

Thesis

喫煙歴を有する慢性線維化性間質性肺炎の臨床的特徴

大学病院 呼吸器内科

加賀 亜希子

【背景】近年、重喫煙者に認められる肺気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema: CPFE) が注目され、その臨床像が検討されている。CPFEの一般的頻度や、詳細な画像的特徴など、明確にされるべき課題は多い。我々は本研究で、特発性の慢性線維化性間質性肺炎症例における喫煙の影響を評価する目的で、連続症例を用い、肺機能とX線画像を主体とした検討を行った。

【方法】2007年9月から2008年12月まで、埼玉医科大学呼吸器内科を受診した原因不明の慢性線維化性間質性肺炎連続108例を対象とし、臨床情報を後ろ向きに検討した。

【結果】108例中、87例に喫煙歴を認めた。喫煙群では%VC、FEV₁%は基準範囲内であったが、肺拡散能、特に%DLco/VAは喫煙群において有意に低下していた。高分解能CT所見では、喫煙群では非喫煙群に比して、蜂巣肺、小葉中心性肺気腫、傍隔壁型肺気腫や壁の厚い大型嚢胞 (thick-walled large cyst: TWLC；直径2 cm以上で壁厚が1から3 mmの肺嚢胞) が有意に広範囲であった。このうち、小葉中心性肺気腫とTWLCは喫煙群にのみ認められた。TWLCの増大には、内部隔壁の破壊像を伴っていることが多かった。全肺容積に占めるTWLCの比率は小葉中心性肺気腫、傍隔壁型肺気腫、蜂巣肺のそれと正相関し、%DLco、%DLco/VAとは逆相関した。

喫煙群をTWLCの有無で2群に分けたサブグループ解析では、TWLC+群で喫煙指数が有意に高かった。%VC、FEV₁%は両群ともに基準範囲内で有意差を認めなかったが、%DLcoと%DLco/VAはTWLC+群で有意に低値であった。TWLCを認めた30例中25例でTWLCの拡大進行を認めた。

【結論】特発性の慢性線維化性間質性肺炎において、喫煙は機能的にも画像上も特徴的な変化をもたらす。最も顕著であったのは、肺機能上はDLco/VAの低下であり、X線画像上はTWLCとその進展であった。

緒言

喫煙の関与する肺疾患は多数あるが、近年、重喫煙者に見られる肺気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema: CPFE) が注目されている。これを喫煙関連間質性肺疾患ととらえ、臨床像が検討されている¹⁻⁵⁾。CPFEの肺機能の特徴はスパイロメトリが保たれる一方、肺拡散能(%DLco)が顕著に低下することである⁶⁾。最近、喫煙関連肺病変の一つとして、airspace enlargement with fibrosis (AEF) という病理概念が報告された。AEFは、喫煙者肺癌切除肺に見られる、線維化及び気腫化を伴う肺病理変化であり、喫煙が肺線維化と気腫化の両方に関与する可能性を示唆するものである⁷⁾。しかしながら、間質性病変における喫煙の影響は近年研究が開始されたばかりであり、喫煙関連間質性肺疾患の臨床像に

は検討すべき課題が多く残されている。

喫煙は特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) や非特異性間質性肺炎のリスク因子であるため⁸⁻¹⁰⁾、IPFを他のいくつかの間質性肺炎 (剥離性間質性肺炎、肺ランゲルハンス細胞組織球症など) とともに喫煙関連間質性肺疾患という1つのカテゴリーに分類する研究者もいる¹¹⁾。しかしながら、IPFに代表される比較的疾患頻度の高い特発性間質性肺炎と喫煙との関連を詳細に検討した報告は本邦ではほとんどない。

今回我々は、当科を受診したIPFを主とする原因不明の慢性線維化性間質性肺炎 (chronic fibrosing interstitial pneumonia: CFIP) 症例連続108例の後方視解析によって、喫煙が慢性線維化性間質性肺炎の臨床像に与える影響を、主として肺機能と高分解能CT (high-resolution computed tomography: HRCT) 所見について検討した。

方 法

対象

2007年9月から2008年12月の間に当院呼吸器内科を受診した原因不明のCFIP症例108例を対象とし、臨床記録を後方視検討した。対象症例の選定は、以下の様に行った。まず、胸部X線画像上、両側肺に網状影、すりガラス陰影、蜂巣肺などの間質性肺炎像を伴い、画像上間質性肺炎部分の容積減少を認め、かつ、それらが少なくとも6ヶ月以上自然軽快なく経過した症例をCFIPと定義し、全例拾い上げた。次に、膠原病の罹患、薬剤起因性、明らかな粉塵曝露の既往がある症例、過敏性肺炎、サルコイドーシス、肺ランゲルハンス組織球症、好酸球性肺炎などの診断決定可能であった間質性肺炎を除外した。さらに、米国胸部疾患学会／欧州呼吸器学会の特発性間質性肺炎に関するコンセンサス・レポート¹²⁾に基づいて、特発性間質性肺炎の所見として適合しないと考えられる、モザイク陰影や粒状影主体の症例を除いた。今回の検討において、HRCTでusual interstitial pneumonia (UIP) パターンと診断した症例はIPFの臨床診断が可能であった症例で、58例あった。一方、非UIPパターンと診断した50例中6例に外科的肺生検が行われており、6例すべてが非特異性間質性肺炎(non-specific interstitial pneumonia: NSIP)であった。外科的肺生検を施行していない44症例は、X線画像上NSIPを示唆する症例が大半であったものの、確定診断に至っていない。

HRCT

HRCT画像はスライス間隔10 mm、スライス厚1.0 mmで撮影した。検討を行った症例の呼吸器症状出現から最初のHRCT画像撮影までの平均期間は28.5ヶ月であった。症例の臨床所見を知らない放射線科医と呼吸器内科医各一名が、独立して読影を行った。CT所見をスコア化するにあたり、肺を両側上葉、下葉、右中葉、左舌区の6ヶ所に分け、HRCTの各スライス毎にすりガラス陰影(ground-glass opacity: GGO)、網状影、蜂巣肺、小葉中心性肺気腫、傍隔壁型肺気腫、壁の厚い大型嚢胞(thick-walled large cyst: TWLC)の有無を決定し、さらに目視によって10%刻みで各スライスにおける各所見の面積比率を決定した。最終的に、各スライスで得られた比率を合算し、容積比率として、全肺容積を100とした値に換算して、結果を表示した。結果に明らかな不一致があった場合は、その症例について読影者が集って再読影し、評価を一致させた。TWLC以外の画像所見の定義はthe Nomenclature Committee of the Fleischner Societyに基づいた¹³⁾。TWLCは今回我々が新たに定義した嚢胞性変化で、直径2 cm以上で壁厚1 mmから3 mmの肺嚢胞である。

TWLCの出現部位の検討では、HRCTにて肺を両側上肺野、中肺野、下肺野の6箇所に分け、さらに各々を腹内側、腹側中間層、腹外側、背内側、背側中間層、背外側の6層に分け、各肺野におけるTWLCの出現頻度を算出した。上肺野は肺尖部から気管分岐部上縁、右中肺野は気管分岐部上縁から右下肺静脈上縁、右下肺野は右下肺静脈以下、左中肺野は気管分岐部上縁から左下肺静脈上縁、左下肺野は左下肺静脈以下の範囲とした。

肺機能検査

肺機能検査は初回のHRCTと同時期に行われたデータを検討した。データは一秒率(FEV₁%)以外は、全て予測値に対する値をパーセント表示した。

統計解析

データは平均±標準偏差で示した。群間差はMann-Whitney検定、カイ2乗検定やFisherの直接確率計算法にて検定した。相関関係はSpearmanの順位相関係数を用いた。p < 0.05を統計学的有意差ありとした。

結 果

患者背景と臨床的特徴

CFIPにおける喫煙の影響を評価するために、対象とした108例を喫煙歴の有無で2群に分類した。Table 1に示したように、87例に喫煙歴を認めた。喫煙群の平均喫煙指数は48.2 pack-yearsで、非喫煙群と比べて、男女比は有意に男性優位であった。

喫煙群では%TLCと%VCの低下を認めなかったが、非喫煙群では、いずれも基準値以下に低下していた(p < 0.001)。FEV₁%は両群とも基準範囲内であったが、喫煙群では非喫煙群と比較して有意な低下を認めた(p < 0.01)。%DLcoは各群ともに基準値以下であり、%DLco/VAは喫煙群では非喫煙群と比較して有意に低下していた(p < 0.01)。

HRCTにおいて、GGOと網状影は非喫煙群で有意に広範囲であった(それぞれp < 0.001とp < 0.05)。蜂巣肺と傍隔壁型肺気腫は喫煙群で有意に広範囲であった(p < 0.05とp < 0.001)。小葉中心性肺気腫は非喫煙群には見られず、一方、喫煙群87例中54例が同所見を示した。TWLCは小葉中心性肺気腫と同様に喫煙群にのみ認められた(それぞれp < 0.001)。UIPパターンは喫煙群における頻度が有意に高かった。

TWLCの典型像

Fig. 1に典型像を示す。TWLCは散在性・単層性で、ときに集簇性・多層性に進展し、通常、肺野周辺領域に認められた。多くのTWLC内部には断裂した隔壁様所見が残存して認められた(Fig. 1, A-C)。ときに、TWLCが明らかな内部壁の破壊所見を伴わずに拡張していく症例が認められた(Fig. 1, D-F)。TWLCは、蜂巣肺や傍隔壁型肺気腫が存在していた箇所に進展していた。

喫煙群におけるサブグループ解析

TWLCは喫煙群のみに認められた肺病変であったため、TWLCの発症するCFIP症例の特徴を検討する目的で、喫煙群をTWLCの有無で2群に分け、その臨床像の解析を行った。患者背景、肺機能所見、X線画像所見の特徴をTable 2に示した。喫煙群の87例のうち、51症例にTWLCを認めた。各群における平均年齢と男女比には有意差を認めなかった。平均喫煙指数はTWLC＋群で有意に高かった ($p < 0.05$)。肺機能検査ではスパイロメトリはいずれも基準範囲で両群に有意差は認めなかったが、%DLcoと%DLco/VAはTWLC＋群において顕著な低下を認めた ($p < 0.001$)。

HRCTでは、TWLC＋群におけるTWLCの容積比率は9.3%で、同群では、蜂巣肺、傍隔壁型肺気腫、小葉中心性肺気腫が有意に広範であった (各々 $p < 0.001$)。51例中42例に小葉中心性肺気腫を認めた。一方、TWLC－群36例中で小葉中心性肺気腫を認めた症例は9例であった ($p < 0.001$)。また、同群にはUIPパターンの間質性肺炎の頻度が有意に高かった ($p < 0.001$)。

TWLCの特徴

108例において、TWLCの容積比率と喫煙指数は正

相関を認めた ($r = 0.47$, $p < 0.001$, Fig. 2)。また喫煙群において、小葉中心性肺気腫、傍隔壁型肺気腫、蜂巣肺の容積比率とそれぞれ正相関した。(それぞれ $r = 0.62$, $p < 0.001$, $r = 0.32$, $p < 0.01$, $r = 0.39$, $p < 0.001$)。また、これは%DLco、%DLco/VAと逆相関した(それぞれ $r = -0.51$, $p < 0.001$, $r = -0.61$, $p < 0.001$)。

喫煙群の中で、UIPパターンのCFIPを認めた症例のTWLCの容積比率は $7.8 \pm 10.5\%$ で、非UIPパターン症例で $1.8 \pm 3.7\%$ であった ($p < 0.001$)。さらに、TWLCの出現頻度にも有意差があった ($39/53$ vs. $12/34$, $p < 0.001$)。

TWLC＋群の30症例で観察期間中に2回以上HRCTが施行されていたため、これらの症例においてTWLCの進行程度を検討した。観察期間の平均は 30.2 ± 14.4 ヶ月であった。30例のうち25例にTWLCの拡大進行を認めた。30症例の平均進行速度は1年間で $2.4 \pm 2.5\%$ であった。最後に、TWLCの発生箇所について検討を行った。TWLC進行例25例において、蜂巣肺部分よりTWLCが出現した症例が20例、傍隔壁型肺気腫部分より出現した症例が14例、両者からの出現を認めた症例が9例であった。TWLCは上肺野では主として腹外側に、下肺野では主として背外側に発生し

Table 1. Clinical profiles, pulmonary functions, and HRCT findings of the subjects studied

	Ever-smokers	Never-smokers	<i>p</i> value
Number of subjects	87	21	-
Age	70 ± 8	71 ± 10	NS
Male / Female	79 / 8	5 / 16	< 0.001
Smoking index (pack years)	48.2 ± 29.4	0	< 0.001
Pulmonary function tests			
%TLC	77.9 ± 16.7	63.2 ± 13.6	< 0.001
%VC	89.6 ± 21.2	59.0 ± 15.1	< 0.001
FEV ₁ %	79.6 ± 10.5	87.9 ± 8.0	< 0.01
%DLco	62.7 ± 24.0	67.0 ± 22.0	NS
%DLco/ VA	66.3 ± 23.0	98.3 ± 34.6	< 0.001
HRCT score (%)			
Ground-glass opacity	13.8 ± 10.1	23.0 ± 12.0	< 0.001
Reticular opacity	9.1 ± 5.9	11.6 ± 5.0	< 0.05
Honeycombing	9.7 ± 9.9	6.2 ± 11.7	< 0.05
Centrilobular emphysema	5.3 ± 7.9	0	< 0.001
Paraseptal emphysema	1.7 ± 2.1	0.0 ± 0.2	< 0.001
Thick-walled large cyst	5.4 ± 9.0	0	< 0.001
UIP / non-UIP	53 / 34	5 / 16	< 0.01

Data are expressed as mean $\pm$ SD. UIP, usual interstitial pneumonia; NS, not significant.

ていた (Table 3).

考 察

今回の研究で特発性のCFIPにおける喫煙の影響を検討した結果、喫煙は肺機能、X線画像所見に多くの影響を及ぼすことが明らかになった。CFIP喫煙群は、CPFE患者に見られるように、スパイロメトリは基準範囲にとどまるが、非喫煙群と比較して有意な

FEV₁%の低下を示した (Table 1)。%DLcoは喫煙歴の有無にかかわらず低下していたが、%DLco/VAの低下は喫煙群にのみ顕著であった。喫煙群では、蜂巣肺、小葉中心性肺気腫、傍隔壁型肺気腫やTWLCといった気腔拡張性変化が有意に広範化し肺容積が保持される結果、DLco/VAが顕著に低下すると考えられる。こうした気腔拡張性変化は、肺線維化による肺容積減少を相殺し、結果として喫煙群で%VCが保たれると考

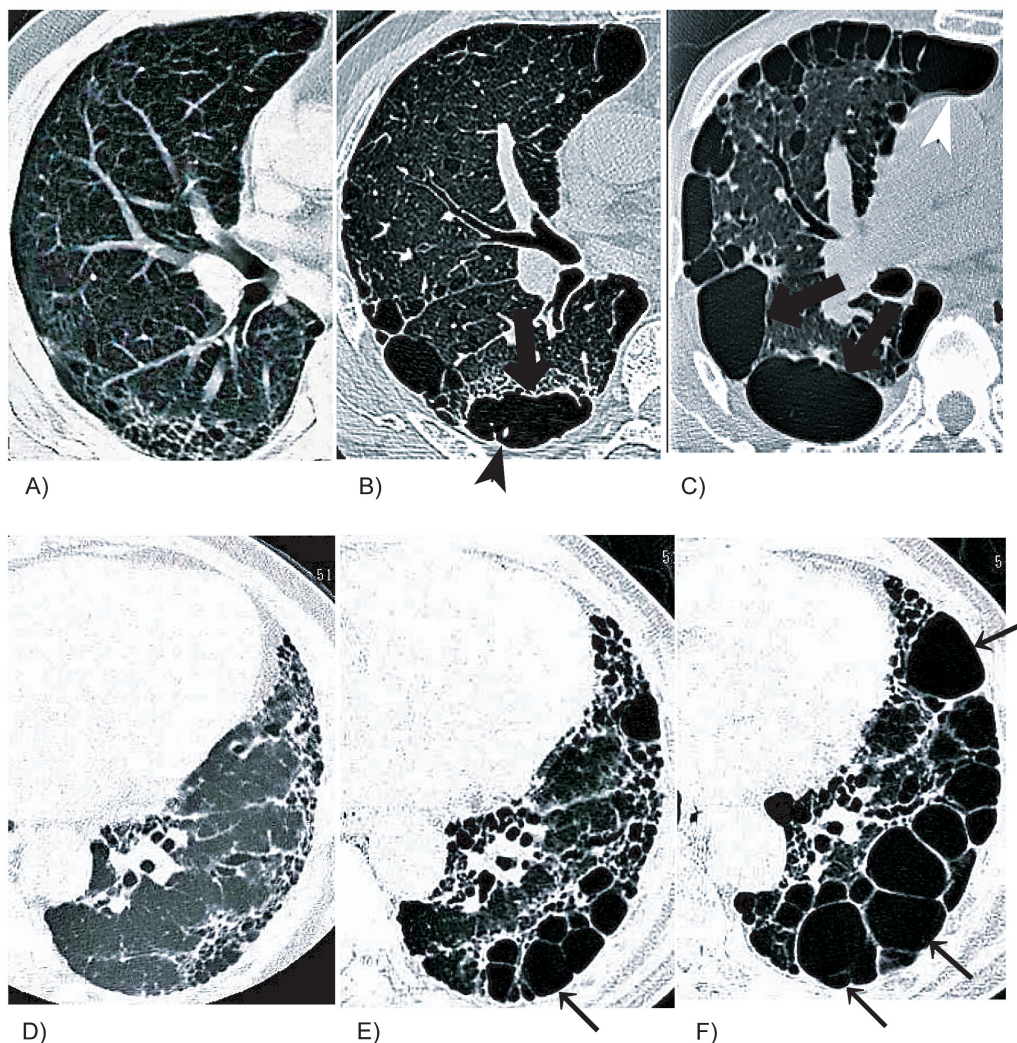


Fig. 1. Thoracic HRCT of a 68-years-old male with combined pulmonary fibrosis (UIP pattern) and emphysema and a smoking index of 129 pack-years (A-C). Scattered and single-layered thick-walled large cysts (TWLCs, arrows) developed in the dorsal periphery of the right lower lung lobe where honeycombing had been observed. Pre-existing honeycombing (A) was compressed and finally disappeared, along with the progressive enlargement of the TWLCs (B, C). During the progression, abrupt discontinuation of the walls (a black arrowhead), suggestive of disruption of the cyst architecture, were observed within the TWLCs (B). In this case, the other TWLCs also developed in the ventral periphery, based on the paraseptal emphysema (a white arrowhead). Thoracic HRCT of a 65-years-old male with IPF and a smoking index of 45 pack-years (D-F). Aggregated and multiple-layered TWLCs developed in the dorsal periphery of the left lower lung lobe (arrows) where honeycombing had been observed. In this case, disruption of the cyst wall was not obvious. The interval between the image D and the image F was one and a half years.

Table 2. Clinical profiles, pulmonary functions, and HRCT findings of the ever-smokers with or without TWLC

	With TWLC	Without TWLC	<i>p</i> value
Number of subjects	51	36	-
Age	70±8	70±9	NS
Male / Female	46 / 5	33 / 3	NS
Smoking index (pack years)	53.2±30.0	41.2±27.3	<0.05
Pulmonary function tests			
%TLC	78.6±16.1	77.0±18.0	NS
%VC	88.8±20.7	90.9±22.3	NS
FEV ₁ %	78.0±12.4	82.0±5.9	NS
%DLco	55.9±23.9	73.0±20.4	<0.001
%DLco/ VA	57.2±20.5	80.0±19.8	<0.001
HRCT score (%)			
Ground-glass opacity	11.9±8.7	16.6±11.3	<0.05
Reticular opacity	9.1±6.2	9.0±5.4	NS
Honeycombing	12.4±10.5	5.9±7.5	<0.001
Centrilobular emphysema	8.0±9.1	1.3±2.5	<0.001
Paraseptal emphysema	2.4±2.4	0.8±1.0	<0.001
Thick-walled large cyst	9.3±10.1	0	<0.001
UIP / non-UIP	39 / 12	14 / 22	<0.001

Data are expressed as mean ±SD. UIP, usual interstitial pneumonia; NS, not significant.

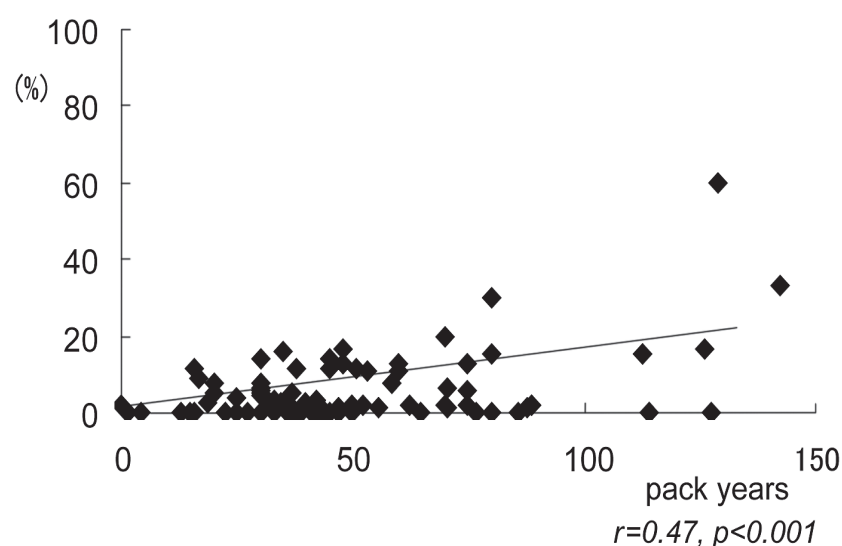
**Fig. 2.** Overall correlation between smoking index and the extent of TWLC. The Spearman rank correlation coefficient (*r*) was calculated to be 0.47.

Table 3. Site of TWLC

	Ventrolateral	Dorsolateral	Both	Others
Upper third (%)	62.7	33.3	27.6	19.6
Middle third (%)	33.3	22.5	14.7	11.8
Lower third (%)	21.6	55.9	17.6	6.9

TWLC, thick-walled large cyst.

えることができる。一方で、X線画像上、こうした気腔拡張性変化に乏しいTWLCのない喫煙者においても%VCが保たれる機序として、喫煙に関連する気流制限の影響が推測された。CFIPでは肺拡散能が低いほど予後不良と報告されている¹⁴⁾。従って、CFIPの肺機能を評価する場合、喫煙歴の有無を確認することが重要となり、喫煙歴のある場合、スパイロメトリに加えて肺拡散能の評価も必須と考えられる¹⁵⁾。また、肺活量、肺拡散能、安静時動脈血中酸素飽和度の3つの指標によって判定される欧米のIPF重症度分類は、重喫煙者については正確さを欠く可能性がある。TWLCの有無による喫煙群のサブグループ解析によって、TWLC+群が肺拡散能低下の著しいサブセットであることが明らかとなった (Table 2)。特発性のCFIPでX線画像上TWLCを認める場合は、重喫煙者でかつDLco/VAが顕著に低下している可能性がある。

HRCTにおいて、喫煙群でGGOと網状影の容積比率が有意に低値で、蜂巣肺のそれが有意に高値であった理由には、同群でUIPパターンの頻度が有意に高かったことが一つの原因と考えられる。しかし、CFIPにおいて、喫煙の影響で小葉中心性肺気腫、傍隔壁型肺気腫、TWLCがより顕著となるとすることは確からしいと考えられる。CFIPの連続症例で喫煙群に有意にUIPパターンの頻度が高かったという観察結果は、喫煙がIPFの危険因子であるという従来の知見と矛盾しないものであった。

TWLCを新たに定義するにあたって、蜂巣肺、肺気腫、ブラと明確に区別できるように、その大きさと壁厚を上述のように定義した。TWLCについて、蜂巣肺のmacrocytic changeであるとか、あるいはブラや肺気腫との区別が難しいのではないかの批判がありうると思われるが、蜂巣肺内部から大型の嚢胞が出現した場合、すでにそれを蜂巣肺と呼ぶことは適切でない。また、肺気腫やブラは、嚢胞壁はあっても薄壁でなければならず、壁肥厚の明らかな嚢胞性病変をそのように呼ぶことはやはり適切とはいえない (Fig. 1)。TWLCは喫煙歴群にしか認められず、その範囲は喫煙指数と正相関するため (Fig. 2)、喫煙がTWLCの発生、進展に関与している可能性が示唆される。TWLCは喫煙群のおよそ60%に認められ、喫煙歴のあるCFIPにおいて、一般的に起こりうる特徴であると考えら

れた。

喫煙は細気道損傷や肺胞構造の破壊の原因となり、結果として、気流制限や気腫性変化をもたらす^{16, 17)}。一方、肺線維化は肺胞の虚脱を引き起こし、周囲の残存気腔拡大によって蜂巣肺や気管支拡張を形成する。これらの病態は共存しうるものであり¹⁸⁾、本研究でも、実際にCFIP症例の相当数において共存していた。喫煙歴を伴うCFIP症例では、こうした変化が同時にもたらされるため、TWLCに見られるような著しい気腔の拡大を引き起こしうると推測される。HRCT所見はこの仮説に矛盾するところはなかった。内部隔壁様所見の断裂はTWLCの大半に認められ、嚢胞形成に肺構造の破壊が寄与している可能性を強く示唆していた。一方、明らかな嚢胞構造の破壊を認めずに、比較的急速な拡大を認めるTWLCについては、チェック・バルブ機構の関与が強く示唆された。嚢胞壁肥厚の機序については、病理学的検索を待つ必要があるが、隣接肺組織の虚脱線維化の可能性が高いと考えている。

TWLCの多くは既存の蜂巣肺や傍隔壁型肺気腫部分より出現していた。蜂巣肺もしくは傍隔壁型肺気腫自体がTWLCに進展していくのかどうかは未確定であり、今後の重要な課題の一つと考えられる。TWLC発生箇所は、上肺では腹外側、下肺では背外側優位で、それぞれ傍隔壁型肺気腫や蜂巣肺の出現しやすい領域であった (Table 3)。

TWLCはHRCT所見として明確なものであると考えられるが、上記したように、その病理像は充分検討されていない。従って、現段階ではTWLCという表現は幾分包括的なものであって、特異的なものであるとは言いがたい。最近報告された“AEF⁷⁾”は、TWLC発症の原因、または病理像の一部を説明しうる可能性がある概念と推測される。

喫煙は特発性のCFIPにおいて、機能的にもX線画像上も大きな影響を与えるものと思われた。TWLCは非喫煙者には認められず、CPFE症例においても特徴的なHRCT所見であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました埼玉医科大学呼吸器内科 金澤實教授、白井裕准教授、埼玉医科

大学国際医療センター画像診断科 酒井文和教授に心より感謝いたします。

文 献

- 1) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-93.
- 2) Mura M, Zompatori M, Pacilli AM, et al. The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2006;51:257-65.
- 3) Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;136:10-5.
- 4) Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, et al. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2009;15:265-71.
- 5) Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2010;15:834-48.
- 6) Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103:1209-15.
- 7) Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008;53:707-14.
- 8) Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242-8.
- 9) Marten K, Milne D, Antoniou KM, et al. Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study. *Eur Radiol* 2009;19:1679-85.
- 10) Desai SR, Ryan SM, Colby TV. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin Radiol* 2003;58:259-68.
- 11) Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, et al. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001;17:122-32.
- 12) American Thoracic Society, American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- 13) Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:509-17.
- 14) Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, et al. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:504-6.
- 15) Jr. King TE, Toozé JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171-81.
- 16) Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:293-8.
- 17) Suki B, Bates JH. Extracellular matrix mechanics in lung parenchymal diseases. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;163:33-43.
- 18) Gauldie J, Kolb M, Ask K, et al. Smad 3 signaling involved in pulmonary fibrosis and emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:696-702.