

□ 증 설 □

## 한국의 유육종증 발생 현황

울산대학교 의과대학 내과학교실

김동순, 안종준

### Sarcoidosis in Korea

Dong Soon Kim, M.D., Jong Joon Ahn, M.D.

*Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan,*

*School of Medicine, Seoul, Korea*

유육종증은 전 세계적으로 분포하고 있지만, 나라나 지역에 따라, 또 같은 지역이라도 종족에 따라 그 빈도에 많은 차이가 있는 것으로 보고되었다. 서구지역, 특히 Sweden을 중심으로 한 Scandinavia와 Ireland에 가장 많아서 이 지역에서는 인구 100,000명당 50명정도의 유병률을 보이는 반면, 에스키모인이나, 캐나다의 인디언, 뉴질랜드의 마오리족 및 일본을 제외한 극동아시아에서는 극히 드문 것으로 보고되었다<sup>1-4</sup>. 그러나 유육종증은, 특히 제1기 환자들은 증상이 전혀 없어 발견이 힘들 뿐 아니라 유육종증의 진단기준이 합당한 임상소견과 함께 조직학적으로 비건락성 육아종 소견이 관찰되는 것이다. 증상이 심하지 않은 환자에서 조직검사를 시행하기가 쉽지 않기 때문에 유육종증의 정확한 역학조사는 어려운 점이 많다. 역

학적으로 발생률(incidence rate)은 인구 100,000명당 일년간 발생하는 새로운 환자의 수효를 지칭하고, 유병률(prevalence rate)은 한 시점에서 인구 100,000명 중 환자의 수효를 말한다. 유육종증의 역학적 조사방법에는 3가지가 있다. 첫번째는 유육종증 등록제로 증상이 있는 환자는 물론 증상이 없는 환자라도 모든 유육종증환자들을 등록하게 하는 방법이 있고, 두 번째는 집단 X-ray 검진법으로 양폐문부 종대(bilateral hilar lymphadenopathy : BHL)나 유육종증의 합당한 폐침윤을 가진 환자들을 찾아내는 방법으로 유육종증의 대략적인 유병률을 알 수 있다. 그러나 이 방법에서는 증상이 있는 환자들, 특히 폐 이외의 유육종증환자들은 포함되지 않는 단점이 있다. 세 번째는 병원에서 새로이 진단되는 유육종증 환자들

---

Address for correspondence :

Dong Soon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan, School of Medicine  
388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-600, Korea.

Phone : 02-2224-3132 Fax : 02-2224-6968 E-mail : dskim@www.amc.seoul.kr

을 모으는 방법으로 발생률을 알 수 있다. 그러나 이 방법도 증상이 없는 환자들은 우연히 다른 이유로 X-ray검사를 하지 않는 한 포함되지 못하고, 또한 유육종증이 만성경과를 취할 수도 있으므로 새로이 진단되었다고 해서 전부 다 그 해에 발병한 것이 아니고 수년간 앓고 있다가 늦게 진단이 된 경우도 그 해의 발생률에 포함될 수 있는 단점이 있다. 우리나라에는 아직은 유육종증 등록제가 없으나 결핵실태조사를 위한 전국규모의 집단 흉부 X-선 검진이 1995년까지 5년마다 시행되었기 때문에 이를 이용하면 대략적인 유육종증의 유병률을 추측할 수 있고, 또한 세 번째 방법을 이용하여 연도별 발생률을 구할 수 있다. 우리나라에서는 1968년에 첫 증례가 보고된 후<sup>5</sup> 6년이 지난 1974년에 두 번째 환자가 발견되었다<sup>6</sup>. 그러나 1980년대 이후 임상에서 유육종증 환자들이 증가하는 경향이 있어, 1992년 대한 결핵 및 호흡기학회 주관으로 제 1차 전국실태조사가 실시되어 조직학적으로 진단된 113례가 확인되었고 1988년 이후 현저히 상승하는 추세가 관찰되었다<sup>7</sup>. 그러나 과거 일본에서와 같은 급격한 증가는 관찰되지는 못하였다. 일본의 경우 1921년 일본의 첫 환자이면서 아시아의 첫 증례가 보고된 후 1960년대까지는 매우 서서히 증가하여 1958년도에 실시된 집단 X-선 검진에서도 BHL이 한 레

도 발견되지 않았다<sup>2,9</sup>. 그러나 1963년 이후에는 유육종증 환자가 기하 급수적으로 증가하여 1963-1972년에 2,079명(조직검사로 확인된 1425명 포함)이 발견되었고, 1972년에는 3,200명, 1979년에는 5038명, 1984년에는 5,700명이 보고되었다고 한다<sup>2</sup>. 유육종증은 유병률 뿐 아니라 임상 양상 및 질병의 중증도도 종족에 따라 차이가 많은데, 특히 일본은 다른 서구인들과 다른 양상을 보이는 것이 보고되어<sup>1-4</sup> 일본과 지역적으로 가깝고 여러 가지로 비슷한 우리나라에서의 유육종증의 임상양상이 일본과 비슷할 가능성도 있다. 이에 제1차 조사 이후 유육종증의 발생 양상의 변화 및 우리나라에서의 유육종증의 임상양상을 관찰하기 위하여 제2차 전국 실태조사가 실시되었기에 그 결과를 요약하여 보고하고자 한다.

## 제2차 전국 실태조사 결과

### 1. 발병률

제1차 실태조사와 같은 방법으로 전국적으로 80병상 이상의 종합병원을 대상으로 제 1차 조사대상기간이 끝난 1992년 7월 1일부터 1999년 6월 사이에 조직학적으로 진단된 유육종증 환자들에 대한 설문지를 받

Table 1. Annual incidence of newly diagnosed biopsy-proven sarcoidosis cases in Korea.

Year	Total		Male		Female	
	No. of case	IR/100,000	No. of case	IR/100,000	No. of case	IR/100,000
1992 (1/2)	18	0.041	8	0.036	10	0.046
1993	14	0.027	3	0.013	11	0.050
1994	44	0.099	14	0.062	30	0.135
1995	39	0.086	13	0.057	26	0.116
1996	50	0.108	13	0.057	37	0.164
1997	60	0.128	23	0.099	37	0.162
1998	59	0.125	22	0.094	37	0.161
1999 (1/2)	23	0.047	8	0.034	15	0.065

IR : Incidence rate.

Diagnosis year : uncertain in 2 patients.

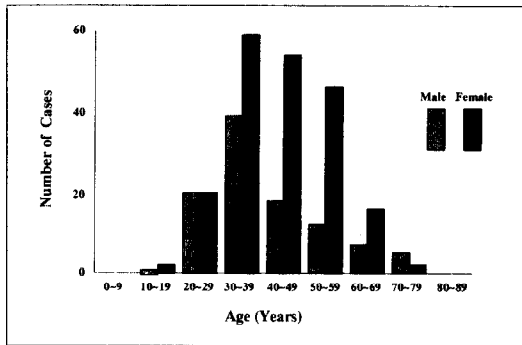


Fig. 1. Age distribution of the patients.

송하여 조사하였고, 회신률을 높이기 위하여 답신이 없는 병원에는 1회-수회 전화 통화도 시도하였다. 설문지를 보낸 224개 종합병원 중에서 110개 병원(49.9%)에서 회신 하였고, 한명 이상의 환자를 가진 58개 병원에서 총 361명의 환자가 모여졌으나 그 중 30명은 두개의 병원에서 중복 보고 되었고, 22명은 조직학적 검사가 시행되지 않았기 때문에 제외되어 조사기간 동안에 확진된 레는 전부 309례 이었다. Table 1에서 보는 바와 같이 조사 기간동안 유육종증 연도별 발생률은 계속 증가하였고, 인구 100,000명당 발생빈도는 1992년 0.04명에서 1998년에는 0.125명이었다. 남녀 비는 여자에서 남자보다 2배 많았다. 연령별 분포는 남녀 모두 30대에서 가장 많았고, 남자는 20대, 40대 순서였으나 여자의 경우에는 40-50대에서 20대보다 더 많이 발생하였다(Fig. 1).

## 2. 유병률

1995년까지 5년마다 시행된 전국 결핵실태조사에서는 흉부 X-선 검사 및 객담검사가 포함되었고, 방사선 전문의를 포함한 결핵전문의 3명이 대상자들의 모든 방사선 사진을 판독하였으므로 1975년부터 1995년까지의 방사선판독 기록을 조사하여 유육종증을 의심하는 환자에 대한 기록을 찾아 보았다. 1975년에 일본 교토 의과대학의 Izumi교수가 우리나라를 방문하여 그때까지 전국 결핵실태조사에서 실시한 흉부 X

Table 2. Distribution of organ involvement at the time of diagnosis

Site of lesion	No. of patients	%
Thoracic lesion	269	87.1
Skin lesion	95	30.7
Eye	4	14.2
Peripheral lymph node	40	12.9
Bone and joint lesion	11	3.6
Neurosarcoidosis	4	1.3
Gastrointestinal	4	1.3
Heart	2	0.7
Kidney	1	0.3

-선 사진을 직접 조사하였기 때문에<sup>3</sup> 이후 1980년도부터 1995년도까지의 결핵실태조사자(총 190,029명)의 결과지를 재검토하였으나 유육종증이나 양측성 폐문부 종대에 관한 언급은 전혀 찾을 수 없었다. 또한 당시에 유육종증이 간과되었을 가능성을 고려하여, 유육종증 환자가 가장 많으리라고 추측되는 1995년도 조사자들 중, 유육종증(BHL)이 포함될 가능성이 있는 '비결핵성 폐 실질 및 종격동 질환군'으로 분류된 대상자들의 흉부 X-선 사진을 모두 직접 재조사하였으나 역시 유육종증을 의심할 만한 환자는 한명도 발견할 수 없었다. 이러한 결과는 우리나라의 유육종증 유병률도 인구 100,000명당 1명 미만인 것을 뒷받침해 주고 있다.

## 3. 임상양상

진단 당시 아무런 증상도 없었던 환자들은 23%였고, 주소 중에서는 호흡기 증상이 가장 많았으며(40%), 다음이 피부증상(25%), 발열 등의 전신증상(6%), 안 증상(14%) 순서였다. 이환된 장기는 종격동을 포함한 흉곽 병변이 87%로 가장 많았고, 피부, 눈, 말초 임파선 순서였으며(Table 2), 심장은 단지 2명에서만 보고되었다. 흉곽 병변의 방사선학적 병기 분포를 보면, 제 I 기와 제 II 기가 각각 43.5%, 49.8%로

**Table 3.** Result of the pulmonary function test of the patients according to the radiological stage.

Type	Total (%)	Stage I (%)	Stage II (%)	Stage III (%)
Normal	68.9	77.9	66.1	66.7
Restrictive	14.7	9.5	18.2	33.3
Obstructive	7.1	6.3	9.6	
Combined	5.9	6.3	6.1	

대부분을 차지하였고 제Ⅲ기는 단지 6.7%이었다.

## 제2차 전국 실태조사결과에 대한 고찰

### 1) 검사결과

대상자들 중 튜베르클린 피부반응검사는 124명에서 시행되었고, 78.7%서 음성이었다. 고칼슘혈증은 281명 중 9.7%서 관찰되었고, 24시간 뇨중 칼슘치를 측정한 123명중 30명(22.5%)에서 24시간동안 300 mg이상의<sup>8</sup> 과칼슘뇨증을 보였다. 혈청내 angiotensin converting enzyme치는 196명 중 40.3%서 상승하였다. 폐기능 검사 결과는 239명에서 모여졌고(Table 3), 대부분의 환자들이 정상 소견을 보였으나, 23.9%서 FVC가 추정정상치의 80% 이하로 감소되었으며, FEV<sub>1</sub>은 26.9%서 감소하였고, 폐 확산능의 감소는 37.2%서 관찰되었다. 흉부 X-선상의 병기가 진행될수록 폐기능 검사상 제한성 폐병변 소견을 보이는 환자가 많았다(Table 3). 기관지폐포세척검사는 103례에서 시행되었고, BAL액내 임파구가 전체 세포의 44.5±24.1%로 증가된 소견을 보였으며, CD4/CD8비도 6.35±6.91로 증가되었다.

### 2) 조직검사

진단을 위한 조직검사는 두 곳 이상에서 시행된 환자들도 있었으나, 경기관지 폐생검 검사(TBLB)가 가장 많았고(42.5%), 피부조직검사가 23.6%, 종격동 경검사 18.4%, 흉강경검사 11.3%, 개흉 폐생검 10.4%, 그리고 말초 임파선 조직검사가 8.7%에서 시행되었다.

제2차 전국실태조사 결과, 제1차 실태조사에서 나타났던 것과 유사하게 유육종증 환자들이 계속 증가하는 추세를 보이는 것이 확인되었으나, 유육종증의 발생률은 아직도 인구 100,000명당 0.13으로 매우 낮았다. 그 일부 원인은 본 실태조사가 (제1차 조사도 같은 방법이나) 조직검사로 확인된 환자들만을 집계한 것이므로 실제의 발생률보다 훨씬 낮게 조사되었을 가능성이 많고, 또한 설문지를 보내어 답한 환자들만 포함된 것이므로 여러 번 전화 등으로 회신률을 높이도록 노력하였으나 조사 방법 자체가 환자 수의 저 평가를 피할 수 없는데 기인된다고 추측된다. 그러나 이전에는 일본을 제외한 다른 아시아 지역에서는 유육종증이 드문 것으로 알려져 있었으나, 최근 우리나라뿐 아니라 중국, 대만, 사우디 아라비아등 다른 나라에서도 환자들이 증가하는 것이 보고되었다<sup>10-12</sup>. 이 같은 최근의 증가는 유육종증에 대한 의사들의 인식과 관심이 많아진 것에 기인할 수도 있으나 이것 만으로는 전부를 설명하기에는 부족하고 확실한 원인은 알 수 없으나 빈도가 실제로 증가하는 것으로 추정된다. 근래 우리나라에서 유육종증과는 반대로 결핵의 유병률이 지속적으로 감소하는 사실이(5.1% : 1965, 4.2% : 1970, 3.3% : 1975, 2.5% : 1985, 1.8% : 1990, 1.0% : 1995) 증명되었고<sup>13</sup>, 이러한 결핵과 유육종증 빈도의 역-상관관계는 우리나라 뿐 아니라 다른 나라들에서도 관찰된 현상으로서, 결핵과 유육종증의 발생이 직접적인 연관관계가 있음을 암시할 수도 있으나,

단순히 사회 환경적인 여건의 변화를 나타내는 한 지표일 가능성도 있다. 유육종증은 같은 나라에서도 종족에 따라 그 빈도가 차이가 많은 것이 알려졌으며, 일례로 미국의 경우 백인에 비해 흑인에서 17배-수배 많다고 보고되었고, 이러한 사실은 남아프리카에서도 확인되었다<sup>14,15</sup>. 유육종증은 젊은 연령층에 호발하는 것으로 알려져 있고 제2차 조사에서도 30대가 가장 많았으나 20대보다는 40대와 50대가 더 많았고 이러한 경향은 특히 여자에서 뚜렷하였는데 일본에서도 여자의 경우 20대 다음으로 50대에 두 번째로 호발하는 것이 보고되었다. 남녀 비는 1:2로 제 1차 조사 때의 1:1.5보다 더 여자에 많은 경향을 보였다. 발생빈도 뿐 아니라 임상양상도 종족에 따라 차이가 많은 것으로 알려져 있으며, 흑인들에서는 백인들에서보다 증상도 심할 뿐 아니라 더 중한 양상으로 나타나며, 폐 이외의 장기를 침범하는 경우가 많은 것으로 보고되었다<sup>16,17</sup>. 특히 피부 질환의 경우에 흑인들은 비교적 예후가 좋은 경결성 홍반(E. nodosum) 보다는 lupus pernio 같은 예후가 나쁜 만성 병변이 더 많다. 일본의 경우에는 많은 수의 환자들이 증상 없이 방사선상의 이상소견으로 발견된다고 하고 증상이 있는 경우에도 안구 증상이 가장 많고 홍반성 결절은 거의 없다고 보고 되었다<sup>18-20</sup>. 특히 일본에서는 서구인에 비해 심장을 침범하는 빈도가 높고. 부검 검사상 심장 유육종증이 일본 유육종증 환자들의 가장 많은 사망원인으로 밝혀져<sup>19</sup> 서구인과는 임상 양상이 다른 것으로 알려졌다. 제2차 조사에서 우리나라 사람에서의 발병 양상을 살펴보면, 무증상군이 23%, 증상이 있었던 경우에는 호흡기증상, 피부, 안구, 전신증상 순서로 일본보다는 서양과 비슷한 분포를 보였다. 또한 심장을 침범한 경우는 2례 뿐 이어서 유육종증 사인의 제 1위가 심장 유육종증인 일본과는 뚜렷한 차이가 있었다. 장기들 중에서 가장 많은 폐 병변을 보면, 제 I 기와 제 II 기가 비슷한 빈도로 나타나 제1차 조사(28.5%)에 비해 제 II 기 병변이 증가한 양상을 보였다. 제1차 조사 (46%) 보다 더 많은 환자들(77.3%)에서 폐기능검사 소견을 분석할 수 있었는데, 대부분의

환자들이 정상 소견을 보였으나 FVC나 FEV<sub>1</sub>이 감소한 비율이 제1차 조사 때(17.3%, 11.5%) 보다는 약간 높은 경향을(23.9%, 26.9%) 보인 것은 방사선학적 제 II 기 환자들이 증가한 영향으로 생각된다. 폐 확산능의 변화는 제1차 조사시는 추정정상치의 100% 이하로 감소한 경우로 분석하였고 2차 조사에서는 80%를 기준으로 하였기 때문에 정확한 비교는 하기가 힘들었으나 단일 검사항목 중에서는 가장 많은 환자들(37%)에서 감소를 보여 외국의 다른 보고들과 일치하였다<sup>21</sup>. 문헌상 유육종증 환자들이 폐기능 검사상 제한성 병변을 보이는 것은 잘 알려진 사실이며<sup>22</sup>, 제2차 조사의 결과도 제한성 병변이 15%서 관찰되었고 방사선학적 병기가 진행할수록 제한성 병변을 보이는 환자들의 빈도도 높은 것을 확인 할 수 있었다<sup>23</sup>. 그러나 유육종증의 병변이 기관지 자체 또는 기관지 주위로도 흔하게 나타나기 때문에 폐쇄성 병변도 나타날 수 있으며<sup>22, 24, 25</sup>, 미국에서 123명의 흑인 환자들을 대상으로 조사한 결과를 보면, 63%서 폐쇄성 병변이 관찰되었다는 보고도 있으나<sup>24</sup>, 제2차 조사에서는 7%서 관찰되었다. BAL 결과 분석은 103명(33%)에서 가능하였는데, 문헌상에서와 비슷하게<sup>26</sup> 거의 모든 환자들에서 임파구가 증가하였고, CD4/CD8 비도  $6.35 \pm 6.91$ 으로 크게 증가하였다. 튜베르클린 피부검사는 78.7%서 음성으로 나와 우리나라 일반성인의 40.9%에 비해 높은 것을 확인하였다<sup>13</sup>. 또한 제1차 조사에서는 고 칼슘혈증이 한례도 없었던 것에 반해 제2차 조사에서는 9.7%서 고 칼슘혈증이 발견되어 3,876명의 환자들 중 11%서 혈중 칼슘이 증가를 보였다는 외국의 보고와 비슷한 결과를 보였다<sup>27-29</sup>. 반면 고 칼슘뇨증은 1차 조사에서는 24시간 뇨중 칼슘이 150 mg 이상을 기준으로 하여 46.2%로 보고되었으나 제2차 조사에서는 300 mg을 기준<sup>30</sup>으로 하여 22.5%만이 고 칼슘뇨증으로 분석되었다. 조직 생검 부위는 경기관지 폐생검법이 흉부 X-선상 폐실질의 변화가 없더라도 약 60%에서 육아종이 관찰되기 때문에 흉곽내 유육종증 병변을 확인하는 가장 비침습적인 방법으로 알려져 있다. 제2차 조사에서도 TBLB

가 42.4%서 실시되어 1차 조사 때의 27% 보다는 많이 시행되었으나 아직도 종격동경 검사나 수술적 (개흉 및 흉강경) 폐 생검 검사가 40%서 진단적 검사로 사용되어 침습적인 진단방법이 많이 시행되었음을 시사하였다. 결론으로 우리나라에서 유육종증은 그 빈도가 계속 증가하고 있으나 아직도 드문 질병의 하나이고 임상 양상은 일본보다는 서구와 비슷한 양상을 보였다.

### 감사의 글

이 조사에 적극적으로 참여하여주신 모든 분들께 진심으로 감사드립니다.

### 참 고 문 헌

1. Hosoda Y. Epidemiology. In : James DG, editor, Sarcoidosis and other granulomatous disorders. New York ; Marcel Dekker, Inc. ; 1994, p.729-43
2. Teirstein AS, Lesser M. Worldwide distribution and epidemiology of sarcoidosis. In : Fanburg BL, editor, Sarcoidosis and other granulomatous diseases of the lung. New York ; Marcel Dekker ; 1983, p.101-35
3. Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. What story do prevalence and incidence tell us? Sarcoidosis 1997, 18:581-94.
4. Hosoda Y Epidemiology of sarcoidosis, state of the art. In : Grassi C, Rizzato G, Pozzi E editors. : Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Elsevier Science Publishers BV ; 1988, p.79-290
5. 고일향, 김기홍, 고광열, 주병선, 임한영. Sarcoidosis 1예. 대한 병리학회지 1968, 1:73.
6. 한만청, 하성환, 이명철, 김길원, 주동운, 한용철, 이문호, 김용남. Sarcoidosis 1예 보고 및 문헌고찰. 대한 방사선의학회지, 1974, 10:29.
7. 대한 결핵 및 호흡기학회 학술위원회, 유육종증 전국실태조사. 결핵 및 호흡기질환, 1992, 39:453-73.
8. Elin RJ. Laboratory reference intervals and values. In Cecil textbook of medicine, 20th Ed. Bennett JC and Plum F. editors, Philadelphia ; WB Saunders Co. ; 1996. p.2223-33.
9. Nobechi K. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. Am Rev Respir Dis 1961;84(suppl):148-52
10. Hosoda Y, Kosuda T, Yamamoto M, et al. A cooperative study of sarcoidosis in Asia and Africa : Descriptive epidemiology. Proceedings of the VII th International conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Ann NY Acad Sci 1976;278:347-54
11. Samman Y, Ibrahim M, Wali S. Sarcoidosis in the western region of Saudi Arabia. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999;16:215-18
12. Perng RP, Chen JH, Tsai TT, Hsieh WC. Sarcoidosis among Chinese in Taiwan. J Formos Med Assoc 1997;96:697-99
13. 유우진. 한국의 결핵실태. 결핵 및 호흡기 질환 1999, 46:301-10
14. Rybicki BA, Major M, Popovich Y Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial difference in sarcoidosis incidence : 5-year study in health maintenance organization. Am J Epidemiol 1997;145:234-41.
15. Reich JM, Johansen RE.(HMO) Estimated incidence of clinically identified sarcoidosis in a north-west United states population, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1996, 13:173-77
16. American Thoracic Society. Statement on sarcoidosis. Am. J Respir Crit Care Med 1999;160:736-55.
17. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis.

- 1997;336:1224-34.
18. Yamaguchi M, Hosoda Y, Sasaki R, Aoki K. Epidemiological study on sarcoidosis in Japan. Recent Trends in incidence and prevalence rates and changes in epidemiological features. *Sarcoidosis* 1989;6:138-46
19. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994;11:26-31
20. James DG, Epstein WL. Cutaneous sarcoidosis. In : James DG, editor, *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. New York ; Marcel Dekker, Inc. ;1994, p.311-22.
21. Sietsma K. Sarcoidosis and the diffusing capacity for carbon monoxide. *Sarcoidosis* 1990, 7:12-14
22. Badr AI, Sharma OP. Pulmonary function. In : James DG, editor, *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. New York ; Marcel Dekker, Inc. ;1994, p. 247-66
23. Miller A, Chuang M, Teirstein AS, Siltzbach LE. Pulmonary functions in stage I and II pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976;278: 292-300
24. Sharma OP, Johnson R. Airway obstruction in sarcoidosis : a study of 123 nonsmoking black American patients with sarcoidosis. *Chest* 1988; 94:343-46.
25. Harrison BDW, Shaylor JM, Stokes TC, Wilke AR. Airflow limitation in sarcoidosis A study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991;85:59-64
26. Crystal RG, Roberts WC, Hunninghake GW, Gadek JE, Fulmer GD, Line BR. Pulmonary sarcoidosis : a disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. *Ann Intern Med* 1981;94:73-94.
27. Goldstein RA, Israel HL, Becker KL, Moore CF. The infrequency of hypercalcemia in sarcoidosis. *Am J Med* 1971;51:21-30
28. Costabel U. Biochemistry. In : James DG, editor, *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. New York ; Marcel Dekker, Inc. ;1994, p. 429-83
29. Studdy PR, Bird R, Neville E, James DG. Biochemical findings in sarcoidosis. *J Clin Pathol* 1980;33:528-33
-