



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

실제 임상에서 특발성 폐섬유화증  
치료를 위해 사용된 피르페니돈의  
효과

2019년 2 월

서울대학교 의학대학원

의학과 내과학

황 현 택

# 실제 임상에서 특발성 폐섬유화증 치료를 위해 사용된 피르페니돈의 효과

지도 교수 임 재 준

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함  
2018 년 10 월

서울대학교 의학대학원  
의학과 내과학  
황 현 택

황현택의 의학석사 학위논문을 인준함  
2019 년 1 월

위 원 장 \_\_\_\_\_ (인)

부위원장 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

# 초 록

## 1. 서 론

피르페니돈은 특발성 폐섬유화증 환자들에서 질병의 진행 속도를 늦춘다고 알려졌다. 그러나 일부 환자들은 부작용으로 인해 표준 용량을 견디지 못한다. 이 연구의 목표는 우리나라 실제 임상에서 특발성 폐섬유화증 환자들에서 사용된 피르페니돈의 효용성과 부작용을 조사하고, 표준용량보다 저용량으로 사용된 피르페니돈의 효과를 확인하는 것이다.

## 2. 방 법

2012년 7월부터 2018년 3월 사이에 3개의 대학병원에서 피르페니돈으로 치료받은 특발성 폐섬유화증 환자들을 대상으로 하였다. 인구 정보, 폐기능, 급성 악화 비율, 사망률, 피르페니돈에 의한 부작용을 조사하였다. 효용성 분석은 선형 혼합 효과 모델 (기울기 분석)을 이용하여 노력성 폐활량과 일산화탄소화산능력의 연 감소비율을 피르페니돈 용량에 따라 구하여 진행하였다.

### 3. 결 과

총 338명의 환자가 분석되었다. 평균 예측 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력은 각각  $72.6 \pm 13.1\%$  과  $61.4 \pm 17.9\%$  였다. 피르페니돈으로 치료한 전체 평균 기간은  $16.1 \pm 9.0$  개월이었다. 약 20%의 환자가 6개월 이상 표준 용량(1800mg)으로 치료를 받았다. 피르페니돈으로 치료 받기 전 예측 노력성 폐활량의 연 감소는  $-5.34\%$  [95% 신뢰구간  $-6.56, -4.12$ ] 이었으나 치료를 받은 후에는  $-2.89\%$  [95% 신뢰구간  $-3.64, -2.14$ ]였고, 피르페니돈으로 치료 받기 전 예측 일산화탄소확산능력의 연 감소는  $-7.55\%$  [95% 신뢰구간  $-6.56, -4.12$ ] 이었으나 치료를 받은 후에는  $-3.76\%$  [95% 신뢰구간  $-4.69, -2.82$ ] 였다. 연간 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력의 감소는 피르페니돈 치료 이후 유의하게 줄어들었다. ( $p < 0.001$ ) 이러한 효과는 표준 용량을 썼던 환자군과 표준용량보다 낮은 용량을 썼던 환자군에서 비슷하게 나타났다. 식욕부진이 가장 흔한 부작용이었고, 그 다음으로 피부 발진과 소화불량이 있었다. 24.6%의 환자가 부작용에 의해 치료를 중단하였다.

#### 4. 결 론

피르페니돈은 우리나라 특발성 폐섬유화증 환자에서 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력의 감소 속도를 줄였다. 이러한 효과는 저용량의 피르페니돈으로 치료를 한 경우에도 마찬가지였다.

**주요어** : 특발성 폐섬유화증, 피르페니돈, 폐기능, 예후

**학 번** : 2017-23625

# 목 차

제 1 장 서 론 .....	7
제 1 절 연구의 배경	
제 2 절 연구의 목적	
제 2 장 방 법 .....	10
제 1 절 연구 설계 및 환자군	
제 2 절 임상적 평가와 결과	
제 3 절 통계학적 분석	
제 3 장 결 과 .....	14
제 1 절 연구에 참여한 환자군	
제 2 절 환자군의 인구학적 특성과 치료	
제 3 절 환자군의 폐기능과 처방된 피르페니돈 용량	
제 4 절 피르페니돈 치료 후 폐기능 변화	
제 5 절 피르페니돈 치료 전과 후의 폐기능 변화	
제 6 절 피르페니돈의 용량 및 초기 GAP 단계에 따른 하위집단분석	
제 7 절 안전성 분석	
제 4 장 논 의 .....	19
제 5 장 결 론 .....	24
참고문헌.....	25
Abstract.....	29

## 표 목차

[표 1] 연구에 참여한 환자군의 특성.....	32
[표 2] 피르페니돈 용량에 따른 치료 전 후의 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력 감소 속도 비교.....	33
[표 3] GAP 단계에 따른 치료 전 후의 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력 감소 속도 비교.....	34
[표 4] 안전성 분석.....	35
[표 5] 피르페니돈 치료 후 급성 악화와 사망률.....	35



## 그림 목차

[그림 1] 환자 연구 참여 순서도 .....	36
[그림 2] 피르페니돈 치료 후 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력의 감소량 .....	36
[그림 3] 피르페니돈 치료 전후 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력의 연간 감소량 .....	37

# 제 1 장. 서 론

## 제 1 절 연구의 배경

특발성 폐섬유화증은 원인 불명의 섬유성 간질 폐렴으로 정의되며, 주로 고령의 환자에서 폐에 국한하여 발생한다. 이는 환자에 따라 진행 속도의 차이가 있으나 중앙 생존 기간이 진단 이후 3-5년 정도로 좋지 않은 예후를 가지는 만성, 진행성 질병이다.<sup>1,2</sup> 최근까지도 이 질병에 효과적인 치료 약제는 없었지만 항섬유화 약물인 피르페니돈이 대규모 무작위 대조군 연구에서 노력성 폐활량 감소 속도를 줄이고, 무진행 생존기간을 연장시키는 것이 확인되었다. 이 약이 특발성 폐섬유화증 치료에 효과적이라고 밝혀졌지만 약과 관련된 부작용도 함께 보고되었다.<sup>3,4</sup> 임상시험은 정해진 프로토콜에 따라 체계적으로 약물을 투약하며 약물의 효과와 부작용을 볼 수 있지만, 실제 임상 상황에서는 임상시험에서보다 부작용이 더 많이 발생할 수 있으며, 환자들의 상태에 따라 약물 투약 용량이 변할 수 있다. 이러한 차이 때문에, 실

제 임상 상황에서 사용된 피르페니돈의 효용성과 부작용을 살펴 보는 연구들이 몇몇 나라들에서 진행되었다. 이 연구들은 대부분의 환자들이 표준 용량 (2400mg, 일본의 경우 1800mg)의 피르페니돈으로 치료 받았으며, 피르페니돈이 특발성 폐섬유화증 환자의 노력성 폐활량의 감소 속도를 줄이고, 부작용이 생겨도 환자가 잘 견딜 수 있는 정도라는 것을 밝혔다.<sup>5-8</sup>

우리나라에서는 2012년 7월에 특발성 폐섬유화증의 치료제로 피르페니돈이 승인되었고, 2015년 10월부터 의료보험 보장을 받게 되었다. 우리나라에서 특발성 폐섬유화증의 치료를 위한 피르페니돈 표준 용량은 1800mg이고, 일본을 제외한 다른 나라들에 비해 적은 용량이다. 그럼에도 불구하고 많은 환자들이 부작용 때문에 표준 용량을 잘 견디지 못하는 것을 보게 되었다. 그런 환자들은 대부분 약을 끊지는 않았고, 하루 1200mg으로 적은 용량의 피르페니돈을 지속 복용하였다. 표준용량과 함께 저용량의 피르페니돈의 효과에 대해서도 같이 보았던 대규모 임상시험인 CAPACITY 004 연구에서, 하루 1197mg의 피르페니돈을 투약했을 때 노력성 폐활량의 감소 속도를 줄이는 효과는 하루 2403mg을 사용했을 때와 위약을 사용했을 때의 중간 정도였다.<sup>3</sup> 그러

나 임상 시험에서 보여주었던 것과는 달리 실제 임상 상황에서는 표준 용량보다 적은 양의 피르페니돈을 사용했을 때 효과에 대한 연구는 없는 상태이다.

## 제 2 절 연구의 목적

이 연구의 목적은 표준 용량의 피르페니돈 치료를 잘 견디지 못하는 우리나라의 특발성 폐섬유화증 환자들에서 피르페니돈의 효과와 부작용을 확인하는 것이다. 또한, 실제 임상 상황에서 표준 용량보다 적은 용량의 피르페니돈 효과를 본 연구는 없는 상황으로 저용량의 피르페니돈으로 치료함에도 불구하고 특발성 폐섬유화증의 질병 진행을 늦추는데 효과적인지를 확인하고자 하였다.

## 제 2 장. 방 법

### 제 1 절 연구 설계 및 환자군

이 연구는 우리나라 3개 대학병원(서울대학교병원, 분당서울대학교병원, 보라매병원)에 내원했던 특발성 폐섬유화증 환자들을 대상으로 한 다기관 후향적 코호트 연구이다. 미국흉부학회/유럽호흡기학회/일본호흡기학회/라틴아메리카흉부학회의 일치된 기준<sup>1</sup>에 따라 특발성 폐섬유화증으로 진단되었고, 2012년 7월 1일부터 2018년 3월 31일까지 각 병원에서 피르페니돈으로 치료를 시작하였던 성인 환자들이 연구에 포함되었다. 연구 결과의 신뢰성을 높이기 위해 피르페니돈 치료 후 최소 2번의 추적 폐기능검사를 받은 환자들만 분석에 포함되었다. 타 병원에서 치료를 시작하여 피르페니돈을 시작한 명확한 날짜를 알기 힘들었던 환자들은 연구에서 배제되었다. 이 프로토콜은 각각 병원의 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았다. (심의번호 : J-1803-006-924 (서울대학교병원), B-

1801/442-104 (분당서울대학교병원), 20180129/30-2018-5/023

(보라매병원))

## 제 2 절 임상적 평가와 결과

모든 환자들의 기본 인구학적 특성, 특발성 폐섬유화증 진단에 대한 정보, 동반질환, 피르페니돈과 같이 투약하거나 투약 이전에 썼던 약물을 조사하였다. 피르페니돈은 처음엔 600mg을 3번에 나누어 투약 시작하였고, 1800mg까지 증량하였다. 용량 적정은 의사의 재량에 따라 약 2주에 걸쳐 진행되었다. 피르페니돈을 투약한 후 부작용이 발생하여 환자가 견디지 못했던 경우는 피르페니돈을 표준용량보다 용량을 줄여서 복용하거나 중단하였다. 약물 처음 복용 전에, 환자의 폐기능, 6분 도보검사, 보조산소요법 여부를 체크하였다. 결측값도 있었으나 기본적으로 피르페니돈 치료 전과 후에 6개월마다 폐기능을 측정하였다. 임상 성과를 보기 위해 급성 악화와 전체 사망률 그리고 특발성 폐섬유화증 관련 사망률을 구하였다.

### 제 3 절 통계학적 분석

피르페니돈이 특발성 폐섬유화증 진행을 늦추는 효과를 확인하기 위해 환자들의 폐기능 자료를 사용하여 효용성 분석을 시행하였다. 반복 측정 자료를 분석하고, 결측값을 보정하기 위해 혼합 선형 회귀 모형을 이용하였다. 먼저, 피르페니돈 치료 후 최소 2번 이상 폐기능을 측정한 환자들의 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력 자료를 이용하여 피르페니돈 치료 후 연간 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력 감소 속도를 추정하였다. 그 다음으로, 피르페니돈 치료 전후에 각각 2번 이상 폐기능을 측정하였던 환자들의 폐기능 측정 자료를 이용하여 치료 전과 후의 연간 노력성 폐활량 및 일산화탄소확산능력 감소비율을 각각 추정하였다. 마지막으로 하위집단분석을 위해 피르페니돈의 용량 및 초기 GAP (gender [G], age [A], and 2 lung physiologic variables [P] [Forced vital capacity(FVC) 과 Diffuse capacity for carbon monoxide(DL<sub>CO</sub>)] 단계에 따라 각각 두 군으로 나누어 치료 전과 후의 연간 노력성 폐활량 및 일산화탄소확산능력 감소 비율을 각각 추정하였다. 피르페니돈의 용량에 따라 환자군을 두 개의 그룹으로

나누어 표준 용량을 6개월 이상 투약했던 군을 표준용량군으로  
정하였고, 초기 GAP 단계에 따라 GAP I, GAP II-III인 두 개의  
그룹으로 정하였다. 피르페니돈의 효과를 평가하기 위해 치료 전후의  
연간 노력성 폐활량 및 일산화탄소화산능력 감소 비율을 대응 t-검정을  
이용하여 비교하였다. 안전성 분석을 위해 치료 후 부작용을 확인하고,  
부작용 때문에 치료를 중단한 비율을 계산하였다. 통계분석은 StataSE  
버전 12와 SPSS 통계 버전 19 프로그램을 이용하여 진행하였다.



## 제 3 장. 결 과

### 제 1 절 연구에 참여한 환자군

3개 병원에서 피르페니돈을 처방받았던 565명의 환자 중 피르페니돈 치료 시작 날짜가 명확하지 않은 17명과 최소 2번 이상의 추적 폐기능 검사를 하지 않았던 210명의 환자를 제외하고 338명의 환자를 연구에 포함하였다. 분석에 포함된 환자들 중에서 치료 전에도 2번 이상의 폐기능 추적을 하였던 174명의 환자들을 대상으로 효용성 분석을 시행하였다. [그림 1]

### 제 2 절 환자군의 인구학적 특성과 치료

환자들의 기본 특성과 처방된 피르페니돈 용량에 대한 정보는 [표 1]에 정리하였다. 338명의 환자들 중 254명(75.1%) 이 남자였고, 평균 나이는 71.0 세였다. 흡연 상태의 경우 과거 흡연자가 186명(55%) 으

로 가장 흔하였고, 현재 흡연자가 31명(9.2%) 였다. 278명(82.2%) 의 환자들은 피르페니돈 치료 전 특발성 폐섬유화증에 대한 다른 치료를 받지 않았고, 피르페니돈 치료를 받는 중 다른 치료를 받지 않은 환자가 259명(76.6%) 이었다. 227명(67.2%) 의 환자들이 특발성 폐섬유화증 진단 후 1년 이내에 치료를 시작하였다.

### 제 3 절 환자군의 폐기능과 처방된 피르페니돈 용량

피르페니돈 시작 전 평균 예측 노력성 폐활량은  $72.6 \pm 13.1$  % 였고, 평균 측정 노력성 폐활량은  $2.45 \pm 0.62$  L 였다. 평균 예측 일산화탄소 확산능력은  $61.4 \pm 17.9$  % 였고, 평균 측정 일산화탄소 확산능력은  $10.43 \pm 3.60$  mL/mmHg/min 였다. 6분도보검사 시 평균 거리는  $416.7 \pm 92.4$  m 였고, 가장 낮은 산소포화도의 평균 값은  $87.5 \pm 7.0$  % 였다.

처방된 피르페니돈의 최대 용량은 156명(46.2%) 에서 1800mg 이었으나 마지막 처방 시에는 83명(24.6%) 에서 1800mg을 처방받았다. 최대 용량과 마지막 처방 시 용량으로 1200mg이 가장 많았다. 피르페

니돈 평균 치료 기간은  $16.1 \pm 9.0$  개월이었다. 6개월 이상 표준용량으로 피르페니돈을 처방받았던 환자들은 68명(20.1%) 였고, 이들의 피르페니돈 평균 치료 기간은  $18.2 \pm 7.8$  개월이었고, 1800mg으로 치료 받았던 평균 기간은  $13.8 \pm 7.0$  개월이었다.

#### 제 4 절 피르페니돈 치료 후 폐기능 변화

피르페니돈 치료 후 최소 2번 이상의 추적 폐기능 검사를 했던 환자들을 대상으로 연간 노력성 폐활량 및 일산화탄소확산능력 변화를 추정하였다. [그림 2] 피르페니돈 치료 후 예측 노력성 폐활량 변화는 연간  $-1.78\%$  [95% 신뢰구간  $-2.37, -1.20$ ]로 추정되었고, 피르페니돈 치료 후 예측 일산화탄소확산능력은 연간  $-3.11\%$  [95% 신뢰구간  $-3.92, -2.30$ ] 로 계산되었다.

#### 제 5 절 피르페니돈 치료 전과 후의 폐기능 변화

피르페니돈 치료 전후 모두 최소 2번 이상의 폐기능 검사를 했던 환

자들은 치료 전과 치료 후의 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력 변화를 계산하였다. [그림 3] 피르페니돈 치료 전 예측 노력성 폐활량은 연간 -5.34% [95% 신뢰구간 -6.56, -4.12]로 감소하였으나 치료 후 연간 -2.89% [95% 신뢰구간 -3.64, -2.14]로 감소하였다. 피르페니돈 치료 전 예측 일산화탄소확산능력은 연간 -7.55% [95% 신뢰구간 -6.56, -4.12]로 감소하였으나 치료 후 -3.76% [95% 신뢰구간 -4.69, -2.82]로 감소하였다. 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력의 감소 속도는 유의하게 줄어들었다. ( $p < 0.001$ ) 측정 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력도 비슷한 결과를 보여주었다.

## 제 6 절. 피르페니돈의 용량 및 초기 GAP 단계에 따른 하위집단분석

하위집단분석으로 피르페니돈의 용량 및 초기 GAP 단계에 따라서, 피르페니돈 치료 전후 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력 변화를 비교하였다. [표 2, 표 3] 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력 감소비율은 표준용량군과 표준용량보다 낮은 용량군에서 모두 유의하게 줄어들었다. 용량에 따른 두 그룹 간의 차이는 유의하지 않았다. 초기 GAP

단계에 따라 나누었을 때, 낮은 GAP 단계군과 높은 GAP 단계군에서 모두 노력성 폐활량의 감소 속도는 유의하게 줄어들었다. 그러나 일산화탄소화산능력의 경우 낮은 GAP 단계군에서는 치료 전후 감소속도의 유의한 차이가 없었으나 높은 GAP 단계군에서는 치료 후에 감소 속도가 유의하게 줄어들었다. GAP 단계에 따른 두 군에서는 유의한 차이가 확인되었다.

#### 제 7 절 페르피돈의 안전성 분석

338명의 환자들 중 276명(81.7%)이 부작용을 경험하였다. 식욕 부진이 가장 흔하였고, 그 다음으로 피부 발진과 소화불량이 흔했다. 83명(24.6%)의 환자들이 부작용 때문에 치료를 중단하였다. [표 4] 특발성 폐섬유화증의 급성 악화는 141.5/1000 인-년으로 발생하였고, 전체 사망률은 36명(10.7%), 특발성 폐섬유화증 관련 사망률은 31명(9.2%) 였다. [표 5]

## 제 4 장. 논 의

이 연구는 피르페니돈이 우리나라 특발성 폐섬유화증 환자들 치료로써 적절한 용량에서 부작용은 견딜만한 정도면서 노력성 폐활량 및 일산화탄소확산능력 감소속도를 줄이는 것을 보여주었다. 피르페니돈 치료 후 노력성 폐활량 감소속도가 줄어드는 것은 이전에 다른 나라에서 실제 임상 상황 조건으로 진행했던 연구들의 결과와 비슷하다.<sup>5,7,9</sup> 일산화탄소확산능력의 경우 몇몇 임상시험과 실제 임상 상황 조건의 연구들은 치료 전후 감소 속도의 유의한 차이가 없다고 하였지만<sup>3,7,10</sup> 본 연구는 일산화탄소확산능력의 감소 속도도 줄어드는 것을 확인하였다. 이러한 결과는 다른 실제 임상 상황 조건의 연구 결과들과 유사하다.<sup>5,9</sup> 이는 피르페니돈이 노력성 폐활량 뿐만 아니라 일산화탄소확산능력 감소 속도를 줄이는데도 효과적일 수 있음을 보여준다.

동아시아와 서양의 특발성 폐섬유화증 환자들을 비교했던 역학 연구들은 거의 없었으나 일본에서 진행하였던 전향적 연구는 인종적 차이가 있다는 것을 보여주었다. 그 연구는 동아시아의 남자 특발성 폐섬

유화증 환자들은 급성 악화에 의한 높은 사망률과 심혈관 질환에 의한 낮은 사망률을 가진다는 것을 보여주었다.<sup>14</sup> 인종적 차이의 기전에 대해서는 아직 불분명하지만, 특발성 폐섬유화증의 진단과 치료에 대해 지역별 연구는 필요하다. 이러한 면에서 본 연구는 동아시아 환자들을 대상으로 표준용량보다 낮은 용량의 피르페니돈에서도 특발성 폐섬유화증의 진행을 늦출 수 있다는 것을 보여줬으며, 특발성 폐섬유화증의 치료에 있어 인종적 차이를 보는데 도움이 될 것이다.

우리나라에서 피르페니돈의 표준 용량은 1800mg 였고, 이는 서양 국가의 표준용량인 2400mg보다 낮다. 적은 표준 용량을 사용함에도 불구하고, 6개월 이상 표준 용량을 유지했던 환자들은 20.1% 밖에 되지 않았다. 이러한 결과는 다른 나라의 연구에서 83~89%의 환자들이 표준 용량 치료를 받았던 것과는 상당히 다르다.<sup>7-8</sup> 우리나라에서 피르페니돈에 대한 의료보험이 2015년 10월부터 적용되었다. 보험 적용 전에 처방받았던 대부분의 환자들은 비용 때문에 6개월 이상 복용할 수 없었다. 비용에 따른 영향을 배제하기 위하여 최소 2번 이상의 추적 폐기능 검사를 했던 상대적으로 긴 추적을 하였던 환자들을 분석하였고, 그럼에도 불구하고 표준 용량으로 유지를 지속하였던 환자들의 비

율은 적었다. 많은 환자들이 표준 용량을 유지하며 치료를 받지는 못하였으나, 부작용 때문에 치료를 중단한 경우는 적었다. 다른 실제 임상 상황의 연구들에서 부작용 때문에 약을 중단하였던 비율이 15-20%였고, 본 연구에서 24.6% 였던 것을 고려할 때 피르페니돈은 용량을 적절하게 줄여서 사용한다면 우리나라 환자들도 다른 나라 환자와 비슷하게 부작용을 잘 견뎌낼만하다.<sup>5,8,11,15</sup>

하위집단의 효용성 분석에서 표준용량과 표준용량보다 낮은 용량으로 치료했던 두 군 모두에서 치료 이후 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력 감소 속도가 모두 줄어들었다. 두 군 사이의 균질성에는 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 비록 작지만 부작용을 견딜만한 정도의 용량으로 피르페니돈을 지속 복용하면 질병의 진행을 억제하는데 도움이 될 수 있다는 것을 시사한다. 본 연구에서 표준용량보다 낮은 용량군에서 치료 후 노력성 폐활량 및 일산화탄소확산능력 감소 속도를 줄이는 효과가 약간 더 크게 나타났다. 이는 표준용량보다 낮은 용량으로 치료했던 군에 비해 표준용량군의 환자 수가 많이 적어 표준용량의 효과가 과소평가되었을 수 있다.



초기 GAP 단계에 따른 하위집단분석에서 GAP 단계와 상관없이 노력성 폐활량의 감소 속도가 유의하게 줄어들었다. 다른 한 연구에서는 진행된 특발성 폐섬유화증 환자에서 노력성 폐활량의 감소 속도를 줄이는 효과가 더 크다는 것을 밝힌 적이 있다.<sup>7</sup> 또 다른 연구에서는 초기 GAP 단계에 상관없이 피르페니돈이 12개월 후 질병의 진행(10% 이상 노력성 폐활량의 감소가 있거나 사망한 경우)을 줄였다고 하였다.<sup>16</sup> 피르페니돈이 노력성 폐활량의 감소 속도를 줄였다는 점에서는 본 연구는 다른 연구들과 비슷한 결과를 보여줬다.

본 연구는 추가적으로 초기 높은 GAP 단계 군에서 피르페니돈 치료를 했을 때 일산화탄소확산능력의 감소 속도가 유의하게 줄어드는 것을 보여주었다. 이탈리아에서 시행하였던 한 연구에서 피르페니돈은 초기 GAP 단계와 상관없이 일산화탄소확산능력의 감소 속도를 줄이지 못하였다.<sup>7</sup> 이러한 차이는 인종의 차이와 관련이 있을 수 있으나 명확하진 않다. 최근 한 연구는 초기 GAP 점수가 평균 5점(단계 II)인 진행된 특발성 폐섬유화증 환자들에서 피르페니돈 치료 후 6개월 뒤 일

산화탄소확산능력의 감소 속도가 줄어드는 것을 보여주었다.<sup>11</sup> 이를 통해 피르페니돈은 예후가 좋지 않을 것으로 예상되는 환자들에서 일산화탄소확산능력의 감소 속도를 더 줄일 수 있다는 것을 추론할 수 있으나 여전히 논란의 여지가 있다.

이번 연구는 몇몇 한계점을 가지고 있다. 먼저, 후향적 코호트 연구이기 때문에 선택 편향과 결측값이 있을 수 밖에 없다. 혼합 선형 회귀 모형을 통해 최대한 결측값 뿐만 아니라 폐기능에 영향을 미칠 수 있는 나이, 성별, 체질량지수를 보정하였다. 두 번째로 본 연구는 환자들의 추적기간이 짧다. 평균 피르페니돈 치료 기간은 16.1개월이었다. RECAP 연구에서는 피르페니돈 평균 노출 기간이 30.5개월이었고, 최근 아르헨티나에서 시행했던 실제 임상 상황 조건의 연구는 평균 노출 기간이 21.5개월이었다.<sup>17-18</sup> 따라서, 우리나라에서 더 장기간 추적관찰을 한 연구가 추후 필요할 것으로 생각된다.

## 제 5 장. 결 론

우리나라 특발성 폐섬유화증 환자들에서 피르페니돈이 노력성 폐활량 및 일산화탄소확산능력의 감소 속도를 줄이며, 부작용은 견딜만하였다. 또한, 이러한 효과는 지속적으로 표준용량보다 낮은 용량을 쓰는 경우에도 유지되며, 일산화탄소확산능력의 감소 속도는 진행된 특발성 폐섬유화증 환자에서 피르페니돈 치료 시 더 줄어들 수 있다

## 참고문헌

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. 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(6):788-824.
2. Fernandez Fabrellas E, Peris Sanchez R, Sabater Abad C, Juan Samper G. Prognosis and Follow-Up of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci (Basel).* 2018;6(2).
3. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-1769.
4. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092.

5. Okuda R, Hagiwara E, Baba T, Kitamura H, Kato T, Ogura T. Safety and efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice. *Respir Med.* 2013;107(9):1431–1437.
6. Hughes G, Toellner H, Morris H, Leonard C, Chaudhuri N. Real World Experiences: Pirfenidone and Nintedanib are Effective and Well Tolerated Treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med.* 2016;5(9).
7. Harari S, Caminati A, Albera C, et al. Efficacy of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: An Italian real life study. *Respir Med.* 2015;109(7):904–913.
8. Oltmanns U, Kahn N, Palmowski K, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience from a German tertiary referral center for interstitial lung diseases. *Respiration.* 2014;88(3):199–207.
9. Loeh B, Drakopanagiotakis F, Bandelli GP, et al. Intraindividual response to treatment with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(1):110–113.

10. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1040-1047.
11. Tzouveleakis A, Ntoliou P, Karamitsakos T, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A real-world observational study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;46:48-53.
12. Ogawa K, Miyamoto A, Hanada S, et al. The Efficacy and Safety of Long-term Pirfenidone Therapy in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med.* 2018.
13. Yan YJ, Fan YL, Yu SW, Ye Q. [Real-life experience with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2018;41(5):327-332.
14. Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(7):773-779.

15. Chaudhuri N, Duck A, Frank R, Holme J, Leonard C. Real world experiences: pirfenidone is well tolerated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2014;108(1):224-226.
16. Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J.* 2016;48(3):843-851.
17. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration.* 2017;94(5):408-415.
18. Caro FM, Alberti ML, Campins F, et al. Real-Life Experience with Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Argentina. A Retrospective Multicenter Study. *Arch Bronconeumol.* 2018.

# Abstract

## 1. Introduction

Pirfenidone reduced the rate of disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). However, some of patients did not tolerate the standard dose of pirfenidone because of its adverse events. The aim of this study was to investigate the efficacy and adverse events of pirfenidone in real practice of Korea and whether the lower dose of pirfenidone is also effective in patients with IPF.

## 2. Method

This study was a multi-center retrospective cohort study of patients with IPF involved 3 referral centers in Korea. Patients treated with pirfenidone between July 2012 and March 2018 were enrolled. Demographics, pulmonary function, rate of acute exacerbation, mortality and adverse events related to pirfenidone were reviewed. Efficacy was analyzed according to the dose of pirfenidone using linear mixed effects model (slope analysis) for annual rate of decline in forced vital capacity (FVC) and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide ( $DL_{CO}$ ).

## 3. Results



The total of 338 patients were analyzed. The mean predicted FVC and DL<sub>CO</sub> were  $72.6 \pm 13.1 \%$  and  $61.4 \pm 17.9 \%$ , respectively. The overall mean duration of treatment with pirfenidone was  $16.1 \pm 9.0$  months. About 20% of the patients received pirfenidone as a standard dose (1800mg) for more than 6 months (standard dose group). However, 80% of the patients had pirfenidone below 1200mg (non-standard dose group). The annual decline of predicted FVC was  $-5.34\%$  [95% CI  $-6.56, -4.12$ ] per year before treatment with pirfenidone, but  $-2.89\%$  [95% CI  $-3.64, -2.14$ ] per year after treatment. The annual decline of predicted DL<sub>CO</sub> was  $-7.55\%$  [95% CI  $-6.56, -4.12$ ] per year before treatment with pirfenidone, but  $-3.76\%$  [95% CI  $-4.69, -2.82$ ] per year after treatment. The annual decline of FVC and DL<sub>CO</sub> was significantly attenuated after pirfenidone treatment ( $p < 0.001$ ), these effect was similar in both standard and non-standard dose groups. Anorexia was the most common adverse events, followed by skin rash and dyspepsia. 24.6% of patients discontinued treatment due to adverse events.

#### 4. Conclusion

Pirfenidone reduced the rate of decline of FVC and DL<sub>CO</sub> in Korean IPF patients. This effect persists even after continual lower dose of

pirfenidone.

**Keyword** : Idiopathic pulmonary fibrosis, pirfenidone, pulmonary function, prognosis

**Student Number** : 2017-23625

표 1. 연구에 참여한 환자군의 특성

<b>인구학적 특성</b>	
남성, 표본 수(%)	254 (75.1)
나이, 평균 ± 표준편차	71.0±8.0
<b>흡연력, 표본 수(%)</b>	
현재 흡연자	31 (9.2)
과거 흡연자	186 (55.0)
한 번도 흡연을 한 적 없는 자	107 (31.7)
알 수 없음	14 (4.1)
<b>동반질환, 표본 수(%)</b>	
당뇨	76 (22.5)
고혈압	92 (27.2)
관상동맥질환	34 (10.1)
만성폐쇄성폐질환	16 (4.7)
<b>이전 치료력, 표본 수(%)</b>	
없음	278 (82.2)
스테로이드만 사용	45 (13.3)
스테로이드 + 면역억제제	10 (3.0)
면역억제제만 사용	3 (0.9)
<b>피르페니돈과 함께 투약한 약물, 표본 수(%)</b>	
없음	259 (76.6)
스테로이드만 사용	78 (23.1)
스테로이드 + 면역억제제	1 (0.3)
수술적 폐생검을 한 경우, 표본 수(%)	46 (13.6)
CT상 definite UIP 형태인 경우, 표본 수(%)	283 (83.7)
특발성 폐섬유화증 진단 1년 내 치료 시작, 표본 수(%)	227 (67.2)
<b>생리학적 특성, 평균 ± 표준편차</b>	
예측 노력성 폐활량 (%)	72.6±13.1
측정 노력성 폐활량 (L)	2.45±0.62
1 초간 노력성 호기량/예측 노력성 폐활량	81.2±7.4
예측 일산화탄소확산능력 (%)	61.4±17.9
측정 일산화탄소확산능력 (mL/mmHg/min)	10.43±3.60
<b>6분 도보검사, 평균 ± 표준편차</b>	
거리 (m)	416.7±92.4
가장 낮은 산소포화도 값 (%)	87.5±7.0
보조 산소 사용 여부, 표본 수(%)	7 (2.1)
mMRC 등급, 평균 ± 표준편차	1.3±0.6
GAP 단계, 평균 ± 표준편차	1.5±0.5

표 2. 피르페니돈 용량에 따른 치료 전 후의 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력 감소 속도 비교

변 수	시 간	표준용량 군 (n=32)			표준용량보다 낮은 용량 군 (n=132)		
		평균	95% 신뢰구간	p-값	평균	95% 신뢰구간	p-값
연간 예측 노력성 폐활량 (%) 변화 (n=174)	치료 전	-6.56	(-9.26, -3.87)		-5.02	(-6.38, -3.66)	
	치료 후	-4.43	(-5.87, -3.00)		-2.49	(-3.44, -1.55)	
	차 이	+2.13		0.010	+2.54		<0.001
두 그룹 간의 균질성의 차이를 보여주는 p-값 : 0.699							
연간 측정 노력성 폐활량 (L) 변화 (n=174)	치료 전	-0.272	(-0.367, -0.178)		-0.196	(-0.243, -0.149)	
	치료 후	-0.188	(-0.241, -0.136)		-0.101	(-0.129, -0.073)	
	차 이	+0.084		0.010	+0.095		<0.001
두 그룹 간의 균질성의 차이를 보여주는 p-값 : 0.756							
변 수	시 간	표준용량 군 (n=32)			표준용량보다 낮은 용량 군 (n=132)		
		평균	95% 신뢰구간	p-값	평균	95% 신뢰구간	p-값
연간 예측 일산화탄소확산능력 (%) 변화 (n=164)	치료 전	-8.03	(-11.93, -4.13)		-7.42	(-9.54, -5.29)	
	치료 후	-4.38	(-6.44, -2.31)		-3.60	(-4.64, -2.55)	
	차 이	+3.65		<0.001	+3.82		<0.001
두 그룹 간의 균질성의 차이를 보여주는 p-값 : 0.900							
연간 측정 일산화탄소확산능력 (mL/mmHg/min) 변화 (n=164)	치료 전	-1.651	(-2.411, -0.891)		-1.474	(-1.807, -1.142)	
	치료 후	-1.173	(-1.539, -0.808)		-0.819	(-0.996, -0.641)	
	차 이	+0.478		0.048	+0.656		<0.001
두 그룹 간의 균질성의 차이를 보여주는 p-값: 0.422							

표 3. GAP 단계에 따른 치료 전 후의 노력성 폐활량과 일산화탄소화산능력 감소 속도 비교

변 수	시 간	초기 GAP I (n=95)			초기 GAP II-III (n=76)		
		평균	95% 신뢰구간.	p-값	평균	95% 신뢰구간	p-값
연간 예측 노력성 폐활량 (%) 변화 (n=171)	치료 전	-4.56	(-6.10, -3.02)		-6.40	(-8.38, -4.42)	
	치료 후	-2.28	(-3.21, -1.35)		-3.72	(-4.97, -2.48)	
	차 이	+2.28		<0.001	+2.68		<0.001
두 그룹 간의 균질성의 차이를 보여주는 p-값 : 0.626							
연간 측정 노력성 폐활량 (L) 변화 (n=171)	치료 전	-0.191	(-0.250, -0.133)		-0.241	(-0.303, -0.179)	
	치료 후	-0.096	(-0.125, -0.067)		-0.156	(-0.202, -0.110)	
	차 이	+0.095		<0.001	+0.085		<0.001
두 그룹 간의 균질성의 차이를 보여주는 p-값 : 0.687							
변 수	시 간	초기 GAP I (n=90)			초기 GAP II-III (n=72)		
		평균	95% 신뢰구간.	p-값	평균	95% 신뢰구간	p-값
연간 예측 일산화탄소화산능력 (%) 변화 (n=162)	치료 전	-4.84	(-7.34, -2.34)		-11.09	(-13.84, -8.34)	
	치료 후	-3.80	(-5.03, -2.57)		-3.46	(-4.89, -2.02)	
	차 이	+1.04		0.153	+7.63		<0.001
두 그룹 간의 균질성의 차이를 보여주는 p-값 : <0.001							
연간 측정 일산화탄소화산능력 (mL/mmHg/min) 변화 (n=164)	치료 전	-1.101	(-1.521, -0.680)		-2.053	(-2.495, -1.612)	
	치료 후	-0.908	(-1.123, -0.694)		-0.841	(-1.087, -0.595)	
	차 이	+0.192		0.123	+1.212		<0.001
두 그룹 간의 균질성의 차이를 보여주는 p-값 : <0.001							

표 4. 안전성 분석

부작용, 표본 수(%)	
전체	276 (81.7)
식욕부진	123 (36.4)
피부 발진	97 (28.7)
소화불량	89 (26.3)
구역감	65 (19.2)
전신 위약감	51 (15.1)
간기능 검사 이상	43 (12.7)
광민감성	34 (10.1)
피로	22 (6.5)
설사	19 (5.6)
그 외 부작용	57 (16.9)
부작용 때문에 치료를 중단한 경우, 표본 수(%)	83 (24.6)

표 5. 피르페니돈 치료 후 급성 악화와 사망률

급성 악화, 1,000 인-년당 [95% 신뢰구간]	141.5 [111.3-179.7]
전체 사망, 표본 수(%)	36 (10.7)
특발성 폐섬유화증 관련 사망, 표본 수(%)	31 (9.2)

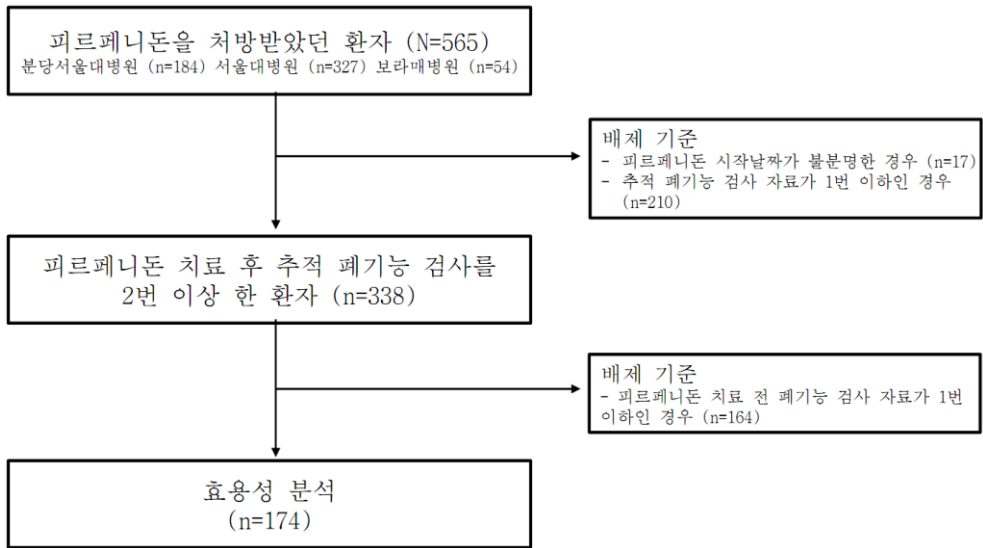


그림 1. 환자 연구 참여 순서도

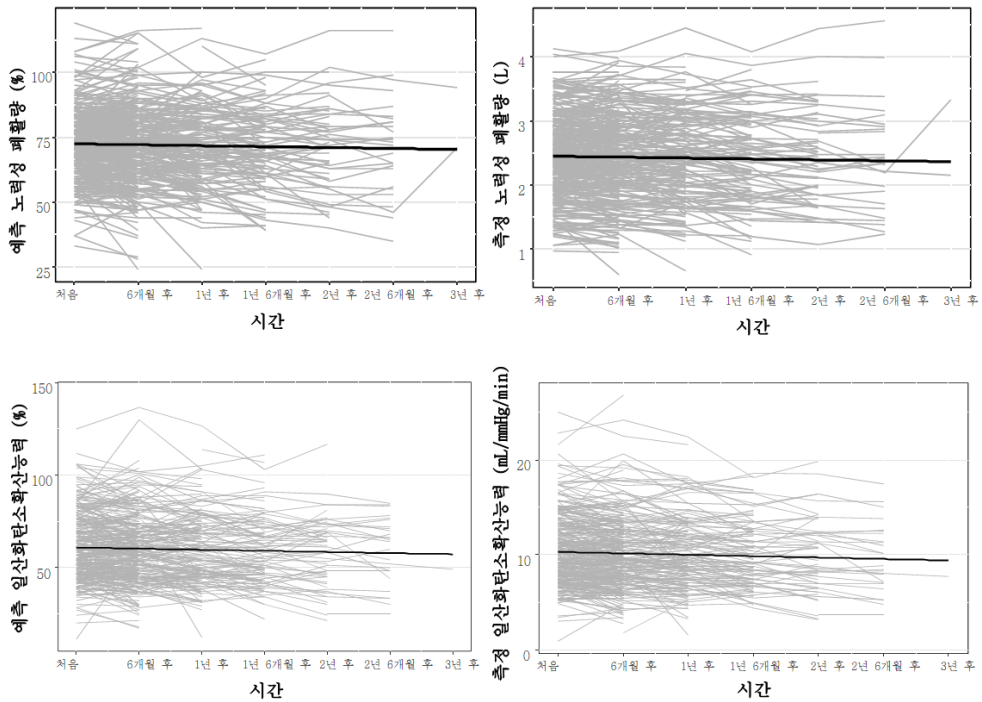


그림 2. 피르페니돈 치료 후 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력의 감소량

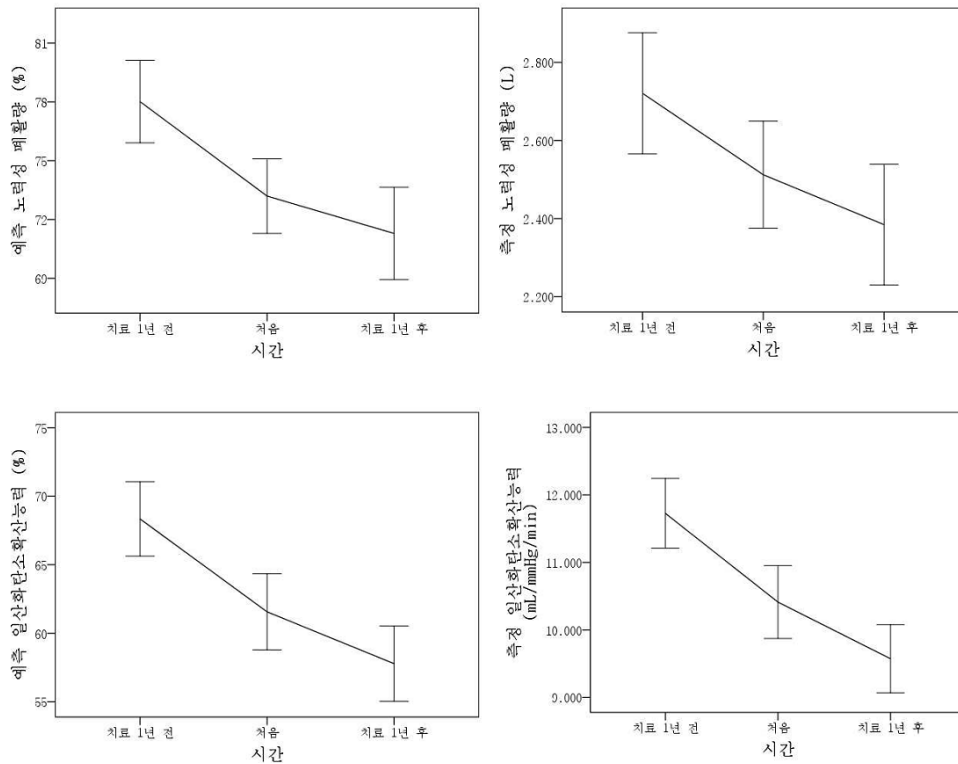


그림 3. 피르페니돈 치료 전후 노력성 폐활량과 일산화탄소확산능력의 연간 감소량