

Aspirin 복용 유무에 따른 특발성폐섬유증 환자의 예후분석

한창훈 · 박무석 · 김송이 · 김은영
박선철 · 이상철 · 강민진 · 최윤경

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

연구보고서

NHIMC-2021-PR-024

Aspirin 복용 유무에 따른 특발성폐섬유증 환자의 예후분석

한창훈 · 박무석 · 김송이 · 김은영
박선철 · 이상철 · 강민진 · 최윤경

국민건강보험
일산병원

National Health
Insurance Service
Ilsan Hospital

연구소

Research Institute

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 호흡기내과	한창훈
공동 연구원:	연세대학교 의과대학 내과학교실	김은영
	국민건강보험 일산병원 호흡기내과	박선철
	국민건강보험 일산병원 호흡기내과	이상철
	연세대학교 의과대학 내과학교실	박무석
	연세대학교 의과대학 내과학교실	김송이
	국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석부	강민진
	국민건강보험공단	최윤경

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2021-1-796

NHIMC 2021-07-008

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

머리말

국민건강보험 일산병원은 다양한 국책과제를 수행하면서 보건의료 정책 방향 결정에 근거가 되는 가치 있는 기초연구를 지속하여 왔다. 이러한 정책연구와 더불어 국민건강보험 모델 병원으로서 국민건강보험공단의 빅데이터를 이용한 의학적 연구들을 통해 학문적 성과와 새로운 의학적 근거들을 제시해야 할 필요가 있다.

특발성폐섬유증은 폐의 섬유화가 지속되는 희귀난치성 질환으로 산정특례 질환이다. 우리나라 노인인구 증가와 더불어 유병률이 매년 증가하고 있으며, 이에 따른 사회경제적 비용은 꾸준히 증가할 것으로 예상된다. 예후가 불량한 질환으로 현재까지 완치나 급성악화 시 치료가 가능한 치료약이 없어 임상경과 악화 시 흔히 적용할 수 없는 폐이식을 고려해야 한다. 따라서 특히 약물치료 개발의 중요성이 강조되고 있으며, 접근성이 좋고 안정성이 확보된 새로운 약제를 발굴하기 위한 노력이 지속적으로 필요한 질환이다. 이러한 질환의 특수성을 고려하여 본 연구는 특발성폐섬유증이라는 희귀질환에 대해 국민건강보험공단 빅 데이터를 활용하여 항섬유화 기전이 밝혀져 있는 아스피린의 약물재창출 가능성을 보여주었다. 또한 우리나라의 대표적인 의료 빅데이터를 이용한 약물재창출 시도라는 기반 연구로서 의의가 있다. 연구의 설계를 응용하여 한계점을 극복한다면 추후 다른 질환의 치료약제 발굴이나, 약제기전 규명 기초 연구에서 연구 설계 전 조사 자료 확보의 수단으로도 확대하여 활용해 볼 수 있겠다.

끝으로 이 보고서의 내용은 연구진의 개인적 의견이며 국민건강보험 일산병원의 공식적 견해가 아님을 밝혀둔다.

2022년 4월

국민건강보험 일산병원장

김성우

일산병원 연구소장

이천균

목차

요약	1
제1장 서론	9
제1절 연구 배경 및 목적	11
제2장 이론적 고찰	15
제1절 특발성폐섬유증	17
제2절 폐 섬유화의 기전과 아스피린	19
제3장 연구 내용 및 방법	21
제1절 연구 대상 및 설계	23
제2절 임상 결과 분석	31
제4장 분석 결과	35
제1절 특발성폐섬유증 환자 분석	37
제2절 대상자 선정	40
제3절 기본정보 분석	41
제4절 아스피린 복용에 따른 사망 분석	52
제5절 아스피린 복용에 따른 급성악화 분석	91
제5장 결론 및 정책제언	101
제1절 연구결과 고찰	103
제2절 정책적 제언	109
참고문헌	111
부록	117

표목차

<표 3-1> 폐기능검사 및 흉부 CT 검사의 수가코드	24
<표 3-2> 특발성폐섬유증과 감별이 필요한 간질성폐질환 유발질환	24
<표 3-3> 동반질환 및 COVID-19 감염	26
<표 3-4> CCI(Charlson comorbidity index) ICD-10 코드 및 가중치	27
<표 3-5> 산소치료별 급여 행위수가코드	28
<표 3-6> 스테로이드 종류별 동등용량	29
<표 3-7> 주성분 급여처방 코드	30
<표 3-8> 특발성폐섬유증 환자의 약제 복용에 따른 분류	31
<표 3-9> 특발성폐섬유증 환자의 특발성폐섬유증 급성악화로 인한 사망 정의	32
<표 4-1> 연도별 연령별 특발성폐섬유증 유병자 분포 (N, %)	37
<표 4-2> 연도별 성별별 특발성폐섬유증 유병자 분포 (N, %)	38
<표 4-3> 연도별 성별별 사망 및 폐이식 (N, %)	39
<표 4-4> 피르페니돈 복용여부에 따른 아스피린 복용군의 약제 순응도 폐이식환자 포함 전수자료	42
<표 4-5> 피르페니돈 복용여부에 따른 아스피린 복용군의 약제 순응도 폐이식환자 제외 전수자료	42
<표 4-6> 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류 기본특성 1, 폐이식환자 포함 전수자료	43
<표 4-7> 피르페니돈 복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류 기본특성 1, 폐이식환자 포함 전수자료	44
<표 4-8> 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류 기본특성 2, 폐이식환자 포함 전수자료	45

<표 4-9> 피르페니돈 복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류 기본특성 2, 폐이식환자 포함 전수자료	47
<표 4-10> 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류 기본특성 1, 폐이식환자 제외 전수자료	48
<표 4-11> 피르페니돈 복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류 기본특성 1, 폐이식환자 제외 전수자료	49
<표 4-12> 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류 기본특성 2, 폐이식환자 제외 전수자료	50
<표 4-13> 피르페니돈 복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류 기본특성 2, 폐이식환자 제외 전수자료	51
<표 4-14> 피르페니돈과 아스피린 복용에 따른 사망률(All-cause mortality) 폐이식 환자 포함(N = 6,592)	54
<표 4-15> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, all-cause death, COX proportional HR(multivariate) (폐이식 포함)	57
<표 4-16> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, all-cause death, COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 미복용군 (폐이식 포함) ..	60
<표 4-17> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, all-cause death, COX proportional HR (multivariate), 피르페니돈 복용군 (폐이식 포함)	61
<표 4-18> 피르페니돈과 아스피린 복용에 따른 사망률(IPF-cause mortality) 폐이식 환자 포함(N = 6,592)	63
<표 4-19> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, IPF-cause death, COX proportional HR(multivariate) (폐이식 포함)	66
<표 4-20> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, IPF-cause death, COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 미복용군 (폐이식 포함) ..	70
<표 4-21> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, IPF-cause death, COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 복용군 (폐이식 포함)	71
<표 4-22> 피르페니돈과 아스피린 복용에 따른 사망률(All-cause mortality) 폐이식 환자 제외(N = 6,454)	73

<표 4-23> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, all-cause death, COX proportional HR(multivariate) (폐이식 제외)	76
<표 4-24> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, all-cause death, COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 미복용군 (폐이식 제외) ·	80
<표 4-25> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, all-cause death, COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 복용군 (폐이식 제외)	81
<표 4-26> 피르페니돈과 아스피린 복용에 따른 사망률(IPF-cause mortality) 폐이식 환자 제외(N = 6,454)	83
<표 4-27> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, IPF-cause death, COX proportional HR(multivariate) (폐이식 제외)	85
<표 4-28> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, IPF-cause death, COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 미복용군 (폐이식 제외) ·	89
<표 4-29> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, IPF-cause death, COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 복용군 (폐이식 제외)	90
<표 4-30> 급성악화로 인한 응급실 내원/일반병실 입원/중환자실 입원, Logistic regression analysis(multivariate) (폐이식 포함)	93
<표 4-31> 급성악화로 인한 응급실 내원/일반병실 입원/중환자실 입원, Logistic regression analysis(multivariate), 피르페니돈 미복용군 (폐이식 포함)	95
<표 4-32> 급성악화로 인한 응급실 내원/일반병실 입원/중환자실 입원, Logistic regression analysis(multivariate), 피르페니돈 복용군 (폐이식 포함)	96
<표 4-33> 급성악화로 인한 응급실 내원/일반병실 입원/중환자실 입원, Logistic regression analysis(multivariate) (폐이식 제외)	76
<표 4-34> 급성악화로 인한 응급실 내원/일반병실 입원/중환자실 입원, Logistic regression analysis(multivariate), 피르페니돈 미복용군 (폐이식 제외)	99
<표 4-35> 급성악화로 인한 응급실 내원/일반병실 입원/중환자실 입원, Logistic regression analysis(multivariate), 피르페니돈 복용군 (폐이식 제외)	100

그림목차

[그림 1-1] 간질성폐질환의 원인에 따른 분류	11
[그림 1-2] 2008년도 한국의 특발성 간질성 폐렴(IIP) 전국실태조사보고	12
[그림 1-3] 2018년도 미국의 간질성폐질환 상대분포 추정치	12
[그림 1-4] 65세 이상 고령인구비율	13
[그림 2-1] 특발성폐섬유증 환자의 임상경과	18
[그림 2-2] 아라키돈산의 대사과정에 아스피린이 미치는 영향	20
[그림 4-1] 연간 누적 연령별 특발성폐섬유증 유병률 곡선	38
[그림 4-2] 연간 누적 성별별 특발성폐섬유증 유병률 곡선	39
[그림 4-3] 대상자 선정의 flow chart	41
[그림 4-4] 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death (폐이식 포함)	53
[그림 4-5] 특발성폐섬유증 환자의 사망에서 각 변수에 따른 비례위험도 Forest plot, all-cause death (폐이식 포함)	58
[그림 4-6] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death, 피르페니돈 미복용군 (폐이식 포함)	59
[그림 4-7] 특발성폐섬유증 환자의 사망에서 각 변수에 따른 비례위험도 Forest plot, all-cause death (폐이식 포함)	59
[그림 4-8] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death (폐이식 포함)	62
[그림 4-9] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death, 피르페니돈 복용군 (폐이식 포함)	67
[그림 4-10] 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death, 피르페니돈 미복용군 (폐이식 포함)	68

[그림 4-11] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death, 피르페니돈 복용군 (폐이식 포함)	69
[그림 4-12] 아스피린과 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), All-cause death, 피르페니돈 복용군 (폐이식 제외)	72
[그림 4-13] 특발성폐섬유증 환자의 사망에서 각 변수에 따른 비례위험도 Forest plot, IPF-cause death (폐이식 포함)	77
[그림 4-14] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death, 피르페니돈 미복용군 (폐이식 제외)	78
[그림 4-15] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death, 피르페니돈 복용군 (폐이식 포함)	79
[그림 4-16] 아스피린과 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death (폐이식 포함)	82
[그림 4-17] 특발성폐섬유증 환자의 사망에서 각 변수에 따른 비례위험도 Forest plot, IPF-cause death (폐이식 제외)	87
[그림 4-18] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death, 피르페니돈 미복용군 (폐이식 제외)	88
[그림 4-19] 특발성폐섬유증 환자의 사망에서 각 변수에 따른 비례위험도 Forest plot, all-cause death (폐이식 제외)	88
부록그림 1. 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death (폐이식 포함, matching 군)	119
부록그림 2. 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death, 피르페니돈 미복용군 (폐이식 포함, matching 군)	119
부록그림 3. 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death, 피르페니돈 복용군 (폐이식 포함, matching 군)	120
부록그림 4. 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death (폐이식 포함, matching 군)	120
부록그림 5. 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death, 피르페니돈 미복용군 (폐이식 포함, matching 군)	121

부록그림 6. 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test),
IPF-cause death, 피르페니돈 복용군 (폐이식 포함, matching 군) .. 121

부록그림 7. 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 폐이식, Kaplan-Meier curve
(log-rank test) 122

요 약



요약

1. 연구 배경 및 목적

- 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)은 원인 불명의 섬유성 간질성폐 질환이 만성적으로 진행되는 특수한 형태로, 주로 노년층에서 폐에 국한되어 발생하며 폐포 상피세포가 다양한 노출에 의해 반복적으로 손상을 받음으로써 발생한다고 알려져 있음.
- 치료 받지 않을 경우 진단이후 약 3-5년의 평균 수명을 보이는 매우 예후가 나쁜 질병으로, 대부분의 사망 원인은 호흡부전의 진행 등 특발성폐섬유증 자체에 기인함.
- 우리나라는 특발성폐섬유증의 발병률이 증가하는 추세를 보이고 있으며, 고령인구의 증가로 인해 앞으로 특발성폐섬유증에 대한 관심과 연구가 필요한 상황임.
- 현재 특발성폐섬유증의 진행을 억제하는 치료제는 피르페니돈과 닌테다닙이 대표적임. 피르페니돈은 2015년 10월부터 급여적용이 시작되었고, 2019년 1월부터 급여적용 범위가 확대되어 임상에서 사용되고 있으나 고비용이며 부작용으로 인해 사용이 제한적인 경우가 흔함. 닌테다닙은 비급여 처방만 가능한 고비용의 약제로 사용이 제한적임.
- 이외 폐기능 유지 및 생존기간을 향상시키는 치료는 폐이식 뿐이나 고령에서는 폐이식이 제한적인 경우가 많아, 접근성이 좋은 새로운 약제에 대한 요구가 있음.
- 본 연구의 목적은 접근성이 좋은 새로운 치료 약제를 찾아내기 위한 것으로, 국민건강보험공단 전수 데이터를 활용하여 선행연구를 통해 항섬유화 효과의 기전이 밝혀진 아스피린의 복용이 특발성폐섬유증 환자의 예후에 미치는 영향에 대해 분석하는 것임.

2. 이론적 고찰 및 선행연구 분석

- 특발성폐섬유증이 진단되는 평균연령은 65세 정도이며, 발생률과 유병률은 남성이 여성보다 1.6~2배 정도 더 높고, 예후는 여성 환자의 경우 더 좋은 것으로 알려져 있음.
- 특발성폐섬유증의 급성악화는 예후에 치명적인 영향을 미치는 합병증이나, 아직 효과가 입증된 치료가 없으며, 일반적으로 산소치료 및 보존적 치료와 고용량의 스테로이드 치료를 시행함.
- 현재까지 특발성폐섬유증의 섬유화 기전이 모두 밝혀지지는 않았지만 다양한 연구를 통해 폐 섬유화에 기여하는 여러 요인들이 확인됨. TGF- β 1 동종체는 결합조직 합성을 촉진하는 강력한 조절인자로 작동하여 섬유모세포를 증식시키고 아교질 합성을 유도하면서 폐의 섬유화를 촉진시킨다고 알려져 있음.
- 아스피린은 살리실산염 의약품으로 항염증 항섬유화 효과를 가지는 리폭신 A4와 15-에피-리폭신 A4를 생성한다고 알려져 있으며, 염증반응의 조절에 핵심적인 역할을 하는 TGF- β /Smad 신호전달을 방해하여 항섬유화 효과를 나타내는 것이 확인되었음.

3. 연구내용 및 방법

- 본 연구를 통해 아스피린 복용이 특발성폐섬유증 환자의 사망과 급성악화에 미치는 영향에 대해 분석하고자 함.
- 2010년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 새롭게 특발성폐섬유증이 진단되어, 희귀 질환 산정특례(V236)를 등록한 환자를 대상으로 선정/제외기준을 적용하여 연구대상자를 선별함.
- 성별, 연령, 소득수준, 거주지, 사망여부 및 일시, 동반질환, 급여 산소치료 이력, 병원이용내역, 급여 약제 처방 및 청구자료, 폐이식 수술이력 등의 자료를 수집하여 분석에 이용함.

- 특발성폐섬유증 진단 이후 복용하기 시작하여 6개월 이상 아스피린을 복용한 환자를 아스피린 복용군으로 설정하였으며, 9개월 이상 피르페니돈을 복용한 환자를 피르페니돈 복용군으로 정의함.
- 특발성폐섬유증 환자에서 아스피린 복용 유무에 따른 사망과 폐이식을 일차 평가항목으로 설정함. 건강보험 자격상실날짜를 확인하여 사망을 추정하였으며, 특발성폐섬유증으로 인한 사망에 대해 분석하기 위해 특발성폐섬유증을 주 진단명 혹은 제1부진단명으로 입원한 경우에서 건강보험 자격상실날짜와 입원날짜를 비교하여 입원일수와 일치하는 경우 특발성폐섬유증의 급성악화로 인한 입원 중 사망, 건강보험자격상실 날짜와 퇴원일자를 비교하여 30일 이내인 경우 특발성폐섬유증의 급성악화로 인한 퇴원 후 사망으로 정의하였고 이 둘을 합쳐 특발성폐섬유증으로 인한 사망으로 정의함. 폐이식은 폐이식 진단명, 산정특례 혹은 수술 행위수가 코드가 있는 경우를 조사하여 하나라도 해당되는 경우 폐이식 수혜자로 정의함.
- 특발성폐섬유증 환자에서 아스피린 복용 유무에 따른 급성악화의 차이를 이차 평가항목으로 설정함. 특발성폐섬유증의 급성악화는 응급실 내원이 필요하거나, 일반병실 혹은 중환자실 입원이 필요한 경우로 정의하였고, 특발성폐섬유증의 급성악화로 인한 병원 내원은 특발성폐섬유증 첫 진단 이후 특발성폐섬유증을 주 진단명 혹은 제1부진단명으로 병원에 내원한(응급실 내원, 일반병실 입원, 중환자실 입원) 동시에 고용량 스테로이드 치료를 시행한 경우로 정의함. 고용량 스테로이드 치료는 프레드니솔론 기준 최소 40mg/day로 5일 이상 치료받는 경우로 정의하였고, 다른 성분의 스테로이드약제를 사용했다 하더라도 역가를 계산하여 동등용량을 사용했을 경우 고용량 스테로이드 치료를 한 것으로 간주함.
- 전체 추적관찰 기간은 2020년 12월 31일까지로 설정하였고, 전체 환자를 아스피린 미복용 및 피르페니돈 미복용군(A0P0), 아스피린 복용 및 피르페니돈 미복용군(A6P0), 아스피린 미복용 및 피르페니돈 복용군(A0P9), 아스피린 복용 및 피르페니돈 복용군(A6P9) 네 개의 세부 그룹으로 나누어 예후 차이를 분석함.
- 그룹 간 전수비교를 우선 수행하였으며, 이 후 폐이식 환자를 제외한 전수비교를

수행함. 각 집단 간의 분포와 차이는 기술적 변수는 변수의 종류에 따라 평균, 표준편차, 중간값, 사분위간 범위, 비율로 제시하고 그룹 간 통계적 비교 및 분석은 Chi-square test를 통해 시행함.

- 사망과 폐이식의 발생은 Kaplan-Meier 생존분석을 활용하였으며, log-rank test를 통해 집단 간 생존곡선 차이의 통계적 유의성을 확인함. 이후 multivariate cox regression analysis를 통해 생존 및 폐이식의 차이에 영향을 주는 요인 및 hazard ratio를 확인함.
- 급성악화로 인한 응급실 내원과 입원치료(일반병실, 중환자실)에 대한 분석은 logistic regression multivariate analysis로 시행하였으며, 급성악화에 영향을 미치는 인자에 대한 odds ratio를 확인함.
- 통계분석은 SAS 9.4(SAS Institute Inc., Cary, NC)를 사용하였고, 모든 분석은 양측 검정을 시행하였으며 유의수준 p-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있는 것으로 간주함.

4. 분석 결과

- 2010년부터 2019년까지 지속적으로 국내 특발성폐섬유증의 유병률이 증가하는 것이 확인됨. 또한 특발성폐섬유증 유병자 분포 분석 시 남성이 여성보다 1.90~2.78배까지 더 많이 발생하는 것으로 확인되었고, 사망률 비교 시 총 사망(all-cause mortality)에 대한 분석에서 남성의 사망률이 높은 경향성이 확인됨. 다만, 이는 특발성폐섬유증으로 인한 사망을 분석한 것이 아니기에 해석에 주의가 필요함.
- 해당 연구에서 아스피린의 복용이 특발성폐섬유증 환자의 all-cause mortality와 일부 IPF-cause mortality에 긍정적인 영향을 미치는 결과가 확인됨.
- 아스피린의 복용이 특발성폐섬유증 환자의 관련 의료이용에 미치는 영향에 대한 분석에서 유의하게 밝혀진 아스피린의 효과는 없었으며, 일부 피르페니돈 복용군에서

특발성폐섬유증의 악화로 인한 일반병실 입원과 응급실 내원이 감소하는 경향이 확인됨.

5. 결론 및 정책제언

- 본 연구는 국민건강보험 전수 자료를 활용하여 희귀질환인 특발성폐섬유증에 대해 다수의 환자군 확보할 수 있었다는 큰 장점이 있으나, 청구 자료를 기반으로 한 분석으로 결과 해석에 있어서 그 제한점을 이해하고 신중한 접근이 필요함.
- 상기 연구결과를 바탕으로 추후 환자군의 통제 수준이 높은 IPF registry 자료를 활용한 multi-center 코호트 연구(cohort study)나, 무작위대조시험(randomized controlled trial, RCT)을 통한 추가 연구가 필요함.
- 특발성폐섬유증은 2010년부터 10년간 총인구수 대비 유병자수 비율이 0.006%에서 2019년 0.023%로 확인되며, 매년 증가하는 경향이 확인됨. 질환이 가지는 사회경제적 비용은 꾸준히 증가할 것으로 예상되어 이 질환에 대한 지속적인 관심이 필요함.
- 완치가 가능한 치료약이 없어 임상경과 악화 시 폐이식을 고려해야 하는 특발성폐섬유증은 진단 당시의 평균 연령이 65세로, 진단 당시부터 폐이식 대상자에 해당되지 못하는 경우도 많아 약물치료의 중요성이 강조됨. 따라서 접근성이 좋고 안정성이 확보된 새로운 약제를 발굴하기 위한 국가적 지원이 지속적으로 필요함.
- 특발성폐섬유증이라는 희귀질환에 대해 빅 데이터를 활용한 약물재창출 연구의 가능성을 보여준 연구로, 연구의 설계를 응용하여 한계점을 극복한다면 추후 다른 질환의 치료약제 발굴이나, 약제의 기전을 규명을 기초 연구에서 연구 설계 전 조사 자료 확보의 수단으로도 활용해 볼 수 있음.

제 1 장

서론

제1절 연구 배경 및 목적

11

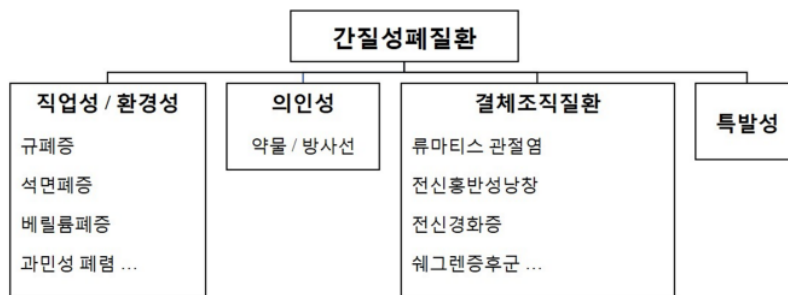
제1장 서론

제1절 연구 배경 및 목적

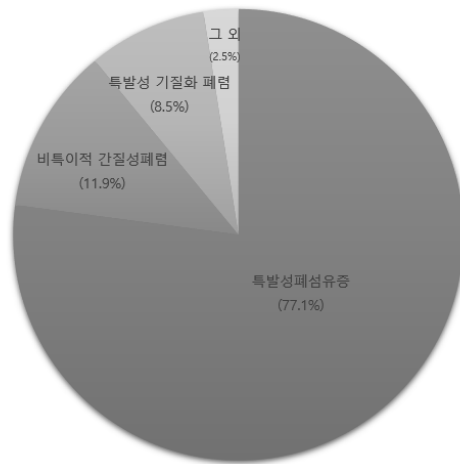
1. 연구 배경

특발성폐섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)은 원인 불명의 섬유성 간질성폐질환이 만성적으로 진행되는 특수한 형태로, 주로 노년층에서 폐에 국한되어 발생하며 폐포 상피세포가 다양한 노출에 의해 반복적으로 손상을 받음으로써 발생한다고 알려져 있다. 치료 받지 않을 경우 진단 이후 약 3-5년의 평균 수명을 보이는 매우 예후가 나쁜 질병으로 대부분의 사망 원인은 호흡부전의 진행 등 특발성폐섬유증 자체에 기인한다.¹

간질성폐질환은 원인에 따라 직업성/환경성 간질성폐질환, 의인성 간질성폐질환, 결체조직질환 연관 간질성폐질환 및 특발성 폐질환으로 분류한다.² [그림 1-1] 그 중 특발성 폐섬유증은 특발성간질성폐질환 중 가장 흔한 형태이며 예후가 가장 나쁜 질환이다.³ [그림 1-2]

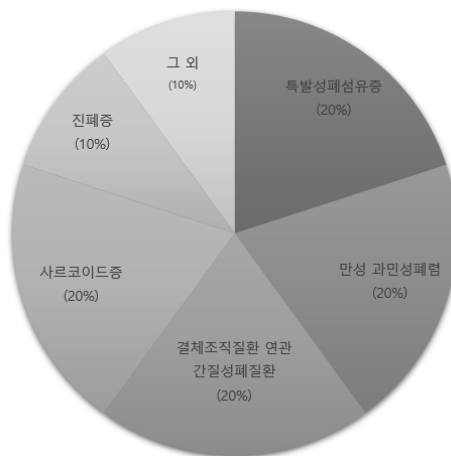


[그림 1-1] 간질성폐질환의 원인에 따른 분류²



[그림 1-2] 2008년도 한국의 특발성 간질성 폐렴(IIIP) 전국실태조사보고³

간질성폐질환의 분포는 지역적 차이가 크며 각 분류에 대한 유병률이 정확히 알려져 있지는 않지만 특발성폐섬유증, 만성 과민성폐렴, 결체조직질환 연관 간질성폐질환, 그리고 사르코이드증이 가장 흔한 간질성폐질환으로 여겨진다.⁴[그림 1-3]

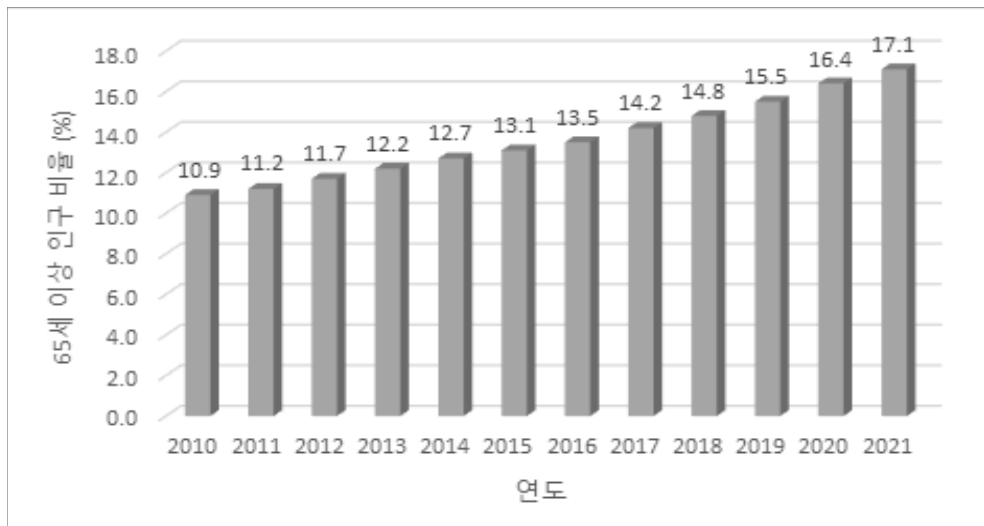


[그림 1-3] 2018년도 미국의 간질성폐질환 상대분포 추정치³

전 세계적으로 특발성폐섬유증의 유병률과 발병률은 국가와 지역에 따라 다양하며 2017년 기준 유병률은 10~60건/100,000명, 발병률은 2~30건/100,000인년으로 보고되었다.⁴ 특발성폐섬유증 환자의 진단 당시 평균연령은 65세이며, 유병률과 발병률은 나이

가 들수록 증가하는 경향을 보인다.^{5,6}

2021년 발표된 국내의 한 선행연구는 국민건강보험공단 데이터를 활용하여 특발성폐섬유증 환자의 발생률을 분석해보았으며, 특발성폐섬유증의 발생률이 해마다 증가하는 추세가 확인되었다.⁷ 우리나라는 고령인구의 비율이 해마다 증가하고 있어 앞으로 특발성폐섬유증에 대한 관심과 연구가 더욱 필요한 상황이다.[그림 1-4]



[그림 1-4] 65세 이상 고령인구비율⁸

현재 특발성폐섬유증의 진행을 억제하는 것으로 밝혀진 치료제는 피르페니돈(Pirfenidone)과 닌테다닙(Nintedanib)이 대표적이다.⁹ 피르페니돈은 2015년 10월부터 특발성폐섬유증 환자에게 급여적용이 시작되었고, 2019년 1월부터 급여적용 범위가 확대되어 임상에서 사용되고 있으나 고비용의 약제이며 피부 및 소화기계통의 부작용으로 인해 사용이 제한적인 경우가 있다. 닌테다닙도 특발성폐섬유증 환자에서 2017년 2월부터 처방이 가능해졌으나, 현재까지 비급여 처방만 가능한 고비용의 약제로 실제 임상에서의 사용이 매우 제한적이다.¹⁰ 이 외 폐기능 유지 및 생존기간을 향상시키는 치료는 폐이식이 유일하나 고령에서는 폐이식을 받을 수 없는 경우가 많기 때문에 부작용이 적고 접근성이 좋은 새로운 약제에 대한 요구가 증가하고 있다.

2. 연구의 목적

본 연구에서는 국민건강보험 청구자료를 이용하여 2010년부터 2018년까지 국내에서 새롭게 특발성폐섬유증을 진단받은 전체 환자를 대상으로 연도별 유병률 및 환자군의 연령별, 소득분위 별, 거주지역 별 분포 등을 통해 질환의 사회경제적 부담에 대해 평가하고자 한다.

또한 선행연구를 통해 항섬유화 효과가 확인되어 있으며, 접근성이 좋고 안정성이 확인되어 있는 아스피린(Aspirin)의 복용이 특발성폐섬유증 환자의 예후에 미치는 영향에 대해 추적하여 특발성폐섬유증의 새로운 치료약제로서 아스피린의 가능성을 확인하고자 한다.

궁극적으로 해당 연구를 통해 발병률 분석 위주로 진행되던 국민건강보험 청구자료 연구에서 나아가, 빅 데이터를 활용한 신약재창출(drug repositioning) 연구를 계획해보고 이에 대한 활용 가능성에 대해 평가하고자 한다.

제2장

이론적 고찰

제1절 특발성폐섬유증	17
제2절 폐 섬유화의 기전과 아스피린	19

제2장 이론적 고찰

제1절 특발성폐섬유증

1. 정의와 발병기전

특발성폐섬유증은 원인 불명의 섬유화성 간질성 폐렴이 만성적으로 진행되는 질환으로 폐포 상피세포가 다양한 노출에 의해 반복적으로 손상을 받음으로써 발생한다.¹ 폐의 섬유화에는 손상된 폐포 상피세포에서 시작된 염증반응으로 분비된 싸이토카인 및 성장인자들이 관여한다고 알려져 있으며, 이로 인해 증가한 근섬유모세포들의 아교질(collagen)을 분비함으로써 섬유화가 진행한다고 알려져 있다.¹¹ 최근에는 염증반응 없이도 상피세포와 섬유모세포의 기능 이상이나, 상피-간엽의 상호 작용으로 인해 폐의 섬유화가 초래될 수 있다는 이론도 함께 받아들여지고 있다.^{12,13}

2. 역학과 위험인자

질환의 발생은 개개인의 유전적인 요인, 연령, 흡연이나 분진노출 정도, 동반질환 및 기타 여러 가지 환경적 요인에 따라 달라질 수 있으며, 특발성폐섬유증 발병의 위험인자로는 고령, 남성, 흡연, 반복적인 호흡기계 감염, 위식도역류질환 등이 있다.¹⁴⁻¹⁶ 특발성폐섬유증이 진단되는 평균연령은 65세 정도이며, 발생률과 유병률은 남성이 여성보다 1.6~2배 정도 더 높고, 예후는 여성 환자의 경우 더 좋은 것으로 알려져 있다.^{5,17}

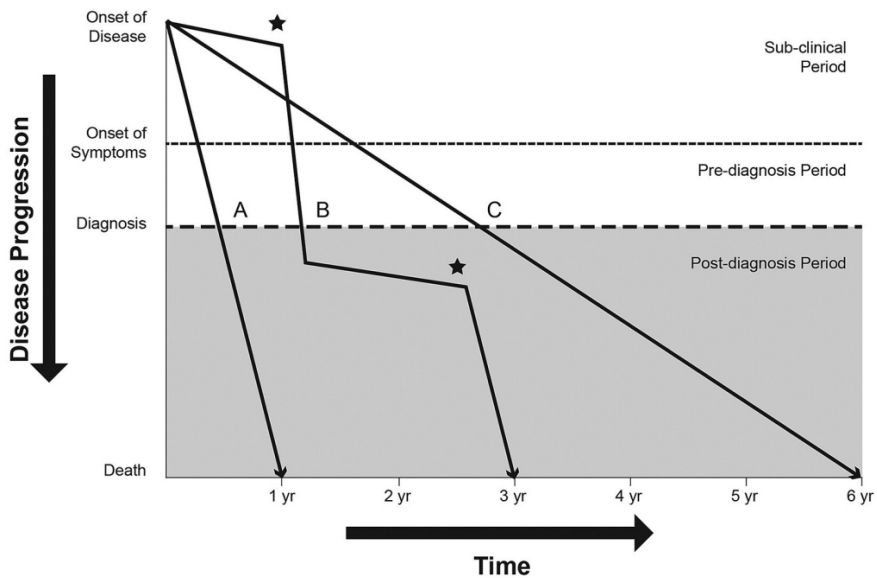
3. 임상양상 및 진단

6개월 이상 지속되는 원인불명의 만성 호흡곤란, 기침, 흡기 수포음 등이 확인 될 경우 특발성폐섬유증을 의심해보아야 한다. 특발성폐섬유증을 진단하고 질환의 진행정도를 평가하기 위해서는 흉부 고해상전산화단층촬영(high resolution computed tomography, HRCT), 폐활량검사 및 폐확산능검사, 산소포화도, 6분 보행검사, 조직병리, 혈청검사 등의 검사가 필요하며 동반질환에 대한 평가도 함께 이루어져야한다. 환경적 노출, 결체조직질환, 약물에 의한 간질성 폐렴이 배제될 경우 흉부 HRCT만으로도

특발성폐섬유증을 진단할 수 있다¹⁸.

4. 예후 및 급성악화

질병의 경과를 급격한 폐기능의 악화를 경험하는 경우, 완만한 질병경과를 보이는 경우 및 상대적으로 완만한 질병의 악화 사이 수차례의 급성악화를 경험하는 등 환자별로 다양성이 존재하여 예후를 예측하는 것은 매우 어렵다.¹⁹ [그림 2-1]



[그림 2-1] 특발성폐섬유증 환자의 임상경과¹⁹

특발성폐섬유증의 급성악화는 예후에 치명적인 영향을 미치는 합병증으로 특발성폐섬유증 환자에서 새로운 양측성 폐침윤을 동반한 급성, 중증의 호흡악화로 정의한다.²⁰ 특발성폐섬유증에서 급성악화는 연간 5~10%의 빈도로 발생한다고 알려져 있으나 급성악화의 정의나 환자의 중증도 등에 따라 18~61%로 다양하게 보고된다.²¹ 국내환자를 대상으로 시행했던 한 연구에서는 1년 발생률이 14.2%로 확인되었다.²²

특발성폐섬유증의 급성악화는 아직 효과가 입증된 치료가 없으며, 일반적으로 산소치료 및 보존적 치료와 고용량의 스테로이드 치료를 시행하게 된다.^{20,22}

제2절 폐 섬유화의 기전과 아스피린

1. 특발성폐섬유증에서 폐 섬유화의 기전

현재까지 특발성폐섬유증의 섬유화 기전이 모두 밝혀지지는 않았지만 다양한 연구를 통해 폐 섬유화에 기여하는 여러 요인들이 확인되고 있다.

폐의 정상 상피세포는 주로 I형 상피세포로 구성되며 II형 상피세포는 비교적 적은 부분을 차지한다. 특발성폐섬유증 환자에서는 I형상피세포가 소실되며, II형 상피세포가 증식하게 되고, II형 상피세포가 I형 상피세포로 원활하게 분화되지 않아 폐포를 재상피화하지 못하게 된다. 즉, 상피세포의 손상이 회복되지 못하고 폐포 내로 간엽세포가 이동하며 아교질이 과다하게 축적됨으로써 폐포 섬유화가 진행되고 재형성이 된다.^{23,24}

또한 특발성폐섬유증 환자의 폐에서는 전환성장인자(Transforming growth factor, TGF)가 증가되어 있는데, 그 중 TGF- β 1 동종체는 결합조직 합성을 촉진하는 강력한 조절인자로 작동하며 섬유화를 유발하는 여러 성장인자들과 싸이토카인들을 분비시킨다. 즉, 증가된 TGF- β 1은 섬유모세포를 증식시키고 아교질 합성을 유도하면서 폐의 섬유화를 촉진한다.²⁵⁻²⁷

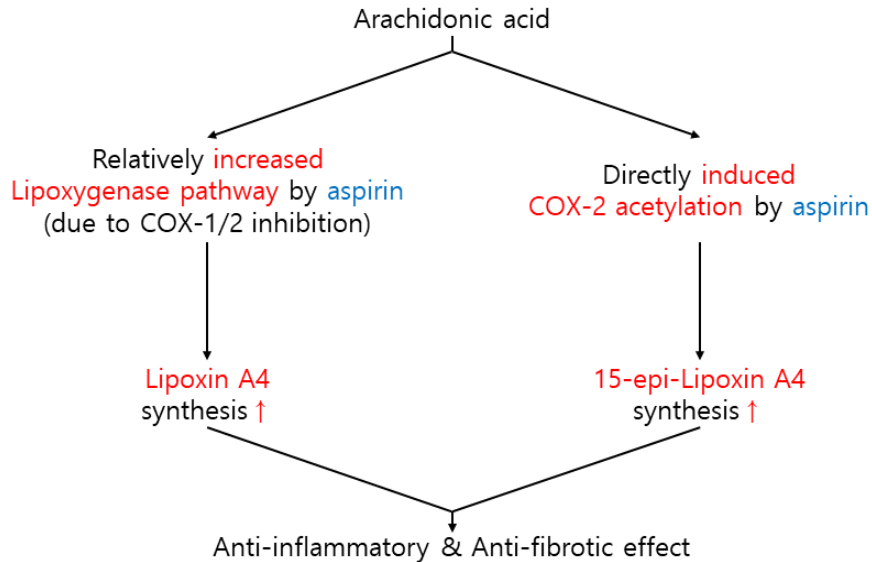
상피간엽이행(Epithelial mesenchymal transition, EMT)도 특발성폐섬유증의 폐 섬유화 기전으로 여겨진다. 상피간엽이행은 상피세포가 간엽세포와 연관된 유전자를 발현하여 간엽세포의 세포생리적 특성을 획득하는 과정을 의미하는데 이 과정에서도 TGF- β 같은 성장인자가 중요한 역할을 한다.²⁸

2. 아스피린의 항염증/항섬유화 효과

아스피린 또는 아세틸살리실산(Acetylsalicylic acid, ASA)으로 불리는 살리실산염의 약품은 진통, 해열 및 항응고 효과를 가지며 여러 의학분야에서 120년 이상 치료제로 사용되고 있는 안전한 약제이다.²⁹

아스피린은 아라키돈산(Arachidonic acid)의 대사과정에서 사이클로옥시게나아제(Cyclooxygenase, COX)-1/2를 억제하여 리폭시게나아제 경로(Lipoxygenase pathway)

의 상대적인 활성 증가를 유발시키며 리폭신 A4(Lipoxin A4)의 생성을 유도한다. 또한 COX-2를 아세틸화(acetylation)시켜 리폭신 A4와 유사한 항염증/항섬유화 효과를 가지는 15-에피-리폭신 A4(15-epi-lipoxin A4)를 생성한다.³⁰



[그림 2-2] 아라키돈산의 대사과정에 아스피린이 미치는 영향³⁰

2020년 발표된 국내의 한 연구에서는 방사선 조사 후 발생한 폐섬유증 마우스 모델을 대상으로 리폭신 A4의 항섬유화 효과를 분석하였다. 아라키돈산의 활성 대사산물 중 하나인 리폭신 A4는 면역세포의 모집과 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 생성을 억제하고 폐에서의 섬유화단백질의 발현을 감소시켰다. 더불어 염증 반응의 조절에 핵심적인 역할을 하는 TGF- β /Smad 신호전달을 방해하여 항섬유화 효과를 나타내는 것이 확인되었다.³¹

최근 인간의 폐 근섬유모세포를 이용하여 리폭신 A4가 폐의 섬유화에 미치는 효과를 확인해 본 시험관 내(in vitro) 연구결과가 발표되었다. 해당 연구에서도 리폭신 A4가 TGF- β 1 의존적 반응을 억제하여 근섬유모세포의 분화를 방해하는 것이 확인되었다.³²

제3장

연구 내용 및 방법

제1절 연구 대상 및 설계	23
제2절 임상 결과 분석	31

제3장

연구 내용 및 방법

제1절 연구 대상 및 설계

1. 연구에 이용한 자료의 종류

본 연구는 국민건강보험(National Health Insurance Service, NHIS)의 공단 전수자료를 활용하여 분석하였다.

2. 연구 대상자

1) 선정기준

2010년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 새롭게 특발성폐섬유증이 진단되어, 희귀질환 산정특례(V236)를 등록한 환자를 선택하여 분석을 시행하였다.

2) 제외기준

- ① 진단일 기준 최소 1년간의 추적관찰 결과를 확인할 수 없는 경우
- ② 등록시점 전/후 6개월 이내 폐기능 검사를 시행한 적이 없는 경우
실제 확인한 폐기능 검사 수가코드는 <표 3-1>과 같다.
- ③ 등록시점 전/후 1년 이내 흉부 CT를 시행한 적이 없는 경우
실제 확인한 흉부 CT 수가코드는 <표 3-1>과 같다.
- ④ 특발성폐섬유증 산정특례 등록일 전/후 1년 이내 특발성폐섬유증과 감별이 필요한 다른 간질성폐질환의 유발질환 진단력이 있는 환자
실제 제외한 진단명 코드는 <표 3-2>와 같다.
- ⑤ 최초 방문일 전에 아스피린을 복용한 과거력이 있는 경우

<표 3-1> 폐기능검사 및 흉부 CT 검사의 수가코드

검사	수가 코드
폐기능 검사	F6001, F6002, F6003, F6004, F6005, F6006, F6007, F6008, F6009, F6010
흉부 CT	HA424, HA424001, HA424006, HA424007, HA434, HA434001, HA434006, HA434007, HA434300, HA434306, HA434307, HA444, HA444001, HA444006, HA444007, HA464, HA464006, HA464007, HA474, HA474006, HA474007, HA834, HA834001, HA834006, HA834007

<표 3-2> 특발성폐섬유증과 감별이 필요한 간질성폐질환 유발질환

진단명	ICD-10 code
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, acute interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis interstitial pneumonia, idiopathic lymphoid interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, desquamative interstitial pneumonia	J84.113-, J84.117
Extrinsic allergic alveolitis, Hypersensitivity Pneumonitis	J84.2
Other specified alveolar and parieto-alveolar pneumonopathies	J67.0-J67.9
Unspecified alveolar and parieto-alveolar pneumonopathies	J84.09
Rheumatoid lung	M05.10
Other specified disorders of metabolism	C96.6
Lipidoses	E75.21-75.22
Amyloidosis	E85.9
Pulmonary eosinophilia	J82
Pulmonary alveolar proteinosis	J84.01
Pulmonary alveolar microlithiasis	J84.02
Idiopathic pulmonary hemosiderosis	J84.03
Lung involvement in other diseases classified elsewhere	J99
Goodpasture's syndrome	M31.0
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)	M31.30
Churg-Strauss	M30.1
Microscopic polyangiitis	M31.7
Systemic lupus erythematosus	M32.10
Polymyositis	M33.20
Dermatomyositis	M33.90
Systemic sclerosis	M34.0
Lung involvement in systemic sclerosis	M34.81

<표 3-2> 특발성폐섬유증과 감별이 필요한 간질성폐질환 유발질환 (계속)

진단명	ICD-10 code
Sjögren's disease	M35.00
Mixed connective tissue disease	M35.1
Systemic involvement of connective tissue, unspecified	M35.9
Ankylosing spondylitis	M45.9
Neurofibromatosis	Q85.00
Tuberous sclerosis	Q85.1
Sarcoidosis, Sarcoidosis of lung with sarcoidosis of lymph nodes	D86.0, D86.3, D86.9
Regional Enteritis (Chron's Disease)	K5000, K5010, K5080, K5090
Coal workers' pneumoconiosis	J60
Asbestosis	J61
Pneumoconiosis due to other silica or silicates	J62.8
Pneumoconiosis due to other inorganic dust	J63.0-63.6
Pneumonopathy due to inhalation of other dust	J66.8
Pneumoconiosis, unspecified	J64
Chronic respiratory conditions due to fumes or vapors	J68.4
Respiratory conditions due to other specified external agents	J70.8
Chronic and other pulmonary manifestations due to radiation	J70.1

3. 관찰항목

1) 기본적인 특성

성별, 연령, 소득수준, 거주지, 사망여부 및 일시를 확인하였다.

2) 타 질환 진단이력

① 동반질환 과거력

진단코드는 ICD-10을 기준으로 검색하였으며, 특발성폐섬유증 진단 전/후 1년 내외 해당 진단명 유무를 확인하였다. 실제 검색한 ICD-10 코드는 <표 3-3>과 같다. 암 환자에 대해서는 암 산정특례코드(V193) 를 함께 활용하여 선별의 정확도를 높였다.

- 폐결핵(Pulmonary tuberculosis)
- 비결핵항산균(Nontuberculosis mycobacterium)폐질환

- 만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease)
- 폐기종(Emphysema)
- 허혈성심질환(Ischemic heart disease)
- 뇌혈관질환(Cerebrovascular disease)
- 당뇨(Diabetes mellitus)
- 고혈압(Hypertension)
- 폐고혈압(Pulmonary hypertension)
- 이상지질혈증(Dyslipidemia)
- 말초혈관질환(Peripheral vascular disease)
- 간질환(Liver disease)
- 위식도역류질환(Gastroesophageal reflux disease)
- 폐암(Lung cancer)
- 폐암 이외 암(Cancer except lung cancer)

② CCI(Charlson comorbidity index)

실제 CCI 계산을 위해 검색한 ICD-10 코드는 <표 3-4>와 같다.

③ 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)

진단코드는 ICD-10을 기준으로 검색하였으며, 관찰기간 내 해당 진단명의 유무를 확인하였다. 실제 검색한 ICD-10 코드는 <표 3-3>와 같다.

<표 3-3> 동반질환 및 COVID-19 감염

진단명	ICD-10 code/산정특례
폐결핵(Pulmonary tuberculosis)	A15, A16, A19
비결핵항산균(Nontuberculosis mycobacterium)폐질환	A31.0, A31.8, A31.9
만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease)	J42-J44, J43.0제외
폐기종(Emphysema)	J43.1, J43.2, J43.8, J43.9, J98.2
허혈성심질환(Ischemic heart disease)	I20-I25
뇌혈관질환(Cerebrovascular disease)	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x-I69.x
당뇨(Diabetes mellitus)	E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9
고혈압(Hypertension)	I10, I15.0, I15, I15.8, I15.9, I15.2

진단명	ICD-10 code/산정특례
폐고혈압(Pulmonary hypertension)	I27.0, I27.2
이상지질혈증(Dyslipidemia)	I10, I15.0, I15, I15.8, I15.9, I15.2
말초혈관질환(Peripheral vascular disease)	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9
간질환(Liver disease)	B18.x, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2-K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4, I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7
위식도역류질환(Gastroesophageal reflux disease)	K21.0, K21.9
폐암(Lung cancer)	암 산정특례(V193) + C34
폐암 이외 암(Cancer except lung cancer)	암 산정특례(V193) - C34
코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)	U00, U07.1, U09, U09.9, U49, U50, U85, Z86.16, J12.82

<표 3-4> CCI(Charlson comorbidity index) ICD-10 코드 및 가중치

진단명	ICD-10 code	Weight
Myocardial infarction	I21.x, I22.x, I25.2	0
Congestive heart failure	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5-I42.9, I43.x, I50.x, P29.0	2
Peripheral vascular disease	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9	0
Cerebrovascular disease	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x-I69.x	0
Dementia	F00.x-F03.x, F05.1, G30.x, G31.1	2
Chronic pulmonary disease	I27.8, I27.9, J40.x-J47.x, J60.x-J67.x, J68.4, J70.1, J70.3	1
Rheumatologic disease	M05.x, M06.x, M31.5, M32.x-M34.x, M35.1, M35.3, M36.0	1
Peptic ulcer disease	K25.x-K28.x	0
Mild liver disease	B18.x, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2-K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4	2
Diabetes without chronic complication	B18.x, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2-K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4	0
Diabetes with chronic complication	E10.2-E10.5, E10.7, E11.2-E11.5, E11.7, E12.2-E12.5, E12.7, E13.2-E13.5, E13.7, E14.2-E14.5, E14.7	1

진단명	ICD-10 code	Weight
Hemiplegia or paraplegia	G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0-G83.4, G83.9	2
Renal disease	I12.0, I13.1, N03.2-N03.7, N05.2-N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0-Z49.2, Z94.0, Z99.2	1
Any malignancy including leukemia and lymphoma	C00.x-C26.x, C30.x-C34.x, C37.x-C41.x, C43.x, C45.x-C58.x, C60.x-C76.x, C81.x-C85.x, C88.x, C90.x-C97.x	2
Moderate or severe liver disease	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7	4
Metastatic solid tumor	C77.x-C80.x	6
Acquired immune deficiency syndrome/ human immunodeficiency virus	B20.x-B22.x, B24.x	4

3) 진단 당시 산소요구량

건강보험 청구데이터는 폐기능검사의 시행유무는 확인이 가능하지만, 검사 결과를 확인할 수는 없어 특발성폐섬유증 환자의 중증도를 유추하는 것이 불가하다. 본 연구에서는 질환의 중증도를 유추해 보고자, 산소치료의 급여 행위수가코드를 활용하여 특발성폐섬유증 산정특례 등록일 전/후 3개월 이내 산소(O₂)요구량을 확인하였다. 실제 검색한 급여 행위수가코드는 <표 3-5>와 같다.

- ① 진단 전/후 3개월 이내 산소요구량 있던 경우: 경증
- ② 진단 전/후 3개월 이내 산소요구량 없던 경우: 중등도 혹은 중증

<표 3-5> 산소치료별 급여 행위수가코드

의료 행위	급여 행위수가코드
이동형 산소치료기	I2010, I2011
산소 흡입	M0040, M0040010, M0040050

4) 병원이용 내역

건강보험 청구자료는 의료기관을 방문한 환자의 모든 진료내역을 포함하고 있고, 환자의 주 진단명과 제 1 부진단명이 기록된 자료도 포함된다. 본 연구에서는 특발성 폐섬유증의 악화로 인한 관련의료 이용 내역을 조사하기 위해 요양급여 청구 자료를 활용하였다.

특발성폐섬유증의 급성악화 시 일반적으로 고용량의 스테로이드 치료를 시행한다. 따라서 특발성폐섬유증을 주 진단명 혹은 제1 부진단명으로 응급실을 내원하거나 입원치료(일반병실 혹은 중환자실)를 받았으며 동시에 고용량의 스테로이드 치료를 받는 경우를 특발성폐섬유증의 급성악화로 인한 치료로 정의하여 이를 조사하였다.

이 때 고용량 스테로이드 치료의 기준 용량은 임상에서의 치료경험을 바탕으로 최소 프레드니솔론(prednisolone) 기준 40mg/day 로 5일 이상 치료받는 경우로 정의하였고 다른 성분의 스테로이드약제를 사용했다 하더라도 역가를 계산하여 동등 용량을 사용했을 경우 고용량 스테로이드 치료를 한 것으로 간주하였다. 동등용량에 대한 참고치는 <표 3-6>과 같다. 스테로이드 사용은 급여약제 청구코드 중 주성분 코드를 활용하여 검색하였다.

<표 3-6> 스테로이드 종류별 동등용량

스테로이드 종류	동등용량
Methylprednisolone	32mg
Prednisolone	40mg
Triamcinolone	32mg
Betamethasone	6mg
Dexamethasone	6mg
Hydrocortisone	160mg

5) 폐이식 수술이력

특발성폐섬유증은 완치가 불가능한 질환으로 폐기능 감소의 악화를 늦춰주는 약물 치료로도 폐기능이 유지되지 않거나, 급성악화 이후 호흡부전이 회복되지 않을 경우 이식 수혜 적합성을 평가하여 폐이식(lung transplantation)을 고려하게 된다. 본 연구에서는 폐이식 진단명, 산정특례, 수술 행위수가 코드를 조사하여 특발성폐섬유증 환자에서의 폐이식 여부를 추적하였다. 실제 검색한 폐이식 관련 검색코드는 다음과 같다.

- 폐이식 진단명 ICD-10 코드: Z94.2
- 폐이식 산정특례코드: V277

- 폐이식 수술 행위수가코드: Q8101, Q8102, Q8103

6) 급여약제 사용이력

본 연구는 아스피린의 항섬유화 효과가 특발성폐섬유증 환자의 예후에 미치는 영향에 대해 알아보고자 한 것으로 현재 특발성폐섬유증 치료제로 사용되고 있는 피르페니돈과 최근 연구들로부터 항섬유화 효과가 확인되고 있는 에제티미브(Ezetimibe)와 스타틴(Statin)의 사용여부도 함께 조사하였다. 다테다닙 또한 특발성 폐섬유증의 치료제로 인정받았으나 비급여 처방만 가능한 약제로 급여약제 코드로는 조사가 불가능하여 해당 연구에서는 제외하였다. 실제 약제 사용여부를 확인하기 위해 사용한 주성분 급여처방 코드는 <표 3-7>과 같다.

<표 3-7> 주성분 급여처방 코드

약제 종류	주성분 급여처방 코드				
Aspirin	110702ATB, 111001ATE,	517900ACE, 489700ACR	517900ATE,	667500ACE,	111001ACE,
Pirfenidone	620301ATB,	620302ATB,	620303ATB		
Ezetimibe	462201ATB, 633800ATB, 640900ATB, 692100ATB,	462201ATB, 633900ATB, 701100ATB, 692200ATB,	471000ATB, 634600ATB, 699400ATB, 692300ATB,	471100ATB, 640700ATB, 699500ATB, 692400ATB,	507800ATB, 640800ATB, 692000ATB, 692500ATB
Statin	111501ATB, 111504ATB, 216601ATB, 454001ATB, 470902ATB, 502201ATB, 631400ATB, 634800ATB, 663400ACS, 472300ATB, 527000ATB, 525300ATB, 526500ATB, 614500ATB, 631600ATB, 635200ATB, 661800ATB, 663900ATB, 664400ATB, 671600ATB,	111502ATB, 162401ACH, 227801ATB, 454002ATB, 470903ATB, 502202ATB, 631500ATB, 640700ATB, 679300ACH, 472500ATB, 527100ATB, 629700ATB, 526900ATB, 629900ATB, 631700ATB, 654700ATB, 661900ATB, 664000ATB, 671200ATB, 671700ATB,	111503ATB, 162402ACH, 227801ATB, 454003ATB, 471000ATB, 502203ATB, 633800ATB, 640800ATB, 694000ACS, 518900ATB, 525000ATB, 629800ATB, 644100ATB, 630000ATB, 634900ATB, 654800ATB, 662000ATB, 664100ATB, 671300ATB, 677000ATB,	111503ATB, 162403ATR, 227802ATB, 454005ATB, 471100ATB, 502204ATB, 633900ATB, 640900ATB, 699400ATB, 524000ATB, 525100ATB, 526300ATB, 644200ATB, 630100ATB, 635000ATB, 654900ATB, 662100ATB, 664200ATB, 671400ATB, 677100ATB,	111504ATB, 185801ATB, 227806ATB, 470901ATB, 507800ATB, 519300ACH, 634600ATB, 701100ATB, 699500ATB, 524100ATB, 525200ATB, 526400ATB, 653200ATB, 630200ATB, 635100ATB, 655000ATB, 673700ATB, 664300ATB, 671500ATB, 673900ATB,

약제 종류	주성분 급여처방 코드				
	674000ATB, 674100ATB, 678600ATB, 677300ATB, 677400ATB, 677500ATB, 686800ATB, 686900ATB, 679500ATB, 679600ATB, 679700ATB, 680300ATB, 691400ATB, 691500ATB, 683000ATB, 683100ATB, 683200ATB, 691200ATB, 693000ATB, 684300ATB, 684400ATB, 684500ATB, 684600ATB, 684700ATB, 688100ATB, 688200ATB, 688300ATB, 688400ATB, 688500ATB, 690400ATB, 690500ATB, 690600ATB, 690700ATB, 692000ATB, 692100ATB, 692200ATB, 692300ATB, 692400ATB, 692500ATB, 664600ATB, 664700ATB, 664800ATB, 671800ATR, 673800ATR, 671900ATR, 672000ATR, 672100ATR, 672500ATR, 672600ATR, 672700ATR, 672800ATR, 672900ATR, 683300ATR, 683400ATR				
Steroid	193302ATB, 193305ATB, 217034ASY, 217035ASY, 217001ATB, 243201ATB, 243202ATB, 243203ATB, 116401ATB, 296900ATB, 141901ATB, 141903ATB, 170901ATB, 170906ATB, 193601BIJ, 193603BIJ, 193604BIJ, 243336BIJ, 243335BIJ, 243337BIJ, 116530BIJ, 142030BIJ, 142230BIJ, 142232BIJ, 142030BIJ, 142230BIJ, 171201BIJ, 171202BIJ				

제2절 임상 결과 분석

1. 환자군의 정의

특발성폐섬유증 환자를 아스피린과 피르페니돈을 기준으로 복용군/미복용군으로 각각 나누어 네 개의 소그룹으로 분류하여 분석하였다. 약제 복용기간의 선정기준은 두 약제에 대해 각각 6개월, 9개월, 12개월을 기준으로 전체 환자군에서 복약군의 분포를 확인하여 결정하였다. 아스피린의 경우 선행연구가 없어 다수의 환자를 반영할 수 있는 6개월로 결정하였으며, 피르페니돈의 경우 선행연구들에서 일반적으로 최소 6개월 이상 복용을 약제 복용군으로 선정하고 있어 연구 대상자 내 복약군의 분포를 반영하여 본 연구에서는 최종적으로 9개월로 결정하였다. <표 3-8>

<표 3-8> 특발성폐섬유증 환자의 약제 복용에 따른 분류

피르페니돈 미복용군		피르페니돈 9개월 복용군	
아스피린 미복용군	아스피린 6개월 복용군	아스피린 미복용군	아스피린 6개월 복용군

1) 아스피린의 복용여부에 따른 환자군의 분류

- 아스피린 미복용군: 아스피린을 복용한 적이 없는 환자

- 아스피린 복용군: 특발성폐섬유증 진단 이후 복용하기 시작하여 6개월 이상 아스피린을 복용한 환자

2) 피르페니돈의 복용여부에 따른 환자군의 분류

- 피르페니돈 미복용군: 피르페니돈을 복용한 적이 없는 환자
- 피르페니돈 복용군: 9개월 이상 피르페니돈을 복용한 환자

* 일반적으로 의료보험 청구 데이터를 이용한 분석에서 복약순응도 계산 시 약물 소지 비율(Medication possession ratio, MPR) 기준 80% 이상을 약제 복용군으로 설정한다. 특발성폐섬유증은 희귀 질환으로 환자수가 적어 아스피린 복용 시작 후 첫 6개월 동안의 MPR이 50% 이상인 경우를 복용군으로 정의하였다. 피르페니돈의 경우에도 마찬가지로 피르페니돈 복용 시작 후 첫 9개월 동안의 MPR이 50% 이상인 경우를 복용군으로 정의하였다.

2. 평가항목

1) 일차 평가항목(Primary endpoint)

특발성폐섬유증 환자에서 아스피린 복용 유무에 따른 사망과 폐이식을 일차 평가항목으로 설정하였다. 건강보험 자격상실날짜를 확인하여 사망을 추정하였으며, 특발성폐섬유증으로 인한 사망에 대해 분석하기 위해 특발성폐섬유증을 주 진단명 혹은 제1 부진단명으로 입원한 경우에서 건강보험 자격상실날짜와 입원날짜를 비교하여 입원일수와 일치하는 경우 특발성폐섬유증의 급성악화로 인한 입원 중 사망, 건강보험자격상실 날짜와 퇴원일자를 비교하여 30일 이내인 경우 특발성폐섬유증의 급성악화로 인한 퇴원 후 사망으로 정의하였고 이 둘을 합쳐 특발성폐섬유증으로 인한 사망으로 보았다. <표 3-9>

<표 3-9> 특발성폐섬유증 환자의 특발성폐섬유증 급성악화로 인한 사망 정의

특발성폐섬유증의 급성악화로 사망(입원중)	특발성폐섬유증의 급성악화로 사망(퇴원 후)
특발성폐섬유증 진단명으로 입원	특발성폐섬유증 진단명으로 입원치료 후 퇴원
건강보험 자격상실날짜 - 입원날짜 = 입원일수 인 경우	건강보험 자격상실날짜 - 퇴원날짜 = 30일 이내 인 경우

폐이식은 폐이식 진단명, 산정특례 혹은 수술 행위수가 코드가 있는 경우를 조사하

여 하나라도 해당되는 경우 폐이식 수혜자로 정의하였다.

2) 이차 평가항목(Secondary endpoint)

특발성폐섬유증 환자에서 아스피린 복용 유무에 따른 급성악화의 차이를 이차 평가항목으로 설정하였다. 본 연구에서 특발성폐섬유증의 급성악화는 응급실 내원이 필요하거나, 일반병실 혹은 중환자실 입원이 필요한 경우로 정의하였다. 특발성폐섬유증의 급성악화로 인한 병원 내원은 특발성폐섬유증 첫 진단 이후 특발성폐섬유증을 주 진단명 혹은 제1 부진단명으로 병원에 내원한(응급실 내원, 일반병실 입원, 중환자실 입원) 동시에 고용량 스테로이드 치료를 시행한 경우로 정의하였다. 고용량 스테로이드 치료는 앞서 정의한 바와 같이 최소 프레드니솔론 기준 40mg/day로 5일 이상 치료받는 경우로 정의하였고, 다른 성분의 스테로이드약제를 사용했다 하더라도 역가를 계산하여 동등용량을 사용했을 경우 고용량 스테로이드 치료를 한 것으로 간주하였다.

3. 자료 분석과 통계적 분석 방법

2010년 01월 01일부터 2018년 12월 31일 동안 특발성폐섬유증의 상병명으로 산정특례를 새롭게 신청한 환자를 대상으로 분석을 시행하였고, 제외기준에 해당되는 환자는 분석대상에서 제외하였다.

전체 추적관찰 기간은 2020년 12월 31일까지로 설정하였으며, 추적관찰 기간 동안 급성악화로 인한 병원방문(응급실/일반병실/중환자실), 급성악화에 준한 스테로이드 사용여부, 폐이식, 사망 등을 조사하여 아스피린이 특발성폐섬유증 환자의 예후에 미치는 영향에 대해 조사하고자 하였다.

연구를 통해 수집된 아스피린 미복용 및 피르페니돈 미복용군(A0P0), 아스피린 복용 및 피르페니돈 미복용군(A6P0), 아스피린 미복용 및 피르페니돈 복용군(A0P9), 아스피린 복용 및 피르페니돈 복용군(A6P9) 네 개의 세부 그룹에 대해 각각의 예후 차이를 분석하고자 하였다.

그룹 간 전수비교를 우선 수행하였으며, 이후 폐이식 환자를 제외하여 그룹 간 전수비교를 수행하였다. 각 집단 간의 분포와 차이는 기술적 변수는 변수의 종류에 따라 평균, 표준편차, 중간값, 사분위간 범위, 비율로 제시하고 그룹 간 통계적 비교 및 분석은

Chi-square test를 통해 시행하였다.

사망과 폐이식의 발생은 Kaplan-Meier 생존분석을 활용하였으며, log-rank test를 통해 집단 간 생존곡선 차이의 통계적 유의성을 확인하였다. 이후 multivariate cox regression analysis를 통해 생존 및 폐이식의 차이에 영향을 주는 요인 및 hazard ratio를 확인 하였다. 분석 시 발생할 수 있는 조기발견기간 오류(Immortal time bias, 투약군에서 장기복용이 필요한 경우 연구에 포함되려면 반드시 투약시점까지 살아있어야 하기에 투약군의 생존율이 높아 보일 수 있는 오류)를 극복하고자 랜드마크 분석방법을 사용하였다. 즉, 투약군/비투약군을 나눈 후 1년 이상 생존한 환자를 대상으로 선정 그 시기 이후에 이어지는 생존기간을 비교하여 조기발견기간의 오류를 해결하였다.

특발성폐섬유증의 급성악화로 인한 응급실 내원과 입원치료(일반병실, 중환자실)에 대한 분석은 logistic regression multivariate analysis로 시행하였으며, 특발성폐섬유증의 급성악화로 인한 관련의료 이용에 영향을 미치는 인자에 대한 odds ratio를 확인해보았다.

통계분석은 SAS 9.4(SAS Institute Inc., Cary, NC)를 사용하였다. 모든 분석은 양측 검정을 시행하였으며, 유의수준 p-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있는 것으로 간주하였다.

제4장

분석 결과

제1절 특발성폐섬유증 환자 분석	37
제2절 대상자 선정	40
제3절 기본정보 분석	41
제4절 아스피린 복용에 따른 사망 분석	52
제5절 아스피린 복용에 따른 급성악화 분석	91

제4장 분석 결과

제1절 특발성폐섬유증 환자 분석

1. 특발성폐섬유증 유병률 분석

특발성폐섬유증의 유병률과 발병률은 나이가 들수록 증가하는 경향을 보인다고 알려져 있다. 고령인구의 비율이 증가하며, 건강검진이 매우 활발하게 시행되는 우리나라의 특성상 건강검진 목적의 흉부영상검사에서 진단되는 초기 간질성 폐질환의 비율이 더욱 증가할 것으로 예상된다. 본 연구에서는 이를 확인하고자 연구대상자 선정기간인 2010년부터 관찰종료 시점인 2020년까지의 특발성폐섬유증 환자의 분포에 대해 살펴보았다.

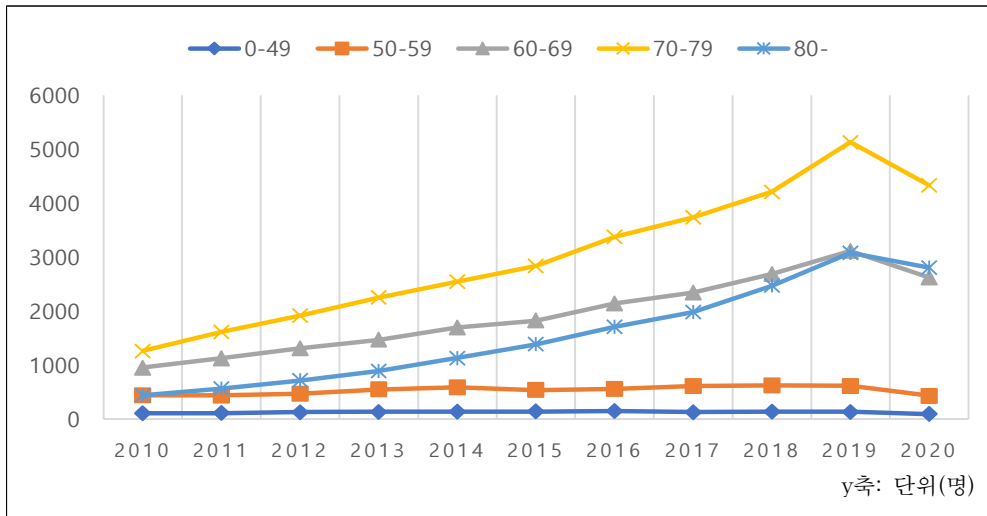
1) 연도별 연령별 특발성폐섬유증 유병자 분포

2010년부터 2019년에 이르기까지 매해 연도별 유병자 수의 증가 추세가 확인되었고, 특히 진단당시 평균 연령이 65세로 알려져 있는 특발성폐섬유증의 특성상 60세 이상 인구에서의 유병률 증가 추세가 더욱 뚜렷하였다. 2020년은 전 연령의 유병자 수가 감소하였는데, 이는 COVID-19로 인한 병원 이용률의 감소와 관계가 있을 수 있어 추가 분석이 필요하다. <표 4-1>, [그림 4-1]

<표 4-1> 연도별 연령별 특발성폐섬유증 유병자 분포 (N, %)

(단위: 명(연도별 총 인구수 대비 %))

연도	연령				
	49세 미만	50-59세	60-69세	70-79세	80세 이상
2010	109(<0.001)	443(0.007)	955(0.023)	1262(0.050)	441(0.049)
2011	110(<0.001)	438(0.006)	1128(0.027)	1617(0.061)	566(0.058)
2012	130(<0.001)	471(0.006)	1312(0.031)	1920(0.067)	717(0.069)
2013	135(<0.001)	549(0.007)	1470(0.034)	2253(0.075)	893(0.080)
2014	136(<0.001)	589(0.007)	1696(0.037)	2545(0.083)	1132(0.094)
2015	143(<0.001)	538(0.007)	1825(0.038)	2835(0.091)	1385(0.106)
2016	151(<0.001)	561(0.007)	2144(0.042)	3378(0.106)	1710(0.120)
2017	129(<0.001)	612(0.007)	2345(0.043)	3740(0.114)	1984(0.130)
2018	137(<0.001)	625(0.007)	2690(0.047)	4210(0.124)	2473(0.150)
2019	135(<0.001)	615(0.007)	3115(0.052)	5131(0.146)	3079(0.174)
2020	94(<0.001)	431(0.005)	2624(0.041)	4330(0.120)	2808(0.148)



[그림 4-1] 연간 누적 연령별 특발성폐렴유증 유병률 곡선

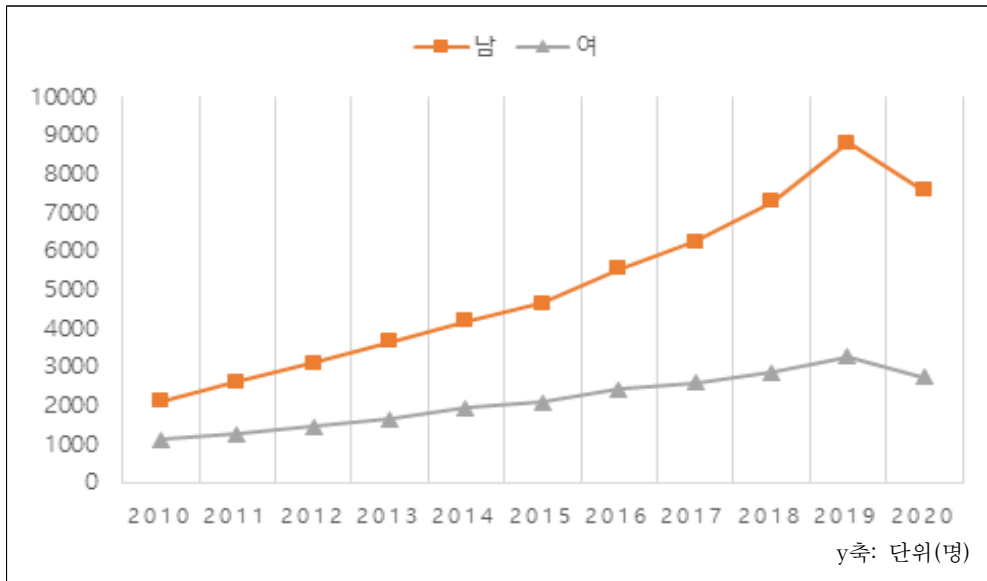
2) 연도별 성별별 특발성폐렴유증 유병자 분포

관찰기간 동안 성별에 따른 특발성폐렴유증의 발생비율을 비교해 보았을 때 남성에서 여성보다 1.90배에서 2.78배까지 더 잘 발생하는 것이 확인되었다. <표 4-2>, [그림 4-2]

<표 4-2> 연도별 성별별 특발성폐렴유증 유병자 분포 (N, %)

(단위: 명(연도별 총 인구수 대비 %))

연도	전체	성별		남자:여자
		남자	여자	
2010	3210(0.006)	2103(0.008)	1107(0.004)	1.90:1
2011	3859(0.008)	2596(0.010)	1263(0.005)	2.06:1
2012	4550(0.009)	3098(0.012)	1452(0.006)	2.13:1
2013	5300(0.010)	3650(0.014)	1650(0.006)	2.21:1
2014	6098(0.012)	4178(0.016)	1920(0.007)	2.18:1
2015	6726(0.013)	4647(0.018)	2079(0.008)	2.24:1
2016	7944(0.015)	5536(0.021)	2408(0.009)	2.30:1
2017	8810(0.017)	6234(0.024)	2576(0.010)	2.42:1
2018	10135(0.020)	7274(0.028)	2861(0.011)	2.54:1
2019	12075(0.023)	8813(0.034)	3262(0.013)	2.70:1
2020	10287(0.020)	7564(0.029)	2723(0.010)	2.78:1



[그림 4-2] 연간 누적 성별별 특발성폐섬유증 유병률 곡선

2. 연도/성별 별 사망 및 폐이식 분포

특발성폐섬유증 환자의 연도별 성별별 사망률 및 폐이식률을 확인해보았을 때, 다음과 같은 분포를 보였다. 다만, IPF-cause mortality 의 경우 건강보험공단 데이터의 한계로 인해 조작적 정의가 포함되었기 때문에 해석에 있어 신중해야 한다. <표 4-3>

<표 4-3> 연도별 성별별 사망 및 폐이식 (N, %)

(단위: 명(연도별 유병 인구수 대비 %))

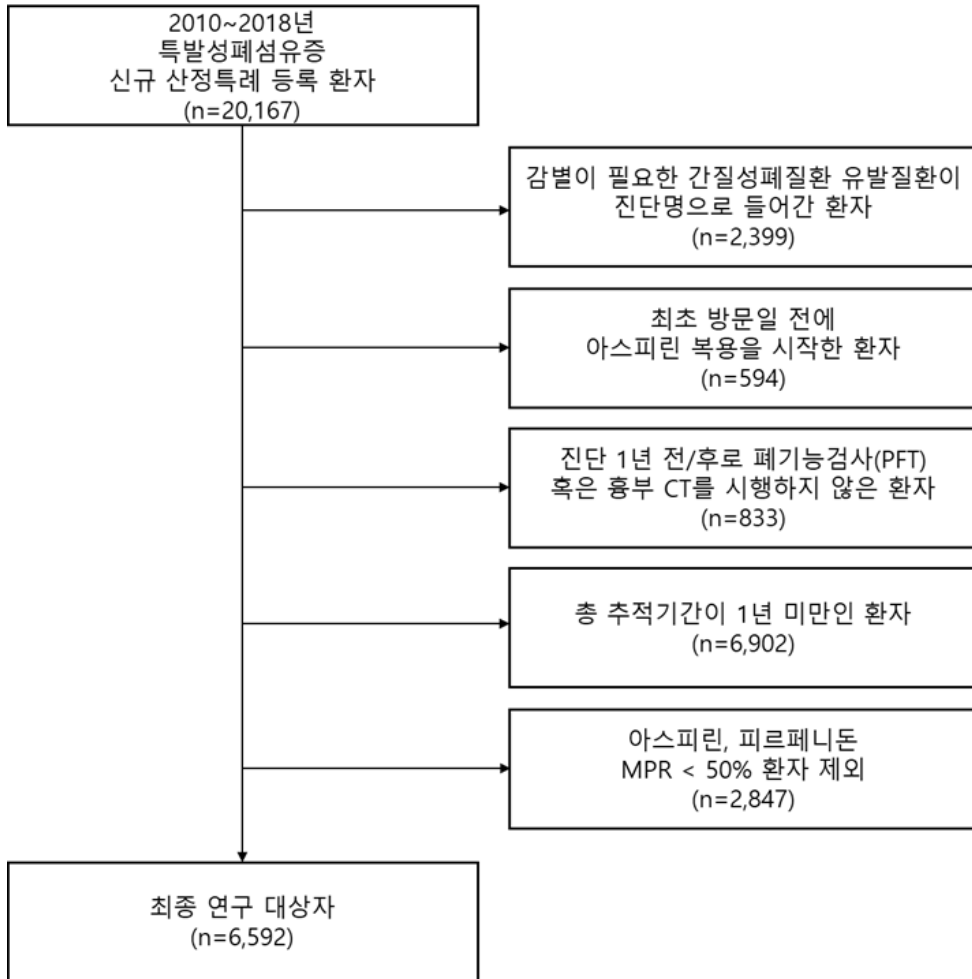
연도	All-cause death		IPF-cause death		Transplantation	
	남자	여자	남자	여자	남자	여자
2010	361(17.166)	165(14.905)	289(13.742)	127(11.472)	6(0.285)	3(0.271)
2011	486(18.721)	207(16.390)	358(13.790)	149(11.797)	10(0.385)	3(0.238)
2012	596(19.238)	279(19.215)	440(14.203)	211(14.532)	7(0.226)	5(0.344)
2013	684(18.786)	300(18.182)	495(13.562)	207(12.545)	19(0.521)	8(0.485)
2014	839(20.081)	369(19.219)	588(14.074)	247(12.865)	22(0.527)	11(0.573)
2015	894(19.238)	388(18.663)	639(13.751)	284(13.660)	26(0.560)	15(0.722)
2016	1040(18.786)	443(18.397)	741(13.385)	313(12.998)	42(0.759)	16(0.664)
2017	1152(18.479)	455(17.663)	804(12.897)	327(12.694)	41(0.658)	23(0.893)
2018	1369(18.820)	527(18.420)	939(12.909)	372(13.002)	42(0.577)	15(0.524)
2019	1447(16.419)	530(16.248)	1012(11.483)	371(11.373)	56(0.635)	22(0.674)
2020	1453(19.209)	475(17.444)	987(13.049)	324(11.899)	44(0.582)	16(0.588)

제2절 대상자 선정

특발성폐섬유증은 2009년 5월 20일부터 희귀난치성 질환으로 산정특례를 적용 받을 수 있게 되었다. 이에 본 연구에서는 진단의 정확도를 높이기 위해 2010년부터 2018년까지 특발성폐섬유증 산정특례(V236)가 적용된 환자들을 확인하였으며 총 20,167명이 추출되었다. 제외기준에 따라 감별진단이 필요한 40가지의 간질성폐질환 유발질환이 진단 명으로 들어간 경우 <표 3-2>에 해당하는 2,399명을 제외하였고, 최초 방문일 전에 아스피린을 복용하기 시작한 환자 594명을 제외하였다.

일반적으로 특발성폐섬유증을 진단하기 위해서는 폐기능 검사(PFT)와 흉부 CT를 시행하기 때문에 산정특례등록일자 기준 전/후 1년간 해당 검사를 시행하지 않은 환자 833명을 부적격 진단으로 간주하여 분석에서 제외하였다. 이후 총 추적기간이 1년 미만인 6,902명을 제외 하였다.

복약순응도를 반영하는 방법으로 약물 소지 비율(MPR) 개념을 적용하였으며 특발성 폐섬유증 진단 이후 아스피린 최초 복용시점에서 초기 6개월간의 MPR을 기준으로 50% 미만인 환자와 피르페니돈 최초 복용시점에서 초기 9개월간의 MPR을 기준으로 50% 미만인 2,847명을 분석에서 제외하였다. 최종적으로 연구 대상자 선정 및 제외 기준에 따라 이들을 제외 후 본 연구의 대상이 된 환자 수는 총 6,592명이었다. [그림 4-3]



[그림 4-3] 대상자 선정의 flow chart

제3절 기본정보 분석

연구 대상자는 피르페니돈 미복용군과 피르페니돈 복용군에서 아스피린 복용여부에 따라 구분지어 비교하였고, 폐이식을 포함/제외한 전수 자료로 구분하여 분석하였다. 부록에서는 성향점수매칭(Propensity score matching, PSM)을 통한 분석을 일부 다루었다.

1. 약제 순응도 별 환자 수 분석

1) 페이식 환자 포함 연구 대상자 전수자료

<표 4-4> 피르페니돈 복용여부에 따른 아스피린 복용군의 약제 순응도
페이식환자 포함 전수자료

		피르페니돈 미복용군				피르페니돈 복용군			
		아스피린 미복용군		아스피린 복용군		아스피린 미복용군		아스피린 복용군	
		명	%	명	%	명	%	명	%
총		4350	100	313	100	1791	100	138	100
아스피린	MPR <50%	4350	100	-	-	1791	100	-	-
	50% ≤ MPR <80%	-	-	13	4.15	-	-	6	4.35
	MPR ≥ 80%	-	-	300	95.85	-	-	132	95.65
피르페니돈	MPR <50%	4350	100	313	100	-	-	-	-
	50% ≤ MPR <80%	-	-	-	-	92	5.14	5	3.62
	MPR ≥ 80%	-	-	-	-	1699	94.86	133	96.38

*MPR: Medication Possession Ratio, 약물소지비율, 투약순응도 지표

2) 페이식 환자 제외 연구 대상자 전수자료

<표 4-5> 피르페니돈 복용여부에 따른 아스피린 복용군의 약제 순응도
페이식환자 제외 전수자료

		피르페니돈 미복용군				피르페니돈 복용군			
		아스피린 미복용군		아스피린 복용군		아스피린 미복용군		아스피린 복용군	
		명	%	명	%	명	%	명	%
총		4268	100	307	100	1754	100	125	100
아스피린	MPR <50%	4268	100	-	-	1754	100	-	-
	50% ≤ MPR <80%	-	-	12	3.91	-	-	5	4
	MPR ≥ 80%	-	-	295	96.09	-	-	120	96
피르페니돈	MPR <50%	4268	100	307	100	-	-	-	-
	50% ≤ MPR <80%	-	-	-	-	91	5.19	4	3.2
	MPR ≥ 80%	-	-	-	-	1663	94.81	121	96.8

*MPR: Medication Possession Ratio, 약물소지비율, 투약순응도 지표

2. 대상군의 기본정보 분석

1) 폐이식 환자 포함 전수자료

피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용에 따른 두 그룹 사이의 성별, 연령, 소득분위, 거주지 별 차이를 비교하였을 때 남녀비율과 연령 분포에서 차이가 발견되었지만 두 그룹에서 모두 남성의 비율이 각각 64.84%, 72.52%로 많았고, 65세 이상의 고령인구 분포에는 차이가 없었다. 이 외 소득분위 거주지에서는 그룹간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다. <표 4-6>

<표 4-6> 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류
기본특성 1, 폐이식환자 포함 전수자료

	Pirfenidone 미복용군				Chi-sq (p)	
	Aspirin 미복용군		Aspirin 복용군			
	명	%	명	%		
All	4350	100	313	100	-	
성별	남	2825	64.94	227	72.52	0.0064
	여	1525	35.06	86	27.48	
나이 (세)	50 미만	171	3.93	6	1.92	0.0001
	50 이상 59 미만	481	11.06	17	5.43	
	60 이상 69 미만	1090	25.06	98	31.31	
	70 이상 79 미만	1637	37.63	138	44.09	
	80 이상	971	22.32	54	17.25	
	65 미만	1103	25.36	68	21.73	0.1525
	65 이상	3247	74.64	245	78.27	
소득 분위 (%)	의료수급	208	4.78	12	3.83	0.8865
	20 이상 40 미만	783	18	53	16.93	
	40 이상 60 미만	607	13.95	43	13.74	
	60 이상 80 미만	809	18.6	63	20.13	
	80 이상	1943	44.67	142	45.37	
거주지	서울/광역시	1854	42.62	136	43.45	0.7744
	경기도 이하	2496	57.38	177	56.55	

피르페니돈 복용군에서도 두 그룹 간 남녀비율의 차이가 발견되었지만 남성의 비율이 각각 76.05%, 87.68%로 여성보다 많았다. 이 외 연령, 소득분위 거주지에서는 유의한 차이는 없었다. <표 4-7>

<표 4-7> 피르페니돈 복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류
기본특성 1, 폐이식환자 포함 전수자료

	Pirfenidone복용군				Chi-sq (p)	
	Aspirin 미복용군		Aspirin 복용군			
	명	%	명	%		
All	1791	100	138	100		
성별	남	1362	76.05	121	87.68	0.0018
	여	429	23.95	17	12.32	
나이 (세)	50 미만	23	1.28	1	0.72	0.4387
	50 이상 59 미만	220	12.28	16	11.59	
	60 이상 69 미만	708	39.53	65	47.1	
	70 이상 79 미만	688	38.41	48	34.78	
	80 이상	152	8.49	8	5.8	
소득 분위 (%)	65 미만	1258	70.24	90	65.22	0.2153
	65 이상	23	1.28	1	0.72	
	의료수급	49	2.74	2	1.45	
소득 분위 (%)	20 이상 40 미만	363	20.27	21	15.22	0.2987
	40 이상 60 미만	239	13.34	22	15.94	
	60 이상 80 미만	325	18.15	32	23.19	
	80 이상	815	45.51	61	44.2	
거주지	서울/광역시	757	42.27	62	44.93	0.5423
	경기도 이하	1034	57.73	76	55.07	

피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용에 따른 두 그룹 사이의 CCI(Charlson comorbidity index), 기저질환, COVID-19 감염이력, 진단당시 산소요구량과 일부약제의 복용 여부에 대한 차이를 비교해 보았다. 동반질환의 중증도에 따라 향후 사망률을 추정할 수 있는 CCI 점수를 이용하여 CCI 3점 이상(중등도 이상의 동반 질환이력을 가진 환자)에 해당하는 환자의 분포를 비교해 보았을 때, 각각 37.03%, 49.52%로 아스피린 복용군에서 CCI 3점 이상의 환자군의 비율이 통계적으로 유의하게 높은 것이 확인되었다. 각 기저질환에 대한 세부 분석에서도 아스피린 복용군에서 허혈성 심질환, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 말초혈관질환, 위식도역류질환, 폐기종의 동반 비율이 높았으며, 폐결핵의 동반비율은 유의하게 낮았다. 이 외 뇌혈관질환, 간질환, 비결핵항산균폐감염, FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환, 폐고혈압, 폐암, 폐암

외 다른 암의 동반비율은 두 그룹 간 유의한 차이가 없었다. 전체 관찰기간 내 COVID-19 감염이력에 대한 분석에서도 두 그룹 간 유의한 차이는 없었다. 진단 시 산소요구량의 유무를 비교 했을 때, 각각 49.22%, 33.87%로 아스피린 복용군에서 그 비율이 낮았으며, 급성악화로 인한 스테로이드의 사용이력에 따른 분류에서는 각각 29.54%, 34.82%로 아스피린 복용군에서 비율이 더 높았다. 최근 항염증 및 항섬유화 효과에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는 에제티미브에 대해 1년 이상 복용한 이력이 있는 환자군의 비율을 비교해보았을 때 각각 2.02%, 9.58%로 아스피린 복용군에서 에제티미브 복용 비율이 높았으며, 일부에서 항섬유화 효과가 언급되고 있는 스타틴의 복용을 비교해 보았을 때에도 각각 21.61%, 67.09%로 아스피린 복용군에서 스타틴 복용 비율이 더 높았다. <표 4-8>

<표 4-8> 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류
기본특성 2, 폐이식환자 포함 전수자료

	Pirfenidone 미복용군				Chi-sq (p)	
	Aspirin 미복용군		Aspirin 복용군			
	명	%	명	%		
All	4350	100	313	100	-	
CCI	1점 이하	1430	32.87	71	22.68	<.0001
	2점	1309	30.09	87	27.8	
	3점 이상	1611	37.03	155	49.52	
기저질환	허혈성심질환	835	19.2	110	35.14	<.0001
	뇌혈관질환	361	8.3	33	10.54	0.1679
	당뇨	2050	47.13	192	61.34	<.0001
	고혈압	192	4.41	28	8.95	0.0003
	고지혈증	1752	40.28	165	52.72	<.0001
	말초혈관질환	712	16.37	86	27.48	<.0001
	간질환	3271	75.2	247	78.91	0.1399
	위식도역류질환	2078	47.77	175	55.91	0.0054
	폐결핵	879	20.21	45	14.38	0.0124
	비결핵항산균 폐감염	158	3.63	5	1.6	0.0584
	COPD with FEV1 <80%	1551	35.66	82	26.2	0.1117
	폐기종	683	15.7	67	21.41	0.008
	폐고혈압	96	2.21	3	0.96	0.1389

		Pirfenidone 미복용군				Chi-sq (p)
		Aspirin 미복용군		Aspirin 복용군		
		명	%	명	%	
	폐암	2	0.05	-	-	0.8702
	암(폐암 제외)	24	0.55	1	0.32	0.4922
총 관찰기간 동안 진단이력	COVID-19	9	0.21	1	0.32	0.6775
진단 시 산소요구량	무	2209	50.78	207	66.13	<.0001
	유	2141	49.22	106	33.87	
급성악화 steroid 사용	무	3065	70.46	204	65.18	0.0486
	유	1285	29.54	109	34.82	
1년 이상 복용약제	Ezetimibe	88	2.02	30	9.58	<.0001
	Statin	940	21.61	210	67.09	<.0001

같은 방법으로 피르페니돈 복용군을 분석하였을 때 아스피린 복용군에서 허혈성심 질환, 당뇨, 고혈압, 폐기종의 동반 비율이 높았으며 이 외 뇌혈관질환, 고지혈증, 말초혈관질환, 간질환, 위식도역류질환, 폐결핵, 비결핵항산균폐감염, FEV1 예측치 80%미만의 만성폐쇄성폐질환, 폐고혈압, 폐암, 폐암 외 다른 암의 동반비율은 두 그룹 간 유의한 차이가 없었다. 전체 관찰기간 내 COVID-19 감염이력에 대한 분석에서도 두 그룹 간 유의한 차이는 없었다. 진단 시 산소요구량의 유무, 급성악화로 인한 스테로이드의 사용이력에 따른 분류에서도 두 그룹 간 유의한 차이는 없었다. 약제 복용이력을 비교해보았을 때 각각 3.69%, 12.32%로 아스피린 복용군에서 에제티미브 복용 비율이 높았으며, 스타틴의 복용이력 또한 각각 30.09%, 73.91%로 아스피린 복용군에서 더 높았다. <표 4-9>

2) 폐이식 환자 제외 연구 대상자 전수자료

연구대상자인 특발성폐섬유증 환자 6,592명 중 폐이식 수혜자 138명을 제외한 6,454명의 기본특성도 분석하였다. 해당 분석에서도 피르페니돈 복용 유무에 따라 환자군을 나누었으며, 각각을 아스피린 복용 유무에 따른 두 그룹으로 나누어 이들 그룹간의 기본 특성 차이를 chi-square 검정을 통해 분석하였다. <표 4-10>, <표 4-11>, <표 4-12>, <표 4-13>

<표 4-9> 피르페니돈 복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류
기본특성 2, 폐이식환자 포함 전수자료

		Pirfenidone 복용군				Chi-sq (p)	
		Aspirin 미복용군		Aspirin 복용군			
		명	%	명	%		
All		1791	100	138	100	-	
CCI	1점 이하	638	35.62	46	33.33	0.7962	
	2점	526	29.37	40	28.99		
	3점 이상	627	35.01	52	37.68		
기저질환	허혈성심질환	217	12.12	41	29.71	<.0001	
	뇌혈관질환	58	3.24	8	5.8	0.1111	
	당뇨	725	40.48	76	55.07	0.0008	
	고혈압	18	1.01	7	5.07	<.0001	
	고지혈증	822	45.9	68	49.28	0.4429	
	말초혈관질환	290	16.19	29	21.01	0.1418	
	간질환	1333	74.43	106	76.81	0.5353	
	위식도역류질환	1003	56	75	54.35	0.7061	
	폐결핵	207	11.56	15	10.87	0.8071	
	비결핵항산균 폐감염	38	2.12	1	0.72	0.2612	
	COPD with FEV1 <80%	342	19.1	31	22.46	0.3343	
	폐기종	310	17.31	39	28.26	0.0013	
	폐고혈압	8	0.45	2	1.45	0.114	
	폐암	2	0.11	-	-	0.8862	
	암(폐암 제외)	14	0.78	-	-	0.2972	
	총 관찰기간 동안 진단이력	COVID-19	13	0.73	3	2.17	0.9768
	진단 시 산소요구량	무	1165	65.05	86	62.32	0.5177
유		626	34.95	52	37.68		
급성악화 steroid 사용	무	1351	75.43	99	71.74	0.3332	
	유	440	24.57	39	28.26		
1년 이상 복용약제	Ezetimibe	66	3.69	17	12.32	<.0001	
	Statin	539	30.09	102	73.91	<.0001	

이들 분석도 앞선 폐이식 환자를 포함한 분석결과와 크게 다르지 않았다. 피르페니돈 미복용군에서는 남녀 성비의 차이는 보였지만, 남성이 비율이 월등히 높았으며,

연령을 그룹화하여 분석하였을 때 그 각각의 비율에는 차이가 있었으나, 65세를 기준으로 고령환자를 분류하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이외 소득분위나 거주지에서도 두 그룹간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 피르페니돈 복용군에서도 남녀 성비의 차이가 보였으나, 남성의 비율이 월등히 높았고 연령, 소득분위, 거주지에서는 두 그룹간 유의한 차이는 없었다. <표 4-10>, <표 4-11>

<표 4-10> 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류
기본특성 1, 폐이식환자 제외 전수자료

		Pirfenidone 미복용군				Chi-sq (p)
		Aspirin 미복용군		Aspirin 복용군		
		명	%	명	%	
All		4268	100	307	100	-
성별	남	2769	64.88	222	72.31	0.0082
	여	1499	35.12	85	27.69	
나이 (세)	50 미만	146	3.42	6	1.95	0.0004
	50 이상 59 미만	448	10.5	15	4.89	
	60 이상 69 미만	1067	25	95	30.94	
	70 이상 79 미만	1636	38.33	137	44.63	
	80 이상	971	22.75	54	17.59	
	65 미만	1028	24.09	64	20.85	
65 이상	3240	75.91	243	79.15		
소득 분위 (%)	의료수급	207	4.85	12	3.91	0.8987
	20 이상 40 미만	772	18.09	52	16.94	
	40 이상 60 미만	593	13.89	43	14.01	
	60 이상 80 미만	801	18.77	62	20.2	
	80 이상	1895	44.4	138	44.95	
거주지	서울/광역시	1820	42.64	134	43.65	0.4872
	경기도 이하	2448	57.36	173	56.35	

<표 4-11> 피르페니돈 복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류
기본특성 1, 폐이식환자 제외 전수자료

		Pirfenidone 복용군				Chi-sq (p)
		Aspirin 미복용군		Aspirin 복용군		
		명	%	명	%	
	All	1754	100	125	100	-
성별	남	1336	76.17	108	86.4	0.0088
	여	418	23.83	17	13.6	
나이 (세)	50 미만	23	1.31	1	0.8	0.5927
	50 이상 59 미만	200	11.4	11	8.8	
	60 이상 69 미만	691	39.4	57	45.6	
	70 이상 79 미만	688	39.22	48	38.4	
	80 이상	152	8.67	8	6.4	
소득 분위 (%)	65 미만	503	28.68	38	30.4	0.6811
	65 이상	1251	71.32	87	69.6	
	의료수급	49	2.79	2	1.6	
	20 이상 40 미만	357	20.35	20	16	
거주지	40 이상 60 미만	232	13.23	19	15.2	0.3931
	60 이상 80 미만	323	18.42	30	24	
	80 이상	793	45.21	54	43.2	
거주지	서울/광역시	742	42.3	55	44	0.7108
	경기도 이하	1012	57.7	70	56	

피르페니돈 미복용군에서 CCI 점수를 이용하여 CCI 3점 이상(중등도 이상의 동반 질환이력을 가진 환자)에 해당하는 환자의 분포를 비교해 보았을 때, 각각 37.3%, 49.84%로 아스피린 복용군에서 CCI 3점 이상의 환자군의 비율이 통계적으로 유의하게 높은 것이 확인되었다. 각 기저질환에 대한 세부 분석에서도 아스피린 복용군에서 허혈성심질환, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 말초혈관질환, 위식도역류질환, 폐기종의 동반 비율이 높았으며, 폐결핵의 동반비율은 유의하게 낮았다. FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환은 각각 35.38%, 25.73%로 아스피린 미복용군에서 유의하게 높았다. 이 외 뇌혈관질환, 간질환, 비결핵항산균폐감염, 폐고혈압, 폐암, 폐암 외 다른 암의 동반비율은 두 그룹 간 유의한 차이가 없었다. 전체 관찰기간 내 COVID-19 감염이력에 대한 분석에서도 두 그룹 간 유의한 차이는 없었다. 진단 시 산소요구량의 유무를 비교 했을 때, 각각 49.04%, 32.9%로 아스피린 복용군에서

그 비율이 낮았으며, 급성악화로 인한 스테로이드의 사용이력에 따른 분류에서는 각각 28.68%, 33.55%로 아스피린 복용군에서 비율이 더 높았다. 에제티미브를 1년 이상 복용한 이력이 있는 환자군의 비율을 비교해보았을 때 각각 2.01%, 9.77%로 아스피린 복용군에서 에제티미브 복용 비율이 높았으며, 스타틴의 복용을 비교해보았을 때에도 각각 21.42%, 66.78%로 아스피린 복용군에서 스타틴 복용 비율이 더 높았다. <표 4-12>

같은 방법으로 피르페니돈 복용군을 분석하였을 때 아스피린 복용군에서 허혈성심질환, 당뇨, 고혈압, 폐기종의 동반 비율이 높았으며 이 외 다른 동반질환의 동반비율은 두 그룹 간 유의한 차이가 없었으며 전체 관찰기간 내 COVID-19 감염이력에 대한 분석에서도 두 그룹 간 유의한 차이는 없었다. 진단 시 산소요구량의 유무, 급성악화로 인한 스테로이드의 사용이력에 따른 분류에서도 두 그룹 간 유의한 차이는 없었다.

약제 복용이력을 비교해보았을 때 각각 3.71%, 111.2%로 아스피린 복용군에서 에제티미브 복용 비율이 높았으며, 스타틴의 복용이력 또한 각각 30.22%, 74.4%로 아스피린 복용군에서 더 높았다. <표 4-13>

<표 4-12> 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류
기본특성 2, 폐이식환자 제외 전수자료

	Pirfenidone 미복용군				Chi-sq (p)	
	Aspirin 미복용군		Aspirin 복용군			
	명	%	명	%		
All	4268	100	307	100	-	
CCI	1점 이하	1390	32.57	68	22.15	<.0001
	2점	1286	30.13	86	28.01	
	3점 이상	1592	37.3	153	49.84	
기저질환	허혈성심질환	820	19.21	107	34.85	<.0001
	뇌혈관질환	359	8.41	32	10.42	0.2232
	당뇨	2019	47.31	189	61.56	<.0001
	고혈압	191	4.48	28	9.12	0.0002
	고지혈증	1722	40.35	162	52.77	<.0001
	말초혈관질환	708	16.59	84	27.36	<.0001

		Pirfenidone 미복용군				Chi-sq (p)
		Aspirin 미복용군		Aspirin 복용군		
		명	%	명	%	
	간질환	3217	75.37	243	79.15	0.1364
	위식도역류질환	2036	47.7	171	55.7	0.0068
	폐결핵	863	20.22	44	14.33	0.0124
	비결핵항산균 폐감염	154	3.61	5	1.63	0.0674
	COPD with FEV1 <80%	1510	35.38	79	25.73	0.0006
	폐기종	669	15.67	65	21.17	0.0112
	폐고혈압	86	2.01	3	0.98	0.2035
	폐암	2	0.05	-	-	0.587
	암(폐암 제외)	24	0.56	1	0.33	0.7044
총 관찰기간 동안 진단이력	COVID-19	8	0.19	1	0.33	0.5374
진단 시 산소요구량	무	2175	50.96	206	67.1	<.0001
	유	2093	49.04	101	32.9	
급성약화 steroid 사용	무	3044	71.32	204	66.45	0.0692
	유	1224	28.68	103	33.55	
1년 이상 복용약제	Ezetimibe	86	2.01	30	9.77	<.0001
	Statin	914	21.42	205	66.78	

<표 4-13> 피르페니돈 복용군에서 아스피린 복용에 따른 환자군의 분류
기본특성 2, 폐이식환자 제외 전수자료

		Pirfenidone 복용군				Chi-sq (p)
		Aspirin 미복용군		Aspirin 복용군		
		명	%	명	%	
	All	1754	100	125	100	-
CCI	1점 이하	620	35.35	43	34.4	0.5069
	2점	516	29.42	32	25.6	
	3점 이상	618	35.23	50	40	
기저질환	허혈성심질환	215	12.26	39	31.2	<.0001
	뇌혈관질환	58	3.31	7	5.6	0.1752
	당뇨	711	40.54	71	56.8	0.0004
	고혈압	18	1.03	7	5.6	<.0001
	고지혈증	803	45.78	64	51.2	
	말초혈관질환	289	16.48	29	23.2	0.0528

	Pirfenidone 복용군				Chi-sq (p)	
	Aspirin 미복용군		Aspirin 복용군			
	명	%	명	%		
간질환	1310	74.69	98	78.4	0.3547	
위식도역류질환	979	55.82	69	55.2	0.8935	
폐결핵	203	11.57	13	10.4	0.6311	
비결핵항산균 폐감염	37	2.11	1	0.8	0.315	
COPD with FEV1 <80%	335	19.1	29	23.2	0.6911	
폐기종	306	17.45	36	28.8	0.0015	
폐고혈압	8	0.46	1	0.8	0.5905	
폐암	2	0.11	-	-	0.3801	
암(폐암 제외)	14	0.8	-	-	0.8713	
총 관찰기간 동안 진단이력	COVID-19	13	0.74	3	2.4	0.0512
진단 시 산소요구량	무	1145	65.28	76	60.8	0.3104
	유	609	34.72	49	39.2	
급성악화 steroid 사용	무	1340	76.4	98	78.4	0.6097
	유	414	23.6	27	21.6	
1년 이상 복용약제	Ezetimibe	65	3.71	14	11.2	<.0001
	Statin	530	30.22	93	74.4	<.0001

제4절 아스피린 복용에 따른 사망 분석

본 연구에서는 특발성폐섬유증 환자에서 아스피린의 복용이 사망에 미치는 영향에 대해 분석하고자 하였다. 특발성폐섬유증의 예후 분석 시에는 폐이식이라는 특수상황을 고려해야한다. 질환의 예후가 나쁘고 현재까지 완치가 가능한 치료제가 없기 때문에 폐기능이 유지되지 않는 경우 이식의 적응증이 된다면 폐이식을 받게 된다. 국내에서 폐이식은 이식까지의 대기기간이 길어 이식을 받지 않으면 사망에 이르는 중증의 상태에서 시행되는 경우가 많다. 또한 이식을 받을 경우 출혈, 거부반응, 세균감염 등 이식 후 합병증으로 인한 사망도 가능하기에 이식환자를 분류하여 분석을 하는 것이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 폐이식 환자를 포함 혹은 제외하는 두 경우에 대해 사망 분석을 시행하였다. 또한 폐이식 환자를 포함한 사망 분석에서는 폐이식 수혜 시 사망에 해당하는 사건으로 처리하였다.

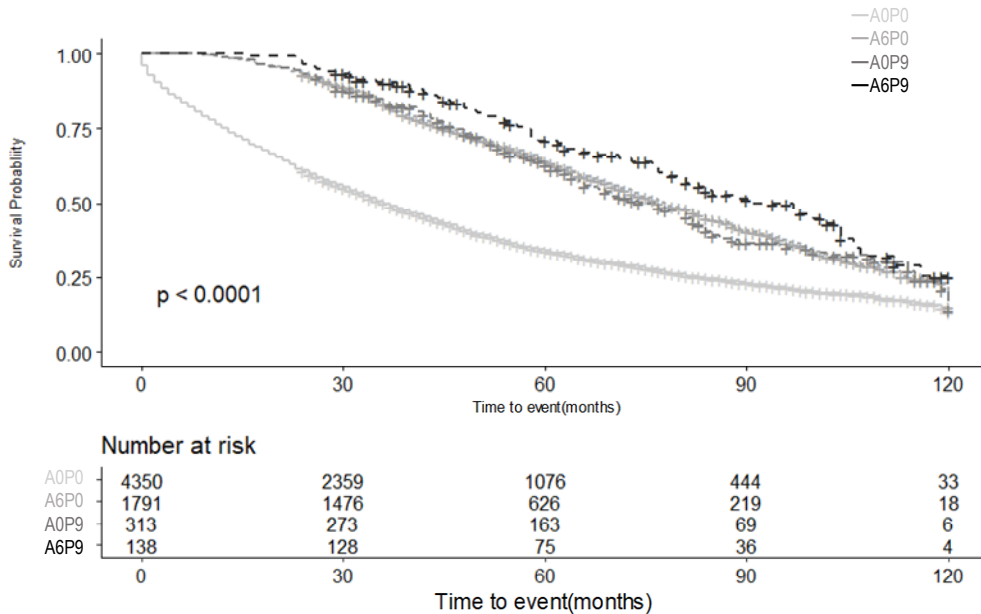
1. 폐이식 환자 포함 특발성폐섬유증 전수자료 분석

1) 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 총 사망 분석(All-cause mortality)

Kaplan-Meier 생존곡선으로 생존분석을 시행하였으며, log-rank test를 통해 집단 간 생존곡선 차이의 통계적 유의성을 확인하였다. 환자들마다 진단시점과 추적관찰 기간이 다르기 때문에 인년법을 활용하여 사망률(mortality rate)을 수치화하였고, multivariate cox regression analysis를 통해 생존률 혹은 폐이식율의 차이에 영향을 주는 요인 및 hazard ratio를 확인하였다.

① Kaplan-Meier 생존곡선

전체 특발성폐섬유증 환자 6,592명(폐이식 수혜자 포함)을 대상으로 아스피린과 피르페니돈 복용력에 따라 피르페니돈 미복용군이며 아스피린미복용군(A0P0)에 속하는 경우, 피르페니돈 미복용군이며 아스피린 복용군(A6P0)에 속하는 경우, 피르페니돈 복용군이며 아스피린 미복용군(A0P9)에 속하는 경우, 피르페니돈 복용군이며 아스피린 복용군(A6P9)에 속하는 경우 네 가지로 그룹화하여 분석하였다. <표 3-8>



[그림 4-4] 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death (폐이식 포함)

네 그룹의 all-cause death 생존곡선 분석 시 A6P9군이 A0P0군보다 통계적으로 유의하게 생존율이 높았다. A6P0군이 A0P0군에 비해 생존율이 높았으며, A6P9군이 A0P9군 보다 생존율이 높았다. A6P0군과 A0P9군의 생존율은 A6P9군보다는 낮고 A0P0군 보다는 높았으며 둘 사이의 유의한 차이는 확인할 수 없었다.

② Mortality rate (per 100,000 person-years)

각 경우에 대해 인년법을 활용하여 사망률(mortality rate)를 계산하였을 때, A0P0군은 1800.3 (per 100,000 person-years), A6P0군은 910.9 (per 100,000 person-years), A0P9군은 783.0 (per 100,000 person-years), A6P9군은 681.5 (per 100,000 person-years)를 보였다. 즉, Mortality rate은 A0P0, A6P0, A0P9, A6P9 순으로 점점 낮아지는 경향이 확인되었다. 성별, 나이, 소득분위, 거주지, CCI, 기저질환, 총 관찰기간 내 COVID-19 감염력, 진단 시 산소요구량에 따른 mortality rate의 분석도 함께 시행하였다. <표 4-14>

<표 4-14> 피르페니돈과 아스피린 복용에 따른 사망률(All-cause mortality) 페이식 환자 포함(N = 6,592)

		Pirfenidone 미복용군		Pirfenidone 복용군	
		Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군	Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군
		Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years
	All	1800.83	910.9	783.0	681.5
성별	남	1998.6	1001.5	802.8	762.3
	여	1489.8	677.2	719.1	218.5
나이 (세)	50 미만	633.3	407.3	128.6	-
	50 이상 59 미만	979.7	441.8	555.1	891.3
	60 이상 69 미만	1430.9	864.1	685.6	534.9
	70 이상 79 미만	2093.8	939.0	906.9	766.0
	80 이상	2962.6	1229.1	1315.0	1066.1
	65 미만	1001.5	651.9	596.8	601.3
	65 이상	2196.3	991.3	871.9	726.6
소득 분위 (%)	의료수급	1571.2	898.6	824.2	-
	20 이상 40 미만	1654.6	730.1	895.1	484.4
	40 이상 60 미만	1752.6	984.0	734.8	654.0
	60 이상 80 미만	1683.9	1108.4	730.2	783.9
	80 이상	1961.7	879.0	769.0	730.5
거주지	서울/광역시	1671.1	867.1	783.1	818.1
	경기도 이하	1903.2	946.5	782.9	563.8

<표 4-14> 피르페니돈과 아스피린 복용에 따른 사망률(All-cause mortality)
 페이스 환자 포함(N= 6,592) (계속)

		Pirfenidone 미복용군		Pirfenidone 복용군	
		Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군	Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군
		Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years
	All	1800.83	910.9	783.0	681.5
CCI	1점 이하	1544.7	895.5	701.4	564.1
	2점	1783.4	859.6	798.8	556.3
	3점 이상	2081.5	947.4	861.2	912.8
허혈성심질환	무	1670.3	832.9	770.3	643.7
	유	2510.4	1077.8	885.2	798.9
뇌혈관질환	무	1693.7	916.2	777.5	667.7
	유	3928.9	868.0	949.9	897.7
당뇨	무	1499.9	843.4	743.2	588.6
	유	2226.5	956.3	845.4	766.5
고혈압	무	1786.2	880.6	788.4	708.5
	유	2113.9	1198.5	453.7	387.1
고지혈증	무	1841.3	862.4	783.9	548.5
	유	1742.2	961.1	781.9	845.6
말초혈관질환	무	1775.7	881.2	749.5	689.1
	유	1937.3	993.3	974.8	651.1
간질환	무	1834.0	878.5	702.5	713.9
	유	1790.0	920.4	813.0	672.0
기저 질환 위식도역류질환	무	1865.9	904.1	743.8	675.2
	유	1731.8	916.8	814.9	686.7
폐결핵	무	1693.1	881.1	757.6	671.3
	유	2306.6	1101.3	984.0	776.1
비결핵항산균 폐감염	무	1776.6	904.7	774.7	689.3
	유	2590.6	1546.4	1184.3	-
COPD with FEV1 <80%	무	1372.0	816.4	735.1	631.3
	유	3054.7	1224.5	1003.3	868.7
폐기종	무	1768.5	916.4	772.7	700.4
	유	1989.1	892.1	831.6	631.4
폐고혈압	무	1776.9	900.4	778.5	668.0
	유	3416.8	3092.8	2023.1	1785.7
폐암	무	1799.9	910.9	781.2	681.5
	유	8695.7	-	5882.4	-
암(폐암 제외)	무	1802.8	914.5	783.8	681.5
	유	1474.9	-	681.2	-
총 관찰기간 동안 COVID-19 진단	무	1804.5	915.8	780.7	676.8
	유	693.2	-	1072.4	865.8
진단 시 산소요구량	무	1311.4	792.6	783.9	741.0
	유	2584.7	1175.5	781.2	598.0

③ COX proportional hazard ratio regression model(multivariate)

특발성폐섬유증 환자의 사망에 영향을 미치는 인자를 확인해보고자 COX proportional hazard ratio regression analysis(multivariate)를 시행하였다. 아스피린과 피르페니돈 모두를 parameter로 갖는 분석에서 아래와 같은 결과를 확인할 수 있었다. <표 4-15>, [그림 4-5]

아스피린을 복용할 경우가 복용하지 않는 경우보다 HR 0.515배, 피르페니돈을 복용할 경우가 복용하지 않는 경우보다 HR 0.514배 확인되었다. 두 약제를 복용할 경우에서 더 생존에 유리한 결과가 확인되었다. (이 결과는 앞서 언급한대로 아스피린과 피르페니돈의 복용력을 구분하지 않고 시행한 분석으로 추가분석을 시행하였다.)

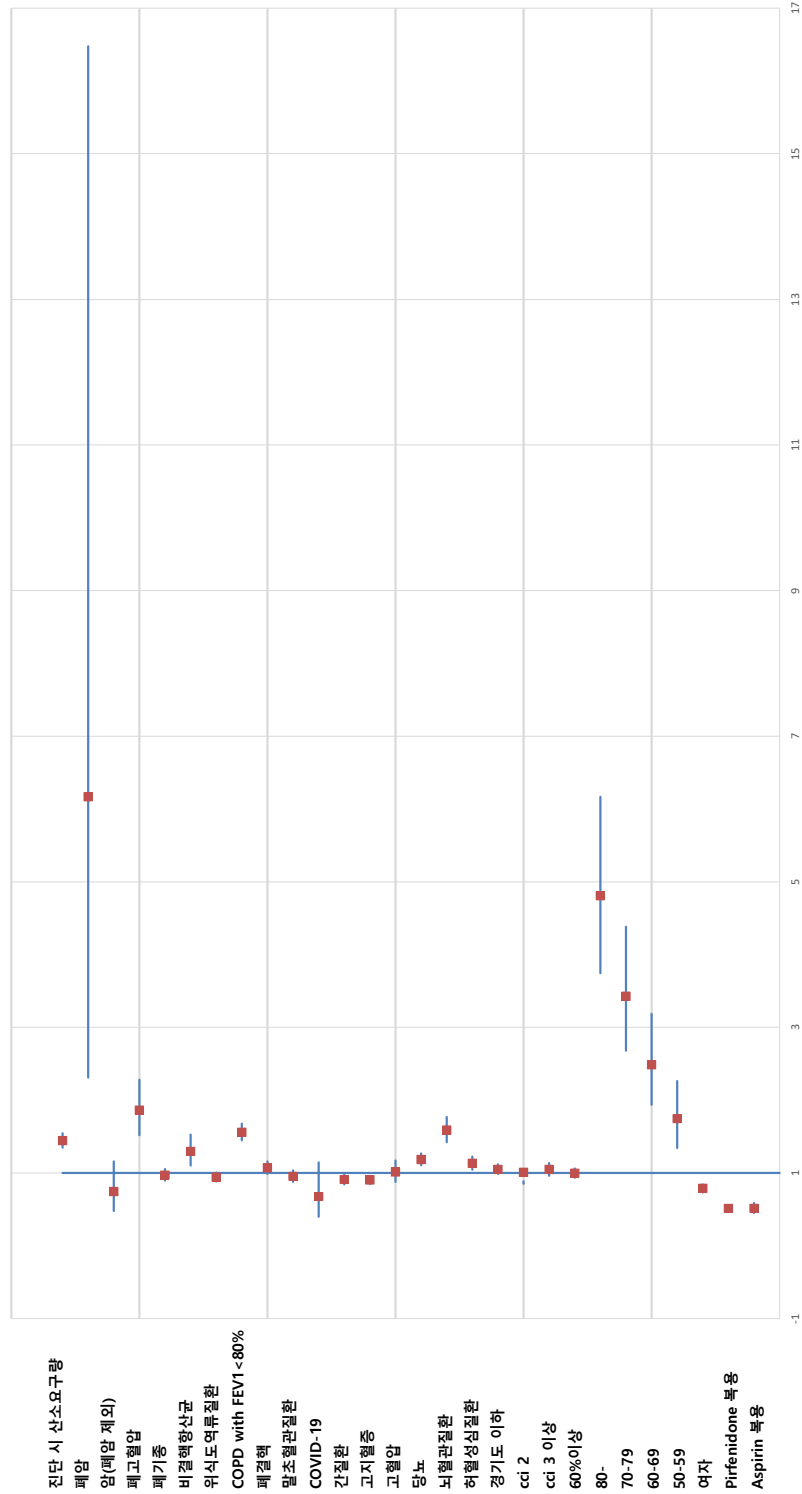
남성에서 그리고 연령이 증가할수록 HR가 증가하는 경향성이 확인되었다. 소득분위와 거주지, CCI score에서 유의한 차이는 확인되지 않았으며, 허혈성심질환, 뇌혈관질환, 당뇨, 비결핵항산균폐감염, 폐기종, 폐암의 동반 질환이력이 있을 경우 HR가 1보다 높았고, 고지혈증과 말초혈관질환의 동반 질환이력을 가질 경우 HR가 1보다 낮았다. COVID-19 진단력이 있을 경우 HR 6.169배, 진단당시 산소요구량이 있을 경우 HR는 1.444배였다.

특발성폐섬유증 환자의 폐기능 감소를 늦추며 생존율이 개선된다고 알려진 피르페니돈과 아스피린의 효과를 구분하기 위해 환자를 피르페니돈 미복용군과 복용군으로 구분한 후 추가분석을 시행하였다.

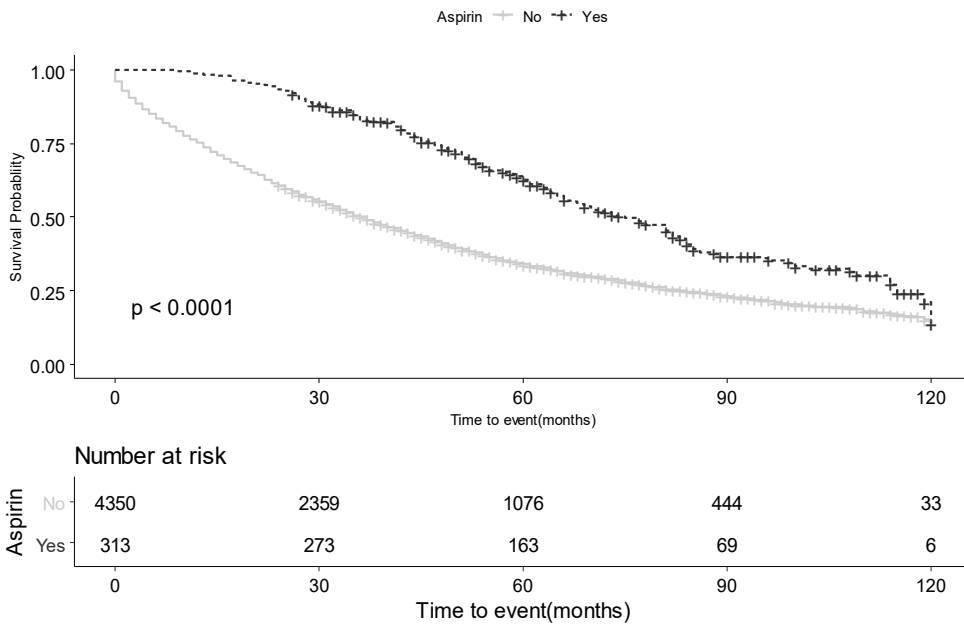
피르페니돈 미복용군에 대한 아스피린의 복용여부에 따른 Kaplan-Meier 분석에서 아스피린 복용군이(A6P0) 아스피린 미복용군(A0P0)보다 통계적으로 유의하게 사망률이 낮았으며 [그림 4-6], 피르페니돈 복용군에 대한 아스피린의 복용여부에 따른 Kaplan-Meier 분석에서도 아스피린 복용군이(A6P9) 아스피린 미복용군(A0P9)보다 사망률이 유의하게 낮았다. [그림 4-7]

<표 4-15> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, all-cause death, COX proportional HR(multivariate) (폐이식 포함)

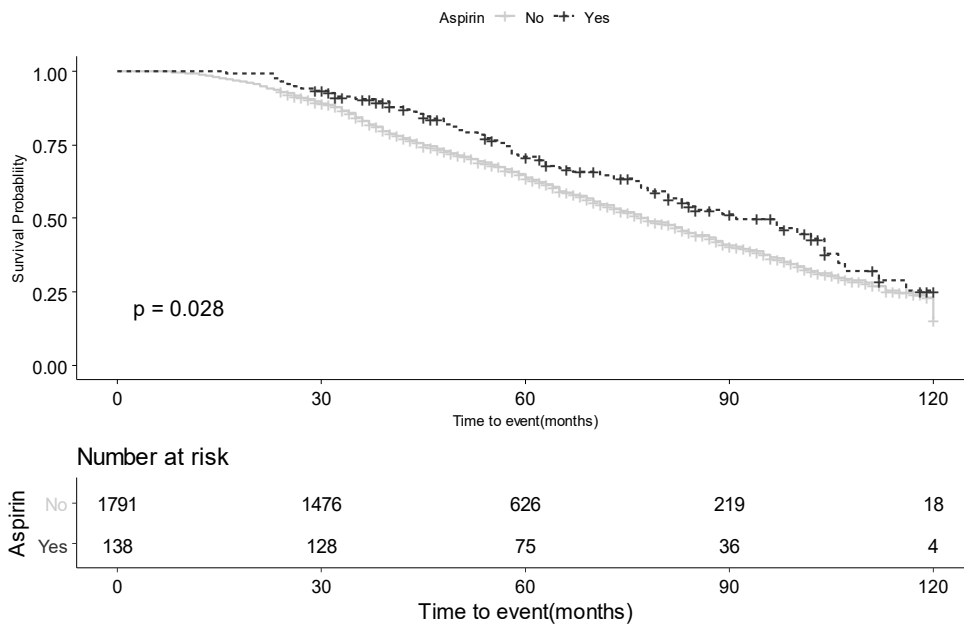
	Parameter	HR	95% Confidence Limits	P-value
	Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	0.515	0.452 0.587	<.0001
	Pirfenidone 미복용 vs 9M 이상복용	0.514	0.475 0.556	<.0001
성별	여자가 남자보다	0.788	0.734 0.845	<.0001
나이	50세 미만 vs 50세-59세	1.745	1.343 2.266	<.0001
	50세 미만 vs 60세-69세	2.485	1.939 3.185	<.0001
	50세 미만 vs 70세-79세	3.428	2.681 4.384	<.0001
	50세 미만 vs 80세 이상	4.806	3.746 6.166	<.0001
소득분위	60%미만 vs 60%이상	0.997	0.935 1.064	0.9313
거주지	서울 or 광역시 vs 경기도 이하	1.047	0.962 1.139	0.2885
CCI	1점 이하 vs 2점	1.009	0.924 1.103	0.8365
	1점 이하 vs 3점 이상	1.051	0.987 1.119	0.1181
동반질환	허혈성심질환	1.131	1.044 1.225	0.0024
	뇌혈관질환	1.588	1.423 1.771	<.0001
	당뇨	1.185	1.105 1.27	<.0001
	고혈압	1.015	0.877 1.174	0.8463
	고지혈증	0.904	0.847 0.964	0.0023
	말초혈관질환	0.911	0.843 0.986	0.0206
	간질환	0.677	0.4 1.147	0.1469
	위식도역류질환	0.954	0.877 1.037	0.2675
	폐결핵	1.071	0.988 1.161	0.0943
	비결핵항산균폐감염	1.56	1.45 1.678	<.0001
	COPD with FEV1 <80%	0.943	0.885 1.005	0.0704
	폐기종	1.299	1.102 1.531	0.0018
	폐고혈압	0.971	0.893 1.056	0.4961
	폐암	1.862	1.52 2.282	<.0001
	암(폐암 제외)	0.746	0.48 1.161	0.1938
		COVID-19 감염력 없음 vs 있음	6.169	2.31 16.476
	진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	1.444	1.348 1.547	<.0001



[그림 4-5] 특발성폐섬유증 환자의 사망에서 각 변수에 따른 비례위험도 Forest plot, all-cause death (폐이식 포함)



[그림 4-6] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death, 피르페니돈 미복용군 (페이식 포함)



[그림 4-7] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death, 피르페니돈 복용군 (페이식 포함)

피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용 시 HR는 0.483배로 확인되었다. 앞선 분석에서와 마찬가지로 남성에서 그리고 연령이 증가할수록 HR가 증가하는 경향이 확인되었다. 동반질환에 대한 분석에서는 허혈성심질환, 뇌혈관질환, 당뇨, 비결핵항산균폐감염, FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환, 폐고혈압, 폐암이 동반될 경우 HR가 1보다 높았다. 고지혈증, 말초혈관질환, 간질환, 위식도역류질환이 동반될 경우에는 HR가 1보다 낮았다. 진단 시 산소요구량이 있을 경우 HR 1.571배로 확인되었다. <표 4-16>

<표 4-16> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, all-cause death, COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 미복용군 (폐이식 포함)

	Parameter	HR	95% Confidence Limits	P-value	
	Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	0.483	0.415	0.562	<.0001
성별	여자가 남자보다	0.787	0.729	0.85	<.0001
나이	50세 미만 vs 50세-59세	1.57	1.196	2.06	0.0011
	50세 미만 vs 60세-69세	2.297	1.78	2.963	<.0001
	50세 미만 vs 70세-79세	3.104	2.415	3.991	<.0001
	50세 미만 vs 80세 이상	4.27	3.311	5.506	<.0001
소득분위	60%미만 vs 60%이상	1.027	0.956	1.105	0.465
거주지	서울 or 광역시 vs 경기도 이하	1.077	1.004	1.155	0.0384
CCI	1점 이하 vs 2점	1.045	0.951	1.15	0.3598
	1점 이하 vs 3점 이상	1.018	0.922	1.124	0.7241
동반질환	허혈성심질환	1.125	1.032	1.227	0.0075
	뇌혈관질환	1.647	1.467	1.849	<.0001
	당뇨	1.206	1.117	1.303	<.0001
	고혈압	1.088	0.936	1.265	0.2699
	고지혈증	0.898	0.835	0.965	0.0036
	말초혈관질환	0.905	0.824	0.995	0.0386
	간질환	0.884	0.809	0.965	0.0058
	위식도역류질환	0.922	0.859	0.99	0.0243
	폐결핵	1.054	0.965	1.15	0.2432
	비결핵항산균폐감염	1.225	1.025	1.464	0.0258
	COPD with FEV1 <80%	1.56	1.439	1.691	<.0001
	폐기종	0.99	0.9	1.088	0.8277
	폐고혈압	1.768	1.428	2.19	<.0001
	폐암	4.734	1.185	18.905	0.0278
	암(폐암 제외)	0.888	0.533	1.479	0.6477
	COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.394	0.147	1.053	0.0633
	진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	1.571	1.454	1.698	<.0001

피르페니돈 복용군에서도 아스피린 복용시 HR가 0.745배로 확인되었다. 이 경우 성별에 따른 차이는 유의하지 않았으나, 연령이 증가할수록 HR가 증가하는 경향성은 여전히 뚜렷했다. 피르페니돈 복용군에 대한 세부분석에서는 앞선 분석들에서 유의하지 않았던 것과는 달리 소득분위가 60%이상일 경우 60%미만인 경우보다 HR가 0.842배로 유의한 위험도 감소가 확인되었다. 동반질환에 대한 분석에서 비결핵항산균폐감염, FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환, 폐암이 동반될 경우 HR가 1보다 높았고, 고혈압에서는 HR가 0.422배로 확인되었다. <표 4-17>

<표 4-17> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, all-cause death, COX proportional HR (multivariate), 피르페니돈 복용군 (폐이식 포함)

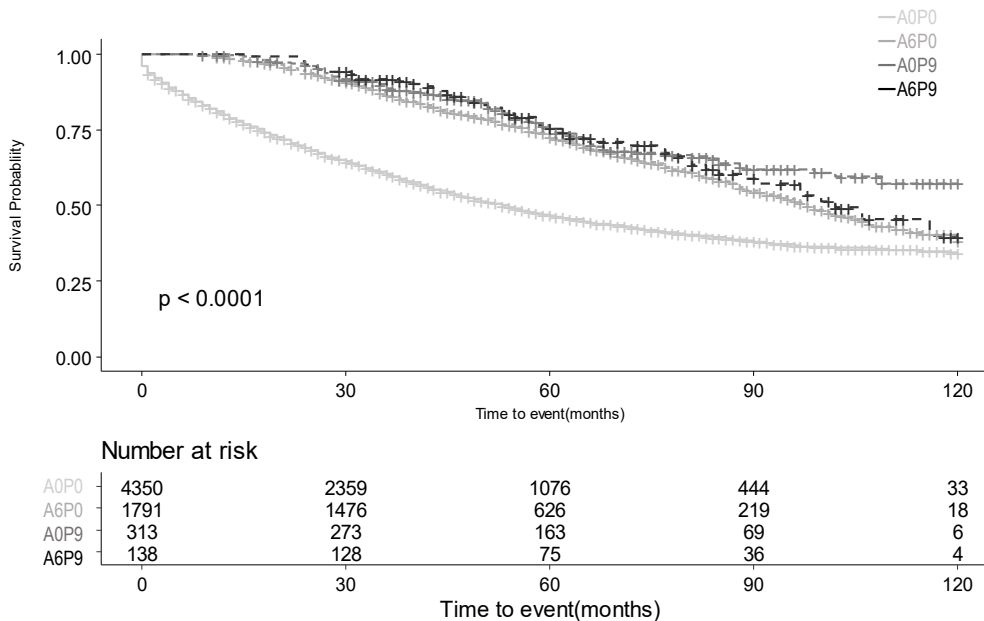
	Parameter	HR	95% Confidence Limits		P-value
	Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	0.745	0.572	0.969	0.0283
성별	여자가 남자보다	0.876	0.735	1.045	0.1421
나이	50세 미만 vs 50세-59세	5.319	1.307	21.651	0.0196
	50세 미만 vs 60세-69세	6.882	1.708	27.731	0.0067
	50세 미만 vs 70세-79세	9.667	2.4	38.938	0.0014
	50세 미만 vs 80세 이상	14.628	3.585	59.683	0.0002
소득분위	60%미만 vs 60%이상	0.842	0.727	0.976	0.022
거주지	서울 or 광역시 vs 경기도 이하	0.935	0.812	1.076	0.3499
CCI	1점 이하 vs 2점	1.021	0.845	1.233	0.8312
	1점 이하 vs 3점 이상	1.087	0.886	1.333	0.4242
동반질환	허혈성심질환	1.053	0.853	1.299	0.6306
	뇌혈관질환	0.945	0.662	1.349	0.7556
	당뇨	1.039	0.882	1.224	0.644
	고혈압	0.422	0.224	0.795	0.0076
	고지혈증	1.005	0.865	1.167	0.9479
	말초혈관질환	1.185	0.981	1.431	0.0781
	간질환	1.145	0.959	1.368	0.1338
	위식도역류질환	1.043	0.902	1.206	0.5714
	폐결핵	1.138	0.924	1.401	0.2228
	비결핵항산균폐감염	1.571	1.026	2.406	0.0378
	COPD with FEV1 <80%	1.344	1.114	1.621	0.002
	폐기종	0.928	0.773	1.114	0.4234
	폐고혈압	1.856	0.936	3.678	0.0764
폐암	33.253	8.006	138.105	<.0001	
	암(폐암 제외)	0.523	0.213	1.283	0.157
	COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.975	0.516	1.842	0.9372
	진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	0.916	0.779	1.078	0.2912

2) 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 특발성폐섬유증으로 인한 사망 분석 (IPF mortality)

① Kaplan-Meier 생존곡선

페이식포함 전체 특발성폐섬유증 환자 6,592명을 대상으로 네 그룹의 IPF-cause death 생존곡선 분석 시 A0P0군이 다른 세 군에 비해 유의하게 생존율이 낮은 것은 확인되었지만, A6P0, A0P9, A6P9 사이의 생존율은 유의한 차이를 확인할 수 없었다.

[그림 4-8]



[그림 4-8] 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death (페이식 포함)

② Mortality rate(per 100,000 person-years)

A0P0군은 1253.7 (per 100,000 person-years), A6P0군은 453.0 (per 100,000 person-years), A0P9군은 541.1 (per 100,000 person-years), A6P9군은 530.1 (per 100,000 person-years)를 보였다. 즉, 피르페니돈 미복용군 및 피르페니돈 복용군에서 모두 아스피린을 복용할 경우 상대적으로 mortality rate이 낮았다. 성별, 나이, 소득분위, 거주지, CCI, 기저질환, 총 관찰기간 내 COVID-19 감염력, 진단 시 산소요구량에 따른 mortality rate의 분석도 함께 시행하였다. <표 4-18>

<표 4-18> 피르페니돈과 아스피린 복용에 따른 사망률(IPF-cause mortality)
 폐이식 환자 포함(N = 6,592)

		Pirfenidone 미복용군		Pirfenidone 복용군	
		Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군	Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군
		Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years
	All	1253.7	453.0	541.1	530.1
성별	남	1372.8	483.5	547.5	597.1
	여	1066.3	374.3	520.6	145.7
나이 (세)	65 미만	730.1	294.4	419.4	541.2
	65 이상	1512.7	502.2	599.2	523.8
소득 분위 (%)	의료수급	840.2	513.5	627.9	-
	20 이상 40 미만	1162.3	350.5	594.9	207.6
	40 이상 60 미만	1291.6	400.9	529.4	654.0
	60 이상 80 미만	1178.4	621.8	483.0	490.0
	80 이상	1366.5	434.2	540.1	633.1
거주지	서울/광역시	1194.2	444.6	560.8	584.4
	경기도 이하	1300.6	459.7	527.3	483.3

<표 4-18> 피르페니돈과 아스피린 복용에 따른 사망률(IPF-cause mortality)
 폐이식 환자 포함(N = 6,592) (계속)

		Pirfenidone 미복용군		Pirfenidone 복용군		
		Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군	Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군	
		Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	
	All	1253.7	453.0	541.1	530.1	
CCI	1점 이하	1121.8	447.7	470.4	470.1	
	2점	1238.8	438.6	543.2	347.7	
	3점 이상	1403.4	463.6	619.2	755.4	
기저 질환	허혈성심질환	무	1166.6	401.8	525.2	500.6
		유	1727.1	562.3	668.6	621.4
	뇌혈관질환	무	1167.7	458.1	540.6	506.5
		유	2961.8	411.1	556.8	897.7
	당뇨	무	1023.0	434.1	510.8	498.1

		Pirfenidone 미복용군		Pirfenidone 복용군	
		Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군	Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군
		Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years
고혈압	유	1579.9	465.7	588.6	559.4
	무	1244.4	445.8	544.7	543.2
고지혈증	유	1452.5	521.1	324.0	387.1
	무	1292.6	411.6	554.0	352.6
말초혈관질환	유	1197.4	495.7	525.1	749.0
	무	1256.8	433.8	529.1	527.0
간질환	유	1236.9	506.0	610.1	542.6
	무	1295.6	395.3	487.6	523.6
위식도역류질환	유	1240.0	469.9	561.1	532.0
	무	1308.5	430.5	506.7	482.3
폐결핵	유	1195.5	472.3	569.1	569.0
	무	1186.8	449.2	525.0	515.5
비결핵항산균 폐감염	유	1567.4	477.2	668.4	665.2
	무	1237.2	447.3	536.3	536.1
COPD with FEV1 <80%	유	1792.0	1030.9	772.4	-
	무	916.3	395.2	496.4	507.8
폐기종	유	2240.4	644.5	746.7	613.2
	무	1249.6	461.4	537.5	551.4
폐고혈압	유	1277.3	423.7	558.3	473.6
	무	1235.2	445.2	535.7	514.7
폐암	유	2503.0	2061.9	2023.1	1785.7
	무	1253.3	453.0	541.3	530.1
암(폐암 제외)	유	4347.8	-	-	-
	무	1254.7	454.7	543.2	530.1
총 관찰기간 동안 COVID-19 진단	유	1081.6	-	272.5	-
	무	1255.6	455.4	538.0	543.7
진단 시 산소요구량	유	693.2	-	938.3	-
	무	840.7	360.3	532.2	555.8
	유	1915.2	660.2	558.0	494.0

③ COX proportional hazard ratio regression model(multivariate)

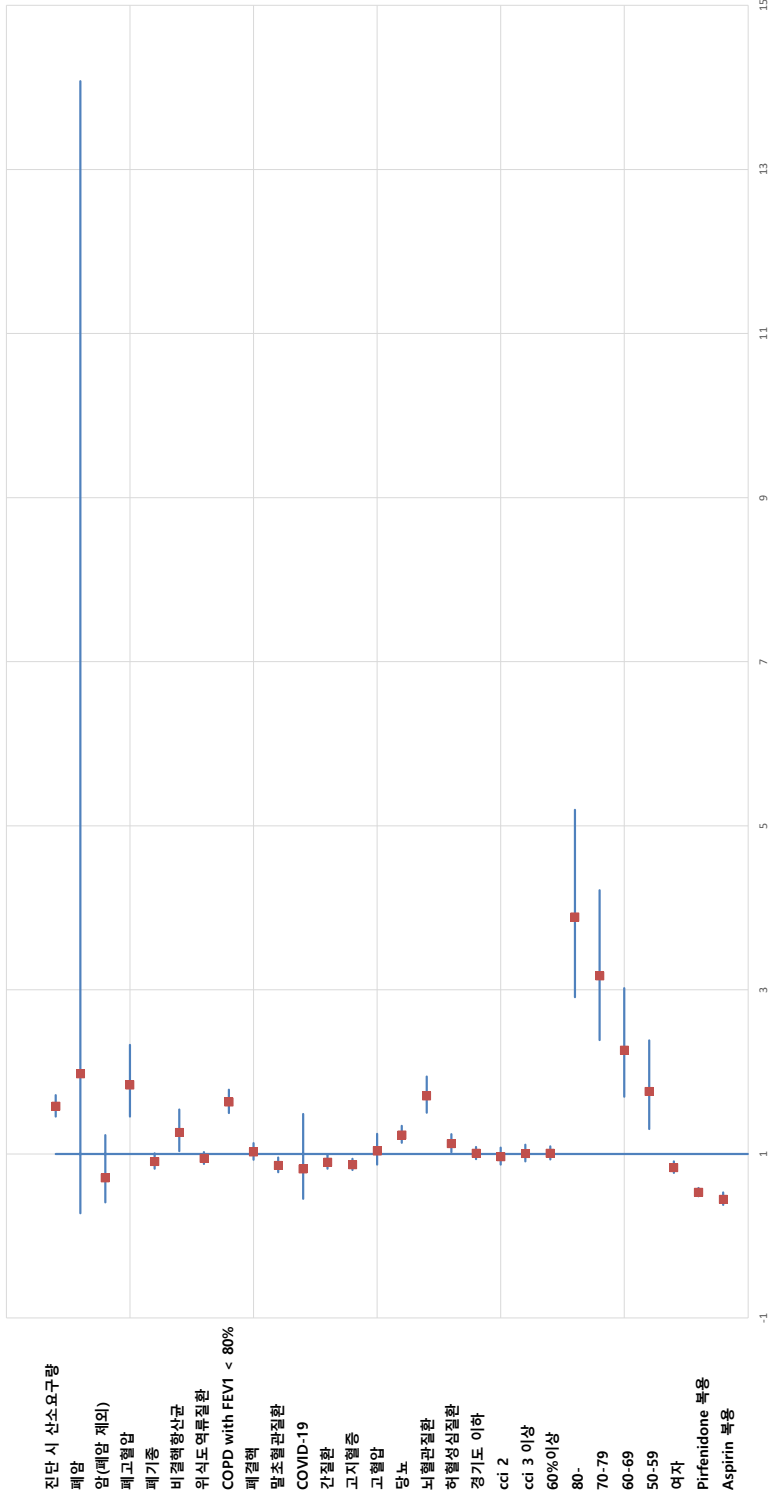
특발성폐섬유증 환자의 사망에 영향을 미치는 인자를 확인해보고자 COX proportional hazard ratio regression analysis(multivariate)를 시행하였다. 아스피린과 피르페니돈 모두를 parameter로 갖는 분석에서 아래와 같은 결과를 확인할 수 있었다. <표 4-19>, [그림 4-9]

아스피린을 복용할 경우가 복용하지 않는 경우보다 HR 0.447배, 피르페니돈을 복용할 경우가 복용하지 않는 경우보다 HR 0.533배 확인되었다. 두 약제를 복용할 경우에서 더 생존에 유리한 결과가 확인되었다. (이 결과는 앞서 언급한대로 아스피린과 피르페니돈의 복용력을 구분하지 않고 시행한 분석으로 추가분석을 시행하였다.)

남성에서 그리고 연령이 증가할수록 HR가 증가하는 경향성이 확인되었고 소득분위와 거주지, CCI score에서 유의한 차이는 확인되지 않았다. 동반질환에 대한 분석에서 허혈성심질환, 뇌혈관질환, 당뇨, 비결핵항산균폐감염, FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환, 폐고혈압에서 HR가 1보다 높았고, 고지혈증과 말초혈관질환, 간질환에서는 HR가 1보다 낮았다. 진단당시 산소요구량이 있을 경우 HR는 1.582배였다.

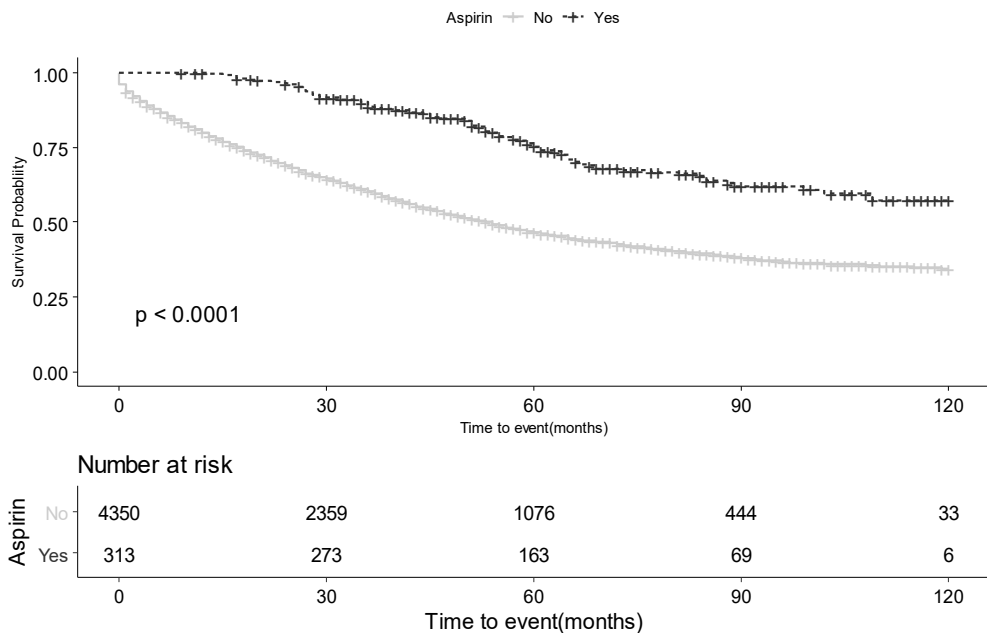
<표 4-19> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, IPF-cause death, COX proportional HR(multivariate) (페이식 포함)

	Parameter	HR	95% Confidence Limits		P-value
	Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	0.447	0.377	0.531	<.0001
	Pirfenidone 미복용 vs 9M 이상복용	0.533	0.485	0.587	<.0001
성별	여자가 남자보다	0.836	0.768	0.908	<.0001
나이	50세 미만 vs 50세-59세	1.764	1.304	2.386	0.0002
	50세 미만 vs 60세-69세	2.265	1.699	3.02	<.0001
	50세 미만 vs 70세-79세	3.172	2.387	4.216	<.0001
	50세 미만 vs 80세 이상	3.888	2.91	5.194	<.0001
소득분위	60%미만 vs 60%이상	1.01	0.934	1.093	0.7954
거주지	서울 or 광역시 vs 경기도 이하	1.009	0.936	1.087	0.8231
CCI	1점 이하 vs 2점	1.006	0.909	1.114	0.9054
	1점 이하 vs 3점 이상	0.969	0.871	1.078	0.5611
동반질환	허혈성심질환	1.126	1.023	1.24	0.0153
	뇌혈관질환	1.708	1.502	1.942	<.0001
	당뇨	1.234	1.135	1.342	<.0001
	고혈압	1.04	0.87	1.244	0.6659
	고지혈증	0.87	0.804	0.941	0.0005
	말초혈관질환	0.861	0.775	0.956	0.0051
	간질환	0.899	0.818	0.989	0.0279
	위식도역류질환	0.947	0.878	1.023	0.1652
	폐결핵	1.025	0.93	1.131	0.6188
	비결핵항산균폐감염	1.263	1.036	1.54	0.0209
	COPD with FEV1 <80%	1.636	1.499	1.785	<.0001
	폐기종	0.907	0.818	1.006	0.0654
	폐고혈압	1.843	1.458	2.33	<.0001
	폐암	1.977	0.278	14.075	0.4961
암(폐암 제외)	0.71	0.411	1.228	0.2205	
	COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.82	0.453	1.487	0.5143
	진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	1.582	1.455	1.719	<.0001

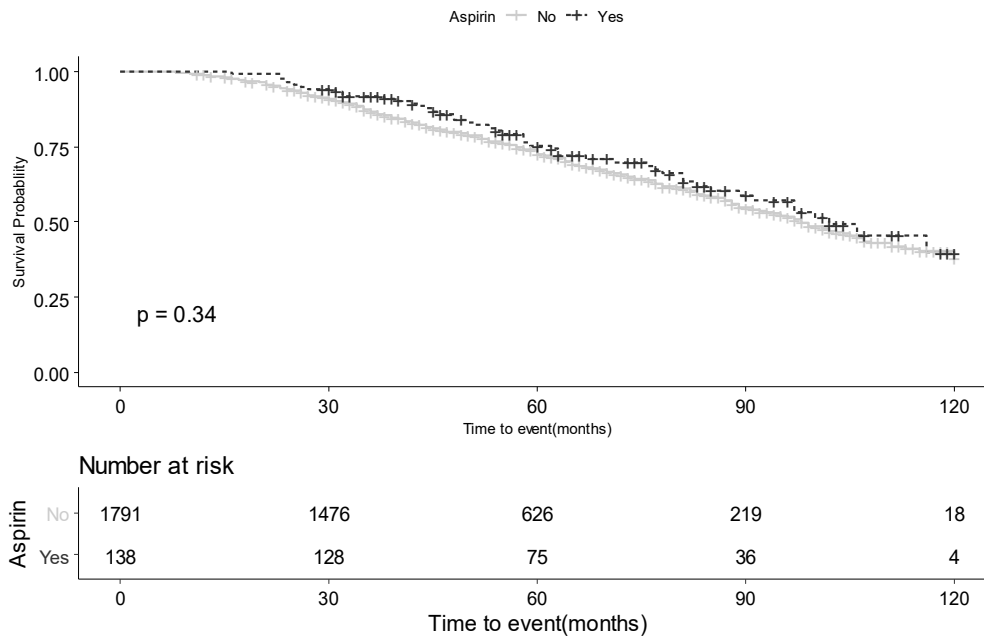


[그림 4-9] 특발성폐섬유증 환자의 사망에서 각 변수에 따른 비례위험도 Forest plot, IPF-cause death (폐이식 포함)

피르페니돈과 아스피린의 효과를 구분하여 분석하기 위한 세부분석을 시행하였다. 피르페니돈 미복용군에 대한 아스피린의 복용여부에 따른 Kaplan-Meier 생존분석에서 아스피린 복용군이(A6P0) 아스피린 미복용군(A0P0)보다 통계적으로 유의하게 사망률이 낮았으며 [그림 4-10], 피르페니돈 복용군에 대한 아스피린의 복용여부에 따른 분석에서는 통계적인 유의성은 보이지 않았으나 아스피린 복용군이(A6P9) 아스피린 미복용군(A0P9)보다 사망률이 낮은 경향성을 보였다. [그림 4-11]



[그림 4-10] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death, 피르페니돈 미복용군 (페이식 포함)



[그림 4-11] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death, 피르페니돈 복용군 (페이식 포함)

COX proportional HR(multivariate) 분석 시 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용 시 HR는 0.373배로 확인되었다. 앞선 분석에서와 마찬가지로 남성에서 그리고 연령이 증가할수록 HR가 증가하는 경향성이 확인되었다. 동반질환에 대한 분석에서는 뇌혈관질환, 당뇨, FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환, 폐고혈압이 동반될 경우 HR가 1보다 높았다. 고지혈증, 말초혈관질환, 위식도역류질환이 동반될 경우 HR가 1보다 낮았다. 진단 시 산소요구량이 있을 경우 HR 1.761배로 확인되었다.

<표 4-20>

<표 4-20> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, IPF-cause death,
COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 미복용군 (페이식 포함)

Parameter		HR	95% Confidence Limits		P-value
Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용		0.373	0.302	0.461	<.0001
성별	여자가 남자보다	0.839	0.765	0.92	0.0002
나이	50세 미만 vs 50세-59세	1.554	1.137	2.125	0.0057
	50세 미만 vs 60세-69세	2.06	1.534	2.765	<.0001
	50세 미만 vs 70세-79세	2.847	2.132	3.802	<.0001
	50세 미만 vs 80세 이상	3.383	2.52	4.542	<.0001
소득분위	60%미만 vs 60%이상	1.035	0.948	1.13	0.4385
거주지	서울 or 광역시 vs 경기도 이하	1.033	0.949	1.124	0.451
CCI	1점 이하 vs 2점	0.99	0.883	1.109	0.856
	1점 이하 vs 3점 이상	0.939	0.833	1.058	0.2989
동반질환	허혈성심질환	1.096	0.987	1.218	0.0857
	뇌혈관질환	1.79	1.563	2.05	<.0001
	당뇨	1.274	1.161	1.397	<.0001
	고혈압	1.106	0.919	1.33	0.287
	고지혈증	0.868	0.795	0.948	0.0016
	말초혈관질환	0.825	0.733	0.928	0.0013
	간질환	0.882	0.794	0.98	0.0198
	위식도역류질환	0.92	0.845	1.002	0.0551
	폐결핵	1.007	0.905	1.12	0.8966
	비결핵항산균폐감염	1.196	0.965	1.482	0.1014
	COPD with FEV1 <80%	1.622	1.473	1.786	<.0001
	폐기종	0.915	0.813	1.03	0.1429
	폐고혈압	1.646	1.281	2.116	<.0001
	폐암	2.909	0.408	20.746	0.2867
암(폐암 제외)	0.963	0.53	1.749	0.9013	
COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.637	0.238	1.704	0.3686	
진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	1.761	1.602	1.935	<.0001	

피르페니돈 복용군에서는 아스피린 복용에 따른 유의한 차이는 확인되지 않았다. 성별에 따른 차이도 유의하지 않았으나, 연령이 증가할수록 HR가 증가하는 경향성은 여전히 뚜렷했다. CCI 3점 이상인 경우 CCI가 1점 이하인 경우보다 HR가 1.293배로 높았다. 동반질환에 대한 분석에서는 FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환, 폐고혈압이 동반될 경우 각각 HR 1.447배, 3.009배로 높게 확인되었다. 이 외 다른

분석결과에서는 유의한 차이가 발견되지 않았다. <표 4-21>

<표 4-21> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, IPF-cause death,
COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 복용군 (페이식 포함)

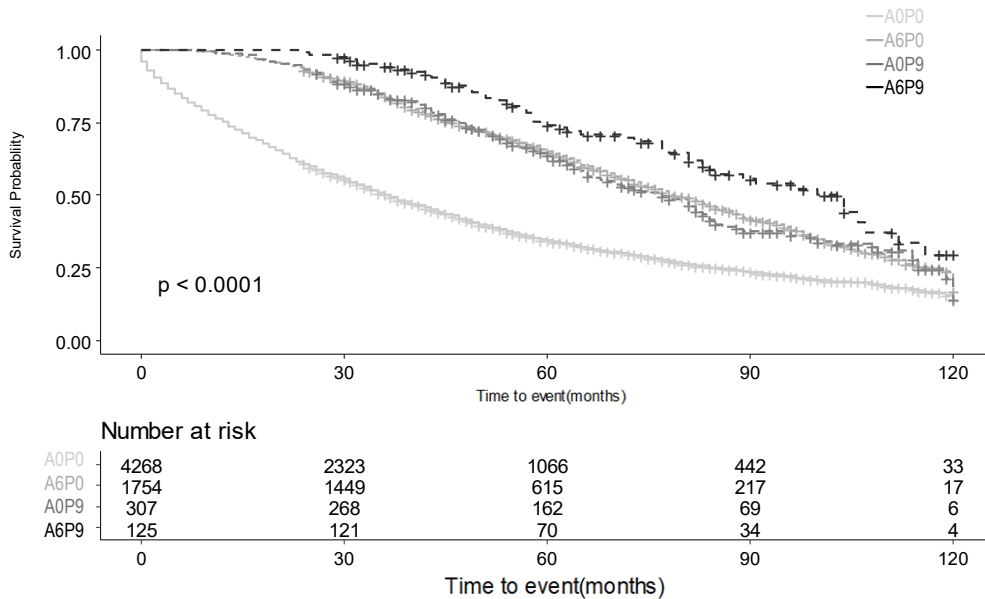
	Parameter	HR	95% Confidence Limits		P-value
	Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	0.853	0.632	1.151	0.2988
성별	여자가 남자보다	0.923	0.75	1.136	0.4486
나이	50세 미만 vs 50세-59세	8.066	1.117	58.273	0.0385
	50세 미만 vs 60세-69세	9.067	1.267	64.896	0.0281
	50세 미만 vs 70세-79세	12.437	1.738	88.998	0.0121
	50세 미만 vs 80세 이상	16.99	2.342	123.26	0.0051
소득분위	60%미만 vs 60%이상	0.876	0.735	1.044	0.1387
거주지	서울 or 광역시 vs 경기도 이하	0.911	0.77	1.078	0.2782
CCI	1점 이하 vs 2점	1.058	0.841	1.33	0.6308
	1점 이하 vs 3점 이상	1.293	1.014	1.648	0.0379
동반질환	허혈성심질환	1.126	0.882	1.436	0.3409
	뇌혈관질환	0.866	0.558	1.343	0.5202
	당뇨	1.013	0.833	1.231	0.8991
	고혈압	0.509	0.25	1.034	0.0616
	고지혈증	0.956	0.799	1.144	0.6214
	말초혈관질환	1.003	0.795	1.265	0.9824
	간질환	1.053	0.851	1.303	0.6367
	위식도역류질환	1.102	0.926	1.312	0.2743
	폐결핵	1.125	0.877	1.443	0.3552
	비결핵항산균폐감염	1.478	0.874	2.499	0.1452
	COPD with FEV1 <80%	1.447	1.161	1.803	0.001
	폐기종	0.892	0.716	1.112	0.3097
	폐고혈압	3.009	1.501	6.034	0.0019
	폐암	0	0	3.97E+222	0.9755
	암(폐암 제외)	0.289	0.071	1.177	0.0832
	COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.948	0.443	2.031	0.8907
	진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	0.93	0.766	1.128	0.4612

2. 폐이식 환자 제외 특발성폐섬유증 전수자료 분석

1) 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 총 사망 분석(All-cause mortality)

① Kaplan-Meier 생존곡선

같은 방법으로 폐이식을 받은 환자를 제외한 특발성폐섬유증 환자 6,454명을 대상으로 아스피린과 피르페니돈 복용에 따라 4개의 그룹으로 분류하여 분석을 수행하였다.



[그림 4-12] 아스피린과 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), All-cause death, 피르페니돈 복용군 (폐이식 제외)

네 그룹의 all-cause death 생존곡선 분석 시 A6P9군이 A0P0군보다 통계적으로 유의하게 생존율이 높았고, A6P0군은 A0P0군에 비해 유의하게 생존율이 높으며, A6P9군도 A0P9군에 비해 생존율이 높은 것이 확인되었다. A6P0군과 A0P9군의 생존율은 A6P9군보다는 낮고 A0P0군 보다는 높았으며 둘 사이의 유의한 차이는 확인할 수 없었다.

② Mortality rate(per 100,000 person-years)

각 경우에 대해 인년법을 활용하여 사망률(mortality rate)를 계산하였을 때, A0P0군은 1778.8 (per 100,000 person-years), A6P0군은 892.7 (per 100,000 person-years), A0P9군은 758.0 (per 100,000 person-years), A6P9군은 580.6 (per 100,000 person-years)를 보였다. 즉, Mortality rate은 A0P0, A6P0, A0P9, A6P9 순으로 점점 낮아지는 경향이 확인되었다. 성별, 나이, 소득분위, 거주지, CCI, 기저질환, 총 관찰기간 내 COVID-19 감염력, 진단 시 산소요구량에 따른 mortality rate의 분석도 함께 시행하였다. <표 4-22>

<표 4-22> 피르페니돈과 아스피린 복용에 따른 사망률(All-cause mortality)
 폐이식 환자 제외(N = 6,454)

		Pirfenidone 미복용군		Pirfenidone 복용군	
		Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군	Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군
		Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years
	All	1778.8	892.7	758.0	580.6
성별	남	1976.9	981.3	780.4	649.3
	여	1468.5	665.5	685.4	218.5
나이 (세)	50 미만	415.5	407.3	128.6	-
	50 이상 59 미만	885.6	313.7	440.4	612.0
	60 이상 69 미만	1404.1	834.7	654.3	384.6
	70 이상 79 미만	2093.0	932.4	906.9	766.0
	80 이상	2962.6	1229.1	1315.0	1066.1
	65 미만	907.5	586.2	523.5	355.9
	65 이상	2192.7	985.5	865.6	689.4
소득 분위 (%)	의료수급	1561.0	898.6	824.2	-
	20 이상 40 미만	1649.0	711.5	875.2	423.1
	40 이상 60 미만	1721.4	984.0	697.1	511.7
	60 이상 80 미만	1667.5	1097.1	722.6	711.7
거주지	80 이상	1932.9	850.8	737.1	615.5
	서울/광역시	1652.5	852.6	759.7	712.6
	경기도 이하	1878.3	925.5	756.8	469.8

<표 4-22> 피르페니돈과 아스피린 복용에 따른 사망률(All-cause mortality)
 폐이식 환자 제외(N = 6,454) (계속)

		Pirfenidone 미복용군		Pirfenidone 복용군	
		Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군	Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군
		Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years
	All	1778.8	892.7	758.0	580.6
CCI	1점 이하	1513.5	850.0	666.0	497.5
	2점	1759.9	850.0	775.5	317.5
	3점 이상	2066.2	936.2	845.7	877.5
허혈성심질환	무	1648.2	816.8	743.6	525.1
	유	2488.1	1058.0	872.1	748.7
뇌혈관질환	무	1670.0	898.9	751.6	569.9
	유	3911.8	841.9	949.9	739.4
당뇨	무	1476.2	821.8	716.9	449.9
	유	2203.0	939.8	822.3	694.0
고혈압	무	1763.5	860.0	763.1	599.7
	유	2101.4	1198.5	453.7	387.1
고지혈증	무	1819.6	843.4	762.6	409.9
	유	1720.0	943.7	752.3	779.5
말초혈관질환	무	1750.6	863.8	720.1	561.4
	유	1930.3	973.1	971.7	651.1
간질환	무	1809.9	849.9	663.9	541.7
	유	1768.8	905.2	792.8	591.2
기저 질환 위식도역류질환	무	1845.6	894.3	721.9	551.6
	유	1707.9	891.3	787.7	603.5
폐결핵	무	1671.2	862.8	731.6	578.0
	유	2282.8	1084.9	967.6	604.6
비결핵항산균 폐감염	무	1754.5	886.3	749.9	587.7
	유	2581.0	1546.4	1150.0	-
COPD with FEV1 <80%	무	1355.0	805.5	710.6	522.0
	유	3034.9	1185.0	974.3	786.6
폐기종	무	1746.5	902.6	745.5	594.0
	유	1967.6	858.4	816.4	545.5
폐고혈압	무	1758.3	881.9	753.3	574.9
	유	3246.5	3092.8	2023.1	1123.6
폐암	무	1777.9	892.7	756.2	580.6
	유	8695.7	-	5882.4	-
암(폐암 제외)	무	1780.6	896.2	758.6	580.6
	유	1474.9	-	681.2	-
총 관찰기간 동안 COVID-19 진단	무	1782.9	897.5	755.5	572.7
	유	535.7	-	1072.4	865.8
진단 시 산소요구량	무	1294.0	789.3	765.2	612.6
	유	2561.8	1130.1	744.4	538.4

③ COX proportional hazard ratio regression model(multivariate)

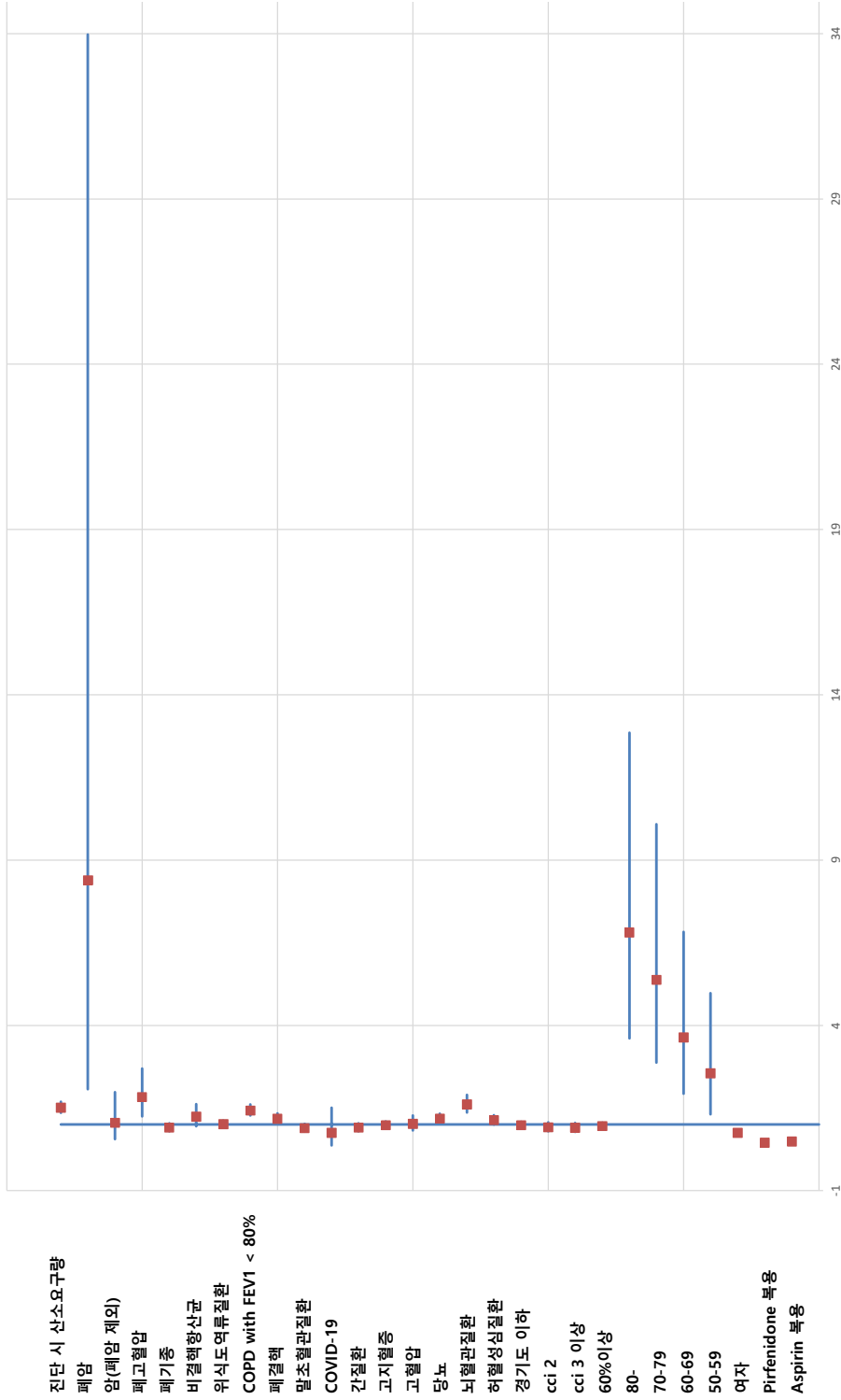
특발성폐섬유증 환자의 사망에 영향을 미치는 인자를 확인해보고자 COX proportional hazard ratio regression analysis(multivariate)를 시행하였다. 아스피린과 피르페니돈 모두를 parameter로 갖는 분석에서 아래와 같은 결과를 확인할 수 있었다. <표 4-23>, [그림 4-13]

아스피린을 복용할 경우가 복용하지 않는 경우보다 HR 0.489배, 피르페니돈을 복용할 경우가 복용하지 않는 경우보다 HR 0.498배 확인되었다. 두 약제를 복용할 경우에서 더 생존에 유리한 결과가 확인되었다.(이 결과는 앞서 언급한대로 아스피린과 피르페니돈의 복용력을 구분하지 않고 시행한 분석으로 추가분석을 시행하였다.)

남성에서 그리고 연령이 증가할수록 HR가 증가하는 경향성이 확인되었고 소득분위와 거주지, CCI score에서 유의한 차이는 확인되지 않았다. 동반질환에 대한 분석에서 허혈성심질환, 뇌혈관질환, 당뇨, 비결핵항산균폐감염, 폐고혈압, 폐암에서 HR가 1보다 높았고, 고지혈증과 위식도역류질환에서는 HR가 1보다 낮았다. 진단당시 산소요구량이 있을 경우 HR는 1.454배였다.

<표 4-23> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, all-cause death, COX proportional HR(multivariate) (페이식 제외)

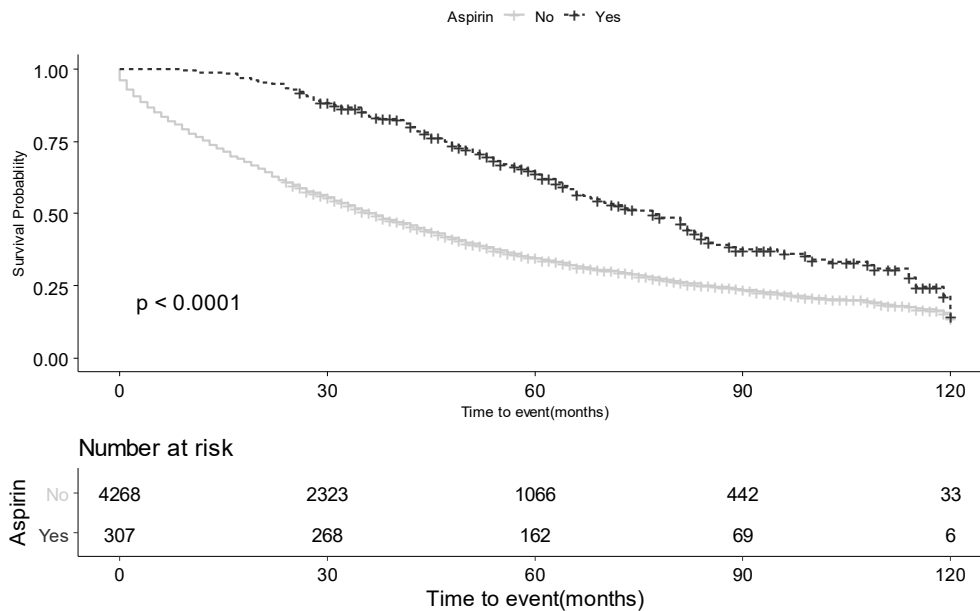
	Parameter	HR	95% Confidence Limits	P-value
	Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	0.489	0.427 0.561	<.0001
	Pirfenidone 미복용 vs 9M 이상복용	0.498	0.459 0.541	<.0001
성별	여자가 남자보다	0.791	0.737 0.85	<.0001
나이	50세 미만 vs 50세-59세	2.228	1.615 3.075	<.0001
	50세 미만 vs 60세-69세	3.576	2.629 4.865	<.0001
	50세 미만 vs 70세-79세	5.08	3.742 6.896	<.0001
	50세 미만 vs 80세 이상	7.096	5.214 9.658	<.0001
소득분위	60%미만 vs 60%이상	0.983	0.921 1.05	0.6185
거주지	서울 or 광역시 vs 경기도 이하	1.052	0.987 1.121	0.1187
CCI	1점 이하 vs 2점	1.044	0.958 1.138	0.3272
	1점 이하 vs 3점 이상	1.008	0.921 1.103	0.8646
동반질환	허혈성심질환	1.126	1.039 1.221	0.004
	뇌혈관질환	1.591	1.425 1.775	<.0001
	당뇨	1.182	1.102 1.268	<.0001
	고혈압	1.022	0.883 1.183	0.7739
	고지혈증	0.903	0.845 0.965	0.0026
	말초혈관질환	0.965	0.887 1.051	0.4144
	간질환	0.926	0.855 1.004	0.062
	위식도역류질환	0.935	0.877 0.997	0.041
	폐결핵	1.069	0.985 1.161	0.1095
	비결핵항산균폐감염	1.307	1.106 1.545	0.0017
	COPD with FEV1 <80%	1.558	1.447 1.679	<.0001
	폐기종	0.972	0.892 1.058	0.508
	폐고혈압	1.753	1.414 2.174	<.0001
	폐암	6.191	2.318 16.536	0.0003
		암(폐암 제외)	0.76	0.489 1.183
	COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.661	0.383 1.143	0.1385
	진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	1.454	1.355 1.559	<.0001



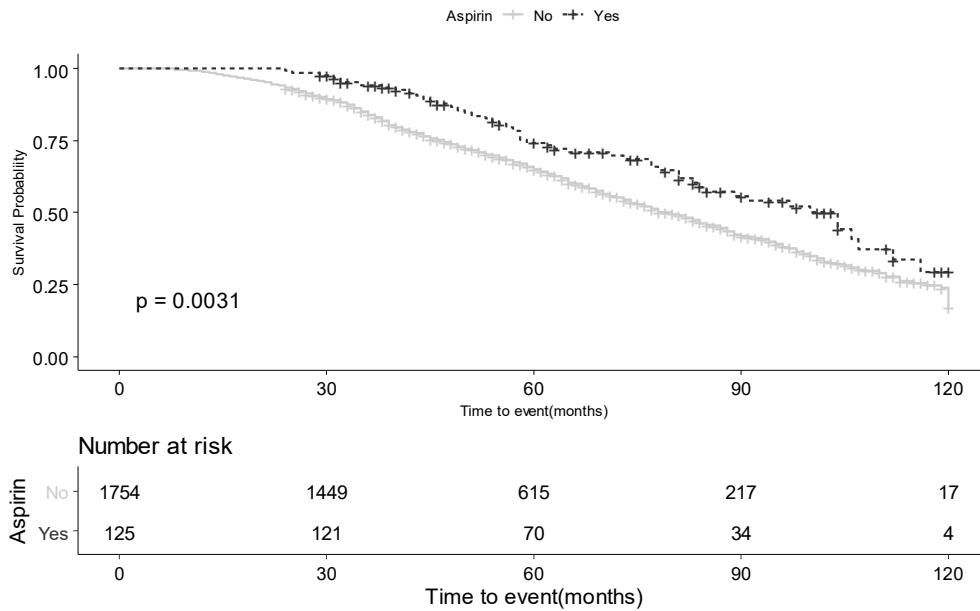
[그림 4-13] 특발성폐섬유증 환자의 사망에서 각 변수에 따른 비례위험도 Forest plot, all-cause death (폐이식 제외)

아스피린과 피르페니돈 약제의 효과를 구분하기 환자를 피르페니돈 미복용군과 복용군으로 구분한 후 해당 그룹에서 Kaplan-Meier 생존분석 및 COX proportional hazard ratio regression analysis를 시행하였다.

피르페니돈 미복용군에 대한 아스피린의 복용여부에 따른 Kaplan-Meier 생존분석에서 아스피린 복용군이(A6P0) 아스피린 미복용군(A0P0)보다 통계적으로 유의하게 사망률이 낮았으며 [그림 4-14], 피르페니돈 복용군에 대한 아스피린의 복용여부에 따른 분석에서도 아스피린 복용군이(A6P9) 아스피린 미복용군(A0P9)보다 사망률이 유의하게 낮았다. [그림 4-15]



[그림 4-14] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death, 피르페니돈 미복용군 (페이식 제외)



[그림 4-15] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death, 피르페니돈 복용군 (페이식 제외)

COX proportional HR(multivariate) 분석 시 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용 시 HR는 0.478배로 확인되었다. 앞선 분석에서와 마찬가지로 남성에서 그리고 연령이 증가할수록 HR가 증가하는 경향성이 확인되었다. 동반질환에 대한 분석에서는 허혈성심질환, 뇌혈관질환, 당뇨, 비결핵항산균폐감염, FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환, 폐고혈압, 폐암이 동반될 경우 HR가 1보다 높았다. 고지혈증, 간질환, 위식도역류질환이 동반될 경우 HR가 1보다 낮았다. COVID-19 진단력이 있을 경우 HR 0.318로 확인되었다. (결론 부분 참조) 진단 시 산소요구량이 있을 경우 HR 1.581배로 확인되었다. <표 4-24>

<표 4-24> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, all-cause death,
COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 미복용군 (폐이식 제외)

	Parameter	HR	95% Confidence Limits		P-value
	Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	0.478	0.41	0.558	<.0001
성별	여자가 남자보다	0.792	0.733	0.856	<.0001
나이	50세 미만 vs 50세-59세	2.103	1.505	2.938	<.0001
	50세 미만 vs 60세-69세	3.357	2.444	4.611	<.0001
	50세 미만 vs 70세-79세	4.609	3.366	6.311	<.0001
	50세 미만 vs 80세 이상	6.342	4.62	8.705	<.0001
소득분위	60%미만 vs 60%이상	1.014	0.942	1.091	0.7172
거주지	서울 or 광역시 vs 경기도 이하	1.079	1.005	1.158	0.037
CCI	1점 이하 vs 2점	1.047	0.95	1.153	0.3528
	1점 이하 vs 3점 이상	1.018	0.92	1.125	0.7343
동반질환	허혈성심질환	1.117	1.023	1.219	0.0135
	뇌혈관질환	1.649	1.468	1.852	<.0001
	당뇨	1.204	1.114	1.301	<.0001
	고혈압	1.091	0.939	1.269	0.2561
	고지혈증	0.899	0.835	0.968	0.0048
	말초혈관질환	0.91	0.827	1	0.0509
	간질환	0.891	0.815	0.974	0.0113
	위식도역류질환	0.917	0.853	0.985	0.0173
	폐결핵	1.052	0.963	1.15	0.2602
	비결핵항산균폐감염	1.233	1.028	1.478	0.0238
	COPD with FEV1 <80%	1.555	1.433	1.688	<.0001
	폐기종	0.986	0.895	1.085	0.771
	폐고혈압	1.677	1.337	2.104	<.0001
	폐암	4.746	1.189	18.952	0.0275
암(폐암 제외)	0.901	0.541	1.501	0.6881	
	COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.318	0.102	0.989	0.0478
	진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	1.581	1.462	1.711	<.0001

피르페니돈 복용군에서도 아스피린 복용시 HR가 0.622배로 확인되었다. 이 경우 성별에 따른 차이는 유의하지 않았으나, 연령이 증가할수록 HR가 증가하는 경향성은 여전히 뚜렷했다. 소득분위가 60%이상일 경우 60%미만인 경우보다 HR가 0.821배로 유의한 위험도 감소가 확인되었다. 동반질환에 대한 분석에서 말초혈관질환, 간질환,

비결핵항산균폐감염, FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환, 폐암이 동반될 경우 HR가 1보다 높았고, 고혈압에서는 HR가 0.422배로 확인되었다. <표 4-25>

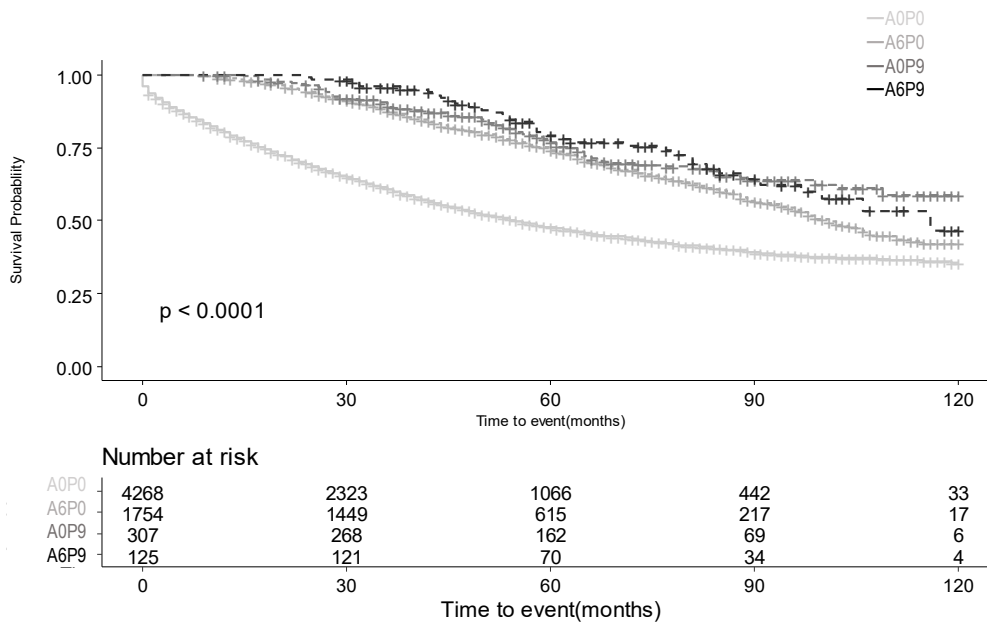
<표 4-25> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, all-cause death, COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 복용군 (페이식 제외)

	Parameter	HR	95% Confidence Limits		P-value
	Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	0.622	0.464	0.834	0.0015
성별	여자가 남자보다	0.868	0.723	1.042	0.1282
나이	50세 미만 vs 50세-59세	4.113	1.003	16.867	0.0496
	50세 미만 vs 60세-69세	6.591	1.633	26.602	0.0081
	50세 미만 vs 70세-79세	9.996	2.478	40.319	0.0012
	50세 미만 vs 80세 이상	15.106	3.697	61.729	0.0002
소득분위	60%미만 vs 60%이상	0.821	0.705	0.955	0.0107
거주지	서울 or 광역시 vs 경기도 이하	0.924	0.799	1.069	0.2854
CCI	1점 이하 vs 2점	0.986	0.811	1.199	0.889
	1점 이하 vs 3점 이상	1.066	0.864	1.316	0.5482
동반질환	허혈성심질환	1.075	0.867	1.332	0.5117
	뇌혈관질환	0.947	0.66	1.358	0.7664
	당뇨	1.038	0.877	1.228	0.664
	고혈압	0.453	0.24	0.853	0.0142
	고지혈증	0.987	0.846	1.152	0.872
	말초혈관질환	1.252	1.034	1.516	0.0211
	간질환	1.229	1.021	1.478	0.029
	위식도역류질환	1.02	0.877	1.185	0.8005
	폐결핵	1.14	0.92	1.412	0.2307
	비결핵항산균폐감염	1.607	1.038	2.487	0.0333
	COPD with FEV1 <80%	1.357	1.118	1.647	0.002
	폐기종	0.937	0.776	1.131	0.4961
	폐고혈압	1.601	0.776	3.305	0.2028
	폐암	33.444	8.013	139.592	<.0001
암(폐암 제외)	0.519	0.211	1.274	0.1522	
COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.98	0.518	1.857	0.9518	
진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	0.912	0.77	1.08	0.2837	

2) 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 특발성폐섬유증으로 인한 사망 분석 (IPF mortality)

① Kaplan-Meier 생존곡선

폐이식을 받은 환자를 제외한 특발성폐섬유증 환자 6,454명을 대상으로 네 그룹의 IPF-cause death 생존곡선 분석 시 A0P0군이 다른 세 군에 비해 유의하게 생존율이 낮으며, A6P0군이 A6P9군에 비해 유의하게 생존율이 낮은 것은 확인되었지만, A6P0, A0P9 두 군 사이의 생존율은 유의한 차이를 확인할 수 없었다. [그림 4-16]



[그림 4-16] 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death (폐이식 포함)

② Mortality rate (per 100,000 person-years)

A0P0군은 1223.7 (per 100,000 person-years), A6P0군은 428.7 (per 100,000 person-years), A0P9군은 511.7 (per 100,000 person-years), A6P9군은 418.0 (per 100,000 person-years)를 보였다. 즉, 피르페니돈 복용군과 피르페니돈 미복용군에서 아스피린을 복용할 경우 상대적으로 mortality rate 이 낮았다. 성별, 나이, 소득분위, 거주지, CCI, 기저질환, 총 관찰기간 내 COVID-19 감염력, 진단 시 산소요구량에

다른 mortality rate의 분석도 함께 시행하였다. <표 4-26>

<표 4-26> 피르페니돈과 아스피린 복용에 따른 사망률(IPF-cause mortality)
 폐이식 환자 제외(N = 6,454)

		Pirfenidone 미복용군		Pirfenidone 복용군	
		Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군	Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군
		Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years
	All	1223.7	428.7	511.7	418.0
성별	남	1341.0	455.6	520.7	469.7
	여	1039.9	359.7	482.5	145.7
나이	65 미만	624.5	217.1	337.7	284.7
	65 이상	1508.3	492.7	591.5	482.6
	의료수급	829.6	513.5	627.9	-
소득 분위 (%)	20 이상 40 미만	1148.0	326.1	570.6	141.0
	40 이상 60 미만	1253.1	400.9	486.3	511.7
	60 이상 80 미만	1159.7	603.4	474.0	406.7
	80 이상	1326.4	398.5	502.8	508.4
거주지	서울/광역시	1168.0	426.3	533.1	458.1
	경기도 이하	1267.6	430.7	496.7	384.4

<표 4-26> 피르페니돈과 아스피린 복용에 따른 사망률(IPF-cause mortality)
 폐이식 환자 제외(N = 6,454) (계속)

		Pirfenidone 미복용군		Pirfenidone 복용군		
		Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군	Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군	
		Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	
	All	1223.7	428.7	511.7	418.0	
CCI	1점 이하	1080.8	390.5	429.8	398.0	
	2점	1208.9	425.0	515.8	79.4	
	3점 이상	1382.6	447.7	600.0	715.0	
기저 질환	허혈성심질환	무	1137.1	382.7	493.8	370.7
		유	1694.0	529.0	654.1	561.5
	뇌혈관질환	무	1136.0	435.3	510.2	396.5
		유	2943.0	374.2	556.8	739.4

		Pirfenidone 미복용군		Pirfenidone 복용군	
		Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군	Aspirin 미복용군	Aspirin 복용군
		Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years	Per 100,000 person-years
당뇨	무	990.5	404.6	480.3	349.9
	유	1550.6	444.7	560.9	477.1
고혈압	무	1213.4	418.8	514.8	421.1
	유	1439.9	521.1	324.0	387.1
고지혈증	무	1261.9	387.0	528.9	194.2
	유	1168.7	471.8	490.4	678.9
말초혈관질환	무	1223.1	411.4	495.0	384.1
	유	1227.0	477.0	605.5	542.6
간질환	무	1258.8	357.9	443.9	325.0
	유	1212.4	449.3	536.8	443.4
위식도역류질환	무	1280.6	414.4	482.1	341.5
	유	1163.3	441.0	536.1	478.7
폐결핵	무	1157.4	425.6	494.9	411.0
	유	1534.1	448.9	645.0	483.7
비결핵항산균 폐감염	무	1207.4	422.8	507.1	423.1
	유	1760.7	1030.9	731.8	-
COPD with FEV1 <80%	무	894.2	379.8	467.3	387.8
	유	2200.4	592.5	714.5	524.4
폐기종	무	1220.4	441.6	505.6	433.5
	유	1243.3	384.0	540.2	377.7
폐고혈압	무	1209.2	420.7	506.1	410.7
	유	2264.0	2061.9	2023.1	1123.6
폐암	무	1223.3	428.7	511.9	418.0
	유	4347.8	-	-	-
암(폐암 제외)	무	1224.6	430.4	513.6	418.0
	유	1081.6	-	272.5	-
총 관찰기간 동안 COVID-19 진단	무	1226.0	431.0	508.3	429.5
	유	535.7	-	938.3	-
진단 시 산소요구량	무	1333.3	376.9	479.8	380.7
	유	1018.0	527.4	601.9	537.9

③ COX proportional hazard ratio regression model (multivariate)

특발성폐섬유증의 생존에 영향을 미치는 인자를 확인해보고자 COX proportional hazard ratio regression analysis(multivariate)를 시행하였다. 아스피린과 피르페니돈 모두를 parameter로 갖는 분석에서 아래와 같은 결과를 확인할 수 있었다. <표 4-27>, [그림 4-17]

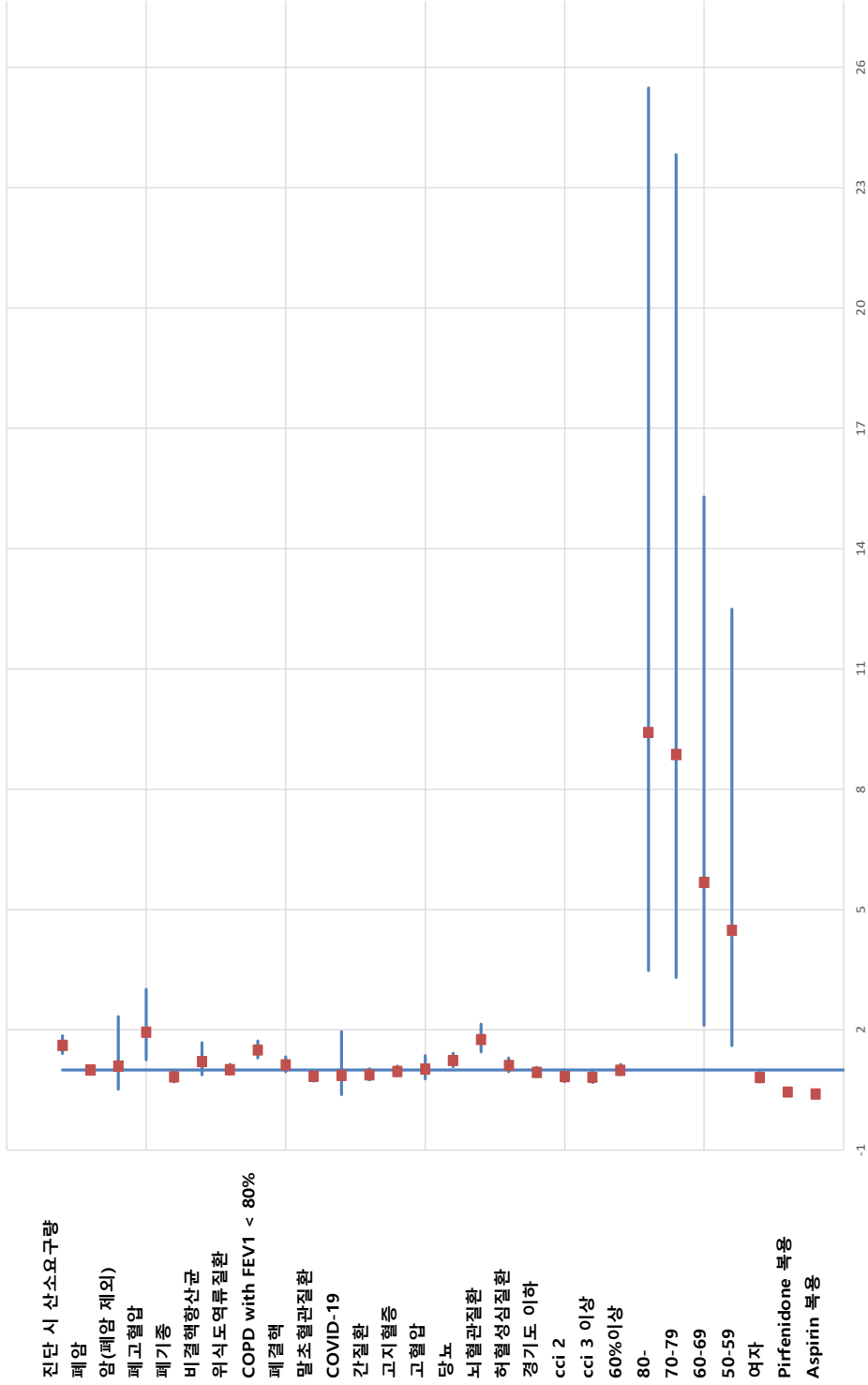
아스피린을 복용할 경우가 복용하지 않는 경우보다 HR 0.404배, 피르페니돈을 복용할 경우가 복용하지 않는 경우보다 HR 0.511배 확인되었다. 두 약제를 복용할 경우에서 더 생존에 유리한 결과가 확인되었지만, 이 경우에도 아스피린과 피르페니돈의 복용력을 구분하지 않고 시행한 분석으로 해석에 주의가 필요하다.

남성에서 그리고 연령이 증가할수록 HR가 증가하는 경향성이 확인되었다. 소득분위와 거주지, CCI score에서 유의한 차이는 확인되지 않았다. 동반질환에 대한 분석에서 허혈성심질환, 뇌혈관질환, 당뇨, 비결핵항산균폐감염, FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환, 폐고혈압에서 HR가 1보다 높았고, 고지혈증과 말초혈관질환에서는 HR가 1보다 낮았다. 진단당시 산소요구량이 있을 경우 HR는 1.602배였다.

<표 4-27> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, IPF-cause death, COX proportional HR(multivariate) (폐이식 제외)

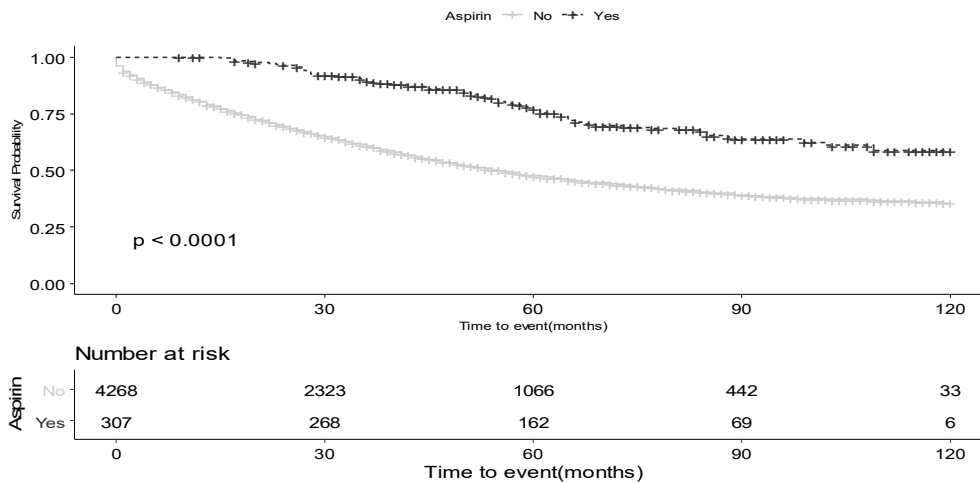
	Parameter	HR	95% Confidence Limits		P-value
	Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	0.404	0.336	0.485	<.0001
	Pirfenidone 미복용 vs 9M 이상복용	0.511	0.462	0.564	<.0001
성별	여자가 남자보다	0.844	0.775	0.919	0.0001
나이	50세 미만 vs 50세-59세	2.591	1.72	3.905	<.0001
	50세 미만 vs 60세-69세	3.934	2.651	5.837	<.0001
	50세 미만 vs 70세-79세	5.792	3.914	8.57	<.0001
	50세 미만 vs 80세 이상	7.052	4.748	10.474	<.0001
소득분위	60%미만 vs 60%이상	0.989	0.912	1.071	0.7792
거주지	서울 or 광역시 vs 경기도 이하	1.008	0.933	1.089	0.8323
CCI	1점 이하 vs 2점	1.002	0.902	1.112	0.972
	1점 이하 vs 3점 이상	0.968	0.868	1.08	0.5577

	Parameter	HR	95% Confidence Limits		P-value
	허혈성심질환	1.117	1.013	1.232	0.0265
	뇌혈관질환	1.715	1.506	1.952	<.0001
	당뇨	1.231	1.13	1.341	<.0001
	고혈압	1.057	0.883	1.265	0.5465
	고지혈증	0.867	0.8	0.94	0.0005
	말초혈관질환	0.876	0.788	0.974	0.0142
	간질환	0.922	0.837	1.017	0.1032
동반질환	위식도역류질환	0.933	0.863	1.009	0.0829
	폐결핵	1.022	0.924	1.129	0.6752
	비결핵항산균폐감염	1.265	1.033	1.551	0.0233
	COPD with FEV1 <80%	1.634	1.494	1.787	<.0001
	폐기종	0.904	0.812	1.005	0.0621
	폐고혈압	1.693	1.314	2.181	<.0001
	폐암	1.983	0.278	14.116	0.4944
	암(폐암 제외)	0.732	0.423	1.266	0.2647
	COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.807	0.433	1.506	0.501
	진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	1.602	1.471	1.745	<.0001

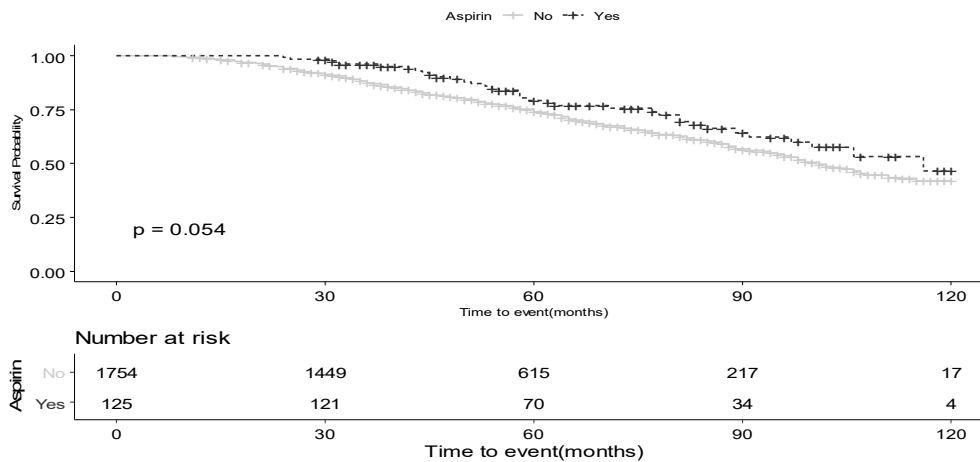


[그림 4-17] 특발성폐섬유증 환자의 사망에서 각 변수에 따른 비례위험도 Forest plot, IPF-cause death (폐이식 제외)

피르페니돈과 아스피린의 효과를 구분하여 분석하기 위한 세부분석을 시행하였고 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용군이(A6P0) 아스피린 미복용군(A0P0)보다 통계적으로 유의하게 사망률이 낮았으며 [그림 4-18], 피르페니돈 복용군에 대한 아스피린의 복용여부에 따른 분석에서는 통계적인 유의성은 보이지 않았으나 아스피린 복용군이(A6P9) 아스피린 미복용군(A0P9)보다 사망률이 낮은 경향성을 보였다. [그림 4-19]



[그림 4-18] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death, 피르페니돈 미복용군 (페이식 제외)



[그림 4-19] 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death, 피르페니돈 복용군 (페이식 제외)

COX proportional HR(multivariate) 분석 시 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용 시 HR는 0.361배로 확인되었다. 앞선 분석에서와 마찬가지로 남성에서 그리고 연령이 증가할수록 HR가 증가하는 경향성이 확인되었다. 동반질환에 대한 분석에서는 뇌혈관질환, 당뇨, FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환, 폐고혈압이 동반될 경우 HR가 1보다 높았다. 고지혈증, 말초혈관질환, 간질환, 위식도역류질환이 동반될 경우 HR가 1보다 낮았다. 진단 시 산소요구량이 있을 경우 HR 1.783배로 확인되었다. <표 4-28>

<표 4-28> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, IPF-cause death, COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 미복용군 (페이식 제외)

	Parameter	HR	95% Confidence Limits		P-value
	Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	0.361	0.29	0.45	<.0001
성별	여자가 남자보다	0.849	0.773	0.932	0.0006
나이	50세 미만 vs 50세-59세	2.433	1.593	3.717	<.0001
	50세 미만 vs 60세-69세	3.648	2.432	5.47	<.0001
	50세 미만 vs 70세-79세	5.197	3.48	7.761	<.0001
	50세 미만 vs 80세 이상	6.173	4.119	9.253	<.0001
소득분위	60%미만 vs 60%이상	1.013	0.927	1.108	0.7717
거주지	서울 or 광역시 vs 경기도 이하	1.034	0.948	1.127	0.4533
CCI	1점 이하 vs 2점	0.992	0.883	1.114	0.8894
	1점 이하 vs 3점 이상	0.939	0.832	1.061	0.3129
동반질환	허혈성심질환	1.081	0.972	1.203	0.1513
	뇌혈관질환	1.795	1.566	2.057	<.0001
	당뇨	1.272	1.157	1.398	<.0001
	고혈압	1.115	0.926	1.343	0.2492
	고지혈증	0.868	0.793	0.949	0.0019
	말초혈관질환	0.829	0.736	0.934	0.0021
	간질환	0.894	0.802	0.996	0.042
	위식도역류질환	0.91	0.834	0.993	0.0341
	폐결핵	1.006	0.903	1.122	0.9076
	비결핵항산균폐감염	1.198	0.961	1.492	0.1077
	COPD with FEV1 <80%	1.612	1.461	1.779	<.0001
	폐기종	0.906	0.803	1.023	0.1102
	폐고혈압	1.516	1.155	1.989	0.0027
	폐암	2.91	0.407	20.782	0.287
암(폐암 제외)	0.986	0.543	1.792	0.9642	
COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.535	0.172	1.667	0.2808	
진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	1.783	1.619	1.963	<.0001	

피르페니돈 복용군에서 복용 시 HR는 0.675배로 확인되었다. 성별에 따른 차이도 유의하지 않았고, 60대 이상에서만 50세 미만과 비교하였을 때, 연령이 증가할수록 HR가 증가하는 경향성이 나타났다. 동반질환에 대한 분석에서는 FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환, 폐고혈압이 동반될 경우 각각 HR 1.484배, 2.615배로 높게 확인되었다. 이 외 다른 분석결과에서는 유의한 차이가 발견되지 않았다. <표 4-29>

<표 4-29> 특발성폐섬유증 환자의 사망 분석, IPF-cause death, COX proportional HR(multivariate), 피르페니돈 복용군 (폐이식 제외)

	Parameter	HR	95% Confidence Limits	P-value	
	Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	0.675	0.478	0.953	0.0257
성별	여자가 남자보다	0.918	0.738	1.142	0.4415
나이	50세 미만 vs 50세-59세	5.46	0.749	39.815	0.094
	50세 미만 vs 60세-69세	8.311	1.16	59.551	0.0351
	50세 미만 vs 70세-79세	12.818	1.79	91.771	0.0111
	50세 미만 vs 80세 이상	17.356	2.391	126.016	0.0048
소득분위	60%미만 vs 60%이상	0.844	0.702	1.015	0.0716
거주지	서울 or 광역시 vs 경기도 이하	0.898	0.753	1.071	0.2312
CCI	1점 이하 vs 2점	1.011	0.793	1.287	0.9325
	1점 이하 vs 3점 이상	1.271	0.987	1.637	0.063
동반질환	허혈성심질환	1.161	0.904	1.493	0.243
	뇌혈관질환	0.869	0.554	1.361	0.5392
	당뇨	1.006	0.821	1.233	0.9561
	고혈압	0.567	0.278	1.153	0.1171
	고지혈증	0.928	0.77	1.12	0.4369
	말초혈관질환	1.081	0.853	1.369	0.519
	간질환	1.155	0.921	1.448	0.2114
	위식도역류질환	1.068	0.89	1.281	0.4807
	폐결핵	1.115	0.859	1.445	0.4136
	비결핵항산균폐감염	1.53	0.887	2.638	0.1263
	COPD with FEV1 <80%	1.484	1.179	1.868	0.0008
	폐기종	0.906	0.72	1.139	0.3976
	폐고혈압	2.615	1.249	5.473	0.0108
	폐암	0	0	2.23E+224	0.9757
암(폐암 제외)	0.285	0.07	1.161	0.0798	
COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.955	0.444	2.055	0.9069	
진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	0.927	0.756	1.137	0.466	

제5절 아스피린 복용에 따른 급성악화 분석

중등도 이상의 특발성폐섬유증 환자에서 급성악화는 매년 약 5~15% 정도로 발생한다고 알려져 있으며, 특발성폐섬유증의 급성악화가 발생할 경우 단기사망률(short-term mortality)이 50% 정도까지 이른다고 알려져 있다.³³ 특발성폐섬유증은 급성악화의 빈도가 질환이 진행함에 따라 높아지며, 사망으로 이어질 가능성이 매우 높기 때문에 본 연구에서는 아스피린 복용여부에 따른 사망 분석과 더불어 아스피린 복용이 특발성폐섬유증 환자의 급성악화에 미치는 영향에 대해 함께 분석해보고자 하였다.

특발성폐섬유증의 급성악화로 인한 병원 내원은 특발성폐섬유증 첫 진단 이후 특발성폐섬유증을 주 진단명 혹은 제1 부진단명으로 병원에 내원한(응급실 내원, 일반병실 입원, 중환자실 입원) 동시에 고용량 스테로이드 치료를 시행한 경우로 정의하였다. 고용량 스테로이드 치료는 앞서 정의한 바와 같이 최소 프레드니솔론 기준 40mg/day로 5일 이상 치료받는 경우로 정의하였고, 다른 성분의 스테로이드약제를 사용했다 하더라도 역가를 계산하여 동등용량을 사용했을 경우 고용량 스테로이드 치료를 한 것으로 간주하였다.

이 분석에서는 급성악화의 중증도를 반영하고자 2주를 기준으로 사건 간의 중복을 제거하여 결과를 확인하였기 때문에 해석에 주의가 필요하다. 2주 이내 응급실 내원, 일반병실 입원, 중환자실 입원이 중복하여 발생했을 경우 한 급성악화 사건으로 간주하여 더 높은 수준의 치료를 받은 것에 해당되는 것으로 분류하였다. 이 때 높은 수준의 치료란 질환의 중증도가 높은 것으로 중환자실 입원, 일반병실입원, 응급실 내원 치료 순서로 정의하였다.

1. 폐이식 환자 포함 특발성폐섬유증 전수자료 분석

1) 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 급성악화

Logistic regression multivariate 분석으로 약물복용에 따른 급성악화 발생 여부를 확인하여 급성악화에 영향을 미치는 인자에 대한 OR(odds ratio)를 확인해보았다. 이 분석에서는 급성악화의 중증도를 반영해 분석하고자 2주를 기준으로 사건 간의 중복을 제거하여 결과를 확인하였기 때문에 응급실내원, 일반병실 입원, 중환자실 입원 사건에 대한 종합적인 해석이 필요하다. 즉, 질환의 중증도가 높을 수 있는

환자군은 급성악화로 인한 응급실 내원만 확인할 경우 내원이력이 없는 것으로 확인될 수 있으나, 해당 환자가 일반병실 입원이나 중환자실 치료를 받았을 가능성이 있다.

아스피린과 피르페니돈을 함께 분석결과는 아래와 같다. <표 4-30> 아스피린 복용에 따른 유의한 차이는 없었다. 피르페니돈 복용 시 급성악화로 인한 일반병실 입원이 유의하게 감소하였으나, 응급실 내원과 중환자실 입원에는 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

연령이 1세 증가할수록 일반병실입원과 중환자실의 입원이 각각 OR 1.022, OR 1.043배로 확인되었다. (해당 분석에 앞서 연령에 대한 그룹별 분석도 시행하였으나, 통계적으로 유의미한 일치하는 경향성을 확인할 수 없어 연령을 연속변수로 분석하였다.)

동반질환에 대한 분석에서 뇌혈관질환의 과거력이 있는 경우를 종합하여 분석하면, OR 0.826배로 응급실 내원은 적었으나 OR 2.018배로 일반병실 입원은 유의하게 높았다. 즉 뇌혈관 질환의 경우 급성악화 발생 시 입원치료가 필요한 중증의 급성악화를 경험하는 것일 가능성도 유추해볼 수 있었다. 말초혈관질환의 과거력이 있을 경우 급성악화로 인한 응급실 내원과 일반병실 입원 모두 OR 0.532, OR 0.655 로 적었고, FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환 환자의 경우에는 각각 OR 0.606, OR 0.687로 급성악화로 인한 응급실 내원과 일반병실 입원이 적었다. 폐고혈압이 동반될 경우에도 OR 0.44로 급성악화로 인한 일반병실 입원이 적었다.

<표 4-30> 급성악화로 인한 응급실 내원/일반병실 입원/중환자실 입원, Logistic regression analysis(multivariate) (페이지 포함)

Effect	급성악화 응급실 내원				급성악화 일반병실 입원				급성악화 중환자실 입원			
	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value
Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	1.207	0.519	2.806	0.9899	0.828	0.513	1.338	0.4413	1.302	0.164	10.313	0.8027
Pirfenidone 미복용 vs 9M 이상복용	0.398	0.265	0.598	0.6622	0.748	0.566	0.989	0.0415	0.79	0.265	2.354	0.6723
성별 여자가 남자보다	1.284	0.805	2.047	< 0.001	1.454	1.062	1.99	0.0195	0.493	0.175	1.388	0.1807
나이	1.015	0.996	1.035	0.2937	1.022	1.011	1.034	0.0002	1.043	1.007	1.08	0.0184
소득분위 60%미만 vs 60%이상	1.056	0.708	1.576	0.117	0.992	0.759	1.295	0.951	2.116	0.787	5.69	0.1376
거주지 서울 or 광역시 vs 경기도 이하	0.902	0.608	1.34	0.6104	0.924	0.712	1.201	0.5562	0.548	0.191	1.572	0.2631
CCI	1.745	0.993	3.067	0.0238	1.267	0.889	1.805	0.1061	1.151	0.334	3.965	0.5722
1점 이하 vs 2점 1점 이하 vs 3점 이상	0.98	0.573	1.678	0.212	0.977	0.679	1.407	0.3711	2.485	0.56	11.017	0.2075
허혈성심질환	1.28	0.709	2.311	0.4134	1.02	0.714	1.458	0.9128	0.684	0.201	2.328	0.543
뇌혈관질환	0.826	0.388	1.758	0.6198	2.018	1.017	4.007	0.0448	0.421	0.088	2.009	0.2778
당뇨	1.353	0.861	2.128	0.1898	1.228	0.912	1.653	0.1765	0.99	0.328	2.992	0.9858
고혈압	3.175	0.436	23.103	0.2538	1.025	0.495	2.125	0.9468	0.561	0.069	4.557	0.5884
고지혈증	1.233	0.812	1.871	0.3257	1.118	0.849	1.473	0.4259	0.66	0.236	1.845	0.4278
말초혈관질환	0.532	0.329	0.859	0.0099	0.655	0.468	0.916	0.0134	0.319	0.101	1.009	0.0518
간질환	0.931	0.569	1.523	0.7756	1.132	0.821	1.563	0.4492	2.035	0.665	6.224	0.213
동반질환	0.911	0.612	1.355	0.6444	0.814	0.625	1.061	0.1281	1.936	0.683	5.491	0.2142
위식도역류질환	1.254	0.703	2.239	0.443	1.046	0.732	1.493	0.8058	0.41	0.136	1.235	0.1129
폐결핵	0.681	0.24	1.934	0.4708	0.642	0.336	1.224	1.224	>999.999	<0.001	>999.999	0.9736
비결핵항산균폐감염	0.606	0.38	0.966	0.0354	0.687	0.504	0.935	0.0168	0.788	0.234	2.656	0.7002
COPD with FEV1 <80%	0.944	0.569	1.567	0.825	0.811	0.589	1.118	0.2015	0.557	0.171	1.812	0.3309
폐기종	0.499	0.151	1.645	0.2532	0.44	0.214	0.903	0.0251	>999.999	<0.001	>999.999	0.978
폐고혈압	>999.999	<0.001	>999.999	0.9957	>999.999	<0.001	>999.999	0.9938	>999.999	<0.001	>999.999	0.9973
폐암	>999.999	<0.001	>999.999	0.9859	>999.999	<0.001	>999.999	0.9803	>999.999	<0.001	>999.999	0.9895
암(폐암 제외)	0.656	0.086	5.022	0.6847	>999.999	<0.001	>999.999	0.9836	>999.999	<0.001	>999.999	0.993
COVID-19 감염력 없음 vs 있음	1.194	0.772	1.849	0.4256	1.086	0.814	1.448	0.5765	1.773	0.579	5.424	0.3157
진단 시 산소요구량 없음 vs 있음												

2) 아스피린 복용에 따른 급성악화

① 피르페니돈 미복용군

나이가 1세 증가할수록 OR 1.022, OR 1.043배로 각각 급성악화로 인한 일반병실 입원 및 중환자실 입원이 많았다. 소득분위가 60%를 넘을 경우 OR 4.506배로 급성악화로 인한 중환자실 입원치료를 더 받았다. 허혈성심질환이 있을 경우 OR 3.335배로 급성악화로 응급실 내원이 많았고, 말초혈관질환이 있을 경우 OR 0.461로 급성악화로 인한 응급실 내원이 적었다. FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환 환자의 경우 OR 0.649로 급성악화로 인한 응급실 내원이 적었다. <표 4-31>

② 피르페니돈 복용군

피르페니돈 복용중인 환자군에서 나이가 1세 증가할 때마다 각각 OR 1.038, OR 1.029배로 급성악화로 인한 응급실 내원과 일반병실 입원의 위험도가 증가하였다. CCI 3점 이상일 경우 1점 이하보다 응급실 내원의 위험도가 OR 0.595배로 낮았고 CCI 2점 이상시 1점 이하보다 OR 1.645배로 급성악화로 인한 일반병실 입원이 높았다. 고지혈증이 있을 경우 각각 OR 1.913, OR 1.902배로 급성악화로 인한 응급실 내원과 일반병실 입원이 높았고 폐고혈압이 동반된 환자의 경우 OR 0.178배로 일반병실 입원이 적었다. <표 4-32>

<표 4-31> 급성악화로 인한 응급실 내원/일반병실 입원/중환자실 입원, Logistic regression analysis(multivariate), 피르페니돈 미복용군 (폐이식 포함)

Effect	급성악화 응급실 내원			급성악화 일반병실 입원			급성악화 중환자실 입원		
	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value
Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	1.015	0.307 3.355	0.9803	0.873	0.471 1.618	0.6665	0.887	0.104 7.57	0.9129
성별 여자가 남자보다	1.286	0.679 2.436	0.4408	1.357	0.938 1.964	0.1053	0.532	0.154 1.836	0.3182
나이	1.003	0.978 1.028	0.8262	1.022	1.009 1.035	0.0011	1.043	1.004 1.083	0.0305
소득분위 60%미만 vs 60%이상	0.928	0.52 1.656	0.8004	0.795	0.564 1.12	0.1893	4.506	1.18 17.204	0.0276
거주지 서울 or 광역시 vs 경기도 이하	0.674	0.374 1.214	0.189	0.797	0.571 1.111	0.1805	0.417	0.109 1.594	0.2012
CCI	2.097	0.967 4.546	0.1749	1.11	0.717 1.719	0.6049	1.013	0.246 4.166	0.3245
1점 이하 vs 2점	1.701	0.789 3.667	0.6428	1.016	0.642 1.61	0.8544	3.837	0.567 25.983	0.1277
1점 이하 vs 3점 이상	3.335	1.165 9.545	0.0248	1.19	0.764 1.855	0.4421	0.443	0.114 1.725	0.2407
허혈성심질환	0.579	0.248 1.353	0.2071	2.103	0.963 4.589	0.062	0.303	0.057 1.601	0.1598
뇌혈관질환	1.28	0.682 2.401	0.4416	1.205	0.836 1.738	0.317	1.628	0.418 6.342	0.4824
당뇨	>999.999	<0.001 >999.999	0.96	0.981	0.449 2.147	0.9626	0.396	0.046 3.453	0.4021
고혈압	0.841	0.47 1.506	0.5604	0.857	0.61 1.203	0.3731	0.538	0.157 1.851	0.3258
고지혈증	0.461	0.234 0.907	0.025	0.625	0.413 0.947	0.0265	0.247	0.064 0.949	0.0417
말초혈관질환	0.97	0.49 1.918	0.9294	1.389	0.938 2.057	0.1008	2.303	0.601 8.818	0.2234
간질환	0.775	0.44 1.365	0.3778	0.832	0.598 1.156	0.2729	1.966	0.551 7.011	0.2975
위식도역류질환	0.99	0.486 2.015	0.9772	1.014	0.667 1.542	0.9467	0.698	0.175 2.782	0.61
폐결핵	0.661	0.192 2.271	0.5111	0.821	0.367 1.837	0.6308	>999.999	<0.001 >999.999	0.94
비결핵항산균폐감염	0.603	0.319 1.142	0.1207	0.649	0.446 0.943	0.0233	0.771	0.188 3.17	0.7185
COPD with FEV1 <80%	0.6	0.311 1.159	0.1285	0.751	0.503 1.121	0.1613	0.551	0.137 2.217	0.4016
폐기종	0.385	0.112 1.317	0.1283	0.492	0.218 1.108	0.0869	>999.999	<0.001 >999.999	0.9522
폐고혈압	>999.999	<0.001 >999.999	0.9979	>999.999	<0.001 >999.999	0.9961	>999.999	<0.001 >999.999	0.9981
폐암	>999.999	<0.001 >999.999	0.9881	>999.999	<0.001 >999.999	0.9856	>999.999	<0.001 >999.999	0.9801
암(폐암 제외)	0.126	0.015 1.098	0.0607	>999.999	<0.001 >999.999	0.9903	>999.999	<0.001 >999.999	0.9944
COVID-19 감염력 없음 vs 있음	1.291	0.696 2.397	0.418	1.288	0.899 1.847	0.1679	1.381	0.372 5.129	0.6293
진단 시 산소요구량 없음 vs 있음									

<표 4-32> 급성악화로 인한 응급실 내원/일반병실 입원/중환자실 입원, Logistic regression analysis(multivariate), 피르페니톤 복용군 (폐이식 포함)

Effect	급성악화 응급실 내원			급성악화 일반병실 입원			급성악화 중환자실 입원			
	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	
Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	1.378	0.413 4.596	0.6014	0.82	0.377 1.786	0.6178	>999.999	<0.001	>999.999	0.9781
성별 여자가 남자보다	1.279	0.642 2.546	0.4846	1.739	0.941 3.213	0.0774	0.307	0.042	2.265	0.247
나이	1.038	1.002 1.075	0.0369	1.029	1.001 1.058	0.0454	1.049	0.942	1.167	0.3851
소득분위 60%미만 vs 60%이상	1.087	0.62 1.908	0.7709	1.373	0.884 2.132	0.1587	0.412	0.043	3.925	0.4404
거주지 서울 or 광역시 vs 경기도 이하	1.212	0.698 2.103	0.495	1.214	0.786 1.877	0.382	0.854	0.137	5.337	0.8661
CCI	1.499	0.652 3.447	0.0685	1.645	0.888 3.046	0.0422	1.353	0.099	18.568	0.8676
1점 이하 vs 2점	0.595	0.273 1.296	0.0342	0.889	0.481 1.642	0.1791	1.242	0.094	16.449	0.9541
허혈성심질환	0.56	0.266 1.175	0.1252	0.719	0.391 1.323	0.2886	>999.999	<0.001	>999.999	0.9689
뇌혈관질환	2.106	0.28 15.852	0.4696	1.445	0.34 6.152	0.6183	>999.999	<0.001	>999.999	0.982
당뇨	1.428	0.74 2.755	0.2882	1.253	0.744 2.11	0.3972	0.338	0.04	2.837	0.3178
고혈압	0.786	0.1 6.184	0.819	1.295	0.169 9.937	0.8039	>999.999	<0.001	>999.999	0.9913
고지혈증	1.913	1.039 3.522	0.0374	1.902	1.171 3.089	0.0094	1.069	0.158	7.21	0.9458
말초혈관질환	0.553	0.275 1.113	0.0968	0.691	0.386 1.239	0.2147	0.555	0.049	6.345	0.6356
간질환	0.909	0.446 1.854	0.794	0.785	0.443 1.393	0.4081	2.124	0.263	17.15	0.4797
동반질환 위식도역류질환	1.039	0.592 1.826	0.8931	0.752	0.478 1.182	0.217	1.652	0.245	11.128	0.6062
폐결핵	1.93	0.671 5.549	0.2223	1.166	0.585 2.326	0.6626	0.16	0.025	1.031	0.0538
비결핵항생균폐감염	0.897	0.117 6.897	0.917	0.388	0.127 1.183	0.096	>999.999	<0.001	>999.999	0.9831
COPD with FEV1 <80%	0.59	0.298 1.168	0.1296	0.727	0.418 1.265	0.2595	0.552	0.05	6.047	0.6265
폐기종	1.807	0.787 4.148	0.1629	0.962	0.558 1.658	0.8888	0.567	0.051	6.251	0.643
폐고혈압	>999.999	<0.001	>999.999	0.9906	0.178	0.033 0.963	>999.999	<0.001	>999.999	0.9919
폐암	>999.999	<0.001	>999.999	0.9962	>999.999	<0.001	>999.999	0.9968	>999.999	0.9951
임(폐암 제외)	>999.999	<0.001	>999.999	0.9897	>999.999	<0.001	>999.999	0.9912	>999.999	0.9877
COVID-19 감염력 없음 vs 있음	>999.999	<0.001	>999.999	0.9884	>999.999	<0.001	>999.999	0.99	>999.999	0.9909
진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	1.036	0.558 1.922	0.9111	0.799	0.493 1.292	0.3595	3.17	0.289	34.72	0.3448

2. 폐이식 환자 제외 특발성폐섬유증 전수자료 분석

1) 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 급성악화

아스피린과 피르페니돈을 함께 분석결과는 아래와 같다. <표 4-33> 전체적인 분석에서 아스피린 복용에 따른 유의한 차이는 없으며 피르페니돈의 경우 급성악화로 인한 응급실 내원이 유의하게 감소하였으나, 일반병실 입원과 중환자실 입원에서는 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

연령이 1세 증가할수록 일반병실 입원이 OR 1.015배로 확인되었다. 동반질환에 대한 분석에서 뇌혈관질환의 과거력이 있는 경우 OR 2.158배로 일반병실 입원은 유의하게 높았다. 말초혈관질환의 과거력이 있을 경우 급성악화로 인한 일반병실 입원이 OR 0.68배로 적었고, FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환 환자의 경우에는 OR 0.68배로 급성악화로 인한 일반병실 입원이 적었다. 폐고혈압이 동반될 경우에도 OR 0.387배로 급성악화로 인한 일반병실 입원이 적었다.

① 피르페니돈 미복용군

폐이식 환자를 제외한 피르페니돈 미복용군의 급성악화 사건에 대한 Logistic regression 분석에서는 소득분위 60% 이상의 경우 OR 3.939배로 급성악화로 인한 중환자실 입원이 많았다. 동반질환 분석에서는 허혈성심질환이 있을 경우 OR 4.237배로 급성악화로 인한 응급실 내원이 많았고, 말초혈관질환이 있을 경우 각각 OR 0.451, OR 0.648배로 급성악화로 인한 응급실 내원과 일반병실 입원이 적었다. FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환 환자의 경우도 OR 0.667로 급성악화로 인한 일반병실 입원이 적었으며, 관찰기간 동안 COVID-19 감염력이 있을 경우 OR 0.104배로 확인되었다. <표 4-34>

② 피르페니돈 복용군

폐이식 환자를 제외한 피르페니돈 복용군에서 시행한 급성악화 사건에 대한 Logistic regression 분석에서는 CCI가 2점인 경우 1점 이하인 경우보다 각각 OR 1.845, OR 1.708배로 급성악화로 인한 응급실 내원과 일반병실 입원이 많았고, 3점 이상일 경우 1점 이하보다 응급실 내원의 위험도가 OR 0.546배로 낮았다. 고지혈증이 있을 경우 각각 OR 1.966, OR 1.964배로 응급실 내원과 일반병실 입원이 높았다. 폐결핵이 있을 경우 급성악화로 인한 중환자실 입원이 낮았으며, 폐고혈압이 있을 경우에도 급성악화로 인한 일반병실 입원이 적었다. <표 4-35>

<표 4-33> 급성악화로 인한 응급실 내원/일반병실 입원/중환자실 입원, Logistic regression analysis(multivariate) (페이지 제외)

Effect	급성악화 응급실 내원				급성악화 일반병실 입원				급성악화 중환자실 입원			
	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value
Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	1.589	0.573 4.409	0.3737	0.924	0.544 1.569	0.769	>999.999	<0.001	>999.999	0.967		
Pirfenidone 미복용 vs 9M 이상복용	0.42	0.272 0.65	<0.0001	0.779	0.58 1.046	0.0967	1.393	0.37	5.236	0.6241		
성별 여자가 남자보다	1.31	0.797 2.154	0.2873	1.41	1.016 1.955	0.0396	0.644	0.2	2.074	0.4611		
나이 60%미만 vs 60%이상	1.002	0.981 1.025	0.8242	1.015	1.002 1.028	0.0194	1.034	0.991	1.078	0.1268		
소득분위 거주지 서울 or 광역시 vs 경기도 이하	1.034	0.673 1.589	0.8784	0.985	0.744 1.305	0.9182	1.928	0.651	5.708	0.2359		
거주지 서울 or 광역시 vs 경기도 이하	1.009	0.575 1.77	0.6925	0.957	0.728 1.26	0.756	0.533	0.165	1.718	0.2919		
CCI 1점 이하 vs 2점	2.157	1.154 4.032	0.0066	1.371	0.943 1.995	0.0525	1.268	0.329	4.886	0.7012		
CCI 1점 이하 vs 3점 이상	1.009	0.575 1.77	0.1391	1	0.685 1.461	0.3378	2.588	0.483	13.864	0.2746		
허혈성심질환	1.4	0.741 2.643	0.2997	1.093	0.749 1.596	0.6431	0.737	0.184	2.946	0.6659		
뇌혈관질환	0.762	0.356 1.632	0.484	2.158	1.045 4.459	0.0377	0.817	0.098	6.797	0.8521		
당뇨	1.283	0.796 2.069	0.3057	1.185	0.868 1.617	0.2859	1.226	0.353	4.262	0.7481		
고혈압	2.897	0.397 21.134	0.2941	0.95	0.458 1.971	0.89	0.413	0.05	3.407	0.4117		
고지혈증	1.268	0.813 1.977	0.2953	1.121	0.84 1.496	0.4383	0.523	0.17	1.608	0.2581		
말초혈관질환	0.509	0.309 0.837	0.0078	0.652	0.461 0.922	0.0156	0.314	0.088	1.124	0.0751		
간질환	0.779	0.454 1.337	0.3648	1.017	0.721 1.434	0.9226	2.187	0.645	7.419	0.2092		
동반질환 위식도역류질환	0.884	0.579 1.351	0.5693	0.817	0.618 1.078	0.1529	1.732	0.553	5.423	0.3453		
폐결핵	1.316	0.707 2.452	0.3865	1.069	0.736 1.554	0.7257	0.448	0.132	1.519	0.6619		
비결핵항산균폐감염	0.597	0.209 1.706	0.3356	0.577	0.301 1.104	0.0964	>999.999	<0.001	>999.999	0.9769		
COPD with FEV1 <80%	0.709	0.429 1.173	0.1806	0.68	0.492 0.941	0.0198	0.741	0.193	2.842	0.6619		
폐기종	0.894	0.524 1.528	0.6832	0.78	0.558 1.089	0.1445	0.433	0.128	1.468	0.1789		
폐고혈압	0.378	0.114 1.255	0.1121	0.387	0.181 0.827	0.0143	>999.999	<0.001	>999.999	0.9834		
폐암	>999.999	<0.001 >999.999	0.9958	>999.999	<0.001 >999.999	0.9941	>999.999	<0.001	>999.999	0.9976		
암(폐암 제외)	>999.999	<0.001 >999.999	0.9866	>999.999	<0.001 >999.999	0.981	>999.999	<0.001	>999.999	0.9908		
COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.615	0.08 4.762	0.6419	>999.999	<0.001 >999.999	0.9844	>999.999	<0.001	>999.999	0.9935		
진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	1.12	0.703 1.784	0.6342	1.123	0.828 1.523	0.4559	2.463	0.674	9.004	0.1729		

<표 4-34> 급성악화로 인한 응급실 내원/일반병실 입원/중환자실 입원, Logistic regression analysis(multivariate), 피르페니돈 미복용군 (페이식 제외)

Effect	급성악화 응급실 내원			급성악화 일반병실 입원			급성악화 중환자실 입원			
	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	
Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	0.903	0.271 3.013	0.8682	0.862	0.453 1.639	0.6506	>999.999	<0.001	>999.999	0.9649
성별										
여자 vs 남자보다	1.413	0.714 2.798	0.321	1.338	0.912 1.963	0.1370	0.696	0.185	2.625	0.5926
나이	0.988	0.96 1.016	0.3944	1.014	1 1.029	0.0565	1.04	0.997	1.084	0.0674
소득분위										
60%미만 vs 60%이상	0.951	0.516 1.751	0.8711	0.85	0.596 1.212	0.3703	3.939	1.012	15.336	0.048
거주지										
서울 or 광역시 vs 경기도 이하	0.718	0.389 1.327	0.2904	0.86	0.61 1.212	0.3771	0.526	0.136	2.033	0.3512
CCI										
1점 이하 vs 2점	2.595	1.133 5.941	0.1134	1.255	0.796 1.976	0.9719	1.017	0.25	4.136	0.2239
1점 이하 vs 3점 이상	2.01	0.901 4.483	0.5503	1.112	0.692 1.788	0.3885	6.497	0.595	71.004	0.1027
위험성심질환	4.237	1.273 14.097	0.0186	1.246	0.78 1.989	0.3569	0.491	0.112	2.154	0.3457
뇌혈관질환	0.505	0.214 1.195	0.1199	1.938	0.886 4.239	0.0976	0.561	0.062	5.082	0.6075
당뇨	1.237	0.637 2.403	0.5296	1.249	0.852 1.83	0.2550	1.735	0.401	7.505	0.4612
고혈압	>999.999	<0.001	>999.999	0.9606	0.9 0.411	0.7926	0.301	0.034	2.675	0.2811
고지혈증	0.885	0.477 1.642	0.698	0.862	0.605 1.228	0.4096	0.55	0.152	1.992	0.363
말초혈관질환	0.451	0.222 0.918	0.0282	0.648	0.42 0.999	0.0492	0.263	0.062	1.122	0.0712
간질환	0.943	0.465 1.914	0.8712	1.325	0.882 1.991	0.1748	2.308	0.587	9.082	0.2314
위식도역류질환	0.769	0.423 1.396	0.3873	0.829	0.588 1.169	0.2843	2.284	0.571	9.142	0.243
폐결핵	0.946	0.448 2 0.8844	1.035	0.668	1.605	0.8777	1.113	0.224	5.545	0.8957
비결핵항산균폐감염	0.585	0.168 2.038	0.4001	0.724	0.322 1.625	0.4330	>999.999	<0.001	>999.999	0.9735
COPD with FEV1 <80%	0.726	0.368 1.433	0.3559	0.667	0.451 0.987	0.0426	0.516	0.12	2.217	0.3739
폐기종	0.568	0.285 1.13	0.1068	0.751	0.494 1.142	0.1804	0.47	0.113	1.946	0.2975
폐고혈압	0.292	0.084 1.019	0.0535	0.441	0.184 1.054	0.0655	>999.999	<0.001	>999.999	0.9799
폐암	>999.999	<0.001	>999.999	>999.999	<0.001	>999.999	>999.999	<0.001	>999.999	0.9978
임(폐암 제외)	>999.999	<0.001	>999.999	>999.999	<0.001	>999.999	>999.999	<0.001	>999.999	0.9909
COVID-19 감염력 없음 vs 있음	0.104	0.011 0.976	0.0476	>999.999	<0.001	>999.999	0.9911	>999.999	<0.001	>999.999
진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	1.233	0.641 2.372	0.531	1.279	0.877 1.864	0.2017	1.857	0.456	7.556	0.3874

<표 4-35> 급성악화로 인한 응급실 내원/일반병실 입원/중환자실 입원, Logistic regression analysis(multivariate), 피르페니돈 복용군 (페이지 제외)

Effect	급성악화 응급실 내원			급성악화 일반병실 입원			급성악화 중환자실 입원			
	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	Odd ratio	95% Confidence Limits	p-value	
Aspirin 미복용 vs 6M 이상복용	3.589	0.479 26.864	0.2135	1.151	0.442 2.999	0.7739	>999.999	<0.001	>999.999	0.9788
성별										
여자가 남자보다	1.197	0.576 2.487	0.63	1.578	0.829 3.005	0.1646	0.36	0.01	12.395	0.5717
나이	1.026	0.987 1.066	0.1925	1.021	0.991 1.052	0.168	0.869	0.655	1.154	0.332
소득분위										
60%미만 vs 60%이상	1.027	0.556 1.899	0.9318	1.206	0.751 1.936	0.438	<0.001	<0.001	>999.999	0.9288
거주지										
서울 or 광역시 vs 경기도 이하	0.572	0.261 1.254	0.505	1.158	0.727 1.844	0.5377	0.683	0.028	16.635	0.4034
CCI										
1점 이하 vs 2점	1.845	0.705 4.83	0.0314	1.708	0.872 3.344	0.0348	>999.999	<0.001	>999.999	0.9461
1점 이하 vs 3점 이상	0.546	0.237 1.26	0.0136	0.839	0.439 1.601	0.1184	0.683	0.028	16.635	0.9434
하혈상심질환	0.572	0.261 1.254	0.1634	0.802	0.418 1.537	0.506	>999.999	<0.001	>999.999	0.9506
뇌혈관질환	1.954	0.257 14.841	0.5175	2.885	0.387 21.51	0.3013	>999.999	<0.001	>999.999	0.9736
당뇨	1.33	0.664 2.663	0.4208	1.05	0.61 1.807	0.8607	0.499	0.016	15.472	0.6913
고혈압	0.674	0.083 5.452	0.7116	1.182	0.153 9.14	0.8726	110.01	<0.001	>999.999	0.9949
고지혈증	1.966	1.025 3.77	0.042	1.964	1.177 3.277	0.0098	0.113	0.004	3.039	0.1944
말초혈관질환	0.508	0.248 1.044	0.0653	0.648	0.358 1.174	0.1525	0.148	0.003	6.732	0.3267
간질환	0.638	0.274 1.481	0.2954	0.578	0.296 1.126	0.1073	7.744	0.207	289.212	0.2678
위식도역류질환	0.99	0.537 1.826	0.9744	0.764	0.472 1.239	0.2752	0.264	0.016	4.41	0.3537
동반질환										
폐결핵	2.318	0.691 7.771	0.1733	1.197	0.578 2.481	0.628	0.011	<0.001	0.765	0.0371
비결핵항산균폐감염	0.755	0.097 5.882	0.7887	0.336	0.109 1.036	0.0576	>999.999	<0.001	>999.999	0.9782
COPD with FEV1 <80%	0.647	0.31 1.353	0.2474	0.663	0.371 1.182	0.1638	>999.999	<0.001	>999.999	0.9587
폐기종	1.757	0.712 4.332	0.2212	0.861	0.488 1.519	0.605	0.512	0.013	19.548	0.7184
폐고혈압	>999.999	<0.001	>999.999	0.9914	0.162	0.029 0.905	0.644	<0.001	>999.999	0.9997
폐암	>999.999	<0.001	>999.999	0.9966	>999.999	0.9953	279.75	<0.001	>999.999	0.995
암(폐암 제외)	>999.999	<0.001	>999.999	0.9901	>999.999	0.9867	>999.999	<0.001	>999.999	0.9848
COVID-19 감염력 없음 vs 있음	>999.999	<0.001	>999.999	>999.999	<0.001	>999.999	>999.999	<0.001	>999.999	0.9908
진단 시 산소요구량 없음 vs 있음	0.909	0.469 1.763	0.7775	0.852	0.507 1.433	0.5469	>999.999	<0.001	>999.999	0.9377

제5장

결론 및 정책제언

제1절 연구결과 고찰	103
.....	
제2절 정책적 제언	109

제5장

결론 및 정책제언

제1절 연구결과 고찰

1. 연구결과 요약

본 연구를 통해 2019년까지 지속적으로 특발성폐섬유증의 유병률이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 특히 70세 이상의 고령 환자 비율이 높고 고령에서의 유병률 증가추세가 상대적으로 가파르게 상승하는 것이 관찰되었다.

2020년 특발성폐섬유증의 유병률이 전 연령에 걸쳐 갑작스러운 감소를 보인 것이 확인되었는데, 이는 2020년 1월 국내 COVID-19 첫 확진자를 시작으로 COVID-19 대유행으로 인한 의료이용률 감소(검진으로 진단되는 비율 감소)와 관련이 있을 수 있어 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

2010년부터 2020년까지 국내 특발성폐섬유증 유병자 분포 분석 시 남성이 여성보다 1.90~2.78배까지 더 많이 발생하는 것으로 확인되었다. 특발성폐섬유증 환자에서의 사망률은 2012년, 2018년 IPF-cause death에서 여성이 근소한 차이로(해당연도에 여성이 성별별 유병인구수 대비 사망률이 0.1% 이내로 높았다.) 높았던 것을 제외하고는 2010년부터 2020년까지 all-cause death 와 IPF-cause death 모두 남성에서 높아 특발성폐섬유증의 예후가 남성에서 더 나쁜 경향성이 확인되었다. 다만, 해당 해석에 있어 IPF-cause mortality 는 분석을 위해 조작적으로 정의되었다는 점을 감안해야 한다.

본 연구는 대상자로 선정된 6,592명의 특발성폐섬유증 환자를 대상으로 아스피린이 이들의 사망과 급성악화에 미치는 영향에 대해 확인해보았다. 약제 복용에 따른 사망을 살펴본 결과, 아스피린의 복용이 특발성폐섬유증 환자의 총 사망(All-cause mortality) 및 특발성폐섬유증으로 인한 사망(IPF-cause mortality)에 긍정적인 영향을 주는 결과를 확인할 수 있었다. 그러나 아스피린이 특발성폐섬유증의 급성악화로 인한 의료이용에

미치는 유의한 영향은 확인되지 않았다.

2. 논의사항 및 연구의 제한점

본 연구는 후향적 코호트 연구의 분석기법을 국민건강보험 전수 자료에 접목하여 결론을 도출하였다. 청구 자료를 이용한 연구로서 결과 해석에 있어서 그 제한점을 이해하고 신중한 접근이 필요하다.

1) 사망 분석

해당 연구에서 아스피린의 복용이 특발성폐섬유증 환자의 all-cause mortality와 일부 IPF-cause mortality에 긍정적인 영향을 미치는 결과가 확인되었다. 하지만 해당분석은 아래와 같은 제한점을 고려하여 해석해야 한다.

첫째, 환자군에 따라 특발성폐섬유증의 중증도나 기저질환의 차이, 상호작용이 가능한 다른 약제의 복용력이 다를 수 있다. 일부 환자군의 기본정보 분석에서 진단 당시 산소요구량이 있던 환자의 비율이 각각 약 40%, 약 33% 정도로 아스피린 복용군에서 더 낮았고, 일부 항 섬유화 효과에 대한 연구가 이뤄지고 있는 ezetimibe나 statin의 복용 비율도 아스피린 복용군에서 더 높았다.(이는 아스피린을 복용하게 되는 기저질환 시 함께 복용하는 약제로 인한 것으로 추측해볼 수 있다.) 반면 아스피린 복용군에서 허혈성심질환, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 말초혈관질환 의 동반 비율이 높았고, 일부 아스피린 복용군에서는 mortality 예측인자 중 하나인 CCI score 비교 시 3점 이상의 환자 비율이 약 37%, 약 49%로 아스피린 복용군에서 더 많았다.

둘째, 아스피린이 동반질환에 대한 위험도를 낮추는 등의 다른 기전으로 특발성폐섬유증 환자의 사망률을 개선하는 것일 가능성이 있다. 아스피린은 특정 환자군에서 심뇌혈관계 질환을 발생과 악화를 예방할 수 있고³⁴, 최근에는 COVID-19 환자들의 예후개선에도 관련이 있을 수 있다는 연구결과도 발표되었다³⁵.

셋째, 특발성폐섬유증을 주 진단명 혹은 제1 부진단명으로 입원한 의료이용 이력과 건강보험 자격상실날짜를 조합하여 정의한 특발성폐섬유증으로 인한 사망(IPF-cause mortality)가 조작적 정의이기 때문에 실제와 일부 차이가 있을 수 있다.

위의 제한점을 일부 극복해 보고자 1:5 성향점수매칭(P propensity score matching,

PSM)을 활용한 추가 분석을 시행하였고, 일부 결과를 부록에 첨부하였다. 이 분석에서는 나이, 성별, CCI, 일부 동반질환(허혈성심질환, 뇌혈관 질환)을 매칭하였다. 성향점수매칭 분석에서 폐이식을 받은 환자를 포함하여 all-cause death, IPF-cause death에 대해 피르페니돈 미복용군과 복용군으로 나누어 Kaplan-Meier 생존분석을 시행하였고 결과는 전수분석과 일치하였다. 피르페니돈 미복용군과 복용군 모두에서 아스피린 복용군의 all-cause mortality가 낮았고, 피르페니돈 미복용군에서 아스피린 복용군의 IPF-cause mortality가 낮았다. 피르페니돈 복용군에서 아스피린 복용군은 IPF-cause mortality가 낮은 경향성은 확인되었으나, 통계적으로 유의한 결과는 확인되지 않았다.

현재 국가건강검진 데이터와 통계청 사인 데이터를 추가로 신청해둔 상태로, 자료 확보 후 BMI와 흡연력 등에 대한 추가정보와 환자의 사인정보를 활용하여 좀 더 정확한 생존분석을 진행할 계획이다. 또한 아스피린이 다른 동반질환에 대한 위험도를 낮춤으로써 특발성폐섬유증 환자의 사망률을 개선하는 것인지에 대한 분석을 위해 아스피린 복용여부에 따른 몇 가지 동반질환의 발병을 추적해보고자 한다.(특발성 폐섬유증 환자의 주된 사인은 특발성폐섬유증의 악화, 심혈관질환, 폐암으로 알려져 있다.)³⁶

2) 급성악화 분석

아스피린의 복용이 특발성폐섬유증 환자의 급성악화에 미치는 영향에 대한 분석에서 유의하게 밝혀진 아스피린의 효과는 없었다. 피르페니돈의 경우 폐이식 수혜자 포함 전체 환자군의 분석(N=6,592)에서 OR 0.748배로 급성악화로 인한 일반병실 입원을 줄였으며, 폐이식 수혜자를 제외한 환자군의 분석(N=6,454)에서는 OR 0.42 배로 급성악화로 인한 응급실 내원을 줄이는 결과를 보였다.

일부분석에서 예측과는 반대되는 결과를 보이는 값들이 있었다. 그 예로 FEV1 예측치 80% 미만의 만성폐쇄성폐질환 환자의 경우 예상대로 사망 분석에서는 HR가 1을 넘으며 예후에 나쁜 영향을 끼치는 것으로 확인되었으나, 급성악화 분석 시 OR가 1 미만으로 예후에 긍정적인 영향을 끼치는 것으로 확인되었다. 이처럼 급성악화 분석의 해석에 있어 아래와 같은 제한점을 고려하여 해석해야 한다.

첫째, 급성악화의 발생은 사망사건과 같은 절대적이고 일관된 기준을 적용할 수 없다. 본 연구에서는 임상경험을 바탕으로 특발성폐섬유증 환자의 급성악화를 조작적으로 정의하여 환자를 분류하였다. 이로 인해 실제 환자의 급성악화를 정확히 반영하기는 어려웠을 것으로 추정된다.

둘째, 특발성폐섬유증은 연명의료 거부가 가능한 질환이기에 급성악화의 중증도를 반영하는 것에는 한계가 있다. 폐기능이 감소한 특발성폐섬유증 말기환자의 경우 2017년 8월부터 시행되고 있는 ‘호스피스·완화의료 및 임종과정에 있는 환자의 연명의료 결정에 관한 법률’에 따라 연명의료의 거부가 가능하다.³⁷ 이는 급성악화의 중증도를 반영하고자 했던 실험설계의 제한점으로 작용한다.

셋째, 분석에서 급성악화로 인한 사망을 반영하지 못한다. 중증도가 매우 높아 중환자실에 들어가지 못하고 응급실 혹은 일반병실에서 사망할 경우에도 사망 사건에 대한 정보를 반영하지 못한다.

이런 한계점들로 인해 특발성폐섬유증의 급성악화 자체에 대한 해석은 신뢰도가 낮다고 사료된다. 추후 조작적 정의 없이 환자의 급성악화를 직접 확인할 수 있는 코호트 자료를 활용한 연구가 필요하다.

다만, 본 연구가 특발성폐섬유증을 주 진단명 혹은 제 1 부진단명으로 하는 모든 청구 자료를 이용하였다는 점에서 특발성폐섬유증 관련 의료이용에 아스피린의 복용이 미치는 영향 정도로 해석해 볼 수 있겠다.

3) COVID-19 관련 분석

2021년 발표된 한 연구는 특발성폐섬유증 환자 중 COVID-19 확진력이 있는 251명의 코호트 환자군을 대상으로 성향점수매칭(P propensity score matching, PSM)을 시행하여 특발성폐섬유증 진단력이 없는 COVID-19 환자와 예후를 비교하였으며, 특발성폐섬유증이 COVID-19 감염 시 나쁜예후 인자로 작용한다는 결과를 발표하였고³⁸, COVID-19 감염 이후 특발성폐섬유증의 급성악화가 발생할 수 있으며 치명적인 호흡부전으로 이어질 수 있음을 시사하는 케이스들도 보고되었다³⁹.

이런 선행연구를 바탕으로 본 연구에서는 사망 분석과 급성악화 분석에서 COVID-19의 감염이 특발성폐섬유증의 급성악화에 미치는 영향력을 함께 확인해보았다. 각 분석에서 COVID-19 진단력 관련하여, 통계적 수치상 의미 있는 값으로 나온 결과는 아래와 같이 세 가지가 있다.

- 폐이식 환자를 포함한 특발성폐섬유증 환자의 all-cause mortality
COX proportional HR(multivariate)
피르페니돈 미복용군/복용군 구분 없이 시행한 경우, <표 4-15>
: COVID-19 진단력이 있을 경우 HR 6,169배

- 폐이식 환자를 제외한 특발성폐섬유증 환자의 all-cause mortality
COX proportional HR(multivariate)
피르페니돈 미복용군에서 시행한 경우, <표 4-24>
: COVID-19 진단력이 있을 경우 HR 0,318배

- 폐이식 환자를 제외한 특발성폐섬유증 환자의 급성악화 분석
Logistic regression analysis(multivariate)
피르페니돈 미복용군에서 시행한 경우, <표 4-34>
: COVID-19 진단력이 있을 경우 응급실 내원 OR 0,104배

각 분석에서 상이한 결과가 나온 것에 대한 원인을 파악하고자 대상군 내의 COVID-19 감염환자의 분포를 확인해보았고 아래와 같은 제한점이 발견되었다.

첫째, 본 연구는 아스피린이 특발성폐섬유증에 미치는 영향에 대해 분석하고자 계획되었기에 충분한 대상자가 확보되지 않았다. COVID-19는 2019년 12월 처음 발생하였으며, 우리나라의 첫 확진자는 2020년 1월 20일 확인되었고 관찰기간인 2020년 12월 31일까지 총 60,740명이 확진을 받았다. 관찰 대상자가 된 특발성폐섬유증 환자 6,592명 중 26명(약 0.004%)만이 COVID-19 확진 판정을 받아 전체 환자군의 특성을 반영하기에는 무리가 있어 보인다.

둘째, COVID-19는 지속적인 변이 바이러스들이 발생하며 이에 따라 질병의 중증도 및 예후가 달라진다.

따라서 특발성폐섬유증 환자의 예후에 COVID-19 감염이 미치는 영향에 대해서는 추가연구가 필요하다.

3. 연구의 강점

이 연구에서는 전 국민 건강보험 청구 자료를 기반으로 만들어진 표본 코호트를 활용하였다. 특발성폐섬유증은 희귀질환으로 single center 연구에서는 분석에 필요한 환자군을 모집하는 데에 한계가 있다. 본 연구는 산정특례라는 제도를 활용하여 환자군 선택의 정확도를 높인 상태에서 전 국민을 대상으로 환자수를 확보할 수 있었다. 또한 전 국민의 의료보험 청구 자료를 바탕으로 한 연구로서 대상군의 중간탈락의 개념이 없다. 사망 분석도 건강보험 자격상실날짜를 확인하여 사망사건의 발생을 정확히 파악할 수 있었다.

해당 연구를 통해 발병률 분석 위주로 진행되던 국민건강보험 청구자료 연구에서 나아가, 아스피린이라는 약물의 신약재창출(drug repositioning) 가능성을 확인해 볼 수 있었다.

4. 결론

아스피린의 복용이 특발성폐섬유증 환자의 총 사망(all-cause mortality) 및 특발성폐섬유증으로 인한 사망(IPF-cause mortality)에 긍정적인 영향을 주는 결과를 확인할 수 있었다. 그러나 아스피린이 특발성폐섬유증의 급성악화에 미치는 유의한 영향은 확인되지 않았다.

국민건강보험 전수 자료를 활용하여 희귀질환인 특발성폐섬유증에 대해 다수의 환자군 확보할 수 있었다는 큰 장점이 있으나, 청구 자료를 기반으로 한 분석으로 결과 해석에 있어서 그 제한점을 이해하고 신중한 접근이 필요하다.

상기 연구결과를 바탕으로 추후 환자군의 통제 수준이 높은 IPF registry 자료를 활용한 multi-center 코호트 연구(cohort study)나, 무작위대조시험(randomized controlled trial, RCT)을 통한 추가 연구가 필요하다.

제2절 정책적 제언

국민건강보험공단 전수 자료를 이용한 분석에서 특발성폐섬유증은 2010년부터 10년간 총인구수 대비 유병자수 비율이 0.006%에서 2019년 0.023%로 확인되며, 매년 꾸준히 증가하는 경향이 확인되었다. 질병의 예후가 나쁜 특발성폐섬유증이 가지는 사회경제적 비용은 꾸준히 증가할 것으로 예상되어 이 질환에 대한 지속적인 관심이 필요하다.

완치가 가능한 치료약이 없어 임상경과 악화 시 폐이식을 고려해야 하는 특발성폐섬유증은 진단 당시의 평균 연령이 65세로, 진단 당시부터 폐이식 대상자에 해당되지 못하는 경우도 많아 약물치료의 중요성이 강조된다. 현재 특발성폐섬유증의 진행을 늦추어 주는 유일한 급여약제인 피르페니돈은 산정특례가 확대되며 환자가 부담하는 약값이 월 약 130만원에서 약 10만원 수준으로 낮아졌지만 고비용의 약제이며, 소화기계 부작용으로 인해 고령에서 치료용량까지의 증량이 제한적인 경우가 흔해 접근성이 좋고 안정성이 확보된 새로운 약제를 발굴하기 위한 국가적 지원이 지속적으로 필요하다.

일반적으로 새로운 약제(De novo)를 발굴하기까지는 평균 10~17년의 시간이 소요되며, 약물재창출(drug repositioning)을 활용한 약제의 발굴은 평균적으로 3~12년 정도 시간이 소요 된다⁴⁰. 해당 연구는 특발성폐섬유증이라는 희귀질환에 대해 빅 데이터를 활용한 약물재창출 연구의 가능성을 보여주었다. 본 연구의 설계를 응용하여 한계점을 극복한다면 추후 다른 질환의 치료약제 발굴이나, 약제의 기전을 규명을 기초 연구에서 연구 설계 전 조사 자료 확보의 수단으로도 활용해 볼 수 있다.

참고문헌

참고문헌

1. 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.
2. Park SW, Baek AR, Lee HL, Jeong SW, Yang SH, Kim YH, et al. Korean Interstitial Lung Diseases Study Group. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 1. Introduction. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2019 Oct;82(4):269-276.
3. 학술위원회. 2008년도 특별성 간질성 폐렴(IIP) 전국실태조사보고. 2009; 66(2), 141-151.
4. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018;378:1811-1823.
5. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810-6.
6. Bbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61: 980-5.
7. Song MJ, Kim SY, Park MS, Kang MJ, Lee SH, Park SC. A nationwide population-based study of incidence and mortality of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep*. 2021 Jan 28;11(1):2596.
8. 행정안전부(주민등록인구현황), 「고령인구비율」
9. Vivien Somogyi, Nazia Chaudhuri, Sebastiano Emanuele Torrisi, et al. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190021. *Eur Respir Rev*. 2019 Sep 25;28(153):195021.
10. Choi, W.I., Pharmacological treatment of pulmonary fibrosis. *J Korean Med Assoc*, 2020. 63(1): p. 47-55.
11. Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-51.

12. Iman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-51.
13. Xu YD, Hua J, Mui A, et al. Release of biologically active TGF-beta1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L527-39.
14. Umgartner, K.B., et al., Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 155(1): p. 242-8.
15. Molyneaux, P.L. and T.M. Maher, The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*, 2013. 22(129): p. 376-81.
16. Raghu, G., et al., High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2006. 27(1): p. 136-42.
17. An, M.K., et al., Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2008. 31(6): p. 1183-8.
18. Raghu G, et al, American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.
19. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 15;183(4):431-40. doi: 10.1164/rccm.201006-0894CI. Epub 2010 Oct 8.
20. Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE, Jr., et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):636-43.
21. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(6):788-824.
22. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *The European respiratory journal*. 2011;37(2):356-63

23. Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-51.
24. Basset F, Ferrans VJ, Soler P, et al. Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986;122:443-61.
25. Renzoni E, Srihari V and Sestini P. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: review of recent findings. *F1000Prime Reports* 2014;6:69-78.
26. Martin, TR. Overview of cytokine networks in lung injury. In: Pratter MR, Nelson S, editors. *American Thoracic Society Continuing Education Monograph Series. Cytokines and Pulmonary Infection*. 1997. P.19-28.
27. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF β activation. *J Cell Sci* 2003;116:217-24.
28. Wolters PJ, Collard HR and Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014;9:157-79.
29. Jones AW. Early drug discovery and the rise of pharmaceutical chemistry. *Drug Test Anal*. 2011 Jun;3(6):337-44.
30. Gil-Villa AM, Alvarez AM, Velásquez-Berrío M, Rojas-López M, Cadavid J AP. Role of aspirin-triggered lipoxin A4, aspirin, and salicylic acid in the modulation of the oxidative and inflammatory responses induced by plasma from women with pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2020 Feb;83(2):e13207.
31. Kim, H., Park, S.-H., Han, S. Y., Lee, Y.-S., Cho, J., & Kim, J.-M. (2020). LXA4-FPR2 signaling regulates radiation-induced pulmonary fibrosis via crosstalk with TGF- β /Smad signaling. *Cell Death & Disease*, 11(8).
32. Roach KM, Feghali-Bostwick CA, Amrani Y, Bradding P. Lipoxin A4 Attenuates Constitutive and TGF- β 1-Dependent Profibrotic Activity in Human Lung Myofibroblasts. *J Immunol*. 2015 Sep 15;195(6):2852-60. doi: 10.4049/jimmunol.1500936. Epub 2015 Aug 14.
33. Ryerson, C. J., Cottin, V., Brown, K. K., & Collard, H. R. (2015). Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *European Respiratory Journal*, 46(2), 512-520.

34. Peters AT, Mutharasan RK. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2020;323(7):676.
35. Chow JH, Rahnavard A, Gomberg-Maitland M, Chatterjee R, Patodi P, Yamane DP, Levine AR, Davison D, Hawkins K, Jackson AM, Quintana MT, Lankford AS, Keneally RJ, Al-Mashat M, Fisher D, Williams J, Berger JS, Mazzeffi MA, Crandall KA; N3C Consortium and ANCHOR Investigators. Association of Early Aspirin Use With In-Hospital Mortality in Patients With Moderate COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e223890.
36. Kärkkäinen, M., Nurmi, H., Kettunen, HP, et al. Underlying and immediate causes of death in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 18, 69 (2018).
37. Kim, D.K., Hospice-Palliative Care and Law. *Korean J Med*, 2017. 92(6): p. 489-493.
38. Naqvi SF, Lakhani DA, Sohail AH, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis have poor clinical outcomes with COVID-19 disease: a propensity matched multicentre research network analysis. *BMJ Open Respiratory Research* 2021;8:e000969.
39. Goto Y, Sakamoto K, Fukihara J, Suzuki A, Omote N, Ando A, Shindo Y, Hashimoto N. COVID-19-Triggered Acute Exacerbation of IPF, an Underdiagnosed Clinical Entity With Two-Peaked Respiratory Failure: A Case Report and Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 3;9:815924.
40. Ko, Y., Computational Drug Repositioning: Current Progress and Challenges. *Applied Sciences*, 2020. 10(15).

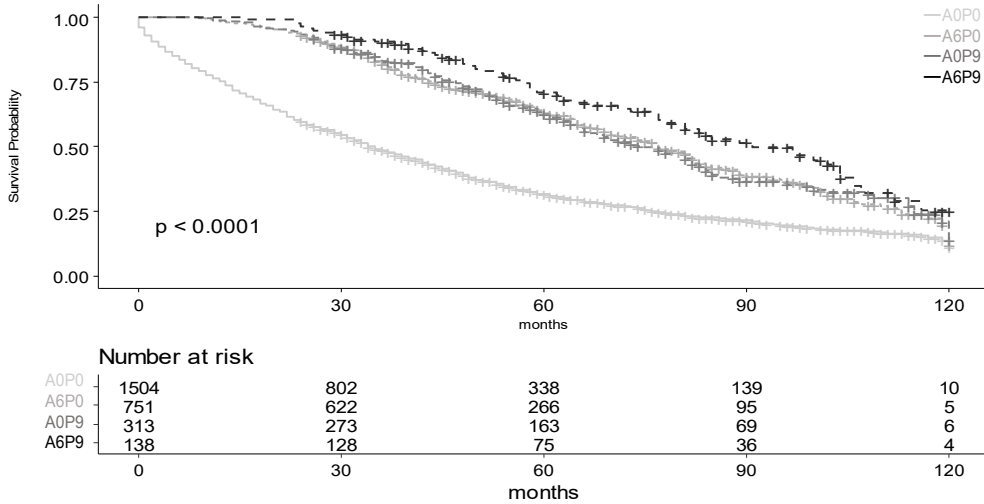
부 록



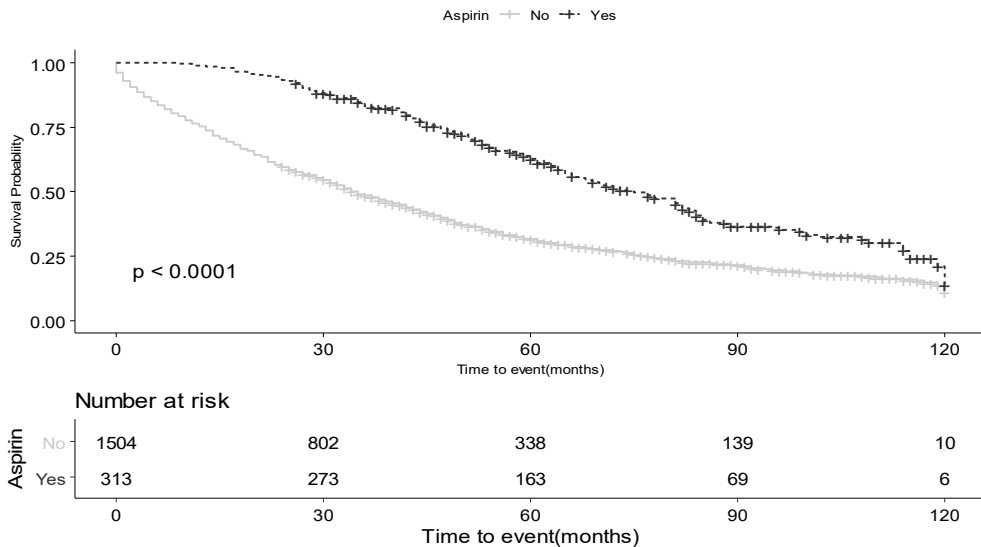
부록

[성향점수매칭(Propensity score matching)을 통한 1:5 분석]

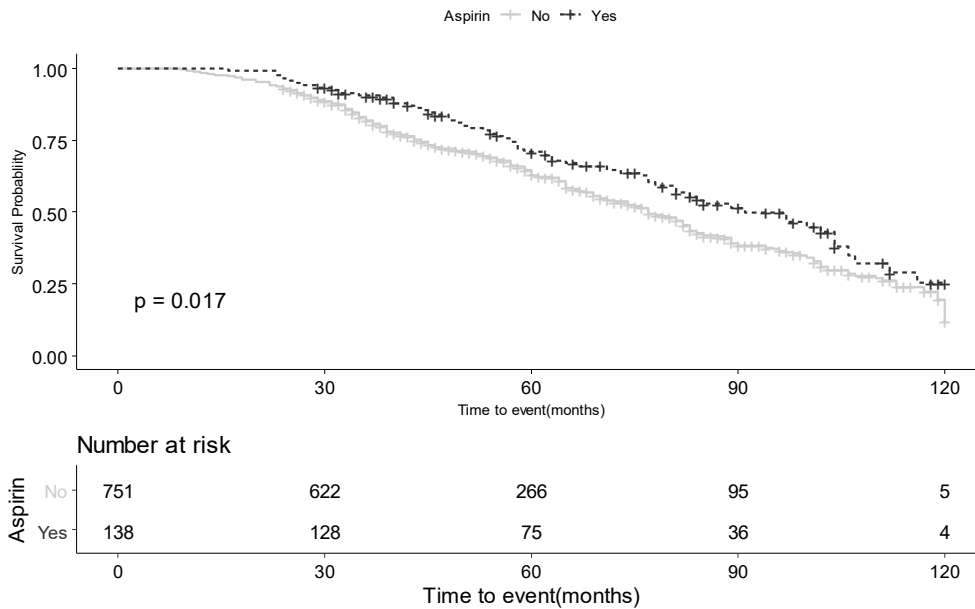
나이, 성별, CCI, 일부 동반질환(허혈성심질환, 뇌혈관 질환)을 매칭



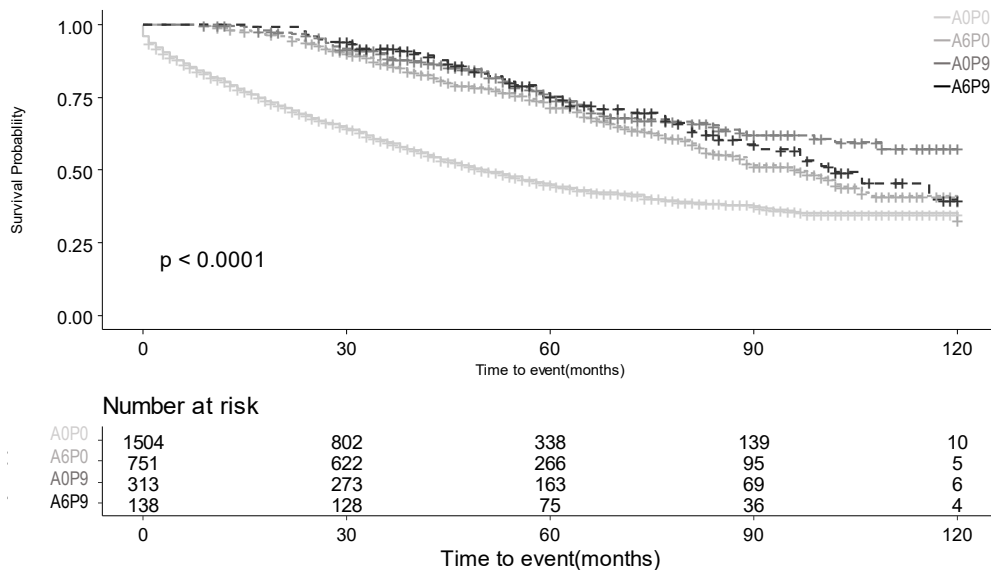
부록그림 1. 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death (폐이식 포함, matching 군)



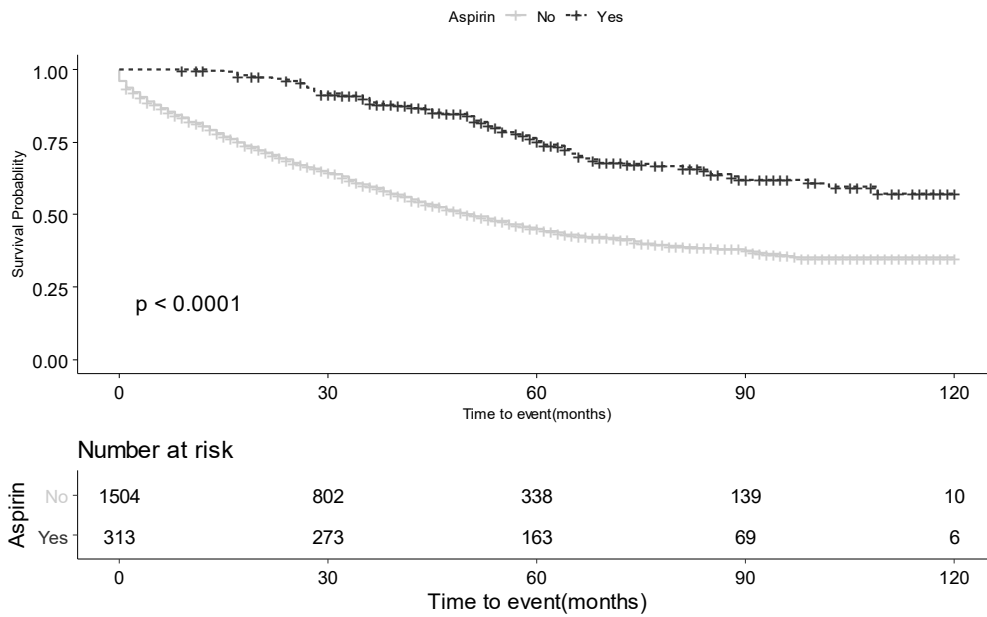
부록그림 2. 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death, 피르페니돈 미복용군 (폐이식 포함, matching 군)



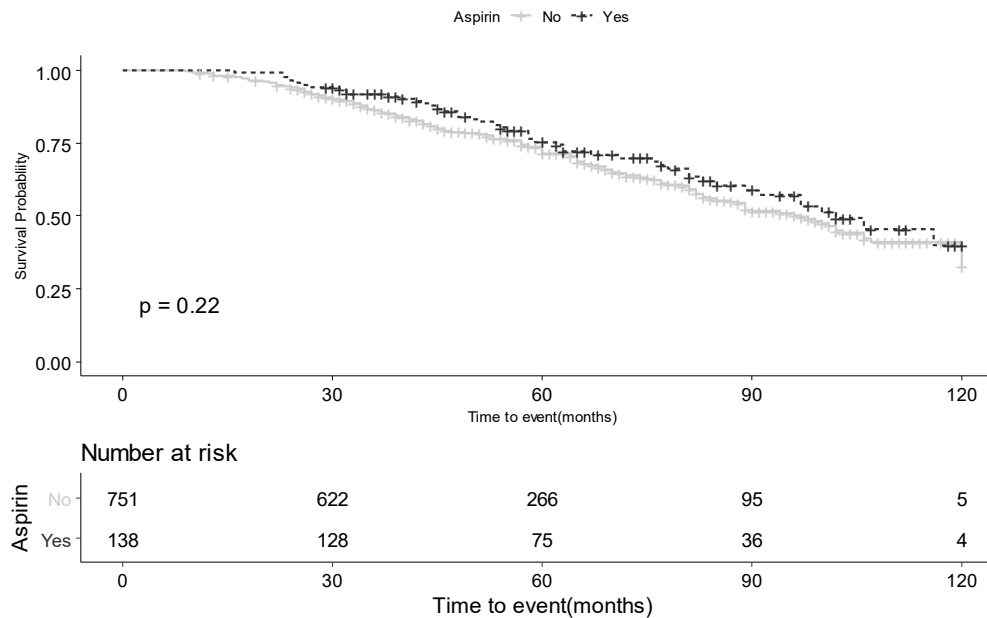
부록그림 3. 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), all-cause death, 피르페니돈 복용군 (폐이식 포함, matching 군)



부록그림 4. 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death (폐이식 포함, matching 군)



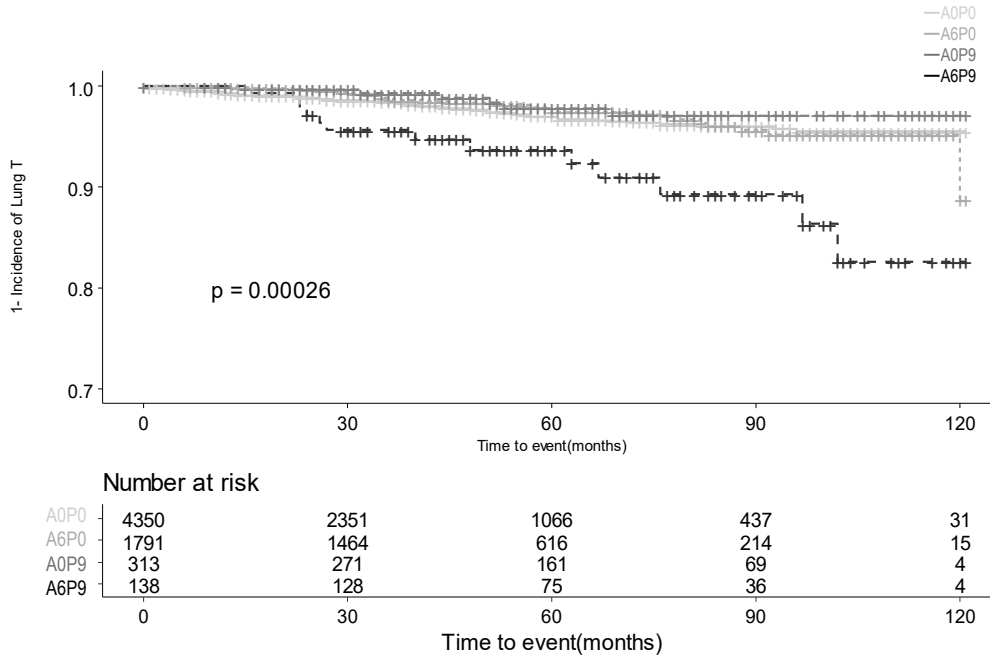
부록그림 5. 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death, 피르페니돈 미복용군 (폐이식 포함, matching 군)



부록그림 6. 아스피린 복용에 따른 Kaplan-Meier 생존곡선(log-rank test), IPF-cause death, 피르페니돈 복용군 (폐이식 포함, matching 군)

[아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 폐이식률]

폐이식은 질환의 중증도도 관계가 있으나, 이식의 적응증이 되는 경우가 정해져 있기 때문에 해석 시 이를 유의해야 한다. (연령, 기저질환, 이식 장기의 공급 등 여러 인자가 영향을 미침)



부록그림 7. 아스피린과 피르페니돈 복용에 따른 폐이식, Kaplan-Meier curve(log-rank test)

연구보고서 NHIMC-2021-PR-024

Aspirin 복용 유무에 따른 특발성폐섬유증 환자의 예후분석

발행일	2022년 8월 31일
발행인	김성우
편집인	이천균
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6986, 6985
팩스	031) 900-6999
인쇄처	지성프린팅 (02-2278-2490)

(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(백석1동 1232번지)
대표전화 1577-0013 / 팩스 031-900-0049
www.nhimc.or.kr

Aspirin 복용 유무에 따른 특발성폐섬유증 환자의 예후분석