

간질성폐질환 환자에서 결합조직질환 유무에 따른 폐암의 발생과 사망률 분석

연구책임자

최원일 계명대학교 의과대학 내과학교실

연구실무자

박병주 경북대학교 통계학과

이충원 안동성소병원 직업환경의학과

본 내용은 2019년 Respir Res. 2019 Jun 10;20(1):117.에 게재된 'Lung Cancer development and mortality in interstitial lung disease with and without connective tissue diseases: a five-year Nationwide population-based study'를 요약한 것임

원문링크: doi: 10.1186/s12931-019-1094-y.

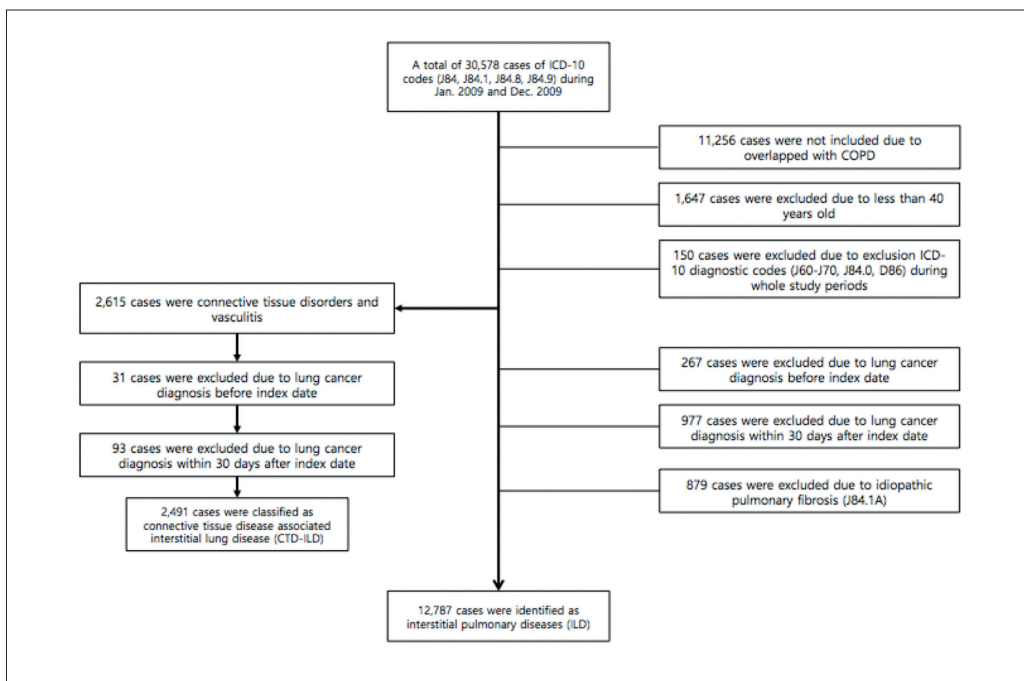
1. 분석 배경

- 결합조직질환(connective tissue disease, CTD)은 결합조직(아교섬유 등)에 이상이 발생하여 전신에 병변이 나타나는 질환으로 폐 증상의 발생을 초래할 수 있음
 - ▶ 대표적인 결합조직질환으로는 류마티스관절염(RA), 전신성홍반성루푸스, 전신경화증 등이 있음
 - ▶ 류마티스관절염의 경우 20 ~ 62%, 전신성홍반성루푸스는 최대 70%, 전신경화증은 40 ~ 90%, 근염에서는 20 ~ 66%의 환자에서 간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD)이 동반될 수 있음
 - ▶ 결합조직질환 환자는 폐암이 발생하기 쉽고, 결합조직질환연관 간질성폐질환 환자는 폐암과 더 관련이 있는 것으로 알려져 있음
- 결합조직질환이 없는 간질성폐질환 환자와 결합조직질환연관 간질성폐질환 환자의 폐암 발병률을 비교하여 결합조직질환이 폐암에 기여하는 정도를 확인하고자 함
- 간질성폐질환은 드문 질환으로 전체 국가보험 데이터베이스와 같은 대규모 데이터 세트를 사용하여 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것으로 판단되어 전국민을 대상으로 한 건강보험심사평가원(HIRA)의 데이터셋을 이용하여 분석함



2. 분석 방법과 내용

- 2009년 1월에서 12월 사이에 결합조직질환연관 간질성폐질환 또는 간질성폐질환으로 진단받은 환자의 2014년 6월까지 명세서를 활용함
 - ▶ 각 결합조직질환 및 특별폐섬유화(J84.1A)에 대해 지정된 산정특례코드를 통해 질환의 발생을 확인함
 - ▶ 2009년 전에 진단된 폐암의 경우 배제 후 역년 동안 등록된 새로운 사례를 계산하여 확인함
 - ▶ 간질성폐질환과 폐암이 동시에 진단된 사례를 배제하기 위해 간질성폐질환이 진단되고 1개월 이후에 새로 발견된 폐암 사례와 사망을 계산하였음
 - ▶ 결합조직질환연관 간질성폐질환(CTD-ILD) 및 간질성폐질환 단독(ILD-only)의 정의는 다음과 같음
 - ① 국제질병분류(ICD-10)에 기초, J84 코드에서 약물과 관련된 간질성폐질환, 폐기종 및 환경과 관련된 폐질환은 제외하고, 원인이 될만한 다른 질환의 감별을 위해 과민성 폐렴, 유육종증 및 만성폐쇄폐질환 제외함(그림 1)
 - ② 결합조직질환은 류마티스 관절염(M05), 건선 및 장병증성 관절염(M07), 다관절염(M30), 기타 과사성 혈관병증(M31), 전신성홍반성루푸스(M32), 피부성 다발성근염(M33), 전신성 경화증(M34), 전신침범 결합조직(M35), 강직성척추염(M45) 코드로 환자를 확인함
 - ③ 결합조직연관 간질성폐질환은 J84 코드를 가진 모든 전신 결합조직질환으로 정의하였고, 간질성폐질환 단독군에서는 위에서 언급한 모든 결합조직질환과 특별폐섬유증을 추가로 제외함



[그림 1] 연구 흐름도

- 결합조직질환연관 간질성폐질환, 간질성폐질환 단독 군에서 성별 및 연령 그룹(10세 구간)에 따라 10,000명당 연간 폐암 발생률을 계산함
 - ▶ 발생률, 사망률은 성별, 연령 그룹에 따라 비율비(rate ratio)로 비교
 - ▶ E-값을 사용하여 측정되지 않은 변수로 인한 결과의 뒤틀림을 평가하기 위한 민감도분석을 수행하였고, E-값은 측정되지 않은 교란요인(confounder)이 폐암 발병 또는 사망 위험에 기여할 정도를 측정함
 - ▶ E-값은 측정되지 않는 변수의 기여도가 E-값을 초과할 때 의미가 있는 것으로 해석함
 - ▶ HIRA 자료에서는 흡연력이 포함되지 않아서, 흡연 등의 변수가 포함되지 않은 점을 보정하기 위해 E-값을 사용하였음



3. 분석 결과

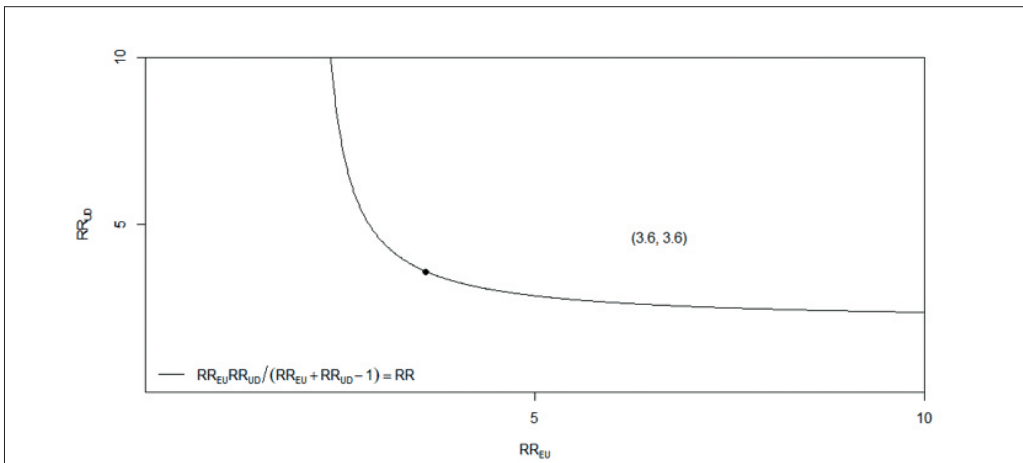
- 대상자의 기본 인구학적 특성 및 추적 기간
 - ▶ 결합조직질환연관 간질성폐질환 그룹에서는 여성이 남성에 비해 많았고(71.1% vs 28.9%), 간질성폐질환 단독군에서는 남성이 여성에 비해 많았음(54.5% vs 45.5%)
 - ▶ 결합조직질환연관 간질성폐질환 환자군의 평균 연령은 간질성폐질환 단독군에 비해 약 10년 정도 적었음
 - ▶ 결합조직질환연관 간질성폐질환 및 간질성폐질환 단독군에 대한 추적 관찰 기간의 중앙값은 각각 56.6개월(사분위수 범위, 48.3-64.9개월) 및 54.8개월(사분위수 범위, 47.0-61.8개월)이었음
- 결합조직질환연관 간질성폐질환과 간질성폐질환 단독군에서 폐암 발생
 - ▶ 결합조직질환연관 간질성폐질환과 간질성폐질환 단독군에는 10,000명/년 당 165.7명 및 161.8명의 폐암이 발생하였음(표 1)

[표 1] 결합조직질환연관 간질성폐질환(CTD-ILD)과 간질성폐질환 단독군(ILD-only)에서 폐암 발생률(10,000명/년)

Age (years)	CTD-ILD				ILD-only				RR	95% CI	P value	E value
	Population (n)	Lung cancer cases (n)	Person-years of follow-up	Incidence	Population (n)	Lung cancer cases (n)	Person-years of follow-up	Incidence				
40-49	472	19	2054.3	92.5	1667	28	6924.3	40.4	2.28	1.20-4.24	0.01	3.60 (1.00-NA)
50-59	685	40	2873.7	139.2	2679	95	11109.3	85.5	1.62	1.09-2.38	0.01	2.87 (1.43-NA)
60-69	753	59	2988	197.5	3535	220	14041.9	156.7	1.26	0.92-1.68	0.13	
70-79	493	41	1768.7	231.8	3446	258	12371.2	208.5	1.11	0.77-1.55	0.57	
> 80	88	6	271.4	221.1	1460	96	4232.2	226.8	0.97	0.34-2.20	1	
Total	2491	165	9956.1	165.7	12787	697	48679	143.2	1.15	0.97-1.37	0.1	

RR, rate ratio; CI, confidence interval; NA, notavailable; E value was calculated by VanderWeele and Ding method

- ▶ 40-59세 사이에서는 간질성폐질환 단독군보다 결합조직질환연관 간질성폐질환 환자군에서 폐암이 더 많이 발생했음
- ▶ 결합조직질환연관 간질성폐질환군과 간질성폐질환 단독군 사이의 폐암 발생률 차이에 대한 E-값은 40-49세 연령 그룹에서 3.60, 50-59세 연령 그룹에서 2.87로 측정됨(그림 2)
- ▶ 즉, 측정하지 못한 교란변수의 위험비가 3.60, 2.87 이상이 되어야만 유의성이 사라지게 됨



[그림 2] 40-49 세에서 관찰된 2.28의 위험비율의 유의성이 사라지기 위해서는 측정되지 않은 교란요인(confounder)의 E-값은 3.60에 해당함

- 결합조직질환연관 간질성폐질환과 간질성폐질환 단독군에서 사망률
 - ▶ 사망률은 결합조직질환연관 간질성폐질환과 간질성폐질환 단독군에서 각각 10,000명/년 당 347.1 및 351.1이었음(표 4)
 - ▶ 50세에서 79세 사이의 환자에서 사망률은 간질성폐질환 단독군보다 결합조직질환연관 간질성폐질환에서 유의하게 더 높았음(표 2)
 - ▶ 평균 생존율은 결합조직질환연관 간질성폐질환 및 간질성폐질환 단독군에서 각각 4.55(95% 신뢰 구간, 4.53-4.57)년 및 4.59(95% 신뢰구간, 4.54-4.63)년으로 관찰되었음



[표 2] 결합조직질환연관 간질성폐질환(CTD-ILD)과 간질성폐질환 단독군(ILD-only)에서의 사망률(10,000명/년)

Age (years)	CTD-ILD				ILD-only				RR	95% CI	P value	E value
	Population (n)	Deaths (n)	Person-years of follow-up	Mortality	Population (n)	Deaths (n)	Person-years of follow-up	Mortality				
40-49	472	21	2161.2	97.2	1667	54	7386.2	73.1	1.32	0.76-2.23	0.33	
50-59	685	59	3032.5	194.6	2679	149	11785.1	126.4	1.53	1.11-2.09	<0.01	2.43 (1.45-NA)
60-69	753	120	3208.8	374	3535	429	15021	285.6	1.3	1.06-1.60	0.01	1.92 (1.31-NA)
70-79	493	139	1990.8	698.2	3446	754	13942.5	540.8	1.29	1.06-1.54	<0.01	1.90 (1.31-NA)
>80	88	33	323.5	1020.1	1460	493	5386.4	915.3	1.11	0.75-1.58	0.59	
Total	2491	372	10716.9	347.1	12787	1879	53521.4	351.1	0.98	0.88-1.10	0.86	

RR, Rate ratio; CI, confidence interval; NA, notavailable; E value was calculated by VanderWeele and Ding method

4. 결론

- 40-59세 연령 그룹에서는 결합조직질환연관 간질성폐질환군에서 간질성폐질환 단독군보다 폐암 발병률이 더 높았음
- 50-79세 연령 그룹에서는 결합조직질환연관 간질성폐질환군은 간질성폐질환 단독 환자군보다 사망률이 더 높았음
- 이러한 결과로 결합조직질환연관 간질성폐질환 환자에서 폐암의 발생을 유의하게 관찰할 필요가 있을 것으로 판단됨