

연구보고서

NHIMC-2023-PR-009

특발성폐섬유증의 예후인자 분석

박선철 · 강민진

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

연구보고서

NHIMC-2023-PR-009

특발성폐섬유증의 예후인자 분석

박선철 · 강민진

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilisan Hospital

[저 자]

책임 연구자: 국민건강보험 일산병원 호흡기내과 박선철
공동 연구원: 국민건강보험 일산병원 연구분석부 강민진

연구관리번호	공단 자료관리번호	IRB 번호
NHIMC-2023-PR-009	NHIS-2023-1-198	NHIMC-2023-01-013

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

국민건강보험 일산병원은 건강보험 모델병원과 공공의료 중심병원을 목적으로 보험자 직영병원으로서 다양한 변화를 시도하며 공공의료서비스를 선도해왔다. 국내 유일의 보험자 직영병원으로 요양급여기준에 맞춘 적정 진료를 위한 자료 분석 및 각종 정책 사업을 적극적으로 수행하며 국민의료비절감과 건강보험제도 발전에 앞장서고 있다. 특히 국민건강보험공단의 빅데이터를 이용한 의학 연구들을 통해 학문적 성과와 새로운 의학적 근거들을 제시해왔다.

특발성폐섬유증은 특발성간질성폐렴 중에서 가장 흔하면서도 중증도가 높은 질환이다. 희귀난치성질환으로 국내를 포함한 전세계적으로 발생률이 증가하고 있으며 고령화 시대와 더불어 점차 사회경제적 부담이 증가할 것으로 예상된다. 진단 후 생존 기간이 보통 2~5년 정도로 예후가 매우 나쁘다고 알려져 있으나, 개인에 따라 편차가 심하고 다양한 인자들의 영향을 받을 수 있어 실제 임상에서 환자를 평가하는데 어려움이 많다. 국내에서 특발성폐섬유증의 발생은 계속 증가할 것으로 예상되나 아직 사망률을 포함한 질환의 역학과 예후와 관련된 인자들을 포괄적으로 분석한 연구는 부족한 실정이다.

본 연구는 국민건강보험 전수자료를 이용하여 국내 일반인구 집단에서 특발성폐섬유증의 악화 및 사망과 관련된 인자들을 분석한 연구로, 이를 통해 희귀난치성질환으로서 특발성폐섬유증의 사회경제적 부담을 평가하고 질환의 예후에 대한 이해를 증가시킬 수 있는 의미있는 연구라고 할 수 있다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식 견해가 아님을 밝혀둔다.

2024년 2월

국민건강보험 일산병원장

김 성 우

일산병원 연구소장

이 천 균



요약 3

제1장 서론 7

 제1절 연구 배경 7

 제2절 연구 목적 11

제2장 선행연구 분석 15

 제1절 특발성폐섬유증의 역학 15

 제2절 특발성폐섬유증의 예후 17

제3장 연구 방법 25

 제1절 연구 대상 25

 제2절 관찰 항목 27

 제3절 자료 분석 및 통계적 방법 31


제4장 분석 결과 35

 제1절 특발성폐섬유증의 사망률 35

 제2절 대상자 선정 및 기본 정보 36

 제3절 동반질환 분석 38

 제4절 특발성폐섬유증의 예후 인자 40



제5장 고찰 및 정책제언	47
제1절 연구결과 고찰	47
제2절 정책적 제언	50
참고문헌	53

표목차

〈표 3-1〉 폐기능검사 및 흉부 CT 검사 코드	26
〈표 3-2〉 특발성폐섬유증 이외의 감별이 필요한 간질성폐질환 관련 질환	26
〈표 3-3〉 동반질환 코드	28
〈표 3-4〉 Charlson Comorbidity Index 코드 및 가중치	29
〈표 3-5〉 스테로이드 종류별 동등 용량	30
〈표 3-6〉 산소치료 코드	31
〈표 4-1〉 특발성폐섬유증 환자의 기본 정보	37
〈표 4-2〉 특발성폐섬유증 환자의 모든 사망(all cause-mortality)과 관련된 인자	40
〈표 4-3〉 특발성폐섬유증이 원인인 사망(IPF-related mortality)과 관련된 인자	41
〈표 4-4〉 특발성폐섬유증 환자의 악화와 관련된 인자	43

[그림 1-1] 보통간질폐렴을 보여주는 고해상도 흉부 전산화단층촬영 7

[그림 1-2] 보통간질폐렴의 조직병리 8

[그림 1-3] 다양한 연구(국가)에 따른 연도별 IPF 발생률 9

[그림 1-4] 진단 후 특발성폐섬유증의 생존 곡선 10

[그림 1-5] 특발성폐섬유증의 다양한 임상 경과에 대한 도식도 11

[그림 2-1] 특발성폐섬유증의 전세계 발생률 및 유병률 16

[그림 2-2] 우리나라 특발성폐섬유증의 연간 유병률 및 발생률 변화 17

[그림 2-3] 특발성폐섬유증의 급성 악화 평가의 도식도 18

[그림 2-4] GAP 지수 및 병기 시스템 19

[그림 2-5] 미국에서 특발성폐섬유증 사망률 추세 20

[그림 2-6] 유럽 17개국의 특발성폐섬유증 사망률 추세 21

[그림 4-1] 특발성폐섬유증의 사망률 35

[그림 4-2] 특발성폐섬유증의 연령별 사망률 36

[그림 4-3] 대상자 선정의 도식도 37

[그림 4-4] 특발성폐섬유증의 동반질환 유병률 38

[그림 4-5] 일반인구 집단의 동반질환 유병률 39

[그림 4-6] 특발성폐섬유증 환자에서 동반질환들에 따른 사망 위험비 40

[그림 4-7] 체질량지수에 따른 특발성폐섬유증 환자의 생존곡선 44

[그림 4-8] 혈색소 수치에 따른 특발성폐섬유증 환자의 생존곡선 44

특별성폐섬유증의 예후인자 분석

요약



특발성폐섬유증의 예후인자 분석

요약

1. 연구 배경 및 목적

특발성폐섬유증은 희귀난치성 질환으로 가장 흔한 특발성간질성폐렴 중에 하나이다. 국내를 포함하여 전세계적으로 고령화, 진단의 증가 등으로 발생률이 증가하고 있다. 특발성폐섬유증은 서서히 진행하면서 진단 후 보통 2~5년 정도의 짧은 생존 기간을 보이는 예후가 나쁜 질환이다. 그러나 이러한 예후는 개인에 따라 편차가 심하고 다양한 인자들의 영향을 받을 수 있어 실제 임상에서 예후를 예측하기는 쉽지 않다. 본 연구의 목적은 국민건강보험 전수자료를 이용하여 국내 일반인구 집단에서 특발성폐섬유증의 사망 및 악화와 관련된 인자들을 분석하여, 질환의 사회경제적 부담을 평가하고 질환의 예후에 대한 이해를 증가시키고자 함이다.

2. 연구 결과

본 연구는 국민건강보험공단 맞춤형 전수 자료를 이용하여 2010.1.1.부터 2020.12.31.까지 특발성폐섬유증의 진단 코드와(J8418) 산정특례 코드를(V236) 동시에 가지고 있는 환자를 선정하였다. 사망률(mortality rate) 분석에서는 통계청 자료와 연계하여 사망원인이 간질성폐질환(J84)인 환자들을 분석하였다. 특발성폐섬유증의 사망에 대한 위험비(hazard ratio)를 유의하게 증가시키는 동반질환을 추출하여 예후인자 분석에 포함시켰다. 사망 및 악화와 관련있는 예후인자 분석을 위해 Cox 비례위험모형을 사용하였다.

특발성폐섬유증의 사망률은 2011년도부터 2021년도에 걸쳐 증가 추세를 보였으며 남자와 고령에서 높게 나타났다. 대상자 선정 및 제외기준을 통해 총 20,175명이 예후인자 분석에 포함되었다. 남자의 비율(73.1%)이 높았고, 대부분의 환자가 50대~70대

였으며 50세 미만의 환자는 드물었다. 동반질환 별로 사망 위험비를 구하였을 때 만성 폐쇄성폐질환, 만성기관지염, 폐암, 폐렴, 심부전, 천식, 신부전, 빈혈, 치매가 유의하게 사망의 위험을 높이는 것으로 나타났다. 특발성폐섬유증의 예후인자 분석을 위해 검진 자료가 있는 9,569명에 대해서 분석을 시행하였다. 특발성폐섬유증의 모든 사망(all cause-mortality)과 연관이 있는 인자로는 남성, 고령, 산소치료, 저체중, 빈혈, 폐렴, 천식, 만성폐쇄성폐질환, 만성기관지염, 심부전, 폐암, 치매가 있었다. 특발성폐섬유증이 원인인 사망(IPF-related mortality) 및 특발성폐섬유증의 악화와 관련된 인자들의 분석에서도 유사한 결과를 보였다.

3. 결론 및 제언

본 연구를 통해 특발성폐섬유증의 사망 및 악화와 관련된 주요 위험인자로 남성, 고령, 산소치료, 저체중, 빈혈, 호흡기계 동반질환 등을 확인했다. 특발성폐섬유증의 사망률이 점차 증가하고 있어 이러한 예후인자들에 대해 이해하고 관리하는 것이 질환의 사회경제적 부담을 감소시키기 위한 중요한 정책 중에 하나가 될 것으로 사료된다.

제1장 서론

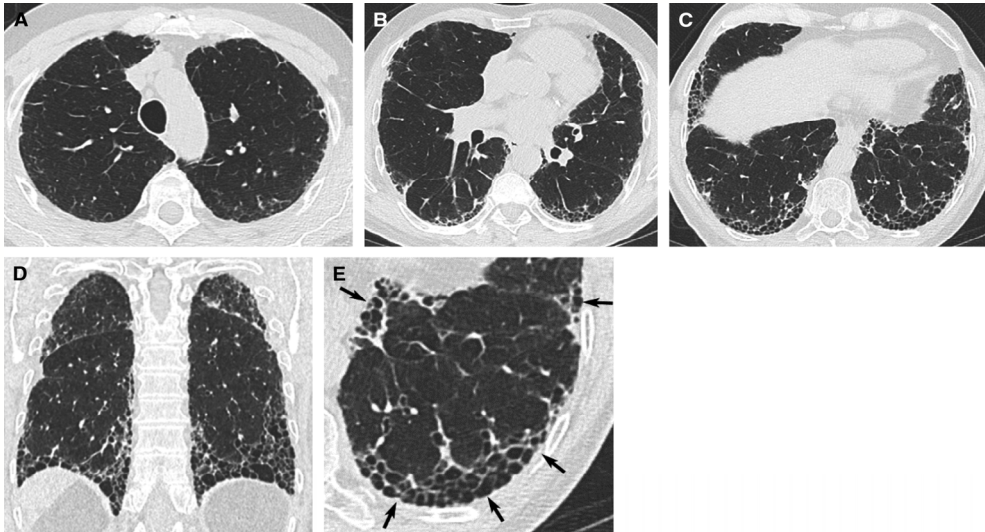
제1절 연구 배경	7
제2절 연구 목적	11



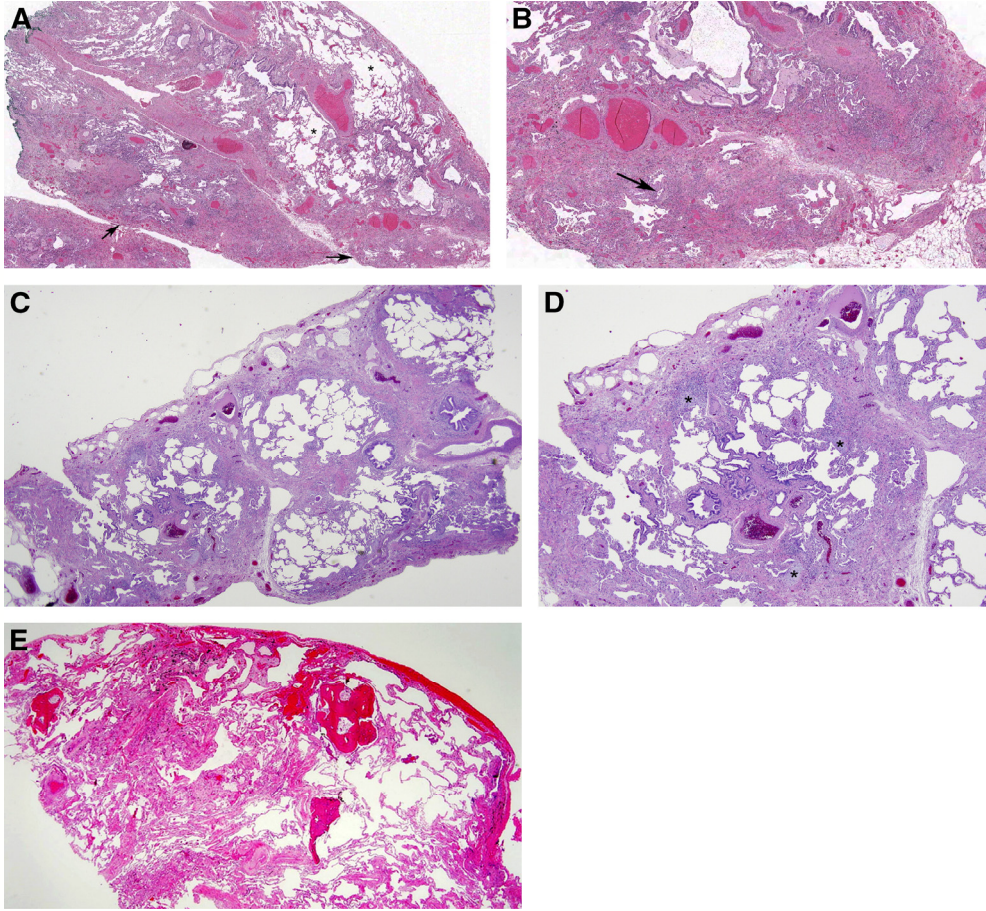
제1장 서론

제1절 연구 배경

특발성폐섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)은 특발성간질성폐렴 중에서 가장 흔한 폐질환이다. 특발성폐섬유증은 폐에 국한된 만성 섬유화 형태의 간질성폐렴이 원인 불명으로 발생하는 질환이며, 이는 고해상도 전산화단층촬영과 폐의 조직검사에서 특징적인 보통간질폐렴의 형태로 나타난다.¹

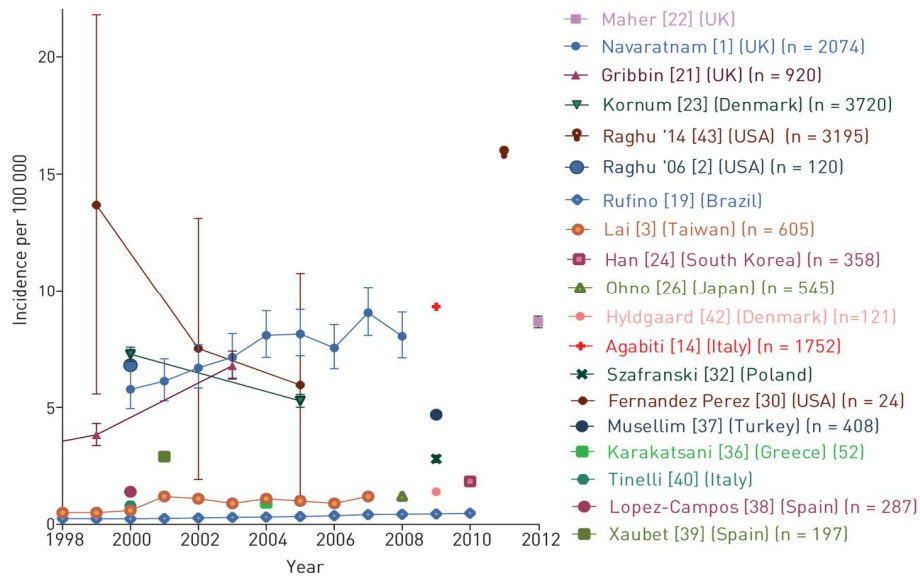


[그림 1-1] 보통간질폐렴을 보여주는 고해상도 흉부 전산화단층촬영



[그림 1-2] 보통간질폐렴의 조직병리

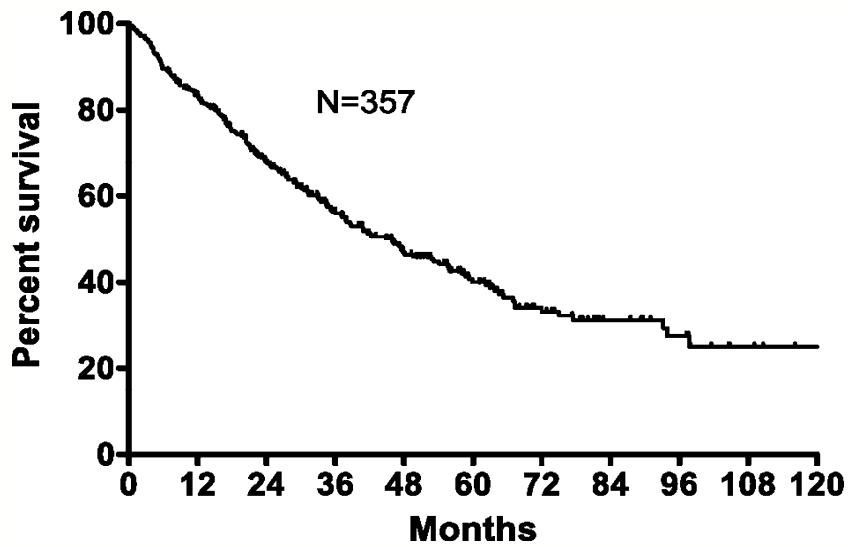
특발성폐섬유증의 유병률과 발생률은 연구에 따라 다르지만 나이가 증가함에 따라 증가하여 60대와 70대에 많이 발생하며 50세 이전에는 드문 것으로 알려져 있다.² 또한 여자보다 남자에서 유병률과 발생률이 높은 것으로 알려져 있다.³ 전세계적으로 특발성폐섬유증의 발생률은 점차 증가하고 있으며 유럽과 북아메리카에서 높고 동아시아와 남아메리카의 경우 상대적으로 낮은 것으로 보고되고 있다.⁴



[그림 1-3] 다양한 연구(국가)에 따른 연도별 IPF 발생률

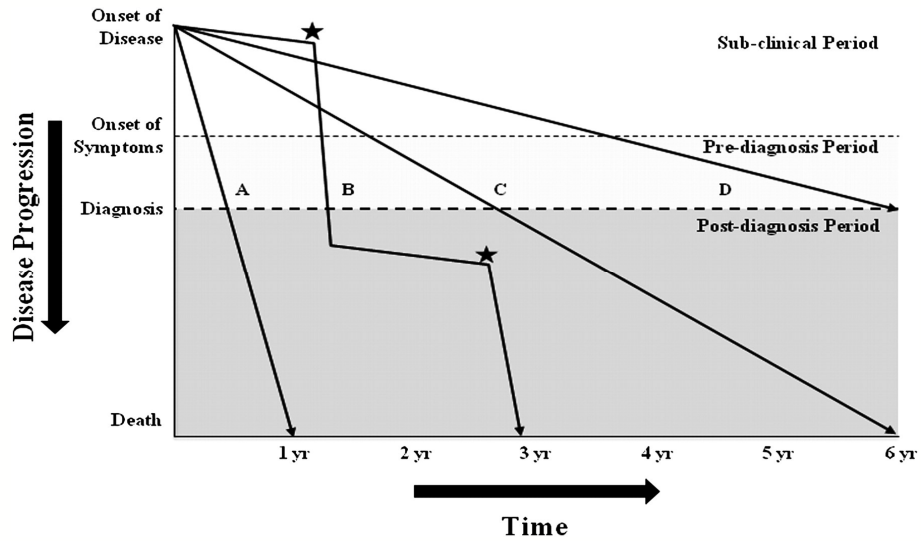
국내에서 특발성폐섬유증은 2009년 5월 20일부터 희귀난치성질환 산정특례 대상으로 적용되고 있으며(보건복지부 고시 제2009-87호), 이러한 특발성폐섬유증 발생률의 증가는 보험 재정적 측면에서도 중요하다. 특발성폐섬유증의 진단을 위해서는 흉부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)이 필수적인데, 이러한 흉부 CT 촬영의 증가와 함께 특발성폐섬유증의 조기 발견도 증가할 것으로 예상된다. 예를 들면 국내에서 2019년도부터 폐암 조기검진 사업이 시작되었고 검진 목적의 흉부 저선량CT 건수도 증가하여 2019년도 4만 9천 명, 2020년도 5만 5천 명, 2021년도 6만 9천 명으로 계속 증가하고 있다.

특발성폐섬유증은 대부분에서 폐기능의 점진적인 저하와 함께 호흡부전으로 진행하게 되며, 진단 이후 보통 2~5년 정도의 생존 기간을 보이는 예후가 나쁜 질환으로 알려져 있다.^{5,6} 예후를 예측할 수 있는 인자로서 가장 잘 알려져 있는 것은 GAP 모델인데, 이것은 성(Gender), 연령(Age), 폐기능(Physiology)을 점수화 하여 이에 따라 사망을 예측하는 모델로 남성, 고령, 폐기능이 낮을수록 특발성폐섬유증의 사망은 증가하는 것으로 알려져 있다.⁶



[그림1-4] 진단 후 특발성폐섬유증의 생존 곡선

그러나 특발성폐섬유증의 예후는 개인에 따라 편차가 심하고 환자의 상태, 급성 악화, 동반질환 등과 같은 다양한 인자들의 영향을 받을 수 있어 실제 임상에서 예후를 예측하기는 쉽지 않다.⁷ 특발성폐섬유증의 생존률을 연구한 과거의 연구들은 대부분 상급의료기관의 환자들을 대상으로 한 경우가 많으며, 따라서 환자의 증상이나 섬유화가 상당히 진행된 후에 병이 진단되었을 가능성이 있다.⁸ 또한 과거 특발성폐섬유증의 치료는 주로 면역억제제를 사용한 치료였으나 이것이 환자들의 예후에 악영향을 미칠 수 있어 현재는 폐섬유증의 주된 치료는 항섬유제 치료로 바뀌어서 이어져오고 있다.^{9,10} 이러한 특발성폐섬유증에 대한 치료의 변화도 환자들의 생존률 개선에 영향을 미칠 수 있다.



[그림 1-5] 특발성폐섬유증의 다양한 임상 경과에 대한 도식도

제2절 연구 목적

국내에서 특발성폐섬유증의 발생률은 계속 증가할 것으로 예상되나 아직 사망을 포함한 질환의 역학과 예후와 관련된 인자들에 대한 포괄적인 연구는 부족한 실정이다. 본 연구의 목적은 국민건강보험 전수 자료를 이용하여 국내 일반인구 집단에서 특발성 폐섬유증의 악화 및 사망과 관련된 인자들을 분석하는 것이다. 이를 통해 산정특례 질환으로서 최근 증가하는 특발성폐섬유증의 사회경제적 부담을 평가하고 질환의 예후에 대한 이해를 증가시키고자 한다.

제2장 선행연구 분석

제1절 특별성폐섬유증의 역학	15
제2절 특별성폐섬유증의 예후	17



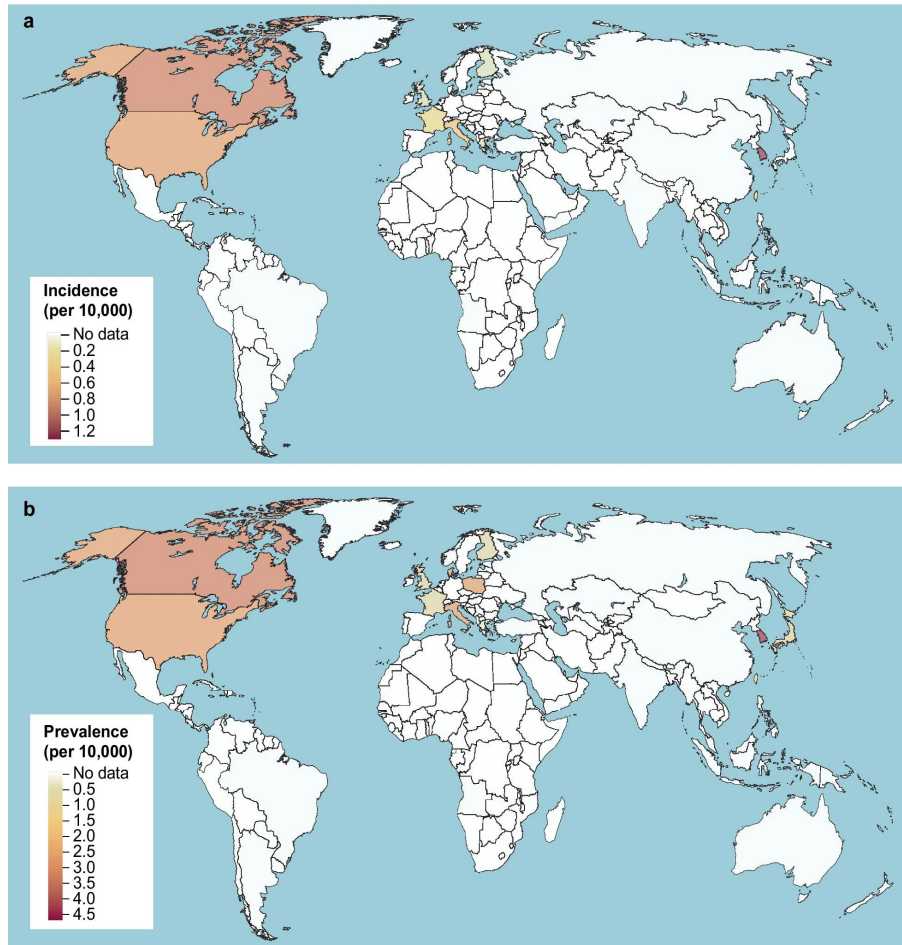
제2장 선행연구 분석

제1절 특발성폐섬유증의 역학

1. 특발성폐섬유증의 발생률 및 유병률

특발성폐섬유증의 진단을 위해서는 간질성폐질환을 일으키는 원인이 없어야 하며 고해상도 흉부 전산화단층촬영이나 조직검사에서 보통간질성폐렴에 합당한 소견을 보여야한다. 그러나 다른 간질성폐질환과의 구분이 어려운 경우가 많고 진단 기준이 자주 바뀌어 와서 정확한 역학을 평가하기 어려운 부분이 있다. 그러나 특발성폐섬유증의 발생률과 유병률에 대한 정확한 평가는 질병의 사회경제적인 부담을 고려할 때 치료나 의료시스템을 계획하는데 중요한 정보를 제공하기 때문에 필수적인 부분이다.

특발성폐섬유증의 발생률은 아시아-태평양 지역의 경우 인구 10만명 당 3.5에서 13.0명까지 보고되고 있으며, 유럽에서는 0.9명에서 4.9명, 북아메리카의 경우는 7.5명에서 9.3명까지 보고되고 있다.¹¹ 특히 발생율이 높은 나라로는 대한민국, 캐나다, 미국과 같은 나라가 있다.¹¹ 특발성폐섬유증의 유병률은 아시아-태평양 지역의 경우 인구 10만명 당 5.7에서 45.1명까지 보고되고 있으며, 유럽에서는 3.30명에서 25.1명, 북아메리카의 경우는 24.0명에서 29.8명까지 보고되고 있다.¹¹ 유병률이 높은 나라로는 대한민국, 캐나다, 폴란드, 미국, 이탈리아와 같은 나라들이 있었다.¹¹



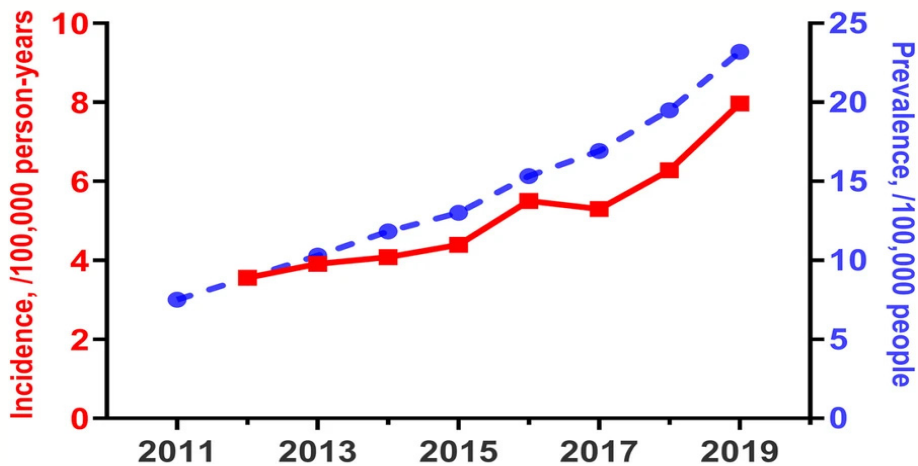
[그림 2-1] 특발성폐섬유증의 전세계 발생률 및 유병률

진단기준이나 연구방법 등의 차이로 인해 특발성폐섬유증의 발생률과 유병률은 전세계적으로 다양하게 나타나고 있다. 그러나 이러한 발생률과 유병률을 고려하면 전세계적으로 특발성폐섬유증은 아직까지는 비교적 드물게 나타나는 질환으로 보인다.

2. 국내 역학

국내 연구에서는 심평원 자료를 이용하여 2011년도 ATS/ERS/JRS/ALAT의 보고를 진단기준으로 하여 특발성폐섬유증의 발생률을 분석하였었고, 2012년도의 국내 발생률은 인구 10만명 당 1.7명이었으며 남자는 2.8명, 여자는 0.9명이었고 60대와 70대에서 높은 발생률을 보였다.^{12,13} 이와는 다르게 ICD-10 진단 코드와 산정특례 코드를

이용한 다른 연구에서는 2012년도 기준 특발성폐섬유증의 발생률은 남자에서 인구 10만명 당 16.4명, 여자에서 인구 10만명 당 9.7명으로 보고하였고, 유병률은 인구 10만명 당 남자에서 39.7명, 여자에서 24.3명으로 보고하였다.¹⁴ 가장 최근의 연구에서는 2011년도부터 2019년도까지 국내 특발성폐섬유증의 발생률과 유병률을 보고하였는데, 발생률의 경우 인구 10만명 당 7.5명에서 23.2명으로 유병률의 경우 3.6명에서 7.9명으로 가파르게 증가하고 있음을 보고하였다.¹⁵



[그림 2-2] 우리나라 특발성폐섬유증의 연간 유병률 및 발생률 변화

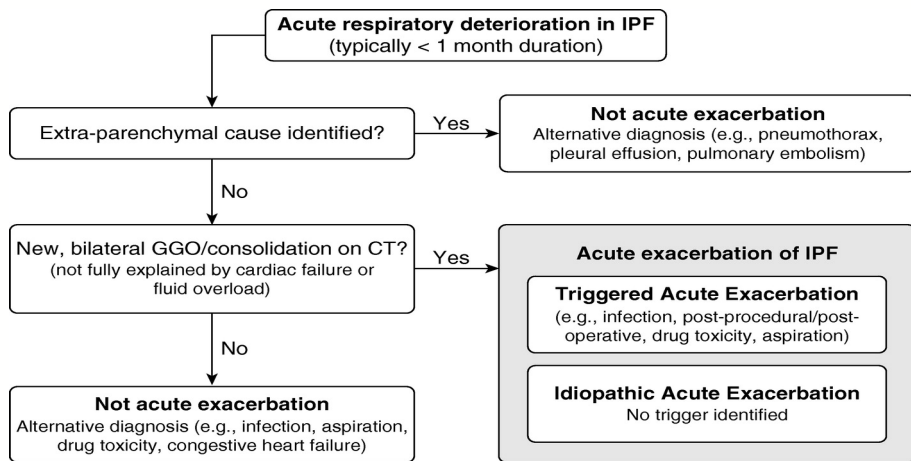
이를 종합하였을 때 국내 특발성폐섬유증의 발생률과 유병률은 다른 나라들과 비교하여 상대적으로 높다고 할 수 있고, 특히 이러한 발생률과 유병률은 2010년대에 들어서 빠르게 증가하고 있다고 보인다.

제2절 특발성폐섬유증의 예후

1. 특발성폐섬유증의 악화

특발성폐섬유증의 임상 경과는 환자마다 다양하여 예후를 예측하는 것은 쉽지 않다. 일부에서는 안정적이면서 서서히 진행되는 경과를 보이기도 하고 일부에서는 빠르게 진행하면서 폐기능의 급격한 저하를 보이기도 한다. 특히 특발성폐섬유증의 급성 악화는 환자의 삶의 질과 예후에 밀접한 영향을 미칠 수 있다. 2016년도에 발표된 An International Working Group Report에 따르면 특발성폐섬유증의 급성악화는 “새

롭게 나타난 광범위한 폐포의 비정상적 변화를 특징으로 하는 임상적으로 심각한 호흡기의 급격한 상태 저하”로 정의할 수 있다.¹⁶ 한 메타분석에서는 특발성폐섬유증의 급성악화의 빈도가 1000인년 당 26.3건의로 보고하고 있다.¹⁷ 급성악화는 특발성폐섬유증 사망 전에 40% 정도에서 나타나는 것으로 보고되고 있으며, 급성악화 이후 중앙생존기간은 3~4개월 정도로 매우 짧다고 알려져 있다.^{18,19} 급성악화의 위험인자로는 폐기능의 저하와 바이러스 감염 등이 알려져 있으나, 급성악화의 정확한 병태생리는 아직도 잘 알려져 있지 않다.^{19,20}



[그림 2-3] 특발성폐섬유증의 급성 악화 평가의 도식도

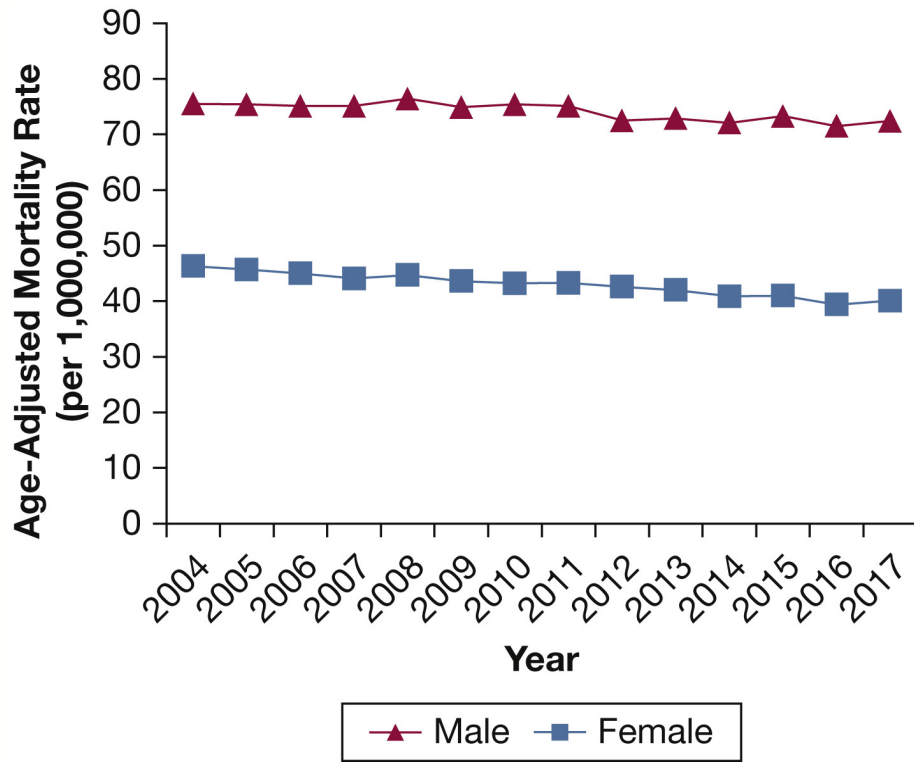
2. 특발성폐섬유증의 생존률 및 사망률

특발성폐섬유증의 생존 기간은 중앙값이 2년에서 5년 정도로 매우 짧게 보고되고 있다.^{5,6} 특발성폐섬유증의 사망을 예측할 수 있는 것으로 가장 잘 알려진 것은 GAP 모델이다.⁶ 이것은 연령(Age), 성별(Gender), 폐기능(Physiology)을 이용하여 하나의 점수 체계를 만들고 이를 통해 생존률을 예측한 모델이다. 그러나 GAP 모델은 2012년도에 제시되었던 점수 체계로 이후 특발성폐섬유증의 진단과 치료에 많은 변화가 있었기 때문에 생존률을 예측하는데 여러 추가 인자들을 고려할 필요가 있다.^{21,22} 특발성폐섬유증의 사망과 연관이 있을 수 있는 인자들로는 연령, 성별, 폐기능 이외에도 증상, 동반질환, 영상 소견, 조직소견, 바이오마커 등이 제시되고 있으나 일반 인구 집단에서 이러한 인자들을 포괄적으로 분석한 연구는 거의 없다.⁷ 특발성폐섬유증의 사망률(mortality rate)은 생존률(survival rate)에 비해 연구가 덜 되어 있으며 대부분 북아

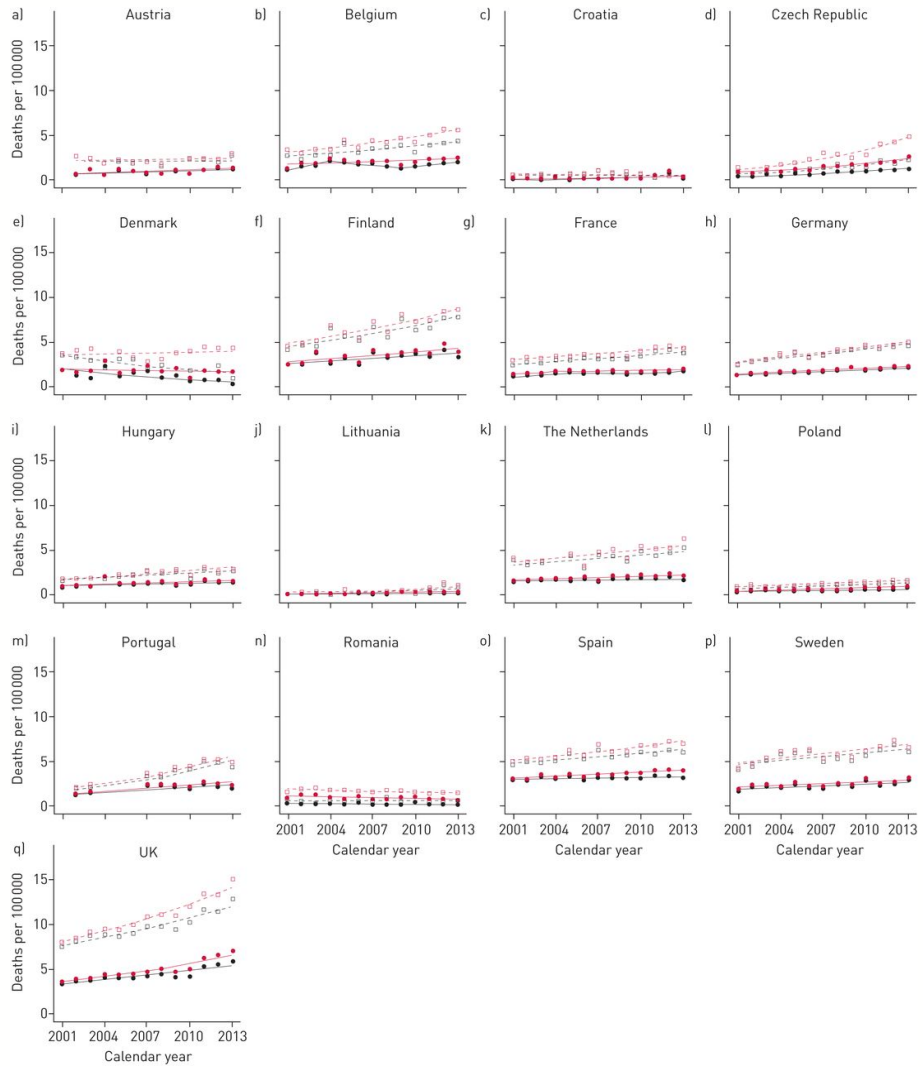
메리카와 유럽 지역의 연구들로 국한되어 있다.²³ 미국의 경우 인구 10만명 당 남자에서 7.24명, 여자에서 4.01명의 사망률을 보고하고 있으며, 유럽의 경우는 국가에 따라 남자의 경우 인구 10만명 당 0.39~12.01명, 여자의 경우는 0.24~5.63명의 사망률을 보고하고 있다.^{24,25} 특히 유럽의 경우는 경제적으로 부유한 나라에서 사망률이 높으며 이는 특발성폐섬유증의 높은 진단 및 발생률에 기인한 것으로 보인다. 아직까지 한국을 포함한 아시아에서는 특발성폐섬유증의 사망률에 대한 연구가 거의 없는 실정이다. 한국의 경우 특발성폐섬유증의 발생률과 유병률의 증가가 보고되고 있어 질병의 사회 경제적 부담을 대표하는 사망률에 대한 연구가 시급할 것으로 보인다.

Predictor		Points		
G	Gender			
	Female	0		
	Male	1		
A	Age, y			
	≤60	0		
	61-65	1		
	>65	2		
P	Physiology			
	FVC, % predicted			
	>75	0		
	50-75	1		
	<50	2		
	DLCO, % predicted			
	>55	0		
	36-55	1		
≤35	2			
Cannot perform	3			
Total Possible Points		8		
Stage	I	II	III	
Points	0-3	4-5	6-8	
Mortality	1-y	5.6	16.2	39.2
	2-y	10.9	29.9	62.1
	3-y	16.3	42.1	76.8

[그림 2-4] GAP 지수 및 병기 시스템



[그림 2-5] 미국에서 특발성폐렴유증 사망률 추세



[그림 2-6] 유럽 17개국의 특발성폐렴유증 사망률 추세

제3장 연구 방법

제1절 연구 대상	25
제2절 관찰 항목	27
제3절 자료 분석 및 통계적 방법	31



제3장 연구 방법

제1절 연구 대상

1. 연구 자료

본 연구는 국민건강보험공단 맞춤형 전수 자료를 이용하였다.

2. 연구 대상자

(1) 선정 기준

2010.1.1.부터 2020.12.31. 사이에 특발성폐섬유증의 진단 코드와(J8418) 산정특례 코드를(V236) 동시에 가지고 있는 환자들을 포함하였다. 특발성폐섬유증의 산정특례 기준은 다음과 같다.

- 흉부 CT 검사나 폐조직검사상 통상형 간질성폐렴(usual interstitial pneumonia)을 보이는 경우
- 흉부 CT 검사에서 통상형 간질성폐렴 의심 소견(possible UIP: 폐하부변연부 우세성의 망상형과 기관지확장 소견을 보이고 다른 질환을 의심할 수 있는 소견은 관찰되지 않음)
- 상기 검사 소견을 보일 수 있는 다른 원인(결체조직질환, 석면폐증, 과민성폐장염 등)을 배제(특발성)
- 흉부 CT와 폐조직검사 소견의 조합에 의해 특발성 폐섬유증을 진단할 수 있는 경우

(2) 제외 기준

- ① 2010년 이전에 진단된 환자
- ② 특발성폐섬유증 외에 다른 간질성폐질환 코드를 가진 경우

- ③ 등록시점 전후 3개월 이내에 흉부 CT가 없거나 6개월 이내에 폐기능검사가 없는 경우
- ④ 진단 후 추적 관찰 기간이 1년 이내인 경우
- ⑤ 진단 후 1년 이내에 폐이식을 시행받은 경우

〈표 3-1〉 폐기능검사 및 흉부 CT 검사 코드

검사	수가 코드
폐기능 검사	F6001, F6002, F6003, F6004, F6005, F6006, F6007, F6008, F6009, F6010
흉부 CT	HA424, HA424001, HA424006, HA424007, HA434, A434001, HA434006, HA434007, HA434300, HA434306, HA434307, HA444, HA444001, HA444006, HA444007, HA464, HA464006, HA464007, HA474, HA474006, HA474007, HA834, HA834001, HA834006, HA834007

〈표 3-2〉 특발성폐섬유증 이외의 감별이 필요한 간질성폐질환 관련 질환

진단명	ICD-10 코드
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

진단명	ICD-10 코드
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
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
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

제2절 관찰 항목

1. 관찰하고자 하는 항목

(1) 인구사회학적 특성

환자 등록 시점의 성별, 연령, 거주지, 소득수준을 확인하고 사망여부, 사망일시를 확인하였다.

(2) 의료기관 방문

입원, 응급실, 중환자실 입원 여부와 날짜를 확인하였다.

(3) 동반질환

동반질환의 분석을 위해 ICD-10 코드를 기준으로 특발성폐섬유증의 진단 이전 1년 이내에 모든 동반질환 코드를 포함하여 분석하였다. 동반질환이 예후에 미치는 영향을 분석하기 위해 유병률이 5% 이상인 동반질환만을 분석에 포함하였다.

〈표 3-3〉 동반질환 코드

진단명	ICD-10 코드
Pneumonia	J13-J18
GERD	K21
Asthma	J45, J46
Hypertension	I10
Liver disease	K70-K77
Peptic ulcer	K25-K28
Irritable bowel syndrome	K58
Dyslipidemia	E78
DM	E10-E14
COPD	J44
Chronic bronchitis	J41-J42
Glaucoma	H40-H42
Anxiety disorder	F40-F41
Peripheral vascular disease	I73
Osteoporosis	M80-M82
Chronic rhinitis, pharyngitis and sinusitis	J31-J32
Bladder disorder	N31-N32
Sleep disorder	G47, F51
Depression	F32-F33
Thyroid disorder	E00-E07
Heart failure	I50
Cataract	H25-H26
Anemia	D50-D53, D63
Bronchiectasis	J47

진단명	ICD-10 코드
Cerebrovascular disease	I60-I69
Hypertensive heart disease	I11
Atherosclerosis	I70
Prostate disease	N40-N42
Gout	M10
Lung cancer	C34
Arrhythmia	I48-I49
Renal failure	N17-N19
Ischemic heart disease	I20-I25 (I20.1 제외)
Dementia	F00-F03

(4) Charlson Comorbidity Index (CCI)

〈표 3-4〉 Charlson Comorbidity Index 코드 및 가중치

진단명	ICD-10 코드	가중치
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

(5) 스테로이드

스테로이드는 특발성폐섬유증의 악화 시에 사용하는 약물이다. 특발성폐섬유증의 악화를 조작적으로 정의하기 위해 스테로이드의 용량 및 사용 기간을 분석하였다. 특발성폐섬유증의 악화는 특발성폐섬유증을 주진단 혹은 제1부진단으로 하여 응급실을 내원하거나 입원치료를 받았으며 동시에 프레드니솔론 기준으로 하루 40mg 이상을 5일 이상 치료받은 경우로 정의하였다. 다른 성분의 스테로이드를 사용하였던 경우 동등용량을 계산하여 적용하였다.

〈표 3-5〉 스테로이드 종류별 동등 용량

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

(6) 검사

폐기능검사 및 흉부전산화단층촬영(CT) 시행 여부를 분석하였다.

(7) 폐이식

폐이식을 확인하기 위해 진단명, 산정특례 코드, 수술 행위수가 코드를 분석하였다. 폐이식 진단명은 Z94.2 코드를 이용하였고, 산정특례 코드는 V277 코드, 수술 행위수가 코드는 Q8101, Q8102, Q8103 코드를 이용하였다.

(8) 산소치료

산소치료 여부를 확인하기 위해 급여 행위수가 코드를 분석하였다. 특발성폐섬유증 환자의 중증도를 반영할 수 있는 산소치료의 급여 행위수가 코드를 특발성폐섬유증 등록시점 전후 3개월 이내에서 확인하였다.

〈표 3-6〉 산소치료 코드

산소 치료 행위	수가 코드
이동형 산소치료기	I2010, I2011
산소 흡입	M0040, M0040010, M0040050

(9) 검진항목

검진 항목 중에서 등록 시점으로부터 2년 이내의 가장 가까운 검진 결과를 이용하여 체질량지수와 혈색소 수치를 확인하였다.

2. 분석하고자 하는 항목

(1) 일차 평가항목

- ① 특발성폐섬유증의 사망 및 악화와 관련된 위험 인자를 분석한다. 사망의 경우 모든 원인에 의한 사망과 특발성폐섬유증에 의한 사망으로 나누어 분석하였다. 특발성폐섬유증에 의한 사망은 통계청 사망원인에서 J84인 경우로 정의하였다.

(2) 이차 평가항목

- ① 특발성폐섬유증의 연도별 사망률을 분석한다. 통계청 자료와 연계하여 사망원인이 특발성폐섬유증인 환자들을 분석하였다.
- ② 특발성폐섬유증의 동반질환 분포 및 예후에 미치는 영향을 분석한다.

제3절 자료 분석 및 통계적 방법

1. 사망률 분석

사망률(mortality rate)은 사망(mortality) 및 생존률(survival rate)과는 다른 개념으로 본 연구에서는 사망률을 분석하였다. 한 국가에서 특정 질환에 의한 사망률의 정의는 그 질환으로 인해 연간 사망하는 사망자 수를 해당 년도의 전체 인구로 나눈 값으로 정의한다. 특발성폐섬유증의 진단 코드(J8418)와산정특례 코드(V236)를 이용하여 환자를 추출한 뒤 통계청 자료와 연계하여 2011년도부터 2021년도까지 사망원인

이 특발성폐섬유증인 환자들을 분석하였다. 사망률은 인구 10만명 당 사망자 수로 분석하였고, 성별 및 연령별 사망률도 같이 분석하였다.

2. 동반질환 분석

특발성폐섬유증 등록 시점 이전 1년 동안의 모든 동반질환 코드를 분석에 포함하였다. 최종적으로 유병률이 5% 이상인 동반질환을 추출하여 분석하였다. 동반질환의 분포를 일반인구와 비교하기 위해 성, 연령을 보정한 뒤 1:3의 비율로 일반인구를 모집하였고, 같은 등록 시점을 가지면서 1년 이상 추적 관찰 가능한 일반인구 집단을 추출하여 분석하였다. 특발성폐섬유증의 사망 및 악화에 미치는 동반질환을 추출하기 위해 Cox 비례위험모형을 이용하였고 성, 연령, 산소치료를 보정하였다. 추출된 동반질환들은 예후인자 분석을 위한 변수에 포함하였다.

3. 예후인자 분석

2010.1.1.부터 2019.12.31.까지 새롭게 특발성폐섬유증으로 진단된 수검자를 대상으로 인구통계학적 자료와 임상병력자료에 대해 기술통계량을 제시하였다. 연속형 자료의 경우 평균, 표준편차, 최소, 최대값 및 95% 신뢰구간으로, 범주형 자료의 경우 빈도와 백분율로 제시하였다. 특발성폐섬유증의 예후에 미치는 인자를 분석하기 위해 성, 연령, 산소 치료, CCI, 체질량지수, 혈색소, 동반질환을 포함하여 Cox 비례위험모형을 통해 분석하였다. 모든 통계분석은 SAS 9.4(SAS Institute Inc., Cary, NC)를 사용하였다. 모든 분석은 양측 검정을 사용하였고, P-value<0.05인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

제4장 분석 결과

제1절 특별성폐렴유증의 사망률	35
제2절 대상자 선정 및 기본 정보	36
제3절 동반질환 분석	38
제4절 특별성폐렴유증의 예후 인자	40

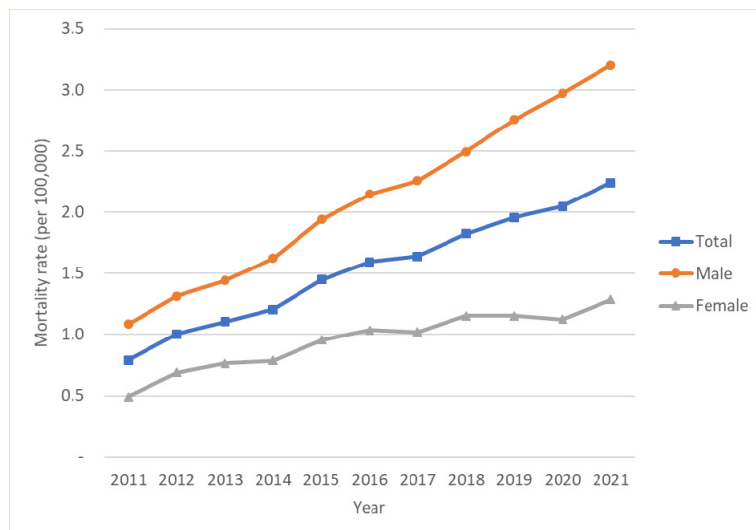


제4장 분석 결과

제1절 특발성폐섬유증의 사망률(mortality rate)

1. 특발성폐섬유증의 사망률

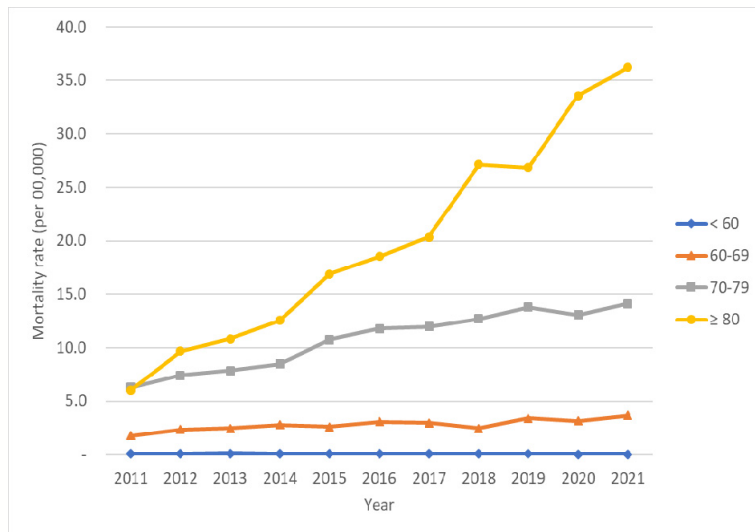
특발성폐섬유증의 사망률(mortality rate) 분석을 위해 2011.1.1.부터 2021.12.31.까지 특발성폐섬유증의 진단 코드와(J8418) 산정특례 코드를(V236) 동시에 가지고 있는 환자를 추출하였고, 통계청 자료와의 연계를 통해 사망원인이 간질성폐질환(J84)인 환자 수를 분석하였다. 2011년도부터 연도 별 사망률은 인구 10만명 당 0.8명에서 증가하기 시작하여 2021년도에는 인구 10만명 당 2.2명까지 증가였다. 남자의 경우 2021년도 기준 인구 10만명 당 3.2명이었으며 여자의 경우는 인구 10만명 당 1.3명이었다.



[그림 4-1] 특발성폐섬유증의 사망률

2. 특발성폐섬유증의 연령별 사망률

특발성폐섬유증의 연령별 사망률은 나이가 증가할수록 증가하는 경향을 보였으며 60세 미만에서는 매우 낮았다. 연령별 사망률은 2021년도 기준으로 60-69세의 경우 인구 10만명 당 3.7명, 70-79세의 경우 인구 10만명 당 14.1명, 80세 이상으로 경우 인구 10만명 당 36.2명이었다.

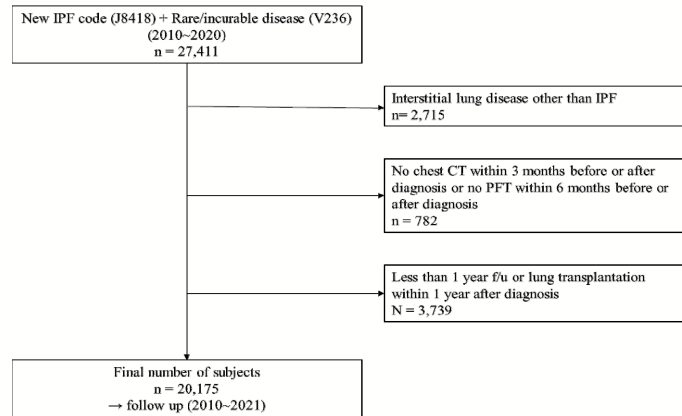


[그림 4-2] 특발성폐섬유증의 연령별 사망률

제2절 대상자 선정 및 기본 정보

1. 대상자 선정

2010년부터 2020년도까지 특발성폐섬유증의 진단 코드(J8418)와 산정특례질환 코드(V236)를 가진 환자는 총 27,411명이었다. 이 중에서 다른 간질성폐질환 환자(2,715), 3개월 이내에 흉부 CT나 6개월 이내에 폐기능검사가 없는 경우(782), 1년 이내에 폐이식을 받았거나 추적 관찰 기간이 1년 이내인 경우(3,739)를 제외하고 총 20,175명의 환자를 선정하였다. 이 환자들에 대해서 사망 및 악화와 관련된 위험인자를 분석하기 위해 2010년부터 2021년까지 추적관찰하였다.



[그림 4-3] 대상자 선정의 도식도

2. 특발성폐섬유증 환자의 기본 정보

전체 20,175의 특발성폐섬유증 환자 중에서 추적 관찰 기간 동안 총 9,525명의 환자가 사망하였다. 전체 환자 중에서 남자의 비율이 73.1%로 높았으며, 연령이 증가할수록 환자의 비율이 높았는데 50대 미만의 환자는 드물었고 50대에서 70대까지 대부분의 환자가 분포했다. Charlson Comorbidity Index(CCI)의 경우 95% 이상의 환자에서 1점 이상을 보였다.

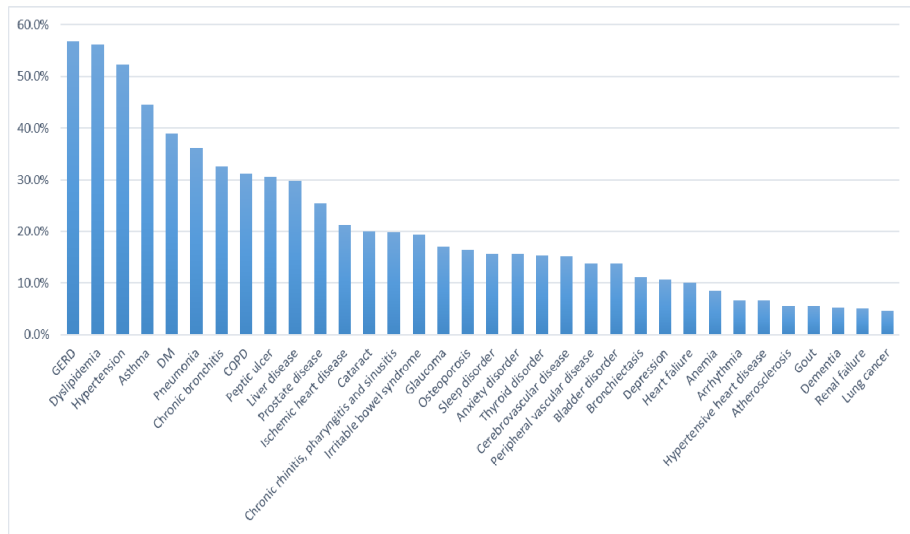
〈표 4-1〉 특발성폐섬유증 환자의 기본 정보

	Total IPF		Survivors		Deaths	
Total	20,175		10,650		9,525	
Sex						
male	14,738	73.1%	7,723	72.5%	7,015	73.6%
female	5,437	27.0%	2,927	27.5%	2,510	26.4%
Age						
<40	224	1.1%	198	1.9%	26	0.3%
40-49	1,203	6.0%	936	8.8%	267	2.8%
50-59	5,343	26.5%	3,608	33.9%	1,735	18.2%
60-69	8,370	41.5%	4,287	40.3%	4,083	42.9%
70-79	4,612	22.9%	1,557	14.6%	3,055	32.1%
≥80	423	2.1%	64	0.6%	359	3.8%
CCI						
0	932	4.6%	566	5.3%	366	3.8%
1	4,061	20.1%	2,183	20.5%	1,878	19.7%
2	5,281	26.2%	2,786	26.2%	2,495	26.2%
3	3,759	18.6%	2,002	18.8%	1,757	18.4%
4	2,609	12.9%	1,380	13.0%	1,229	12.9%
≥5	3,533	17.5%	1,733	16.3%	1,800	18.9%

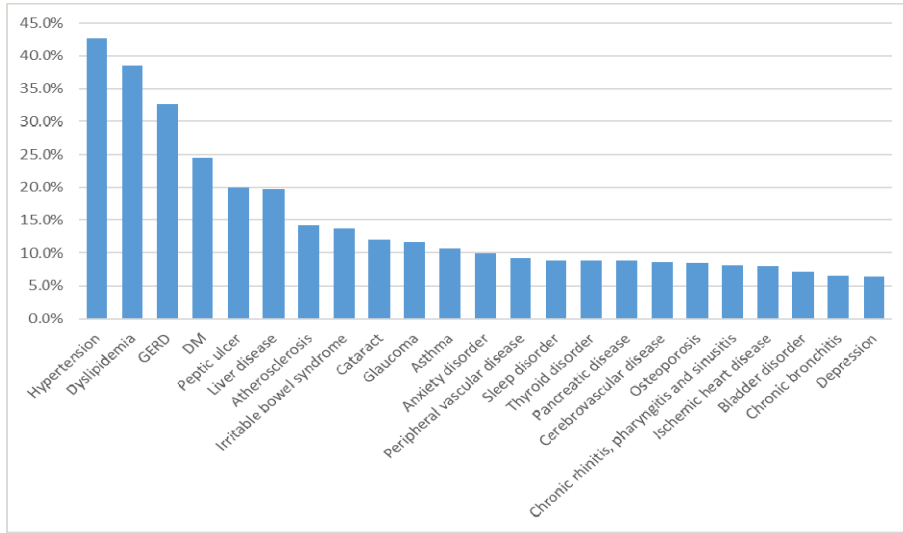
제3절 동반질환

1. 특발성폐섬유증 및 일반인구 동반질환 분포

특발성폐섬유증 환자의 동반질환은 위식도역류(56.7%), 이상지질혈증(56.2%), 고혈압(52.4%), 천식(44.6%), 당뇨(39.1%), 폐렴(36.1%), 만성기관지염(32.5%), 만성폐쇄성폐질환(31.2%) 등의 순이었으며, 특히 호흡기계 동반질환에서 높은 유병률을 보였다. 성, 연령, 등록시점을 보정한 일반인구 집단에서는 고혈압(42.6%), 이상지질혈증(38.5%), 위식도역류(32.7%), 당뇨(24.4%), 소화성궤양(19.9%), 간질환(19.7%) 등이 높게 나타났고, 전체적으로 특발성폐섬유증 환자보다 동반질환의 유병률이 낮았다.



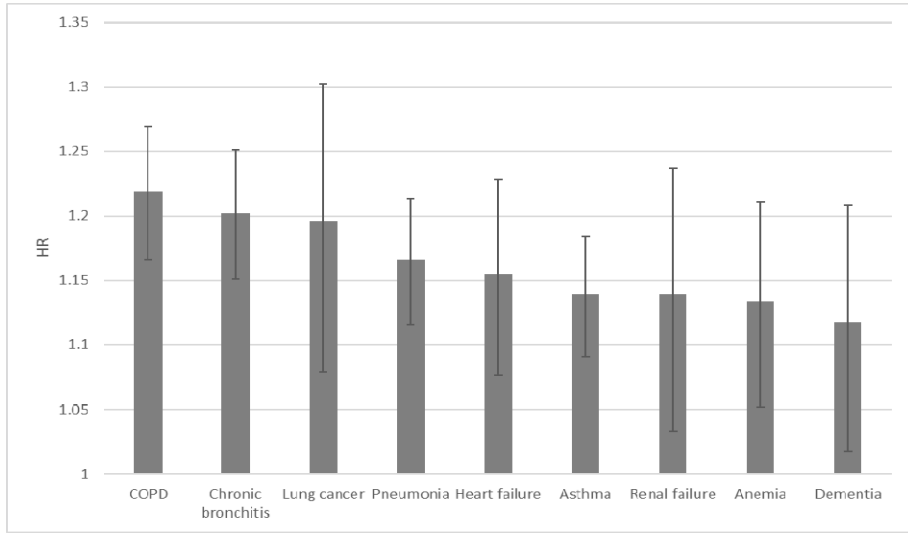
[그림 4-4] 특발성폐섬유증의 동반질환 유병률



[그림 4-5] 일반인구 집단의 동반질환 유병률

2. 동반질환들의 사망 위험비 분석

특발성폐섬유증의 사망에 영향을 미치는 동반질환을 확인하기 위해 질환별로 사망 위험비를 분석하였다. 전체 동반질환들 중에서 사망에 연관성이 있는 동반질환으로 만성 폐쇄성폐질환(Hazard Ratio, HR 1.219; Confidence Interval, CI 1.169-1.272), 만성 기관지염(HR 1.202; CI 1.153-1.253), 폐암(HR 1.196; CI 1.090-1.313), 폐렴(HR 1.166; CI 1.119-1.216), 심부전(HR 1.155; CI 1.082-1.234), 천식(HR 1.139; CI 1.094-1.187), 신부전(HR 1.139; CI 1.041-1.245), 빈혈(HR 1.134; CI 1.057-1.216), 치매(HR 1.117; CI 1.026-1.217)가 유의하게 사망의 위험을 높이는 것으로 나타났다. 이 동반질환들을 특발성폐섬유증의 예후인자 분석에 포함하였다.



[그림 4-6] 특발성폐섬유증 환자에서 동반질환들에 따른 사망 위험비

제4절 특발성폐섬유증의 예후인자

1. 특발성폐섬유증의 사망과 관련된 위험 인자

전체 20,175명의 환자 중에서 검진 항목 이용이 가능한 9,569명의 환자에 대해서 예후인자에 대한 분석을 진행하였다. 이를 위해 성, 연령, 산소치료, CCI, 체질량지수, 혈색소, 동반질환을 포함하여 Cox 비례위험모형 분석을 하였고, 모든 사망(all cause-mortality)과 관련된 인자로는 남성, 고령, 산소치료, 저체중, 빈혈, 폐렴, 천식, 만성폐쇄성폐질환, 만성기관지염, 심부전, 폐암, 치매가 유의한 연관성을 가지는 것으로 나타났다.

<표 4-2> 특발성폐섬유증 환자의 모든 사망(all cause-mortality)과 관련된 인자

	HR	95% CI		P value
Sex				
Female (Ref=male)	0.735	0.686	0.788	<.0001
Age				
40-49	3.087	1.628	5.854	0.0006
50-59	5.299	2.844	9.876	<.0001
60-69	7.773	4.177	14.467	<.0001
70-79	10.328	5.544	19.24	<.0001
>80	16.332	8.558	31.167	<.0001

	HR	95% CI		P value
O2 therapy	1.294	1.224	1.369	<.0001
CCI (Ref=0)				
1	0.993	0.854	1.155	0.9317
2	0.984	0.847	1.143	0.8331
3	0.917	0.786	1.071	0.2747
4	0.963	0.817	1.134	0.6481
≥5	1.038	0.885	1.218	0.6452
BMI (Ref=Normal)				
Underweight	1.681	1.462	1.933	<.0001
Overweight	0.885	0.825	0.949	0.0006
Obese	0.916	0.858	0.979	0.0091
Hb (mg/dL) (Ref ≥13.0)				
11.0 - 12.9	1.158	1.081	1.24	<.0001
<11.0	1.261	1.096	1.45	0.0011
Comorbidities				
Pneumonia	1.085	1.024	1.149	0.0055
Asthma	1.13	1.067	1.196	<.0001
COPD	1.205	1.137	1.278	<.0001
Chronic bronchitis	1.16	1.095	1.229	<.0001
Heart failure	1.149	1.044	1.265	0.0047
Lung cancer	1.154	1.008	1.32	0.0376
Renal failure	1.077	0.936	1.24	0.3014
Dementia	1.18	1.025	1.357	0.0208

특발성폐섬유증으로 인해 사망(IPF-related mortality)한 경우에 대해서도 같은 분석을 진행하였고, 여러 인자들 중에서 고령, 산소치료, 저체중, 빈혈, 폐렴, 천식, 만성폐쇄성폐질환, 만성기관지염이 특발성폐섬유증으로 인한 사망과 유의한 연관성을 보였다.

〈표 4-3〉 특발성폐섬유증이 원인인 사망(IPF-related mortality)과 관련된 인자

	HR	95% CI		P value
Sex				
Female (Ref=male)	0.928	0.849	1.015	0.1017
Age				
40-49	4.207	1.716	10.319	0.0017
50-59	6.716	2.79	16.168	<.0001
60-69	10.099	4.202	24.27	<.0001
70-79	11.998	4.985	28.879	<.0001
≥80	14.895	5.93	37.414	<.0001

	HR	95% CI		P value
O2 therapy	1.334	1.238	1.439	<.0001
CCI (Ref=0)				
1	0.927	0.764	1.125	0.4436
2	0.876	0.722	1.063	0.1813
3	0.758	0.62	0.926	0.0068
4	0.706	0.568	0.876	0.0016
≥ 5	0.74	0.598	0.914	0.0053
BMI (Ref=Normal)				
Underweight	1.858	1.544	2.235	<.0001
Overweight	0.945	0.859	1.04	0.2452
Obese	1.018	0.932	1.112	0.6922
Hb (mg/dL) (Ref ≥13.0)				
11.0 - 12.9	1.079	0.983	1.184	0.108
<11.0	1.247	1.035	1.502	0.0202
Comorbidities				
Pneumonia	1.091	1.01	1.179	0.0262
Asthma	1.241	1.149	1.341	<.0001
COPD	1.13	1.044	1.222	0.0025
Chronic bronchitis	1.304	1.208	1.408	<.0001
Heart failure	1.033	0.901	1.183	0.6425
Lung cancer	1.186	0.979	1.435	0.0808
Renal failure	1.034	0.839	1.275	0.7517
Dementia	1.107	0.902	1.359	0.3298

2. 특발성폐섬유증의 악화와 관련된 위험 인자

사망과 마찬가지로 특발성폐섬유증의 악화와 관련된 위험 인자를 알아보기 위해 같은 분석을 진행하였다. 분석 결과 남성, 고령, 산소치료, 저체중, 빈혈, 폐렴, 천식, 만성폐쇄성폐질환, 만성기관지염이 유의하게 특발성폐섬유증의 악화와 연관성을 보이는 것으로 나타났다.

〈표 4-4〉 특발성폐섬유증 환자의 악화와 관련된 인자

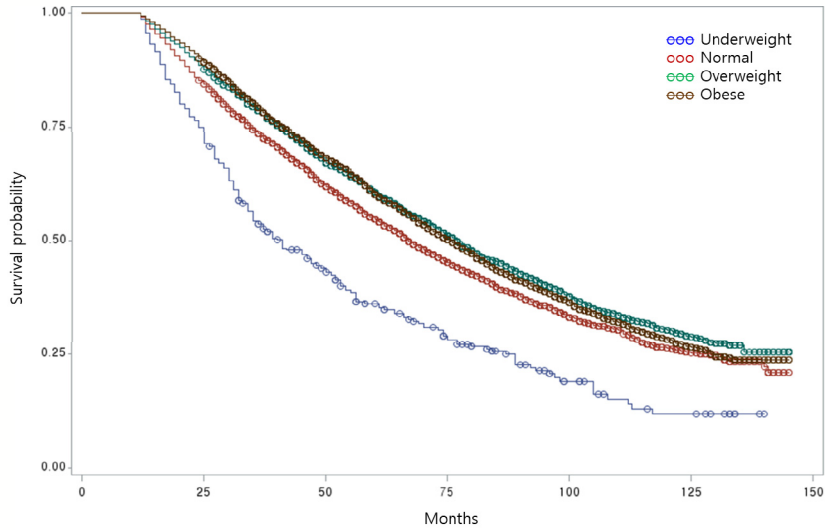
	HR	95% CI		P value
Sex				
Female (Ref=male)	0.931	0.87	0.996	0.0385
Age				
40-49	1.407	0.992	1.996	0.0555
50-59	1.756	1.259	2.448	0.0009
60-69	1.964	1.411	2.734	<.0001
70-79	2.183	1.564	3.046	<.0001
>80	2.275	1.518	3.41	<.0001
O2 therapy	1.625	1.537	1.719	<.0001
CCI (Ref=0)				
1	1.013	0.876	1.172	0.8598
2	0.971	0.84	1.123	0.6933
3	0.97	0.835	1.126	0.6902
4	0.966	0.824	1.132	0.6685
≥5	0.913	0.78	1.068	0.2559
BMI (Ref=Normal)				
Underweight	1.331	1.139	1.555	0.0003
Overweight	0.959	0.893	1.029	0.2448
Obese	0.984	0.921	1.051	0.624
Hb (mg/dL) (Ref ≥13.0)				
11.0 - 12.9	1.086	1.013	1.165	0.0208
<11.0	1.132	0.979	1.309	0.095
Comorbidities				
Pneumonia	1.148	1.084	1.216	<.0001
Asthma	1.157	1.092	1.225	<.0001
COPD	1.134	1.069	1.204	<.0001
Chronic bronchitis	1.181	1.114	1.251	<.0001
Heart failure	0.968	0.874	1.072	0.5322
Lung cancer	1.103	0.962	1.265	0.161
Renal failure	1.007	0.865	1.171	0.9322
Dementia	1.061	0.909	1.238	0.4528

3. 체질량지수 및 빈혈에 대한 생존곡선 분석

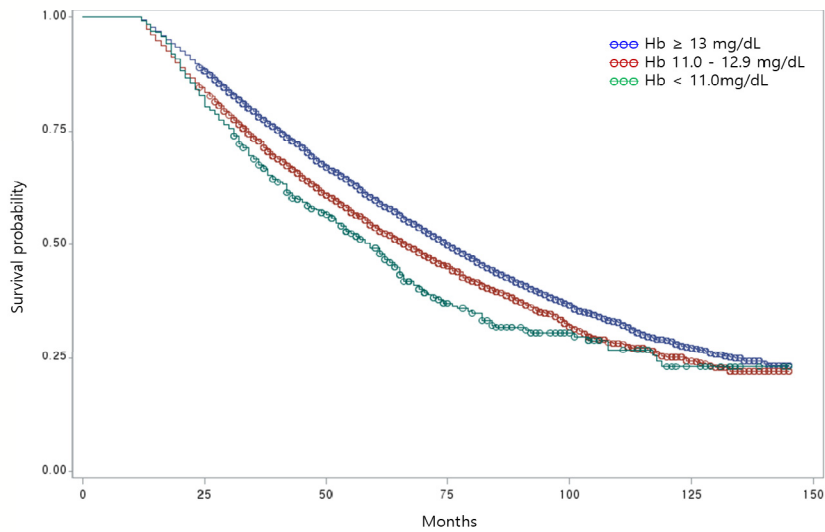
체질량지수 및 빈혈은 그동안 특발성폐섬유증의 예후인자로 잘 연구가 되어있지 않은 변수로 추가 분석을 위해 생존곡선 분석을 진행하였다. Log rank 검사를 통해 정상과 비교하여 저체중에서 유의하게 생존률이 낮고, 과체중과 비만의 경우는 정상에

비해 유의하게 생존률이 높음을 확인했다.

빈혈의 경우도 혈색소 수치를 13.0mg/dL 이상, 11.0에서 12.9mg/dL, 11.0mg/dL 미만으로 나누었을 때 수치가 낮아질수록 생존률이 유의하게 낮아지는 경향을 보였다.



[그림 4-7] 체질량지수에 따른 특발성폐섬유증 환자의 생존곡선



[그림 4-8] 혈색소 수치에 따른 특발성폐섬유증 환자의 생존곡선

제5장 고찰 및 정책제언

제1절 연구결과 고찰 47

제2절 정책적 제언 50



제5장

고찰 및 정책제언

제1절 연구결과 고찰

1. 연구결과 분석

본 연구는 전국민을 대상으로 한 인구기반 자료를 통해 특발성폐섬유증의 예후인자를 분석한 연구이다. 본 연구에서는 특발성폐섬유증의 사망 및 악화와 관련된 주요 위험인자로 남성, 고령, 산소치료, 저체중, 빈혈, 호흡기계 동반질환들이 있음을 확인하였다. 또한 특발성폐섬유증의 사망률이 점차 증가하고 있어 이러한 예후인자들에 대해 이해하고 관리하는 것이 중요해질 것으로 보인다.

사망률(mortality rate)은 사망(mortality) 자체와는 구분되는 개념으로, 한 국가에서 특정 질환의 사망률이라 하면 그 질환으로 인해 연간 사망하는 사망자 수를 해당 년도의 전체 인구로 나눈 값으로 보통 인구 10만명 당 사망률로 나타낸다. 이러한 사망률은 질환의 발생률과 중증도에 비례하여 증가하는 경향을 보인다. 본 연구에서는 통계청 자료를 연계하여 사망원인이 특발성폐섬유증에 의한 사망자 수를 분석하였고, 2011년도부터 2021년도까지 특발성폐섬유증으로 인한 사망률의 증가를 보였다. 이는 특발성폐섬유증의 중증도의 증가보다는 최근 연구에서 보여지는 국내 특발성폐섬유증의 진단과 발생률의 증가가 사망률의 증가로 이어졌다고 보아야 할 것이다.¹⁵

본 연구에서는 특발성폐섬유증의 흔한 동반질환으로 위식도역류질환, 고지혈증, 고혈압, 천식, 당뇨, 폐렴, 만성기관지염, 만성폐쇄성폐질환 등이 있음을 확인하였다. 이는 몇몇 연구들과 유사한 경향을 보였으나, 모집된 환자군, 중증도, 평가한 동반질환에 따라 연구들마다 차이를 보일 수 있다.^{15,26-28} 본 연구는 국내 전체 인구 집단을 대상으로 진단 코드를 기본으로 하여 모든 동반질환을 평가하였고 실제 임상에서 흔하게 접하는 동반질환들이 두드러지게 나타났을 것으로 보인다. 본 연구에서는 특히 호흡기계의 동반질환들의 유병률이 높았고 사망에도 미치는 영향이 높았기에, 특발성폐섬

유증에서 호흡기계 동반질환의 중요성이 높을 것으로 보인다.

위식도역류질환은 특발성폐섬유증의 대표적인 동반질환이다. 본 연구에서 위식도역류질환은 특발성폐섬유증의 사망이나 악화와 연관성을 보이지 않았다. 아직까지 위식도역류질환이 특발성폐섬유증의 병태생리에 관여하는 기전은 명확하지 않고 특발성폐섬유증의 예후인자로서도 명확하지는 않은 상태이다.²⁹ 특히나 위식도역류질환의 치료가 특발성폐섬유증의 예후에 도움이 되는지에 대해서도 불분명하다.²⁹ 향후 이에 대한 좀 더 대규모의 연구나 무작위배정임상시험 연구가 필요할 것으로 보인다.

특발성폐섬유증의 사망 및 악화와 관련 있는 위험인자들은 기존에 잘 알려진 남성, 고령 이외에도 본 연구에서는 산소치료, 저체중, 빈혈과 같은 인자들이 나쁜 예후와 연관성을 보였다.⁶ 산소치료의 경우 사망과 악화 모두에서 유의한 예후인자로 나타났으며, 특발성폐섬유증의 중증도를 나타내는 중요한 위험 인자로 여겨진다. 산소치료는 만성저산소증을 가진 만성폐쇄성폐질환 환자에서 사망률을 감소시키는 것으로 잘 알려져 있다.³⁰ 그러나 아직까지 특발성폐섬유증 환자에서 산소치료가 환자의 예후를 개선시키는 지에 대한 무작위 대조군 연구는 없는 상태이다. 산소치료를 받는 특발성폐섬유증 환자들은 특히 중증도가 높은 환자들이며 실제 산소치료가 환자들의 예후에 도움이 되고 있는 지에 대한 연구는 향후 중요한 과제일 것으로 보인다.

본 연구와 유사하게 이전 연구들에서도 특발성폐섬유증 환자에서 저체중이나 체중의 감소가 폐기능의 빠른 감소나 사망과 같은 나쁜 예후와 연관이 있다는 보고들이 있어왔다.³¹⁻³³ 기존 연구들이 상급의료기관의 소규모 환자들을 대상으로 한 연구인데 반해, 본 연구는 대규모 인구 집단을 대상으로 장기간 추적관찰한 연구로 특발성폐섬유증에서 저체중이 사망이나 악화의 중요한 예후인자임을 다시 한 번 보여주었다. 호흡기계 질환에서 저체중은 낮은 무지방 질량 지수(fat-free mass index), 횡격막근육의 약화, 만성 영양실조, 만성 염증의 증가 등과 연관되어 있고 이러한 복합적인 기전들로 인해 특발성폐섬유증 환자에서 저체중은 나쁜 예후와 연관이 있을 것으로 보인다.³⁴⁻³⁷

본 연구에서 빈혈은 특발성폐섬유증 환자에서 8.5%의 빈도를 보여 유병률이 비교적 낮았다. 그러나 특발성폐섬유증의 사망이나 악화를 증가시키는 요인 중에 하나였으며 특히 혈색소가 낮으면 낮을수록 사망의 위험이 증가하였다. 빈혈은 질환의 만성적인 나쁜 상태를 반영하는 지표이나, 현재까지 특발성폐섬유증 환자에서 혈색소 수치가 예후에 미치는 영향에 대한 연구는 거의 없다. 다른 만성 호흡기 질환 중 하나인 만성폐쇄성폐질환에서는 빈혈이 환자의 나쁜 예후와 연관이 있음이 알려져 있다.³⁸ 그러나 많은 연구들에서 산소치료를 받는 중증 환자들이나 급성 악화를 겪은 입원 환자들을

대상으로 하고 있어, 일반 인구 집단에서도 경미한 빈혈이 사망의 위험을 높일 수 있다는 점은 중요할 것으로 보인다.³⁹⁻⁴¹

2. 연구의 강점 및 제한점

본 연구는 전 국민을 대상으로 하여 희귀 질환인 특발성폐섬유증의 위험인자를 환자의 중증도와 상관없이 일반 인구 집단을 대상으로 포괄적으로 분석을 한 연구이다. 따라서 대규모의 환자들을 대상으로 장기간 추적관찰하여 분석할 수 있었으며, 특히 통계청 자료와 연계하여 아시아에서 보고가 없었던 특발성폐섬유증으로 인한 사망률의 년도 별 경향을 보여주었다. 또한 분석이 가능한 모든 동반질환을 포함하여 유병률 및 사망의 위험과 연관이 있는 중요한 동반질환들을 확인하였다. 이외에도 기존에 잘 알려져 있지 않은 산소치료, 체질량지수, 혈색소 등이 환자의 사망과 악화에 중요한 인자가 될 수 있다는 것을 보여주었다.

그러나 본 연구에서는 분석할 수 없었던 제한점도 존재한다. 첫째로는 기존에 잘 알려진 특발성폐섬유증의 예후인자 중에 하나인 폐기능을 평가할 수 없었다는 점이다. 국민건강보험공단의 청구자료에는 폐기능 결과가 포함되어 있지 않기 때문에 이를 평가하기는 어려웠다. 다만 본 연구에서는 산소치료 유무, Charlson Comorbidity Index 등을 분석에 포함하여 최대한 질환의 중증도를 보정하고자 하였다. 둘째로는 동반질환의 평가가 진단 코드(ICD-10)를 기준으로 이루어졌다는 점이다. 청구자료를 이용할 때 진단의 정확성은 가장 중요한 문제 중에 하나이다. 청구자료를 이용한 이전 연구들에서 조작적 정의를 통해 여러 질환들에서 진단의 정확성을 높이려는 노력이 이어져왔다.⁴² 그러나 본 연구에 포함된 많은 동반질환들에 모두 조작적 정의를 적용시킬 수는 없었고, 동반질환들마다 차이를 두지 않기 위해서 코드만을 기준으로 진단 기준을 정하여 분석할 수 밖에 없었던 점은 중요한 제한점이라고 할 수 있다. 셋째로는 본 연구에서는 연령표준화 사망률이나 생존률은 분석하지 않았다. 특발성폐섬유증은 중증도가 높은 질환으로 환자의 상대적인 사망 위험도나 기대 생존 기간은 중요한 문제이다. 다만 이전의 많은 연구들에서 특발성폐섬유증의 생존률 분석은 잘 보고가 되어왔고, 본 연구의 목적은 질환의 중증도를 평가하려는 것은 아니기 때문에 이러한 분석은 하지 않았다. 넷째로는 특발성폐섬유증의 예후를 개선하는 약물인 pirfenidone에 대한 분석을 포함하지 않았다. Pirfenidone은 2015년도부터 국내에서 보험 허가된 약물이며 본 연구의 연구 기간에 급여 시작 시점이 포함되어 예후 분석에 영향을 미쳤을 수 있다. 향후 약제에 대한 추가 분석이 필요할 것으로 사료된다. 다섯째로는 흡연을 분석에 포함하지

않았다. 흡연이 특발성폐섬유증의 예후에 미치는 영향은 아직 연구가 부족한 실정이며 추후 공단 자료를 이용하여 이에 대한 연구들이 필요할 것으로 보인다.

3. 결론

본 연구를 통해 최근 10년간 특발성폐섬유증의 사망률은 비교적 가파르게 증가함을 확인하였다. 특발성폐섬유증은 다양한 동반질환을 가지고 있으며 특히 호흡기계 동반 질환이 유병률도 높고 사망과의 연관성도 높았다. 특발성폐섬유증의 사망이나 악화와 관련된 주요 예후인자로는 남성, 고령, 산소치료, 저체중, 빈혈, 호흡기계 동반질환 등이 있었다.

제2절 정책적 제언

특발성폐섬유증은 간질성폐질환 중에서도 가장 흔하며 중증도가 가장 높은 산정특례 질환이다. 발생률 및 사망률의 증가와 함께 특발성폐섬유증의 사회경제적 부담은 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 고령에서 높은 발생률을 보이고 있어 고령화 시대에 더욱 중요성이 늘어나고 있으며, 특히 폐암검진사업 등과 같은 흉부 CT 촬영의 증가는 특발성폐섬유증의 진단이 더욱 증가하는 요인이 될 수 있다. 특발성폐섬유증의 예후는 개인에 따라 편차가 심하고 여러 인자들의 영향을 받기 때문에 실제 임상에서 예후를 예측하기가 쉽지 않다.

본 연구를 통해 특발성폐섬유증의 예후와 관련된 중요한 위험 인자들을 확인할 수 있었고, 질환을 치료하는 임상 전문가와 이를 관리하는 행정 전문가에게 도움이 되는 근거를 제시할 수 있었다. 또한 특발성폐섬유증 환자들의 중요한 예후인자들에 대한 관리와 산정특례 질환으로서 이에 대한 정책적인 관리도 중요할 것으로 사료된다. 마지막으로 특발성폐섬유증의 교정 가능한 위험인자들에 대한 치료가 예후를 개선할 수 있는 지에 대한 추가 연구도 중요할 것으로 보인다.

특별성폐섬유증의 예후 인자

참고문헌



참고문헌

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(5): e44-e68.
2. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7): 810-816.
3. Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in United States Automated Claims. Incidence, Prevalence, and Algorithm Validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(10): 1200-1207.
4. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 795-806.
5. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest* 2011; 140(1): 221-229.
6. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156(10): 684-691.
7. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(4): 431-440.
8. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(7): 842-847.
9. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(21): 1968-1977.
10. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2083-2092.
11. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2021; 22(1): 197.

12. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 788-824.
13. Gjonbrataj J, Choi WI, Bahn YE, et al. Incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Korea based on the 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT statement. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19(6): 742-746.
14. Lee HE, Myong JP, Kim HR, et al. Incidence and prevalence of idiopathic interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20(7): 978-984.
15. Lee JH, Park HJ, Kim S, et al. Epidemiology and comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *BMC Pulm Med* 2023; 23(1): 54.
16. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(3): 265-275.
17. Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir Med* 2014; 108(2): 376-387.
18. Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(7): 773-779.
19. Song JW, Hong SB, Lim CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37(2): 356-363.
20. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(12): 1698-1702.
21. Ley B, Bradford WZ, Weycker D, et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45(5): 1374-1381.
22. Chandel A, Pastre J, Valery S, et al. Derivation and validation of a simple multidimensional index incorporating exercise capacity parameters for survival prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2023; 78(4): 368-375.
23. Zheng Q, Cox IA, Campbell JA, et al. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res* 2022; 8(1).

24. Jeganathan N, Smith RA, Sathananthan M. Mortality Trends of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the United States From 2004 Through 2017. *Chest* 2021; 159(1): 228-238.
25. Marshall DC, Salciccioli JD, Shea BS, et al. Trends in mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the European Union: an observational study of the WHO mortality database from 2001-2013. *Eur Respir J* 2018; 51(1).
26. Prior TS, Hoyer N, Hilberg O, et al. Clusters of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2021; 185: 106490.
27. Jovanovic DM, Šterclová M, Mogulkoc N, et al. Comorbidity burden and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the EMPIRE registry study. *Respir Res* 2022; 23(1): 135.
28. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151425.
29. Torrisi SE, Vancheri A, Pavone M, et al. Comorbidities of IPF: How do they impact on prognosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2018; 53: 6-11.
30. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(10): e121-e141.
31. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, et al. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131(5): 1448-1453.
32. Jouneau S, Crestani B, Thibault R, et al. Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2020; 21(1): 312.
33. Kulkarni T, Yuan K, Tran-Nguyen TK, et al. Decrements of body mass index are associated with poor outcomes of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *PLoS One* 2019; 14(10): e0221905.
34. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(1): 79-83.

35. Coxson HO, Chan IH, Mayo JR, et al. Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(7): 748-752.
36. Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest* 2007; 132(1): 135-140.
37. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012; 7(5): e37483.
38. Park SC, Kim YS, Kang YA, et al. Hemoglobin and mortality in patients with COPD: a nationwide population-based cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1599-1605.
39. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128(3): 1201-1208.
40. Martínez-Rivera C, Portillo K, Muñoz-Ferrer A, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *Copd* 2012; 9(3): 243-250.
41. Toft-Petersen AP, Torp-Pedersen C, Weinreich UM, Rasmussen BS. Association between hemoglobin and prognosis in patients admitted to hospital for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 2813-2820.
42. Choi EK. Cardiovascular Research Using the Korean National Health Information Database. *Korean Circ J* 2020; 50(9): 754-772.

연구보고서 NHIMC-2023-PR-009

특발성폐섬유증의 예후 인자

발행일	2024년 2월 14일
발행인	김성우
편집인	이천균
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6972
팩스	0303-3448-7105
인쇄처	(주)에스콤정보시스템
ISBN	979-11-93542-56-9

특발성폐섬유증의 예후인자 분석



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100
대표전화 1577-0013 / www.nhmc.or.kr
ISBN 979-11-93542-56-9

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital