar Macrophage-Derived Neutrophil Chemotactic Factor. *Am Rev Respir Dis* 121:723, 1980
- 15) Hunninghake GW, Gadek JE, Lawley TJ, Crystal RG: Mechanisms of Neutrophil Accumulation in the Lungs of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Invest* 68:259, 1981
- 16) Daniele RP, Rossman MD, Kern JA, Elias JA: Pathogenesis of Sarcoidosis. *Chest* 89:174S, 1986
- 17) Hunninghake GW, Glazier AJ, Monick MM, Dinarallo CA: Interleukin-1 is a Chemotactic Factor for Human T-lymphocyte. *Am Rev Respir Dis* 135:66, 1987
- 18) Lawrence EC, Brousseau KP, Berger MB, Kurman CC, Marcon L, Nelson DL: Elevated Concentrations of Soluble Interleukin-2 Receptors. In Serum Samples and Bronchoalveolar Lavage Fluids in Active Sarcoidosis *Am Rev Respir Dis*. 137:759, 1988
- 19) De Remee RA: Diffuse Interstitial Pulmonary Disease from the Prospective of the Clinician. *Chest* 92:1068, 1987
- 20) Heard BE: Quantitative Pathology of Interstitial Lung Disease. *Semin Respir Med* 6:20, 1984
- 21) Rogers ED, Des Prez RM, Cline MJ, et al (eds): 1989 Yearbook of Medicine, Chicago, Year Book Med Publ, 1988, 127
- 22) Watters LC, King TE, Schwarz MI, Waldron JA, Stanford RE, Cherniack RM: A Clinical, Radio graphic, and Physiologic Scoring System for the Longitudinal Assessment of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 133:97, 1986
- 23) Line BR, Hunninghake GW, Keogh BA, Jones AE, Johnston GS, Crystal RG: Gallium 67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 123:440, 1981
- 24) 이강욱, 고은미, 정준기, 이명철, 심영수, 고창순: ⁶⁷Ga 스캔으로 관찰된 유육종증. *대한핵의학회지* 22:93, 1988
- 25) Reynolds HY: Bronchoalveolar Lavage. *Am Rev Respir Dis* 135:250, 1987
- 26) Watters LC, King TE, Cherniack RM, Waldron JA, Stanford RE, Willcox RE, Christopher KL, Schwartz MI: Bronchoalveolar Lavage Fluid Neutrophils Increase after Corticosteroid Therapy in Smokers with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 133:104, 1986
- 27) Watters LC, King TE, Cherniack RM, Waldron JA: Bronchoalveolar Lavage Fluid Lymphocyte Content Reflects the Histologic Alveolar Wall Inflammation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Whereas Neutrophil Contents Does Not. *Chest* 89:146S, 1986
- 28) 조상현, 이상도, 권오정, 이춘택, 정희순, 한성근, 심영수, 김건열, 한용철, 함의근: 특발성 폐섬유화증 환자에서 기관지 폐포 세척액 소견과 생리-방사선-조직학적 진행도와와 상관관계 및 스테로이드 치료에 관한 예후인자와 구성세포 변화에 관한 연구. (대한내과학회잡지 게재예정)
- 29) Turner-Warwick M, Haslam PL: The value of Serial Bronchoalveolar Lavage in Assessing the Clinical Progress of Patients with Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 135:26, 1987
- 30) Turner-Warwick M: Staging and Therapy of Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *Chest* 89:149S, 1986
- 31) Pantin CF, Valind SO, Sweatman M, Lawrence R, Rhodes CG, Brudin L, Britten A, Hughes JMB, Turner-Warwick M: Measures of the Inflammatory Response in Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 138:1234, 1988
- 32) Turner-Warwick M, Approaches to Therapy. *Semin Respir Med* 6:92, 1984
- 33) Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A: Cryptogenic Fibrosing Alveolitis; Response to corticosteroid treatment and its effects on survival.

- Thorax **35**:593, 1980
- 34) Keogh BA, Bernardo I, Hunninghake GW, Line BR, Price DL, Crystal RG: Effects of Intermittent High Dose Parenteral Corticosteroids on the Alveolitis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am Rev Respir Dis* **127**:18, 1983
- 35) Weiland J, Dorinsky P, Davis WB, Pacht E, Thomson D, Gadek J: Use of Cyclophosphamide in the Therapy of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* **89**:150S, 1986
- 36) O'Donnell K, Keogh B, Cantin A, Crystal RG: Pharmacologic Suppression of the Neutrophil Component of the Alveolitis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am Rev Respir Dis* **136**:288, 1987
- 37) Geismar LS, Hennessey S, Reiser KM, Last JA: D-Penicillamine Prevents Collagen Accumulation in Lungs of Rats Given Bleomycin. *Chest* **89**:1535, 1985
- 38) Hay JG, Turner-Warwick M: Interstitial Pulmonary Fibrosis. *Textbook of Respiratory Medicine*. Murray JF, Nadel JA, WB Saunders, Philadelphia, 1988
- 39) Hance JA: The use of Monoclonal Antibodies in the study and Management of the Interstitial Lung Diseases. *Chest* **89**:129S, 1986
- 40) Elias JA, Jimenez SA, Freundlich B: Recombinant Gamma, Alpha, and Beta Interferon Regulation of Human Lung Fibroblast Proliferation. *Am Rev Respir Dis* **135**:62, 1987
-