



특발성폐섬유증 치료의 현재와 미래

최 원 일

한양대학교 의과대학 명지병원 내과

Current and future treatment for idiopathic 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 chronic, progressive, and fibrosing interstitial lung disease, which is associated with a short survival rate. The decline in forced vital capacity in patients with IPF appears to be almost the same rate regardless of baseline lung function status. This suggests that early treatment would be necessary to prevent further deterioration even lung function is maintained within normal limits. Both pirfenidone and nintedanib significantly slow the decline in lung function, reduce the risk of acute exacerbation, and improve survival rate. However, many individuals with IPF remain untreated. Most IPF patients can tolerate antifibrotic drug therapy, and the dose adjustment has been shown to effectively reduce side effects without modifying efficacy. Although the recent introduction of pirfenidone and nintedanib has led to the slowing of lung function decline, there is no evidence of fibrosis reversal. In the near future, several new drugs are expected to be prescribed to patients with IPF. We are anticipating that some drugs may reverse fibrosis. Fibrosis inhibiting drugs have different pharmacological actions and there are various mechanisms causing fibrosis in the lesion. Therefore, it is imperative to launch efforts to optimize antifibrotic effects through a combination therapy of several drugs. These efforts will hold out hope for patients with IPF.

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

서론

특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis)은 섬유화의 특성을 가지는 흉부 컴퓨터단층촬영 소견 또는 다양한 경

과의 섬유화를 보이는 조직병리 소견을 특징으로 하는 질환이다[1,2]. 또한 특발성폐섬유증은 계속 진행하여 궁극적으로 사망에 이르게 하는 치명적인 질환이다[1,3]. 특발성폐섬유증은 예후가 불량해서 항섬유화 약제치료를 받지 않은 환자의 생존 중앙값은 진단 후 3-4년에 불과하다(Figure 1) [4,5]. 질병이 진행됨에 따라 폐기능이 저하되고 호흡곤란과 신체능력이 약화되며, 삶의 질 또한 저하된다[6-8]. 특발성폐섬유증 환자는 언제든지 양측성 폐침윤과 산소포화도 감소를 특징으로 하는 급성악화가 발생할 수 있으며, 이 경우 사망률이 높다[9]. 특발성폐섬유증 환자의 대부분은 급성악화로 인한 호흡부전으로 사망한다[10]. 특발성폐섬유증 환자에

Received: February 22, 2021 Accepted: March 18, 2021

Corresponding author: Won-Il Choi
E-mail: wicho7572@mjh.or.kr

© 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.

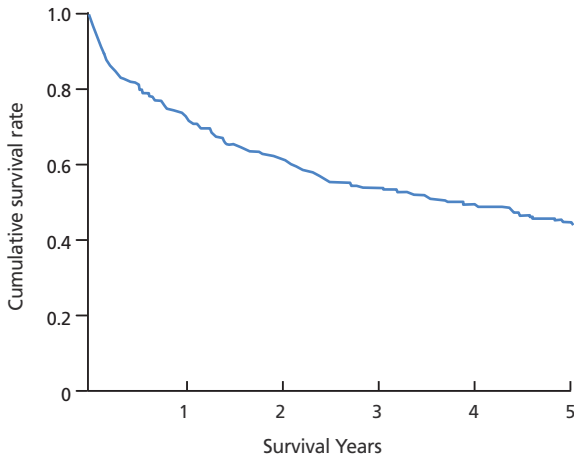


Figure 1. Kaplan-Meier curves of the probability of survival. Five hundred fifty-four patients with usual interstitial pneumonia pattern. Adapted from Lee JW et al. *Respir Med* 2015;109:510-516, according to the Creative Commons license [5].

서 현재 사용되고 있는 피르페니돈(pirfenidone)과 닌테다닙(nintedanib)의 치료효과를 살펴보고, 질병 발생 초기에 적극적인 치료의 중요성에 대해서 알아보려고 한다.

임상연구를 통해 특발성폐섬유증에서 염증이 섬유화의 근원이 아니라는 것을 확인할 수 있다[11,12]. 특발성폐섬유증은 폐포상피세포와 섬유아세포 또는 근섬유아세포가 병인의 주요 구성요소로 평가되고 있으며, 새로운 약제들도 이들 세포들을 표적으로 연구되고 있다. 또한 새롭게 소개하는 약제들은 하나의 경로보다는 섬유화를 일으키는 다양한 경로를 억제하거나, 섬유화의 신호전달 체계에서 좀 더 위쪽의 경로를 억제하는 쪽으로 개발이 진행되고 있다. 많은 약들이 개발 중이지만, 이중 희망적인 임상시험 결과가 있는 pentraxin-2, connective tissue growth factor (CTGF) 억제제, autotaxin 억제제, PI3 kinase/mTOR 억제제, galectin-3 억제제 등에 대해서 살펴보고자 한다.

특발성폐섬유증 치료의 현재

1. 특발성폐섬유증의 임상경과

정상인도 나이가 들수록 폐기능은 감소하듯이, 특발성폐섬유증의 질병 진행률은 개인마다 다르지만 궁극적으로 모든 특발성폐섬유증 환자에서 폐기능이 저하된다. 기저 폐활

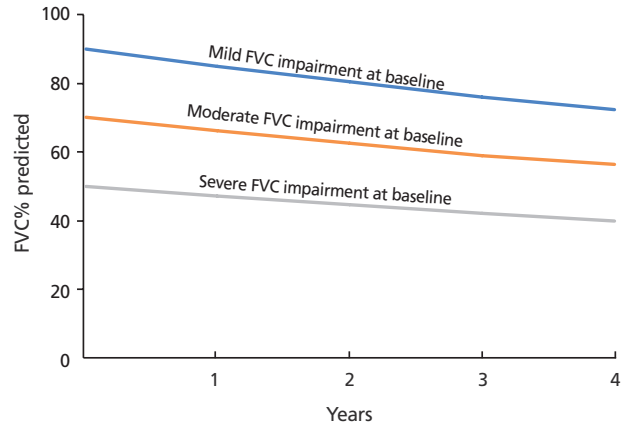


Figure 2. Forced vital capacity (FVC) decline in idiopathic pulmonary fibrosis in relation to baseline value. Adapted from Jo HE et al. *BMC Pulm Med* 2018;18:19, according to the Creative Commons license [13].

량이 정상이거나 혹은 감소되어 있는 경우 모두에서 폐활량의 감소 속도는 비교적 일정하며, 매년 4.6-4.9% 폐활량이 감소한다(Figure 2) [13]. 임상시험 자료에 근거하면 특발성폐섬유증 환자에서 비치료군의 폐활량 감소는 매년 150-200 mL 정도다[14]. 무작위배정 임상연구에서 특발성폐섬유증 비치료군의 급성악화는 1년에 7-10% 정도 발생한다[15]. 폐활량 감소에 대한 이론적인 그림은 Figure 2와 같다[13]. 폐활량이 예측치의 90%가 넘는 환자에서도 매년 약 3% 정도의 급성악화가 발생한다[16]. 특발성폐섬유증에서 1년 반 정도 추적을 하는 동안 21%의 환자가 사망하며, 사망자의 반이 급성악화와 연관되어 있다[10].

2. 특발성폐섬유증의 치료효과

한국을 포함하여 세계 각국에서 특발성폐섬유증의 치료로 피르페니돈과 닌테다닙 두 가지 약제가 허가되어 사용 중이다. 닌테다닙의 경우 세포실험에서 티로신키나제를 통해 매개되는 신호전달을 억제함으로써 섬유아세포 및 섬유세포의 동원과 증식 그리고 분화를 억제하고 세포외바탕질의 침착과 같은 섬유증의 근본적인 과정을 억제한다[17]. 동물실험에 따르면 닌테다닙은 특발성폐섬유증의 변형된 미세혈관 구조를 정상화할 수 있다[18]. 피르페니돈의 작용기전은 정확히 알지 못하지만 기초연구에 따르면 섬유아세포와 섬유세포에 작용하여 섬유화 발생을 억제한다[19].

임상시험에서 피르페니돈과 다테다닙은 특발성폐섬유증 환자에서 폐활량 감소를 억제한다[20,21]. 폐활량이 추정 예측치의 50% 이상인 환자에서는 나이, 성별, 인종, 그리고 제산제 사용 등과 무관하게 두 약제 모두 일관된 효과가 있었다[16,22,23].

경증 또는 중등도 폐활량 감소가 있는 특발성폐섬유증 환자에서 피르페니돈과 다테다닙으로 1년간 치료를 한 경우, 치료군은 대조군에 비해 폐활량 감소가 50% 정도 줄어들었다[15,21]. 연구에 따르면 다테다닙으로 장기 치료를 할 경우, 폐기능 감소의 효과는 4년 이상 지속되었다[24]. 폐확산능 예측치가 35% 이하인 중증의 가스교환장애를 가진 특발성폐섬유증 환자에서도 폐활량 감소를 줄이는 효과는 경증의 환자와 유사하였다[25].

임상시험이 사망률이나 급성악화를 보기위한 목적은 아니었지만, 여러 임상시험을 종합하고 추가 연구로 유추할 때, 피르페니돈과 다테다닙 치료가 급성악화를 줄이고 급격한 폐기능 감소를 줄였다[26,27]. 또 특발성폐섬유증의 진행을 늦추어서 기대여명 또한 증가하는 것으로 보고되고 있다[28,29].

피르페니돈과 다테다닙의 임상시험에서 호흡곤란이나 기침 또는 삶의 질을 호전시키지는 못했다. 이러한 현상은 임상시험이 1년 동안만 진행되어 효과를 알 수 있을 만한 기간 동안 진행을 하지 못한 것인지, 아니면 증상이 경한 환자들을 대상으로 해서 효과를 볼 수 없었던 것인지는 분명치 않다. 특발성폐섬유증 환자에서 폐활량이 감소되면 운동능력은 감소되는 것이므로[30], 항섬유화 치료로 폐활량 감소를 줄인다면, 궁극적으로는 호흡곤란의 악화를 줄이고 삶의 질도 호전될 것으로 생각한다.

특발성폐섬유증 환자에서는 기저 폐기능에 따라서 폐활량의 감소와 삶의 질이 반비례하지는 않을 것으로 보인다. 예를 들면 중증의 환자에서 생리적인 기능이 떨어진 상황에서 추가적인 폐활량이 감소할 경우 폐활량이 정상범위인 환자에 비해 삶의 질이 더 많이 감소할 것이고, 경증의 환자에서는 같은 폐활량의 감소가 삶의 질에 크게 영향을 미치지 않을 수도 있을 것임을 예측할 수 있다.

3. 특발성폐섬유증에서 초기 치료의 중요성

특발성폐섬유증은 때때로 초기에 발견을 하지 못하고 만성폐쇄성폐질환 또는 심장질환 등의 다른 동반 질환으로 인해 병원에서 우연히 발견되는 경우가 흔하다[31]. 이는 본인이 인지하지 못하는 상황에서는 발견이 늦어지고 또 치료가 늦어져 폐기능이 상당기간 계속 많이 감소할 수 있음을 의미할 수 있다. 현재 폐기능검사서 사용하는 예측치는 통계적 방법에 의해 나온 것이고, 환자 개개인의 지표로 보기는 어렵다. 예를 들면, 과거의 폐활량 검사가 없다면 특발성폐섬유증을 첫 진단받은 환자의 폐활량 예측치가 100%라 하더라도 이전에 120%였던 사람이 감소한 것인지 100%가 계속 유지되는 것인지는 알 수 없기 때문이다. 또한 폐기종과 동반된 특발성폐섬유증의 경우 특발성폐섬유증 단독에 비해 폐활량이 높게 유지된다[32].

국내에서는 피르페니돈만 보험급여로 처방이 가능해서, 약물치료를 하고 있는 거의 대부분의 특발성폐섬유증 환자는 피르페니돈을 사용하고 있다. 국내에서 항섬유화제 복용 적응증이 되지만 의사가 처방을 하지 않는 빈도는 외국과 유사하게 상당히 높을 것으로 추정된다. 항섬유화 약제(피르페니돈)를 처방하지 않는 이유로 생각할 수 있는 것은 의료진이 판단할 때 특발성폐섬유증이 경미하거나 안정적이라는 이유로 치료가 필요치 않다는 인식이 있는 경우와, 특발성폐섬유증 진단에 대한 확신이 부족한 경우를 들 수 있다. 또한 보험급여 삭감문제 그리고 약제부작용 등에 대한 염려 또한 처방을 주저하게 만드는 요소로 볼 수 있다. 국제적인 설문조사에서 호흡기전문의는 25% 정도는 질병의 진행보다 약물의 부작용을 더 우려하고 있으나, 환자의 경우에는 약물의 부작용보다는 질병의 진행을 예방할 수 있는지에 대한 관심이 더 많았다[33]. 이러한 설문결과를 볼 때 폐섬유화 환자에게 질병의 진행과 관련한 정보를 좀 더 자세히 제공할 필요가 있다. 비록 외국의 설문조사이긴 하지만, 특발성폐섬유증 환자가 처음 진단을 받았을 때 호흡기전문의로부터 병이 진행된다는 얘기를 들은 비율은 57%밖에 되지 않았고, 의사에 비해 환자들은 항섬유화 약제에 대한 믿음도 크지 않았다. 한국도 외국과 실정이 비슷할 것으로 생각된다. 따라서 환자에게 질병의 경과에 대한 설명과 항섬유화 치료의 효과와 부

Table 1. Current representative studies on emerging antifibrotic drugs in IPF

Clinical trial identifier	Study description	Treatment	No. of patients	Primary outcome	Efficacy	Duration (phase)
NCT02550873 [35]	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Recombinant human pentraxin-2 (10 mg/kg), taken intravenously every 4 weeks or placebo	116	The least-squares mean change in decline of FVC percentage of predicted values from baseline to week 28	Significantly reduced FVC decline in in patients treated with recombinant human pentraxin-2 compared to the placebo group (difference, +2.3 [90% CI, 1.1 to 3.5]; $P=0.001$)	28 weeks (phase II)
NCT01890265 [38]	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Intravenous infusion of pamrevlumab (30 mg/kg) or placebo, taken every 3 weeks over 48 weeks (16 infusions)	103	Change from baseline in percentage of predicted FVC at week 48	Significantly reduced FVC decline in in patients treated with pamrevlumab compared to the placebo group (mean change from baseline -0.9% with pamrevlumab, compared to -7.2% with placebo, $P=0.013$)	48 weeks (phase II)
NCT01725139 [43]	Randomized, placebo-controlled, double-blind study	Ompalisib or placebo	17	Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics	The area of fibrosis that is apparent as honeycombing on the HRCT and that shows high FDG uptake at baseline which is reduced at mid-study in patients with treated with ompalisib	8–32 days (phase 1)
NCT02257177 [45]	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	Inhaled TD139 or placebo	60	Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics	Inhaled TD139 was shown to suppress Gal-3 expression on BAL macrophages and decrease plasma biomarkers associated with IPF progression	14 days (phase I/IIa)

IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; FVC, forced vital capacity; CI, confidence interval; HRCT, high resolution computed tomography; FDG, Fluorodeoxyglucose; BAL, bronchoalveolar lavage.

작용에 대해서 설명해서, 환자들이 약제에 대해 신뢰감을 가지도록 할 필요가 있다.

4. 항섬유화 약제부작용 관리

피르페니돈은 메스꺼움과 식욕감소가 흔하나 식후에 복용하면 이러한 증상을 감소시킬 수 있다. 피르페니돈의 경우 발진 또는 광과민반응 등이 발생할 수 있으므로 햇빛에 대한 노출을 줄이고 노출 부위에 자외선 차단제 사용을 고려할 수 있다. 닌테다닙의 경우 설사가 가장 흔히 발생하는데 60%까지 발생할 수 있으나 약제 사용 중단으로 이어진 경우는 4.4% 정도이다.

항섬유화 치료를 지속할 수 있게 하기 위해서는 약물 복용 후 발생하거나 발생할 부작용에 대한 관리가 중요하다. 설사가 발생하면 일시적인 치료 중단, 용량 감량, 수분 공급, 지사제 등을 통해 증상을 완화시키는 것이 필요하다. 닌테다닙의 경우 용량을 감량해도 폐기능 감소를 저하시키는 효과는

용량을 감량하지 않은 군과 비교해서 큰 차이가 없는 점을 고려할 필요가 있다. 대부분의 환자는 부작용 없이 약물치료를 잘 받는다. 부작용으로 인한 치료 중단은 시간이 지남에 따라 감소한다. 특히 약물의 효과에 대한 충분한 교육이 이루어진다면, 환자가 부작용을 대처하는 자세가 달라질 수 있으므로 약물치료 초기에 효과와 부작용에 대한 정보를 충분히 제공하는 것이 지속적인 치료에 도움이 될 수 있다.

특발성폐섬유증 치료의 미래

1. Pentraxin-2

Pentraxin-2는 손상된 부위에만 결합하여 손상된 조직을 제거하는 기능이 있다. Pentraxin-2 유전자의 기능을 하지 못하는 돌연변이를 가진 생쥐에서 섬유화가 촉진되었다[34]. 특발성폐섬유증 환자 117명을 대상으로 pentraxin-2로 4주

마다 총 28주 동안 치료를 한 결과, 폐활량 변화는 치료군에서 -2.5%, 위약군에서 -4.8%였다. 투여군은 pentraxin-2 주사의 심각한 부작용 없이 투약을 잘 받았다[35]. 이 연구에서 눈에겨볼 부분은 닌테다닙이나 피르페니돈을 병용하지 않은 환자가 pentraxin-2로 치료받은 경우 6분 보행검사에서 보행거리가 치료 전보다 증가했다는 것이다 (Table 1) [35]. 현재까지의 항섬유화 약물은 섬유화를 늦출 뿐이지 다시 섬유화를 되돌리는 데는 효과가 없는 것으로 보고되고 있으나, pentraxin-2의 경우 섬유증을 개선시킬 것이라는 기대감이 있다. 이러한 부분에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

2. CTGF inhibitor

CTGF는 조직의 재형성과 관련해서 중요한 역할을 한다 [36]. 사이토카인(cytokine) 등에 의해 CTGF 발현이 촉진되는데, CTGF는 상피세포를 중간엽세포로의 변화 또는 섬유아세포로의 증식과 분화에 관여한다[37]. 궁극적으로는 세포 외바탕질을 축적시켜서 섬유화를 일으킨다. Parmevlumab은 CTGF의 활동을 억제하여 폐섬유화를 감소시키는 효과가 있다. 최근 연구에서는 폐활량이 예측치의 55% 이상인 특발성폐섬유증 환자를 대상으로 pamrevlumab을 매 3주마다 48주간 정맥투여 한 결과 대조군에 비해서 폐활량 감소가 60% 정도 줄었다(Table 1) [38].

3. Autotaxin inhibitor

지질 매개체인 lysophosphatidic acid (LPA)가 섬유화에 중요한 역할을 한다는 것이 알려졌다. 이때 LPA는 LPA1 수용체를 통해 신호가 전달된다. 동물모델에서 LPA 억제제인 autotaxin inhibitor를 사용할 경우 폐섬유화 발생이 억제되었다. 특발성폐섬유증 환자에서는 autotaxin의 발현이 증가된다. 2상 임상시험 결과에 따르면 autotaxin inhibitor를 사용할 경우 폐활량이 기저치에 비해 감소하지 않거나 오히려 증가되었다[39]. 특발성폐섬유증 환자에 개발된 신약 중에서 실제 임상에서 사용 가능한 약에 가장 근접한 것으로 평가되고 있었고, 2021년 12월까지 3상 임상시험이 종료될 예정이었다[40]. 그러나, GLPG1690, autotaxin inhibitor의

효과가 입증되지 않은 것으로 보이며, 아쉽게도 임상시험이 2021년 2월에 중단되었다[41].

4. PI3 kinase/mTOR inhibitor

섬유화의 신호전달 체계에서 중요한 역할을 하는 TGF-β1에 rapamycin-insensitive mTORC1/4E-BP1이 관여함이 보고되었다 [42]. 이 연구에서 mTOR을 억제할 경우 특발성 폐섬유증 환자에서 아교질 합성을 중단시키는 것으로 보고되었다. Omipalisib은 이러한 과정을 억제하는 약으로, 1상 연구이긴 하지만 특발성폐섬유증 환자의 섬유화 병변에서 활동성 병변을 줄이는 것으로 나타났다(Table 1) [43].

5. Galectin-3 inhibitor

Galectin-3는 만성적으로 염증이 있는 조직에서 섬유아세포와 대식세포의 활동을 조절하고, 섬유화와 흉터를 일으키는 근섬유모세포를 활성화시킨다(Table 1) [44]. 특발성폐섬유증의 급성악화와도 관련이 있다[44]. Galectin-3를 억제하는 TD-139란 약을 흡입하는 1상/2상a 연구가 진행된 바 있고[45], 효과를 확인하기 위한 2상b 연구가 진행중이다 (NCT03832946).

결론

특발성폐섬유증은 만성, 진행성, 섬유성 폐질환이며 진단 후 생존은 치료를 하지 않을 경우 평균 3-4년 정도로 짧다. 특발성폐섬유증 환자의 폐활량은 기저 폐기능 손실 정도와 관계없이 거의 일정한 속도로 감소하는 것으로 보인다. 이는 폐 기능이 정상 범위 내에서 유지되더라도 더 이상의 악화를 예방하기 위해 조기 치료가 필요함을 시사한다. 피르페니돈과 닌테다닙 이 두 약물은 폐활량 감소를 줄이고 급성악화 위험을 감소시키고 생존율을 증가시킨다. 그러나 특발성폐섬유증 환자 중 상당 수는 치료를 받지 않는 것으로 보인다. 대부분의 특발성폐섬유증 환자는 항섬유화 약물치료를 부작용 없이 잘 견딜 수 있다. 항섬유화 약제 복용 후 부작용이 발생하면 용량을 줄이기도 하는데, 감량해도 폐활량 감소 억

제효과는 차이가 거의 없다는 점을 고려할 때 적극적인 약물 치료가 필요해 보인다.

피르페니돈과 닌테다닙을 치료제로 사용하면 특발성폐섬유증 환자의 폐활량 감소를 억제시키지만, 폐활량을 호전시키지는 못한다. 따라서 기존의 약제의 효과를 뛰어넘는 새로운 치료법이 요구되고 있다. 현재 다양한 약제들의 임상시험이 진행되고 있다. 이에 최근 개발되어 임상시험이 진행되고 있는 매력적인 신약과 현재까지 임상시험에서 보여준 신약들의 효과에 대해 소개하였다. 비록 효과적일 것이라고 예상되었던 autotaxin 억제제가 임상시험에서 효과를 입증하지 못한 것을 보이지만, 다른 희망적인 약제들의 임상시험이 속속 진행되면서 수년 안에 특발성폐섬유증에 사용할 수 있는 약이 추가로 승인될 가능성이 있다. 섬유화 억제 약들은 서로 약리작용이 다르고, 특발성 폐섬유화의 병태생리를 볼 때 병변에 다양한 섬유화 기전이 있는 점을 고려한다면, 향후 여러 약제들의 병합요법을 통해서 항섬유화 효과를 최적화하는 노력이 필요하겠다. 항섬유화 치료의 진보는 특발성 폐섬유증 환자에게는 큰 희망이 될 것이다.

찾아보기말: 특발성폐섬유증; 사이질폐질환; 항섬유화제; 닌테다닙; 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

- Lee SH, Yeo Y, Kim TH, Lee HL, Lee JH, Park YB, Park JS, Kim YH, Song JW, Jhun BW, Kim HJ, Park J, Uh ST, Kim YW, Kim DS, Park MS; Korean Interstitial Lung Diseases Study Group. Korean guidelines for diagnosis and management of interstitial lung diseases: part 2. idiopathic pulmonary fibrosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:102-117.
- Choi WI. Pharmacological treatment of pulmonary fibrosis. *J Korean Med Assoc* 2020;63:47-55.
- Kang HR, Choi SM. Diagnosis and treatment of interstitial lung disease: focusing on idiopathic pulmonary fibrosis. *J Korean Med Assoc* 2020;63:159-168.
- Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, Collard HR. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med* 2014;2:566-572.
- 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.
- Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology* 2016;21:427-437.
- Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: natural history and prognosis. *Clin Chest Med* 2006;27(1 Suppl 1):S11-S16.
- Kreuter M, Swigris J, Pittrow D, Geier S, Klotsche J, Prasse A, Wirtz H, Koschel D, Andreas S, Claussen M, Grohe C, Wilkens H, Hagemeyer L, Skowasch D, Meyer JF, Kirschner J, Glaser S, Herth FJE, Welte T, Neurohr C, Schwaiblmair M, Held M, Bahmer T, Frankenberger M, Behr J. Health related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: insights-IPF registry. *Respir Res* 2017;18:139.
- 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.
- Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE Jr, Flaherty KR, Schwartz DA, Noble PW, Raghu G, Brown KK; IPF Study Group. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005;142:963-967.
- 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.
- Azuma A, Richeldi L. New era of management concept on pulmonary fibrosis with revisiting framework of interstitial lung diseases. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2020;83:195-200.
- Jo HE, Glaspole I, Moodley Y, Chapman S, Ellis S, Goh N, Hopkins P, Keir G, Mahar A, Cooper W, Reynolds P, Haydn Walters E, Zappala C, Grainge C, Allan H, Macansh S, Corte TJ. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis with mild physiological impairment: analysis from the Australian IPF registry. *BMC Pulm Med* 2018;18:19.
- Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J* 2017;50:1701209.
- 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.
- Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser

- S, Hallmann C, du Bois RM. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017;72:340-346.
17. 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.
 18. Ackermann M, Kim YO, Wagner WL, Schuppan D, Valenzuela CD, Mentzer SJ, Kreuz S, Stiller D, Wollin L, Konerding MA. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis* 2017;20:359-372.
 19. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci* 2014;58:13-19.
 20. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Klüglic M, du Bois RM. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079-1087.
 21. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole 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.
 22. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, Fishman RS, Glaspole I, Glassberg MK, Lancaster L, Lederer DJ, Leff JA, Nathan SD, Pereira CA, Swigris JJ, Valeyre D, King TE Jr. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016;47:243-253.
 23. Costabel U, Behr J, Crestani B, Stansen W, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Raghu G. Anti-acid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS(R) trials. *Respir Res* 2018;19:167.
 24. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, Song JW, Stansen W, Quaresma M, Stowasser S, Kreuter M. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med* 2019;7:60-68.
 25. 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.
 26. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschöepe I, Luisetti M, Roman J, Tino G, Schlenker-Herceg R, Hallmann C, du Bois RM. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;49:1601339.
 27. Ley B, Swigris J, Day BM, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, Collard HR. Pirfenidone Reduces Respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:756-761.
 28. 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.
 29. Fisher M, Nathan SD, Hill C, Marshall J, Dejonckheere F, Thuresson PO, Maher TM. Predicting life expectancy for pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(3-b Suppl):S17-S24.
 30. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Noble PW, Sahn SA, Valeyre D, Weycker D, King TE Jr. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015;109:914-922.
 31. Hewson T, McKeever TM, Gibson JE, Navaratnam V, Hubbard RB, Hutchinson JP. Timing of onset of symptoms in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2018;73:683-685.
 32. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, Jones KD, King TE Jr, Ryu J, Collard HR. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013;144:234-240.
 33. Maher TM, Swigris JJ, Kreuter M, Wijsenbeek M, Cassidy N, Ireland L, Axmann J, Nathan SD. Identifying Barriers to Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatment: A Survey of Patient and Physician Views. *Respiration* 2018;96:514-524.
 34. Pilling D, Gomer RH. Persistent lung inflammation and fibrosis in serum amyloid P component (APCs-/-) knockout mice. *PLoS One* 2014;9:e93730.
 35. 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.
 36. Oliver N, Sternlicht M, Gerritsen K, Goldschmeding R. Could aging human skin use a connective tissue growth factor boost to increase collagen content? *J Invest Dermatol* 2010;130:338-341.
 37. Grotendorst GR, Rahmanie H, Duncan MR. Combinatorial signaling pathways determine fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation. *FASEB J* 2004;18:469-479.
 38. Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, Albera C, Lederer DJ, Flaherty KR, Ettinger N, Perez R, Scholand MB, Goldin J, Peony Yu KH, Neff T, Porter S, Zhong M, Gorina E, Kouchakji E, Raghu G. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:25-33.
 39. 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.
40. Maher TM, Kreuter M, Lederer DJ, Brown KK, Wuyts W, Verbruggen N, Stutvoet S, Fieuw A, Ford P, Abi-Saab W, Wijsenbeek M. Rationale, design and objectives of two phase III, randomised, placebo-controlled studies of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, in idiopathic pulmonary fibrosis (ISABELA 1 and 2). *BMJ Open Respir Res* 2019;6:e000422.
41. Gilead. Galapagos and Gilead Discontinue ISABELA Phase 3 Trials in IPF. [cited 2021 April 12]. Available from: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2021/2/galapagos-and-gilead-discontinue-isabela-phase-3-trials-in-ipf>.
42. Woodcock HV, Eley JD, Guillotin D, Platé M, Nanthakumar CB, Martufi M, Peace S, Joberty G, Poeckel D, Good RB, Taylor AR, Zinn N, Redding M, Forty EJ, Hynds RE, Swanton C, Karsdal M, Maher TM, Fisher A, Bergamini G, Marshall RP, Blanchard AD, Mercer PF, Chambers RC. The mTORC1/4E-BP1 axis represents a critical signaling node during fibrogenesis. *Nat Commun* 2019;10:6.
43. Lukey PT, Harrison SA, Yang S, Man Y, Holman BF, Rashidnasab A, Azzopardi G, Grayer M, Simpson JK, Bareille P, Paul L, Woodcock HV, Toshner R, Saunders P, Molyneaux PL, Thielemans K, Wilson FJ, Mercer PF, Chambers RC, Groves AM, Fahy WA, Marshall RP, Maher TM. A randomised, placebo-controlled study of omipalisib (PI3K/mTOR) in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019;53:1801992.
44. Mackinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, Leffler H, Nilsson UJ, Delaine T, Simpson AJ, Forbes SJ, Hirani N, Gaudie J, Sethi T. Regulation of transforming growth factor- β 1-driven lung fibrosis by galectin-3. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:537-546.
45. Hirani N, MacKinnon AC, Nicol L, Ford P, Schambye H, Pedersen A, Nilsson UJ, Leffler H, Sethi T, Tantawi S, Gavelle L, Slack RJ, Mills R, Karmakar U, Humphries D, Zetterberg F, Keeling L, Paul L, Molyneaux PL, Li F, Funston W, Forrest IA, Simpson AJ, Gibbons MA, Maher TM. Target-inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2020 Nov 19 [Epub]. <https://doi.org/10.1183/13993003.02559-2020>.

Peer Reviewers' Commentary

특발성폐섬유증은 특발성사이질폐렴 중에서 가장 흔하며 가장 활발히 연구가 진행되고 있는 병이다. 특발성폐섬유증은 늦게 진단되거나 제대로 된 치료를 하지 않을 경우, 예후가 나쁘므로 조기 진단 및 적극적인 치료가 절실히 요구되는 질환이다. 이 논문은 특발성폐섬유증의 치료법과 부작용 관리에 관해 자세히 설명하고 있다. 국내에서 치료제로 사용 중인 피르페니돈(pirfenidone) 및 닌테다닙(nintedanib)과 함께, 특발성폐섬유증의 치료에 새로운 희망적인 결과를 제시하고 있는 신약들에 대하여 자세히 소개하고 있다. 또한 초기 치료가 제대로 이뤄지지 않는 외국의 현실에 대한 자료를 적절하게 제시하고 있어, 국내 의료인들의 특발성폐섬유증 치료 인식 개선 및 항섬유화제에 대한 신뢰감 향상에 도움을 줄 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]