

폐 섬유화증의 병인 및 병태 생리

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 호흡기-알레르기 내과

어 수 택

A Pathogenesis and Pathophysiology of Lung Fibrosis

Soo-Taek Uh, M.D.

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

서 론

대부분의 장기는 조직 손상 후 염증과 치유 과정을 거치게 되는 데, 만약 손상이 작은 경우는 정상 구조와 기능을 유지하지만, 계속적인 손상이 있으면 치유 과정에서 조직이 섬유화를 밟게 된다. 이 섬유화 과정은 collagen, fibronectin 등의 세포외 기질(extracellular matrix, ECM)이 조직에 축적되어 정상 구조를 파괴하여 기능의 장애를 가져온다. 폐에서 대표적으로 섬유화를 일으키는 질병은 특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)이다.

IPF는 원인 불명의 만성 섬유화성 간질성 폐렴으로, 조직학적으로 폐 실질의 염증(inflammation)과 섬유화가 특징적인 통상성 간질성 폐렴 (usual interstitial pneumonia, UIP)을 보이는 질환이다¹. 현재까지 이 질병의 병인은, 최근 발달된 수 많은 실험적 기술과 과학자들의 노력에도 불구하고, 밝

혀져 있지 않고 있다. 왜냐하면 IPF의 병인을 연구하기 위하여 bleomycin, radiation, paraquat, silica, FITC 등이 사용되어 왔지만, 이들 모델들은 모두 원인이 있으므로 원인불명의 IPF의 병인을 간접적으로 연구할 수 밖에 없었다. 그리고 폐 섬유화증의 병인에 가장 많이 이용되어지는 bleomycin에 의한 폐 손상 조차도 IPF와 유사하지 않다고 보고하고 있어², 폐 섬유화의 병인을 이해하는 데는 어려움이 있었다.

그럼에도 불구하고, 통상적으로 폐 섬유화는 어떤 원인인든 폐를 자극하여 폐 염증을 유도하고, 이들 폐 염증세포(중성구, 호중구, 비만세포 등) 및 여러 폐 세포로부터 cytokines, growth factors 등이 분비되어 중간엽 세포(mesenchymal cells)를 자극하여 폐 기질의 합성 및 축적을 일으켜 폐 섬유화를 유도한다고 생각되어 졌다. 따라서 폐의 염증이 폐 섬유화에 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔지만, 최근 폐의 염증이 폐 섬유화의 중요

Address for correspondence :

Soo-Taek Uh, M.D.

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang Univ. Hosp.

657-58, Hannam-Dong, Yongsan-ku, Seoul, 140-743, Korea

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

한 요소가 아니라 지적이 제거되었고³, 아직도 이에 대한 논란이 계속되고 있다. 여기에서는 섬유화와 염증, 최근 알려진 폐 섬유화의 중요한 기전, 그리고 fibroblastic foci의 양적 변화에 따른 생리학적인 변화에 대해 기술하고자 한다.

본 론

1. 폐 염증과 섬유화

어떠한 이유이든 염증 세포가 폐 간질에 축적되고, 이들 염증 세포와 활성화된 폐포 상피세포등에서 다양한 fibrogenic cytokine 및 polypeptide 매개 물질의 분비가 증가하게 된다. 이들이 섬유아세포 증식을 자극하여 ECM 분비를 증가시켜 폐 섬유화를 일으킨다는 것이 일반적인 가설이었다. 이에 따라 최근의 염증과 폐 섬유화에 관한 연구 결과를 요약하여 기술하고자 한다.

1) 폐 염증과 섬유화의 무관성

염증 세포가 없는(blood-free) 환경에서 상피 세포를 고농도의 산소로 손상을 주게 되면, 상피세포의 회복이 없는 부위에서 섬유아세포의 증식이 있고 collagen 합성이 증가된다⁴. 이 소견은 폐 염증 없이도 심한 상피 세포의 손상만으로 폐 섬유화가 일어날 수 있음을 시사한다. 또 다른 실험으로 IL-10(항염증성 cytokine으로 알려져 있음) deficient mice (결핍 백서)에 silica를 주입 시 폐의 염증성 반응은 wild type에 비해 증가되어 있지만, 폐의 섬유화성 변화는 wild type에 비해 감소되어 있었다⁵. 물론 IL-10 자체의 작용으로 섬유화가 조장될 수 있지만 이 부분은 아직 증명된 바 없으므로, 염증이 섬유화를 유발한다고는 할 수 없다. 백서의 폐에 활성화된 TGF- β 1을 유전자 전이 (gene transfer) 방법으로 증가시키면 ECM 단백질인 collagen, fibronectin, elastin이 증가되어 폐 염증

없이 폐 섬유화가 유발됨을 확인하였다⁶.

폐포 내 대식세포의 침윤을 보이는 DIP(desquamative interstitial pneumonia)가 UIP의 초기 형태로 생각되어 졌고, 이것 때문에 UIP의 염증이 섬유화에 영향을 미친다고 판단되었지만, 최근 idiopathic interstitial pneumonia(IIP)의 분류에 의하면 DIP/RB-ILD를 한 질병으로 생각하고 흡연이 이 질병과 밀접한 관련이 있다는 것으로 보고하였다⁷. 그리고 UIP 환자의 74%가 현재 흡연을 하고 있거나 혹은 과거 흡연의 경험이 있어⁸, UIP 환자의 조직에서 보이는 염증성 변화는 흡연과 관련 있을 것으로 판단된다. 그리고 현재도 진정한 UIP의 초기 조직 소견을 알 수 없기 때문에 UIP의 초기에 염증이 있는 지를 알 수 없으며 따라서 염증과 섬유화의 연관성에 대해서는 단정짓기가 곤란하다. 심지어 폐조직 검사에서 심한 염증이 있는 경우는 UIP 외의 다른 질병을 고려해야 한다고 한다⁹. 과민성 폐장염에서는, 물론 만성인 경우는 다르지만, 심한 염증이 있어도 폐 섬유화로 진행되지 않는 소견도 염증과 섬유화가 관계없음을 시사한다.

미국 흉부학회의 치료 지침에 의하면 현재까지 UIP의 치료로 폐이식 외에는 추천할 것이 없다고 하였다. 만약 염증성 반응이 UIP의 병 진행과정에 중요하다면 아마도 항염증제인 스테로이드 등이 효과가 있겠지만, 스테로이드와 같이 cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporin A를 투여해도 UIP의 생존율을 현저히 증가시킨다는 보고는 없다¹⁰. 더구나 스테로이드가 효과가 있다고 보고한 경우는 대상 환자들이 DIP나 NSIP의 가능성이 높으며 혹은 교원성혈관 질환이 동반되어 있을 가능성이 높다¹¹. 만약 폐의 염증이 임상적으로도 중요하다면 폐의 염증이 심한 경우는 UIP의 예후가 나빠야 하지만, 실지로 폐의 염증 정도와 환자의 사망률과는 차이가 없었다⁸. UIP의 활동성 유무를 확인하기 위한 폐의 염증 정도를 확인하는 기관지 폐포 세

척술을 이용한 폐포세포 분석도 최근에는 임상적으로 이용되지 않고 있다¹².

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

2) 폐 염증과 섬유화의 연관성

UIP를 보이는 폐 조직의 26%에서 NSIP(nonspecific interstitial pneumonia)를 동반하고 있으며, 한 군데 이상의 폐 조직을 얻었던 환자의 73%에서 NSIP와 UIP가 같이 있었다. 이는 치료되지 않은 NSIP가 UIP로 전환될 수 있는 가능성을 시사하며, 그리고 NSIP 환자의 연령이 UIP 환자의 연령보다 낮은 점도¹³ UIP와 NSIP는 한 스펙트럼상의 질병이라는 것이다. 이것은 폐 섬유화(UIP)와 염증성 폐 침윤(NSIP)이 같이 있음을 의미하며, 한 환자의 폐에서 병의 진행상 초기 (염증성 폐 침윤, NSIP) 에서부터 말기(섬유화, UIP) 까지 다양하게 있음을 의미하므로 만성 염증이 UIP의 병인에 매우 중요하다는 것을 시사하는 소견이다. UIP 환자의 폐 조직에 대한 조사에서 염증은 주로 collagen이 침착되는 부위 혹은 honeycomb 부위에 있었으며, 정상적인 폐포 벽에는 염증의 소견이 없었으므로 염증과 섬유화의 관계를 알 수 있다⁹.

IL-1 β 를 백서에 adenoviral vector를 이용하여 과다하게 발현시키면 폐 섬유화가 심하게 나타난다. 이 효과는 아마도 IL-1 β 에 의한 지속적인 염증과 폐포 혈관벽/기저막의 파괴로 인해 TGF- β 가 증가되어 섬유화를 유발한다는 것이다. 따라서 먼저 발생한 염증을 조절하거나 혹은 IL-1 β 를 조절하면 섬유화를 막을 수 있다는 것이며¹⁴, 따라서 폐 염증에 의한 섬유화가 유발된다고 할 수 있다.

UIP 환자의 급성 악화는 원인 없이 나타나며, 폐의 조직학적 소견은 UIP 소견이외에도 폐포의

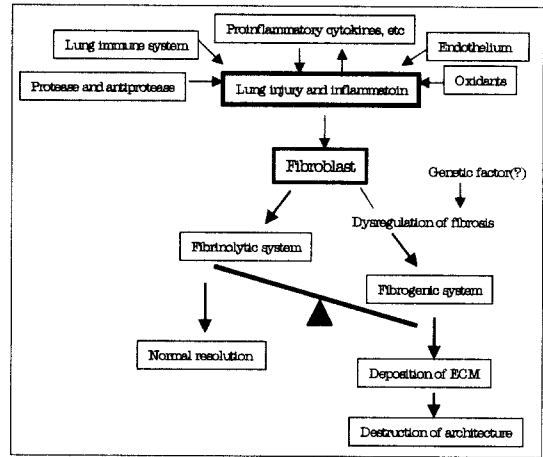


Fig 1. Proposed mechanisms of lung fibrosis.

호염기 세포의 팽창과 염증 세포의 침착, 비정형 재생성 상피세포의 증식등 주로 폐 염증이 주요한 소견이다. 이의 치료로 스테로이드가 사용되는 데 급성 악화가 없는 UIP와는 달리 급성악화가 있는 경우는 47%이상의 환자에서 호전을 보인다고 보고하므로, UIP의 급성 악화시는 염증이 중요한 역할을 할 것으로 판단된다¹⁵.

3) 요약

폐 염증과 섬유화의 상관관계에 대해서는 계속적인 연구가 필요하지만, 기본적으로 폐의 손상이나 염증이 기본적으로 먼저 발생하고 이어 치유되는 과정에서 섬유화가 진행되는(fibrogenesis) 지 혹은 섬유 용해 (fibrinolysis)가 진행되는 지에 따라 폐 섬유화 발생 여부가 결정될 것이다(Fig. 1). 물론 어디로 진행되는나 하는 것은 개개인의 유전자 차이(?) 때문에 나타날 수 있을 것이다. 이를 뒷받침 하는 실험이 많이 있지만, 대표적인 실험으로 섬유화가 잘 일어나는 백서(C57BL/6)와 섬유화가 잘 일어나지 않는 백서(Balb/c)에 TGF- β 의 유전자를 전이시키면 matrix metalloproteinase 억제 물질 발현 차이에 의하여 섬유화 여부가 결정된다는 것이다¹⁶.

2. 폐 섬유화를 일으키는 주요 기전 및 매개 물질

1) TGF- β

TGF- β 는 TGF- β 1, - β 2, - β 3의 아형이 있으며 이중 TGF- β 1이 섬유화 기전에 가장 연구가 많이 되어졌다. TGF- β 는 세포에서 LAP (latency-associated protein)와 부착되어 분비되어 나오며, 이때는 비활동성 형태로서 TGF 수용체와 결합할 수 없다. 그러나 latent TGF가 활성화되기 위해서는 LAP가 TGF로부터 분리되어야 하며, LAP가 분리되는 데는 생체 외 실험에서는 pH, 온도, chaotropic agent가 관계한다¹⁷. 생체 내 실험에서는 확실히 밝혀져 있지 않지만, thrombospondin, protease plasmin등이 관계있는 것으로 발표되었다¹⁸. 최근의 연구에 의하면 latent TGF complex가 α v β 6와 결합하여 latent TGF complex의 변형이 일어나게 되고, 이어 TGF β 수용체와 이 complex가 반응하여 TGF β 의 신호전달 체계가 활성화된다¹⁹ (Fig. 2). 실지로 integrin α v β 6 (b6-/-) 쥐에서는 폐의 섬유화가 관찰되지 않았으므로¹⁹, TGF- β 가 폐에서 발현만 되면 integrin과 결합하여 폐에서

TGF의 활성화가 일어난다는 것을 의미한다. 즉, UIP에서 어떤 원인인든 TGF- β 가 발현되면 폐 섬유화가 일어날 수 있음을 의미한다.

TGF- β 는 bleomycin, silica, radiation등에 의해서 폐에서 유전자 발현과 단백질 합성이 증가되고²⁰, IPF 환자의 폐에서도 TGF- β 1의 유전자 발현과 단백질 합성이 증가되었다²¹. TGF- β 가 증가되어 있는 것 만으로는 TGF- β 가 직접적으로 섬유화를 일으킨다고 할 수 없다. 이를 증명하기 위하여 활동성 TGF- β 를 함유하는 adenovirus gene을 폐의 백서에 주입한 결과 collagen, fibronectin, elastin등의 ECM 형성을 증가시켜 지속적으로 폐 섬유화를 일으키며, 그리고 정상 폐 조직의 손상도 일으켜 TGF- β 가 섬유화를 직접적으로 야기시키는 것을 증명하였다⁶. Proinflammatory cytokines인 TNF- α 와 GM-CSF는 직접적으로 폐 섬유화를 유발하지 않으며 TGF- β 를 증가시켜 섬유화를 유발한다²². 그리고 adenovirus gene으로 TNF- α 를 과다하게 표현시키면 심한 염증 후에 TGF- β 가 증가되고 이어 섬유화가 유발되며, 동시에 근섬유아세포의 증식이 유도된다²³. TGF 수용체 이후의 신호 전달체

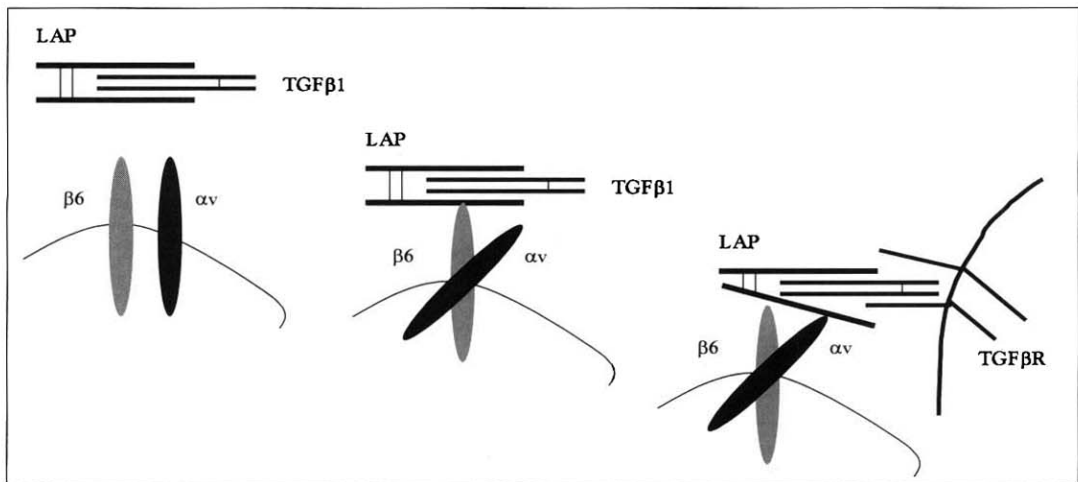


Fig 2. The activation of TGF- β by binding of integrin α v β 6. The binding of TGF β 1 with integrin induces a change in the conformation of latent complex which allows the binding of TGF β 1 and TGF β receptor (TGF β R) (From Ref. 19).

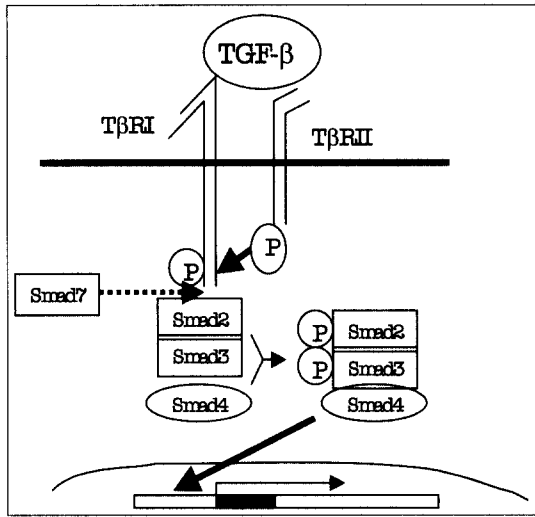


Fig. 3. Schematic diagram of signal transduction. Activation of TGF β receptor can induce the phosphorylation of Smad 2 and 3 which in turn multimerize with Smad 4. This transcription-regulation complex is formed in the nucleus. The Smad 7 shows the inhibitory activity on the TGF- β -induced signal transduction (From Ref. 24).

계는 Smad pathway로 잘 알려져 있으며(Fig. 3), Smad가 섬유아세포의 collagen, fibronectin 등의 ECM 물질을 증가시키는 것으로 알려져 왔다²⁴.

TGF- β 억제제를 통하여 섬유화를 막으려는 시도가 있어 왔으며, 특히 백서에 anti-TGF- β antibody와 soluble TGF- β 수용체를 주입하여 bleomycin에 의한 섬유화를 억제시킬 수 있음을 보고하였다^{25,26}. Decorin (TGF- β 와 결합하는 작은 당단백)과 TGF- β 가 결합하면 TGF- β 활성도를 억제시키므로 이를 bleomycin model에 주입시 폐 섬유화를 억제시킬 수 있었다²⁷. 향후 TGF- β 수용체 이후의 신호 전달 체계를 조절할 수 있으면 섬유화를 막을 수 있는 가능성이 있을 것이다. 한 예로 Smad 7을 과다하게 표현시키면 bleomycin model에서 TGF- β 신호전달체계를 억제시켜 섬유화를 막을 수 있음을 보여주기 시작하였다²⁸.

2) Type 2 cytokine

섬유화의 또 다른 주요한 기전 중 하나는 T helper type 1 (Th1)과 Th2 cytokine response의 부조화에 의한 것으로 알려져 있다. Th1 cytokine response는 세포 매개성 면역에 관계하는 것으로 알려져 있으며, 조직 회복에 관한 손상 부위를 정상적으로 회복시켜준다. 이에 반해 Th2 cytokine response는 주로, 섬유아세포의 활성화와 증식을 통해서 ECM의 침착 및 섬유화를 유발한다. Th1 cytokine은 IL-2, IL-12, IL-18, IFN- γ , lymphotoxin이 있고, Th2 cytokine에는 IL-4, IL-5, IL-10, IL-13과 MCP-1이 있다²⁹. Th2 cytokine인 IL-4는 섬유아세포의 증식, collagen gene expression 및 합성 증가를 유도하며, IL-13과 MCP-1 역시 type 1 procollagen 합성을 증가시키고, MCP-1은 TGF- β 와 IL-4 합성 증가를 유도한다³⁰. Th1 cytokine인 IFN- γ 는 섬유화 억제제의 대표적인 cytokine으로 섬유아세포 증식의 억제, collagen 침착의 억제, 섬유아세포의 apoptosis 유도, TGF- β 의 생성 억제를 통해서 섬유화를 억제시킨다³¹.

UIP 환자의 조직에서 단핵구 세포의 50%이상에서 IL-4, IL-5가 양성으로 염색되고, 이에 반해 IFN- γ 는 7%에서만 염색되는 점³², 그리고 UIP 환자의 기관지폐포세척액내의 IL-4, IL-5, MCP-1이 증가되어 있어³³, UIP에서는 Th1 response의 감소와 Th2 response가 증가되어 있음을 알 수 있다. 더구나 systemic sclerosis 환자는 UIP 환자보다 비교적 Th2 cytokine response가 증가되어 있으며, 이는 교원성 혈관질환에서의 폐질환이 UIP 보다 예후가 좋다는 것을 반영하는 것이다³⁴.

동물 실험에서 bleomycin을 이용한 폐 섬유화 모델에서 IFN- γ 를 투여하면 TGF- β 와 procollagen의 m-RNA를 감소시켜 폐 섬유화를 막을 수 있다는 보고³⁵와 그리고 procollagen scleroderma가 잘 일어나는 tight-skin mutant mice에 anti-

IL-4 antibody를 투여하였을 때 피부의 섬유화를 막을 수 있는 것³⁶ 으로 보아 Th2 cytokine response 증가가 폐 섬유화에 관계있는 것을 알 수 있다. 그리고 최근에는 UIP 환자에서 스테로이드 단독 사용보다 스테로이드와 IFN- γ 를 6 개월 사용한 후 폐 조직에서 TGF- β 와 growth factor의 m-RNA를 감소시킴을 보였고, 임상적으로는 폐 용적을 증가시키고 산소포화도도 개선시키는 효과를 보이므로³⁷ 폐 섬유화의 기전에 Th1과 Th2 cytokine response의 불균형이 관계함을 알 수 있다.

이 이외에도 많은 cytokine이 폐 섬유화와 폐의 염증에 관계한다. 표 1은 주요 cytokine을 백서의 폐에 유전자 전이시킨 후 염증과 섬유화에 관한 효과를 정리한 것이다³⁸.

3) 상피세포와 섬유아세포의 연결 (epithelium-fibroblast connection)

UIP 환자의 폐 조직내의 type 2 epithelium에서 TGF- β , TNF- α , IGF-I등 의 발현이 증가되어 있다³⁹⁻⁴¹, 특히 TGF- β 는 honeycomb이 있는 병변의 상피세포에 특히 강하게 염색되어 나타나거나 혹은 섬유화 병변이 심한 부위의 상피세포하부에서 증가되어 있어⁴² 상피세포가 섬유화에 관계 있을 것으로 예상된다.

Fibroblastic foci는 폐포 상피세포 밑의 간질에 위치하는 섬유아세포/근섬유아세포의 집합체로 폐 섬유화 과정에서 주요한 위치를 차지하는 것으로 알려져 있으며, 전자 현미경 검사 상 alveolar

lining cells이 파괴되거나 혹은 상피 기저막이 벗겨진 (denuded) 부위에서 발견된다⁴³. 정확히 밝혀져 있지는 않지만 폐포상피 세포막이 파괴되고 이를 통하여 섬유아세포가 폐포 강내로 들어가 증식을 하며 동시에 ECM을 생성하는 것이 폐 섬유화 기전으로 설명되어 지기도 한다³. 정상적으로 폐 손상 후의 회복은 상피세포의 이동, 증식, 분화 (migration, proliferation, differentiation)가 일어나고 섬유아세포도 이동, 분화되고 이어 근섬유아세포로 전환되고 이어 apoptosis가 일어나는 것이다. 반면 UIP에서는 계속적으로 상피세포의 apoptosis가 있으며, 섬유아세포/근섬유아세포의 apoptosis는 감소한다. 이를 증명하는 실험으로 UIP 환자에서 얻은 섬유아세포는 angiotensin peptides와 수용성 인자 (soluble factors)를 분비하여 폐포 상피세포의 apoptosis를 일으키며⁴⁴, 근섬유아세포가 모여 있는 병변의 폐포 상피세포의 apoptosis가 증가되는 것이 보고되었다⁴⁵. IPF 환자의 상피 세포 Fas 발현이 증가되고 정상대조군에 비해 폐포 상피세포의 caspase-1와 caspase-3의 발현이 증가되어 있어 UIP에서는 상피세포의 apoptosis가 증가됨을 알 수 있다⁴⁶.

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 되는 데, 이때 fibrin matrix의 흡수에 관계하는 단백질로는 MMPs, 특

Table 1. The effects of cytokines on the lung by gene transfer (From Ref. 24).

Cytokines	Inflammation	TGF- β	Myofibroblasts	Fibrosis
IL-1 β	acute +++; alveolar destruction	400 pg/mL	+++	++++
TNF- α	acute +++	150 pg/mL	+	+
GM-CSF	acute ++	600 pg/mL	++	++
TGF- β 1	minimal to absent	>50 ng/mL	++++	++++

히 MMP-1, MMP-9이며⁴⁷, 이들 MMP가 활성화 되면 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 조절 되면 섬유화가 나타나게 된다. 근본적으로 전구응고제 (procoagulant, tissue factor), 섬유소용해 능력 (fibrinolytic system), 항-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 증가된다⁴⁸. 섬유소 용해능에 관계되는 또 다른 실험으로 IPF 환자 폐의 폐포 상피세포에서 PAI-1과 PAI-2의 표현이 증가되고⁴⁹, PAI-1 과다 발현되는 백서에서 섬유화가 증가되는 것이 관찰되었다⁵⁰.

3. Fibroblastic foci의 양적 변화에 따른 생리학적 변화

UIP 환자의 예후를 결정하는 인자는 기관지폐포세척액내의 중성구와 호산구가 증가하거나 혹은 림프구가 감소되어 있는 경우는 예후가 나쁜 것으로 보고하고 있으며⁵¹, 이후 폐 기능 검사, 증상의 기간, 흉부 X-선 및 흉부 CT scan의 정도와 폐 조직 검사 간의 상관관계에 대해서는 보고가 많지만, 임상적으로 유용하게 사용되지는 않는다. 특히 폐 기능 검사에 관한 한 앞에서 기술하였듯이 UIP 환자 중 많은 환자가 흡연을 하거나 과거 흡연의 경험이 있어 폐 조직 소견과 폐 기능과의 상관관계를 파악하는 것이 곤란하기 때문이다. 왜냐하면 흡연에 의한 폐기종과 섬유화 자체로 인한 효과가

동시에 존재하기 때문이다.

최근 fibroblastic foci에 대한 연구가 진행되어 왔다. 육안적으로 측정된 fibroblastic foci의 양과 사망률과는 밀접한 상관관계가 있었으며, 폐 확산능과는 역상관관계가 있었다. 또한 6개월째 FVC의 변화도 fibroblastic foci의 양이 많을수록 심하였다⁵². 사망한 63명의 UIP 환자를 대상으로 연령, 나이, 흡연력, fibroblastic foci의 양과의 관계를 조사한 결과 폐포 안 (alveolar space)의 세포 침윤성, 폐포 벽의 섬유화 정도 및 세포 침윤성은 환자의 생존율에 영향을 미치지 못하였다. 그러나 흡연력, 호흡곤란의 정도, fibroblastic foci의 정도는 사망률과 밀접한 관계가 있음을 보고하여 fibroblastic foci에서 생성되는 ECM을 조절할 수 있다면 UIP의 조절이 가능할 수 있음을 시사한다⁸. 저자는 fibroblastic foci의 양을 객관적으로 측정하기 위하여 임의로 선정된 UIP의 폐조직에서 fibroblastic foci의 양을 morphometric analysis 방법을 사용하였지만, 이 양과 UIP의 생존율과는 상관관계가 없었으므로 이 방법에 관해서는 추후 환자의 수를 늘려 다시 조사할 필요가 있을 것이다⁵³.

결론

수십 년 간의 연구에도 불구하고 아직까지도 폐의 섬유화 기전은 알려져 있지 않다. 현재까지의 기전을 요약하면 어떤 원인인든 폐 조직에 손상이나 염증이 생긴 후 치유되는 과정에서 비정상적인 상처 치유 과정을 밟는 것으로 생각된다. 추후 필요한 연구는 상피세포의 손상이 섬유화를 직접적으로 유발할 수 있는지, 폐 섬유화를 유발하는 유전자가 있는지, 섬유화의 최종 단계 (ECM의 침착 및 remodelling)를 조절할 수 있는 인자가 있는지에 대한 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. 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;161:646-64
2. Borzone G, Moreno R, Urrea R, Meneses M, Oyarzun M, Lisboa C. Bleomycin- induced chronic lung damage does not resemble human idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1648-53.
3. 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
4. Adamson IY, Young L, Bowden DH. Relationship of alveolar epithelial injury and repair to the induction of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 1988;130:377-83.
5. Huaux F, Louahed J, Hudspith B, Meredith C, Delos M, Renauld J, Lison D. Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18:51-9
6. Sime PJ, Xing Z, Graham FL, Csaky KG, Gaudie J. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor-beta1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung. *J Clin Invest.* 1997;100:768-76.
7. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304
8. King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, Toozé JA, Colby TV, Waldron JA Jr, Flint A, Thurlbeck W, Cherniack RM. Idiopathic pulmonary fibrosis : relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1025-32
9. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis : clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1301-15
10. Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44: 280-8
11. 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
12. Turner-Warwick M, Haslam PL. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:26-34
13. 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;164:1722-7
14. 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;107:1529-36.
 15. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C., Nishioka M., Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR* 1997;168:79-83,
 16. Kolb M, Bonniaud P, Galt T, Sime PJ, Kelly MM, Margetts PJ, Gauldie J. Differences in the fibrogenic response after transfer of active transforming growth factor-beta gene to lungs of "fibrosis-prone" and "fibrosis-resistant" mouse strains. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27:141-50
 17. Lyons RM, Keski-Oja J, Moses HL. Proteolytic activation of latent transforming growth factor--from fibroblast-conditioned medium. *Eur J Biochem* 1988;190:1659-65
 18. Schultz-Cherry S, Murphy-Ullrich JE. Thrombospondin causes activation of latent transforming growth factor--secreted by endothelial cells. *J Cell Biol* 1993;122:923-32
 19. Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, Griffiths MJ, Dalton SL, Wu J, Pittet JF, Kaminski N, Garat C, Matthay MA, Rifkin DB, Sheppard D. The integrin $\alpha\beta 6$ binds and activates latent TGF $\beta 1$: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell* 1999;96:319-28
 20. Phan SH, Kunkel SL. Lung cytokine production in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res* 1992;18:29-43
 21. Broekelmann TJ, Limper AH, Colby TV, McDonald JA. Transforming growth factor beta 1 is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:6642-6
 22. Xing Z, Tremblay GM, Sime PJ, Gauldie J. Overexpression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces pulmonary granulation tissue formation and fibrosis by induction of transforming growth factor-beta 1 and myofibroblast accumulation. *Am J Pathol.* 1997;150:59-66
 23. Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, Xing Z, Hewlett BR, Graham FL, Gauldie J. Transfer of tumor necrosis factor-alpha to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor-beta and myofibroblasts. *Am J Pathol* 1998;153:825-32
 24. Schnaper HW, Hayashida T, Poncelet AC. It's a Smad world: regulation of TGF-beta signaling in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1126-8
 25. Giri SN, Hyde DM, Hollinger MA. Effect of antibody to transforming growth factor beta on bleomycin induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax* 1993 ;48:959-66
 26. Wang Q, Wang Y, Hyde DM, Gotwals PJ, Kotliansky VE, Ryan ST, Giri SN. Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by transforming growth factor beta soluble receptor in hamsters. *Thorax* 1999;54:805-12
 27. Kolb M, Margetts PJ, Galt T, Sime PJ, Xing Z, Schmidt M, Gauldie J. Transient transgene expression of decorin in the lung reduces the fibrotic response to bleomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:770-7

28. Nakao A, Fujii M, Matsumura R, Kumano K, Saito Y, Miyazono K, Iwamoto I. Transient gene transfer and expression of Smad7 prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *J Clin Invest.* 1999;104:5-11
29. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17:138-47
30. Strieter RM, Wiggins R, Phan SH, Wharram BL, Showell HJ, Remick DG, Chensue SW, Kunkel SL. Monocyte chemotactic protein gene expression by cytokine-treated human fibroblasts and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;162:694-700.
31. Jaffe HA, Gao Z, Mori Y, Li L, Varga J. Selective inhibition of collagen gene expression in fibroblasts by an interferon-gamma transgene. *Exp Lung Res* 1999;25:199-215
32. Wallace WA, Ramage EA, Lamb D, Howie SE. A type 2 (Th2-like) pattern of immune response predominates in the pulmonary interstitium of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA). *Clin Exp Immunol.* 1995;101:436-41
33. 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;14:376-82
34. Majumdar S, Li D, Ansari T, Pantelidis P, Black CM, Gizycki M, du Bois RM, Jeffery PK. Different cytokine profiles in cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a quantitative study of open lung biopsies. *Eur Respir J* 1999;14:251-7
35. 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
36. 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;28:2619-29
37. 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;341:1264-9
38. Gauldie J, Kolb M, Sime PJ. A new direction in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Res.* 2002;3:1-3
39. Kapanci, Y, Desmouliere, A, Pache, JC, Redard, M, & Gabbiani, G : Cytoskeletal protein modulation in pulmonary alveolar myofibroblasts during idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2163-9.
40. Nash, JRG, McLaughlin, PJ, Butcher, D, & Corrin, B: Expression of tumour necrosis factor-a in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Histopathology* 1993;22:343-7.
41. Uh ST, Inoue Y, King TE Jr, Chan ED, Newman LS, Riches DW. Morphometric analysis of insulin-like growth factor-I localization in lung tissues of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1626-35
42. Khalil, N, O'Connor, RN, Flanders, KC, &

- Unruh, HW: TGF- β 1, but not TGF- β 2 or TGF- β 3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;14:131-8
43. 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;138:1257-65
44. Wang, R, Ramos, C, Joshi, I, Zagariya, A, Pardo, A, Selman, M, & Uhal, B: Human lung myofibroblast-derived inducers of alveolar epithelial apoptosis identified as angiotensin peptides. *Am J Physiol* 1999, 277: L1158-64
45. Uhal, BD, Joshi, I, Hughes, WF, Ramos, C, Pardo, A, & Selman, M : Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblasts in advanced fibrotic human lung. *Am J Physiol* 1998, 275:L1192-9
46. Kuwano K, Miyazaki H, Hagimoto N, Kawasaki, M, Fujita M, Kuni-take R, Kaneko, Y, Hara N: The involvement of Fas-Fas ligand pathway in fibrosing lung diseases. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:53-60
47. Davis G, Allen P, Salazar K, Maxwell, S: Matrix metalloproteinase-1 and -9 activation by plasmin regulates a novel endothelial cell-mediated mechanism of collagen gel contraction and capillary tube regression in three-dimensional collagen matrices. *J Cell Sci* 2001;114:917-30
48. 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
49. 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
50. Eitzman DT, McCoy RD, Zheng X, Fay WP, Shen T, Ginsburg D, Simon RH. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in transgenic mice that either lack or overexpress the murine plasminogen activator inhibitor-1 gene. *J Clin Invest.* 1996;97:232-7
51. Schwarz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, Burmeister LF, Hunninghake GW. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:450-454
52. Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The relationship between individual histologic features and diseases progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:173-7
53. 박성우, 이영목, 이준혁, 김기엽, 김도진, 어수택, 김용훈, 박춘식, 김현조, 염옥 UIP 환자에서 측정된 Fibroblastic Foci량이 예후에 미치는 영향. *결핵 및 호흡기 질환* 2001;51:540-9