

## 특발성 폐섬유화증에서 Interferon- $\gamma$ 의 효과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과학교실

박주현, 오연목, 심태선, 임채만, 이상도,  
고윤석, 김우성, 김원동, 김동순

=Abstract=

### The Efficacy of Interferon(IFN)- $\gamma$ in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Joo Hun Park. M.D., Yeon Mok Oh. M.D., Tae Sun Shim. M.D.,  
Chae-Man Lim. M.D., Younsuck Koh. M.D, Sang-Do Lee. M.D.,  
Woo Sung Kim. M.D., Won Dong Kim. M.D., Dong Soon Kim. M.D.

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Ulsan, College of Medicine,  
Asan Medical Center, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-600, Korea*

**Background** : Idiopathic pulmonary fibrosis(IPF), a subtype of IIP(idiopathic interstitial pneumonia), is a fatal disease with a 3-5 year median survival. Many attempts at treating this condition have failed to demonstrate a survival benefit in IPF. Recently Ziesche et al<sup>12</sup> reported the efficacy of IFN- $\gamma$  for treating IPF but there is still some controversy. The aim of this study was to determine the efficacy of IFN- $\gamma$  in patients with advanced IPF who had not been responsive to steroid and cytotoxic agents.

**Method** : Nine patients with advanced IPF(age: 55.4 $\pm$ 15.3 years, Male: Female=8:1) were enrolled. One year treatment regime with 2 million IU of IFN- $\gamma$  administered subcutaneously three times a week, and low dose prednisolone(10-30 mg/d) was also used. In the case of a definite aggravation and serious side effects, the IFN- $\gamma$  was discontinued. During the IFN- $\gamma$  trial, a pulmonary function test and chest radiography were checked every three month throughout the study.

**Result** : 1) Among 9 patients, only 4 patients were able to complete the 12 month treatment with IFN- $\gamma$ , and 5 patients died during the treatment period. 2) No improvement either in the respiratory symptoms or pulmonary functions were observed any of the patients, even in those who completed the 12 months trial of IFN- $\gamma$ , 3) At the time of IFN- $\gamma$  trial, the survivors who finished the IFN- $\gamma$  treatment for 12 months had a higher oxygen level(81.3 $\pm$ 2.8 vs. 67.4 $\pm$ 8.4, P=0.024) and a better pulmonary function(FVC:

---

<sup>†</sup>본 연구는 환자에게 투여된 INF- $\gamma$ 의 절반을 LG 생명과학에서 보조를 받아 시행되었다.

Correspondence:

**Dong Soon Kim, M.D.**

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-600, Korea

Phone : 82-2-3010-3132 Fax : 82-2-3010-6968 Email : dskim@amc.seoul.kr

61.3±5.1 % predicted vs. 45.7±12.3%, P=0.048, and DLco: 45.0±5.0% predicted vs. 30.8±11.2%, P=0.048) than the non-survivors.

**Conclusion** : Our data suggested that IFN- $\gamma$  therapy was not effective in the patients with advanced IPF refractory compared with other therapeutic agents. Furthermore, these results suggest that severe impairment of the pulmonary function and hypoxemia during the IFN- $\gamma$  therapy requires special attention. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2004, 56:611-618)

---

**Key words** : Idiopathic pulmonary fibrosis, interferon- $\gamma$ , Pulmonary function..

## 서론

특발성 폐섬유화증(IPF)은 원인 모르게 폐 내에 섬유화가 진행되는 질환으로 중간생존기간이 진단 후 3-5년 정도로 보고되었으나 아직까지는 생존기간을 증가시키는 효과가 있는 치료제는 알려져 있지 않다<sup>1-5)</sup>. 그 동안 IPF의 치료로 스테로이드제와 면역억제제가 가장 많이 사용되었으나 부작용이 많고, 전향적인 연구에서 효과가 입증되지 못하여 다른 효과적인 약제의 개발의 필요성이 대두되었다<sup>4-8)</sup>.

폐섬유화증은 폐 내에 섬유모세포가 증식하고 교원질이 폐 간질내에 축적되는 것이 주 기전이므로<sup>9)</sup> 이러한 섬유화 과정을 억제하는 것이 중요한 치료 방법이 될 수 있다. Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ )는 시험관내 실험에서 섬유모세포의 증식을 억제할 뿐 아니라, 특히 bleomycin 투여에 의한 폐섬유화 모델에서 폐섬유화증에 중추적 역할을 하는 것으로 알려지고 있는 transforming-growth-factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )의 유전자전사를 억제하는 것이 보고되었고<sup>7)</sup>, 또한 IPF를 포함한 다양한 폐섬유화증에서 INF- $\gamma$ 의 생산에 장애가 있음이 보고된 바 있다<sup>10)</sup>. 이에 따라 Zieche 등은 진행된 폐섬유화증의 치료에 있어 INF- $\gamma$ 가 스테로이드에 3개월이상 반응을 보이지 않은 공피증, 유육종증, 또는 특발성 폐섬유화증에서 효과가 있음을 보고하였고<sup>11)</sup>, 스테로이드나 다른 면역억제제 치료에 반응이 없는 진행

된 IPF에서 스테로이드와 INF- $\gamma$ -1-b의 병합치료로 폐기능과 동맥혈 산소치에 있어 의미 있는 효과를 보고하였다<sup>12)</sup>.

그러나 IPF에서의 INF- $\gamma$ 의 투여는 아직 많은 논란이 있고 더 많은 임상 실험이 필요한 상태이므로 저자들은 진행된 IPF 환자에서 INF- $\gamma$  투여 후 반응과 경과를 보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

본 연구는 대조군 없는 전향적 연구로서, 1999년 1월부터 2001년 3월까지 IPF-UIP로 진단되었던 환자 중 스테로이드제 및 기존의 면역억제제에 반응을 보이지 않았던 9명 (연령 55.4±5.3 세, 남:여=8:1)을 대상으로 INF- $\gamma$ 를 투여하였다. IPF의 진단은 ATS-ERS의 진단기준을 사용하였다. 즉 1) 임상적으로 흡기말 수포음(velcro rale)이 양쪽 폐 하부에서 청진 되고 고해상도 CT (HRCT) 검사상 UIP에 특징적인 소견이 관찰되고 2) 개흉 또는 흉곽경을 통한 폐생검 조직검사 상 통상형 간질성 폐렴(UIP)의 소견, 즉 병변의 분포가 균일하지 않고 정상적인 폐조직과 병변이 함께 나타나는(patchy) 양상과 함께 병변 자체도 같은 폐엽 내에서 섬유화의 초기 소견인 섬유모세포 병소(fibroblastic foci)와 말기의 섬유화 현상이 동시에 같이 관찰되는 시기적 이형성

(temporal heterogeneity을 보이고, 3) 폐섬유증을 야기할 수 있는 교원성질환, 약제나 기타 환경적 요인이 없는 경우에 진단하였다<sup>1,2</sup>. 대상 환자들 중 8명은 개흉 또는 흉막경을 통한 수술적 폐 생검 검사로 진단되었고, 1명은 고령으로 폐 생검을 시행하지 못하였으나 ATS-ERS의 IPF 진단기준 중 폐 생검 없이 HRCT상 IPF의 특징적인 소견이 나타날 때의 기준을 충족하였다<sup>1,2</sup>(Table 1).

## 2. 분석방법

IPF의 진단시점은 수술적 폐 생검에 의하여 확진된 시점으로 하였고 수술적 폐 생검을 시행하지 못한 1례는 여러 검사에 의해 ATS/ERS 기준을

만족시킨 시점으로 하였다.

INF- $\gamma$ 투여 전 폐기능검사 및 동맥혈산소검사를 시행하였으며 INF- $\gamma$  투여 3개월마다 폐기능검사와 흉부촬영을 시행하며 추적 관찰하였다. INF- $\gamma$ 은 200만 unit을 주 당 3회 피하주사로 12개월간 투여하였다. 모든 레에서 INF- $\gamma$ 와 함께 저 용량(10-30 mg/일)의 스테로이드를 동시에 투여하였다. 효과 판정은 ATS/ERS 기준에 따라 3-6개월 간격으로 검사하여 1) 노작적 호흡곤란이나 기침 2) HRCT 혹은 단순 흉부방사선 사진상 폐 침윤 3) TLC 혹은 FVC 의 10% 변화와 DLco 15% 변화 등 3가지 중 2가지 이상의 호전이 증명된 경우 호전으로 판정하였고 2가지 이상의 악화가 증명된 경우 악화라고 하였으며 폐기능의 변화

**Table 1.** Clinical Characteristics of the Patients

No.	Age (year)	Sex	Smoking	Previous treatment before IFN - $\gamma$	Interval between diagnosis and IFN (month)
1	56	M	Smoker	PD	18.6
2	66	M	Smoker	PD+AZT Colchicine	19.4
3	46	M	Ex-Smoker	PD PD+AZT	18.5
Mean	55.3 $\pm$ 10.1				18.8 $\pm$ 0.5
4#	83	M	Ex-Smoker	PD+Cytozan PD+AZT	24.0
5	43	M	Non-Smoker	PD+AZT/Cytozan	33.2
6*	70	F	Non-Smoker	PD+AZT/Cytozan	8.7
7	55	M	Smoker	PD+AZT	8.0
8	35	M	Smoker	PD, PD+AZT/Cytozan, Colchicine	22.3
9	49	M	Smoker	Pd+AZT Colchicine	24.7
Mean	55.5 $\pm$ 18.3				20.2 $\pm$ 9.9
Total Mean	55.4 $\pm$ 15.3				19.7 $\pm$ 7.9

#: Not performed surgical lung biopsy.

\*: Familial IPF

PD : prednisolone

AZT: Azathioprine

**Table 2.** Pulmonary function test and the blood gas status

No	At the Time of Diagnosis			At the start of IFN- $\gamma$			At the End of IFN- $\gamma$	
	FVC (%)	D <sub>LCO</sub> (%)	Pa O <sub>2</sub> (mmHg)	FVC (%)	D <sub>LCO</sub> (%)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	FVC	D <sub>LCO</sub> (%)
1	61	54	101.2	57	50	84.5	49	54
2	76	52	84.1	67	45	79.4	62	40
3	52	47	91.2	60	40	79.9	37	30
Mean	63.0±12.1	51.0±3.6	92.2±8.6	61.3±5.1	45.0±5.0	81.3±2.8	49.3±12.5	41.3±12.1
4	42	51	88.0	36	42	71.0	35	36
5	86	69	97.3	50	38	77.1	44	32
6	58	40	77.2	60	38	63.0	48	37
7	65	46	90.0	55	33	64.3	.	.
8	50	49	99.1	27	19	74.4	.	.
9	63	36	79.4	46	15	54.5	.	.
Mean	60.7±15.1	48.5±11.5	88.5±9.0	45.7±12.3	30.8±11.2	67.4±8.4	42.3±6.7	35.0±2.6
P-value	0.905	0.381	0.548	0.048	0.048	0.024	0.40	0.70
Total mean	61.4±13.4	49.3±9.4	89.7±8.5	50.9±12.7	35.6±11.6	72.0±9.7		

가 TLC 혹은 FVC의 10%이내이고 D<sub>LCO</sub> 15%이내인 경우 안정이라 하였다<sup>2)</sup>. INF- $\gamma$ 와 투여 중 사망한 경우는 악화라 하였다.

### 3. 통계방법

각 측정치는 평균±표준편차로 표시하였고 비모수적 검정을 시행하였다. 범주형 데이터들은 Fisher's exact test를 실시하였고, 연속형 데이터들은 Mann-Whitney test를 실시하였으며 두 시점간에 데이터의 변화는 Wilcoxon's signed rank test를 실시하였다. P값은 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성을 인정하였다.

## 결 과

### 전체 대상군의 특징

INF- $\gamma$  투여시작 후 관찰기간은 평균 11.0±7.0개월이었고 대상군의 폐기능은 진단 시에 비하여 INF- $\gamma$  투여시작 당시 FVC는 추정정상치의 61.4±13.4 %에서 50.9±12.7 %로 (P=0.038), D<sub>LCO</sub>는

49.3±9.4 %에서 35.6±11.6 %로 (P=0.008) 저하된 상태였고 동맥혈 가스검사로 진단 시에 비하여 INF- $\gamma$  치료 시작 시 PaO<sub>2</sub>치가 89.7±8.5 mmHg에서 72.0±9.7 mmHg로 (P=0.008) 악화된 상태이었다(Table 2).

## 경 과

전체 9례중 6례는 INF- $\gamma$ 에도 질병이 더욱 악화되었고, 2례는 부작용으로 인해 INF- $\gamma$  치료를 도중에 중단하였으며 4례만 12개월 치료를 완료하였다. 치료를 중단하였던 5례와 12개월 치료를 완료했던 4례 중 한례도 5개월 만에 척추 수술 후 발생한 폐렴으로 사망하여 9례 중 6례가 사망하였다(Table 3).

ATS/ERS 기준에 따른 효과 판정 시 치료 후 생존군의 경우 2례에서 안정 상태이었으나 1례는 악화되었다. INF- $\gamma$  치료 중 부작용으로는 발열이 4례, 간염이 2례, 독감증상이 2례, 우울증이 1례, 피로감이 1례, 전신부종이 1례에서 각각 발생하였고, 이들 중 2례가 부작용으로 인해 치료를 중단하였다(Table 3).

**Table 3.** Clinical Outcome

No.	Duration of IFN- $\gamma$ therapy (month)	Outcome after IFN- $\gamma$ therapy	Final outcome	Follow-up period from starting IFN- $\gamma$ (month)	Side Effect	Cause of early terminatin of IFN- $\gamma$	Cause of death
1	12	Stable	Survival	14	Fever		
2	12	Stable	Survival	21	Fatigue		
3	12	Aggravated	Survival	18	Hepatitis		
Mean	12.0 $\pm$ 0.0			17.7 $\pm$ 3.5			
4	12	Stable	Expired	17	Hepatitis, Depression		Pneumonia
5	8	Aggravated	Expired	10		Disease progression	Disease Progression
6	3	Aggravated	Expired	6	Fever, Myalgia Flu like Symptom	Side effect	Disease Progression
7	3	Aggravated	Expired	9	Fever, Generalized edema.	Side effect	Disease Progression
8	2	Aggravated	Expired	3	Fever, Flu like Symptom	Disease progression	Disease Progression
9	1	Aggravated	Expired	1		Disease progression	Disease Progression
Mean	4.8 $\pm$ 4.3			7.7 $\pm$ 5.7			
Total	7.1 $\pm$ 5.0			11.0 $\pm$ 7.0			

### 치료 완료 후 (12 개월) 생존군의 경과

12개월간 치료를 마친 4례 중 3례는 INF- $\gamma$  시작 후 평균 17.7 $\pm$ 3.5개월째 생존하고 있고(Table 3), 치료 시작 시와 종료 시 폐기능은 증례 1, 증례 2, 증례 4는 안정적으로 유지되었고 증례 3 (FVC 60->37%, D<sub>Lco</sub> 40->30%)은 악화되었다(Table 2).

### 생존군과 사망군의 비교

폐기능은 IPF 진단시점에서 생존군과 사망군간 FVC (63.0 $\pm$ 12.1 vs. 60.7 $\pm$ 15.1 %, P=0.905) 와 D<sub>Lco</sub> (51.0  $\pm$ 3.6 vs. 48.5 $\pm$ 11.5, P=0.381) 치는 차이가 없었으나 INF- $\gamma$  투여시점에서는 사망군에 비하여 생존군의 FVC (P=0.048)와 D<sub>Lco</sub> (P=0.048)가 높은 상태이었다(Table 2).

동맥혈 가스검사치도 IPF 진단시점에서는 생존군과 사망군 사이에 유의한 차이가 없었으나 INF- $\gamma$  투여 시점에서는 생존군의 PaO<sub>2</sub>치가 사망군에 비하여 높았고(P=0.024) PaCO<sub>2</sub>는 두 군 간 유의한 차이가 없었다(Table 2).

### 고 찰

본 연구 결과 INF- $\gamma$  치료 후 폐기능의 향상소견을 관찰할 수 없었고 9명의 투여 환자 중 5명이 INF- $\gamma$  치료를 도중에 중단하였고 치료 시작 후 일년내에 사망하여 진행된 IPF에서 INF- $\gamma$ 는 효과가 없는 것으로 사료되어 연구를 일찍 종료하였다. 특히 치료 시작 시점에서 폐기능과 동맥혈 산소분압이 사망군에서 생존군보다 저하된 소견은 진행된 말기 환자들에서는 효과가 없다는 결론을

뒷받침하고 있다.

특발성 폐섬유화증은 아직 특별한 치료가 알려지지 않은 치명적인 질환으로 최근에 부신피질호르몬제나 면역억제제가 효과가 없는 것이 알려지면서, 섬유화를 억제하는 약제의 개발에 관심이 모아지고 있다. 그 중 INF- $\gamma$ 는 TH 1세포에서 분비되는 cytokine으로서 섬유모세포의 증식과 교원질의 형성을 억제하고 섬유모세포의 자연살해 (apoptosis)를 촉진하며 섬유화를 유도하는 TGF- $\beta$ 를 억제하는 것으로 알려지고, 또 동물실험에서 폐섬유화가 INF- $\gamma$ 에 의해 억제되고, 또한 특발성 폐섬유화증의 폐조직 및 혈액에서 INF- $\gamma$ 가 상대적 혹은 절대적으로 결핍되어 있는 것으로 밝혀지면서 폐섬유화의 치료제로서 가능성이 제시되었다<sup>7,13-15</sup>. 따라서 최근 Ziesche 등<sup>12</sup>이 IPF에서 INF- $\gamma$ 의 치료효과를 발표한 이후 INF- $\gamma$ 가 IPF의 유망한 치료제로 관심이 모아졌으나, 대상군의 평균 폐기능이 TLC 70 $\pm$ 10%, FVC 68 $\pm$ 11% 정도의 경한 환자들이었고 대상군 전체가 3년 이상 생존하여 IPF 환자들 전체를 나타내지 못하는 제한 점을 가지고 있었다. 따라서 미국을 중심으로 한 구미에서 많은 환자들을 대상으로 한 무작위 이중 맹검 전향적 연구가 시도되어, 본 연구가 거의 끝날 무렵에 INF- $\gamma$ 가 IPF에서 뚜렷한 치료효과가 없다는 예비보고가 학회에서 발표되었다. 본 연구의 대상 IPF환자들은 Ziesche 등<sup>12</sup>의 연구 대상환자들(FVC 68 $\pm$ 11%)에 비하여 폐기능이 저하된 중증의 상태였고 (FVC: 50.9 $\pm$ 12.7%, DLCO: 35.6 $\pm$ 11.6%), 전체 대상군이 모두 3년 이상 생존한 Ziesche 등의 결과에 비하여 본 연구에서는 9명중 6명이 15개월 이내 사망하였으며 생존군에서도 INF- $\gamma$ 의 투여로 폐섬유화의 호전이 관찰되지 않았다. 본 연구에서 사망의 원인은 질병의 진행과 연관된 사망인지 INF- $\gamma$ 투여와 연관된 사망인지를 밝힐 수는 없었으나 사망군의 경우 진단시점에서 INF- $\gamma$ 투여시점까지 폐기능과 PaO<sub>2</sub>치가 악화되는 상태를 보여 IPF가 진행되는 과

정임을 시사하였고 INF- $\gamma$ 투여시점에서 생존군에 비하여 사망군에서 폐기능이 더욱 저하되어 있었고 저산소증이 심한 상태였으며 INF- $\gamma$ 투여에 의하여 경과의 호전을 관찰할 수 없었다. 따라서 특히 진행된 상태의 중증의 IPF에서 INF- $\gamma$ 투여는 효과가 없음을 시사하였다. 또한 최근의 무작위 이중 맹검 전향적 연구결과를 자세히 분석한 결과, 경증의 IPF에서는 생존률의 향상을 기대할 수도 있다는 예비 보고는 중증 말기 IPF에서는 효과를 기대하기 힘들다는 것을 암시한다고 할 수 있다<sup>16</sup>.

본 연구에서 전체 사망률 6명 중 두 명의 환자는 INF- $\gamma$ 를 투여하고 각각 3개월과 6개월 후 IPF의 급속한 진행의 과정을 보이며 사망하였는데 Honoré 등<sup>17</sup>도 10명중 40%에서 INF- $\gamma$ 투여 후 급성 호흡부전이 유발되었다고 보고하였으나 그 인과관계를 밝히지는 못하였다.

폐질환 환자들에서 INF- $\gamma$ 투여에 관해서는 폐암 환자에서 INF- $\gamma$ 의 투여가 호흡기계의 부작용을 가져온다는 보고가 있었고<sup>18-20</sup>. Honoré 등은 10명의 말기 IPF에서 INF- $\gamma$ 투여 시 4명에서 급성호흡부전을 초래하여 이중 3명은 사망하였고 1명에서 폐이식을 시행하였다고 보고하였다<sup>17</sup>. 또한 이들 4명중 2명은 가족성 IPF환자들이었으므로 진행된 IPF와 가족성 IPF에서 INF- $\gamma$ 치료를 주의를 요한다고 보고하였다<sup>17</sup>. 본 연구에서도 9명 중 1례가 가족성 IPF환자로서 INF- $\gamma$ 를 3개월간 투여하였고 3개월 후에 IPF 진행에 의하여 사망하였다.

Selman 등<sup>16</sup>도 FVC<50%, DLCO<40%, 가족성 IPF, 또는 내인성 INF- $\gamma$ 분비가 장애가 없는 환자들에서는 INF- $\gamma$ 의 투여 시 부작용의 위험이 증가한다고 보고하였다. 이상의 결론으로 스테로이드에 반응을 보이지 않고 진행된 특발성 폐섬유화증에서 INF- $\gamma$ 의 투여로 호전 효과를 관찰하지 못하였고 특히 심한 폐기능의 손상과 저산소증의 동반 시 INF- $\gamma$ 의 투여는 주의를 요하는 것으로 사료되었다.

## 요 약

### 서 론 :

특발성 폐섬유화증은 원인 모르게 폐 내에 섬유화가 진행하여 진단 후 중간생존기간이 3-5년 정도로 보고되는 치명적인 질환이나 생존기간을 증가시키는 효과가 있는 치료제는 아직 알려져 있지 않다. 최근 스테로이드나 다른 면역억제제 치료에 반응이 없는 IPF에서 INF- $\gamma$  이 효과가 있다는 보고가 있었으나 아직은 많은 논란이 있어 진행된 IPF 환자에서 INF- $\gamma$  효과를 관찰하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

### 방 법 :

1999년 1월부터 2001년 3월까지 IPF-UIP로 진단되었던 환자 중 스테로이드제제 및 기존의 면역억제제에 반응을 보이지 않았던 9명 (연령  $55.4 \pm 15.3$  세, 남:여=8:1)을 대상으로 INF- $\gamma$  200만 unit를 주당 3회 피하주사로 12개월간 저용량 스테로이드와 함께 투여하였다. INF- $\gamma$  투여시에도 UIP가 진행되거나 심각한 부작용 시 투여를 중단하였다.

### 결 과 :

1) 전체 9례 중 5례는 INF- $\gamma$  치료를 도중에 중단하였고 총 4례만이 INF- $\gamma$  12개월치료를 완료하였으나, 이들에서 UIP의 호전은 관찰되지 않았다 2) 전체 9례 중 5례가 치료 시작 후 12개월 이내에 질병악화로 인해 사망하였고, 1례는 INF- $\gamma$  치료 종료 후 폐렴으로 사망하였다. 3) INF- $\gamma$  치료 시작시점에 생존군에 비하여 사망군의 폐기능이 저하되어 있었다(FVC: 추정 정상치의  $61.3 \pm 5.1$  %, vs.  $45.7 \pm 12.3$  %,  $P=0.048$ , DLco:  $45.0 \pm 5.0$  % vs.  $30.8 \pm 11.2$  %,  $P=0.048$ ).

### 결 론 :

진행된 IPF에서 INF- $\gamma$  치료는 효과가 없었으며, 특히 심한 폐기능의 손상과 저산소증의 동반 시 INF- $\gamma$ 의 투여는 주의를 요하는 것으로 사료되었다.

## 참 고 문 헌

1. International Consensus Statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-64.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. 2002. International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias: general principles and recommendations. Am J Respir Crit Care Med 165:277-304.
3. 박주현, M. Kitaichi, 염호기\*, 심태선, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김원동, 김동순 통상성 간질성 폐섬유증의 임상경과. 결핵 및 호흡기 질환 2000;49:601-13.
4. 김동순. 특발성 폐섬유화증의 치료. 결핵 및 호흡기 질환 2003;54:260-73.
5. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypothesis about its pathogenesis and implication for therapy. Ann Intern Med 2001; 345:517-25.
6. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2001;345:517-25.
7. Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Molecular mechanisms of antifibrotic effect of interferon gamma in bleomycin-mouse model of lung fibrosis: downregulation of TGF-beta and procollagen I and III gene expression. Exp Lung Res 1995;21:791-808.
8. Eickelberg O, Pansky A, Koehler E, Bihl M, Tamm M, Hildebrand P, et al. Molecular mechanisms of TGF-(beta) antagonism by interferon (gamma) and cyclosporine A in lung fibroblasts. FASEB J 2001;15:797-806.

9. Specks U, Nerlich A, Colby TV, Wiest I, Timpl R. Increased expression of type VI collagen in lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;15:1956-64.
10. Prior C, Haslam PL. In vivo levels and in vitro production of interferon-gamma in fibrosing interstitial lung diseases. *Clin Exp Immunol* 1992;88:280-87.
11. Ziesche R, Kink E, Herold C, Podolsky A, Block LH. Therapy of chronic interstitial lung disease with a combination of interferon- $\gamma$  and low-dose prednisolone. *Chest* 1996;110:Suppl:25S-25S.abstract
12. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999;341:1264 -69.
13. Elias JA, Freundlich B, Kern JA, Rosenbloom J. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1990;97:1439-45.
14. Majumdar S, Li D, Ansari T, et al. Tissue cytokine profiles of cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA) and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis (FASSc) are distinct: a quantitative in situ study of open lung biopsies. *Eur Respir J* 1999;14:251-57.
15. Prior C, Haslam PL. In vivo levels and in vitro production of interferon-gamma in fibrosing interstitial lung diseases. *Clin Exp Immunol* 1992;88:280-87.
16. Selman moises. A dark side of interferone-gamma in the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:945-47.
17. Honoré I, Nunes H, Groussard O, Kambouchner M, Chambellan A, Aubier M, et al. Acute Respiratory Failure after Interferon- $\gamma$  Therapy of End-Stage Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:953-57.
18. Van Zandwijk N, Groen H, Postmus P, Burghouts J, Velde G, Ardizzoni A, et al. Role of recombinant interferon-gamma maintenance in responding patients with small cell lung cancer, a randomized phase III study. *Eur J Cancer* 1997;33:1759 -66.
19. Redman B, Flaherty L, Chou T, Al-Katid A, Kraut M, Martino S, et al. A phase I trial of recombinant interferon-gamma combined with recombinant interleukin-2 in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1269 -76.
20. Shaw E, Deming R, Creagan E, Nair S, Su J, Levitt R, et al. Pilot study of human recombinant interferon gamma and accelerated hyper fractionated thoracic radiation therapy in patients with unresectable stage IIIA/B non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:827 -31