



# 특별성 폐 섬유화증: 병인 및 치료의 최신지견

## Idiopathic Pulmonary Fibrosis: New Concept of Pathogenesis and Treatment

어 수 택 | 순천향의대 호흡기내과 | Soo-Taek Uh, MD

Department of Respiratory and Allergy Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine

E-mail : uhstuhst@paran.com

J Korean Med Assoc 2009; 52(1): 22 - 29

### Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is characterized by chronic progressive parenchymal lung fibrosis. Although extensive researches for IPF pathogenesis have been reported for several decades, the precise mechanisms are still unknown and the specific treatments for elimination of fibrosis and prolongation of survival are also still unknown. The role of inflammation as initial insult of lung fibrosis is still debating by controversial results of animal model experiments. The recent proposed mechanism for IPF is a dysregulation of epithelial-mesenchymal interactions which have critical role in tissue repair process and fibrosis. This hypothesis suggests impaired communications between epithelium and mesenchymal cells in terms of abnormal proliferation of mesenchymal cells instead of normal proliferation of epithelium. At recent, epithelial-mesenchymal transition is regarded as an important source of myofibroblast which are major cells producing extracellular matrix. Classical treatment agents including steroid are already known to be ineffective in treatment of IPF, and also, IFN- $\gamma$  one of newly emerging drug, is proved to be ineffective in treatment of IPF. Now new drugs involved in the molecular levels of signal transduction of fibrotic pathway, inhibition of various growth factors (TGF, CTGF, VEGF), and direct inhibition of fibrotic cytokines are under investigated in animal experiments and human clinical studies. Further studies should be focused on the evaluation of precipitating factors, genetic markers, drugs for inhibiting specific molecules responsible for lung fibrosis, and agents for controlling ECM precipitation.

**Keywords:** Idiopathic pulmonary fibrosis; Pathogenesis; Treatment

핵심 용어: 특발성 폐 섬유화증; 병인; 치료

\* 본 연구는 보건복지부 연구과제(01-PJ10-PG6-01GN14-0003)의 기금으로 이루어진 것임.

### 서 론

대부분의 장기는 조직 손상 후 염증과 치유 과정을 거치게 되는데, 만약 손상이 작은 경우는 정상 구조와 기능을 유지하지만 계속적인 손상이 있으면 치유 과정에서 조

직이 섬유화를 밟게 된다. 이 섬유화 과정은 콜라겐, fibronectin 등의 세포외 기질(extracellular matrix, ECM)이 조직에 축적되어 정상 구조를 파괴하여 기능의 장애를 가져온다. 폐에서 대표적으로 섬유화를 일으키는 질병이 특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)이다. 불

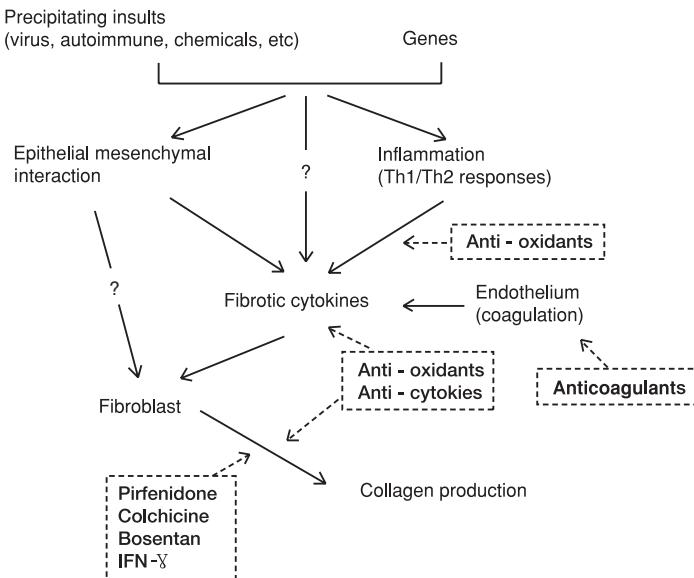


Figure 1. Schematic pathway of lung fibrosis and therapeutic agents (dotted line).

행히도 현재까지 이 질병의 병인은 정확히 알려져 있지 않고 있고 따라서 치료 방법도 확립된 바 없다. 여기서는 최근에 연구된 병인을 알아보고 치료 방법도 알아보고자 한다.

## 병인

### 1. IPF의 원인

IPF의 원인(방아쇠 인자)은 지속적으로 상피세포 혹은 대상세포를 지속적으로 자극하여 손상을 가하고 손상 부위의 치유 과정의 이상으로 섬유화가 유발되지만, 지속적으로 자극을 주는 인자에 대해서는 밝혀져 있지 않다. 그 중 바이러스(1, 2), 흡연(3), 위식도 역류(4, 5) 등이 위험인자로 알려져 있지만 불확실하다. 병인에 관한 유전적 연구가 많이 이루어져 왔지만(6), 지금까지는 유전적 요인이 폐섬유화를 일으키는 원인 효과보다는 질병에 영향을 미치는 효과가 더 큰 것으로 알려져 있다.

### 2. 활성화의 과정

Figure 1에서와 같이 어떤 원인이든 Th1/Th2 반응, coagulation cascades 등이 활성화되면, 이들에 의해서 섬

유화성 시토카인 등이 분비된다. 활성화된 시토카인은 섬유아세포를 자극하여 ECM을 증가시켜 폐 섬유화가 일어난다. 물론 이 과정에서 폐의 염증을 동반하게 되고 이로 인하여 폐의 섬유화를 일으킬 수 있지만, 최근에는 폐의 염증과 관계없이 직접적으로 폐 섬유화를 일으킬 수 있다는 의견이 더 많다.

#### ① 염증과 폐 섬유화의 관계

##### 1) 염증과 섬유화의 유관성

UIP를 보이는 폐 조직의 26%에서 NSIP (nonspecific interstitial pneumonia)을 동반하고 있으며 NSIP 환자의 연령이 UIP 환자의 연령보다 낮은 점(7), UIP 환자의 폐 조직에서 염증이 주로 콜라겐이 침착되는 부위 혹은 honey-comb 부위에 관찰되는 점(8)이 염증과 섬유화와 관계있다는 것을 시사하는 소견이다.

실험적으로는 염증성 시토카인인 IL-1 $\beta$ 를 백서에서 과다하게 발현시키면 폐 섬유화가 심하게 나타나며(9), 섬유화가 잘 유발되는 백서에서 폐의 염증과 관계있는 cathepsin C와 TIMP-3가 현저히 발현되는 것(10)으로 보아 폐의 염증이 폐 섬유화와 관계있다는 것을 시사하는 소견이라고 하겠다.

##### 2) 염증과 섬유화의 무관성

염증 세포가 없는(blood-free) 환경에서 상피 세포를 고농도의 산소로 손상을 주게되면, 상피세포의 회복이 없는 부위에서 섬유아세포의 증식이 있고 콜라겐 합성이 증가된다(11). 이 소견은 폐 염증 없이도 심한 상피 세포의 손상만으로 폐 섬유화가 일어날 수 있음을 시사한다. 또 다른 실험으로 IL-10 (항염증성 cytokine으로 알려져 있음) 결핍 백서에 silica를 주입 시 폐의 염증성 반응은 정상 쥐에 비해 증가되어 있지만, 폐의 섬유화성 변화는 정상 쥐에 비해 감소되어 있었다(12). 백서의 폐에 활성화된 TGF- $\beta$ 1을 유전자 전이(gene transfer) 방법으로 증가시키면 ECM 단백질인 collagen, fibronectin, elastin이 증가되어 폐 염증없이 폐

섬유화가 유발됨을 확인하였다(13).

위의 내용을 뒷바침하는 최근의 가설은 epithelial-mesenchymal interaction(상피-중간엽 세포 상호관계)의 비정상적인 신호전달 체계로 인하여 상처 치유 과정에서 병리적인 폐 섬유화가 일어난다는 것이다. 간단히 살펴보면 다음과 같다.

폐의 성장 과정에서 상피세포와 중간엽세포는 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있고, 그리고 폐의 손상 후에 회복되는 과정이 태아의 폐 성장 과정과 유사하다는 보고가 있다(14). 이 과정에서는 상피세포의 증식, 이동, 분화가 중간엽세포의 모집(recruitment), 증식, ECM 개형, 섬유아세포의 apoptosis와 유기적으로 작용한다(15). 만약 이 과정이 유기적으로 작용하지 않거나 조절이 안 되는 경우는 근섬유아세포의 침착으로 인하여 폐의 섬유화가 나타날 수 있을 것이다. 물론 그 기전은 정확히 알려져 있지 않지만, 여러 연구에 의하면 두 세포를 연결하는 것은 시토카인 등의 soluble factors로 알려져 있으며, ECM도 함께 관계한다는 것이다.

먼저 상피세포가 손상을 입으면, 상피세포의 apoptosis가 증가하고, 이동이 제한되며 분화의 조절이 되지 않고, 증식이 억제되어 이로 인하여 soluble factors (TGF, HGF, KGF, angiotensin II, ROS 등)이 분비된다. 분비된 soluble factors는 ECM과 함께 중간엽세포에의 apoptosis를 억제하고 근섬유아세포의 분화 증가, ECM 침착에 관계하여 폐 섬유화를 유발하거나 혹은 상피세포를 다시 자극하게 된다(16).

Fibroblastic foci는 폐포 상피세포 밑의 간질에 위치하는 섬유아세포/근섬유아세포의 집합체로 폐 섬유화 과정에서 주요한 위치를 차지하는 것으로 알려져 있으며, 상피세포가 손상된 부위에서 발견된다(17). 이 소견 만으로도 UIP에서 폐 섬유화 과정에 상피세포의 손상이 중요함으로 시사하는 소견이라고 하겠다.

이상의 소견을 종합하면 폐의 염증이 폐 섬유화를 직접적으로 일으킨다고는 할 수 없으며 다만 먼저 폐의 염증이 진행되고 이어 정상 조직으로 치유되는 과정에서 IPF 환자와 정상 인간의 차이에 의해 폐 섬유화가 일어남을 의미한다.

## (2) Th1/Th2 반응

섬유화의 또 다른 주요한 기전 중 하나는 T helper type1 (Th1)과 Th2 시토카인 반응의 부조화에 의한 것으로 알려져 있다. Th1 시토카인 반응은 세포 매개성 면역에 관계하는 것으로 알려져 있으며 조직 회복에 관한 한 손상 부위를 정상적으로 회복시켜준다. 이에 반해 Th2 시토카인 반응은 주로 섬유아세포의 활성화와 증식을 통해서 ECM의 침착 및 섬유화를 유발한다(18). UIP 환자의 기관지폐포세척액 내의 IL-4, IL-5, MCP-1이 증가되어 있는 점(19), IPF 환자의 폐조직에서 다른 간질성 폐질환 환자의 폐조직보다 IL-4와 IL-13의 수용체 표현이 더 증가되어 있는 점(20), IPF 환자의 섬유아세포에서 Th2 시토카인 수용체가 더 많이 표현되는 점(21)으로 보아 UIP에서는 Th1 반응의 감소와 Th2 반응이 증가되어 있음을 알 수 있다.

동물 실험에서 bleomycin을 이용한 폐 섬유화 모델에서 IFN- $\gamma$ 를 투여하면 TGF- $\beta$ 와 procollagen의 m-RNA를 감소시켜 폐 섬유화를 막을 수 있다는 것(22)과 공피증이 잘 일어나는 백서에 IL-4 항체를 투여하였을 때 피부의 섬유화를 막을 수 있는 것(23)으로 보아 폐 섬유화에 Th2 시토카인 반응의 증가가 폐 섬유화에 관계함을 알 수 있다.

## (3) 혈관 손상(Vascular injury, 응고 반응)

IPF 환자에서 d-dimer이 증가되고, IPF 환자의 폐 조직에서 미세한 혈관 손상이 폐섬유화를 유발할 수 있다는 가능성을 시사하였다(24). 또한 IPF 환자의 폐 조직에서 혈관 상피세포에 항체의 침착이 관찰되고 아울러 내피세포의 괴사가 관찰되었다(25). 폐 손상은 혈관 확장을 일으키고 이는 간질과 폐포 강내로 혈장이 들어가고 이어 응고 폭포(coagulation cascade)의 활성화와 fibrin의 침착이 나타난다. 섬유아세포는 fibrin matrix 부위로 이동하여 ECM을 생성하게 되는데, MMP가 활성화되면 ECM의 분해가 일어나며 fibrin이 없어지고 정상적인 폐포 강을 유지하게 된다. 활성화된 MMP-9는 상피세포의 이동을 촉진시켜 손상된 부위를 정상적으로 유지시키기 위한 것이다. 반면에 fibrin이 지속되고 plasmin이 부적절하게 조절되면 섬유화가 나타나게 된다. 근본적으로 전구응고제(procoagulant, tissue factor), 섬유소용해 능력(fibrinolytic system), 항-

**Table 1.** Ongoing clinical trials in therapeutic agents for IPF (www.Clinicaltrials.gov)

Trial	Phase	Patient numbers	Design	Endpoints
Antibody for MCP-1	II	120	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Efficacy
Pirfenidone	III	750	Open label, uncontrolled	Adverse events or death
Ambrisentan (ARTEMIS)	III	600	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Death or disease progression
Bosentan (BUILD3)	III	600	Open-label	Long term safety and tolerability
PDL, AZA, NAC* (PANTHER)	III	390	Randomized, double-blind, placebo-controlled	PDL+AZA+NAC, NAC alone, placebo Change of FVC
Pirfenidone	II	90	Open label, uncontrolled	Adverse events
Sildenafil (STEP-IPF)	III	170	Randomized, double-blind, placebo-controlled	6-min walk distance
Sildenafil	IV	50	Randomized, double-blind, placebo-controlled	6-min walk distance
Pirfenidone	III	400	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Change of FVC
Bosentan	IV	50	Randomized, open-label	6-min walk distance
Angiokinase inhibitor	II	400	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Change of FVC
Zileuton	II	140	Randomized, open-label	LTB4 in BAL fluid

\* PDL: prednisone, AZA: azathioprine, NAC: N-acetyl cysteine

**Table 2.** Completed clinical trials in therapeutic agents for IPF (www.Clinicaltrials.gov)

Trial	Phase	Patient numbers	Primary endpoints	Results
Thaliomide	II	19		Safety, feasibility and efficacy, Not reported
Imatinib mesylate	II/III	120		Progression (FVC change), Not reported
NAC* (INFIGENIA)	III	184		VC and DLCO Favor results
Bosentan (BUILD-1)	II/III	158		6-min walk distance, No significant effect
Etanercept	II	88		Safety and efficacy, No significant effect
Aerosol IFN	I/II	5		Safety and efficacy, Not reported

\* PDL: prednisone, AZA: azathioprine, NAC: N-acetyl cysteine

섬유소용해 능력(anti-fibrinolytic system)의 활동성 여부에 따라 섬유화 여부가 결정된다. IPF 환자에서는 항-섬유소용해 능력이 증가되고 전구응고제 능력이 증가되어 있어 fibrin matrix의 제거가 늦어지고 결국 섬유아세포의 이동, ECM의 증가와 함께 섬유화가 증가된다(26).

## 치료

IPF의 치료는 불행히도 페이식 이외에는 생존율을 증가시킬 수 있는 치료 방법이 알려져 있지 않다. 그리고 새로이 진단된 IPF 환자의 치료 시작 시기, 효과적인 약제의 종류,

치료 기간, 치료 효과를 판정할 수 있는 검사 방법도 명확히 알려져 있지 않다. 최근에는 병인을 근간으로 한 IFN- $\gamma$ 와 같은 약제가 개발되고 임상 시험 중에 있지만 뚜렷하게 효과적이라고 보고된 약물은 없다. 현재까지 추천되는 것은 2000년도의 ATS/ERS 지침에 의한 prednisone과 azathioprine 혹은 cyclophosphamide의 병합 치료이지만 (27), 이 또한 근간이 되는 것이 1990년도의 연구에 의한 것이다. 당시에는 비특이적 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)과 IPF 환자 모두 연구에 포함되어 있었으므로, NSIP 환자 때문에 일부 환자는 약물치료에 반응을 하는 것으로 평가하여 치료를 권하게 되었다. 그

럼에도 불구하고 최근에도 이 약제를 처방하는 이유가 IPF 환자의 예후가 나쁘며, 현재까지 뚜렷하게 효과가 있는 약제가 보고된 바 없기 때문이다. 여기에서는 통상적인 치료와 최근 연구되고 있는 약제로 나누어서 기술한다. 최근 연구되고 있는 약제와 임상 연구가 끝난 연구는 각각 Table 1, 2와 같다([www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov)).

## 1. 통상적인 치료

Prednisone은 첫 4주간은 0.5mg/Kg, 이어 8주간은 0.25mg/Kg 그리고 0.125mg/Kg로 감량하여 사용하고 azathioprine 혹은 cyclophosphamide는 먼저 50mg을 사용하며, 1~2주 간격으로 25mg씩 증량하고 최종 2mg/Kg가 되게 하며 하루 150mg은 넘지 않게 한다(27). 치료 기간은 최소 6개월이며 만약 치료 반응이 없으면 중단해야 하며 반응이 있는 경우는 지속적으로 투여해야 한다. 치료에 대한 반응 평가는 3~6개월 후에 시행하며, 다음 중 2가지 이상이 있으면 치료에 대한 반응이 있는 것으로 판단한다. 즉, 첫째, 호흡곤란과 기침을 비롯한 증상의 개선, 둘째, 방사선 소견에서 폐 실질 이상의 개선, 셋째, 생리학적인 지표 중 두 가지 이상 개선(TLC 혹은 VC 가 최소 200mL 이상 개선, DLco가 15% 이상 개선, 산소 분압의 개선 중 두 가지 이상)이다.

## 2. 최근 연구되고 있는 치료

### (1) 항섬유화 치료(Anti-fibrotic therapy): interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )

IFN- $\gamma$ 는 대표적인 TH1 사이토카인으로 동물모델에서 폐 섬유아세포의 단백질 생성 및 증식을 억제하는 것으로 알려져 있고, 폐 섬유화에 중요한 TGF- $\beta$ 의 생산을 억제하는 것이 증명되었다. 이를 토대로 IFN- $\gamma$ 를 IPF 환자의 치료에 이용하였다.

1999년도에 Ziesche 등이 18명의 IPF 환자를 대상으로 한 예비연구에서 IFN- $\gamma$ 가 생존율과 병의 진행에 효과적이라고 보고하였지만(28), 예비연구이기 때문에 그 효과에 대해서는 확인할 수 없었다. 2004년도 Rhaghu 등이 330명의 환자를 대상으로 IFN- $\gamma$  200  $\mu$ g 피하주사군과 대조군을 비교한 결과 두 군사이에 생존율과 병의 진행에는 차이가 없

는 것을 관찰하였다. 그러나 FVC가 중앙값보다 컸던 IPF 환자에서는 IFN- $\gamma$ 를 사용한 군의 사망률이 4%였고, 대조군의 사망률은 12%로 유의한 차이를 보였다(29). 2006년도 Antoniou의 연구에서는 경증 및 중등증의 50명의 IPF 환자에서 IFN- $\gamma$ 와 colchicine을 24개월 치료하여 비교한 결과 예후와 삶의 질이 IFN- $\gamma$  사용한 군에서 더 좋았음을 보고하였다(30).

위의 두 연구를 바탕으로 FVC가 예측치의 55%이상인 800명의 환자를 대상으로 IFN- $\gamma$ 의 유효성과 안정성에 대한 대단위 연구가 미국과 유럽에서 시작되었으며(INSPIRE 연구), 2008년도에 결과를 발표할 예정이었다. 하지만 중간 분석결과 유효성이 없는 것으로 밝혀져 2007년도에 연구는 중단되었으며([www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov)), 이 결과는 IFN- $\gamma$ 가 IPF 환자의 치료에 유효성이 없다는 것을 시사한다.

### 1) Pirfenidone (PFD)

PFD은 TGF- $\beta$ 에 의한 섬유아세포의 분화 및 콜라겐 합성을 억제시킬 수 있으며, 이는 bleomycin에 의한 폐 섬유화 동물모델에서 증명되었다(31). 실지 임상에서도 1999년도 이후로 PFD의 합병증 및 폐기능 개선 효과에 관해서 보고가 있어 왔다. 2005년도 Azuma 등의 연구에서 PFD를 사용한 73명은 위약군 36 명에 비해 VC이 개선되었고, 위약군에서 관찰된 14%의 급성악화는 한 예도 관찰되지 않았다(32). 최근 2008년도 미국 흉부학회에서 Ogura 등의 보고에 의하면 보고에 의하면 IPF 환자 267명을 대상으로 PFD 를 투여하여 대조군에 비해 VC가 현저히 개선되고 악화 전까지의 시간(progression-free survival)도 개선되었다. 하지만 아직은 PFD의 효과에 관해서는 단정지울 수 없으며 현재까지도 제III상의 연구가 Table 1에서와 같이 진행 중에 있으므로 그 결과를 기다려야 할 것이다.

### 2) Bosentan

Endothelin-1은 섬유아세포에서 콜라겐 합성의 증가와 증식을 일으키는 단백질이며(33), bosentan은 endothelin-1 수용체 대항제(antagonist)이다. Bosentan의 항섬유화 기전을 이용한 158 명의 IPF 환자 대상 연구에서 일차 목표인 6분 보행검사에 영향을 미치지 못하여 효과가 의문시 되고(BUILD-1)(34), 또한 현재까지 효과를 단정지을

수 있는 보고도 없다. Bosentan을 이용한 연구가 현재 진행 중에 있으므로 결과를 주시할 필요가 있다.

### (2) 항산화제(N-acetyl cysteine, NAC)

NAC은 산소유리기 억제와 glutathione의 전구물질인 cysteine을 제공함으로써 항산화 작용을 한다는 것은 잘 알려져 있다. 경구용 NAC을 18명의 IPF 환자에게 사용하여 폐기능의 개선 및 기관지 내의 glutathione 농도의 증가를 관찰하였으며, 이 연구는 NAC이 IPF의 치료에 이용될 수 있음을 의미하였다.

최근 INFIGENIA 연구에서는 182명의 IPF 환자에게 고용량의 NAC (600mg), prednisone, azathioprine을 동시에 사용하여 12개월 후의 폐기능(VC, DLCO) 변화를 관찰하였다. 대조군에 비하여 VC는 9%, DLCO는 24% 감소율을 억제시킴을 관찰하여 NAC이 폐기능의 악화를 막을 수 있음을 시사하는 연구이다(35). 그러나 NAC이 직접적으로 폐기능의 개선에 도움을 주었는지 혹은 steroid와 azathioprine에 의한 독성을 감소시켜 호전되었는지는 현재까지는 밝혀져 있지 않다. Table 1에서와 같이 현재 NAC의 단독 혹은 steroid, azathioprine 복합으로 사용하여 효과가 있는지는 III상의 연구가 이루어지고 있다.

### (3) 항응고제

폐의 염증과 혈관손상이 IPF의 병인에 관계한다는 가설 하에 56명의 일본인 IPF 환자들을 대상으로 한 연구에서 coumadin이 투여하여 IPF 환자의 생존율을 개선시켰다고 보고하였다(36). 하지만 대상 환자중 수술적 조직 검사를 시행한 사람이 9명 밖에 되지 않고, 이후에 항응고제를 이용한 보고가 없어 항응고제의 효과는 단정할 수 없다. 따라서 항응고제도 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다.

### (4) 시토카인 혹은 growth factor 관련 제제

Etanercept는 soluble TNF-receptor로 TNF- $\alpha$ 의 길항제로 작용하며, TNF- $\alpha$ 는 pro-inflammatory cytokines으로 혈관세포에서 콜라겐 합성을 감소시키며 또한 IPF 환자에서 증가되어 있는 것이 보고되었다. 이를 이용하여 88명의 IPF 환자에게 투여하였으며 48주 후의 FVC, DLCO, (A-a) DO<sub>2</sub>는 대조군과 비교하여 차이가 없었으나 병의 진행은 막을 수 있다고 보고하고 있다(37). 따라서 이 약제에

대한 연구도 더 이루어져야 할 것이다.

Imatinib Mesylate (tyrosine kinase inhibitor), angio-kinase inhibitor (BIBF-1120), thalidomide 등이 효과에 관해서 현재 임상연구 중이거나 혹은 발표준비 중에 있다. 이외에도 TGF- $\beta$ 중화 항체, connective tissue growth factor (CTGF) 길항항체, tetrathiomolybdate (copper chelating agent), IL-13 억제제는 현재 제I상의 연구가 진행 중에 있거나 혹은 발표예정이다([www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov)). 이런 약물들의 부작용이 없는 경우 그 효과에 관해서는 더 연구가 진행될 것이다.

## 결 론

수 많은 연구에도 불구하고 현재까지는 IPF의 병인과 치료에 대해서는 정확하게 알려져 있지 않다. 추후 필요한 연구는 섬유화를 일으키는 초기의 원인 인자를 규명하며 IPF와 관련된 유전자의 검색, TGF- $\beta$ 신호전달체계를 억제할 수 있는 물질의 개발, ECM의 침착 및 remodeling을 조절 할 수 있는 물질에 대한 연구가 필요할 것이다.

## 참고문헌

1. Lok SS, Haider Y, Howell D, Stewart JP, Hasleton PS, Egan JJ. Murine gammaherpes virus as a cofactor in the development of pulmonary fibrosis in bleomycin resistant mice. Eur Respir J 2002; 20: 1228-1232.
2. Zarno A, Poletti V, Reghellin D, Montagna L, Pedron S, Piccoli P, Chilosi M. HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2005; 22: 123-128.
3. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 242-248.
4. 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: 810-816.
5. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. Chest 2006; 129: 794-800.
6. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Sli-fer SH, Burch LH, Wahidi MM, Phillips JA, 3rd, Sporn TA,

- McAdams HP, Schwarz MI, Schwartz DA. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1146-1152.
7. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Flint A, Lynch JP, Martinez FJ. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1722-1727.
  8. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
  9. Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, Pitossi F, Gauldie J. Transient expression of IL-1beta induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2001; 107: 1529-1536.
  10. Pottier N, Chupin C, Defamie V, Cardinaud B, Sutherland R, Rios G, Gauthier F, Wolters PJ, Berthiaume Y, Barbry P, Mari B. Relationships between early inflammatory response to bleomycin and sensitivity to lung fibrosis: a role for dipeptidyl-peptidase I and tissue inhibitor of meta-Illoproteinase-3? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1098-1107.
  11. Adamson IY, Young L, Bowden DH. Relationship of alveolar epithelial injury and repair to the induction of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1988; 130: 377-383.
  12. Haux F, Louahed J, Hudspith B, Meredith C, Delos M, Renaud JC, Lison D. Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18: 51-59.
  13. Sime PJ, Xing Z, Graham FL, Csaky KG, Gauldie J. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor-beta1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung. *J Clin Invest* 1997; 100: 768-776.
  14. Warburton D, Tefft D, Mailleux A, Bellusci S, Thiery JP, Zhao J, Buckley S, Shi W, Driscoll B. Do lung remodeling, repair, and regeneration recapitulate respiratory ontogeny? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(S): 59-62.
  15. Desmouliere A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen* 2005; 13: 7-12.
  16. Horowitz JC, Thannickal VJ. Epithelial-mesenchymal interactions in pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 600-612.
  17. Kuhn C, McDonald JA. The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *Am J Pathol* 1991; 138: 1257-1265.
  18. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 583-594.
  19. Suga M, Iyonaga K, Ichiyasu H, Saita N, Yamasaki H, Ando M. Clinical significance of MCP-1 levels in BALF and serum in patients with interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 1999; 14: 376-382.
  20. Jakubzick C, Choi ES, Kunkel SL, Evanoff H, Martinez FJ, Puri RK, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, Travis WD, Hogaboam CM. Augmented pulmonary IL-4 and IL-13 receptor subunit expression in idiopathic interstitial pneumonia. *J Clin Pathol* 2004; 57: 477-486.
  21. Jakubzick C, Choi ES, Carpenter KJ, Kunkel SL, Evanoff H, Martinez FJ, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Joshi BH, Puri RK, Hogaboam CM. Human pulmonary fibroblasts exhibit altered interleukin-4 and interleukin-13 receptor subunit expression in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Pathol* 2004; 164: 1989-2001.
  22. 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.
  23. Ong C, Wong C, Roberts CR, Teh HS, Jirik FR. Anti-IL-4 treatment prevents dermal collagen deposition in the tight-skin mouse model of scleroderma. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2619-2629.
  24. Magro CM, Allen J, Liff D, Pope-Haman A, Waldman WJ, Moh P, Rothrauff S, ERoss PJ. The role of microvascular injury in the evolution of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 556-567.
  25. Magro CM, Waldman WJ, Knight DA, Allen JN, Nadasdy T, Frambach GE, Ross P, Marsh CB. Idiopathic pulmonary fibrosis related to endothelial injury and antiendothelial cell antibodies. *Hum Immunol* 2006; 67: 284-297.
  26. Kotani I, Sato A, Hayakawa H, Urano T, Takada Y, Takada A. Increased procoagulant and antifibrinolytic activities in the lungs with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thromb Res* 1995; 77: 493-504.
  27. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
  28. 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: 1264-1269.
  29. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE, Jr. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125-133.
  30. Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, Malagari K, Latsi P, Rapti A, Tzanakis N, Trigidou R, Polychronopoulos V, Bouros D. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and

- colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2006; 28: 496-504.
31. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289: 211-218.
  32. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1040-1047.
  33. Saleh D, Furukawa K, Tsao MS, Maghazachi A, Corrin B, Yanagisawa M, Barnes PJ, Giard A. Elevated expression of endothelin-1 and endothelin-converting enzyme-1 in idiopathic pulmonary fibrosis: possible involvement of proinflammatory cytokines. Am J Respir Cell Mol Biol 1997; 16: 187-193.
  34. King TE, Jr., Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, Stahler G, Leconte I, Roux S, Raghu G. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 75-81.
  35. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, Nicholson AG, Verbeken EK, Verschakelen J, Flower CD, Capron F, Petruzzelli S, De Vuyst P, van den Bosch JM, Rodriguez-Becerra E, Corvasce G, Lankhorst I, Sardina M, Montanari M. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2005; 353: 2229-2242.
  36. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, Sasaki H. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2005; 128: 1475-1482.
  37. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, Thomeer M, Utz JP, Khandker RK, McDermott L, Fatehnejad S. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 948-955.



### Peer Reviewers Commentary

진단 후 중간 생존율이 2~3년으로 아주 예후가 나쁜 질병으로 현재 우리나라 뿐 아니라 전세계적으로 그 빈도가 증가되고 있지만, 아직까지는 효과적인 치료법도 없어 의학적으로 많은 관심과 주의를 받고 있는 특발성 간질성 폐렴의 병인 및 현재까지 사용되었던 치료 방법, 또 현재 진행되고 있는 치료 시도에 대해 자세히 알기 쉽게 정리되어 있다. 한 가지 아쉬운 것은 2000년도 ATS statement에서 권유한 부신피질홀몬제와 면역억제제를 병합하는 통상적인 치료는 그 이후 많은 경험에 의해 부작용만 많고 거의 효과가 없다고 알려져서 특별한 경우(급성악화 등) 외에는 거의 사용되지 않는다는 것을 언급하면 더 좋았을 것으로 생각되고, IFN- $\gamma$ 도 유효성이 없다고 기술은 하였으나 대규모 대조군 연구 결과 (INSPIRE Trial) 효과가 없는 것으로 판정되어 더 이상 사용할 필요가 없다는 것을 확실히 기술하는 것이 더 좋았을 것으로 생각된다.

[정리: 편집위원회]