

## 특발성 폐섬유화증과 비특이성 간질성 폐장염

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

김 동 순

### Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia

Dong Soon Kim, M.D

Pulmonary Medicine Asan Medical Center, Ulsan University, Seoul, Korea.

#### I. 총 론

##### 1. 분류<sup>1)</sup>

##### \*특발성 간질성 폐장염(I. I. P.)의 분류

환자들중 호흡곤란을 호소하며 X-선상 미만성 간질성 폐침윤이 관찰되고 조직검사상으로는 폐실질의 염증 및 섬유화 등 폐포의 구조적 변화가 주로 나타나며 특별한 원인을 찾을 수 없을 때에 이를 특발성 간질성 폐장염, 또는 폐섬유증(idiopathic interstitial pneumonia : I. I. P.)이라고 한다.<sup>2,3)</sup> 근래에 간질성 폐질환의 빈도가 증가하는 경향을 보이고, 또한 의사들의 I. I. P.에 대한 관심이 늘고, 특히 개흉폐 생검검사가 많이 시행되면서 I. I. P.가 단일한 질병이 아니라 병리조직학적으로 특성이 다른 몇개의 군으로 분류할 수 있고, 또 병리조직학적 특성에 따라 임상 양상도 다른 것이 알려지게 되었다. I. I. P.의 병리조직학적 분류는 그동안 Liebow 등의 usual interstitial pneumonia(UIP), desquamative interstitial pneumonia(DIP), lymphocytic interstitial pneumonia(LIP),

giant cell interstitial pneumonia(GIP), bronchiolitis obliterans with interstitial pneumonia(BIP, BOOP)로의 분류가 많이 사용되었었다<sup>4)</sup>. 그러나 그 이후 GIP는 cobalt 등의 증금속으로 인한 것이 밝혀져서 제외되었고, 1994년에 병리학자 Katzenstein 등은 I. I. P.를 (1) UIP, (2) DIP, (3) acute interstitial pneumonia(AIP) 및 (4) 병리조직학적으로 이들 중 어느 하나에도 속하지 않는 별개의 비특이성 간질성 폐장염(nonspecific interstitial pneumonia : NCIP)의 4가지로 분류하면서 이들이 임상소견이나 예후, 치료에 대한 반응도 등이 다르기 때문에 임상적으로도 유용한 분류라고 주장하였다<sup>5)</sup>.

Katzenstein은 BOOP를 제외하였으나 BOOP도 특성이 다르므로 이들을 종합하면 I. I. P.는 1) UIP, 2) DIP, 3) AIP, 4) BOOP, 5) NSIP/NCIP의 5가지로 분류할 수 있다. 이번 중설에서는 UIP와 NSIP를 주로 고찰해 보고자 한다.

특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis (IPF))은 임상에서 주로 많이 쓰는 용어로 이들을 전

부 포함하는 포괄적인 의미로 사용되기도 하나, 개흉 폐생검검사를 많이 시행함에 따라 근래에는 UIP만을 지칭하는 경향이다.

## 2. 병리조직학적 특성<sup>2~12)</sup>.

### 1) UIP :

UIP에서는 폐간질내 염증세포의 침윤과 섬유모세포의 증식 및 교원질 침착, 제 II 형 폐포상피세포의 증식소견 등이 관찰되고, 말기에는 이러한 섬유모세포의 증식 및 교원질의 침착과 폐포들의 허탈(collapse) 등으로 인해 폐조직의 구조가 완전히 교란되어, 이형화된(metaplastic) 상피세포로 싸인 낭포를 및 확장된 소기관지들만이 섬유화된 간질사이에 보이는 붕괴 양 폐소견이 보이나 (1) 병변의 분포가 균일하지 않고 정상적인 폐조직과 병변이 섞여서 나타나는 (patchy) 양상을 보이며 (2) 병변자체도 같은 환자의 같은 폐엽에서도 초기의 염증소견과 말기의 섬유화 현상이 동시에 섞여서 관찰되는 것이(temporal het-

erogeneity) 다른 I.L.P.와 구별되는 UIP의 특징이다 (Fig. 1).

### 2) 탈락성 간질성 폐장염(DIP)<sup>9)</sup> :

DIP는 병변이 비교적 균일하게 분포하면서 병변 자체도 폐포내로 폐포대식세포를 중심으로 소수의 임파구 및 II 형 세포들의 삼출이 주 소견이고 간질내에는 거의 변화가 없거나 섬유화는 거의 없이 경도의 염증세포 침윤만 관찰되는 동일한 시기의 병변만이 나타나는 것이 특징이다.(Fig. 2) 이러한 병리학적 차이는 DIP는 어떤 원인이 동일한 시기에 폐전체에 한번 작용해 병변을 야기한 것이고, UIP는 어떤 원인이 여러 시기에 걸쳐서 폐 여기저기에서 지속적으로 병변을 야기했을 가능성을 암시하는 소견이라고 할 수 있다. 그러므로 DIP와 UIP가 완전히 다른 별개의 질환인지, 아니면 DIP가 UIP의 초기 병변인지에 대해서는 아직도 논란이 많으나 상기한 조직병리학적 차이점 및 예후가 현저히 다른점 등으로 UIP와 DIP는 완전히 다른 질환으로 생각하는 경향이 우세하다.

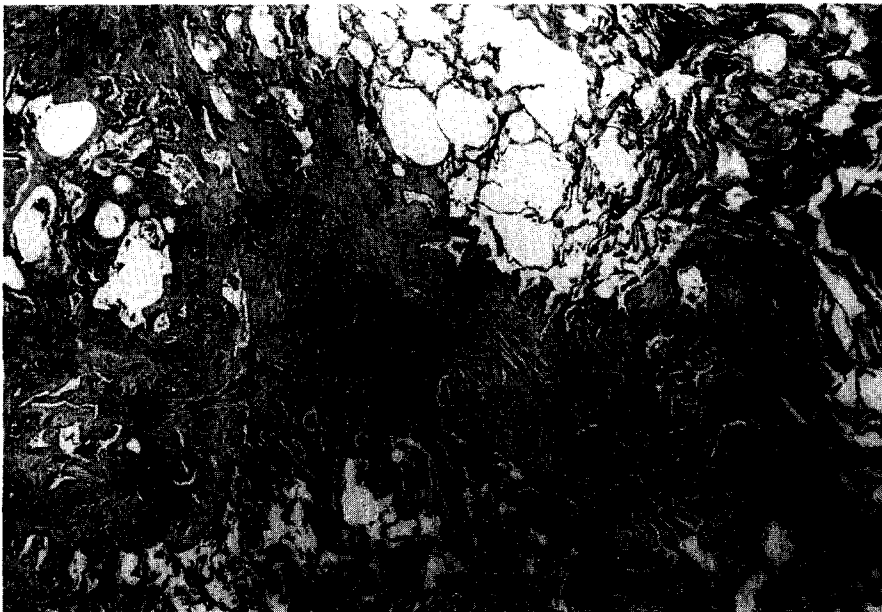


Fig. 1. UIP : Patchy area of severe fibrosis is found with relatively normal lung

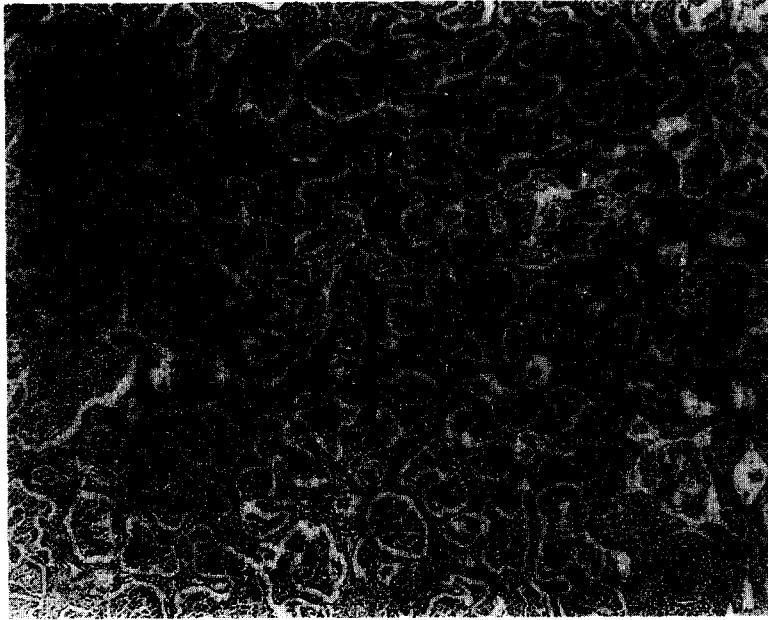


Fig. 2. DIP : All the alveoli were filled with alveolar macrophages with moderated thickening of the septum, which is also due to the infiltration of inflammatory cells

### 3) 급성 폐장염(AIP)<sup>10,11)</sup> :

AIP의 초기에는 폐간질의 부종과 상피세포의 괴사 및 탈락, 폐포내 섬유소양 삼출물(fibrinous exudate)과 특징적으로 초자막(hyaline membrane)이 관찰되는 급성 폐손상(diffuse alveolar damage : DAD) 소견이 나타난다. 시간이 경과하여 치유과정에 들어가면 초자막과 폐포내 삼출물들은 흡수되기 시작하고 제 II형 폐포상피세포들이 증식하여 폐포벽을 덮고 간질내 및 폐포내로 섬유모세포들이 증식하나 교원질의 침착은 거의 없는 소견이 관찰된다(fibroproliferative phase). 그러나 이러한 소견은 패혈증, 유독가스의 흡입후, 또는 약제등에 의한 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)의 조직소견과 동일하므로 임상적으로는 뚜렷한 원인을 찾을 수 없는 idiopathic ARDS를 AIP라고 한다. AIP환자들의 조직소견은 이상의 소견들 중에서 조직검사가 시행된 시기에 따라 초기 또는 치유기의 동일한 시기의 병변이 모든 부위에서 고르게 관찰되며 정상적인 폐포는 보이지 않는 것이

특징이다(Fig. 3).

### 4) 비특이성 간질성 폐장염(NSIP)<sup>5)</sup>

간질성 염증소견과 섬유화소견은 UIP와 비슷하나, UIP는 여러시기의 병변이 동시에 나타나는 것이 특징인데 반해 NSIP는 동일한 시기의 병변이 비교적 균일하게 나오는 것이 다른 점이다(Fig. 4).

Katzenstein의 보고에 의하면, NSIP는 3개의 군으로 분류할 수 있는데, Group I은 간질내 염증세포(임파구가 대부분이고 소수의 형질세포나 호산구)의 침윤이 주로 나타나고 섬유화는 거의 없으며, 일부에서는 BOOP 비슷한 병변이 동반되기도 한다. Group II는 Group I과 같이 염증세포침윤이 있으나 섬유화가 같이 동반된 것이 다르며, Group III는 염증은 거의 없이 폐간질내 심한 섬유화가 주 병변으로서 교원질침착으로 인한 폐간질의 비대 및 II형 상피세포의 증식이 관찰되며, 폐포의 크기는 작아져 있으나 비교적 일정하다. 병변은 주로 늑막하에 간헐적

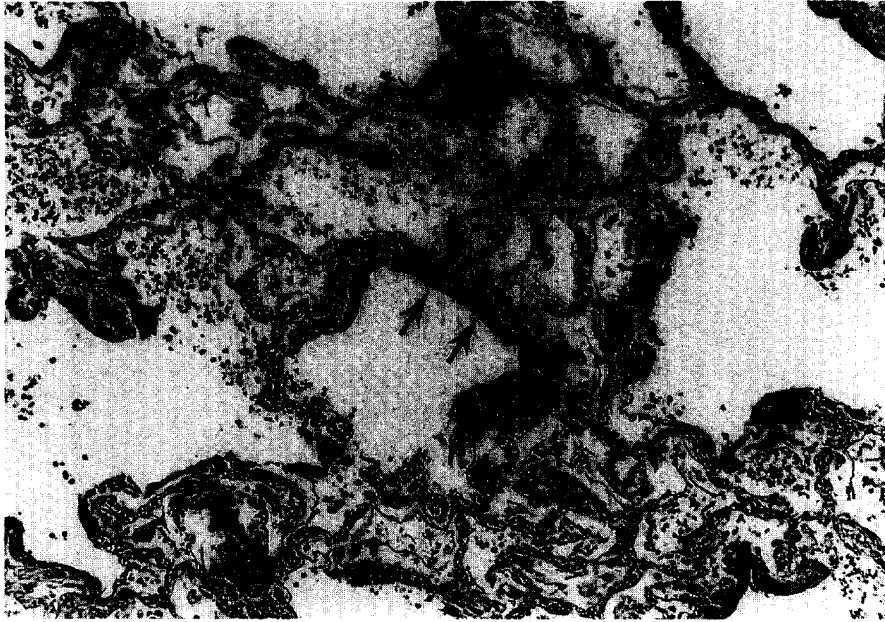


Fig. 3. Early proliferative phase of AIP : Alveolar walls are slightly thickened with mild fibrosis and hyaline membranes(arrows)



Fig. 4. NSIP : Low magnification view shows diffuse uniform nature of the lesion. At high magnification alveolar septums are infiltrated with mononuclear inflammatory cells and one alveolar spaces are filled with alveolar macrophages

Table 1. Histopathologic Characteristics.

	UIP	DIP	AIP	NSIP
Temporal appearance	Variegated	Uniform	Uniform	Uniform
BOOP pattern	Occasional	Occasional	No	Occasional
Honeycomb area	Yes	No	No	No
IntraalveolarMO	Occasional	Yes	No	Occasional,
		diffuse		patchy
Hyaline membrane	NO	No	Yes, focal	No

으로 분포한다.

그러나 이러한 병변들은 말 그대로 비특이적인 것으로 교원성 질환이나, 과민성 폐장염, 서서히 회복되는 급성 폐손상이나 BOOP에서도 나타날 수 있으므로 임상적으로 이들 질환이 동반되었는지를 확인해야 한다.

\*이상의 간질성 폐장염들의 소견은 교원성 질환이나, 기타 다른 여러가지 질환과 동반되어 나타날 수도 있으므로 병리소견만 가지고 특정 질환으로 진단할 수는 없고 병리소견은 UIP pattern, DIP pattern, BOOP pattern, NSIP/NCIP pattern, DAD 등으로 기술하고, 임상에서는 반드시 원인질환이 따로 있는지를 확인하여야 하며 원인 불명의 경우에만 UIP, DIP, AIP, idiopathic BOOP, idiopathic NSIP라고 진단할 수 있다.

### 3. 임상적 특성

임상적으로 임상증상의 발현양상에 따라 I.I.P.를 분류하면<sup>6,12)</sup>

#### 1) 급성 I.I.P.(수일 - 수주일) :

\*AIP

\*UIP의 급성 악화(acute exacerbation) : 전부터 폐섬유증을 앓아오던 환자가 수일 내지 수주에 걸쳐 증상이 갑자기 악화되는 것으로 이때는 조직소견도 DAD의 소견이 주이나, 기존의 UIP의 병변이 깔려

있는 것이 AIP와 다른 점이다.

#### 2) 아급성 I.I.P.(수주 - 수개월) :

BOOP과 NSIP가 속하는데, NSIP의 경우에는 대개 아급성으로 발현하나, 드물게 1-2년에 걸쳐 서서히 나타나는 경우도 있다.

#### 3) 만성 I.I.P.(수개월 - 수년) :

UIP, DIP.(드물게 NSIP도 수개월 이상에 걸쳐 만성형으로 발현하기도 한다.)

## II. 특발성 간질성 폐섬유증(IPF, UIP)

UIP의 빈도는 정확히 조사되지는 못했으나, 구미에서도 인구 100,000만명당 3-5명 정도로 발생한다고 추정되는 그리 흔하지 않은 질병이므로 역학적 특성, 치료를 하지 않았을 때의 질병의 자연적인 경과 등이 명확히 알려져 있지 못하고, 통상적으로 사용되고 있는 치료법에 대한 효과 등을 판정하기 위한 대조군을 사용한 전향적 연구 등도 제대로 되어 있지 못하다.

### 1. 병인론

IPF는 그 이름이 가리키듯이 원인을 모르는 질환이나, 우선 우성 유전형으로 같은 가계에서 집단적으로 발생하는 가족형 폐섬유증이 있는 것으로 미루어<sup>13,14)</sup> 개체의 유전적 소인이 많이 관여하리라고 추측되고 있으며, 실제로 IPF환자들에서 HLA B12, B15, Dw

6, DR2, B8형의 빈도가 증가되었고, HLA Dw3형은 감소되었다는 보고도 있다<sup>15, 16)</sup>. 또한 IPF 환자들에서 14번 유전자에 존재하는  $\alpha_1$ -antitrypsin 유전자의 표현형중 비-MM형(특히 MZ형)이 많고<sup>17)</sup>, 또 다른 보고에서는 같은 14번 유전자에 있는 immunoglobulin gamma loci인 GM의 가족형 폐섬유증과 관련이 있다고 하여<sup>18)</sup>, 앞으로 이 분야에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한편, 전부터 IPF환자들의 혈중 및 기관지폐포 세척액(BALF)내 면역복합체가 발견되고 ANA나 Rheumatoid factor 같은 자가 항체가 환자들의 1/3-1/4에서 나타나고, 조직내 IgG등이 침착된 것으로 미루어 면역기전이 관련한다고 주장이 되어 왔고<sup>19, 20)</sup>, 이러한 자가 면역기전을 유발하는 원인으로 virus, 특히 잠복형 지연성 virus(latent slow virus)가 주목을 받았으나, 여러 가지 virus들이 복합적으로 작용할 가능성도 있다<sup>21)</sup>. 특히 최근에 IPF의 발병기전에서 interleukin이나, TNF- $\alpha$  같은 cytokine들이 중요한 역할을 한다고 생각되는데<sup>22, 23)</sup>, CMV의 latent viral gene인 IE유전자(immediate early gene)생산물(단백질)이 IL-1 $\beta$ 나 IL-2, IL-2수용체, TNF- $\alpha$  등 면역반응에 관여하는 cytokine들의 유전자의 promoter를 촉진하여 이들 cytokine들의 mRNA양을 증가시키는 nuclear transcriptional factor로 작용한다는 것이 알려졌다<sup>21, 24, 25)</sup>. 이는 CMV의 IE유전자생산물이 결합한다고 생각되는 IL-2수용체의 promotor염기서열이 CMV내에서 autoregulation(negative feedback)에 관여하는 CMV의 IE2유전자의 promotor염기서열과 비슷하기 때문이라고 추측되고 있다<sup>21, 26, 27)</sup>. 또한 CMV뿐 아니라, 사람의 herpes virus-6도 IL-1 $\beta$ 와 TNF를 증가시키고<sup>28)</sup>, herpes simplex-9 virus 유전자 생산물에 GTP-결합부위가 있다는 사실들이 밝혀짐으로 해서<sup>25)</sup> 이들 virus가 IPF의 발병 원인으로 작용할 수 있다는 추측을 더욱 뒷받침하게 되었다. 그러나 아직은 IPF환자의 조직에서 이들 virus가 확인되었다는 보고는 없어서, 앞으로 PCR이나, in-situ hybridization방법을 이용한

연구들이 필요하리라고 생각된다.

## 2. 발병 기전

IPF의 발생기전은 아직도 확실히 규명되지는 못하였으나, BAL방법이 개발되어 폐포내 세포들을 용이하게 얻을 수 있게 되고, 세포 생물학 및 생화학, 분자생물학 기법의 발달로 폐조직의 손상 및 재생, 복구기전에 대한 지식이 넓어짐에 따라 IPF에서 섬유화가 진행되는 과정에 대한 어느 정도의 윤곽이 이해되기 시작하고 있다<sup>29-34, 35)</sup>. 그러나 IPF를 유발하는 첫 원인에 대해서는 전혀 알려진 것이 없는데, 어떤 원인에 의해 폐포 상피세포나 혈관내피 세포가 손상을 받게 되면 폐포-혈관 방벽(alveolar-capillary barrier)이 파괴되므로 혈관내 세포 및 혈장 성분이 간질 및 폐포내로 새어 나오게 되고 이 exudate내에는 fibrin fragment나 fibronectin 등의 염증세포 및 섬유모세포들을 끌어 들이는 물질들이 포함되어 있어 폐포대식세포(AM)가 자극을 받아 여러가지 cytokine들을 분비하여 염증반응이 유발될 수도 있으며, 일단 이들 염증세포들이 폐조직내로 유입되면 이들 염증세포에서 collagenase등 여러가지 단백 분해효소들과 유리 산소기(oxygen free radical)들이 분비되어 조직 및 세포손상을 더욱 진행시킬 뿐 아니라, IL-1, TNF- $\alpha$ 를 비롯한 여러가지 cytokine들이 분비된다<sup>35-41)</sup>. 또한 호중구 및 (IL-8, leukotrienes, compliment fragments), 대식세포 등의 단백질(MCP-1)등에 대한 화학 주유인자들이 분비되어 염증세포들의 유입이 더 증가되고<sup>39-41)</sup>, IL-1이나 TNF- $\alpha$  등의 cytokine에 의해 integrin이나 ICAM-1, VCAM-1 등의 부착분자들의 발현이 증가되어 염증반응이 지속-증진된다<sup>42-44)</sup>. 또한 이들 세포에서 fibronectin, PDGF, IGF, TGF- $\beta$  등의 성장촉진인자들이 분비되어 섬유모세포의 증식 및 섬유모세포에서의 교원질(collagen) 합성을 촉진하고 또 교원질의 분해를 억제하여, 폐조직내 교원질 침착이 증가하여 섬유화가 일어나는 것으로 생각되고 있다<sup>45-50)</sup>. 이러한 일련의 변화는 조

직손상에 대한 정상 복구과정(repair)에서도 일어날 수 있는 현상이나, 이들 반응을 조절하는 기전의 이상, 또는 손상을 유발하는 원인이 지속적으로 존재하는 것이 IPF를 발생하게 하는 것으로 추측되나, 아직은 명확치 않다. 또한 이제까지는 BAL방법이 용이하여 BAL로 얻을 수 있는 AM으로 연구를 하여 AM의 역할만이 너무 강조되었고, IPF의 BAL액내에는 호중구가 주로 증가하여 호중구가 중요한 역할을 한다고 생각되기도 하였으나, 실제로는 조직학적으로는 임파구가 주로 침윤되므로, 앞으로는 이 임파구 및 호산구, 비만세포(mast cell) 등의 역할에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다<sup>52, 53)</sup>. 이러한 외부 환경적 요소에 의한 섬유모세포의 활성화 뿐 아니라, 섬유모세포 자체의 변화도 문제가 되고 있는데, Jordana 등은 IPF환자의 폐조직내 섬유모세포는 정상 세포보다 더 분열 속도가 빠른 것을 보고하여<sup>54-57)</sup> 이것이 IPF의 섬유화를 야기하는 한 기전으로 주장하고 있어 앞으로 더 이에 대한 연구도 요망된다.

### 3. 임상적 소견

#### 1) 임상 증상

UIP는 가장 잘 알려진 질환으로서 주로 40대 이후에 발생하며 서서히 시작되는 호흡곤란과 마른 기침이 주 증상이나 저산소혈증으로 인한 쇠약감이나 피로감, 체중감소 등이 나타날 수 있으며, 간혹 미열이나, 근육통, 관절통 등이 동반되기도 한다. 진찰상 양 폐저부에서 흡기시에 수포음이 들리고 40-60%에서 곤봉지가 관찰되는데 곤봉지는 대개 말기 진행된 환자에서 보이나, DIP에서는 초기부터 나타날 수가 있다. 말기 환자들에서는 폐동맥성 고혈압에 의한 폐성심(cor pulmonal)으로 인해 심장 청진시 P2강화, S3갈롭, 우측심실 heave 및 우측 심부전 증상으로 경부 정맥 울혈, 간 비대나, 하지 부종 등이 관찰될 수 있다.

#### 2) 방사선학적 소견

##### ㄱ) 단순 흉부 X선 소견

조직학적으로 확인된 IPF환자의 약 10%에서 단순 흉부 X선 소견이 정상으로 나올 수 있는 것으로 보고되었으나<sup>58)</sup>, 대부분의 환자들에서는 주로 폐저부에서 미세결절형, 또는 망상형, 망상-미세결절형 등의 간질성 음영이 관찰된다. 병이 더 진행하면 직경 0.5-1.0cm의 낭포들이 모여 붕와양형태(honeycomb)가 나타나고 폐용적은 감소하게 된다. 그러나 이러한 X-선 소견은 임상적, 병리조직학적 병기와는 상관관계가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.

##### ㄴ) 고해상CT(High resolution CT : HRCT)소견

HRCT는 단순 흉부X선 검사상 정상인 경우에도 병변을 발견할 수 있을 뿐 아니라, 간질성 폐질환의 원인별 감별진단에도 도움이 되고, 개흉 폐생검을 할 경우에 조직검사를 해야하는 가장 좋은 부위를 선택하는 지침이 되며, 또한 IPF의 병기 판정에도 도움을 줄 수 있는 것으로 생각되고 있다<sup>59-61)</sup>. 그러나 역시 임상적 및 조직학적으로 진단된 폐에서 HRCT가 정상으로 나올 수 있기 때문에 HRCT에서 이상이 없다고 IPF 가능성을 완전히 배제할 수는 없다<sup>62)</sup>. IPF의 특징적인 HRCT소견은 주로 양 폐 기저부의 주변부위, 늑막하에 간헐적으로 망상의 음영이 나타나며, 2-4mm의 소낭포들이나, 세소엽벽의 비후, 붕와양현상, 주위의 섬유화에 의해 소기관지나 세기관지들이 확장된(traction bronchi(ol)ectasis) 소견들이 동반된다.

이외에 기존의 폐혈관-기관지 구조를 완전히 가리지 않으면서 전체적으로 CT음영이 증가되는 젓빛 유리양 음영(ground glass density)이 관찰되는데, Muller 등은 개흉 폐생검으로 진단된 12명의 IPF환자들의 HRCT소견과 병리조직학적 소견을 비교 검토한 결과 젓빛 유리양 음영이 많은 환자들에서 병리조

직학적으로도 폐포내 염증이 심한 것을 보고하였다<sup>60</sup>. 또한 Terriff 등은 26명의 IPF환자에서 병의 경과 중 HRCT의 변화를 관찰한 결과, HRCT상 병변의 범위와 폐확산능 및 호흡근관의 정도가 상관관계가 있었고, 젖빛유리양음영이 후에 망상 음영이나, 붕와양 형태로 진행되는 것을 관찰하여, 젖빛유리양음영은 초기 병변, 즉 조직학적으로 폐포내 염증변화를 나타내고, 이것이 후에 섬유화로 진행된다고 주장하였다<sup>61</sup>. 또한 이 등은 19명의 IPF환자들중 HRCT상 젖빛유리양음영의 정도와 치료후 폐확산능의 호전된 정도가 비례하는 것으로 미루어 이것이 좋은 예후를 나타내는 지표로 사용될 수 있음을 보고하였다. 그러나 최근 Remy-Jardin 등은 젖빛유리양음영이 폐포염부위 (65%) 뿐 아니라 섬유화된 부위(54%)에서도 나타날 수 있는 것을 확인하여 젖빛유리양음영은 HRCT상 섬유화의 다른 소견이 동반되지 않을 때에만 염증소견을 의미한다고 하였고<sup>62</sup>, Wells등은 56명의 폐섬유화증환자에서 진단시와 경과관찰중의 HRCT를 비교하여 첫번 CT에서 주로 젖빛유리양음영만이 나타날 때에는 치료후에 호전될 가능성이 많았으나, 젖빛유리양음영과 망상음영이 같이 존재할 때에는 오히려 젖빛유리양음영이 망상음영이나 붕와양현상으로 진행되는 것을 관찰하여 젖빛유리양음영, 전부가 초기 염증소견이 아님을 시사하였다<sup>63</sup>. 즉 염증세포의 침윤이 폐포내 공기가 감소함으로써도 젖빛유리양음영이 나타나지만 섬유화 및 CT로도 명확히 나타나지 않을 정도의 미세한 낭포를 형성(현미경적 붕와양현상)하는 경우에도 젖빛유리양음영이 관찰될 수 있다.

개흉폐생검사를 하지 않고 HRCT만으로도 IPF의 진단을 할 수 있는지에 대해서는 아직은 정립되지는 않았으나, Tung등은 41명의 IPF환자와 45명의 다른 간질성 폐질환 환자들을 대상으로 하였을 때 HRCT만으로 IPF의 88%에서 정확한 진단이 가능하다고 보고하였다<sup>64</sup>. 그러므로 폐저부의 늑막하의 붕와양현상같은 IPF의 특징적인 소견이 관찰되고 임상적으로 IPF에 합당하고, 특히 활동성이 거의 없는 말기 병변만이 관찰되거나 고령의 환자들에서는 거의 조직

검사를 하지 않아도 IPF를 진단할 수 있을 것으로 생각되고 있다<sup>65</sup>.

### 3) 폐기능 검사 소견

#### ㄱ) 가스교환

폐확산능( $D_LCO$ )의 감소가 IPF환자의 폐기능검사치중 가장 먼저 나타나는 변화이나  $D_LCO$ 의 감소정도로 병의 진행정도나 병의 범위를 추측할 수 없을 뿐 아니라, 치료후  $D_LCO$ 의 변화가 임상증상의 변화를 잘 반영하지 못하는 것으로 알려졌다<sup>67</sup>. 그러나 최근에 Agusti등은 27명의 IPF환자들을 3년간 경과관찰한 결과 진단시의  $D_LCO$  및 운동시  $AaDO_2$ 가 그 환자의 경과와 상관관계가 비교적 좋은 것을 보고하여<sup>68</sup> 앞으로 더 많은 환자들을 대상으로 이를 확인할 필요가 있을 것으로 생각된다.  $D_LCO$ 가 감소하는 이유는 병변으로 인해 가스의 확산이 일어나는 폐포-모세혈관의 면적이 감소되기 때문이기도 하나, 간질이나 폐포내 섬유화로 인해 환기가 잘 안되는 부위에 관류는 그대로 지속되어 환기-관류불균형 현상이 일어나기 때문으로 생각되고 있다. IPF에서는 폐용적 변화를 고려하여  $D_LCO$ 를 폐용적으로 교정한  $D_LCO/V_A$ 가 같이 감소하는 것이 특징이며, 빈혈 등이 있을 때에는  $D_LCO$ 를 Hb치로 교정을 해 주어야 한다. 안정시의  $PaO_2$ 는 초기에는 정상일 수도 있으나 감소하는 경우가 많은데 이는 환기-혈류 불균형때문이고 운동시에는  $PaO_2$ 가 더 감소하고 폐포-동맥혈 산소분압차 ( $AaDO_2$ )가 계속 증가하는 것이 특징인데, 이는 운동시에는 혈류 속도가 빨라져서 폐확산속도의 감소로 인한 가스교환장애가 가산되기 때문인 것으로 추측되고 있다. 이러한 안정시 및 운동시의 가스교환장애( $paO_2$ ,  $AaDO_2$ )가 IPF환자에서 전체적인 병의 진행정도와 병의 경과를 반영하는 가장 예민하고 유용한 폐기능검사로 알려져 있다<sup>69</sup>.

#### ㄴ) 폐용적

모든 폐용적(TLC, FRC, RV, FVC)이 감소하고, 폐



용적이 감소하므로 FEV<sub>1</sub>도 절대량은 감소한다. 전형적인 IPF환자들에서는 기도저항이 증가하지 않으므로 FEV<sub>1</sub>/FVC비는 정상이거나 오히려 증가한다. 그러나 일부 환자들에서 기도저항이 증가된 경우가 있는데 이는 대개 흡연때문으로 생각되고 있다<sup>69)</sup>.

#### ㄷ) 폐탄성(Compliance)

폐탄성이 감소하는 것이 IPF의 잘 알려진 특징의 하나이고, 최고 transpulmonary pressure와 retraction coefficient(TLC에서의 transpulmonary pressure/TLC)가 증가한다<sup>69)</sup>.

#### ㄹ) 운동부하 검사

IPF환자들에서 운동시에 환기량은 증가하나, 이는 주로 호흡수가 증가하기 때문이고 상시호흡량(tidal volume)은 별로 증가하지 않는다.

IPF환자들의 운동부하검사의 결과는 1. 최대 운동량 및 최대 산소 소모량(VO<sub>2</sub>max)이 감소하고, 2. 운동시에 정상인에 비해 산소소모량(VO<sub>2</sub>)이 증가함에 따라 호흡곤란을 느끼는 정도가 훨씬 심하며, 3. 산소소모량의 증가정도에 비해 분당환기량이 더 많이 증가하고, 4. 호흡양상이 얇고 빠른 형태로 변하고, 5. 운동시 산소포화도가 감소하며, 6. 최대 심박수가 기대치에 도달하지 못하는 것 등이며, 이러한 소견은 IPF에 특이한 것은 아니고, 다른 호흡기질환 환자들에서도 관찰된다<sup>70)</sup>. 그러나 IPF환자들에서 운동부하 검사는 이들의 장애정도를 더 정확히 측정하고, 심장이나 말초혈관 질환등의 다른 질환이 병합되었는가를 알 수 있으며, 심한 환자들에서의 활동시 산소처방에 대한 지침이 될 수 있다.

#### 4) 기관지폐포 세척액 검사(BAL)

IPF에서는 총 세포수와 호중구의 %가 증가하는 것이 특징이며, 호산구와 비만세포도 약간의 증가를 보인다. 소수의 환자들에서는 임파구가 증가하는데 임파구가 증가하는 환자들은 steroid치료에 반응을 잘하고 예후도 좋다고 보고되었다<sup>72-74)</sup>. Watters등은 BAL

액내 임파구가 증가한 환자들의 개흉 폐생검검사 소견을 관찰한 결과, 비교적 초기 병변인 폐포벽의 염증 소견이 심하고 말기 병변인 붕괴양 소견은 드문 것을 관찰하여, 이러한 환자들은 치료가 가능한 비교적 초기 질환임을 암시한다고 주장하였다<sup>75)</sup>. 반면 BAL액내 호산구가 증가하는 경우에는 예후가 나쁘고 특히 임파구는 증가하지 않고, 호중구와 호산구만 증가하는 경우에는 steroid에 거의 반응을 하지 않는다고 보고도 있다. 또한 IPF에서 BAL액내 surfactant 인지질의 양이 감소하고, 그중 특히 phosphatidylglycerol (PG)이 감소하고 phosphatidylinositol(PI)은 약간 증가하여 PG/PL비가 조직내의 염증 및 섬유화정도를 반영한다는 보고도 있다<sup>76)</sup>.

#### 4. 진단

IPF는 잘못 생각하면, 간질성 폐질환에서 다른 알려진 모든 질환들을 제외한 후에 남는 질환으로 오인될 수도 있으나, 실제로는 비교적 일정한 임상증상, 폐기능 검사소견, 방사선학적 소견 및 특징적인 병리조직학적인 소견을 가진 독자적인 질환이다<sup>71)</sup>. 그러나 임상적으로는 비슷한 소견을 가진 질병들이 많으므로, 이들과의 감별이 중요하며 이를 위해서는 자세한 병력과 철저한 진찰이 필요하다. 그러나 IPF를 확진하기 위해서는 상기한 병리조직학적 특성을 확인해야 하므로 경기관지 폐생검검사로만 부족하고 개흉 폐생검검사를 하여야 하나, 경기관지 폐생검으로 진단이 잘 되는 다른 질환들(폐유육종증, 림프관염성 암종증 등의 악성 종양, 속립성 결핵이나 pneumocystis carinii 폐렴 등의 감염성 질환, 호산구성 폐렴, 호산구성 폐육아종 등)의 가능성을 배제하기 위해서 대개의 경우에, 먼저 경기관지 폐생검검사를 시행한다. 개흉 폐생검검사는 사망률이 0.5% 정도인 비교적 안전한 검사이며, 생검 장소로는 붕괴양으로 심하게 파괴된 부위나 비특이적 염증이 잘 생기는 우중엽이나 설상엽의 말단 부위는 피하여야 하며<sup>77, 78)</sup>, 병변이 심하지 않은 곳으로 두군데 이상에서 시행하는 것이 좋고, 가능하

면 HRCT로 미리 가장 적당한 부위를 선택하는 것이 좋다. 최근에는 개흉 폐생검대신 흉강경을 통한 폐생검으로도 충분한 양의 조직을 얻을 수 있다고 보고되었다. 그러나 모든 환자들에서 개흉조직검사를 해야하는지에 대해서는 아직 확립되어 있지 못하나, 앞에 언급한 바와 같이 IPF에 합당한 임상소견과 폐저부의 늑막하의 봉와양 현상같은 IPF의 특징적인 HRCT소견이 관찰되고, 특히 활동성이 거의 없는 말기 병변만이 관찰되거나 고령의 환자들에서는 거의 조직검사를 하지 않아도 IPF를 진단할 수 있을 것으로 생각되고 있다. IPF를 진단한 다음에는 병기판정이 필요한데, 이를 위해서 BAL, Gallium폐주사,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA 폐주사등 여러가지 방법들이 시도되었으나, 아직은 개흉 폐생검법이 가장 정확한 방법으로 알려져 있고, HRCT가 비관혈적인 방법중에서는 가장 가능성이 많으나, 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 5. 치료

치료를 하지 않았을 때 대개 IPF환자의 약 50%가 5년내에 사망한다고 알려져 있으나, IPF의 자연적인 경과가 아직 정확히 밝혀져 있지 못하며<sup>79, 80)</sup>, 현재 시도되고 있는 약제들은 대부분이 부작용은 심하고, 효과를 확실하게 증명할 만한 대조-연구가 많지 않기 때문에 IPF환자를 인체, 또 어떻게 치료해야 되는지는 정립되어 있지 못하다. 그러나 일부 환자들을 제외하면 대부분의 환자들이 치료를 하지 않았을 때 계속적으로 악화되며, 또 일단 병이 진행되어 완전히 섬유화로 굳어진 다음에는 어떤 치료를 하더라도 호전이 되지 않기 때문에 많은 사람들이 초기에 진단하여 가능한 한 폐기능 저하를 억제해야 한다는 점에 동의하고 있다<sup>81)</sup>. 그러나 일부 환자들 특히 고령의 환자들에서 조직검사상으로도 섬유화가 심하고, 염증소견은 별로 없는 경우에는 치료를 결정하기가 더욱 힘들지만, 이 경우에도 일부 호전될 가능성을 완전히 배제하기 힘들므로, 단기간 치료를 시도해 보는 경향이 많다<sup>71)</sup>. 또 일단, 치료를 시작한 후에도, 치료의 효과를 판정

하는 것도 쉽지 않다. 대개 증상이나 방사선학적 소견, 폐기능검사소견으로 판정을 하는데, 그 중에서도 많은 경우에는 폐기능검사상의 변화와 방사선학적 변화가 일치하지 않으며, 폐기능검사상으로도 어느 한가지만 변화하는 경우도 있어 판정이 힘들기 때문에 Watters등은 어느 한가지 변수만 가지고 판정하는 것 보다는 임상증상과 (C), 방사선학적 소견(R), 폐기능검사소견(P)을 종합한 CRP score로 판정하는 것이 정확하다고 주장하였다<sup>82)</sup>. 이같이 여러가지 문제점들이 있으나, 일단 IPF로 진단이 되면, 대부분의 의사들이 치료를 시작하고, 치료제로는 steroid를 일차적인 약제로 사용하는데 동의하고 있다<sup>81)</sup>. 치료제로는 IPF의 발생에 면역기전이 관여하고, 폐포의 염증으로 시작하여 섬유화로 진행한다고 생각되고 있으나, 아직은 그 자세한 기전이 확실치 않기 때문에 현재로는 일반적인 염증 및 면역반응을 억제하는 약제, 즉 steroid와 면역억제제가 일차적으로 사용되고 있다.

### A. 약물치료

#### 1) Corticosteroid

Steroid가 IPF의 주 치료제로 사용되고 있으나, steroid의 효과에 대한 보고는 대부분이 대조군도 없이, 소수를 대상으로 한 후향적인 연구결과이다. Steroid의 효과를 증명할만한 좋은 연구결과는 없었으나, 대개 40-70% 환자에서 주관적인 증상의 호전이 나타나고, 객관적인 검사지표의 호전은 10-30% 정도에서만 보인다고 보고되었다<sup>83-85)</sup>. Steroid 치료에는 대개 나이가 젊고, 발병기간이 짧으며<sup>86)</sup>, 조직병리학적으로 섬유화보다 염증소견이 심하고<sup>87)</sup>, BAL액내 임파구가 증가하고, 호산구증가가 없는 환자들이 잘 반응하며, steroid에 반응하는 환자들이 반응하지 않은 환자들에 비해 수명도 길다고 보고되었으나<sup>86)</sup>, 이것이 steroid치료효과인지, 아니면 steroid가 원래 예후가 좋은 이들 환자들을 가려내기 때문인지는 확실치 않다. 그러나 steroid가 객관적인 효과는 미미하고 특히 섬유화만 있는 환자들에서는 오히려 부작용만 야기

하므로 steroid를 쓰지 않는 것이 좋다는 주장도 있고, 또한 일부 환자들은 병이 거의 진행하지 않거나 아주 천천히 진행되는 환자들도 있기 때문에 조직검사 등을 통한 병기판정과 환자의 상태등을 고려하여 치료 여부를 결정해야 될 것으로 생각된다. Steroid의 용량이나 방법, 또 기간등에 대해서도 정설이 없으나, 대개 1.0-1.5mg/kg(최대: 100mg)을 2-3개월간 투여한 후에 임상증상, 방사선학적 검사, 폐기능검사 등으로 반응을 측정하여, 악화된 경우에는 cyclophosphamide등의 면역억제제를 투여하고, 호전되거나 병이 더 악화되지 않고 그대로 유지되는 경우에는 steroid를 서서히(1-2주에 5mg씩 감량) 0.25mg/kg까지 감량하고 6개월 및 1년 후에 다시 검사를 하여 계속 호전된 상태를 유지하는가를 확인하면서 이 용량을 1년 이상 투여한다. steroid치료를 얼마동안이나 해야 하는지는 확실치 않으나, steroid를 중단한 후에 다시 악화되는 경우가 있으므로 살아있는 동안 계속해야 한다는 의견도 있다. 급속히 진행되는 심한 IPF환자들에서는 가능한 빨리 증상과 가스교환장애가 호전되기를 기대하고 초기에 methylprednisolone 250mg을 6시간마다 3-5일간 투여하기도 하나, 이것이 효과가 있다는 증거는 없고, prednisone 0.25 mg/kg/day를 복용하면서 methylprednisolone 2 gm을 1주에 한번씩 정맥주사할 때 prednisone만 복용하는 것 보다는 BAL액내 호중구 수가 감소하였다는 보고도 있으나, 얼마나 임상적으로 효과가 있을지는 확실치 않다<sup>89)</sup>. Steroid장기 투여시의 부작용은 잘 알려진 moon-face, buffalo-hump, 동체비만이나, 소화성 궤양, 백내장, 골소증(osteoporosis) 고혈압, 당뇨병 등의 빈도가 증가하는 것 외에도, 근염(myositis)이 발생할 수 있는데, 이것이 횡경막이나, 호흡근육의 기능을 저하시켜, 폐기능의 장애를 야기할 수 있으므로 IPF에서 steroid의 효과판정에 지장을 줄 수 있다.

## 2) Cyclophosphamide(Cytoxan)

Steroid에 반응하지 않거나, steroid를 사용할 수 없

는 경우에 cytoxan이 이차적으로 많이 사용되었고 steroid와 비교한 연구들에서 적어도 steroid와 비슷한 효과를 가진다고 보고되었다. Johnson등은 소량의 steroid와 cytoxan을 매일 100-120mg 병용한 경우에 호전되는 환자들의 %는 양군이 비슷하였으나, 3년 후에는 steroid만 다량 사용한 군에서는 22명중 10명이 사망하였으나, cytoxan을 사용한 군에서는 21명중 3명만이 사망하여, 통계학적으로는 의의가 없었으나, 생존률이 증가하는 추세를 보였고, 특히 TLC가 기대치의 60-80%였던 환자들에서 효과가 컸다고 보고하였다<sup>89)</sup>. 또 Baughman등은 33명의 steroid에 반응하지 않았던 환자들에 cyclophosphamide를 2주일에 한번씩 500mg을 정맥주사하여 18개월-생존율을 50% 이상으로 높일 수 있었다고 보고하였다<sup>90)</sup>.

Cyclophosphamide는 nitrogen mustard group에 속하는 alkylating agent로서 임파구 수를 줄이고 임파구의 기능을 억제하여 작용한다고 알려져 있다. Cyclophosphamide자체는 기능이 없고, 간의 cytochrome P-450효소에 의하여 활성화 된 다음에 작용을 하므로, 이 효소의 역할이 매우 중요하고 용량은 대개 일일 2mg/kg 정도로 100-150mg을 투여하며, 효과가 나타나더라도 steroid보다는 늦어서 2-3개월 후야 호전되기 시작한다. Cyclophosphamide의 부작용은 주로 조혈기능 장애로 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증이 있으므로 정기적으로 백혈구수를 측정하여 4,000/mm<sup>3</sup>이상을 유지하도록 한다. 이외에 출혈성 방광염, 정충수의 감소로 인한 불임증, 난소기능장애로 인한 무월경, 간장염 및 이차적인 암발생 빈도의 증가등은 잘 알려진 부작용이고, 기형발생의 위험이 있으므로 임신이 되지 않도록 주의하여야 한다.

## 3) Azathoprine

Steroid에 반응하지 않는 환자들에서 azathioprine이 효과가 있다는 보고들을 1971년부터 있었다<sup>91, 92)</sup>. 그러나 처음으로 Raghu와 Winterbauer등이 27명을 대상으로 전향적인 이중맹검법연구로 prednisone

단독치료(1.5mg/kg/day)와 azathioprine(3mg/kg/day, 최고: 200mg/day)을 같이 투여한 것을 비교한 결과, 전체적으로 azathioprine을 투여한 군에서 폐기능의 호전이 더 많았으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다고 보고하였다<sup>93)</sup>. 또한 마지막 추적관찰 기간까지(9년) 살아있는 환자가 Prednisone단독군(33%)에 비해 prednisone과 azathioprine 복합투여 군에서 57%로 많았고, 연령차이를 감안한 통계처리를 한 경우에는  $p=0.05$ 로 유의성도 있었으며, 부작용이 prednisone군에 비해 적었다고 보고하였으나, 좀 더 많은 환자들을 대상으로 한 연구 결과가 필요하다. Azathioprine의 부작용으로는 구역, 설사 등의 소화장애, 간기능장애, 신장이식환자들의 경우에는 간질성 폐섬유증 및 암발생 빈도의 증가들이 보고되었다.

#### 4) 기타 제제

##### ㄱ) Cytokine이나 성장인자 억제제

최근 IPF의 발병기전에 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  등의 cytokine들과 특히 섬유모세포에서의 교원질 및 기타 세포외기질(ECM extra-cellular matrix)의 합성을 촉진하고, collagenase등의 교원질 분해효소를 억제하여 직접적으로 섬유화에 관여하는 TGF- $\beta$  등이 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀짐에 따라 이들에 대한 단일항체나, 수용체에 대한 길항제, 또는 가용성 수용체(soluble receptor)들이 IPF치료에 사용될 가능성이 많으나 아직은 동물실험단계이고 환자들에게 시도되지는 못하고 있다<sup>94-96)</sup>. 또한 IPF가 폐포염으로 시작해 섬유화로 진행된다고 생각되므로 염증세포의 이동에 필요한 접착분자들에 대한 항체나  $\alpha$ -interferon등의 섬유화를 억제하는 cytokine, 산화억제제(antioxidant)등도 동물실험에서는 효과가 있는 것으로 나와 앞으로 이들에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다<sup>97-99)</sup>.

##### ㄴ) Cyclosporin

Cyclosporin은 T림파구를 억제하는 약제로 장기이식에서 거부반응을 예방하는 목적으로 많이 사용되나 여

러가지 면역질환에서도 사용되고 있다. 피부근염에 동반된 폐섬유증 환자 일례에서 효과를 본후에<sup>100)</sup> Alton 등은 steroid와 cyclophosphamide에 듣지 않았던 IPF환자 7명에서 cyclosporin을 5mg/kg/day로 투여하여 6명에서 일시적인 호전을 관찰하였고, 생존기간을 약간 연장시켰기 때문에 폐장이식을 기다리는 동안에 사용하면 좋을 것이라고 제시하였고<sup>101)</sup>, Moolman등은 10명의 환자에서 steroid와 함께 시도하여 8명에서 호전을 보였으나, 신장기능장애 및 고혈압 등의 부작용으로 4명에서 투약을 중단하였다<sup>102)</sup>. 그러므로 앞으로 뚜렷한 효과가 증명될 때까지는 cyclosporin은 임상적으로 사용하기는 부적합할 것으로 생각된다.

##### ㄷ) Colchicine

Colchicine은 통풍 및 가족성 지중해성 열병등의 만성 섬유화성 질환에 사용되는 약제로서 간경화증 환자에서 생존율을 높이고, 조직학적인 호전을 보인다고 보고되었다<sup>103)</sup>. Rennard등은 colchicine이 폐포대식세포가 fibronectin과 폐포대식세포기인성 성장촉진물질(AMDGF)를 분비하는 것을 억제한다는 것을 시험관내 실험으로 증명하여서<sup>104)</sup> 이것이 IPF의 치료에 사용될 수 있는 이론적인 가능성을 제시하였고, Peters등은 23명의 IPF환자에서 colchicine을 투여한 후에 22%에서는 호전되었고, 39%에서는 안정상태를 유지하여 효과가 있다고 보고하였다<sup>105)</sup>. 이들 결과로 미루어 colchicine은 IPF에서 효과가 있을 가능성이 높고 특히 부작용이 별로 없기 때문에 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

##### ㄹ) Penicillamine

Penicillamine은 collagen의 cross linkage를 억제하는 제제로 몇몇 레의 환자들에서 사용된 보고들이 있을 뿐이라 아직 그 효과가 증명될 때까지는 일반 환자들에서는 사용하지 않는 것이 좋을 것으로 생각된다.

ㄱ) 기타

Vincristine이나 chlorambucil등의 면역억제제나, ribavirin같은 항-바이러스약제에 대한 증례보고들이 있으나<sup>106,107)</sup>, 아직은 그 효과가 불확실하다.

## B. 보존적 치료

IPF는 여러가지 합병증을 동반할 수 있는 만성 질환이므로 병 자체의 진행을 막는 치료법 외에도 여러가지 보존적 치료가 필요하다.

### 1) 지속적 산소투여 및 호흡 재활요법

안정시 또는 수면시나, 운동시  $\text{PaO}_2$ 가 55mmHg이하거나 폐성심(cor pulmonale)으로 우측 심부전증상이 있을 때에는 24시간 지속적인 산소 투여가 필요하다. 또한 근력을 유지하고, 심폐기능의 효율을 높이기 위한 지속적인 재활치료를 하는 것이 필요하다.

### 2) 합병증 치료

폐동맥고혈압증에 의한 심부전증이 발생한 경우에는 이노제등의 치료가 필요하며, 좌측 심부전증이 있을 경우에는 이외에도 허혈성 심장질환이 동반되었을 가능성을 고려해야 하고, 갑자기 호흡곤란이 심해지면서 저산소혈증이 심해지는 경우에는 폐전색증의 가능성도 생각해야 한다. IPF자체로 폐감염증의 빈도가 증가하고, 또 steroid치료에 의해서도 감염증의 위험이 더욱 증가한다. 또한 기흉이 잘 병발하는데, IPF환자에서 생긴 기흉은 폐가 잘 늘어나지 않기 때문에 치료가 매우 힘들어, 장기간 흉관삽입 및 음압배출을 해야 되는 경우가 많고 때로는 수술을 필요로 하기도 한다. IPF환자들에서 폐암의 빈도가 높은 것도 잘 알려진 합병증의 하나이다.

## C. 폐 이식

말기 IPF환자에서는 폐이식 외에는 다른 치료 방법이 없다. IPF는 병소가 있는 폐는 심한 섬유화로 기도저

항 및 폐혈관저항이 증가되어 한쪽 폐만 이식을 하는 경우에 환기와 혈류가 모두 새로 이식된 정상 폐로 주로 가고, 또 감염증도 동반되지 않으므로 일측 폐이식술의 가장 좋은 적응증이 되고, 실제로 결과가 좋다<sup>108,109)</sup>. 폐이식을 시행하는 병원마다 이식 대상자의 선정 기준이 다르나, 일반적으로 환자의 연령은 60세 이하이고, 심한 폐기능장애로 기대 생존기간이 6개월에서 18개월이내이고(폐기능 검사상 TLC(기대치의 60%,  $\text{DLCO}$ (40%, 안정시  $\text{AaDO}_2$ )30mmHg), 다른 장기의 질환이나 정신질환이 동반되지 않고, 전에 흉곽수술을 받은 적이 없어야 하며, 수술전에 steroid치료를 받는 경우에는 수술후 합병증의 빈도가 높기 때문에 외과에서는 steroid를 수술전에 완전히 중단할 수 있는 환자들을 선호하고 있다.

## III. 비특이성 간질성 폐장염

아직까지는 NSIP에 대한 연구들이 많지 않으므로 Katzenstein등의 64례와 일본 Kyoto group의 31례 보고를 근거로 하여, 주로 UIP(IPF)와의 차이를 고찰해 보면<sup>5,12)</sup>,

### 1) 임상소견 :

환자들의 연령이나 성별, 주 증상등은 IPF와 큰 차이가 없으나 Katzenstein의 환자들의 22%에서는 발열이 동반된 점이 달랐다. IPF와 가장 차이가 난 것은 진단을 받을 때까지의 이환기간으로써, Katzenstein의 환자들에서는 94%가 1년내(평균 : 8.1개월)이고 Kyoto군에서는 5일 - 120일(평균 30일)로서 IPF보다 훨씬 짧았다. 또한 Kyoto환자군에서 곤봉지는 UIP보다는 빈도가 낮았으나 NSIP에서도 10%에서 관찰되었고, 반면 BOOP환자들에서는 전혀 관찰되지 않았다고 보고되었다.

Katzenstein환자들중 16%에서는 교원성질환이 동반되었고, 특히 피부근염환자들에서는 NSIP가 근염 증상보다 먼저 발현되었다. 또한 그중 한명에서는 앵

무새로 인한 과민성폐장염으로 확진되었고 다른 10명 (15%)에서는 원인으로 확인되지는 않았으나 과민성 폐장염을 유발할 만한 물질과 접촉했던 병력이 있었으며, 수개월이전에 ARDS나, 관상동맥우회술, 심한 폐렴등을 앓았던 환자들도 여러명 있어 NSIP가 특발성 뿐 아니라 이들과 연관되어 나타날 수 있음을 시사하였다. 그러므로 임상적으로 이러한 질병에 대한 병력을 확인해야 하며, 또한 경과관찰중에도 교원성 질환의 발현여부를 관찰해야 한다. 검사소견상으로는 대부분의 환자들에서 CRP, ESR, 총백 혈구수등이 증가하였고, Kyoto환자들중 NSIP의 57%에서 ANA가 양성이어서, IPF환자에서 (34%)보다 높은 양성률을 보였다.

## 2) 방사선학적 소견 :

단순 흉부 X-선상에서는 NSIP의 35%에서 양측성 간헐성 폐침윤이 보였고, 22%에서는 망상-미세결절형의 음영이 관찰되었다(Kyoto).

HRCT소견으로는 우리나라의 박 등이 7명의 NSIP 환자들에서 젓빛유리양음영이 단독으로 또는 폐포의 경화(consolidation)음영이나 불규칙한 선상의 음영과 함께 양측성으로 관찰되었다고 보고하였으며, 경과관찰중 1명만이 변화가 없었고, 다른 환자들에서는 정상화되거나 많이 호전되었다고 보고하였다<sup>109)</sup>. 붕와양현상은 IPF에 특징적인 소견이나, NSIP에서도 26%의 환자들에서 관찰되었고, 반면에 BOOP에서는 한명도 없었다고 보고되었다.

## 3) 폐기능 검사소견 :

대부분의 NSIP환자들에서 VC,  $D_LCO$ 등이 UIP와 비슷하게 감소되었으나, 안정시의  $PaO_2$ 는 71%에서 감소하여 오히려 IPF환자들보다 저산소혈증이 심한 경향을 보였다<sup>12)</sup>(Kyoto).

## 4) BAL 소견 :

NSIP의 대부분에서는 총세포수, 임파구%, 호중구%, 호산구%가 모두 증가하는 경향을 보였고, 임파구의 CD4/CD8비가 감소하여 BOOP과 비슷한 소견을 보였다. 그러나 NSIP환자들의 16%에서는 정상 BAL 소견이 관찰되었다(Kyoto).

## 5) 예후 및 치료 경과 :

IPF와 가장 뚜렷하게 차이가 나는 것은 예후로서 IPF에서는 5년후 74%에서 사망하거나 악화된데 비해 NSIP에서는 74%에서 호전되었고, 특히 I, II 군에서는 악화되거나 사망례는 없어서 NSIP는 BOOP와 IPF의 중간정도의 예후를 보이는 것으로 생각된다(Kyoto). Katzenstien 등도 경과관찰이 되었던 NSIP환자들중 11%에서만 사망하고 83%에서는 회복되었거나 안정된 상태로 좋은 예후를 보인다고 보고하였다.

## 참 고 문 헌

1. Schwarz MI, King TE, Cherniack RM. Infiltrative and interstitial lung diseases. General principles and diagnostic approach to the interstitial lung diseases. Textbook of respiratory medicine. Edited by Murray and Nadel, (2nd Ed.) WB saunders Co. Philadelphia, pp 1803, 1992.
2. DeRemee RA. Clinical profiles of diffuse interstitial pulmonary diseases. Mount Kisco, Futura, 1990.
3. Izumi T. Introduction. Idiopathic interstitial pneumonia: Current concepts & management. Edited by Izumi T and King TE,

- American Thoracic Society, New York, 1996
4. Liebow A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 8 : 1, 1995
  5. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 18 : 136-147, 1994
  6. Colby TV. Pathologic spectrum and differential diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias. In *Idiopathic interstitial pneumonia : Current concepts & management*. Edited by Izumi T and King TE, American Thoracic Society, New York, 1996
  7. Fulmer JD, Katzenstein AA. The interstitial lung diseases. In *Pulmonary and critical care medicine* edited by Bone RC. Mosby-Year Book Inc. ST Louis, 1992. M1.
  8. Katzenstein A, Askin F. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. *Major Prob Pathol* 13 : 9, 1990
  9. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 39 : 369-404, 1965
  10. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 10 : 256-267, 1986
  11. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 65 : 1538-1548, 1990
  12. Nagai S. Nonclassifiable interstitial pneumonia (NCIP). In *Idiopathic interstitial pneumonia : Current concepts & management*. Edited by Izumi T and King TE, American Thoracic Society, New York, 1996
  13. Hughes EW. Familial interstitial pulmonary fibrosis. *Thorax* 19 : 515, 1964
  14. Bonanni PP, Frymoyer JW, Jacox RF. A family study of idiopathic pulmonary fibrosis. A possible dysproteinemic and genetically determined disease. *Am J Med* 39 : 411, 1965
  15. Stritmlan CV, Taswel HF, DeRemee RA, Keuppens F. HLA antigens and fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 116 : 1120, 1977
  16. Turton CWG, Morris LM, Lawler SD, Turner-Warwick M. HLA in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1 : 507, 1978
  17. Geddes DM, Brewerton DA, Wbley M. Alpha-1-antitrypsin phenotypes in fibrosing alveolitis and rheumatoid arthritis. *Lancet* 2 : 1049, 1977
  18. Musk AW, Zilo PJM, Manners P. Genetic studies on familial fibrosing alveolitis possible linkage with immunoglobulin allotypes (Gm) *Chest* 89 : 206, 1986
  19. Nagaya H, Elmore M, Ford CD. Idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. An immune complex disease? *Am Rev Respir Dis* 107 : 826, 1975
  20. Fan K, D'Orsogna DE. Diffuse pulmonary interstitial fibrosis. Evidence of humoral antibody mediated pathogenesis. *Chest* 85 : 150, 1984
  21. Geist LJ, Hunninghake GW. Potential role of viruses in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Chest* 103(Suppl) : 119S, 1993
  22. Piquet PF, Collart MA, Grau GE. Tumor necrosis factor/cachectin plays a key role in bleomycin-induced pneumopathy and fibrosis. *J Exp Med* 170 : 655, 1989
  23. Kelley J. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 141 : 765, 1990

24. Iwamoto GK, Monick MM, Clark BD, Auron PE, Stinski MF, Hunninghake GW. Modulation of interleukin-1 $\beta$  gene expression by the immediate early gene of human cytomegalovirus. *J Clin Invest* **85** : 1853, 1990
25. Geist LJ, Monick MM, Stinski MF, Hunninghake GW. The immediate early genes of human cytomegalovirus upregulate the expression of the interleukin-2 and interleukin-2 receptor genes. *Am J Respir Cell Mol Biol* **5** : 292, 1991
26. Lui B, Herminston TW, Stinski MF. A cis-acting element in the major immediate-early (IE) promoter of human cytomegalovirus is required for negative regulation by IE2. *J Virol* **65** : 897, 1991
27. Pizzorno MC, Hayward GS. The IE2 gene products of human cytomegalovirus specifically downregulate expression from the major immediate-early promoter through a target sequence located near the cap site. *J Virol* **64** : 6154, 1990
28. Falmand L, Gosselin J, D'Addario M. Human herpes virus 6 induces interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor alpha, but not interleukin-6 in peripheral blood mononuclear cultures. *J Virol* **65** : 5105, 1991
29. Sheppard MN, Harrison NK. Lung injury, inflammatory mediators, and fibroblast activation in fibrosing alveolitis. *Thorax* **47** : 1064, 1992
30. Doberty DE, Worthen GS, Henson PM. Inflammation in interstitial lung disease. In *Interstitial lung disease* (2nd Ed.) edited by Schwarz MI and King TE. Mosby-Yearbook, Inc. 1993, p23
31. McDonald JA, Kuhn C. Fibroblasts and collagen deposition in interstitial lung disease. In *Interstitial lung disease* (2nd Ed.) edited by Schwarz MI and King TE. Mosby-Yearbook, Inc. 1993, p45
32. Roman JR, McDonald JA. Cellular processes in lung repair. *Chest* **100** : 245, 1991
33. Weissler JC. Southwestern Internal medicine conference : Idiopathic pulmonary fibrosis : Cellular and molecular pathogenesis. *Am J Med Sci* **297** : 91, 1989
34. Ward PA. Overview of the process of cellular injury in the interstitial lung disease. *Chest* **100** : 230, 1991
35. Kelley J. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* **141** : 765, 1990
36. Hartmann DP, Georgian MM, Oghiso Y, Kagan E. Enhanced interleukin activity following asbestos inhalation. *Clin Exp Immunol* **55** : 643, 1984
37. Schmidt JA, Oliver CN, Lepe-Zuniga JL, Green I, Gery I. Silica-stimulated monocytes release fibroblast proliferation factors identical to interleukin 1. *J Clin Invest* **73** : 1462, 1984
38. Piguet PF, Collar MA, Grau GE, Kaapnci Y, Vassalli P. Tumor necrosis factor/cachectin plays a role in bleomycin-induced pneumopathy and fibrosis. *J Exp Med* **170** : 655,
39. Carre PC, Mortenson, RL, King TE, Noble PW, Sable CL, Riches DWH. Increased expression of the interleukin-8 gene by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. A potential mechanism for the recruitment and activation of neutrophils in lung fibrosis. *J Clin Invest* **88** : 1802, 1991
40. Sibille Y, Naegel GP, Merrill WW, Young



- KR, Care SB, Reynolds HY. Neutrophil chemotactic activity produced by normal and activated human lung cells. *J Lab Clin Med* 110 : 624, 1987
41. Standiford TJ, Rolfe M, Kunkel SL, Lynch JP, Becker FS, Orringer MB, Phans S, Strieter RM. Altered production and regulation of monocyted chemoattractant protein-1 from pulmonary fibroblasts isolated from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 346 : 425, 1990
42. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 346 : 425, 1990
43. Melis M, Gjomarkaj M, Pace E, Malizia G, Spatafora M. Increased expression of leukocyte function association antigen-1(LFA-1) and intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) by alveolar macrophages of patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 100 : 910, 1991
44. Look DC, Rapp SR, Kelle BT, Holtzman MJ. Selective induction of intercellular adhesion molecule-1 by interferon-gamma in human airway epithelial cells. *Am J Physiol* 263 : (Lung Cell Mol Physiol 7) : L79, 1992
45. Rennard SI, Crystal RG. Fibronectin in human bronchopulmonary lavage fluid : elevation in patients with interstitial lung disease. *J Clin Invest* 69 : 113, 1982
46. Bitterman PB, Adelberg S, Crystal RG. Mechanism of pulmonary fibrosis. Spontaneous release of the alveolar macrophage-derived growth factor in the interstitial lung disorders. *J Clin Invest* 72 : 1801, 1983
47. Bitterman PB, Rennard SI, Hunninghake GW, Crystal RG. Human alveolar macrophage growth factor for fibroblast. *J Clin Invest* 70 : 806, 1982
48. Martinet Y, Rom W, Grotendorst G, Martin G, Crystal RG. Exaggerated spontaneous release of platelet derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 317 : 202, 1987
49. Boekelmann TJ, Limper AH, Colby TV, McDonald JA. Transforming growth factor is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci* 88 : 6642, 1991
50. Khalil N, O' Connor RN, Unruh HW, Warren PW, Flanders KC, Kemp A, Berenzay OH, Greenberg AH. Increase production and immuno-histochemical localization of Transforming growth factor- $\beta$  in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 5-155, 199
51. Haslam PL, Turton CWG, Heard B. Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis : composition of cells obtained with lung biopsy and clinical feature. *Thorax* 35-9, 1980
52. Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 124 : 1, 1981
53. Hunt LW, Colby TV, Weiler DA, Sur S, Butterfield JH. Immunofluorescent staining for mast cells in idiopathic pulmonary fibrosis : Quantification and evidence for extracellular release of mast cell tryptase. *Mayo Clin Proc* 135 : 57, 1987
54. Elias J, Rossman M, Phillips P. Phenotypic variability among density fractionated

- human lung fibroblasts. *Am Rev Respir Dis* 135 : 57, 1987
55. Jordana M, Schulma J, McSharry C, Irving LBM Newhouse MT, Jordana G, Gaudie J. Heterogenous proliferative characteristics of human lung fibroblast lines and clonally derived fibroblasts from control and fibrotic tissue. *Am Rev Respir Dis* 137 : 579, 1988
  56. Raghu G, Chen Y, Rush V, Rabinovich PS. Differential proliferation of fibroblasts cultured from normal and fibrotic human lungs. *Am Rev Respir Dis* 138 : 703, 1988
  57. Mio T, Nagai S, Kitaichi M, Kawatami A, Izumi T. Proliferative characteristics of fibroblast lines derived from open lung biopsy specimens of patients with IPF(UIP), *Chest* 102 : 832, 1992
  58. Epler GR, McLound TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *New Engl J Med* 298 : 934, 1978
  59. Muller NL. Differential diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease on high-resolution computed tomography. *Seminar in Roentgenol* 26 : 132, 1991
  60. Muller NL, Staples CA, Miller RR, Vedal S, Thurlbeck WT, Ostrow DN. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology* 165 : 731, 1987
  61. Terriff BA, Kwan SY, Chan-Yeung MM, Muller NL. Fibrosing alveolitis: Chest radiography and CT as predictors of clinical and functional impairment at follow-up in 26 patients. *Radiol* 184 : 445-449, 1992
  62. Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, Curtis JL, Gross BH, Flint A, Lynch JP. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. *Chest* 108 : 109-115, 1995
  63. 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. *Radiol* 189 : 693-698, 1993
  64. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM. Serial CT in fibrosing alveolitis: Prognostic significance of the initial pattern. *Am J Roentgenol* 161 : 1159-1165, 1993
  65. Tung KT, Wells AU, Rubens MB, Kirk JM, du Bois RM, Hansell DM. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 48 : 334-338, 1993
  66. Webb WR. Idiopathic interstitial pneumonia: Imaging choices and utility. In *Idiopathic interstitial pneumonia: Current concepts & management*. Edited by Izumi T and King TE, American Thoracic Society, New York, 1996
  67. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal Er, Crystal RG. Morphologic-physiologic correlation of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J clin Invest* 63 : 665, 1979
  68. Agusti C, Xaubet A, Agusti AGN, Roca J, Ramirez J, Rodriguez-Roisin R. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis-results of a 3 year follow-up. *Eur Respir J* 7 : 643-650, 1994
  69. Cherniack RM. Physiologic alteration in interstitial lung disease. In *Interstitial lung disease*

- ease edited by Schwarz MI and King TE Jr. 2nd Edition, Mosby-Year Book Inc. St. Louis, 1993. p79
70. O' Dnnell DE. Pulmonary function and the role of exercise testing. In Idiopathic interstitial pneumonia : Current concepts & management. Edited by Izumi T and King TE, American Thoracic Society, New York, 1996
  71. King TE Jr. Idiopathic pulmonary fibrosis. In Interstitial lung disease deited by Schwarz MI and king TE Jr. 2and Edition, Mosby-Year Book Inc. St. Louis, 1993. p 367
  72. Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* **135** : 250, 1987
  73. Cherniack RM, Banks DE, and the BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selective comparison groups. *Am Rev Rspir Dis* **141** : S169, 1990
  74. Turner-Warwick M, Haslam PL. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with organizing fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* **135** : 26, 1987
  75. Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, Waldron JA, Dunn TL, Stanford RE, King TE. Idiopathic pulmonary fibrosis : pretreatment of bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* **135** : 696, 1987
  76. Robinson PC, Watters LC, King TE Jr, Mason RJ. Idopathic pulmonary fibrosis abnormalities in bronchoalveolar lavage fluid phospholipids. *Am Rev Rexpir Dis* **137** : 585, 1988
  77. Shah S, Tsang V, Goldstraw P. Open lung biopsy : A safe, reliable and accurate method for diagnosis in diffuse lung disease. *Resp* **59** : 243, 1992
  78. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrtive lung disease : Clinical, roentgenographic, and physiological correlation in 502 patients. *Annal Thoracic Surg* **30** : 411, 1980
  79. Turner-Warwick M, Burrows B, Johson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis : Response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* **35** : 593, 1980
  80. Turner-Warwick M. Approaches to therapy. *Seminar in Respir Med* **6** : 92, 1984
  81. Smith CM, Moser KM. Management for interstitial lung disease. State of the art. *Chest* **95** : 676, 1989
  82. Watters LC, King TE, Schwarz MI, Waldron JA, Stanford RE, Cherniak RM. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudianal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* **133** : 97, 1986
  83. Stack BHR, Choo-Kang YPJ, Heard BE. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* **27** : 535, 1972
  84. Carrington CB, Gaensler EA, Coutin RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* **298** : 801, 1978
  85. Murao M. Idiopathic pulmonary fibrosis report of nation wide project research in Japan. XIII World Congress on Disease of the Chest. *Chest* 1980

86. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis : reponse to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* **35** : 593, 1980
87. Wright PH, Heard BE, Steel SJ, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis : Assessment by grade trphine lung biopsy histology compared with clinical, radiographic and physiological features. *Br J Dis Chest* **75** : 61, 1981
88. Keogh BA, Bernardo J, Hunninghake GW, Line BR, Price DL, Crystal RG. Effect of intermittent high dose parenteral corticosteroids on the alveolitis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* **127** : 18, 1983
89. Johnson MA, Wan SK, Snell NJC, Nunn JA, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in crytogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* **44** : 280, 1989
90. Baughman RP, Lower EE. Use of intermittent, intravenous cyclophoshamide for ididiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* **102** : 1090, 1992
91. Brown CH, Turner-Warick M. The treatment of cryptogenic fibrosing alveolitis with immunosuppressant drugs. *A J Med* **40** : 289, 1971
92. Weese NC, Levinve BW, Kazemi H. Interstitial lung disease resistant to corticosteroid therapy : report of 3 cases treated with azathioprine or cyclophosphamide. *Chest* **67** : 57, 1975
93. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, Hutchinson H, Parde NE, Winterbauer R. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* **144** : 291, 1991
94. Phan SH. New strategies for treatment of pulmonary fibrosis. *Thorax* : **50** : 415-421, 1995
95. Piguet PF, Vesin C, Grau GE, Thompson RC. Interleukin 1 receptor antagonist(IL-1ra) prevents or cures pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica. *Cytokine* **5** : 57-61, 1993
96. Piguet PF, Collart MA, Grau GE, Kapanci Y, Vasalli P. Tumor necrosis factor/cachectin plays a key role in bleomycin-induced penumopathy and fibrosis. *J Exp. Med* **170** : 655-663, 1989
97. Okada T, Sugi I, Aisaka K. Effects of gamma interferon on collagen and histamine content in bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Lymphokine Cytok Res* **12** : 87-91, 1993
98. Piguet PF, Rosen H, Vesin C, Grau GE. Effective treatment of the pulmonary fibrosis elicited in mice by blemycin or silica with anti-CD11 antibodies. *Am Rev Respir Dis* **147** : 435-441, 1993
99. Wang Q, Giri SN, Hyde DM, Li C. Amelioration of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamsters by combined treatment with taurine and niacin. *Biochem Pharmacol* **42** : 1115-1122, 1991
100. Gruhn WB, Diaz-Buxo JA. Cyclosporin treatment of steroid resistnat interstitial pneumonitis associated with dermato-myo-

- sitis/polymyositis. *J Rheumatol* **14** : 1045, 1987
101. Alton EFWF, Johnson M, Turner-Warwick M. Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis : ppreliminary report on treatment with cyclosporin A. *Resp Med* **83** : 277, 1989
  102. Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR. Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown etiology. *Thorax* **46** : 592, 1991
  103. Kershenobitch D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Tamayo RP, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* **318** : 1709, 1988
  104. Rennard SI, Bitterman PB, Ozaki T, Rom WN, Crystal RG. Colchicine suppresses the release of fibroblast growth factors from alveolar macrophages in vitro. The basis of a possible therapeutic approach to the fibrotic disorders. *Am Rev Respir Dis* **137** : 181, 1988
  105. Peters Sg, McDougall JC, Douglas WW, Coles DT, DeRemee RA, Cochicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest* **103** : 101, 1993
  106. Prieto J, Sangro B, BelouquiO. Ribavirin in desquamative interstitial pneumonia. *Chest* **93** : 446, 1988
  107. Agusti C, Xaubert A, Ballester E, Alarcon A, Picado C. Aerolized ribavirin in patients with advanced cryptogenic fibrosing alveolitis : a pilot study. *Thorax* **48** : 68, 1993
  108. Toronto lung transplantation group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* **314** : 396, 1986
  110. Lee JS, Im JG, Ahn JM, Kim YM, Han MC. Fibrosing alveolitis : prognostic implication of ground-glass attenuation at high-resolution CT. *Radiol* **184** : 415-454, 1992
  111. Nagai S. BAL profile-Are they useful? In Idiopathic interstitial pneumonia : Current concepts & management. Edited by Izumi T and King TE. American Thoracic Society. New York, 1996