



What's new?

특별성 폐섬유증 및 진행성 폐섬유증의 최신 진료 지침 소개

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과

유홍석

New Guidelines for Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Progressive Pulmonary Fibrosis

Hongseok Yoo

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common and fatal idiopathic interstitial pneumonia and is characterized by chronic progressive pulmonary fibrosis of indeterminate etiology. In 2018, the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society published joint clinical practice guidelines for IPF. The guidelines require exclusion of known causes of interstitial lung disease and identification of a radiological and/or pathologic pattern of usual interstitial pneumonia (UIP). The diagnosis of IPF is a multidisciplinary process, involving pulmonologists, radiologists, pathologists and, if necessary, experts in other medical fields. The 2022 guidelines for IPF revisit and clarify the radiological and pathological features of UIP. In addition, recommendations regarding transbronchial lung cryobiopsy, antacid medication, and antireflux surgery are revised or established based on up-to-date evidence in the 2022 guidelines. The new guidelines also encompass the definition and treatment of progressive pulmonary fibrosis (PPF). PPF comprises diverse fibrotic interstitial lung diseases other than IPF, which progress despite standard treatment. The diagnosis of PPF is based on symptoms, physiologic evidence, and radiologic evidence of progression. The use of nintedanib was suggested for patients with PPF other than IPF who are unresponsive to standard treatment. This review introduces and discusses the recommendations for the diagnosis and treatment of IPF and PPF in the new international guidelines. (Korean J Med 2023;98:64-72)

Keywords: Guideline; Idiopathic pulmonary fibrosis; Progressive pulmonary fibrosis

Received: 2023. 2. 1

Revised: 2023. 3. 2

Accepted: 2023. 3. 7

Correspondence to Hongseok Yoo, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: hs.yoo@skku.edu

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

간질성 폐질환(interstitial lung disease, ILD)은 다양한 염증 세포들이 폐의 실질, 그중에서도 주로 폐의 간질(interstitium)에 침윤하여 급만성의 염증을 유발하고, 때로는 섬유화가 동반되는 질환들을 통칭한다[1,2]. 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)은 가장 흔한 ILD 중 하나로 원인 불명의 비가역적인 진행성 폐섬유화를 특징으로 하는 만성 섬유성 ILD이다[3,4]. 주로 60세 이상의 고령, 흡연자에서 호발하며, 영상의학적 및 병리학적으로 통상간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP) 형태를 보인다[4]. IPF는 진행성 폐섬유화로 인하여 호흡곤란, 기침 등이 발생하며, 폐섬유화로 인한 호흡 부전 외 폐암, 폐동맥 고혈압 등의 합병증으로 인해 환자들의 중간 생존 기간은 진단 후 약 3-5년 정도로 중증의 질환이다[5]. 하지만 최근 IPF에서 항섬유화제의 폐기능 감소 지연 효과가 확인되어 널리 사용되고 있으며[6,7], 생존 기간의 증가가 기대되고 있다[8].

IPF가 가장 대표적인 진행성 폐 질환이지만 IPF 외의 섬유성 ILD 중 일부에서도 적절한 약물 치료에도 불구하고 질병의 진행과 이로 인한 폐기능 감소가 관찰되며[9-12], 이들의 폐기능 감소 추세는 IPF 환자와 유사한 경과를 보이는 것으로 알려져 있다[13]. 따라서 항섬유화제가 IPF 외의 진행성 경과를 보이는 섬유성 ILD에서도 질병 진행 지연 효과가 있는지에 대한 관심이 지속되어 왔다. 최근 IPF를 제외한 진행성 섬유성 ILD를 대상으로 한 대규모 전향적 위약 대조군 연구에서 항섬유화제의 유의한 폐기능 감소 지연 효과가 입증되었다[14,15].

미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS), 유럽호흡기학회(European Respiratory Society, ERS), 일본호흡기학회(Japan Respiratory Society, JRS), 라틴아메리카흉부학회(Latin America Thoracic Association, ALAT)의 국제 호흡기학회들은 2018년 IPF 진료 지침을 발표한 바 있는데, 지침 발표 이후 새롭게 보고된 연구 결과들과 이를 토대로 한 재평가 요구들을 반영하여 2022년 IPF의 진료 지침 개정안을 발표하였다. 또한, 진행성 섬유성 ILD를 진행성 폐섬유증(progressive pulmonary fibrosis, PPF)으로 명명하고 이에 대한 진단 기준과 치료 지침도 새롭게 발표하였다. 본 종설에서는 2022년 발표된 ATS/ERS/JRS/ALAT의 협동 임상 진료 지침을 토대로 IPF와 PPF의 진단과 치료에 대해 알아보고, 지침 권고안의 배경과 근거를 소개하고자 한다.

본 론

IPF 개정 진단 지침

2022년 개정된 진료 지침에서는 이전 2018년 지침 중 IPF의 형태학적 소견인 UIP의 영상의학적 및 조직학적 특성, 진단 기준, 위산분비 억제 치료와 경기관지폐쇄증생검(transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)의 주제들에 대해서 재평가를 하였다.

영상의학적 소견

2018년 발표된 국내 ILD 진료 지침[4]과 국제 ILD 진료 지침[16]에서는 고해상도 흉부 전산화단층촬영(HRCT) 소견을 UIP, probable UIP, indeterminate for UIP, alternative diagnosis의 4가지 유형으로 구분하였다. 2022년 진료 지침에서도 이러한 4가지 분류를 유지하였으나, 더 명확한 전달을 위하여 일부를 수정하였다(Table 1) [16,17]. 먼저 probable UIP pattern에서 흉막하 병변이 존재해야 한다는 내용(absence of subpleural sparing)이 명시되었다. 또한 indeterminate for UIP의 경우 2018년 진료 지침에는 흉막하 및 하부 침범의 우세성을 보이는 경우(subpleural and basal predominance)로 정의하였으나 2022년 개정된 진료 지침에서는 흉막하의 우세성 침범 없이 미만성 분포를 보이는 경우(diffuse distribution without subpleural predominance)로 정의하였다.

조직학적 소견

2018년 진료 지침에서는 조직학적 소견 역시 UIP, probable UIP, indeterminate for UIP, alternative diagnosis의 4가지 유형으로 분류하였는데[16], 2022년 진료 지침에서도 이를 유지하였다. UIP pattern의 조직학적 소견은 산재된 치밀 섬유화와 구조적 왜곡(patch dense fibrosis with architectural distortion), 흉막하 및 중격 주위 분포의 우세성(predilection for subpleural and paraseptal lung parenchyme), 섬유모세포병소(fibroblastic foci), 다른 진단을 시사하는 소견의 부재(absence of features that suggest an alternative diagnosis)로 정의하고 있다.

경기관지내시경폐생검

2018년 진료 지침에서는 IPF가 임상적으로 의심되고 HRCT 상 UIP pattern이 관찰되는 경우에는 TBLC를 시행하지 않도록 권고하였고, probable UIP, indeterminate UIP, alternative diagnosis pattern인 경우에 대해서는 TBLC 시행 여부에 대한 권고

Table 1. High-resolution computed tomography patterns in idiopathic pulmonary fibrosis [16,17]

2018 ATS/ERS/JRS/ALAT guideline			
UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous	Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous	Subpleural and basal predominant	Findings suggestive of another diagnosis
Honeycombing with or without peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis	Reticular pattern with peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis May have mild GGO	Subtle reticulation; may have mild GGO or distortion (early UIP pattern) CT features and/or distribution of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology (truly indeterminate for UIP)	CT features: Cysts Marked mosaic attenuation Predominant GGO Profuse micronodules Centrilobular nodules Nodules Consolidation Predominant distribution: Perilymphatic Peribronchovascular Upper or mid-lung Other: Pleural plaques (consider asbestos) Dilated esophagus Distal clavicular erosions (consider CTD) Extensive lymph node (consider RA) Enlargement (consider pleural effusions, pleural other etiologies) Thickening (consider CTD/drugs)
2022 ATS/ERS/JRS/ALAT updated guideline			
UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
Confident (> 90%)	Provisional high confidence (70-89%)	Provisional low confidence (51-69%)	Low to very low confidence ($\leq 50\%$)
Subpleural and basal predominant	Subpleural and basal predominant	Diffuse distribution without subpleural predominance	Peribronchovascular predominant with subpleural sparing (consider NSIP)
Often heterogeneous (areas of normal lung interspersed with fibrosis)	Often heterogeneous (areas of normal lung interspersed with reticulation and traction bronchiectasis/bronchiolectasis)		Perilymphatic distribution (consider sarcoidosis) Upper or mid lung (consider fibrotic HP, CTD-ILD, and sarcoidosis)
Occasionally diffuse			Subpleural sparing (consider NSIP or smoking related IP)
May be asymmetric			
Honeycombing with or without traction bronchiectasis/bronchiolectasis	Reticular pattern with traction bronchiectasis/bronchiolectasis May have mild GGO	CT features of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology	Lung findings: Cysts (consider LAM, PLCH, LIP, and DIP) Mosaic attenuation or three-density sign (consider HP)
Presence of irregular thickening of interlobular septa	Absence of subpleural sparing		Predominant GGO (consider HP, smoking related disease, drug toxicity, and acute exacerbation of fibrosis)
Usually superimposed with a reticular pattern, mild GGO			Profuse centrilobular micronodules (consider HP or smoking-related disease)
May have pulmonary ossification			Nodules (consider sarcoidosis) Consolidation (consider organizing pneumonia, etc.)
			Mediastinal findings: Pleural plaques (consider asbestos) Dilated esophagus (consider CTD)

Table 1. Continued

ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society; JRS, Japanese Respiratory Society; ALAT, Latin American Thoracic Society; UIP, usual interstitial pneumonia; CT, computed tomography; GGO, ground glass opacity; CTD, connective tissue disease; RA, rheumatoid arthritis; NSIP, nonspecific interstitial pneumonia; HP, hypersensitivity pneumonitis; IP, interstitial pneumonia; LAM, lymphangioleiomyomatosis; PLCH, pulmonary Langerhans cell histiocytosis; LIP, lymphocytic interstitial pneumonia; DIP, desquamative interstitial pneumonia.

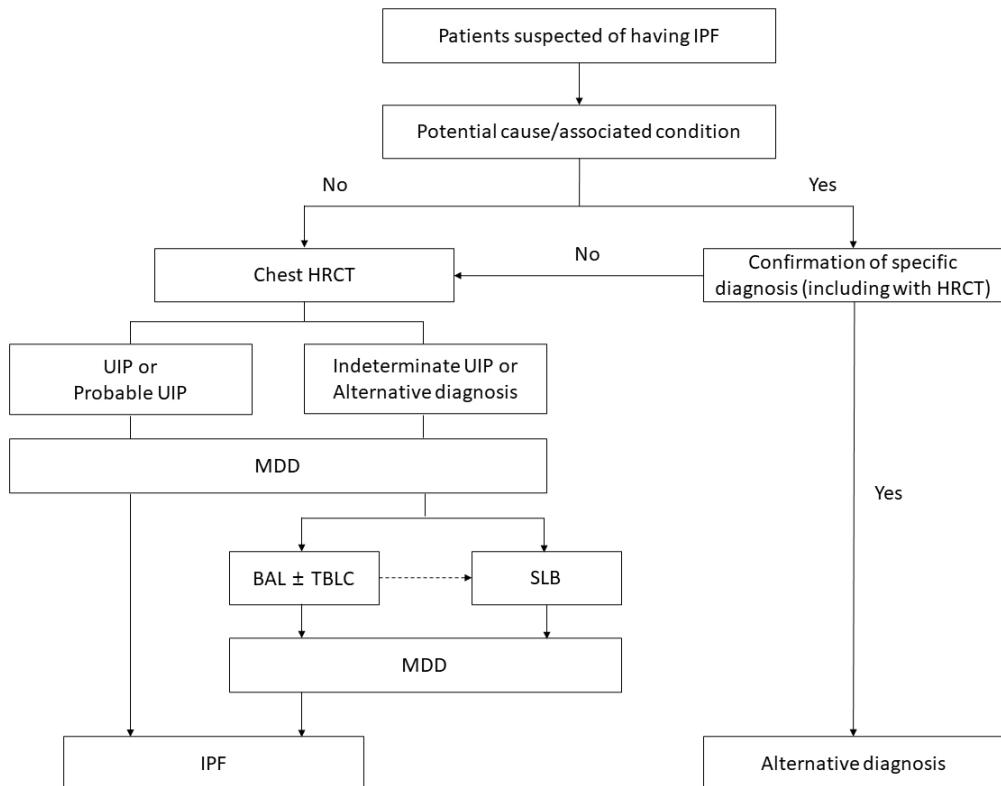


Figure 1. Diagnostic algorithm for idiopathic pulmonary fibrosis [17]. IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; HRCT, high-resolution computed tomography; UIP, usual interstitial pneumonia; MDD, multidisciplinary discussion; BAL, bronchoalveolar lavage; TBLC, trans-bronchial lung cryobiopsy; SLB, surgical lung biopsy.

를 하지 않았다(no recommendations for or against). 이는 2018년 지침 수립 당시까지 관련 연구가 많지 않았고, 그 결과가 서로 상이하여 지침위원회에서 의견 일치를 보지 못했기 때문이다. 그러나 2022년 진료 지침에서는 TBLC 시술과 조직 판독에 대한 충분한 경험이 있는 기관에서 시행하는 경우 TBLC를 ILD 환자에서 수술적폐생검(surgical lung biopsy, SLB)의 허용 할 만한 대안으로 제안(suggest)하였다(조건부 권고, 매우 낮은 근거 수준). 이러한 권고는 40여 개의 논문을 대상으로 한 체계적 문헌 고찰 및 TBLC에 대한 다양한 연구 결과들을 토대로

하였다[18-20]. 여러 연구들을 종합하였을 때 TBLC의 진단율은 79%였으며, TBLC와 SLB의 일치도는 비교적 큰 규모의 연구들에서는 70.8%였고, 다학제 진단(multidisciplinary discussion, MDD) 후에는 76.9%의 일치도를 보였다. 합병증으로는 기흉이 9%, 모든 종류의 출혈이 30%였으며, 중증의 출혈, 시술과 연관된 사망, 급성 악화 등은 드물었다. 이러한 연구 결과들을 토대로 지침위원회에서는 경험이 많은 기관에서 시행할 경우 TBLC를 SLB의 대안으로 고려해 볼 수 있겠다고 제시하였다. 다만, 지침위원회는 모든 환자에서 TBLC가 적합

하지는 않을 수 있다고 강조했고, 심한 폐기능 저하(forced vital capacity < 50%, diffusion capacity for carbon monoxide < 35%), 중증증에서 중증의 폐동맥고혈압(systolic pulmonary arterial pressure > 40 mmHg), 출혈성 경향, 심한 저산소증($\text{PaO}_2 < 55-60$ mmHg)은 상대적 금기증으로 제시하였다.

IPF의 진단 과정

2018년 진료 지침에서 제시된 IPF의 진단 과정을 보면, IPF가 의심되는 환자에서 병력 청취와 이학적 검사를 통하여 알려진 원인에 대한 감별을 시행하고, 알려진 원인이 있는 경우 HRCT를 포함한 검사들을 시행하고 특정 진단을 확진하도록 하였다. 만약 알려진 원인들이 배제되고, HRCT 상에서 UIP pattern일 경우 MDD를 통하여 IPF로 진단할 수 있다. 만약, HRCT 상 probable UIP, indeterminate for UIP, alternative diagnosis인 경우 MDD를 통하여 기관지폐포세척 검사(bronchoalveolar lavage, BAL)나 SLB 등 추가적인 검사 시행 여부를 결정하고, 이러한 결과들을 바탕으로 IPF를 진단하도록

제시하였다. 하지만 2022년 진료 지침에서는 HRCT 상에서 UIP pattern뿐만 아니라 probable UIP pattern인 경우에도 임상적으로 IPF에 부합하는 경우(예를 들면, 60세 이상, 남성, 흡연가)에는 MDD를 통하여 추가적인 검사없이 IPF 진단을 할 수 있도록 하였다(Fig. 1). HRCT 상 indeterminate for UIP 혹은 alternative diagnosis일 경우 MDD 후 추가적인 검사로서 BAL, SLB 외에 TBLC를 시행할 수 있도록 하였으며, 앞서 기술한 바와 같이 경험이 있는 기관에서는 일부 환자에서 SLB보다 TBLC가 선호될 수 있다고 언급하였다.

영상의학적 소견과 조직학적 소견의 조합에 대한 내용에 있어서는 조직학적으로 probable UIP pattern^a이고, HRCT 상에서는 alternative diagnosis인 경우 2018년 진료 지침에서는 non-IPF로 간주하였으나 2022년 진료 지침에서는 indeterminate로 판단하다는 점이 변경되었다(Fig. 2).

IPF 치료 지침 개정(위산 분비/ 억제/ 치료)

IPF 치료에 있어서는 2011년 IPF 진단 및 치료 지침[21]과

IPF suspected		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP or biopsy not performed	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF Dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely) ^a	Non-IPF Dx
	Indeterminate	IPF	IPF (Likely) ^a	Indeterminate ^b	Non-IPF Dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely) ^a	Indeterminate ^b	Non-IPF Dx	Non-IPF Dx

Figure 2. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis based on high-resolution computed tomography and biopsy patterns [17]. IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; UIP, usual interstitial pneumonia; HRCT, high-resolution computed tomography. ^aIPF is the likely diagnosis when any of the following features are present: 1) moderate to severe traction bronchiectasis and/or bronchiolectasis (defined as mild traction bronchiectasis and/or bronchiolectasis in four or more lobes, including the lingula as a lobe, or moderate to severe traction bronchiectasis in two or more lobes) in a man > 50 years old or in a woman > 60 years old, 2) extensive (> 30%) reticulation on HRCT and age > 70 years, 3) increased neutrophils and/or absence of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluid, and 4) multidisciplinary discussion produces a confident diagnosis of IPF. ^bIndeterminate for IPF 1) without an adequate biopsy remains indeterminate and 2) with an adequate biopsy may be reclassified to a more specific diagnosis after multidisciplinary discussion and/or additional consultation.

2015년 IPF 치료 지침 개정안[22]의 위산 분비 억제 치료에 대한 내용의 변동이 있었다. 먼저 호흡기 예후 개선을 위한 목적으로 제산제 치료를 하지 않도록 제안(suggest)하였다(조건부 권고, 매우 낮은 근거 수준). 과거 진료 지침에서는 IPF 환자의 약 90%에서 위식도 역류가 동반되고[23], 식도열공 탈장의 유병률이 높으며[24], 이론적으로는 미세 흡인인 IPF를 악화시킬 수 있고, 후향적 관찰 연구에서 제산제 치료가 IPF 환자의 생존율을 증가시켰다는 결과[25]를 보고한 바 있으며, 제산제 치료가 forced vital capacity (FVC) 감소와 급성 악화를 감소시킨다는 관찰 연구[26]가 있어 이들을 고려하여 제산제 치료를 권고하였다. 하지만 체계적 문헌 고찰 및 메타분석[27] 결과에 따르면 제산제 치료가 질병의 진행, 사망률 악화와 입원에 유의한 감소를 보여주지 못하였다. 이러한 결과를 토대로 새로운 진료 지침에서는 제산제 치료를 하지 않도록 권고하였다. 다만, 위식도 역류의 증상이 있는 IPF 환자에서 위식도 역류 연관 예후를 호전시키기 위하여 위식도 역류 진료 지침에 따른 제산제 치료는 시행할 수 있다고 언급하였다. 다음으로 호흡기 예후 개선을 위한 목적으로 역류 방지수술을 하지 않도록 제안(suggest)하였다(조건부 권고, 매우 낮은 근거 수준). 이전 진료 지침에서는 역류방지수술에 대한 권고안은 없었다. 지침위원회는 역류방지수술에 대한 무작위 임상시험 및 관찰 연구들[28,29]을 대상으로 체계적 문헌 고찰을 시행하였고, 역류방지수술이 질병의 진행, 사망률 악화와 입원, 폐기능에 유의한 영향을 주지 못함을

확인하였다. 이를 토대로 역류방지수술을 시행하지 않도록 권고하였다.

IPF 외의 PPF의 진단

IPF 외의 진행성 폐섬유화를 보이는 ILD에 대한 임상적 특성과 항섬유화제의 치료 효과 등을 nintedanib과 pirfenidone 효과와 안전성을 평가한 무작위 대조군 연구들을 근거로 하고 있다[14,15,30]. 하지만 이러한 연구들에서 사용한 진행성 폐질환의 정의는 서로 상이하였다. IPF를 제외한 진행성 섬유성 ILD 환자들을 대상으로 nintedanib의 효과와 안정성을 확인하였던 INBUILD 연구에서는 진행성을 24개월 동안 FVC의 상대적 감소가 10% 이상인 경우, FVC의 상대적 감소가 5% 이상 10% 미만이면서 호흡기 증상의 악화나 HRCT 상 폐섬유화 범위 증가가 동반한 경우, 또는 호흡기 증상의 악화와 HRCT 상 폐섬유화의 범위가 동반한 경우로 정의하였다[14]. 반면, 진행성 ILD 환자에서 pirfenidone의 효과와 안전성을 보았던 RELIEF 연구에서는 최근 6-24개월 이내에 FVC의 감소가 5% 이상인 경우로 정의하였다[15]. 이러한 정의에 따라 진행성 폐섬유화 환자로 정의되는 환자군에 조금씩 차이가 있었으며, 예후 역시 차이가 있었고[31], 명칭 역시 progressive fibrosing ILD, non-IPF progressive fibrotic ILD와 같이 상이한 단어를 사용하였다. 따라서 통일된 정의 수립에 대한 요구가 있었다[32]. 이러한 배경을 바탕으로 국

Table 2. Definition of progressive pulmonary fibrosis [17]

Definition of PPF

In a patient with ILD of known or unknown etiology other than IPF who has radiological evidence of pulmonary fibrosis, PPF is defined as at least two of the following three criteria occurring within the past year with no alternative explanation.

1. Worsening respiratory symptoms
2. Physiological evidence of disease progression (either of the following)
 - a. Absolute decline in FVC $\geq 5\%$ predicted within 1 year of follow-up
 - b. Absolute decline in DLco (corrected for Hb) $\geq 10\%$ predicted within 1 year of follow-up
3. Radiological evidence of disease progression (one or more of the following)
 - a. Increased extent or severity of traction bronchiectasis and bronchiolectasis
 - b. New ground-glass opacity with traction bronchiectasis
 - c. New fine reticulation
 - d. Increased extent or increased coarseness of reticular abnormality
 - e. New or increased honeycombing
 - f. Increased lobar volume loss

PPF, progressive pulmonary fibrosis; ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; FVC, forced vital capacity; DLco, diffusion capacity for carbon monoxide; Hb, hemoglobin.

제호흡기학회들에서는 영상의학적으로 폐섬유화의 증거가 있는 IPF 외의 ILD 환자 중 지난 1년간 다음 3개의 기준(호흡기 증상의 악화; 질병 진행의 생리학적 증거; 질병 진행의 영상의학적 증거) 중 2개 이상을 만족하는 경우를 PPF로 정의하였다(Table 2) [17].

PPF 진단을 위한 생리학적 기준

- (1) 1년간 추적 중 FVC 감소 절댓값 $\geq 5\%$
- (2) 1년간 추적 중 diffusion capacity for carbon monoxide (DLco) (혈색소값 보정) 감소 절댓값 $\geq 10\%$

PPF 진단의 생리학적인 기준으로 FVC 절댓값 5% 이상을 정의하였다. 이는 IPF 연구 결과를 차용한 것인데, FVC가 IPF 질병의 중증도, 약물 치료 반응, 예후를 평가하는 주요 인자이며[33], FVC 절댓값의 변화가 유의한 사망 예측 인자인 점[34], 마지막으로 상대적인 변화로 측정을 할 경우 기저 FVC가 낮은 환자에서는 소량의 FVC 변화만 있어도 PPF로 진단될 수 있지만 기저 FVC가 높은 환자에서는 PPF로 진단하기 위해 폐기능의 변화 정도가 높아야 한다는 점을 고려하여 결정하였다. DLco의 경우 PPF에서 연구 결과가 많지 않고, 검사실에 따라 검사 기법의 차이가 있으며, 결과의 변동성이 크다는 등의 제한점이 있으나 섬유성 폐질환에서 사망의 유의한 예측 인자인 점을 고려하여[35,36] PPF의 생리학적 기준에 포함되었다.

PPF 진단을 위한 영상의학적 기준

질병 진행의 영상의학적 증거로는 견인성 기관지확장증(traction bronchiectasis)과 견인성 세기관지확장증(traction bronchiolectasis)의 증가, 새로운 간유리 음영(ground-glass opacity)과 견인성 기관지확장증, 새로운 미세 그물 음영(fine reticulation), 그물 음영의 거칠증(increased coarseness of reticular abnormality), 새롭게 발생한 또는 증가한 별집모양(honeycombing), 폐엽 용적 감소의 악화(increased lobar volume loss) 등이 포함되었다. 이는 IPF에서는 질병의 진행이 UIP pattern의 증가 혹은 견인성 기관지확장증/세기관지확장증으로 관찰되지만[37,38], 그 외의 ILD에서는 질병 진행 시 간유리 음영에서 그물 음영으로의 변화, 그물 음영에서 별집모양, 견인성 기관지확장증/세기관지 확장증의 증가 등이 관찰될 수 있다는 결과들을 바탕으로 본 기준에 포함되었다[39,40].

IPF 외의 PPF의 치료

2022년 미국흉부학회 등의 진료 지침에서는 IPF를 제외한 PPF에서 pirfenidone의 효과, 효능, 안전성에 대해서 추가적인 연구를 권고하였다. 이러한 권고는 분류불가능 진행성 섬유성 간질성 폐질환(unclassifiable progressive fibrosing ILD)을 대상으로 pirfenidone의 효과와 안전성을 평가하였던 무작위 대조군 연구[30]와 만성 과민성 폐렴, 결체조직질환 연관 간질성 폐질환 등을 포함한 진행성 섬유성 ILD에서 pirfenidone의 효과와 안전성을 확인하였던 무작위 대조군 연구(RELIEF) [15] 결과들을 토대로 하였다. 체계적 문헌고찰에 따르면 pirfenidone은 24주간 FVC 저하를 100 mL, FVC 예측치 저하를 2.3% 감소시켰다[41]. 하지만, 이 중 RELIEF 연구의 경우 환자 모집의 어려움으로 연구가 조기 종료되었고, 두 연구 모두 연구에 포함된 환자 수가 적어 신뢰도가 낮다는 점을 고려하여 향후 추가 연구를 권고하였고 이를 토대로 사용 여부를 판단하도록 하였다.

Nintedanib의 경우 비록 조건부 권고이고, 권고의 근거 수준이 낮기는 하지만 표준 치료에 실패한 PPF 환자에서 nintedanib 사용이 제안(suggest)되었다. 663명의 환자를 대상으로 한 INBUILD 연구에 따르면 nintedanib은 PPF 환자에서 연간 평균 FVC 저하를 유의하게 감소시켰다(치료군 vs. 위약군: -80.8 mL/year vs. -187.8 mL/year) [14]. Nintedanib 사용군에서 설사, 구역, 복통, 체중 감소 등 위장관계 부작용의 빈도가 증가하였으나 심각한 부작용의 빈도는 nintedanib 사용군과 위약군에서 각각 32.2%, 33.2%로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 진료 지침에서는 nintedanib이 PPF에서 통계학적으로 유의한 폐기능 감소의 지연을 보였고, 부작용이 약제 중단을 후 가역적임을 근거로 일반적인 치료에 실패한 PPF 환자에서 nintedanib 사용을 제안하였다.

결 론

개정된 IPF 진료 지침은 최근 연구 결과들을 바탕으로 흉부 HRCT의 UIP pattern을 명확하도록 수정하였고, 임상적으로 IPF가 의심되는 환자에서 흉부 HRCT상 UIP pattern인 경우뿐만 아니라 probable UIP pattern일 경우에도 IPF에 임상적으로 부합하는 경우 MDD를 통하여 조직검사 등의 추가 검사 없이 IPF를 진단할 수 있도록 하였다. 또한, 충분한 경험이 있는 기관에서는 SLB의 대안으로 TBLC를 고려할 수 있

도록 조건부 권고를 하였다. 치료에 있어서는 IPF 환자의 호흡기 예후 개선을 위하여 제산제 치료와 역류방지수술을 하지 않도록 권고하였다. 이번 지침에서는 IPF 외의 섬유성 ILD에서 적절한 치료에 진행하는 경과를 보이는 PPF에 대한 정의와 치료 지침이 새롭게 추가되었다. PPF는 호흡기 증상, 폐기능 검사(FVC, DLco), 영상의학적 변화(HRCT 소견)를 고려하여 3개의 기준 중 2개 이상을 만족하는 경우로 정의하였다. 표준 치료에 실패한 PPF 환자에서는 nintedanib 사용을 권고하였고, pirfenidone의 사용에 대해서는 근거 부족으로 추가 연구를 권고하였다. 최신 연구 결과들을 반영한 새로운 진료 지침을 통하여 IPF 및 PPF 환자를 정확히 진단하고, 적절한 치료를 할 수 있을 것으로 기대한다.

중심 단어: 지침; 특발성 폐섬유증; 진행성 폐섬유증

CONFLICT OF INTEREST

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

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

HY contributed to all aspects of the article.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. 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.
2. Park SW, Baek AR, Lee HL, et al. Korean guidelines for diagnosis and management of interstitial lung diseases: part 1. Introduction. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:269-276.
3. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018;378:1811-1823.
4. Lee SH, Yeo Y, Kim TH, et al. Korean guidelines for diagnosis and management of interstitial lung diseases: part 2. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:102-117.
5. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431-440.
6. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-2082.
7. 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;370:2083-2092.
8. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res* 2019;6:e000397.
9. Cho HK, Chung MP, Soo Lee K, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. *Ther Adv Respir Dis* 2022;16:17534666221089468.
10. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dijcker E, et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: a single-centre cohort study. *J Clin Med* 2018;8:14.
11. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-2666.
12. Kwon BS, Choe J, Chae EJ, Hwang HS, Kim YG, Song JW. Progressive fibrosing interstitial lung disease: prevalence and clinical outcome. *Respir Res* 2021;22:282.
13. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2020;55:2000085.
14. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-1727.
15. Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:476-486.
16. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*

- 2018;198:e44-e68.
17. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:e18-e47.
 18. Kheir F, Uribe Becerra JP, Bissell B, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in patients with interstitial lung disease: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:1193-1202.
 19. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020;8:171-181.
 20. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1249-1256.
 21. 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;183:788-824.
 22. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. 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.
 23. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136-142.
 24. Tossier C, Dupin C, Plantier L, et al. Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016;48:833-842.
 25. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1390-1394.
 26. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369-376.
 27. Khor YH, Bissell B, Ghazipura M, et al. Antacid medication and antireflux surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:833-844.
 28. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, et al. 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.
 29. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:438-446.
 30. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:147-157.
 31. Torrisi SE, Kahn N, Wälscher J, et al. Outcomes and incidence of PF-ILD according to different definitions in a real-world setting. *Front Pharmacol* 2021;12:790204.
 32. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020;8:925-934.
 33. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med* 2015;372:1189-1191.
 34. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. 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.
 35. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:538-542.
 36. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:750-757.
 37. Yamauchi H, Bando M, Baba T, et al. Clinical course and changes in high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis without honeycombing. *PLoS One* 2016;11:e0166168.
 38. Jacob J, Aksman L, Mogulkoc N, et al. Serial CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of visual features that determine patient outcome. *Thorax* 2020;75:648-654.
 39. Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011;66:61-65.
 40. Lee HY, Lee KS, Jeong YJ, et al. High-resolution CT findings in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias with little honeycombing: serial changes and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:982-989.
 41. Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, et al. Pirfenidone in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:1030-1039.