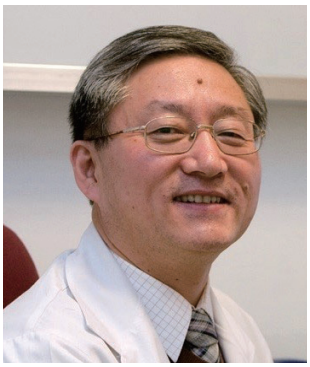


특발성 폐섬유증(IPF)의 진단 및 치료와 예후

정성환
(가천대 길병원 호흡기내과 교수)

1. 역학 및 발병기전

특발성폐섬유증(IPF)의 유병률은 10/100,000명 내외이고, 연간 발생률 역시 0.6~10/100,000명, 국내 보고는 1.7/100,000명 정도이다.

남성에서 많고, 70대 이후에서 호발하고, 흡연 및 분진 노출과 연관, 역류성 식도질환, 당뇨, 폐결핵, 비결핵항산균폐질환, 심장질환, 폐암, 만성폐쇄성폐질환, 바이러스감염 등과 관련이 많은 것으로 알려져 있다.

IPF는 원인 불명의 섬유성 간질성폐렴이 만성적으로 진행하는 특수한 형태로 주로 노년층에서 폐에 국한되어 발생하며 조직병리학적 또는 방사선학적으로 통상간질성폐렴(UIP)의 형태와 연관된다. IPF로 진단하기 위해서는 다른 특발성 간질성폐렴(IIP)을 포함한 다른 형태의 간질성폐렴과 환경적인 노출 및 약물 또는 교원성 질환 같은 전신질환과 연관된 간질성폐질환 등이 배제되어야 한다.

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

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

IPF에서의 폐병변은 상피세포 및 섬유모세포의 기능 이상, 그리고 상피-간엽의 상호 작용으로 초

래되며, 섬유화 반응이 시작되고 지속되는 것은 유전적 요인, 환경적 촉진, 그리고 산화제와 항산화제 사이의 균형 또는 1형(Th1)과 2형(Th2) 면역반응에서 유래된 싸이토카인 간의 불균형 등 여러 가지 요인에 의해 결정된다.

2. 위험인자

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

주된 위험인자로는 고령 및 남성, 흡연, 환경적 요소, 유전적 소인, 감염, 위식도 산역류가 포함된다.

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

다양한 환경적 노출도 IPF의 발병 위험을 높인다. 금속먼지(놋쇠, 납, 강철)와 나무먼지(소나무), 농사시 발생하는 분진, 새를 기르거나 미용, 석공, 식물먼지나 동물털에 장기간 노출되는 것도 IPF와 관련이 있다고 보고되었다.

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

유전적 소인중 지금까지 7개 유전자(MUC5B, TERT, TERC, RTEL1, PARN, SFTPC, SFTPA2)의 염기서열 변화와 적어도 11개 유전자변이가 관련된 복잡한(complex) 유전자 관련 질환으로 생각된다.

전체 IPF 환자 중 surfactant 유전자변이는 1%, mucin 유전자의 하나인 MUB5B의 promoter 변이는 35%에서, telomerase 유전자변이는 3%에서만 관찰되고, 나머지 60% 환자에게서는 알려진 유전자변이가 발견되지 않는다.

위식도역류는 일반인구에 비해 IPF 환자에서 위식도역류의 유병률이 높고, 반복적인 미세흡인이 폐 손상을 지속적으로 일으켜서 섬유화가 발생할 수 있다는 보고가 있다.

3. 임상양상과 진단

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

50세 이후, 남자, 흡연자에서 호발한다. 흉부 HRCT상 폐 기저 말초부위의 망상음영의 혼탁이 특징적인 소견으로 견인성 기관지 확장증이 흔히 동반된다.

간유리음영은 적게 나타나며, 벌집모양(honeycomb)의 변화는 자주 나타나며, 진단에 있어 중요한 소견이다.

가장 중요한 조직병리학적 특징은 통상간질성폐렴(UIP)양상으로 저배율 소견에서 정상 부위, 간질 염증, 섬유화 및 벌집모양 부위가 혼재되어 동시에 보이는 것이다. 섬유모세포 병소(fiborblastic foci)가 자주 관찰되는 특징이 있고, 진단은 임상 소견, 방사선 소견과 병리조직학적 소견을 고려하며, 호흡기내과, 영상의학과, 병리의사의 다학제 접근에 의해 이루어진다.

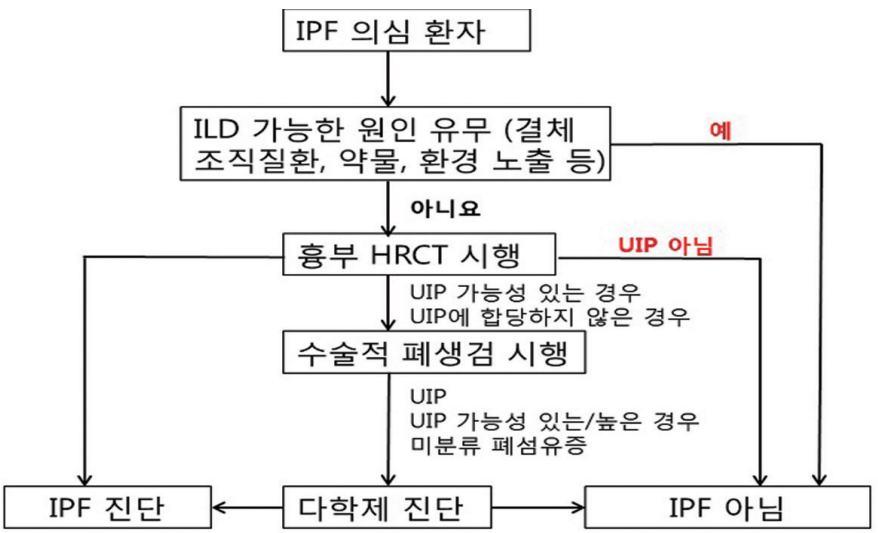
진단기준은 다음과 같다.

간질성폐렴을 유발할 수 있는 원인의 배제(거주환경 및 직업 환경적 노출, 결체조직질환, 약물에 의한 간질성 폐렴)하고 외과적 폐생검을 하지 않는 환자에서 흉부 HRCT에서 망상형(reticular)

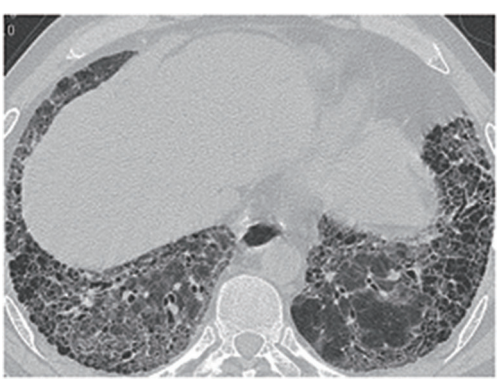
소견이나 벌집모양(honeycomb) 소견이 있는 UIP 패턴의 존재 하거나 외과적 폐생검을 시행한 환자에서 흉부 HRCT 소견과 폐생검에서 벌집모양(honeycomb) 소견과 섬유모세포 병소(fiborblastic foci)가 있는 UIP 소견을 가진 병리조직형의 특정조합을 필요로 한다.

4. 치료

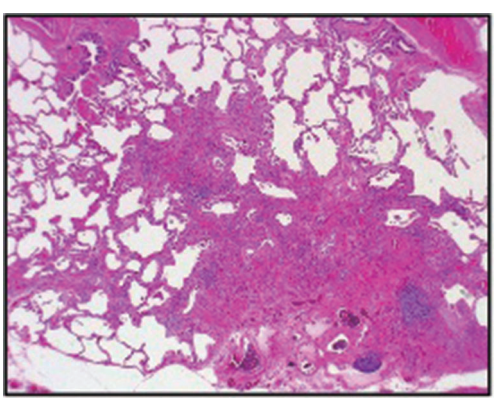
특발성폐섬유증의 치료는 2015년 미국 및 유럽, 일본, 라틴아메리카 흉부학회에서 만든 가이드라인을 바탕으로 Pirfenidone과 Nintedanib이 조건부 사용 권고를 받고 있고 및 위산제산제 치료



▲ 표1.IPF진단의 알고리듬.(간질성 폐질환(ILD) 임상진료지침, 2018 대한 결핵 및 호흡기 학회)



▲ 그림 1. IPF에서 HRCT 소견으로 양폐 하엽에 망상형(reticular) , honeycomb pattern을 보이고 있음



▲ 그림 2. IPF 에서 섬유모세포병소(fiborblastic foci) 섬유화와 벌집 모양(honeycomb) 을 보이는 병리 소견.

가 근거 수준은 낮으나 조건부 사용 권고를 받고 있으며, 페이식은 권고 수준은 약하나 페이식을 받지 않은 대조군에 비해 생존률을 증가 시키는 것으로 알려져 있으며 장기간의 산소 치료가 생존률을 증가시키는 것으로 되어 있다.

5. 예후

IPF는 진단 이후 약 3년의 평균 수명을 보이는 매우 예후가 나쁜 질병으로, 대부분의 사망 원인은 호흡부전의 진행 감염에 의한 악화와 폐암의 발생 등에 기인한다. 그러나, 질병의 자연 경과는 매우 광범위하고 다양하여, 개별 환자에 있어서의 질병 경과는 예측하기 어렵다.

임상적 예후 예측지표로서 동반질환(폐동맥고혈압, 폐암, 폐기종, 위식도역류), 연령(고령), 성별(남성), 흡연, 낮은 체질량지수, 호흡곤란 정도, 산소치료(높은 산소요구량), 기저 폐기능(낮은 FVC, DLCO), 폐기능변화(6~12개월 FVC 10% 이상 감소, DLCO 감소, 산소분압차 증가), 6분 보행거리, 급성 악화의 빈도 등이 중요하고 영상, 조직병리 및 혈청 예측인자로서 흉부 HRCT에서 관찰되는 섬유화 및 벌집모양(honeycombing)의 정도, 폐실질 이상 증가, 조직병리학적 예측인자로써 섬유모세포 병소(fibroblastic foci)의 증가 등이 중요하다.

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

예후 판정과 검사 권고로는 각 환자에서 이후의 임상경과와 예후를 예측할 수 있는 초기 임상적 악화 속도를 폐기능검사 결과(폐활량검사 및 폐확산능 검사)를 이용하여 평가한다. 진단 당시 및 진단 이후 6개월과 12개월째 시행한다.

진단 당시 환자와 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.

6. IPF 급성악화

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

정의로는 IPF 환자에서 급성, 중증, 원인미상의 질병악화를 경험하는 경우를 급성악화(acute exacerbation)로 정의한다.

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

주로 진행된 환자에게서 드물지 않게 발생하는 치

명적 합병증으로 사망률이 매우 높으며, 연간 발생률은 전체 환자중 5-10% 정도로 알려져 있다.
위험인자로는 진단 시 폐기능(FVC, DLCO, TLC)의 저하가 심한 경우, 호흡곤란의 중증도(MMRC ≥ 2), 흉부 CT상 질병범위(fibrosis extent) 증가, 6개월간 FVC의 감소량 등이 연관된 위험인자이며, 검사 또는 수술 후 악화 가능하다.
원인은 미상이나 급성 폐손상을 특징으로 하는 기저질환의 악화 가능성과 일부 바이러스 감염, 흡인, 대기오염이 발생에 기여할 가능성 있다.
2016년 개정된 급성악화 진단기준은 새로운 양측성 폐침윤을 동반한 급성, 중증의 호흡 악화와 함께 1)IPF가 이미 진단되었거나 현재 진단된 경우로, 2)전형적으로는 최근 한 달 내 호흡곤란이 새로 발생하거나 악화되고, 3)흉부 CT상 통상간질성폐렴(UIP) 형태를 보이면서 간유리음영이나 폐경화 소견이 양폐에 새롭게 관찰되며, 4) 이러한 이상소견이 심부전이나 수액과다로 충분히 설명되지 않는 경우 진단된다.
예방 및 치료로서 2011년에 발표된 국제 권고안에서는 급성악화치료의 근간은 급성 폐손상에 대한 지지요법으로, 약물치료에 대한 근거는 부족하나 고용량의 스테로이드 요법을 우선적으로 시도해 보도록 권하였다.
일부 환자에서 대기오염노출억제, 예방접종, 역류성식도염 치료가 예방에 도움이 될 가능성이 있다는 보고가 있고, 급성악화환자에서 인공 호흡기계나 ECMO 치료는 폐이식을 고려하지 않는다면 높은 사망률로 인해 추천되지 않는다.

7. 결론

특발성폐섬유증(IPF)은 예후가 나쁜 질환으로서 정확한 진단이 필요하며 타 질환과의 감별을 위해서는 임상증상, 흉부 HRCT 소견, 폐기능 검사, 조직학적 진단 등을 시행하여 진단을 한다.
조직학 진단을 위해선 흉강경을 이용한 폐생검(VATS)이 이용된다. 또한 결체조직 질환과 연관된 간질성 폐질환을 감별 확인하기 위하여 자가면역항체 검사 등이 필요할 수 있다.
HRCT 소견으로는 reticular pattern 과 honeycomb 소견이 있는 UIP pattern을 볼 수 있고 병변은 주로 폐변연부에서 시작하여 폐의 중심으로 향한다.
조직학적 소견으로는 벌집모양(honeycomb) 소견과 fibroblastic foci를 특징적으로 확인 할수 있다.
진단 후에는 각 질환에 다른 적절한 치료가 필요하며 약물 치료는 대개 장기간 사용이 필요하여 현재 국제적으로 FDA 승인이 되어 있는 pirfenidone, nintedanib이 주요한 치료 약제로 되어 있고, 장기간 투여가 필요하기 때문에 부작용이 발생하는 지에 대한 관찰이 필요하고 , 급성악화시 사용할 수 있는 스테로이드를 포함한 면역억제재 사용시에는 감염, 근육 약화, 호르몬의 이상을 유발하는 부작용이 발생 될수 있어 이에 대한 요관찰이 필요하다.
아울러 진행된 IPF의 경우 약물 치료와 함께 장기적인 산소 치료와 나이 및 전신 상태 , 동반 질환 고려하여 폐이식 수술 적응증이 될 경우 이식 수술로 생존률을 증가 시킬수 있다.

■ 참고문헌

1. 간질성 폐질환(ILD) 임상진료지침. 대한 결핵 및 호흡기 학회(2018)

2. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 810-6.

3. Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med 2001;134:136-51.

4. Raghu, G., et al., An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med, 2011. 183(6): p. 788-824.

5. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(4):459-66.

6. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. Eur Respir J 2012;39:661-668.

7. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial PneumoniasAm J Respir Crit Care Med Vol 188, Iss. 6, pp 733-748, Sep 15, 2013

8. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. New England Journal of Medicine. 2014;370(22):2071-82.

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

10. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(3):265-75.