

UIP 환자에서 측정된 Fibroblastic Foci량이 예후에 미치는 영향

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 흉부외과학교실

박성우, 이영목, 이준혁, 김기업, 김도진,
어수택, 김용훈, 박춘식, 김현조, 염 옥

= Abstract =

The Prognostic Value of Fibroblastic Foci Quantity in Patients with Usual Interstitial Pneumonia

Sung Woo Park, M.D., Young Mok Lee, M.D., June Hyeuk Lee, M.D.,
Ki Up Kim, M.D., Do Jin Kim, M.D.¹, Soo-Taek Uh, M.D., Yong Hoon Kim, M.D.²,
Choon Sik Park, M.D.¹, Hyun Jo Kim, M.D.* , Wook Youm, M.D.*

*Department of Internal Medicine and Thoracic Surgery**

Collage of Medicine, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University, Bucheon¹, Cheonahn², Korea

Background : Usual interstitial pneumonia (UIP) is a progressive fibrous lung disease with occasional fatal outcomes. However, the extent and rate of progression varies markedly from one patient to another. As a result, it is difficult to determine the time of the initial treatment and assess the disease activity and course. Fibroblast foci (FF) is well known to synthesize collagen actively by their myofibroblasts component. However, the prognostic value of the FF have not been evaluated in patients with UIP. Therefore this study was undertaken to determine how the number of fibroblastic foci can reflect the disease activity and progression.

Methods : Twenty patients with UIP(M : F=13 : 7), who were diagnosed by a surgical lung biopsy. The number of fibroblastic foci was analyzed in terms of its correlation with the clinical manifestations, pulmonary function test, arterial blood gas analysis, and a bronchoalveolar lavage(BAL).

Address for correspondence :

Soo-Taek Uh, M.D.

Department of Internal Medicine, Collage of Medicine, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea
657-58, Hannam-dong, Yong san-ku, Seoul 140-743, Korea

Phone : 02-709-9195 Fax : 02-709-9554 E-mail : uhs@hosp.sch.ac.kr

Results : The number of fibroblastic foci did not correlate with the various lung function tests and the other clinical parameters. Interestingly, the percentage of neutrophils in the bronchoalveolar lavage fluid did correlate with the quantity of the normalized Vv of FF($r=0.60, p<0.05$). The patients were divided into 2 groups, group I and II, arbitrarily, according to the value of the normalized Vv. The clinical parameters and the PFT results were not different between the two groups. In particular, the survival rate between the two groups according to the Kaplan-Meier analysis were not different.

Conclusion : A large number of FF does not imply a bad prognosis in patients with UIP. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 51 : 540-549)

Key words : UIP, Fibroblastic foci, Prognosis, Activity

서 론

특발성 폐섬유화증은 간질성 폐질환의 일종으로서 조직학적으로 UIP(usual interstitial pneumonia), DIP(desquamative interstitial pneumonia), AIP(acute interstitial pneumonia), NSIP(nonspecific interstitial pneumonia)로 나눌 수 있다. 이들 중 UIP가 가장 많으며 전체 IPF중 약 60% 이상을 차지한다¹. UIP의 예후는 대체로 나빠서 Schwartz 등²에 의하면 진단 후 5년 생존률이 50%로 되어 있다. 이는 다른 종류의 간질성 폐질환과는 달리 진행성이며 치료에 대한 반응도 낮으므로 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. 또한 진단시기가 늦어져서 폐 섬유화가 이미 많이 진행된 경우엔 치료에 대한 반응 및 예후가 나쁠 수 밖에 없을 것으로 여겨지며 개인마다 질환의 진행 속도 및 범위가 다르다는 점도 적절한 치료를 어렵게 하는 요소로 여겨지고 있다. 따라서 질환의 활성화 상태 및 예후를 판단할 수 있는 지표를 찾아내는 것이 적절한 시기에서의 진단 및 치료를 위해 필요할 것으로 사료된다. 현재까지 알려진 지표로는 환자의 증상, 폐기능 검사, 동맥혈 가스검사, 방사선학적 검사, 조직학적인 검사 등이 있다.

UIP의 조직학적인 특징은 폐간질의 염증 및 섬유화가 불균등하게 흩어져서, 정상 폐 조직과 함께 보이며, 주로 폐의 가장자리 및 늑막근처에 주로 생기며 벌집모양의 변화도 볼 수 있다³. 섬유화 된 부위는 대

부분이 근섬유모세포가 없는 두꺼운 콜라겐 섬유로 되어 있으며, 일부는 myxoid stroma내에 활발히 증식하는 근섬유모세포가 뭉쳐진 fibroblastic foci로 이루어진다^{3,4}. Fibroblastic foci는 주로 폐 손상 직후에 볼 수 있으며, foci 내부의 근섬유모세포에서 활발한 콜라겐의 합성이 이루어 지는 것으로 전자현미경 및 면역조직화학적 검사에서 밝혀져 있다^{5,6}. 따라서 fibroblastic foci의 증식은 폐 조직의 섬유화가 진행중임을 의미하나, 이것이 UIP의 악화의 예후 인자로서 의미가 있는가는 확실하게 밝혀지지 않는 상태이다. 최근에 King 등⁷의 연구에 의하면 fibroblastic foci의 양이 환자의 사망률에 비례하므로 IPF 환자에서 예후 인자로 도움이 된다는 보고가 있으나, 국내에서는 아직 이에 대한 연구가 없는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 UIP환자에서 fibroblastic foci의 증식 정도와 질병의 활동성 및 예후와의 상관 관계를 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

개흉 또는 흉강경을 통한 수술적 폐생검검사로 UIP로 확진된 20명의 환자를 대상으로 하였다. IPF의 진단은 ATS/ERS/ACCP의 진단 기준⁸, 즉, 개흉 조직으로 얻은 병리 조직 소견상 UIP의 소견을 보이고,

Table 1. Clinical findings in subjects with UIP.

Age	63.8 ± 7.10
Sex(M : F)	7 : 13
Smoking(smoker : nonsmoker)	11 : 9
Duration of symptom	15.50 ± 18.05 month(1-63month)
Pulmonary function test(% predicted)	
FVC	66.6 ± 16.2
FEV ₁	73.6 ± 12.9
TLC	85.4 ± 33.3
DLCO%	48.8 ± 12.5
DLCO/VA	83.0 ± 24.5
AaDO ₂ (mmHg)	24.9 ± 11.6
PaO ₂ (mmHg)	74.1 ± 13.9
Bronchoalveolar lavage (BAL)	
Total cell count(×10 ⁵ /ml)	29.6 ± 18.8
Lymphocyte(%)	8.7 ± 8.9
Neutrophil(%)	21.7 ± 26.8
Eosinophil(%)	2.9 ± 4.5
CD4(%)	7.9 ± 7.8
CD8(%)	9.8 ± 7.9
CD4/ CD8 ratio	0.8 ± 0.9

Data expressed as mean ± standard deviation

폐 섬유화를 일으킬 수 있는 환경적 요인, 교원성 혈관 질환, 약물 요법이 없고, 폐 기능 검사상 제한성 폐질환 소견과 저산소증을 보이는 경우로 하였다. 환자들은 조직검사 전에 폐기능검사, 기관지 폐포 세척술, 혈액검사 등을 시행하였다. 이들의 임상적 특징은 다음과 같다(Table 1).

2. 방 법

1) 임상 증상

각 환자의 호흡곤란, 기침, 객담, 흉통 등에 대하여 조사하였고, 신체검사상 폐하부의 라음(rale), 천명음, 끈봉지의 여부를 조사하였다.

2) 폐기능 검사와 동맥혈가스분석

폐기능 검사는 미국 Sensor Medic사의 폐기능검시기 6200기종을 이용하여 노력성 폐활량(forced vital capacity, 이하 FVC)와 1초간 최대호기량(forced expiratory volume at 1 sec, 이하 FEV₁), 전폐용량(total lung capacity, 이하 TLC)을 측정하였고, 폐확산능(diffusing capacity, 이하 DLco)을 측정하였다. 동맥혈가스분석은 동맥혈 산소분압(PaO₂)과 폐포동맥혈간 산소분압차이(AaDO₂)를 측정하여 비교하였다.

3) 기관지폐포 세척액 검사

기관지폐포 세척술은 어 등⁹⁾의 방법을 이용하였으며,

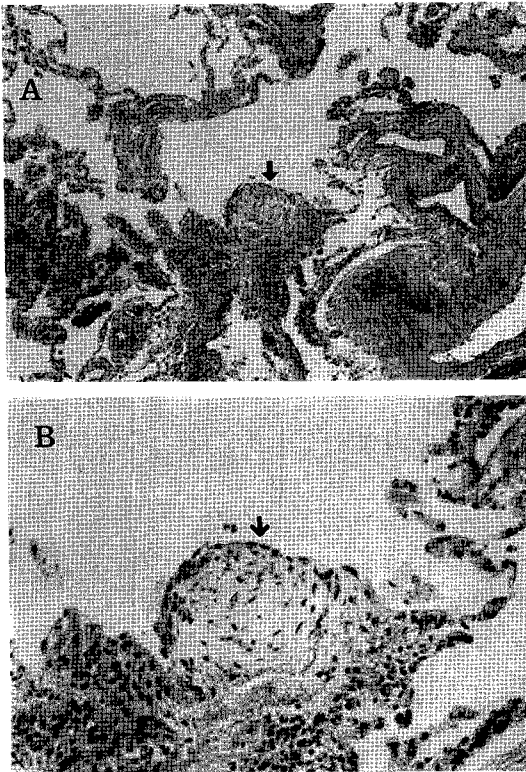


Fig. 1. Histologic finding of fibroblastic foci (arrow) in UIP subjects. A : (H&E, $\times 150$), B : (H&E, $\times 300$).

개흉 조직 검사 3일과 2일 전에 각각 시행하였다. 간략히 기술하면 우중엽에서 총 200 mL의 생리 식염수를 4회에 나누어 주입한 후 50 mmHg이하의 음압으로 회수하였다. 회수된 세척액은 두 장의 멸균된 거즈에 거르고, 500g 에서 5분간 원심 분리하고 phosphate buffered salts(PBS) 액으로 세척하고 다시 500g 에서 5 분간 원심 분리하였다. 회수된 세포의 감별 세포 분석은 500개의 세포를 이용하였다.

4) fibroblastic foci 양의 측정

UIP 환자로부터 얻은 폐 조직에서 fibroblast foci의 양적 분석(quantitative morphologic analysis)을 시행하였다^{10,11}. 간략히 기술하면, fibroblast foci의 volume density(Vv of fibroblast foci)를 구하기 위

하여 먼저 300배의 영상을 videoscropy로 잡고, 이 영상에 125점이 있는 격자를 겹치게 하여 격자의 점과 fibroblast foci가 겹쳐지는 수를 구하였다. Volume density의 표현은 조직당 12개의 영상에서 얻은 값의 평균으로 표시하였고, 12개의 영상은 중앙에서부터 연속적으로 좌,우 각각 6개씩 무작위 방법으로 얻었다. 조직의 처리 과정에서 있을 수 있는 폐의 확장과 축소를 표준화하기 위하여 위와 같은 방법으로 42점의 격자와 10배로 확대된 음영을 이용하여 폐의 volume density(Vv of lung)를 구하였다. 표준화된 fibroblast foci의 Vv(NVv F)는 다음과 같은 공식, 즉, $NVv F = (Vv \text{ of fibroblast foci} / Vv \text{ of lung}) \times 100$ 으로 구하였다. Fibroblastic foci의 현미경 소견은 다음과 같다(Fig. 1).

5) 분석방법

폐의 용적에 따른 fibroblastic foci의 양(NVvF), 폐 기능검사, BAL 세포분획소견, 호흡곤란 등의 임상소견과, 동맥혈 검사 등을 비교하여 분석하였고, NVvF의 값을 인위적으로 0.2를 기준으로 두 군으로 나누어서 두 군의 여러 임상적인 결과, 사망율의 차이를 비교 분석하였다.

6) 통 계

각 측정치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였고, fibroblastic foci의 양과 폐기능 검사, 기관지폐포 세척액의 세포분획소견, 호흡곤란 등의 임상소견, 동맥혈 검사 등의 상관관계는 Spearman's correlation을 이용하여 검정하였으며, 생존율과 생존기간은 Kaplan-Meier분석에 의해서 비교하였다. 모든 계산은 SPSS for Windows Release 9.0(SPSS Inc. USA)을 사용하고, p값이 0.05이하인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 특성 및 임상적 검사 결과

대상 환자의 20명중 생존자는 11명, 사망은 9명이

Table 2. The correlation between NVvF and various clinical parameters

Parameters	Rs	p-value
Pulmonary function tes		
FVC (% pred)	0.12	NS
TLC (% pred)	0.03	NS
DL _{co} (% pred)	0.35	NS
Dyspnea score	0.25	NS
AaDO ₂ (mmHg)	0.28	NS
Cellular Profiles of BAL fluid (%)		
Neutrophil	0.60	0.035
Eosinophil	0.32	NS
Lymphocyte	0.37	NS
T4	0.21	NS
T8	0.24	NS

NS : not significant Rs : Spearman's correlation coefficient

있고 진단 후 생존기간 중앙값은 16개월(1-63개월)이었다. 7명은 UIP의 재발이 있었으며 그중 4명은 사망하였다. 사망 원인을 보면 UIP 질환의 악화가 3명이었고, 폐렴이 2명, 질환의 악화 및 폐렴이 동반된 경우가 4명이었다. 치료는 10명에서 스테로이드 단독 치료를, 8명에서 스테로이드와 cytoxan의 병합을, 1명이 스테로이드와 azathioprin을, 다른 1명은 아무 치료없이 관찰중이다. 치료에 따른 예후의 차이는 없었다. 폐기능검사, 동맥혈가스검사, 기관지폐포 세척술 등의 검사 결과는 table 1과 같다.

2. 폐기능 검사, 동맥혈가스검사, 기관지 폐포 세척술과 NVvF와의 관계

폐기능 검사와 동맥혈가스검사 및 호흡곤란지수, 기관지 폐포 세척술의 세포분획은 NVvF 와 유의한 상관관계는 없었다(Table 2).

하지만 기관지폐포 세척액에서 호중구의 비율과 NVvF는 유의한 상관관계가 있었다($r=0.60$)(Fig. 2).

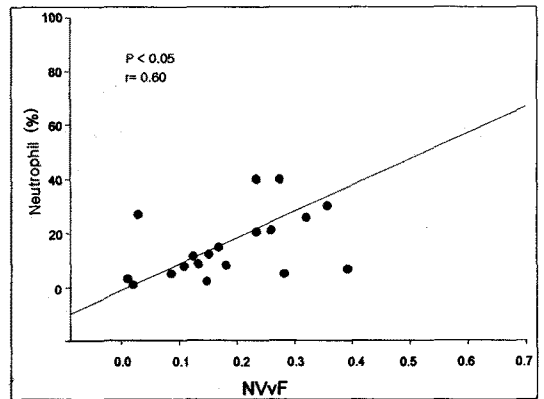


Fig. 2. Correlation between NVvF and % of neutrophil in BAL fluid.

3. NVvF 양을 기준으로 나눈 두 군 간의 차이

NVvF 값을 0.2보다 낮은 경우(group I, n=9)와, 0.2 이상인 경우로(group II, n=11) 나누어서 두 군사이의 임상적인 지표와 사망률의 차이를 알아보았다. 폐기능, 호흡곤란지수, AaDO₂, 기관지폐포 세척술에서의 세포분획은(호중구는 제외) 두 군간에 유의

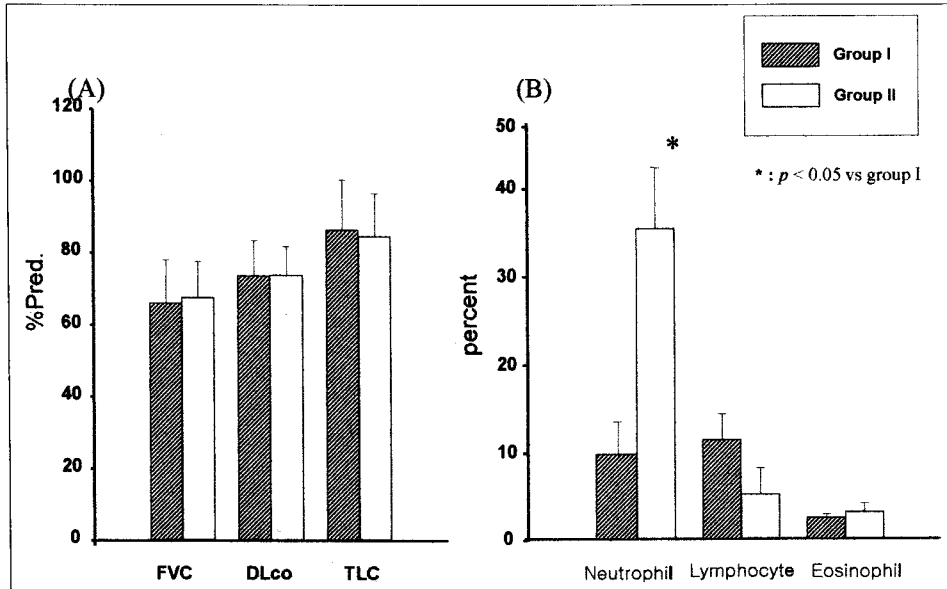


Fig. 3. The difference of lung function (A) and cellular profiles in BAL (B) between Group I (=11, NVvF<0.2) and Group II (n=9, NVvF>0.2).

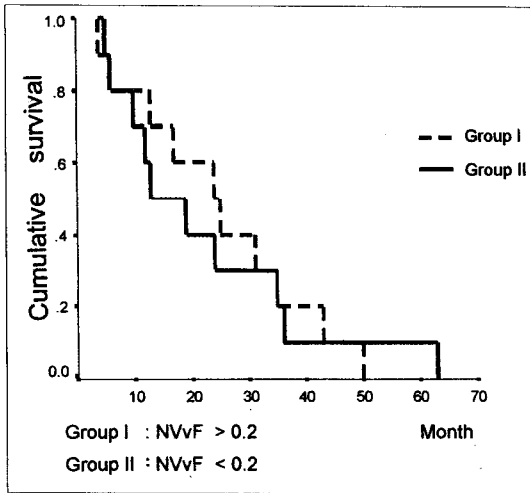


Fig. 4. Survival in Group I and Group II.

한 차이가 없었다(Fig. 2). 기관지폐포 세척술에서의 호중구 비율은 group II에서 group I에 비하여, 유의하게 높게 나타났다($p < 0.05$)(Fig. 3). 그러나 두 군간에 사망률의 차이는 없었다(Fig. 4).

고 찰

본 연구에서 fibroblastic foci의 양은 질환의 예후와 무관한 것으로 나타났다. 이런 결과가 나온 이유는 다음과 같이 생각해 볼 수 있다.

우선 전체 모집단의 수가 적었으며, 평균연령이 높으므로 진단을 늦게 받아서 우리가 기대하는 결과로 나오지 않았을 수 있다. 그리고 인종간의 차이로 인해, 외국인들을 대상으로 한 연구결과와 다르게 나타날 수도 있다. 또한 폐조직을 얻은 부위가 대부분 HRCT상의 간유리 음영이 있는 부위로서, 조직학적으로 폐포염이 있는 부위라는 것을 의미하고 있다^{12,13}. 폐포염은 폐 섬유화 보다 치료에 대한 반응이 좋고 폐 섬유화가 질환의 예후에 중요한 역할을 하므로 폐 조직검사 부위의 위치에 따라서는 폐 전체의 기능 및 질환의 예후를 반영하지 못할 수도 있을 것으로 여겨진다. 그러나 한국에서는 처음으로 시도한 조직학적인 연구이므로 상기한 문제점을 참고로 하여 추후에 더 많은 환자를 대상으로 검사를 할 경우에는 다른 결과

가 나타날 수도 있다. 그러나 기관지폐포 세척액에서의 호중구가 fibroblastic foci와 비례하여 나타난 것은 흥미로운 사실이다. 특발성 폐섬유화증에서 기관지폐포 세척액내의 호중구의 역할에 대해서는 아직 확실하지는 않다. 그러나 기관지폐포 세척액내의 호중구가 증가되면 예후가 좋지 않다는 보고¹⁴ 및 IPF의 급성 악화에 호중구가 많이 올라간다는 보고가 있고¹⁵, IPF환자의 기관지폐포 세척액에서 임파구의 비율이 높고 호중구의 비율이 낮을수록 병의 경과가 양호하다는 결과가 있어서^{16,17} fibroblastic foci가 많을수록 질환이 활동성이고, 예후가 나쁘리라는 것을 간접적으로 보여주고 있다.

본 연구 결과 UIP환자의 fibroblastic foci 정도와 임상적인 경과 및 예후의 차이는 없었다. UIP환자는 DIP, NSIP, AIP와 같은 다른 종류의 IPF와 비교하여 몇 가지 면에서 다른 점을 보이고 있다. UIP는 대부분의 경우에서 병이 진행이 되어 예후가 나쁘며, 스테로이드를 포함한 치료약물에 대한 반응이 나쁘다는 점이다. 이런 이유로 2000년도 미국흉부학회에서는 조직학적으로 증명된 idiopathic UIP를 특발성 폐섬유화증으로 정의하여 다른 간질성 폐질환과 구분하기로 하였다¹⁸. 이렇게 예후가 나쁘므로 진단 당시 환자의 예후를 예측할 수 있는 지표가 있으면 치료시나 치료에 대한 반응을 알 수 있으므로 큰 도움이 될 수 있다. 이에 대한 여러 연구로서 폐기능 검사^{19,20}, HRCT 소견²¹, 호흡곤란지수 및 이학적 소견과 같은 임상적 소견², 기관지폐포 세척액에서의 세포분획의 이상^{22,23} 등을 가지고 예후인자로서 이용하고자 하였으나 확실한 결과로 내세울 만한 지표는 아직까지 없는 상태이다. 본 연구에서도 폐기능 검사, 이학적 소견, 동맥혈검사, 기관지 폐포 세척액 소견 등이 환자의 예후를 나타내 주지는 못하였다. UIP의 조직학적인 소견의 차이로 예후를 결정하는 지표를 찾으려는 시도가 전부터 있어왔다^{21,26,27}.

UIP의 조직학적인 소견은 폐포염(alveolitis)과 상피세포의 손상 및 콜라겐 침착으로 인한 간질(interstitium)의 섬유화로 나누어 볼 수 있다. 예전

엔 폐포내의 염증 및 폐포내의 대식세포 증식이 UIP의 초기에 나타나는 변화였으며 그 후에 섬유화의 단계로 이행되는 것으로 알려졌다. 그러나 현재는 급성 폐손상 때 가장 먼저 나타나는 조직학적인 변화는 fibroblastic foci로서 이는 폐포염이나 간질의 염증과는 무관하게 발생하는 것으로 알려져 있다³. Fibroblastic foci는 폐포의 기저막에 위치하며, 상피세포의 손상 및 재생과 관련이 있으며, 내부에 fibronectin이 포함되어 있는 것을 특징으로 하고 있다⁶. 여러 연구에 의하면 폐포염의 정도와 스테로이드에 대한 반응은 비례하며, 섬유화의 정도와 스테로이드에 대한 반응은 반비례하는 것으로 알려져 있고, 폐포염 보다는 섬유화가 예후를 악화시키는 인자로 더욱 중요하게 여겨지고 있다^{18,21,26}. UIP는 반복되는 염증으로 인한 반복적인 상피세포의 손상 및 재생을 거치면서 섬유화가 진행이 되어 폐기능이 악화가 되며 fibroblastic foci를 이루는 근섬유모세포가 급성 폐손상에 collagen fiber를 만들어서 섬유화를 진행시키는 것으로 밝혀져 있으므로 fibroblastic foci의 양이 UIP에서의 질환의 활동성 여부 및 치료에 대한 반응으로서의 표시자의 기능을 보여 줄 수 있다고 여겨지고 있다^{4,5}.

또한 UIP를 확진하는 동시에 질환의 활동성을 알 수 있고, 조직처리과정이 단순하여 특수염색이 필요하지 않아 비용-효율면에서도 이점이 있을 것으로 사료된다. Fibroblastic foci는 폐장 뿐만 아니라 외상으로 인한 치유과정 중 조직의 위축이 있는 병변에서도 볼 수 있다^{5,6}. 이런 경우에 foci를 이루는 근섬유모세포(myofibroblast)가 새로운 세포의 fibril 기질을 만들어서 병변 조직을 위축시키는 것으로 여겨지며, IPF에서 이런 근섬유모세포의 증식이 더 심해지면 폐조직의 위축으로 영구적인 폐장의 개형을 일으키는 것으로 알려져 있다^{5,6,27}. 이런 fibroblastic foci의 기능을 볼 때 UIP환자의 예후에 나쁜 영향을 미치는 독립된 인자로서의 의미가 있을 것으로 여겨진다. 그러나 본 연구에서는 이와 같이 예상되는 결과가 나오지 않았으므로 추사가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

특발성 폐섬유화증 중 통상성 간질성 폐렴(Usual interstitial pneumonia)은 대부분 진행성으로 악화되는 예후가 매우 나쁜 질환이다. 조직학적으로 불 때 상피하에 흩어져서 존재하는 fibroblastic foci에서 콜라겐 합성을 통한 폐 섬유화를 일으키는 것으로 알려져 있다. 이러한 fibroblastic foci와 폐기능을 포함한 임상적 지표 및 예후와의 상관관계를 알아보고자 하였다.

방 법 :

개흉 또는 흉강경을 통한 폐 생검검사로 진단된 20명(남:여 13:7)을 대상으로 하여 폐 조직에서 fibroblastic foci의 양을 정량화 하였다.

결 과 :

1) Fibroblastic foci 양과, 폐기능검사, 동맥혈가스검사(AaDO₂)사이에는 유의한 상관관계가 없었으며, 기관지폐포 세척검사의 세포분획중 호중구 비율과는 의미있는 비례관계($p < 0.05$)가 있었다. 2) Fibroblastic foci/vol을 0.2를 기준으로 두 그룹으로 나누어 각 그룹간의 생존율, 폐기능검사, 기관지폐포 세척검사의 세포분획비율의 차이를 비교한 결과 기관지폐포세척액의 호중구비율이 fibroblastic foci가 많은 군에서 의미있게 높았으며($p < 0.05$), 생존율, 폐기능검사등은 두 군간에 유의한 차이는 없었다.

결 론 :

본 연구에서는 fibroblastic foci가 UIP환자의 예후 및 질환의 활성도를 나타내주는 지표로는 확실하지 않은 것으로 여겨지며, 추가로 좀더 많은 자료로 분석이 필요할 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

1. BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, MYERS JL, TAZELAAR HD, SCHROEDER DR, OFFORD KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.
2. SCHWARTZ DA, VAN FOSSEN DS, DAVID CS, HELMERS RA, DAYTON CS, BURMEISTER LF, et al. Determinants of progression in IPF. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:444-9.
3. KATZENSTEIN A-LA, MYERS JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-15.
4. MYERS JL, KATZENSTEIN A-LA. Epithelial necrosis and alveolar collapse in the pathogenesis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 1988;94:1309-11.
5. KUHN C, McDONALD JA. The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1991;138:1257-65.
6. KUHN C, BOLDT J, KING TE, CROUCH JE, VARTIO T, McDONALD JA. An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1693-703.
7. KING TE, SCHWARZ MI, BROWN K, TOOZE JA, COLBY TV, WALDRON JR, et al. Extent of fibroblastic foci predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. American thoracic society 2001 International Conference.
8. AMERICAN THORACIC SOCIETY, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:646-64.
9. UH S, KI SY, LIM GI, MOON SH, JEONG SW, KIM HT, et al. The T cell receptor subsets of lymphocytes in bronchoalveolar lavage in patients with active pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1998;92, 408-14.
10. HIROSE N, LYNCH DA, CHERNIACK R M, DOHERTY DE. Correlation between high resolution comput-

- ed tomography and tissue morphometry of the lung in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rabbit. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993;147:730-8.
11. Hyde DM, King TE, McDermott T, Waldron JA, Colby TV, Thurlbeck WM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Quantitative assessment of lung pathology. Comparison of a semiquantitative and a morphometric histopathologic scoring system. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;146:1042-7.
 12. Muller N, Staples C, Miller R, Vedal S, Thurlbeck W, Ostrow D. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis : CT and pathologic correlation. *Radiology* 1987;165:731-4.
 13. Remy J, Giraud F, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic- CT correlation. *Radiology* 1993;189:693-8.
 14. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis : analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808-12.
 15. Obayashi Y, Yamadori I, Fujita J, Yoshinouchi T, Ueda N, Takahara J. The role of neutrophils in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1997;112:1338-43.
 16. Cailes JB, O'connor C, Pantelidis P, Southcott AM, Fitzgerald MX, Black CM, et al. Neutrophil activation in fibrosing alveolitis : a comparison of lone cryptogenic fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. *Eur respir J* 1996;9:992-9.
 17. Fireman E, Vardinon N, Burke M, Spizer S, Levin S, Endler A, et al. Predictive value of response to treatment of T-lymphocyte subpopulations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1998;11:706-11.
 18. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis : Diagnosis and treatment. International Consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
 19. Tukaninen P, Taskinen E, Holsti P, Kohola O, Valle M. Prognosis of Cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983;38:349-55.
 20. Schwartz D, Helmers R, Galvin J, Van Fossen D, Frees K, Dayton L, et al. Determinants of survival in IPF. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:450-4.
 21. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GE, Lynch JP III, Gross BH, Cascade PN, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis : predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 1063-72.
 22. Rudd M, 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* 1981;124:1-8.
 23. Wattwrs LC, Schwartz MJ, Cherniack RM, Waldron JA, Dunn TL. Idiopathic pulmonary fibrosis : pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:696-704.
 24. Cherniack R, Colby T, Flint A, Thurlbeck W, Waldron J, Ackerson L, et al. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 1180-8.
 25. Cherniack R, Colby T, Flint A, Thurlbeck W, King T. Quantitative assessment of lung pathology in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:892-900.

26. Mapel D, Samet J, Coultas D. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : past, present, and future. *Chest* 1996;110: 1058-67.
27. Basset F, Ferrans VJ, Soler P, Takemura T, Fukuda Y, Crystal RG. Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986;122: 443-61.