

□ 원 저 □

통상성 간질성 폐렴 환자 예후인자로서의 섬유모세포포병소(fibroblastic foci)의 유용성

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과학교실, 병리학교실*,
교토대학 병리학교실**

박용범, 강길현, 심태선, 임채만, 이상도,
고윤석, 김우성, 김원동, M. Kitaichi, 김동순

=Abstract=

Prognostic Value of Fibroblastic Foci in Patients with Usual Interstitial Pneumonia

Yong Bum Park, M.D., Gil Hyun Kang, M.D., Mae Sun Shim, M.D.,
Chae Man Lim, M.D., Sang Do Lee, M.D., Younsuck Koh, M.D., Woo Sung Kim, M.D.,
Won Dong Kim, M.D., Masanori Kitaichi, M.D., Dong Soon Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Clinical Pathology**
Asan Medical Center, University of Ulsan, School of Medicine, Seoul, Korea
*Clinical Pathology University of Kyoto***

Background : Usual interstitial pneumonia (UIP) is a fatal progressive fibrotic disorder of the lung with unknown etiology and characterized by a poor response to conventional immunosuppressive therapy. The histologic hallmark of UIP is patchy distribution of subpleural fibrosis and fibroblastic foci(FBF) with interposed normal appearing lung. Because FBF is a collection of actively proliferating myofibroblasts, it can be a marker of activity and prognosis of UIP. However, there were contradictory reports about the correlation between the degree of FBF and survival. Therefore we performed this study to investigate the value of FBF as prognostic marker of UIP.

Method : This was a retrospective study on the 46 patients(M:F=33:13, mean age:59±12 years) with UIP diagnosed by the surgical lung biopsy at the Asan Medical Center, Seoul, Korea between 1990 and 2000 and had follow-up of more than a year. All the biopsy specimens were reevaluated and diagnosed as UIP according to the ATS/ERS classification. Semiquantitative grading of FBF(absent, 0; mild 1; moderate 2; marked 3) by the experienced pathologists who did not know the clinical findings were

Address for correspondence :

Dong Soon Kim, M.D.,

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

Tel (02) 3010-3130 Fax (02) 3010-6968 E-mail : dskim@amc.seoul.kr

compared to the clinical data and the follow up course.

Results : Thirteen patients(28.2%) died of UIP progression during the study period. The median survival time of all the subjects was 26 months after the biopsy. At the univariate analysis, FVC, DLco, smoking history and the grade of FBF were significantly related to the survival. The survival was longer in subjects with lesser degrees of FBF, higher DLco, higher FVC and history of smoking. However the multivariate analysis with Cox regression test showed the extent of FBF was the only independent prognostic marker of UIP.

Conclusion : These data suggested that the extent of FBF on the surgical lung biopsy can be used as a prognostic marker of UIP.(*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2002, 53:309-318)

Key words : Usual interstitial pneumonia, Fibroblastic foci, Prognosis.

서 론

통상성 간질성 폐렴(UIP)은 아직 밝혀지지 않은 원인에 의해 폐 내 교원질이 과도하게 침착되는 질병으로서 대부분의 환자들이 항염증치료와 면역억제제 치료에 반응하지 않고, 5년 생존율이 30-50%로 보고되는 치명적인 질환이다¹. UIP 환자에서 질환의 활성도와 예후에 관련된 위험 인자에 대한 보고는 많지 않으나², 현재까지 알려진 지표로는 환자의 증상과 기간, 나이, 성별, 폐기능검사, 기관지폐포세척액검사, 흉부고해상도단층촬영상 쫓빛 유리양음영의 정도와 폐생검검사상 염증성 변화의 정도가 환자의 예후 및 치료반응과 관련이 있다고 보고되어 있다²⁻⁶. 그러나 이러한 보고들은 UIP 대상 환자수가 적을 뿐 아니라 수술적 폐생검에 의해 진단된 환자수가 적기 때문에, 예후와 치료반응이 UIP와는 현저히 다른 비특이적 간질성 폐렴(NSIP) 환자들이 많이 포함되어 있을 가능성이 있기 때문에 이들의 결과만으로는 UIP의 예후인자를 정확히 결정할 수 없을 것으로 추정된다.

UIP의 확진은 수술적 폐생검을 통해 이루어지며, UIP의 조직학적 소견은 주로 늑막하 부위에 섬유화 현상과 세포증식이 함께 산발적으로 관찰

되며, 세포는 없이 교원질만 침착된 말기 섬유화 부위와 교원질 침착은 미약하면서 활발히 증식하는 섬유모세포들만 관찰되는 초기 섬유화 부위가 동시에 관찰되는 것(temporal heterogeneity)이 특징이다⁷. 특히 점액양 기질 (myxoid stroma)내에 활발히 증식하는 근섬유모세포(myofibroblast)들이 모여있는 섬유모세포병소 (fibroblastic foci:FBF)는 교원질이 침착되기 전 섬유모세포들이 증식하는 초기 급성 폐병소 부위로서 UIP의 가장 특징적인 소견이며, UIP발생기전이 과거에 추정하였던 것 같이 폐포염에서 섬유화로 진행되는 것이 아니라 처음부터 섬유화로 시작된다는 최근의 가설이 맞는다면⁸, 이 FBF가 UIP의 활동성, 더 나아가서는 예후와 연관이 될 것으로 생각된다. 그러나 UIP에서 예후인자로서 FBF의 유용성에 관해서는 논란이 있다. 최근 Flaherty⁹ 등은 UIP에서 FBF정도가 환자의 생존을 예측하는데 도움이 되지 못한다고 보고하였으나, King¹⁰ 등은 FBF가 UIP환자들의 사망률과 연관성이 있는 것을 관찰하여 FBF가 환자의 예후를 예측할 수 있는 인자로 보고하여 상반되는 주장을 하였다.

이에 연구자들은 수술적 폐생검 검사로 확진된 UIP 환자들의 FBF의 정도와 환자의 예후와의 상

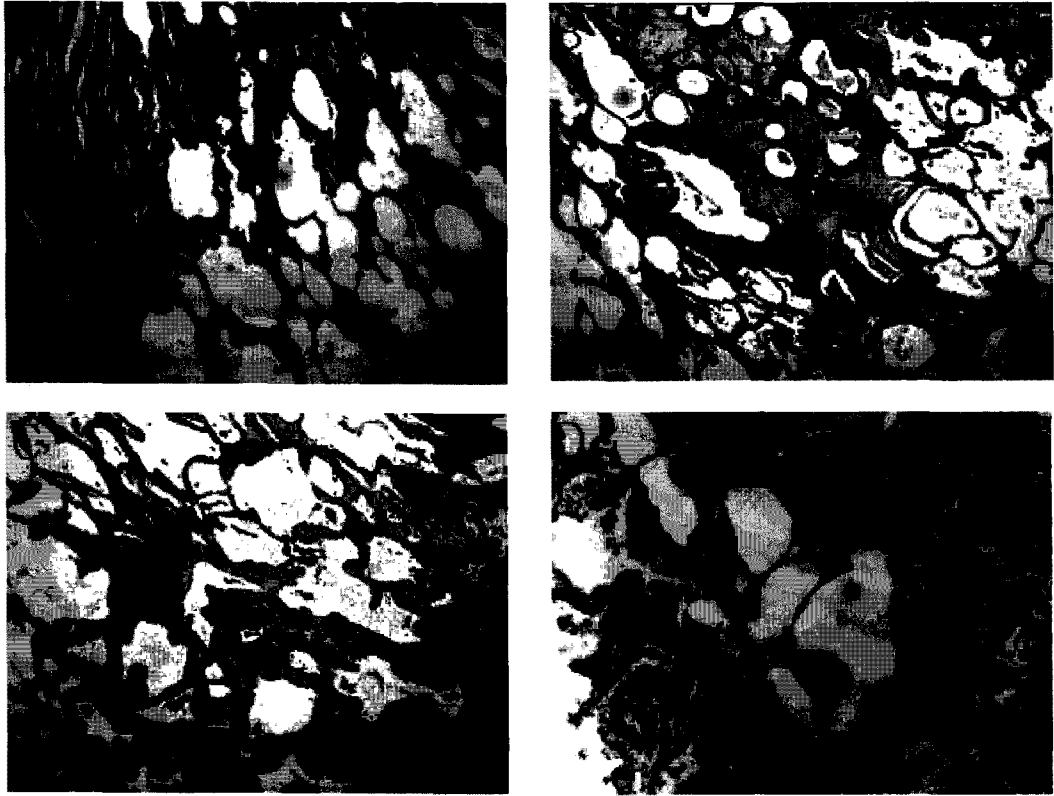


Fig. 1. Semiquantitative grading of fibroblastic foci in open lung biopsy material. Grading was performed using the following scale: 0=absent(A), 1=1-2%(B), 2=3-4%(C), 3= \geq 5% (D).

관 관계를 알아보려고 본 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 1990년 7월부터 2000년 4월까지 서울중앙병원에서 개흉폐생검 또는 흉강경을 통한 수술적 폐생검검사로 UIP로 진단된 환자들 중 감염증에 의한 사망 환자는 제외하고, 질병의 악화로 인해 사망한 환자와 생존 환자 중 1년 이상 추적 관찰 되었던 46명(연령 59 ± 12 , 남:여=33:13)을 대상으로 하였다. 병리학적 진단은 환자들의 폐생검검사 조직표본을 본원과 교도대학에서 최근의 ATS

criteria에 의해 UIP로 의견이 일치된 경우로 하였다. UIP는 1) 임상적으로 흡기말 수포음(Velcro rale)이 양쪽 폐 하부에서 청진되고 폐기능검사상 제한성병변 및 폐확산능의 감소가 있고, 흉부 X-선 검사 및 흉부고해상도단층촬영(HRCT)검사상 UIP에 합당한 소견이 관찰되고 2) 개흉 또는 흉강경을 통한 폐생검검사상 병변의 분포가 균일하지 않고 정상적인 폐조직과 병변이 함께 나타나는(patchy) 양상과 함께 병변 자체도 같은 폐엽에서 초기 염증소견과 말기의 섬유화 현상이 동시에 섞여서 관찰되는 경우(temporal heterogeneity)에 UIP로 진단하였고 3) 폐섬유화를 일으킬 수 있는 환경적 요인, 교원성 폐질환, 악성종양, 약물복용이나 직업력을 동반된 경우는 제외하였다. 또한 환

자들은 수술적 폐생검 검사 전에 폐기능검사, 기관지폐포 세척술, 혈액검사 등을 시행하였다.

2. 섬유모세포 병소(FBF) 정도

광학현미경에 10×10 격자가 있는 대안렌즈를 끼워 폐생검조직을 관찰하여, 폐소엽 면적(intralobular area) 중 섬유화된 부분을 측정하였고, 섬유화 부분 중 섬유모세포병소(FBF)의 백분율을 반정량적으로 측정하였다. 섬유화 부분 중 FBF 백분율이 0%인 경우 Group 0, 1에서 2%인 경우 Group 1, 3에서 4%인 경우 Group 2, 5% 이상인 경우를 Group 3으로 하였으며, Group 0, 1, 2를 비중증군, Group 3을 중증군으로 구분하였다(Fig. 1).

3. 폐기능 검사

폐생검 전 2주 이내에 폐기능검사를 시행하였으며, 폐기능검사는 미국 Sensor Medic사의 폐기능검사기 2200과 6200기종을 이용하여 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC)와 1초간 최대호기량(forced expiratory volume at 1 sec, FEV1)과 폐

확산능(diffusion capacity, DLco)을 측정하였다. 추정 정상치는 Morris의 공식을 사용하였다¹¹.

4. 분석 방법

폐생검검사에 의한 진단 후 생존군과 사망군으로 나누어 비교 분석하였고, 진단시의 폐기능검사, 환자의 나이 성별, 흡연 유무와 FBF 정도들과 생존율과의 연관성을 알아보았다.

5. 통계 방법

생존기간은 수술적 폐생검으로 진단된 시점부터 측정하였으며, 각 측정치는 평균 표준편차로 표시하였다. 범주형 데이터들은 Chi-제곱검정과 Fisher's exact test를 실시하였고, 연속형 데이터들은 독립표본 t검정을 실시하였으며, 흡연에 따른 분석은 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 생존군과 사망군의 진단시의 초기 인자들은 Receiver operation curve(ROC) 곡선을 그리고 민감도와 특이도가 가장 높아지는 점에서 구간을 나누어 두 군간을 비교 분석하였다. 생존률과 생존기간은 Kaplan-

Table 1. Demographic features of the subjects

	Total(n=46)	Survival(n=33)	Death(n=13)
Age	59±12	57±11	64±12
Sex(M:F)	33 : 13	25 : 8	8 : 5
Smoking*	14 : 11 : 21	7 : 8 : 18 [†]	7 : 3 : 3
FVC(% pred)	77±18	81±18 [†]	66±11
FEV1(% pred)	86±20	90±21	81±14
TLC (% pred)	87±19	89±18	83±21
DLco(% pred)	66±22	70±21 [†]	54±20
FBF [‡]	1.8±0.9	1.6±0.8 [†]	2.2±1.0
Duration (months)	31±26	40±26	11±9

* nonmoker: exsmoker: smoker

[‡] Fibroblastic foci

[†]; P<0.05

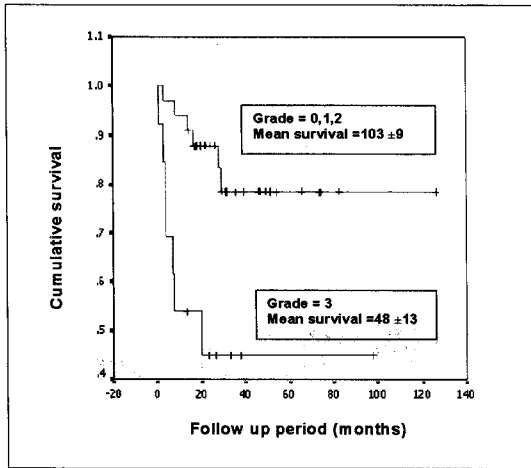


Fig. 2. Survival curve by Kaplan-Meier analysis according to the grade of fibroblastic foci.

Meier 분석에 의하여 비교하였고, 두 구간 생존기간의 비교 분석은 로그순위(log rank)법에 의하여 실시하였다. 다변수 분석은 Cox 회귀분석에 의하여 실시하였다. P 값은 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 특성 및 임상경과

대상환자들의 임상소견은 Table 1과 같다. 수술적 폐생검으로 진단 후 평균 추적관찰기간은 31개월이었고, 생존기간 중앙값은 26개월이었다. 흡연 유무에 따라 흡연자(21명), 전 흡연자(11명)와 비흡연자(14명)로 구분하였으며, 대상 환자들의 46명 중 추적관찰기간 중에 사망자는 13명, 생존자는 33명이었다.

2. 예후 인자 분석

사망군과 생존군을 비교 하였을 때 진단 당시의 FVC와 DLco, 흡연 유무, FBF 정도가 유의한 차이

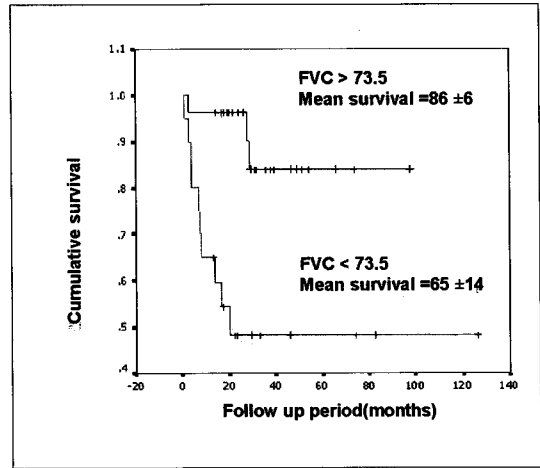


Fig. 3. Kaplan-Meier survival analysis according to FVC.

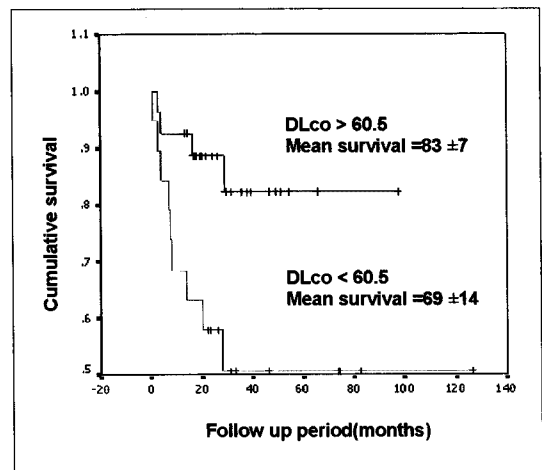


Fig. 4. Kaplan-Meier survival analysis according to the diffusion capacity.

를 보였으나 연령과 성별은 차이가 관찰되지 않았다. 나이, 성별, 흡연 유무, FBF 정도와 폐기능검사 결과는 Table 1과 같다

진단시 FBF 정도가 비중중인 군(Grade=0,1,2)의 평균 생존기간은 103개월로 중중인 군(Grade=3)의 48개월에 비해 유의하게 길었다(Fig. 2). 또한 FVC가 73.5% 이상인 군은 평균 생존기간이 86±6개월로 73.5% 미만인 군(65±14개월)보다 길었고

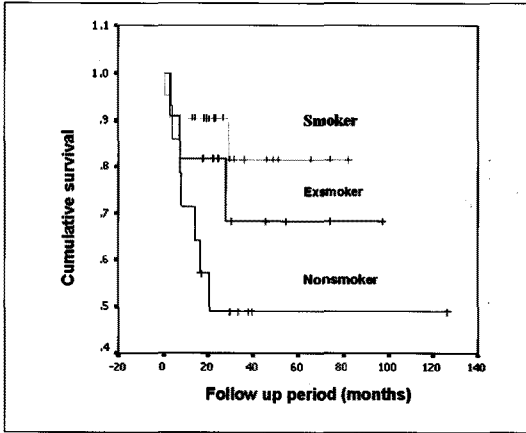


Fig. 5. Survival curve by Kaplan-Meier analysis according to smoking status at the time of diagnosis.

(Fig. 3), DLco도 60.5% 이상인 군(평균 생존기간 83±7개월)이 60.5% 미만 군(69±14개월)보다 생존기간이 길었다(Fig. 4). 진단시 흡연 경력이 있는 군은 평균 생존기간이 78±7개월로 비흡연자 군(평균 생존기간 67±16개월)보다 생존기간이 길었다(Fig. 5)

3. 예후인자들의 다변수 분석

환자의 나이, 성별, 흡연 그리고 Kaplan Meyer 분석을 이용한 단변수 분석 상에서 생존과 연관이 있는 인자로 나타난 FVC, DLco, FBF 정도에 대하여 Cox regression분석을 시행한 결과, FBF 정도

만이 UIP사망의 독립적인 예측인자로 확인되었다 (Table 2).

고 찰

본 연구는 FBF 정도가 수술적 폐생검으로 진단된 UIP 환자에서 예후를 예측할 수 있는지를 알아보기 위하여 시행되었고, 본 연구의 결과 FBF 정도가 질환의 예후와 관련이 있는 것을 확인하였다.

UIP는 5년 생존율이 30-50%로 보고된 치명적인 질환이나, 환자에게 따라 경과가 다양하기 때문에 진단 시 그 환자의 예후를 예측할 수 있는 지표를 찾는 것이 매우 중요하다. 이전의 연구들은 환자의 성별이나³⁴, 흡연유무, 진단 시 호흡곤란의 정도²³, 폐기능 검사소견^{3,4,12-14}, HRCT소견, 병리조직 검사상 염증이나 섬유화 정도⁵, 또는 BAL액내 림프구 증가^{46,15} 소견 등과 예후가 관련이 있다고 보고하였다. 그러나 이들 보고들은 대상 환자의 숫자가 적을 뿐 아니라, UIP보다 예후가 좋은 것으로 알려진 교원성 폐질환 환자들을^{16,17} 포함하여 분석한 경우도 있었고, 또한 거의 모든 보고가 대상환자 약 1000례들 중 38% 정도만이 폐생검을 시행하였을 정도로⁷ 진단 시 개흉 또는 흉강경을 통한 폐생검을 하지 않은 증례들을 많이 포함하여 예후가 다른 폐쇄성 세기관지염-경결성폐렴(bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia:BOOP)이나 비특이적 간질성폐렴 등의 환자들이 포함되었을

Table 2. Multivariate analysis of prognostic factors by Cox regression method

	Hazard ratio	95% CI	P-value
FBF	3.679	1.125-12.029	0.031
Age	2.518	0.721-8.792	0.148
Sex(male/female)	2.150	0.414-11.158	0.362
FVC	0.309	0.060-1.596	0.161
DLCO	0.411	0.090-1.872	0.250
Smoking	2.071	0.401-10.695	0.385

* Fibroblastic foci

가능성이 많아 순수한 UIP의 예후 인자와 다를 가능성이 있다^{7,18}. 최근에 저자들이 수술적 폐생검으로 확진된 UIP 환자들만을 대상으로 시행한 연구에서는 폐확산능만이 다변수 분석상 유일하게 예후와 연관이 있는 것으로 확인되었다¹⁹.

최근에 UIP의 섬유화의 병인론에 대해 기존에 알려졌던 것과 같이 폐포염에서 시작해서 섬유화로 진행되는 것이 아니라 원인이 밝혀지지 않은 반복적인 자극에 의해 초기에 급성 폐손상이 일어나고, 이러한 급성 폐손상으로 부터의 치유과정의 이상으로 인해 섬유화 현상이 지속적으로 진행된다는 새로운 가설이 제기되었다^{8,20}. 폐손상 후 치유과정에서 가장 먼저 나타나는 변화는 근섬유모세포들의 증식으로 이러한 섬유모세포들이 점액양 기질내에 모여 있는 부위가 FBF이다. 이러한 FBF는 내부의 섬유모세포들이 빠르게 증식하기 때문에 섬유화가 활발히 진행하고 있는 급성 폐병소 부위로 추측되고 따라서 FBF 정도는 질병의 활동성과 예후를 반영할 수 있는 지표가 될 가능성이 많다. 그러나 Flaherty⁹ 등은 FBF 정도를 grade 0(FBF가 없을 때)에서 grade 3까지 반정량적인 방법으로 측정하여 환자의 생존율과의 관계를 분석한 결과, FBF정도가 환자의 생존을 예측하는데 도움이 되지 못한다고 보고하였다. 반면에 King¹⁰ 등은 수술적 폐생검으로 진단한 UIP에서 FBF 정도가 적을수록 환자의 생존율이 높아 FBF 정도가 환자의 예후를 예측할 수 있는 인자라고 상반된 결과를 보고하였다. 이같이 다른 결과가 나타난 이유는 확실하지 않으나, 대상자들의 특성이 다를 가능성도 있고, FBF 정도의 판단이 측정자의 주관에 많이 좌우되기 때문일 가능성도 많다. 최근에 박 등²¹은 이러한 주관적 측정의 단점을 보완하기 위하여 현미경하에서 조직당 12개의 부위를 무작위로 선정하여 300배의 영상을 videoscropy로 잡고, 이 영상에 125점이 있는 격자를 겹치게 하여 격자의 점과 FBF가 겹쳐지는 수를 구하여 FBF 면적의

직접 측정을 시도하였으나, 현실적으로는 FBF의 면적이 상대적으로 매우 작기 때문에 측정부위를 선정하는 과정에 따라 오차가 커질 수 있어 오히려 경험이 많은 병리의사가 조직절편 전체를 보고 반정량적으로 측정하는 것이 더 정확할 가능성이 많다. 박 등은 FBF 정도가 UIP 환자의 예후와 상관이 없다고 보고하였으나, 대상 환자 수가 20명으로 적고, 평균 추적관찰 기간도 생존기간 중앙값이 16개월로 짧으며, 앞에 언급한 바와 같이 방법상의 차이가 있어 결과를 직접 비교하기는 힘들다. 본 연구에서는 외국의 다른 보고에서와 같이 수술적 폐생검의 조직표본을 이 분야에 경험이 많은 병리학자가 FBF 정도를 반정량적인 방법으로 측정하였으며 임상경과와 비교 분석한 결과, FBF 정도가 생존군과 사망군 사이에 유의한 차이를 보였으며, 다변수분석에서도 환자의 예후와 관련성이 있는 독립적인 예측인자임을 확인하였다. FBF이외의 인자들에 관해서는 단변수 분석에서는 저자들의 이전 보고에서와 같이 본 연구에서도 DLco가 FVC, FBF와 함께 예후와 연관이 있는 인자로 나타났으나, FBF를 포함하여 다변수 분석을 시행한 결과 FBF만이 예후와 연관이 있었다. 이러한 결과는 진단할 당시에 질병의 이미 진행된 정도를 나타내는 폐기능 상태도 예후와 관련이 있으나, 진단된 이후 앞으로 병이 진행될 상태를 반영한다고 추측되는 FBF정도가 예후에 더 중요함을 암시하는 것으로 해석할 수 있다.

그동안 많은 연구에서 IPF 환자들에서 흡연률이 높은 것이 보고되어^{3,4,22,23}, 흡연이 IPF 발병의 위험인자로 알려져왔다^{24,25}. 또한 King¹⁰ 등은 최근에 수술적 폐생검 당시 흡연가가 비흡연가에 비해 생존율이 유의하게 높았으며, 섬유화 정도는 큰 차이는 없었지만 흡연자들에서 폐포강내의 염증성 변화가 많았고, FBF의 정도가 적은 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 생존군에서 비흡연자에 비해 흡연 경력이 있는 환자가 더 많았으며, 흡연자에서

비흡연자에 비해 FBF의 정도가 적은 경향을 보였으나 다변수 분석상 예후를 예측할 수 있는 독립 인자가 되지는 못하였다.

결론적으로 수술적 폐생검으로 진단된 UIP-IPF 환자들의 경과와 여러 가지 인자들을 분석한 결과 진단 당시 조직내 FBF 정도가 환자의 생존기간과 연관성이 있었고, 다변수분석상으로도 예후와 연관된 인자로 나타났으며, 이는 앞으로 IPF의 치료도 폐포염을 비롯한 만성 염증의 치료보다는 섬유화 과정을 조절하거나 차단할 수 있는 약제의 개발이 중요함을 암시하는 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

통상성 간질성 폐렴(UIP)은 일반적으로 생존기간 중앙값이 약 3년이하로 보고되는 치명적인 질환이나 환자들간에 예후에 차이가 많다. UIP의 조직학적 소견은 늑막 직하부의 국소적(patchy) 섬유화병변으로 여러 시기의 섬유화 병변이 같이 공존하는 것이 특징이다. 섬유모세포 병소(fibroblastic foci: FBF)는 활발히 증식하는 근-섬유모세포들이 모여 있는 급성 폐병소 부위로서 UIP의 활동성 및 예후를 반영할 가능성이 많으나 UIP의 예후인자로서 FBF의 유용성에 관해서는 서로 상반된 결과가 보고되어 논란이 많다. 이에 저자들은 UIP에서 FBF의 예후인자로서의 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법 :

1990년 7월부터 2000년 4월까지 서울중앙병원에서 수술적 폐생검검사로 진단되고 일년이상 경과가 관찰된 UIP환자 46명(연령 59±12, 남:여=33:13)으로 모든 조직표본을 재검토했으며 ATS/ERS 분류에 의한 IPF-UIP로 확인된 환자들만을 대상으로 하였다. FBF 정도는 폐생검조직에서 0에서 3(absent:0, mild:1, moderate:2, severe:3)까지 반정량적인 방법으로 측정하였다.

결 과 :

1) 대상 환자들의 46명의 진단 후 생존기간 중앙값은 26개월이었고, 추적관찰 기간중에 사망자는 13명이었다.

2) 사망군과 생존군을 비교 하였을 때 진단시의 FVC와 DLco, 흡연 유무, FBF 정도가 유의한 차이를 보였다.

3) 진단시 FBF 정도가 비중증군(FBF :2이하)의 103개월로 중증군(FBF :3)의 평균 생존기간이 48개월에 비해 유의하게 길었다. 또한 FVC가 73.5% 이상인 군에서(평균 생존기간 86개월) 73.5% 미만인 군(65개월)보다, DLco가 60.5% 이상인 군(평균 생존기간 83개월)에서 60.5% 미만 군(69개월)보다 생존기간이 길었다.

4) 환자의 나이, 성별, 흡연 그리고 Kaplan Meyer 분석을 이용한 단변수 분석 상 생존과 연관이 있는 인자로 나타난 DLco, FVC, FBF정도에 대하여 Cox regression분석을 시행한 결과, FBF 정도 만이 UIP사망의 독립적인 예측인자로 확인되었다.

결 론 :

수술적 폐생검상 FBF 정도와 환자의 생존기간의 연관성이 관찰되어, FBF가 UIP의 예후의 예측인자로 추측되었다.

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, Davis CS, Helmers RA, Dayton CS, Burmeister LF, Hunninghake GW. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J

- Respir Crit Care Med 1994;149:444-9.
3. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171-80.
 4. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, Brumester LF, Hunninghake GW. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:450-4.
 5. Gay SE, Kazerooni Ea, Toews GB, Lynch III J, Gross BH, Cascade PN, Spizarny DL, Flint A, Schork MA, Whyte RI, Popovich J, Hyzy R, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1063-72.
 6. Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:1-8.
 7. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-15.
 8. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134:136-51.
 9. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, Toews GB, Flint A, Strawderman III RL, et al. Prognostic value of fibroblastic foci in patients with usual interstitial pneumonia. *Chest* 2001;120:76S-7S.
 10. King TE, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron FR, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1025-32.
 11. Morris JF. Spirometry in the evaluation of pulmonary function. *Medical Progress. West J Med* 1976;125:110-1.
 12. Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, Kohola O, Valle M. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983;38:349-55.
 13. Erbes R, Schaber T, Loddenkemper R. Lung function test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1997;111:51-7.
 14. Jezek V, Fucik J, Michaljanic A, Jezkova L. The prognostic significance of functional tests in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Bull Europ Physiopath Resp* 1980;16:711-20.
 15. Watters LC, Schwarz MJ, Cherniack RM, Waldron JA, Dunn TL, Stanford RE. 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.
 16. Papiris SA, Vachoyiannopoulos PG, Maniati MA, Karakostos KX, Constantopoulos SH, Moutsopoulos HH. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary fibrosis in diffuse systemic sclerosis: two fibroses with different prognoses. *Respiration* 1997;64(1):81-5.
 17. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MS, Black CM, Newman-Taylor AJ, du Bois RM. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1583-90.

18. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE. Idiopathic pulmonary fibrosis: current concept. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1085-101.
19. 박주현, M. Kitaichi, 염호기, 심태선, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김원동, 김동순. 통상성 간질성 폐섬유증의 임상경과. 결핵 및 호흡기 질환 2000;49:601-13.
20. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001;345:517-25.
21. 박성우, 이영목, 이준혁, 김기엽, 김도진, 어수택, 김용훈, 박춘식, 김현조, 염욱. UIP환자에서 측정된 fibroblastic foci량이 예후에 미치는 영향. 결핵 및 호흡기 질환 2001;51:540-9.
22. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298:801-9.
23. Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. Thorax.* 1997;52:38-44.
24. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:670-5.
25. Baumgartner KB, Samet J, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA, and the Collaborating Centers. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242-8.