

# 폐섬유증의 약물치료

최 원 일 | 한양대학교 의과대학 명지병원 내과

## Pharmacological treatment of pulmonary fibrosis

Won-Il Choi, MD

Department of Internal Medicine, Myongji Hospital, Hanyang University College of Medicine, Goyang, Korea

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a condition that has been described as alveolar collapse and thickening, which correlate with dysregulated surfactant production and injury to type 2 alveolar cells. As resolution of chest computed tomography has improved, especially with the development of high-resolution computed tomography (HRCT), the diagnostic measures adopted for pulmonary fibrosis has gradually shifted from biopsy to HRCT. This shift towards HRCT has aided in diagnostic evaluation and detection of the therapeutic and adverse effects of drugs for pulmonary fibrosis. Further, after the endpoint was changed to forced vital capacity, significant improvements are being observed in clinical trial outcomes. Currently active clinical trials are replacing lung biopsy with HRCT. In 2014, pirfenidone and nintedanib gained approval for tandem use in patients with IPF. These drugs were found to not only reduce the progression of pulmonary fibrosis, but also the acute exacerbation and mortality associated with the condition. These drugs showed consistent benefits regardless of the severity of patients' symptoms. Additionally, both nintedanib and pirfenidone were found to be effective in patients with advanced pulmonary fibrosis that was not classified as IPF. Nintedanib has been shown to reduce forced vital capacity in interstitial lung diseases associated with systemic sclerosis. In the next three to five years, many changes in treatment are expected, not only for IPF, but also for the entire spectrum of pulmonary fibrotic diseases. Pirfenidone and nintedanib are now considered standard treatments for IPF and few other fibrotic lung diseases. Clinicians treating patients with pulmonary fibrosis should keep themselves updated with the results of clinical trials that are currently underway.

**Key Words:** Idiopathic pulmonary fibrosis; Interstitial lung diseases; Nintedanib; Pirfenidone

### 서론

원인이 명확하지 않은 미만성폐렴이 있는 환자에서 폐조직검사를 했을 때 폐조직에 섬유화가 있으면서 시간 상으

로 다양한 형태의 섬유화 병변이 나오는 경우를 통상간질폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)이라고 명명하였다. 폐섬유증이 의심되는 미만성폐렴에서 조직검사를 시행했을 때 UIP는 가장 흔히 발견되는 병리형태이다. 병리학적으로 UIP이고 임상적으로 류마티스질환이나 환경질환 등 원인이 될 만한 인자가 없을 경우, 임상 의사가 특발폐섬유증이라고 명명할 수 있다[1]. 특발폐섬유증의 병인은 폐포허탈과 이로 인해서 폐포가 딱딱해지는 것으로 설명하고 있다. 표면활성제 생성과 줄기세포 역할을 하는 제2형 폐포세포의 손상이 주된 발병기전으로 알려져 있다[2].

흉부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)의 해

**Received:** October 31, 2019 **Accepted:** November 25, 2019

**Corresponding author:** Won-Il Choi  
E-mail: choi\_wi@hanmail.net

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

상도가 발전되면서 특히 고해상CT (high-resolution CT, HRCT)가 특발폐섬유증의 병리결과를 예측할 수 있게 됨에 따라, 폐섬유증의 진단의 축이 점차 조직검사에서 흉부 CT로 옮겨가게 되었다[3]. 흉부 HRCT에서 주로 흉막하에서 그물흔락과 견인기관지확장증, 그리고 벌집모양의 변화가 있으면 UIP의 병리 소견과의 일치율이 높다[4]. 특발폐섬유증 진단에서 흉부 HRCT가 폐조직검사를 대부분 대체하게 되었고, 2011년 이러한 내용의 지침서가 나온 이후 특발폐섬유증 치료에 많은 변화가 있었다[1].

폐섬유증은 비가역적인 병변으로 간주되었고, 현재의 치료의 목표는 폐섬유증 병변을 섬유화가 사라지게 하는 것이 아니라, 추가적인 폐섬유증 진행을 느리게 하는 것이다. 또한 특발폐섬유증의 임상시험에서 일차 목표도 사망에서 강제폐활량(forced vital capacity, FVC) 감소로 이동한 후에 임상연구에 괄목할 만한 성장이 있었다[5].

Fragmingham Heart Study의 참여자 연구에서 폐섬유증의 초기 병변으로 여겨지는 간질성폐이상이 정립되었고[6], 이러한 간질성 병변이 점차 진행되는 것도 확인되었다[7]. 다른 연구에서도 폐섬유증이 진행되는 것이 확인된 바 있다[8]. 이러한 개념의 연장에서 진행성폐섬유증이라는 개념으로 특발폐섬유증 이외의 질환에서도 특발폐섬유증에 효과가 있는 약물이 폐섬유증을 줄이는지를 확인하였다[9,10]. 또한 결체 조직질환과 연관된 폐섬유증이 동반된 경우 흔히 면역억제제 치료를 시작하지만, 전신경화증연관 간질성폐질환에서 면역억제제가 아닌 닌테다닙(nintedanib)을 투여하여 폐섬유증의 진행을 억제하였다[11]. 이렇듯 폐섬유증을 억제하는 약물이 특발폐섬유증이 아닌 폐섬유증에서도 효과가 입증되고 있다.

많은 연구들을 통해서 효과가 잘 입증되고 사용중인 피리페니돈(pirfenidone)과 닌테다닙을 위주로 기술을 하고자 한다. 폐섬유증의 중증도에 따른 치료효과와 각각 약물에 대한 치료 부작용 및 복용방법 등에 대해서도 고찰하고자 한다.

## 약물요법

현재까지 폐섬유증을 정상으로 되돌리는 약은 없지만, 피

리페니돈과 닌테다닙은 폐섬유증의 진행을 늦추는 것으로 보인다[12,13]. 또한, 피리페니돈과 닌테다닙을 특발폐섬유증에 투여할 경우 환자의 사망률을 줄인다[14]. 현재 국내에서는 피리페니돈이 보험급여가 되고 있으므로 피리페니돈과 닌테다닙 순서로 기술하면서 일부 도움이 될 수 있는 약제를 소개하고, 마지막으로 최근 개발되고 있는 약제를 간략히 소개하고자 한다.

### 1. 피리페니돈

피리페니돈은 형질전환성장인자베타(transforming growth factor-β)로 자극된 콜라겐 합성을 억제하고, 세포 외기질을 감소시키고, 섬유아세포의 증식을 차단하는 항섬유 효과를 가지는 약물이다[15]. 피리페니돈이 효과가 있다는 많은 연구가 있었지만, 2014년 ASCEND 연구의 결과가 발표된 이후 마침내 미국에서 특발폐섬유증 치료약으로 허가가 되었다[16].

#### 1) 대상환자

ASCEND 연구의 환자를 보면 HRCT에서 UIP의 형태를 보이는 경우가 95%, 나머지 환자는 UIP의 가능성이 있는 경우로 분류되었다. 따라서 ASCEND 연구는 HRCT에서 UIP 형태를 보이는 경우를 대상으로 하였다. 남자가 80%를 차지하였고, 평균 연령은 68세 내외였다. 대상환자의 중증도는 폐기능검사로 확인할 수 있는데, FVC는 예측치의 67% 내외이고, FEV1/FVC 비율은 평균 84%, 폐확산능의 평균은 예측치의 43%였다[16]. 이후 코호트 연구에서 경중(FVC 예측치 ≥90%)과 중중(FVC 예측치 <50%)의 특발폐섬유증 환자에서도 피리페니돈 치료효과를 분석한 연구들이 있다. 또한 최근 분류불가능 특발성간질성폐질환 환자의 HRCT에서 폐섬유증이 10% 이상이고 FVC가 예측치의 45% 이상이면서 폐확산능이 예측치의 30% 이상인 환자를 대상으로 1년 사이에 HRCT에서 진행 소견을 보인 환자들을 대상으로 피리페니돈의 치료효과를 확인하였다[10].

#### 2) 효과

FVC 예측치가 50% 이상인 중등증의 특발폐섬유증 환자를 대상으로 피리페니돈 2,403 mg을 52주간 처방한 환자와 대조군을 비교했을 때, 피리페니돈 처방군에서 위약군에

**Table 1.** Therapeutic effects of major drugs on IPF and other fibrotic interstitial lung diseases

Fibrotic lung diseases	Drugs		
	Pirfenidone	Nintedanib	Sildenafil
IPF			
Mild, FVC predicted $\geq 90\%$	+	+	
Moderate, FVC predicted $\geq 50\% < 90\%$	++	++	
Severe, FVC predicted $< 50\%$	+	+	
Possible usual interstitial pneumonia in HRCT <sup>a)</sup>	?	+	
Unclassifiable ILD	+	+	
IPF with right ventricle dysfunction	?	+	+ <sup>b)</sup>
Chronic hypersensitivity pneumonitis	?	+	
Nonspecific interstitial pneumonia	?	+	
Systemic sclerosis-associated ILD	?	++	

IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; FVC, forced vital capacity; HRCT, high-resolution computed tomography; ILD, interstitial lung disease.

+, proven effectiveness in studies other than large randomized trials; ++, primary end point met in a large randomized trial; ?, not yet studied.

<sup>a)</sup>Possible usual interstitial pneumonia is now renamed to probable usual interstitial pneumonia.

<sup>b)</sup>Requires co-administration with nintedanib.

비해 FVC의 감소와 사망을 유의하게 감소시켰다. 또한 운동거리의 감소 또한 줄이는 효과가 관찰되었다[16]. 이러한 ASCEND 연구의 사망 감소를 분석하면 특발폐섬유증으로 인한 사망률 감소도 있었지만 다른 원인에 의한 사망도 감소한 것으로 나타나서 폐섬유증의 악화 방지 이외의 다른 효과도 있는 것으로 보인다[16]. 그러나 피리페니돈은 기침이나 호흡곤란 감소의 효과는 미미하다. FVC가 예측치의 50% 미만이거나 폐확산능이 예측치의 35% 이하인 중증의 특발폐섬유증 환자보다 경증인 환자에서 피리페니돈의 효과를 비교한 연구에서 양 군간의 FVC 감소 효과의 차이가 없었다[17]. 피리페니돈의 효과는 경증에서부터 중증의 특발폐섬유증 환자 전체의 범주에서 거의 유사한 효과가 유지됨이 확인되었다[18,19]. 이에 추가해서 HRCT에서 10% 이상의 섬유화 소견이 보이지만 특발폐섬유증이 아닌 환자에서도 피리페니돈을 투여하였을 때 FVC 감소를 줄이는 효과가 있었다[10]. 결론적으로 중증도의 특발폐섬유증 환자에서 피리페니돈의 효과가 있는 것으로 시작되었으나, 점차 중증과 경증의 특발폐섬유증 환자에서도 중증 환자와 거의 동등한 효과가 있음이 입증되었다. 이에 더해 특발폐섬유증이 아닌 폐섬유증이 있는 환자에서도 효과가 있음이 입증되어 계속해서 피리페니돈 투여 적응증이 넓어지고 있다. 또한 FVC가 45%이면서 폐섬유증이 12개월 사이에 진행된 진행성 폐

섬유증 환자에서도 피리페니돈 투여군에서 대조군에 비해 FVC 감소를 95 mL 정도 줄이는 효과가 있었고 부작용의 발생도 이전과 다르지 않았다[10]. 분류불가능 특발성간질성폐질환 환자에서 피리페니돈군과 위약군 사이에서 이 연구의 일차 목표인 가정용 폐활량계로 측정된 폐활량치 감소 정도는 유의하지 않았으나, 병원에서 측정된 FVC는 피리페니돈군에서 위약군에 비해 95.3 mL 덜 감소하였다. 이외의 폐확산능 등의 다른 이차 목표도 만족하였다[10] (Table 1).

### 3) 투여용량

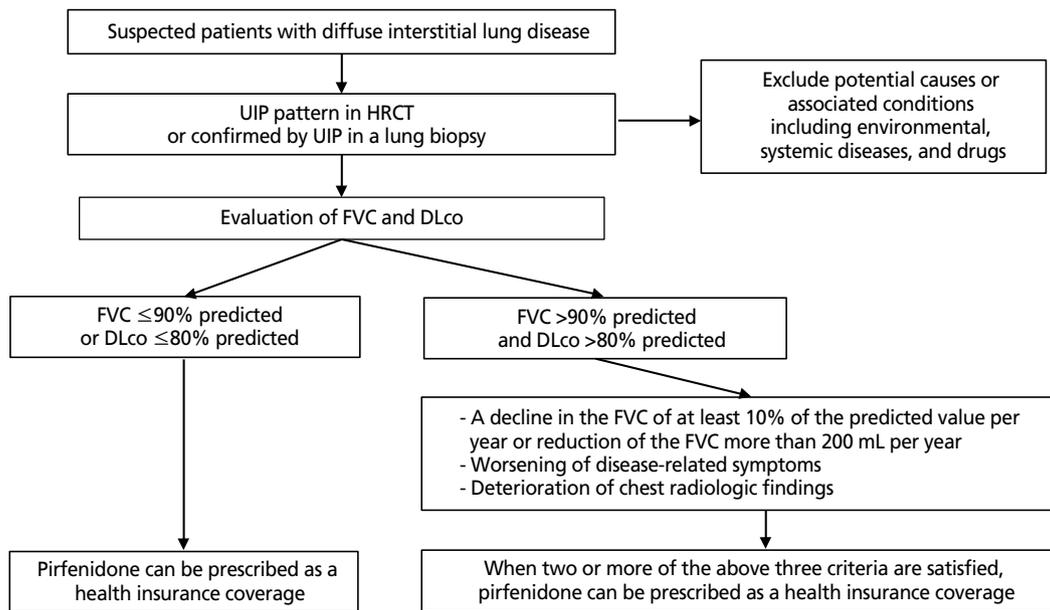
피리페니돈은 267 mg (1캡슐)으로 하루 3번으로 복용을 시작해서, 일주일 후 2캡슐(534 mg)을 하루 3번으로 증량을 한 후, 둘째 주 이후에 3캡슐(801 mg) 하루 3회 복용으로 증량하도록 연구되었다[16]. 서구에서 시행한 임상시험과 달리, 일본에서 시행된 특발폐섬유증 환자를 대상으로 한 무작위대조군연구에서는 피리페니돈군 투여용량은 1,800 mg이었고[20], 피리페니돈 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 운동능력이 증가하고 FVC 감소 정도도 유의하게 적었다. 이후 다시 일본에서 시행한 연구에서는 특발폐섬유증 환자에서 피리페니돈 1,800 mg군과 1,200 mg군 모두 위약 대조군에 비해서 FVC 감소정도가 적었고 생존율이 증가하였다[21]. 국내에서도 일본에서 시행한 임상연구를 기초로 피리페니돈 용량을 결정한 것으로 보인다.

### 4) 부작용

ASCEND 연구에서는 위약에 비해서 피리페니돈 복용을 한 환자에서 더 많이 발생한 부작용은 오심(36%), 소화불량(19%), 역류, 입맛이 감소하고, 체중감소, 발진, 광과민성, 간효소치 상승 등이다[16]. 소화기 부작용과 피부발진 등의 피부 부작용은 약을 복용하면서 점차 호전되는 것이 보통이다.

### 5) 투약 시 주의사항

피리페니돈은 처음부터 바로 최대 용량(1일 1,800mg)을 다 사용하는 것이 아니라 처음에는 1회 1정(200 mg)씩 복용을 하고, 2주 간격으로 1정씩 증량을 한다. 주된 부작용은



**Figure 1.** Pirfenidone prescription algorithm based on the National Insurance Service payment in 2019. UIP, usual interstitial pneumonia; HRCT, high-resolution computed tomography; FVC, forced vital capacity; DLco, carbon monoxide diffusing capacity.

소화기 계통의 부작용이므로 환자에게는 하루 3번을 복용하면서 음식과 같이 복용을 하도록 권유한다. 부작용을 줄이기 위해서 구토억제제, 장운동촉진제, 양성자펌프억제제 (proton pump inhibitor), 자외선차단제 등을 사용하고 태양광 노출을 줄이도록 권고할 수 있다. 또 부작용이 심각하다고 생각할 경우에는 용량을 줄일 수 있고 일시적으로 치료를 중단할 수도 있다. 만약 피리페니돈 약제 부작용으로 지속적인 투여가 불가능하다고 판단될 때에는 닌테다닙으로 교체를 고려할 수 있다. 피리페니돈 투여 전과 투여 중 간기능 검사를 해서 이상 유무를 확인하여야 한다.

### 6) 국내 보험 관련 사항

피리페니돈은 2015년 10월 3일부터 보험 급여로 처방이 가능해졌다. 보험 허가사항은 다음과 같다. HRCT 또는 수술적 폐조직 생검으로 확진된 특발폐섬유증 환자 중 경증 및 중등도 환자로 FVC가 예측치의 50% 이상이고, 폐확산능이 예측치의 35% 이상이고 6분 보행검사에서 150 m 이상 걸을 수 있는 환자를 보험으로 급여를 허용하였다. 간질성폐질환 또는 다른 원인으로 설명되는 간질성폐질환 및 폐이식 대기자는 투여대상에서 제외하였다. 이후 점차 자료가 축적되고 대한결핵 및 호흡기학회 산하 ILD 연구회의 노력 등으로 2019년 1월 1일부터 피리페니돈 보험이 확대 적용되었고 그

기준은 다음과 같다(Figure 1). FVC가 예측치의 90% 이하이거나 폐확산능의 예측치가 80% 이하인 경우, FVC가 예측치의 90%를 초과하거나 폐확산능이 예측치의 80%를 초과하더라도 다음의 두 가지 이상에 해당하는 경우는 보험급여가 가능하다. 1) FVC가 예측치가 연간 10% 이상 감소하거나 절대값이 200 mL 이상 감소하는 경우, 2) 임상증상 악화, 3) 흉부영상 악화 소견이 있는 경우이다. 특발폐섬유증 환자에서 급성 악화 환자에서 사망률은 40% 이상으로 매우 높으므로 이를 고려해서 치료를 할 필요가 있다. 또한 폐이식대기 등록환자 제외 조항도 빠졌다. 그러나, 개정안에서도 교원성질환 또는 다른 원인으로 설명되는 간질성폐질환은 제외되었다.

## 2. 닌테다닙

닌테다닙은 섬유아세포, 혈관내피, 혈소판유래 성장인자 등 3가지 성장인자를 동시에 억제하는 타이로신 키나제 (tyrosine kinase) 수용체 차단제이다[22]. 닌테다닙은 특발폐섬유증의 질병 진행을 늦추는 것으로 알려져 있다[23].

### 1) 대상 환자

닌테다닙의 효과를 판정하기 위해 시행한 IMPULSIS 무작위 대조군 연구에서는, 특발폐섬유증 환자에서 폐 조직검사

를 시행한 예는 20% 내외였고 FEV1/FVC 비는 평균 80% 이상이었다[23]. IMPULSIS 연구는 HRCT에서 UIP의 형태를 보이는 환자뿐만 아니라, HRCT에서 별집모양이 없는 UIP 가능성이 있는 환자도 포함되었다. HRCT에서 UIP 형태를 보이지만 별집모양이 없을 경우 UIP가 아닌 다른 질병이거나 [1], UIP의 초기 병변으로 간주되기도 한다[8]. HRCT에서 별집모양이 없는 possible UIP 환자에서도 UIP pattern 환자와 비교해서 FVC 감소에 있어서 다테다닙의 효과를 비교한 연구도 있다[24]. 관찰연구이지만 FVC가 예측치의 50% 미만이거나 폐확산능이 예측치의 30% 미만인 매우 중증의 특발폐섬유증 환자에서도 FVC 감소에 중등도 환자에서도 다테다닙의 효과가 연구되었다[25]. Progressive fibrosing interstitial lung diseases에서의 다테다닙의 치료효과도 연구되었다[9]. Progressive fibrosing interstitial lung diseases는 HRCT에서 폐섬유증이 10% 이상이고 지난 24개월 동안에 FVC 또는 증상 등으로 간질성폐질환의 진행을 확인한 환자들로 정의되었다. 이들 환자에는 만성과민폐렴, 비특이간질성폐렴, 그리고 분류불가능 특발성간질성폐렴이 포함되었다[9]. 다테다닙은 결체조직질환과 연관된 간질성폐질환인, 전신경화증과 연관된 간질성폐렴에서도 효과가 연구되었다(Table 1).

## 2) 효과

특발폐섬유증 환자에서 다테다닙을 52주간 투여한 군의 FVC는 위약을 투여한 군에 비해 FVC가 100 mL 정도 덜 감소했다[23]. IMPULSIS 연구의 추가 분석에서 별집모양이 있는 경우(UIP pattern)와 별집모양이 없는(possible UIP) 두 군에서 다테다닙의 효과를 분석한 연구에서는 두 군 사이에 다테다닙 효과의 차이가 없었다[24]. 여러 연구를 통해 경증부터 중증 특발폐섬유증에 이르기까지 다테다닙의 효과가 일관성 있게 유지되는 것을 알 수 있다[26]. 특발폐섬유증 환자에서 급성악화가 발생하면 예후가 불량하여 사망률이 40%가 넘는 다[27,28]. 또한 다테다닙은 특발폐섬유증 환자의 급성악화의 발생 시간을 유의하게 증가시켜서, 급성악화의 빈도를 줄일 수 있을 것으로 보인다[23]. 폐섬유증이 폐에서 10% 이상인 만성과민폐렴, 비특이간질성폐렴, 그리고 분류불가능 특발성 간질성폐렴 환자에서 지난 24개월간 간질성폐질환이 진행된 경우에 다테다닙을 52주 사용할 경우 대조군에 비해 FVC 감

소를 75 mL 줄이는 것으로 확인되었다[9]. 다테다닙의 FVC 감소 효과는 HRCT의 UIP pattern과 무관하게 효과가 있어서 질환이 달라도 폐섬유증 병변에는 다테다닙 효과가 동일한 것으로 보인다[9]. 전신경화증과 연관된 간질성폐질환에서 HRCT에서 폐섬유증이 폐에서 10% 이상으로 관찰되고 FVC가 예측치의 40% 이상이며 폐확산능이 예측치의 30-89%인 환자를 대상으로 하였다[11]. 이들 환자군에서 다테다닙을 52주간 사용한 경우 FVC 감소를 41 mL 줄였다[11].

## 3) 투여용량 및 투약 시 주의사항

다테다닙은 하루 2회 복용을 하며 피리페니돈과 달리 시작할 때 약제의 용량을 조절할 필요가 없다. 음식과 함께 복용하도록 한다. 소화기계 부작용은 일반적으로 약 복용 후 시간이 지날수록 점차 호전된다. 부작용을 조절하기 위해 지사제와 항구토제를 사용할 수 있다. 만약 심각한 부작용이 발생하면 용량을 줄이거나 때로는 일시적으로 약제 투여를 중단할 수 있다. 다테다닙의 용량은 150 mg을 하루 2회 복용이 원칙이지만, 설사가 심해서 다른 방법으로 조절이 어려운 경우 100 mg 하루 2회로 감량할 수 있다. 만약 이러한 방법에도 다테다닙을 지속적으로 복용하기 어려운 경우 피리페니돈으로 교체를 고려한다. 중등도 이상의 간부전이 있는 경우 다테다닙의 투여 금기이므로, 투여 전 간기능 검사와 간질환 병력을 확인해야 한다. 치료 후에도 첫 3개월은 매달 간기능 검사를 추적하고 이후 안정상태가 되면 3개월 간격으로 간기능 검사의 추적이 필요하다. 가임기 여성에게는 투여 전 임신 유무를 확인해야 하며, 다테다닙 마지막 투여 후 3개월까지 피임이 필요하다.

## 4) 부작용

IMPULSIS 연구 결과에서 다테다닙 치료군에서 설사가 60% 정도로 대조군의 18%에 비해서 높았고, 메스꺼움의 빈도도 22.7%로 대조군에 비해 3.5배 정도 높았다. 기침의 빈도는 다테다닙 치료군과 대조군과의 차이가 없었으며 호흡곤란은 오히려 빈도가 대조군에 비해 낮았다. 심각한 부작용으로 약을 중단한 경우는 다테다닙의 경우 17-21%였고 대조군의 경우 10-15%였다[23].

## 5) 국내 보험 관련 사항

국내에서는 특발폐섬유증 환자에 2017년 2월부터 비급여

로 처방할 수 있다. 국내에는 닌테다닙이 ‘오페브’란 이름으로 출시되었고, 100 mg과 150 mg 두 가지 용량이 있다.

### 3. Sildenafil

Sildenafil은 phosphodiesterase inhibitor로 cyclic guanosine monophosphate 분해를 억제해서 cyclic guanosine monophosphate의 농도를 높여서 폐동맥을 확장시키며, 이러한 효과로 원발폐동맥고혈압에 사용할 수 있다[29]. 특발폐섬유증 환자에서 폐동맥고혈압이 동반되는 비율이 높으며 [30], 이러한 환자들에게서 sildenafil의 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 폐확산능이 예측치의 35% 미만인 중증의 특발폐섬유증 환자에서, 우심부전이 있거나 우심비대가 동반된 경우에 sildenafil을 투여할 경우 운동능력의 개선과 삶의 질이 호전되는 효과가 관찰되었다[31]. 폐확산능이 예측치의 35% 미만인 중증 특발폐섬유증 환자에서 sildenafil 20 mg 1일 3회와 닌테다닙 150 mg을 1일 2회 같이 투여할 경우 FVC 감소를 줄이고 삶의 질이 호전되었다는 연구가 있다 [26]. 이 연구에서 눈여겨볼 부분은 중증의 특발폐섬유증 환자에게 두 가지 약제를 병용 투여했을 때 부작용이 더 증가하지 않았고, 병용 투여에 대한 안정성이 확보되었다는 점이다. 국내에서는 sildenafil의 보험적용이 되지 않으나, 약가가 과거에 비해 많이 떨어져 우심부전이 동반된 특발폐섬유증 환자에서는 투여를 고려해 볼 수 있겠다.

### 4. 폐섬유증 약물치료에서 추가 사항들

#### 1) 환자의 모니터링

치료 후 부작용 없이 환자가 안정되면 3내지 6개월 간격으로 반응 평가를 한다. 임상적인 상황이 변화하는지를 확인하고 증상이나 폐섬유증이 악화되었는지도 확인하여야 한다. 이를 평가하기 위해서 증상, 폐기능, 운동능력검사 등을 시행한다. 또한 특발폐섬유증 환자에서는 폐암의 발생률이 일반인에 비해 8배 이상 높으므로[32], 폐암의 스크리닝을 하고 또 폐섬유증의 변화를 정밀하게 확인하기 위해 흉부 CT를 최소 1년에 한 번은 촬영하는 것이 필요할 수 있다. 또한 결체조직질환과 연관된 간질성폐질환에서도 폐암 발생률이 높은 점도 주목할 필요가 있다[33]. 특발폐섬유증에서 급성

악화의 빈도는 1년에 5-28% 정도로 높으며[34], 사망률은 40% 이상으로 매우 높으므로[27,28], 환자의 호흡기 증상이 악화될 경우 환자를 평가한 후, 빠른 시간 안에 간질성폐질환 전문병원으로 전원을 고려하는 것이 필요하다.

#### 2) 지지치료

특발폐섬유증 환자에서 필요한 경우 산소를 제공할 수 있어야 한다. 또한 금연교육을 포함한 질병에 대한 교육과, 호흡재활 그리고 인플루엔자와 폐렴구균 백신을 접종하는 것이 지지치료의 핵심이다.

#### 3) 폐이식

FVC가 예측치의 80% 미만이고 폐확산능이 예측치의 40% 미만일 경우, 폐질환으로 인해 호흡곤란이나 기능적인 장애가 발생한 경우, 그리고 간헐적인 사용을 포함해서 산소를 사용하는 경우 폐이식센터로의 전원 또는 협진을 고려할 수 있다[35].

#### 4) 특발폐섬유증에 명확한 효과가 없는 약제들

항응고[12], Azathioprine-prednisone-N-acetylcysteine 조합[36], endothelin receptor antagonist [12] 등은 효과가 없거나 오히려 특발폐섬유증을 악화시킬 수 있다.

#### 5) 향후 기대되는 약제 또는 치료 방향

Pentraxin-2 [37], autotaxin inhibitor (GLPG1690) [38], 위식도역류의 치료[39] 등의 연구 결과가 희망적이며, 추가 연구를 통해 실제 임상에 적용할 날이 가까울 것으로 보인다.

### 결론

임상의사로서 미만성폐침윤 환자에서 조직검사를 통해 폐섬유증의 구체적 진단을 할 수 있었지만 치료를 할 수 없었던 시기가 있었다. 넘을 수 없었던 큰 산으로 여겨졌던 폐섬유증에 대해서 진단기술의 발전과 더불어 치료약물의 개발로 폐섬유증의 진행을 늦출 수 있게 되었다. 2014년 피리페니돈과 닌테다닙이 나란히 특발폐섬유증 환자의 치료약제로 자리잡았고, 이들 약제의 효과는 폐섬유증 추가 진행을 감소시킬뿐만 아니라 급성악화를 줄이고 사망률까지 감소시킨다. 이들 약제는 특발폐섬유증 환자의 중증도와 무관하게 일관성 있

는 효과를 보였다. 그리고 다테다닙과 피르페니돈은 특발폐 섬유증이 아닌 진행성 폐섬유증 환자에서도 효과가 있어서, 폐섬유증을 일으키는 다양한 질환으로 적응증이 점차 확대되고 있다. 다테다닙의 경우에는 전신경화증과 연관된 간질성 폐질환에서도 FVC 감소효과가 관찰되어, 결체조직과 연관된 간질성폐질환에서도 섬유증 진행을 늦추는 치료효과가 기대되고 있다. 최근에는 치료가 더욱 발전해서 폐섬유증을 억제하는 것을 넘어서 폐섬유증 자체를 줄이는 것으로 보이는 새로운 약제들이 소개되고 있다. 향후 3-5년 사이에 특발폐 섬유증뿐만 아니라 폐섬유증을 일으키는 질병 전체에서 치료에 많은 변화가 예상된다. 폐섬유증 환자를 만나는 임상 의사들은 이러한 새로운 소식에 귀를 기울일 필요가 있다.

**찾아보기말:** 특발폐섬유증; 간질성폐질환; 다테다닙; 피르페니돈

## ORCID

Won-Il Choi, <https://orcid.org/0000-0001-7705-0098>

## Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## References

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Muller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
- Albert RK, Schwartz DA. Revealing the secrets of idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2019;380:94-96.
- Kim DS. Diagnostic approaches to diffuse interstitial lung diseases. *J Korean Med Assoc* 2009;52:5-13.
- Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, Waldron J, Colby T, Muller N, Lynch D, Galvin J, Gross B, Hogg J, Toews G, Helmers R, Cooper JA Jr, Baughman R, Strange C, Millard M. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:193-196.
- du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, King TE Jr, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Thomeer M, Valeyre D, Wells AU. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1382-1389.
- Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, Okajima Y, Dupuis J, Latourelle JC, Cho MH, El-Chemaly S, Coxson HO, Celli BR, Fernandez IE, Zazueta OE, Ross JC, Harmouche R, Estépar RS, Diaz AA, Sigurdsson S, Gudmundsson EF, Eiríksdóttir G, Aspelund T, Budoff MJ, Kinney GL, Hokanson JE, Williams MC, Murchison JT, MacNee W, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Launer LJ, Harriss TB, Gudnason V, Silverman EK, O'Connor GT, Washko GR, Rosas IO, Hunninghake GM; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators; COPDGene Investigators. Association between interstitial lung abnormalities and all-cause mortality. *JAMA* 2016;315:672-681.
- Araki T, Putman RK, Hatabu H, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, Nishino M, Zazueta OE, Kurugol S, Ross JC, San José Estépar R, Schwartz DA, Rosas IO, Washko GR, O'Connor GT, Hunninghake GM. Development and progression of interstitial lung abnormalities in the framingham heart study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1514-1522.
- Lee JW, Shehu E, Gjonbrataj J, Bahn YE, Rho BH, Lee MY, Choi WI. Clinical findings and outcomes in patients with possible usual interstitial pneumonia. *Respir Med* 2015;109:510-516.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-1727.
- Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, Axmann J, Kirchgassler KU, Samara K, Gilberg F, Cottin V. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019 Sep 27 [Epub]. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8).
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518-2528.
- Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schünemann HJ; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice

- guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:e3-e19.
13. Carlos WG, Streck ME, Wang TS, Patel H, Raghu G, Wilson KC, Thomson CC. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:115-117.
  14. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review and network meta-analysis. *Chest* 2016;149:756-766.
  15. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- $\beta$ -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci* 2014;58:13-19.
  16. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-2092.
  17. Costabel U, Albera C, Glassberg MK, Lancaster LH, Wuyts WA, Petzinger U, Gilberg F, Kirchgassler KU, Noble PW. Effect of pirfenidone in patients with more advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2019;20:55.
  18. Yoon HY, Kim DS, Song JW. Efficacy and safety of pirfenidone in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2019; 97:242-251.
  19. Tzouveleakis A, Ntoliou P, Karampitsakos T, Tzilas V, Anevlavis S, Bouros E, Steiropoulos P, Koulouris N, Stratakos G, Froudarakis M, Bouros D. Safety and efficacy of pirfenidone in severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A real-world observational study. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;46:48-53.
  20. 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.
  21. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821-829.
  22. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, Kolb M. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1434-1445.
  23. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-2082.
  24. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Hansell DM. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:78-85.
  25. Yoon HY, Park S, Kim DS, Song JW. Efficacy and safety of nintedanib in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2018;19:203.
  26. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, Quaresma M, Stowasser S, Martinez FJ; INSTAGE Investigators. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018;379:1722-1731.
  27. Jeon K, Chung MP, Lee KS, Chung MJ, Han J, Koh WJ, Suh GY, Kim H, Kwon OJ. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006;100:451-457.
  28. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, Kataoka K, Kimura T, Nishiyama O, Sakamoto K, Johkoh T, Nishimura M, Ono K, Kitaichi M. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27:103-110.
  29. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
  30. Raghu G, Nathan SD, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, Martinez FJ, Wells AU, Shao L, Zhou H, Henig N, Szwarcberg J, Gillies H, Montgomery AB, O'Riordan TG. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J* 2015;46:1370-1377.
  31. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, Anstrom KJ, Martinez FJ; IPFnet Investigators. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013;143:1699-1708.
  32. Choi WI, Park SH, Park BJ, Lee CW. Interstitial lung disease and lung cancer development: a 5-year nationwide population-based study. *Cancer Res Treat* 2018;50:374-381.
  33. Choi WI, Lee DY, Choi HG, Lee CW. Lung cancer development and mortality in interstitial lung disease with and without connective tissue diseases: a five-year Nationwide population-based study. *Respir Res* 2019;20:117.
  34. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Wells AU, Antoniou KM, Behr J, Brown KK, Cottin V, Flaherty KR, Fukuoka J, Hansell DM, Johkoh T, Kaminski N, Kim DS, Kolb M, Lynch DA, Myers JL, Raghu G, Richeldi L, Taniguchi H, Martinez FJ. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:265-275.

35. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1-15.
36. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-1977.
37. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, Wijsenbeek MS, Vasakova M, Pesci A, Antin-Ozerkis DE, Meyer KC, Kreuter M, Santin-Janin H, Mulder GJ, Bartholmai B, Gupta R, Richeldi L. Effect of recombinant human pentraxin 2 vs placebo on change in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:2299-2307.
38. Maher TM, van der Aar EM, Van de Steen O, Allamassey L, Desrivot J, Dupont S, Fagard L, Ford P, Fieuw A, Wuyts W. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:627-635.
39. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, Flaherty KR, Meyer K, Noth I, Scholand MB, Cello J, Ho LA, Pipavath S, Lee JS, Lin J, Maloney J, Martinez FJ, Morrow E, Patti MG, Rogers S, Wol-

ters PJ, Yates R, Anstrom KJ, Collard HR. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:707-714.

### Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 폐섬유증에서의 항섬유화제에 대한 최신 지식과 함께 실제 임상에서 약물 치료 시 고려할 점들을 설명해 주고 있다. 현재 Pirfenidone과 Nintedanib 두 가지 항섬유화제가 특발성 폐섬유증 환자 치료제로 사용되고 있다. 이 약물들은 폐 기능 감소를 줄여주고, 질병 진행 및 급성악화, 사망위험을 줄여주는 것으로 확인되었다. 또한, 최근 연구결과에 따르면, 특발성 폐섬유증뿐만 아니라 전신 경화증 연관 간질성 폐 질환이나 특발성 폐섬유증이 아니면서 진행성 섬유화를 보이는 다른 간질성 폐 질환에서도 효과가 있음이 확인되어 그 적응증이 넓어지고 있다. 이 논문은 현재 이용 가능한 항섬유화제의 적응증, 부작용 관리, 국내 사용 사례 등을 잘 정리해 주고 있으므로, 실제 임상현장에 좋은 지침이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]