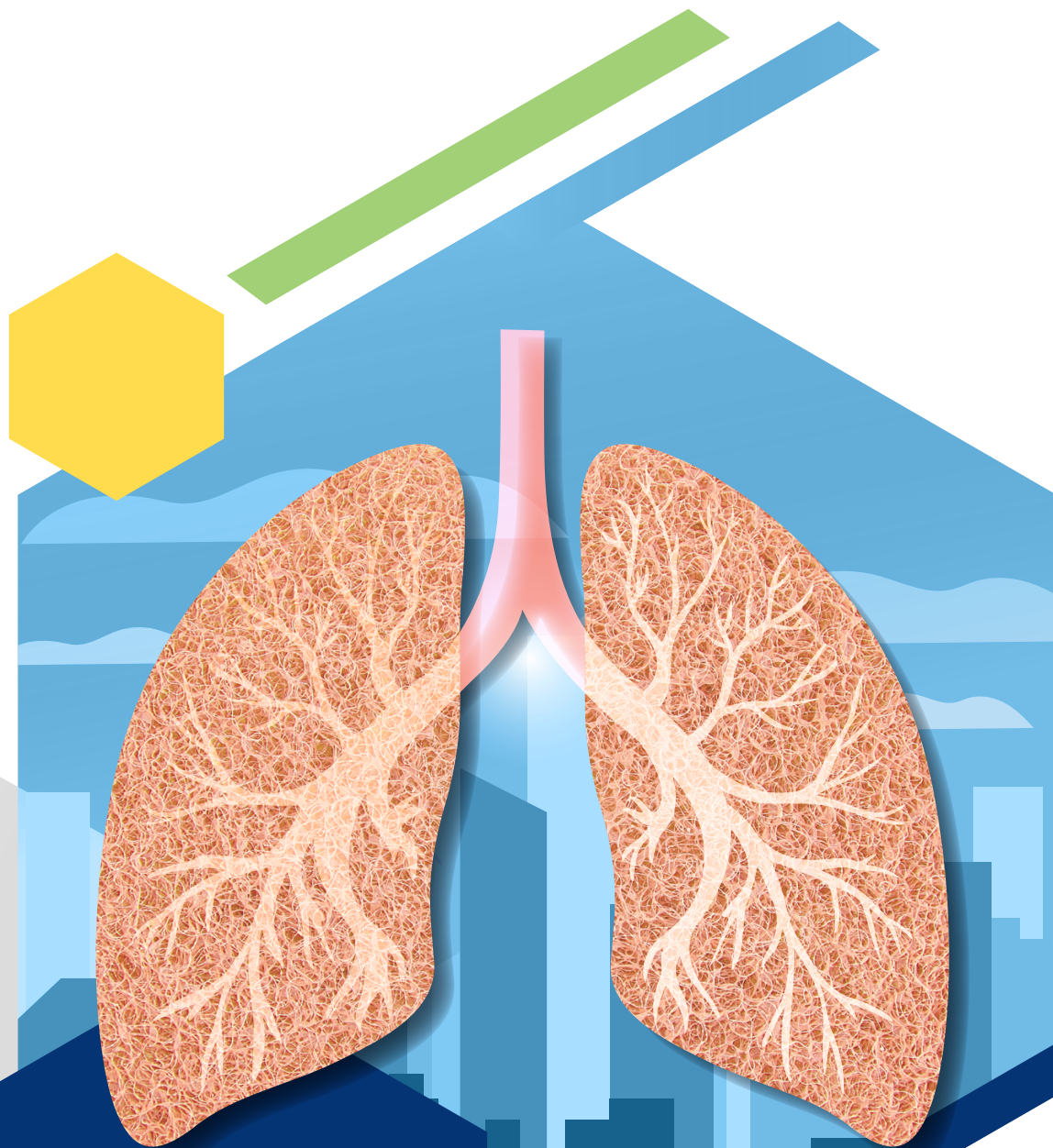


實證診斷及處置指引

# 特發性肺纖維化

Idiopathic Pulmonary Fibrosis

2023 更新版



*Evidence-based Guidelines for  
Diagnosis and  
Management of  
Idiopathic Pulmonary  
Fibrosis*

# 台灣IPF實證診斷及處置指引

## 製作小組名單

發行人

王鶴健

召集人

林慶雄

指引製作團隊:(依姓氏筆劃順序)

總執行編輯

鄭世隆

執行編輯

張晃智 曾敬閔 蕭逸函

審閱委員

柯信國 高國晉 張允中 許超群

影像審閱委員:(依姓氏筆劃順序)

張允中 許瑞昇

指引製作顧問團隊:(依姓氏筆劃順序)

李政宏 邱銘煌 曹世明 彭殿王

2023年更新版審閱委員:(依姓氏筆劃順序)

方文豐 林聖皓 許正園 郭炳宏 陳煒 陳家弘

黃堂修 彭忠衍 溫岳峯 藍胄進 蘇維鈞

# 目錄

<b>01_引言</b>	<b>04</b>
<b>02_證據等級及建議等級</b>	<b>05</b>
<b>03_總結和治療建議</b>	<b>07</b>
結論	
IPF治療建議	
AR-IPF預防與治療建議	
<b>04_定義和流行病學</b>	<b>13</b>
定義	
臨床表現	
發生率與盛行率	
潛在危險因子	
遺傳因素	
台灣IPF的流行病學研究	
<b>05_IPF自然病程</b>	<b>22</b>
IPF急性惡化	
存活統計	
<b>06_分期和預後</b>	<b>24</b>
人口統計學資料	
呼吸困難	
肺功能	
HRCT的特徵	
複合式評分系統	
六分鐘行走測試	
組織病理學	

<b>07_HRCT型態表現與定義</b>	<b>27</b>
<b>08_HRCT型態於組織病理學的特徵</b>	<b>45</b>
UIP型態：組織病理學的特徵	
組織病理學分型	
<b>09_診斷</b>	<b>49</b>
IPF的診斷標準	
診斷性介入檢查常見問題的建議	
<b>10_IPF治療建議</b>	<b>65</b>
藥物治療	
非藥物治療與其他	
急性惡化治療	
併發症與共病症	
<b>11_緩和療護</b>	<b>81</b>
<b>12_監測疾病的臨床病程</b>	<b>82</b>
監測疾病進展	
監測症狀惡化	
監測氧合能力惡化	
<b>13_IPF 臨床處置總結</b>	<b>84</b>
<b>14_未來研究方向</b>	<b>85</b>
<b>15_參考文獻</b>	<b>86</b>



# 01


## 引言

特發性肺纖維化 (IPF)，是一種不可逆且預後不佳的進行性間質性肺病，由於過去對疾病的定義不清楚，IPF盛行率並沒有明確的數據；估計在全人口中為每十萬人口2-29例。台灣健保資料庫回溯性估算的研究報告，發生率為每十萬人口0.6-1.4人，此數字遠低於歐美，也低於鄰近的日本。過去文獻報告顯示IPF的平均存活期為診斷後2-3年，主要死因為疾病的急性惡化；而台灣早期的報告中，存活期中位數僅為0.9年，遠低於其他國家。IPF在台灣的發生率與存活率皆較世界各國平均值低且短，可能肇因於病人有症狀不知就醫而導致延誤診治，或醫師的警覺性不足。

近年來在診斷觀念越趨進步與明朗，加上有效治療藥物的導入與使用，已逐漸能讓改善疾病預後與提升患者生活品質。而胸腔醫學界累積大量的臨床資料，使得醫界對於疾病機轉、治療策略與臨床藥物使用有更清楚的輪廓。世界先進各國如美國、歐洲與日本的胸腔學會，皆陸續發表了IPF的診療指引，於2011年協同拉丁美洲胸腔協會依據實證醫學基礎，共同制訂IPF第一版共識指引，指引內容也因應臨床新事證在2015年、2018年、及近期2022年進行內容修訂。

本指引依據2022年ATS/ERS/JRS/ALAT IPF國際臨床診斷治療指引更新版進行內容修訂，主要修訂內容包含IPF疾病診斷流程、HRCT型態與組織病理學型態組合意義、血清檢查建議、以及藥物治療建議等更新。台灣胸腔暨重症加護醫學會修訂本指引的目的即在讓讀者能了解IPF的定義，明瞭最新的診斷標準，以及治療策略，使臨床醫師能再提升自我診斷警覺與能力，並選擇適當的治療，增益病人福祉。

台灣胸腔暨重症加護醫學會間質性肺病及罕見肺疾病委員會於2023年著手進行第三版特發性肺纖維化實證診斷及處置指引，在諸多委員的協助下，「台灣IPF實證診斷及處置指引-2023更新版」於日前完成，期許本手冊對本會員醫師於IPF疾病診治有所助益。

台灣胸腔暨重症加護醫學會 間質性肺病及罕見肺疾病委員會 召委 

台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長 

# 02

## 證據等級及建議等級

表1: 證據等級的判定

證據等級	試驗設計	滿足下列條件時等級較低	滿足下列條件時等級較高
I	隨機對照試驗	<ul style="list-style-type: none"> <li>試驗品質上有缺失</li> <li>不直接性</li> <li>重大的不一致性</li> <li>數據稀疏 (sparse) 或不精確</li> <li>存在出版偏誤的可能性甚高</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有強烈的相關性、無任何可能存在的干擾因子</li> <li>證據顯示存在劑量—反應梯度</li> <li>看似存在的干擾因子應該會使效果下降</li> </ul>
II	降級的隨機對照試驗或升級的觀察性研究		
III	妥善執行且有對照組的觀察性		
IV	任何其他證據 (例如個案報告、個案系列研究)		

表2: 證據等級的評等及意義

證據等級 (GRADE)	證據等級代表對於確信效果估計值正確無誤之程度的評斷。委員會以 GRADE 系統進行評斷，並針對各項臨床結果都提出評斷。評斷時會以試驗設計的類型 (區分隨機試驗和觀察性研究)、存在偏誤的風險、不同研究結果之間的一致性，以及不同研究之間整體估計值的精確性作為依據。每一項臨床結果的證據等級都將按照下列定義評為 I、II、III 或 IV：
I ⊕⊕⊕⊕	進一步的研究不太可能改變對於效果估計值 (estimate of effect) 的信心
II ⊕⊕⊕○	進一步的研究可能對於效果估計值的信心帶來重大影響，且或許會改變估計值
III ⊕⊕○○	進一步的研究非常可能對於效果估計值的信心帶來重大影響，且可能改變

2022年 ATS/ERS/JAS/ALAT 指引採用方法：

實證建議依討論擬定後，予以表決。表決時，委員有下列選項：強烈建議採取此行動、有條件建議採取此行動、有條件不建議採取此行動、強烈不建議採取此行動，或是棄權 (表4)。委員不願對所擬行動表達贊同或反對時，可選擇棄權，其可能狀況為證據不足、委員專業不足，或是委員得知自己表達贊成或反對即存在偏差。結果有三種可能：

1. 超過20%棄權，即不足以作出決策。如棄權主要因為證據不足，也將提出研究建議。
2. 少於20%棄權，且大於70%於適當行動上達成一致意見時，給予分級建議。該結果聲明為：強烈建議是「We recommend」，有條件建議則為「We suggest」。
3. 少於20%棄權且小於70%於適當行動上達成一致意見時，考量委員對於適當行動未達充分一致意見，不予以建議。該結果聲明為：「由於委員未達充分一致意見，We make no recommendation for or against...」。

表3: 針對患者、臨床醫師及政策制定人員之建議, 其背後的意義

方法	採用
利益衝突揭露、審查及事先擬定處置	Y
跨專業指引委員會	Y
指引委員會具病人代表	Y
事先擬定文獻搜尋策略	Y
對多個資料庫進行相關研究搜尋	Y
標題與摘要篩選重複執行兩次	Y
事先擬定研究入選標準	Y
研究選擇與資料擷取重複執行兩次	Y
情況許可時, 以綜合分析彙整研究	Y
採用 GRADE 方法擬定建議	Y
以 GRADE 方法評定建議強度和證據品質	Y
公開評論階段	N
定期評估更新需求	Y

縮寫釋義: GRADE: 建議分級、評估、開發暨評估; N = 否; Y = 是。

表4: 針對患者、臨床醫師及政策制定人員之建議, 其背後的意義

建議等級	強烈建議使用	強烈不建議使用	有條件地建議使用	有條件地不建議使用
患者	此情境下大多數 (most people) 會想接受此項介入措施, 只有少數不想	此情境下大多數會不想接受此項介入措施, 只有少數會想	此情境下超過半數 (majority of people) 會想接受此項介入措施, 但仍有許多人 (many) 不想	此情況下超過半數會不想接受此項介入措施, 但仍有許多人會想
臨床醫師	大多數患者應接受建議		可以採納該項建議, 制定出適用於大多數情況的政策	
政策制定人員	可以採納該項建議, 制定出適用於大多數情況的政策		有必要讓利害關係人進行相當程度的爭辯和參與	
2022年 ATS/ERS/JAS/ALAT 指引	對於>95%病人為正確的介入措施。「可直接執行。」您應該向未遵循建議的同仁, 告知他們做得不正確。建議的介入措施得作為適當的效能評量。		對於>50%病人為正確的介入措施。「想一想, 和病人討論。」您不用向未遵循建議的同仁, 告知他們做得不正確—這是他們的「風格」或「臨床均衡」。建議的介入措施不適合作為效能評量。	

# 03

## 總結和治療建議

### ■ 結論

1. IPF的定義為：一種特定型式的慢性、漸進性、不可逆的纖維化間質性肺炎，其成因不明、主要發生於年長者、疾病範圍僅限於肺臟，而且具有尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 的組織病理學及 / 或影像學型態。
  - a. IPF的ICD-9編碼為516.3; ICD-10編碼為J84.112。
  - b. 2018年更新版影像學型態新分類：
    - 符合典型UIP型
    - 可能為UIP型 (probable UIP)
    - 尚無法確認為UIP型 (indeterminate UIP)
    - 其他診斷 (alternative diagnosis)
2. 診斷IPF時須滿足下列條件：
  - a. 已排除間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 其他已知成因 (例如居家和職場上的環境暴露、結締組織疾病、及藥物毒性)。
  - b. 未接受外科手術肺切片或經支氣管冷凍肺切片的患者，於HRCT影像上出現UIP型態或是probable UIP型態 (HRCT: 高解析度斷層掃描HRCT Resolution Computerized Tomography)。
  - c. 接受外科手術肺切片或經支氣管冷凍肺切片的患者，其HRCT影像和切片結果符合特定的型態組合。
3. 如果有ILD診斷經驗的胸腔科醫師、放射科醫師和病理科醫師進行跨科別討論，IPF診斷的準確度將隨之提升。故本指引支持所有診斷為IPF之病人於特定情境之下，應施行多專科團隊會討論以提高IPF精確診斷率。
4. 對於新檢查出ILD且在HRCT影像呈現UIP型或probable UIP型，經過多專科會議討論 (MDD) 討論後，不需要施行肺切片 (Lung biopsy)，即可診斷為IPF；而UIP型患者是否施行支氣管肺泡沖洗檢查 (bronchioalveolar lavage, BAL)，特定情境下亦持反對建議。
5. 對於有新檢查出間質性肺病且在HRCT影像上呈現尚無法確認為UIP型 (indeterminate UIP)、和其他診斷型態的患者 (alternative diagnosis)，病患是否應施行支氣管肺泡沖洗檢查 (bronchioalveolar lavage, BAL) 和外科手術肺切片檢查 (surgical lung biopsy, SLB) 之建議，給予特定情境下的支持建議。另外，專家小組建議，可由判讀經驗較豐富的醫院，進行經支氣管冷凍肺切片檢查 (TBLC)，作為外科手術肺切片 (SLB) 檢查的替代方案。
6. 由於缺乏有力證據確認量測血清生物標記之臨床意義，故本指引強烈不建議僅為區分IPF與其他ILD型態而量測血清生物標記。

7. IPF屬於致命性不可逆之肺病，其自然病程有變異性且難以預測，多數 IPF 患者之肺功能皆在數年內逐漸惡化現象，其型態分為：
  - a.少數患者的病情呈穩定緩慢惡化。
  - b.有些患者病情是急轉直下。
  - c.有些患者即使先前維持緩慢進展，之後則因發生急性惡化之後病情會急轉直下。
8. IPF疾病進展的表現如下：呼吸症狀增加、肺功能檢查結果惡化、HRCT顯示纖維化程度增加、急性呼吸功能衰退，或死亡。
9. IPF患者可能患有亞臨床 (sub-clinical) 或明顯的共病症，包括肺動脈高壓、胃食道逆流、阻塞性睡眠呼吸中止症、肥胖、肺氣腫及肺部腫瘤。這類病症對於IPF患者預後的影響仍不明。
10. 急性惡化 (AE-IPF) 為IPF患者主要死因之一，由於AE-IPF變異性相當大，至今尚無明確之治療與處理方式。是故本指引亦建議醫師應採取適當之措施來避免急性惡化發生，以降低相關風險。
11. 對於尚未判定是何種間質性肺病，正要接受經支氣管肺切片的病人，不建議額外進行基因檢測，作為診斷是否有尋常性間質性肺炎 (UIP)。
12. 針對特發性肺纖維化 (IPF) 病患，不建議為了改善呼吸相關治療指標 (肺功能、死亡率、急性惡化、病情惡化與住院)，給予制酸劑藥物或轉介進行抗逆流手術。

## ■ IPF治療建議

### 美國/歐洲/日本/拉丁美洲胸腔協會特發性肺纖維化為化治療指引總表2011-2015

(2015) 治療建議參考2015年指引更新; (2011) 治療建議參考2011年指引, 因為2015年指引更新中沒有提及

相關治療或藥物	建議使用	證據等級
長期氧氣療法治療曾發生顯著休息時低血氧患者 <sup>(2011)</sup>	強烈建議使用	IV
肺臟移植治療在符合條件的患者 <sup>(2011)</sup>	強烈建議使用	III
Nintedanib <sup>(2015)</sup>	有條件地建議使用*	II
Pirfenidone <sup>(2015)</sup>	有條件地建議使用#1	II
肺復原治療 <sup>(2011)</sup>	有條件地建議使用#2	III
制酸劑 (H2 blockers & Proton pump inhibitors) <sup>(2015)</sup>	有條件地建議使用&1	IV
使用皮質類固醇治療急性惡化患者 <sup>(2011)</sup>	有條件地建議使用&2	IV

相關治療或藥物	建議使用	證據等級
干擾素-γ1b <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	I
抗凝血劑 (warfarin) <sup>(2015)</sup>	強烈不建議使用%1	III
Imatinib <sup>(2015)</sup>	強烈不建議使用%2	II
Etanercept <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	II
Prednisone、azathioprine和N-acetylcysteine併用治療 <sup>(2015)</sup>	強烈不建議使用%1	III
選擇性內皮素受體拮抗劑 (ambrisentan) <sup>(2015)</sup>	強烈不建議使用%2	III
使用皮質類固醇於穩定患者 <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	IV
Colchicine <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	IV
Cyclosporine A <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	IV
皮質類固醇合併免疫調節劑 <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	III
Sildenafil <sup>(2015)</sup>	有條件地不建議使用\$	II
N-acetylcysteine <sup>(2015)</sup>	有條件地不建議使用%3	III
內皮素受體 (ER-A和ER-B) 雙重拮抗劑 (macitentan, bosenta) <sup>(2015)</sup>	有條件地不建議使用%3	III



相關治療或藥物	不建議使用	證據等級
使用機械通氣治療因IPF而發生呼吸衰竭之患者 <sup>(2011)</sup>	有條件地不建議使用 <sup>%4</sup>	III
伴隨IPF而出現的肺動脈高壓 <sup>(2011)</sup>	有條件地不建議治療 <sup>%5</sup>	IV
相關治療或藥物	無法給予建議	證據等級
IPF引起肺高壓的藥物選擇 <sup>(2015)</sup>	目前仍無足夠證據做出建議	-
選擇單肺或雙肺移植 <sup>(2015)</sup>	目前仍無足夠證據證明選擇單肺或雙肺移植何者較佳	-

\*目前證據顯示：長期使用可顯著減少肺功能的惡化，可能可以減少死亡率與急性發作率及嚴重性。

#1 目前證據顯示：低劑量下無治療效果，高劑量長期使用則可顯著減少肺功能的惡化，增加六分鐘行走測試距離，可能可以減少死亡率與急性發作率。

#2 肺復原適用於多數患者，但對於少數患者，不使用肺復原亦為合理選擇。

&1 目前證據顯示：在IPF合併胃食道逆流的患者身上，使用可小幅減少肺功能惡化，但對急性惡化與死亡率沒有幫助。2022年ATS/ERS/JRS/ALAT指引建議：針對特發性肺纖維化 (IPF) 病患，不建議為了改善呼吸相關治療指標 (肺功能、死亡率、急性惡化、病情惡化與住院)，給予制酸劑藥物或轉介進行抗逆流手術。

&2 皮質類固醇適用於多數急性惡化患者，但對於少數患者，不使用皮質類固醇亦為合理選擇

%1 目前證據顯示可能會增加死亡率，不建議使用除非有其他適應症。

%2 目前證據顯示對預後無幫助，還有可能增加相關副作用。

%3 目前證據顯示對預後無幫助。

%4 機械通氣不適用於多數IPF患者，但對於少數患者則為合理選擇。

%5 對於多數IPF患者不應治療肺動脈高壓，但對於少數患者，治療肺動脈高壓則為合理選擇。

§ 目前證據顯示：只能改善生活品質 (SGRQ) 和增加六分鐘行走測試距離，對肺功能與死亡率沒有幫助；右心衰竭患者使用可能更有好處，因價格昂貴所以限制使用。



## ■ AE-IPF預防與治療建議

AE-IPF預防	
處理方式	建議
• 流感和肺炎球菌疫苗接種	+
• 洗手, 避免病源接觸	+
• 減少胃食道逆流	+/-
• 避免空氣中的刺激物和污染物	+
• 當需要機械通氣時, 應盡量減少呼吸機引起的肺損傷	+/-
低潮氣量呼吸器	
非侵襲性呼吸器	
高流量鼻套管氧氣治療	
• Nintedanib	+/-
• Pirfenidone	-/+
• 避免合併使用prednisone與azathioprine	+
+: 會考慮在大多數患者中使用, 因為潛在的好處似乎超過了潛在的危害 +/-: 會考慮在選定的患者中使用, 因為利益和風險的平衡因臨床而異 -/+: 由於利益和風險的平衡會改變臨床情況, 因此不會考慮在大多數患者中使用 -: 不會考慮在大多數患者中使用, 因為缺乏支持臨床獲益的證據	

AE-IPF預防	
處理方式	建議
• 機械通氣治療	
低潮氣量呼吸器	+
非侵襲性呼吸器	+
高流量鼻套管氧氣治療	+/-
• 藥物	
Corticosteroid	+
Empiric antibiotics	+/-
Immunosuppressant#	-/+
Thrombomodulin	-/+
• 肺移植	+/-
• 其他	
體外循環維生系統 (葉克膜)	- <sup>S</sup>
Polymyxin B hemoperfusion	-/+
Rituximab, plasma exchange, intravenous immunoglobulin	-
非類固醇治療方法 <sup>¶</sup>	-
<p>+: 會考慮在大多數患者中使用, 因為潛在的好處似乎超過了潛在的危害</p> <p>+/-: 會考慮在選定的患者中使用, 因為利益和風險的平衡因臨床而異</p> <p>-/+ : 由於利益和風險的平衡會改變臨床情況, 因此不會考慮在大多數患者中使用</p> <p>-: 不會考慮在大多數患者中使用, 因為缺乏支持臨床獲益的證據</p> <p>#: Cyclophosphamide, cyclosporine, tacrolimus.</p> <p>¶: 非類固醇治療方法: 立即停止免疫療法 (如果有施行任何免疫治療者)、最佳支持治療、廣效抗菌藥物。(Non-steroid approach: Immediate cessation of immunosuppression (if any), best supportive care, broad-spectrum antimicrobials.)</p> <p>S: 會考慮作為準備肺移植的銜接性治療。</p>	

# 04

## 定義和流行病學

### ■ 定義

IPF的定義為：一種特定型式的慢性、漸進性纖維化間質性肺炎，其成因不明、主要發生於年長者、疾病範圍僅限於肺臟，而且具有後文所述的UIP組織病理學及/或影像學型態。診斷IPF時必須排除其他型態的間質性肺炎，包括其他特發性間質性肺炎，以及與環境暴露、用藥或全身性疾病相關的ILD<sup>1</sup>。

### IPF 臨床診斷碼

ICD-9-CM	ICD-10
516 Other alveolar and parietoalveolar pneumonopathy -516.3 Idiopathic fibrosing alveolitis	J84.1 Other interstitial lung diseases with fibrosis • Diffuse pulmonary fibrosis • Fibrosing alveolitis (cryptogenic) • Hamman-Rich syndrome • Idiopathic pulmonary fibrosis • Usual interstitial pneumonia Exclusion: pulmonary fibrosis (chronic) • Due to inhalation of chemicals, gases, fumes or vapours (J68.4) • Following radiation (J70.1)

### ■ 臨床表現

當任何成年患者發生無法解釋之長期運動性呼吸困難時，均須考慮IPF的可能性；而此疾病常以咳嗽、吸氣時肺臟兩側底部易出現細囉音及杵狀指作為表現。此疾病的發生率會隨年齡增長而上升，一般多在50到70歲之間發病。小於50歲IPF患者則相當罕見，這類患者可能在診斷為IPF同時患有潛在臨床症狀的結締組織疾病，之後才表現出其明顯特徵。IPF的病例常見於男性且有吸菸史的患者<sup>1</sup>。

## ■ 發生率及盛行率

目前沒有調查IPF發生率或盛行率的大規模研究可供參考。一項針對新墨西哥州Bernalillo郡進行的人口研究顯示，IPF的發生率粗估為每年每100,000人10.7例（男性）及每年每100,000人7.4例（女性）。一項英國研究指出整體發生率僅每年每100,000人4.6例，但估計在1991年到2003年之間，IPF的發生率每年上升11%。學者認為此一成長現象並無法歸因於人口老化，或因較輕微病例的確診率提升所致。另一項美國研究則利用一健康保險計畫中的大型資料庫，估計IPF發生率為每100,000人6.8到16.3例。

IPF盛行率的估計值，在全人口中為每100,000人2到29例。這些數據範圍如此寬廣，可能是因為先前在確診IPF病例時所使用的定義不一致，以及試驗設計或受試者族群有差異所致。近期一項針對美國一大型健康保險計畫資料進行的分析顯示，盛行率估計值為每100,000人14.0到42.7例（視所採用的病例定義而定）值得注意，目前並不清楚 IPF的發生率和盛行率是否會受到地理、族裔、文化或人種等因素影響<sup>1</sup>。

## ■ 潛在危險因子

雖然IPF依據定義為一種病因不明的疾病，但過往研究已發掘出數項潛在危險因子。

### 吸菸

吸菸與IPF之間具有強烈相關性，尤其是每年抽菸大於20包者。這對於家族型和偶發型IPF皆適用<sup>1</sup>。

### 環境暴露

研究發現有多種環境暴露皆會提高IPF的發生風險。過去曾觀察到暴露於金屬粉塵（黃銅、鉛和鋼）和木屑（松木）後，風險會顯著上升的現象；此外，耕作、養鳥、美髮、石材切割 / 拋光以及接觸家畜和植物性 / 動物性粉塵均與IPF有相關性。在驗屍研究結果發現肺纖維化患者淋巴結的無機粒子數量會明顯增加，更進一步支持環境因素導致IPF的理論。這些觀察結果在解讀時必須極為謹慎，因為探討環境危險因子的流行病學研究很可能具有各種偏誤（bias）及限制<sup>1</sup>。

### 微生物

數項研究曾探討慢性病毒感染在IPF成因中可能扮演的角色；其中大多數的研究均著重於EB病毒（Epstein-Barr virus, EBV, 人類疱疹病毒第四型）及C型肝炎病毒。EBV的蛋白質和DNA皆曾出現在IPF患者的肺部組織當中，且通常是在肺泡上皮細胞中發現。一項研究發現在18件EBV DNA陽性IPF切片檢體中，11件檢體出現了EBV基因體重組的現象（此現象與EBV的複製增生有關）。Tang及其研究團隊曾在33名IPF患者的肺部檢體中檢測8種疱疹病毒（包含EBV）是否存在，結果發現幾乎所有IPF患者的肺部都可以偵測到一或多種疱疹病毒，而對照族群的肺部則僅有三分之一；這些被測出的疱疹病毒包括EBV、巨細胞病毒、人類疱疹病毒（HHV）-7，以及HHV-8等。不過也有些研究並未觀察到此種相關性。C型肝炎研究獲得的結果亦不一致。有研究指出肺部纖維化患者血清中的抗巨細胞病毒抗體量上升，但其他病毒（包括BK和JC多瘤病毒）的相關性則未被觀察到。

在評估IPF與病毒及其他微生物之間的相關性時，容易受到多項干擾因子的阻礙：如病患可能正在接受免疫抑制療法，因而併發感染症；EBV在全人口中的盛行率也是相當高：一項研究顯示EBV DNA可於96%的IPF患者體內測得，而在全身性硬化症引起肺臟纖維化者和對照族群肺部中的陽性率也分別有100%和71%。儘管目前已有大量的研究，然而針對感染症在IPF中的角色迄今仍無定論<sup>1</sup>。

## 胃食道逆流

數項研究顯示，酸性胃食道逆流 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 亦為IPF的危險因子之一，其致病機轉據推測可能與微量吸入 (microaspiration) 機制有關。異常GERD在IPF患者中是常見的。美國退伍軍人管理局所進行的病例對照研究發現，GERD相關糜爛性食道炎與數種呼吸系統疾病 (包括肺纖維化) 有關。多數IPF病人的GERD沒有臨床徵兆，且亦無法藉由胃灼熱和逆流的典型症狀來判斷GERD是否出現。不論在健康族群或其他晚期肺病 (例如伴隨硬皮症出現的肺纖維化) 患者中，GERD亦相當常見。目前並不清楚胸內壓的變化 (因肺臟順應性不佳所致) 是否會引發異常GERD。不過推測GERD對於IPF的致病機轉仍扮演一定角色，故值得進一步研究<sup>1</sup>。

## ■ 遺傳因素

### 家族型肺纖維化

雖然佔所有IPF患者不到5%，但過去研究發現家族型IPF (亦即原生家庭中有兩名以上成員罹病者) 的確存在。在家族型和偶發型病例中，用以診斷IPF的標準並無不同，且兩型在臨床和組織學上表現皆無法區分；不過家族型可能發病年紀較小，且基因轉錄的情形亦有不同。研究發現在芬蘭人族群中，家族型肺纖維化病人具有「奠基者效應 (founder effect)」 (亦即病例在地理上出現顯著群聚現象)，佐證了遺傳因素在肺纖維化形成過程中的可能扮演的角色。近期由同一作者群進行全基因體搜尋的結果顯示，ELMOD2 (位於染色體4q31但生物功能不明的基因) 可能是家族型IPF的感受性基因 (susceptibility gene)<sup>1</sup>。

在家族型病例中，肺纖維化最可能的遺傳模式為體染色體顯性 (autosomal-dominant)。曾有研究發現其與第14對染色體具有關聯性；另外肺泡表面張力蛋白C (surfactant protein C) 基因的突變與家族型特發性間質性肺炎之間的相關性則更強，但此種相關性並未見於偶發型患者中。研究顯示，另一種表面張力蛋白 — A2基因 (SFTPA2) 上的罕見突變與家族型肺纖維化和肺癌之間存在相關性；基因突變的位置是藉由在一個大型族系中藉由基因連鎖分析 (genetic linkage) 研究發現，而根據在連鎖間隔 (linked interval) 內對候選基因進行定序的結果，目前已鑑定出兩種罕見突變<sup>1</sup>。

近期數項報告已證實在端粒酶 (telomerase) 基因當中，人類端粒酶反轉錄酶 (hTERT) 或人類端粒酶 RNA (hTR) 區域的基因變異係與家族型肺纖維化之間存在相關性，且亦可見於部分偶發型IPF患者體內。這些罕見突變在家族型肺纖維化患者的家人中，存在比率最高可達15%，在偶發型IPF病例中則有3%；而且這些突變會導致端粒 (telomere) 縮短，最終造成細胞 (包括肺泡上皮細胞) 發生凋亡 (apoptosis)<sup>1</sup>。

### IPF偶發病例中的遺傳因素

過往研究顯示在偶發型IPF患者中，下列基因的多型性有較高的發生率：細胞激素 (介白素 [IL]-1 $\alpha$ 、腫瘤壞死因子- $\alpha$  [tumor necrosis factor- $\alpha$ ]、淋巴毒素 $\alpha$  [lymphotoxin  $\alpha$ ]、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10和IL-12)、酵素 ( $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶 [ $\alpha$ 1-antitrypsin] 和血管收縮素轉化酶 [angiotensin-converting enzyme])、促纖維化分子 (轉化生長因子- $\beta$ 1 [transforming growth factor- $\beta$ 1]) 基因、凝血路徑相關基因 (胞漿素原 [plasminogen] 活化劑抑制劑-1和-2)、表面張力蛋白-A和-B基因、免疫調節基因 (補體受體 1 [complement receptor 1]、NOD2/CARD15) 以及基質金屬蛋白酶 (MMP) -1；其中多項基因亦與疾病惡化有關。然而，這些發現均未在後續研究中獲得驗證<sup>1</sup>。

位基因單倍型 (haplotypes)，在IPF病患族群中呈現偏態分布 (skewed distribution)，而族裔背景可能在臨床預後上扮演某種角色。近期源自一墨西哥族群的資料顯示，MHC第I型鏈相關基因A (MHC class I chain-related gene A, MICA) 和IPF之間具有相關性。但這些相關性研究往後需要在更大型的受試族群中進行驗證；就目前而言，在多項研究中一致顯示尚無任何遺傳因素與偶發型IPF有相關性。未來，基因表現微陣列 (microarray) 分析將能增進對致病機轉的瞭解、做出更精細的分類並找出可供治療的候選目標；但這些研究目前都還在早期發展階段<sup>1</sup>。

雖然探討家族型肺纖維化的遺傳學研究已為IPF的致病機轉提供了相關知識，但仍需要更多功能層面的相關研究以確認其重要性；此外亦需針對其他突變、相關性和基因與環境之間的關係進行研究。在現有的實證下，本指引並不建議在臨床評估中，對家族型或偶發型IPF患者進行基因檢測<sup>1</sup>。



## ■ 台灣IPF的流行病學研究

過去在台灣針對IPF的相關大型研究並不多，大型的研究報告目前只有一篇，主題是使用健保資料研究台灣IPF的盛行率 (prevalence) 與發生率 (incidence)，過去不少國家也做過IPF的流行病學研究，美國使用就醫保險資料庫研究IPF的盛行率與發生率<sup>5</sup>，因為是回溯性資料分析，研究方法使用兩種定義—廣義定義與嚴格定義，廣義的定義為：年紀大於等於18歲，且就醫紀錄使用ICD-9 code:516.3的診斷，且必須沒有其他間質性肺病的診斷。而嚴格的定義為：必須符合廣義定義且再加上診斷前，患者有接受過手術肺部切片或經支氣管肺部穿刺切片或者做過胸腔電腦斷層檢查。不管是廣義定義或者是嚴格的定義之下，都發現美國於1996年到2000年期間IPF盛行率與發生率男性略多於女性(約為1.5:1)，而病人數目也隨著年齡的增加而快速上升(見表5)。以廣義定義來看盛行率為42.7(每十萬人口)與發生率16.3(每十萬人口)，嚴格定義的盛行率為14.0(每十萬人口)與發生率6.8(每十萬人口)，而各年齡族群與性別和不同定義之間的差異，請詳見表5。

表5:IPF的盛行率與發生率(美國<sup>5</sup>, 1996-2000)

年齡	盛行率(每十萬人)				發生率(每十萬人年)			
	廣義定義#		嚴格定義★		廣義定義#		嚴格定義★	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
18-34歲	3.8	4.2	0.8	0.9	2.8	0.0	0.9	0.0
35-44歲	4.9	12.7	2.2	5.9	1.1	5.4	0.0	4.5
45-54歲	23.3	22.6	10.8	11.3	11.4	10.9	6.2	5.4
55-64歲	62.8	50.9	18.7	23.3	35.1	22.6	12.2	9.9
65-74歲	148.5	106.7	50.0	29.3	49.1	36.0	21.3	16.6
75歲以上	276.9	192.1	87.9	48.4	97.6	62.2	38.5	19.5

# 廣義定義：年紀大於等於18歲，且就醫紀錄使用ICD-9 code: 516.3的診斷，且必須沒有其他間質性肺病的診斷。

★嚴格定義：必須符合廣義定義且再加上診斷前，患者有接受過手術肺部切片或經支氣管肺部穿刺切片或者做過胸腔電腦斷層檢查。

過去世界其他國家也曾做過IPF的流行病學研究(見表6)，資料包含美洲<sup>5,6</sup>、歐洲<sup>7-9</sup>與亞洲各國<sup>10,11</sup>，結果發現美國的盛行率與發生率最高，其次為歐洲，接下來為亞洲，而各國研究的方法絕大部分都是使用醫療保險的就醫資料庫，進行回溯性的流病學分析，我們可以觀察到一個有趣的現象，同樣在美國使用一樣的資料庫與相同的定義，分別於1996-2000<sup>5</sup>與2001-2011<sup>6</sup>期間做過研究，值得注意的是若把2001-2011年的結果與1996-2000年的研究結果相比，發現IPF的盛行率與發生率上升五到十倍，雖然兩次的研究對象年齡不同，



2001-2011年的對象是65歲以上，1996-2000年的對象是18歲以上，但是若校正年齡的因素之後，同樣是看65歲以上，2001-2011期間的盛行率與發生率跟1996-2000期間相比仍然約上升兩倍。在短短十年之間病人數目上升兩倍，最可能的原因是，醫師對這個疾病的瞭解與敏感度的提升以及臨床診斷方法的進步，而並不是單純歸因於疾病發生率上升。

表6: IPF的盛行率與發生率(世界各國大型普查研究)

國家	對象	資料來源	盛行率 (每十萬人)	發生率 (每十萬人年)
美國 <sup>5</sup> 1996-2000	≥18歲	醫療保險就醫資料	42.7	16.3
美國 <sup>6</sup> 2001-2011	≥65歲	醫療保險就醫資料	202.2 (2001)- 494.5 (2011)	93.7
捷克 <sup>7</sup> 1981-1990	不限	多中心病歷調查, 病史與 症狀和影像學	12.1	0.94
希臘 <sup>8</sup> 2004	不限	全國胸腔醫師病例普查	3.38	0.93
英國 <sup>9</sup> 2000-2009	≥40歲	全國臨床照顧資料庫	-	7.4
日本, 北海道 <sup>10</sup> 2003-2007	不限	國家醫療理賠資料庫	10.0	2.23
台灣 <sup>11</sup> 1997-2007	≥18歲	台灣健保資料庫	0.7 (1998)- 6.4 (2011)	0.6-1.4

台灣的研究學者也曾於1997到2007年使用健保資料庫<sup>11</sup>，使用與美國研究一樣的兩種定義方式，進行台灣IPF的流行病學研究(見表7)，從1998年到2007年，廣義定義來看盛行率為0.7到6.4(每十萬人口)與發生率為0.6到1.4(每十萬人口)，以嚴格定義來看盛行率為0.5到4.9(每十萬人口)與發生率為0.5到1.2(每十萬人口)，各年齡族群與性別和不同定義之間的差異，請詳見表7。可以發現台灣IPF的盛行率與發生率是遠遠低於美國的報告，此一現象是否代表亞洲人的IPF病人數是低於歐美國家值得探討，另外一個可當作佐證的是日本本土IPF的發生率<sup>10</sup>，日本所報導的發生率與台灣的發生率較為相近，日本的病人數目同樣也遠低於美國所報導的發生率，或許人種差異是造成患者人數較少的可能原因，另外一個要考慮的因素則是，是否對此疾病的瞭解與診斷方式的熟悉度不同造成患者人數的差異。

表7: IPF的盛行率與發生率(台灣<sup>11</sup>, 1997-2007)

年齡	盛行率(每十萬人)				發生率(每十萬人年)			
	廣義定義#		嚴格定義★		廣義定義#		嚴格定義★	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
18-34歲	1.6	0.9	1.2	0.8	0.1	0.2	0.1	0.2
35-44歲	1.3	1.3	0.8	0.9	0.4	0.2	0.2	0.2
45-54歲	4.0	4.4	2.8	3.2	0.6	0.2	0.6	0.2
55-64歲	10.3	12.5	8.9	10.2	3.0	1.9	2.3	1.6
65-74歲	35.1	25.9	26.3	15.2	3.7	6.7	3.7	5.3
75歲以上	75.8	29.9	64.3	22.2	23.9	7.3	21.4	6.0

# 廣義定義: 年紀大於等於18歲, 且就醫紀錄使用ICD-9 code: 516.3的診斷, 且必須沒有其他間質性肺病的診斷。

★ 嚴格定義: 必須符合廣義定義且再加上診斷前, 患者有接受過手術肺部切片或經支氣管肺部穿刺切片或者做過胸腔電腦斷層檢查。

本研究不僅研究疾病發生率與盛行率, 也觀察了IPF的預後(見表8), 在台灣IPF每人每年發生急性呼吸衰竭的發生率為11-12%, 而前兩年的急性呼吸衰竭發生率最高為17-18%, 然後隨著時間而遞減, 而台灣IPF病人的存活時間很短, 廣義定義患者的存活中位數為0.9年(四分位數間距為0.2年到2.5年), 嚴格定義的存活中位數只有0.7年(四分位數間距為0.1年到2.3年), 而最常造成死亡的原因, 第一是IPF的急性惡化(36-46%), 其次則是癌症, 在台灣死亡的主因與其他國家類似。台灣的IPF會有如此短的存活時間可以推測兩個可能的原因: 一個是台灣的IPF病情變化比較嚴重; 另一個是台灣IPF的病人可能較晚被診斷, 被診斷後都是屬於疾病末期, 所以死亡率較高。

表8: 台灣IPF患者第一次因急性惡化需要使用呼吸器的發生率<sup>11</sup>

	IPF診斷之後			
	整體時間	前兩年內	三到四年	超過四年
廣義定義# (n=712)				
追蹤時間(人年)	2107.7	980.7	595.9	531.1
急性惡化次數	241	168	44	29
發生率	0.11	0.17	0.07	0.05
嚴格定義* (n=550)				
追蹤時間(人年)	1538.5	731.4	434.9	372.3
急性惡化次數	187	134	35	18
發生率	0.12	0.18	0.08	0.05

# 廣義定義: 年紀大於等於18歲, 且就醫紀錄使用ICD-9 code: 516.3的診斷, 且必須沒有其他間質性肺病的診斷。

★ 嚴格定義: 必須符合廣義定義且再加上診斷前, 患者有接受過手術肺部切片或經支氣管肺部穿刺切片或者做過胸腔電腦斷層檢查。

而目前台灣IPF研究主要都是回溯性的資料庫研究，所以就目前的資料我們仍然無法確切地回答台灣IPF精確的發生率與死亡原因，並且尚無法得知台灣IPF對藥物與肺移植手術後的治療反應與存活率，這些問題都待台灣學者共同努力未來能更進一步的研究與探討。有鑑於此，收集台灣本土的資料刻不容遲，在胸腔暨重症加護學會的主導下，目前已在2022年發表台灣第一個本土性的前瞻性NICEFIT研究案<sup>96</sup>。NICEFIT為第一個在台灣進行的前瞻性、觀察性研究，目的在記錄患者於台灣常規臨床照護下的疾病進展情形及治療反應。此研究納入2018-2020年的兩年期間、於台灣醫學中心收錄的101名特發性肺纖維化患者。經過兩年的追蹤結果顯示，接受抗纖維化患者族群的整體肺功能得以維持，其肺功能 (forced vital capacity, FVC) 的預估值與一開始相比未達顯著差異 ( $\pm 1.7\%$ )，幾乎沒有下降趨勢 (圖1)；若患者有合併呼吸系統疾病，會明顯增加急性惡化 (acute exacerbation) 和死亡 (不論是否發生急性惡化而導致死亡) 的風險。此外，肺功能的降低將會增加急性惡化的風險。(圖2) 整體而言，使用抗纖維化藥物有助於減緩特發性肺纖維化的進展、減少急性惡化及延緩死亡。同時，在台灣族群使用抗纖維化藥物，並未出現新的安全性警訊。

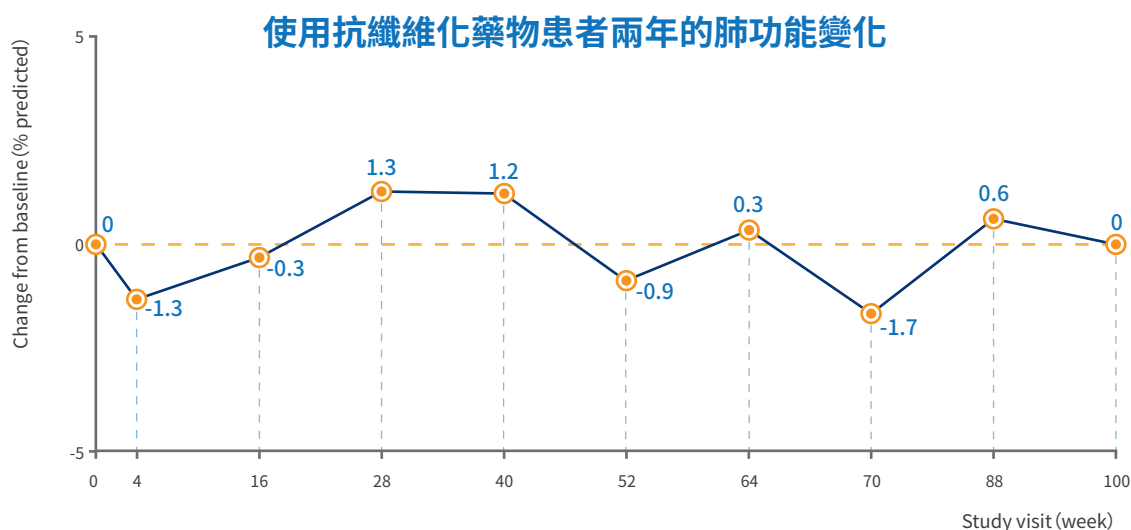


圖1:治療組兩年的肺功能變化。

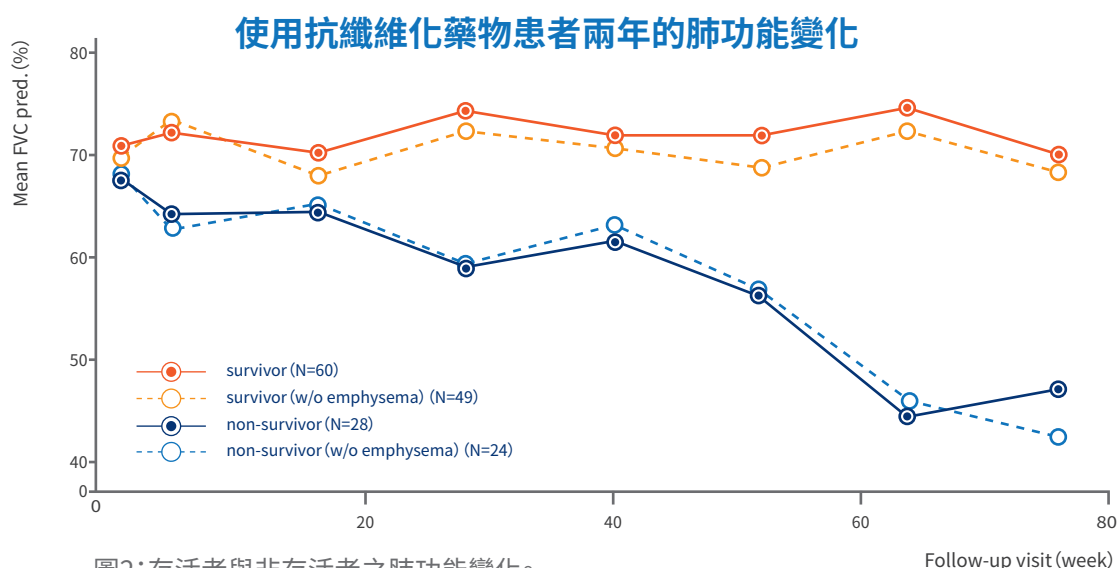


圖2:存活者與非存活者之肺功能變化。

NICEFIT是台灣第一個長期性的特發性肺纖維化真實世界研究，其結果提供台灣特發性肺纖維化患者在現行抗纖維化藥物治療下的療效性和安全性資料。其抗纖維化藥物尼達尼布 (nintedanib, 共73位患者使用) 及吡非尼酮 (pirfenidone, 共5位患者使用) 持續穩定了特發性肺纖維化患者長達2年以上的肺功能變化、同時保持了患者生活品質。

另外，也已經開始著手另一個更大規模的研究案，NICEFIT-ON，將台灣本土IPF病患的用藥進程、用藥反應、臨床療效、急性惡化比例與副作用闡述清楚；另有IPF生物標記及IPF疾病登錄系統等相關研究皆正在進行架構中，相信不久的將來能呈現給國人，屬於本土詳實的研究數據。

# 05

## IPF自然病程

過往文獻曾描述IPF的自然病程：主觀上和客觀上的肺功能皆會持續衰退，最終因呼吸衰竭或併發症而死亡。現有的縱貫性研究仍無法對IPF患者的存活時間進行明確的評估；眾多回溯性縱貫性研究顯示從確診時間算起，存活期中位數為2到3年。不過，近期針對肺功能尚未明顯變差之患者所進行的臨床試驗結果顯示，存活時間應該更長<sup>1</sup>。

目前看來IPF患者有數種可能的自然病程（圖3）<sup>12</sup>，於個別病患而言，確診的當下並無法預測後續的自然病程。多數患者病情會緩慢進展，有些患者的病情會急轉直下，而有些患者會發生急性呼吸症狀惡化的事件。目前並不清楚這些不同病程是否代表不同IPF的表現型態，或是疾病病程是否會受到地域、族裔、文化、人種或其他因素影響。其他如肺氣腫和肺動脈高壓等共病症也可能影響病程<sup>13</sup>。

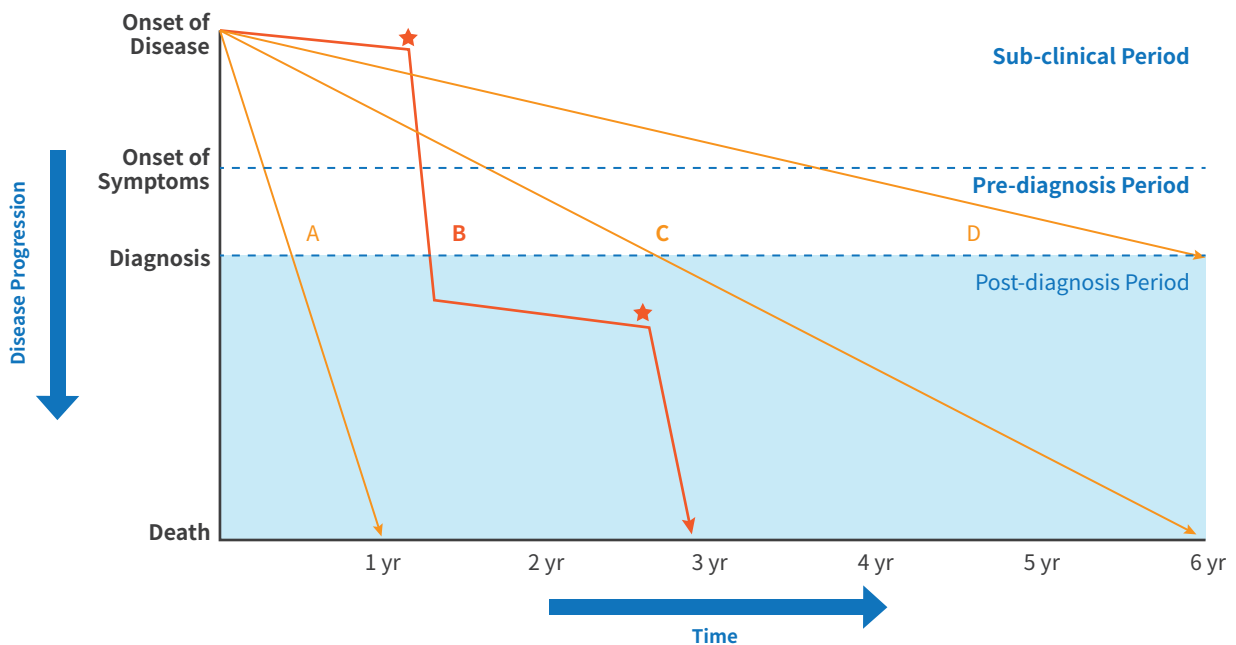


圖3：IPF的自然病程。目前看來IPF患者有數種可能的自然病程。有些患者的病情會緩慢惡化（緩慢進展），有些病程則會進展快速（迅速進展），有些患者可能在經歷無法預測的疾病急性惡化事件（星星符號）之後病情急轉直下這幾類自然病程的相對發生率仍不明。

## ■ IPF急性惡化

每年都會有部分IPF患者(約10%-20%)發生急性惡化(AE-IPF)<sup>14</sup>。發生AE-IPF的預後都相當不好,多數患者需住院接受治療,2007年以前的研究顯示AE-IPF的致死率高達80%。近年來的預後雖有改善,但死亡率還是偏高。從美國一項全國性分析報告得知,住院期間的死亡率大約在五成左右<sup>14</sup>。過去,IPF急性惡化的診斷標準包含:近一個月內出現無法解釋的呼吸困難惡化現象、有血氧過低之臨床證據(定義為氣體交換能力惡化或有重度障礙)、影像學上出現新的肺泡浸潤,以及無法以感染、肺栓塞、氣胸或心臟衰竭等其他診斷解釋。2016年修訂的急性惡化定義為:急性、臨床上顯著的呼吸衰退並伴隨著新發生的廣泛肺泡異常證據。其診斷條件亦修訂為須符合以下四點:

1. 過去已確診為IPF或當下同時診斷為IPF;
2. 在一個月內發生急速的呼吸困難或症狀惡化;
3. 電腦斷層掃描出現新堆疊在已確立的UIP pattern(尋常性間質性肺炎)之上的雙側毛玻璃狀斑(GGO, ground glass opacity)或組織實質化(consolidation)病變;
4. 其惡化現象無法以心衰竭或體液過多來解釋惡化原因<sup>15</sup>。2016年修訂標準更準確地反映了今天我們對AE-IPF的認知,應該能夠更完整地理解該疾病進展過程的病因、治療和結果。這個新提出的指引將AE-IPF定義為“急性,臨床上顯著的呼吸衰竭,其特徵是新的廣泛肺泡異常的證據”,但沒有規定是症狀發作在30天以內的限制,而且不需要排除感染。

急性惡化可以在IPF病程中的任何時間點上發生,而且有可能會是最早出現的表現。咳嗽惡化、發燒及/或痰液增加都是觀察的症狀。雖然AE-IPF目前並無明確已知的危險因子,但過去也曾在胸腔手術後及BAL後發生急性惡化的案例。此外,目前也有些證據指出胃食道逆流(GERD)、較差的環境(如空氣汙染)、肺功能較差的患者(lower FVC or DLCO)、或有其他共病(如肺高壓、冠狀動脈疾病等),都有較高急性惡化發生風險。

總之,AE-IPF患者預後相當不好,而患者在AE-IPF之後進一步發生併發症的風險也非常高,導致預後差且死亡率高。基於及早介入AE-IPF的預防與AE-IPF發生時的適當處理可帶來臨床預後的好處,臨床醫師應該審慎預防與處置AE-IPF(詳細預防與治療建議請見治療章節)<sup>4</sup>。

## ■ 存活統計

IPF引起的死亡案例,會隨著年齡增長而增加。近期研究發現美國境內IPF造成的死亡率在冬季月份比較高。最常見的死因為漸進性肺病(佔死亡案例的60%)。其他導致IPF患者致病和死亡的原因還包括冠狀動脈疾病、肺栓塞及肺癌。近期一項針對美國死亡證明書資料進行的分析發現,IPF造成的死亡率從1999年到2003年顯著上升。當採用最嚴謹的IPF定義時,2003年美國境內的死亡率為每1,000,000名男性61.2例,以及每1,000,000名女性54.5例。在日本,IPF的死亡率據估計為每1,000,000名男性33例,以及每1,000,000名女性24例。可歸納出IPF的死亡負荷(mortality burden)比起部分癌症還要高。此外,證據顯示過去20年來IPF造成的死亡率有上升趨勢。因此我們須及早面對與因應這個疾病來有效的改善病程與死亡率<sup>1,16</sup>。



# 06

## 分期和預後

IPF患者在確診當下的疾病程度和功能障礙嚴重度因人而異。一般認為這是因為不同個體對症狀的主觀感受有差異，以及醫護人員在認知上有所不同。近期研究已鑑定出一些IPF的存活預測因子，不過這些預測因子的準確度仍受限於部分研究的回溯性質以及試驗設計上的差異。

過去曾有人提議採用「輕度」、「中度」、「重度」、「早期」和「晚期」等詞彙來進行疾病分期；分期時通常以休息時的肺功能檢測值及/或影像學異常的範圍為依據。然而，這種分期方式對於臨床決策是否有意義目前並不清楚。指引建議認為鑑定出2年內死亡風險較高之患者並審慎考慮是否進行肺臟移植是相當重要的。有限的資料顯示，在臨床實務上常觀察到的特定疾病特徵會伴隨較高的死亡率（參見下文及下表）。由於IPF的自然病程具變異性，目前並不清楚是否有可用以鑑定出「晚期」或「末期」IPF病患次族群的一項或多項特徵。

基準期因子*	縱向變化因子 (longitudinal factors)
呼吸困難程度 <sup>†</sup> DLCO < 預測值的40% 6MWT期間血氧飽和度降至≤88% HRCT顯示有蜂窩現象 <sup>†</sup> 肺動脈高壓	呼吸困難程度增加 <sup>†</sup> 用力呼氣肺活量 (Forced Vital Capacity, FVC) 絕對值下降≥10% DLCO絕對值下降≥15% HRCT顯示纖維化狀況惡化 <sup>†</sup>

6MWT = 六分鐘行走測試；DLCO = 一氧化碳肺瀰散量；HRCT = 高解析度電腦斷層掃描

\*基準期FVC的預測價值不明。

<sup>†</sup> 目前沒有統一的量化方法。

### ■ 人口統計學資料

部分研究（但並非全部）曾指出年齡較大的患者及男性患者預後較差。某些研究顯示吸菸會使後續死亡風險上升，但也有研究顯示為下降。地理、族裔、文化和人種等因素是否影響預後目前仍不明。

### ■ 呼吸困難

數項研究顯示基準期呼吸困難與病人生活品質和存活時間有相關性。過去曾使用多種不同的呼吸困難量表，包括英國醫學研究委員會量表 (medical research council scale)、基準期呼吸困難量表 (physiological dyspnea score)。目前仍不清楚何種呼吸困難量表最能預測IPF患者的預後。呼吸困難隨時間的變化情形亦曾被證實可預測存活時間。



## ■ 肺功能

在不同研究中，基準期肺功能檢測值與IPF患者的存活時間之間有著高低不一的相關性，部分原因可能來自於肺氣腫、肺血管疾病和肥胖等共病症，或是在檢測技術上的差異所致。基準期用力呼氣肺活量 (FVC) 的預測價值不明。基準期一氧化碳肺瀰散量 (DLCO, 單次呼氣、依血紅素值校正) 對於存活時間有較可靠的預測能力，而且低於某個閾值 (約為預測值的40%) 時，會有較高的死亡風險。有限資料顯示，基準期肺總量 (total lung capacity, TLC) 和肺泡—動脈氧分壓差值 (alveolar-arterial oxygen difference in partial pressures, P (A-a) O<sub>2</sub>) 可預測存活情形，但並無明確的閾值可供使用。有研究指出基準期心肺運動測試 (最大攝氧量) 結果可預測存活情形。

生理學狀況的縱向變化 (longitudinal change) 顯然是IPF死亡率的一項重要預測因子。研究顯示6或12個月內FVC的下降，與存活時間縮短之間存在著可靠的相關性。近期資料顯示在IPF中，FVC下降5-10%可用來預測死亡情形。研究亦指出DLCO下降與較差的存活時間具有相關性，然此結果之一致性較低。研究顯示P (A-a) O<sub>2</sub>在12個月後變化超過15mmHg，可用以預測存活情形。TLC和P (A-a) O<sub>2</sub> 的6個月變化也可以預測存活情形<sup>17</sup>。

Decline in % FVC in the preceding 24 weeks	Mortality in subsequent 48 weeks
0 – 4.9 %	5%
5.0% – 9.9 %	12%
>10%	24%

## ■ HRCT的特徵

纖維化和蜂窩現象等HRCT的特徵與FVC和DLCO測量值之間有強烈的相關性。多個研究團隊皆已證實HRCT上纖維化和蜂窩現象的程度，可用以預測IPF患者的存活情形。

## ■ 複合式評分系統

目前已發展出運用各項生理學和影像學變項的複合式評分系統，以試圖更準確地評估預後。例如已有人發展出複合生理學指數 (Composite physiologic index, CPI)，藉由用力呼氣一秒量 (FEV<sub>1</sub>)、FVC和DLCO等數值預測HRCT所顯示的疾病程度。相較於FEV<sub>1</sub>、FVC、DLCO、TLC、PaO<sub>2</sub>等個別肺功能指標、臨床-影像學-生理學評分系統 (clinical-radiographic-physiological scoring system, CRP) 或新版CRP評分系統，CPI指數都是較強的死亡預測因子。不過，此複合式分析法目前尚未於任何前瞻性臨床試驗中進行測試，且其臨床效用不明。

## ■ 六分鐘行走測試

雖然六分鐘行走測試(6-minute-walk test, 6MWT)廣泛用於臨床實務上,但由於在IPF病人族群中缺乏標準化的流程,因而使其評估預後的價值受到限制。有些研究顯示6MWT中的血氧飽和度下降(即血氧飽和度降到88%以下)是死亡風險上升的一項指標。此外,行走距離較短和行走測試後心跳速率恢復較慢的現象,皆會伴隨較高的後續死亡風險。然而,目前並不清楚在6MWT中所測量的血氧飽和度、行走距離和其他變項在此族群中是否具有重現性。近期一項日本的臨床試驗利用跑步機對IPF患者進行穩定態六分鐘運動測試,但此測試之效度未經確立,故其臨床效用仍不明。

## ■ 組織病理學

針對同一名病患採集多份切片檢體時,可能會發現多種不同的組織病理學型態。大約有12-26%的患者在進行多份肺葉切片後同時觀察到UIP和NSIP的型態,突顯出從多個肺葉採集切片檢體的重要性。不一致型UIP患者(同一名患者兼具UIP和NSIP的型態)的預後似乎與一致型UIP患者(所有接受切片的肺葉皆為UIP)相近。部分研究顯示,纖維母細胞病灶(Fibroblast foci)數量較多時,會伴隨較高的死亡風險。亦有研究顯示當存在更大量的纖維母細胞病灶時,會在追蹤6個月和12個月內出現FVC和DLCO降低的現象。詳盡組織病理學評估系統在IPF患者平日臨床處置中的效用,目前仍未曾接受評估。

# 07

## HRCT型態表現與定義

尋常性間質性肺炎UIP (usual interstitial pneumonia) 型態：HRCT的表現

HRCT是IPF診斷流程中不可或缺的一環。評估ILD時最理想的HRCT技術細節如下：

**應進行無顯影劑 (non-contrast) 之斷層掃描，且至少應包含\*：**

3D造影設定選項：

- 亞毫米準直
- 最短的旋轉時間
- 最大的螺距
- 符合病人體型大小的電位與電流

適合典型體型的設定為為120 kVp, 9240 mAs

對於較瘦的病人，建議用較低的電位 (如100 kVp) 及依體型調整的電流值：

- 使用已知的技術來避免多餘的輻射量暴露值 (如電流調整)

細切CT影像 (91.5毫米) 的重建

- 鄰近或重疊影像
- 使用高空間頻率演算法
- 使用疊代式影像重建法，若已在使用的CT儀器上驗證過 (若未驗證，則使用濾波反投影法)

影像擷取的次數：

- 仰臥姿勢吸氣時 (3D立體)
- 仰臥姿勢吐氣時 (3D立體或連續性造影皆可)
- 俯臥姿勢吐氣時 (3D立體或連續性造影皆可)，或選擇性情況 (見內文)
- 深吸氣飽滿的影像

推薦在吸氣相位3D造影使用的放射劑量：

- 1-3 mSv (亦即"降低"劑量)

\*這些標準為委員專家的共識意見

## UIP型態的HRCT特徵

UIP (Usual interstitial pneumonia) 中常見的HRCT特徵包括蜂窩狀 (honeycombing) 組織異常、牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis)、與牽拉性細支氣管擴張 (traction bronchiolectasis)、上述特徵可合併發現毛玻璃狀斑影 (ground-glass opacity, GGO) 和細密網狀型態 (reticular pattern)。蜂窩狀組織異常是指成簇的囊泡，其直徑大小通常相似一致 (3 -10 毫米，但偶爾更大)，並有厚而型態明顯的外壁，經常伴隨著網狀結構的牽拉性支氣管與細支氣管擴張。蜂窩狀組織異常的型態通常呈現為層層疊加的肋膜下囊腫 (subpleural cyst)，但也可能以單層囊腫呈現；而其與中膈旁肺氣腫 (paraseptal emphysema) 與牽拉性細支氣管之間的差異，並不容易鑑別。針對蜂窩性組織變異的型態，觀察者間意見 (interobserver agreement) 並不一致，最常見的意見差異發生在貌似蜂窩狀型態的肋膜下組織病變 (例如，牽拉性細支氣管擴張、中膈旁肺氣腫、和肋膜下囊腫)。牽拉性支氣管/細支氣管擴張是肺纖維化的一個關鍵特徵，其範圍從細微的不規則變異、未變細的支氣管/細支氣管壁影像，到明顯的氣管變形與曲張。在UIP型態中，這類變異最常見於外圍/胸膜下，並合併有蜂窩狀囊腫，最適當的敘述為外圍牽拉性細支氣管擴張。毛玻璃狀斑影 (GGO) 的定義為肺影像的渾濁、不透明度增加，但仍保有支氣管和血管界線。而重要必須區別分類的是：“獨立毛玻璃狀斑影 (isolated GGO)” 對比在細密網狀型態下的毛玻璃狀斑影。

“獨立毛玻璃狀斑影” 並不是UIP的典型特徵，若其存在於IPF患者中，可能代表急性加重惡化的發作。相對的，在細密網狀型態下的毛玻璃狀斑影代表纖維化，並且可在IPF患者中發現。另外，觀察牽拉性支氣管/細支氣管擴張是否存在，也可幫助鑑別“獨立毛玻璃狀斑影” HRCT分型。

## 2022年ATS/ERS/JAS/ALAT指引對UIP型態之敘述

特發性肺纖維化 (IPF) 之高解析度電腦斷層掃描影像發現spectrum：觀察到牽拉性支氣管/細支氣管擴張 (圖4) 及/或蜂窩狀變化 (圖5)，即有信心認定為肺纖維化，惟仍須與隔旁肺氣腫 (圖6) 及氣室增大伴隨纖維化 (圖7) 作區隔。病理電腦斷層掃描關係指出蜂窩狀變化和牽拉性細支氣管擴張具有密切關係。蜂窩狀變化為細支氣管囊腫，於纖維化肺泡中隔塌陷以及呼吸道終端擴張後發生。囊腫結構有時可依循小葉核心認定且相互連接，沿支氣管樹連綿分佈。蜂窩狀變化囊腫的構成要素包括周邊氣室擴張 (周圍肺泡中隔纖維化所致)，以及與前者無關的牽拉性細支氣管擴張。高解析度電腦斷層掃描影像典型尋常性間質性肺炎發現與蜂窩狀變化和支氣管擴張的組織學發現關係最為密切。近期觀察發現特發性肺纖維化的重塑過程中，似呈現牽拉性支氣管擴張與蜂窩狀變化的連續轉變，而兩種作用的概念區別可能會造成誤導。

電腦斷層掃描影像可見牽拉性支氣管/細支氣管擴張以及蜂窩狀變化的具中度的不同觀察者間一致性。尋常性間質性肺炎形態為特發性肺纖維化的典型特徵 (即特發性肺纖維化型尋常性間質性肺炎 [IPF-UIP])，但也可見於纖維化過敏性肺炎 (HP) (圖8)、結締組織疾病 (CTD) (結締組織疾病相關尋常性間質性肺炎 [CTD-UIP]) (圖9) 或暴露相關間質性肺病。有時依據影像發現不排除HP-UIP和CTD-UIP的可能性，但通常無法就影像與IPF-UIP做區辨。肋膜肺實質彈性纖維增生可見於6-10%的特發性肺纖維化病人 (圖10)，其與肺功能快速降低、較高氣胸風險以及存活狀況不良有關。



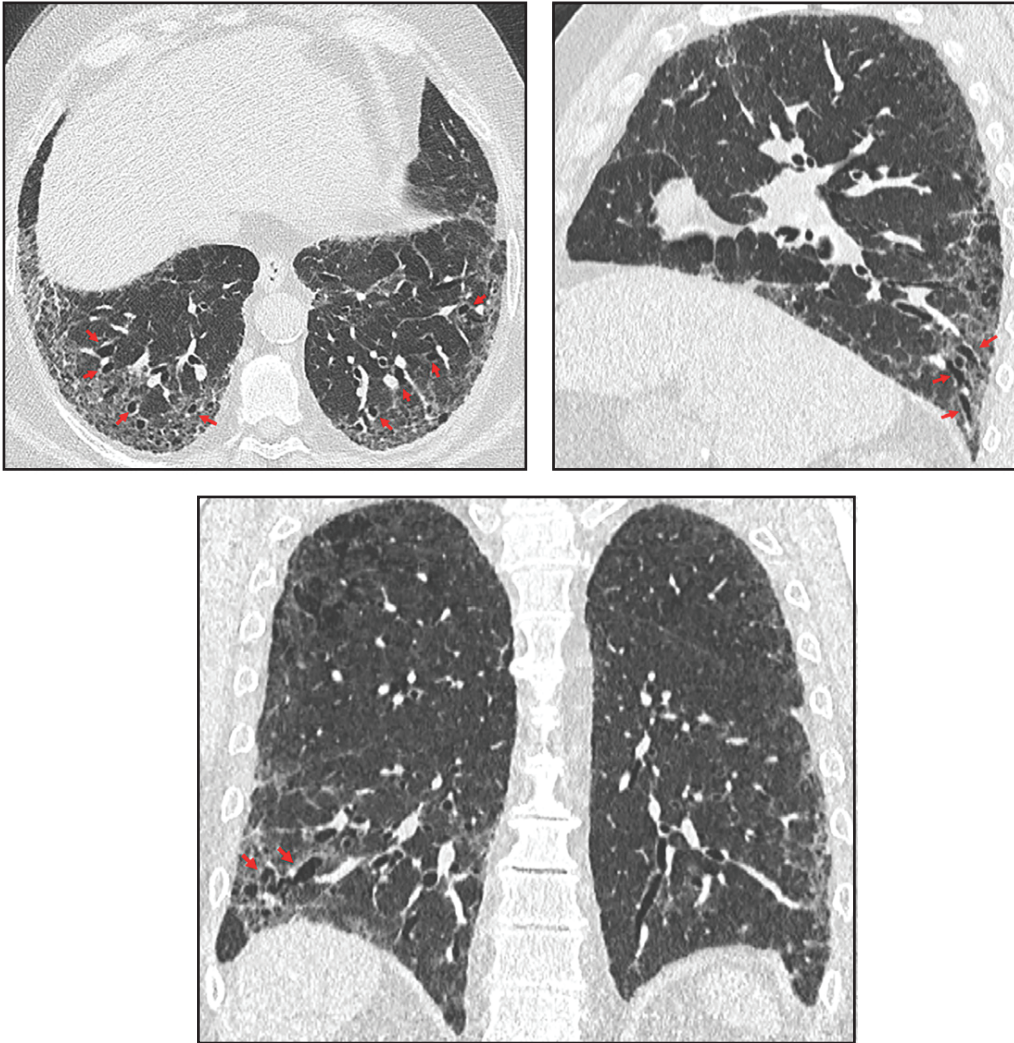


圖4：牽拉性支氣管/細支氣管擴張。軸狀面、矢狀面和冠狀面的電腦斷層掃描影像可見主要發生於肋膜下、下肺部的細密網狀型態異常，伴隨牽拉性支氣管擴張（箭頭所指處）。牽拉性支氣管/細支氣管擴張為周圍收縮性纖維化引起的不規則支氣管及/或細支氣管擴張，扭曲的呼吸道會形成細密網狀型態背景及/或毛玻璃狀斑。在連續高解析度電腦斷層掃描影像中，擴張的支氣管或細支氣管可回溯至較中央的支氣管。該病人屬於可能是尋常性間質性肺炎的形態。

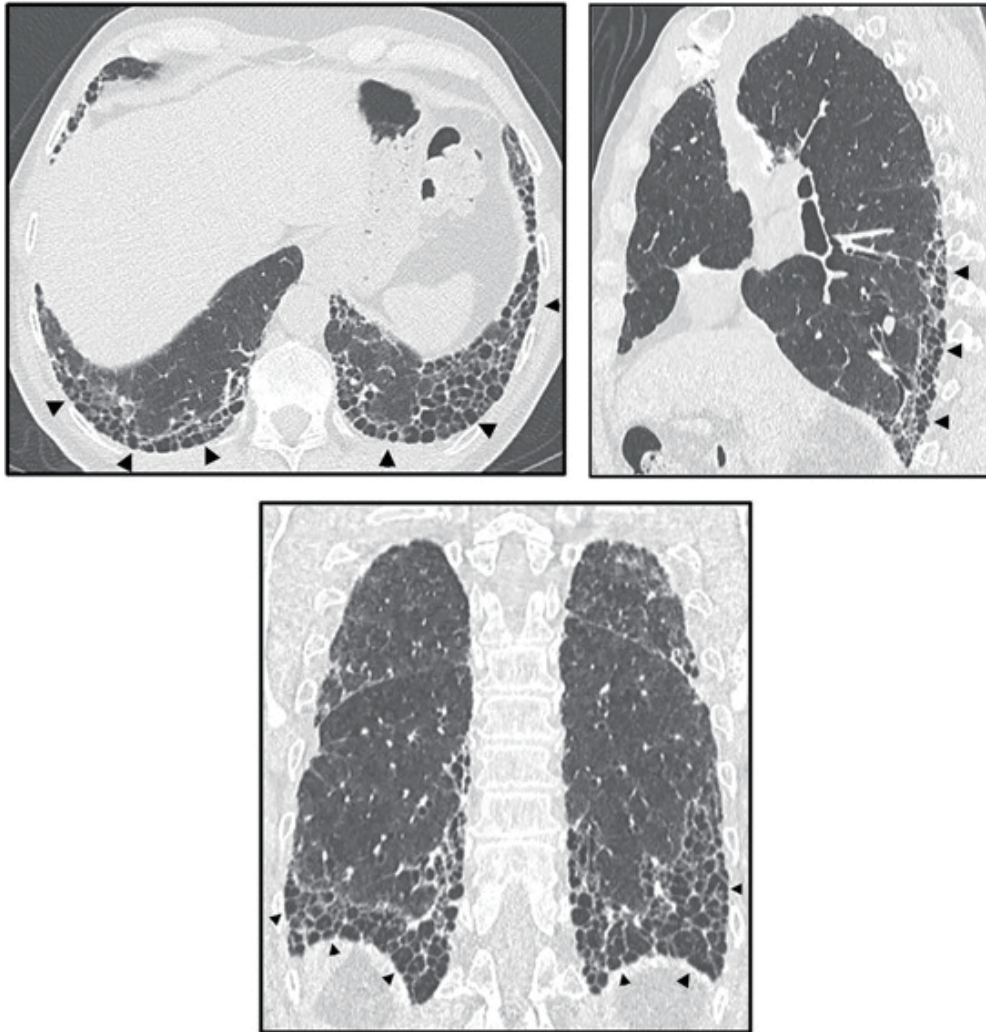


圖5：蜂窩狀變化軸狀面、矢狀面和冠狀面的電腦斷層掃描影像可見主要發生於肋膜下、下肺部的細密網狀型態異常，伴隨蜂窩狀變化（箭頭所指處）。蜂窩狀變化定義為呈叢集分佈、直徑大致相同的厚壁囊腫空間，一般為3-10mm大，最大可達2.5cm。隨著病程進展，囊腫的大小和數量通常會增加。文獻中常稱肋膜囊腫呈多層分佈，但單層肋膜下囊腫亦為蜂窩狀變化的一種表現。蜂窩狀變化為典型（確認）尋常性間質性肺炎-特發性肺纖維化形態（主要見於基底部和周邊）的電腦斷層掃描標準，此形態的蜂窩狀變化往往與牽拉性細支氣管擴張以及不等程度的毛玻璃狀斑有關。

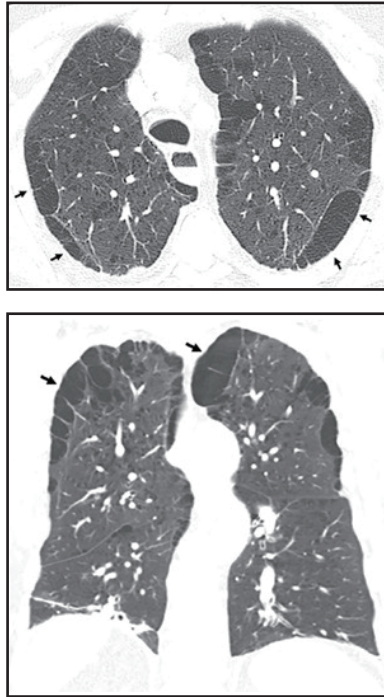


圖6：隔旁肺氣腫軸狀面、矢狀面和冠狀面電腦斷層掃描影像可見隔旁肺氣腫相對較大的肋膜下囊腫(箭頭所指處)，主要見於上肺葉。亦可見小葉中心氣腫。隔旁肺氣腫的肋膜下囊腫通常呈單層分佈且較蜂窩狀變化囊腫來得大(一般 > 1 cm)，此特徵與細密網狀型態或牽拉性支氣管擴張等其他纖維化特徵並無關聯性。

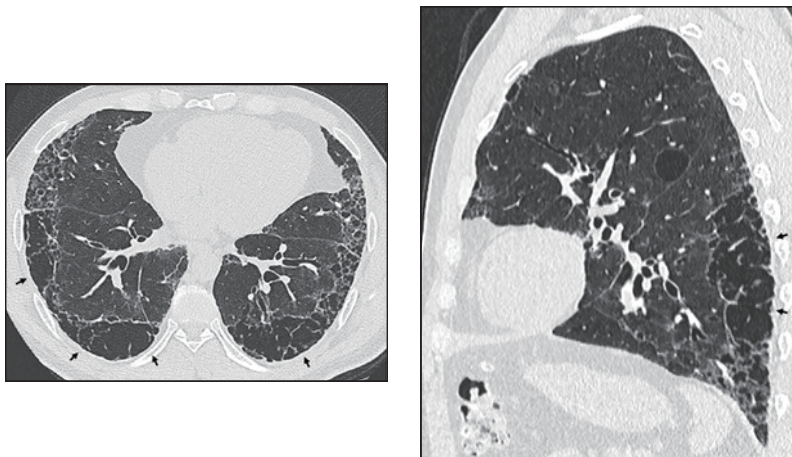


圖7：見於吸菸者之氣腔擴大伴隨纖維化(AEF，又稱吸菸相關間質性纖維化)軸狀面和矢狀面影像可見叢集分佈的不對稱囊腫，與典型蜂窩狀變化的囊腫相比較大且不規則，無牽拉性支氣管擴張或其他纖維化徵候(箭頭所指處)。此外，亦可見肺氣腫。氣腔擴大伴隨纖維化目前並不視為特發性間質性肺炎的典型形態，而是纖維化程度高於肺氣腫原先定義所致。



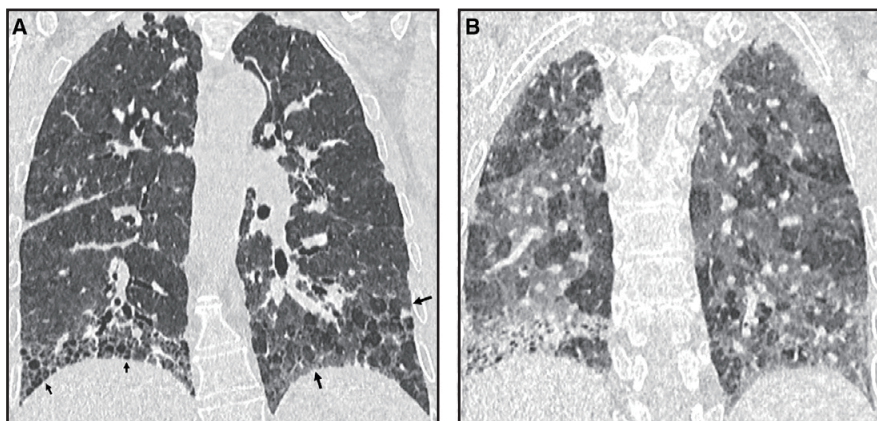


圖8：過敏性肺炎所致尋常性間質性肺炎之電腦斷層掃描影像光譜 (A) 深度吸氣時的冠狀面電腦斷層掃描影像顯示，右下肺葉蜂窩狀變化伴隨牽拉性細支氣管擴張(短箭頭所指處) 以及左肺下葉多處小葉透明度過高(長箭頭所指處)。(B) 吐氣電腦斷層掃描影像確認存在小葉氣體滯留現象。發現纖維化和蜂窩狀變化囊腫主要出現於上或中肺部、馬賽克形態或三重透光密度徵象，或軸狀面上出現瀰漫性纖維化時，應考慮過敏性肺炎所致尋常性間質性肺炎的可能性。

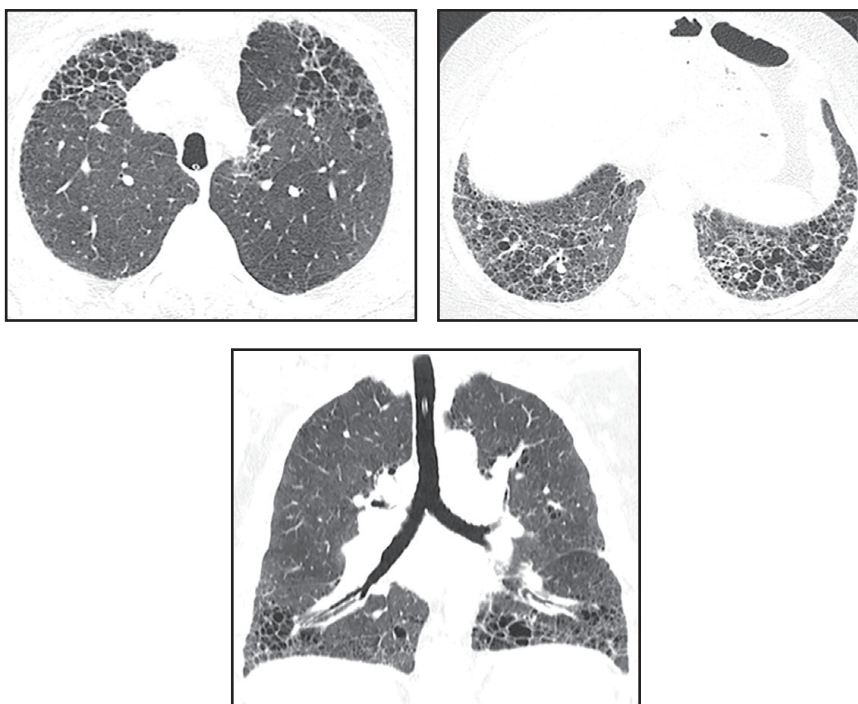


圖9：一位皮肌炎與硬皮症病人因結締組織疾病所致尋常性間質性肺炎 (CTD-UIP) 形態。軸向面和冠狀面影像中，於下肺葉和上前肺葉可見邊緣清晰的纖維化以及茂盛的蜂窩狀變化。如蜂窩狀變化囊腫相當廣泛、構成>70%的肺纖維化部分(茂盛的蜂窩狀變化徵候)、冠狀面影像可見邊緣清晰的纖維化異常(邊緣清晰徵候)且上肺葉相對呈現正常，以及上前肺葉的纖維化部分相對增多(上前肺葉徵候)時，應考慮為結締組織疾病所致尋常性間質性肺炎的可能性。



圖10：肋膜肺實質彈性纖維增生與間質性肺炎形態同時出現冠狀面電腦斷層掃描影像中，可見肺尖出現緻密肋膜下纖維化，伴隨牽拉性支氣管擴張和上肺葉容積減少。兩側下肺葉可見肋膜下細密網狀型態異常和蜂窩狀變化。

我們依據上述的HRCT特徵，建議四種UIP判定類別（表9）。包括“UIP型”（圖11），“可能為UIP型”（圖12），“尚無法確認為UIP型”（圖13）和“其他診斷”（圖14-25）。

表9:特發性肺纖維化的HRCT型態

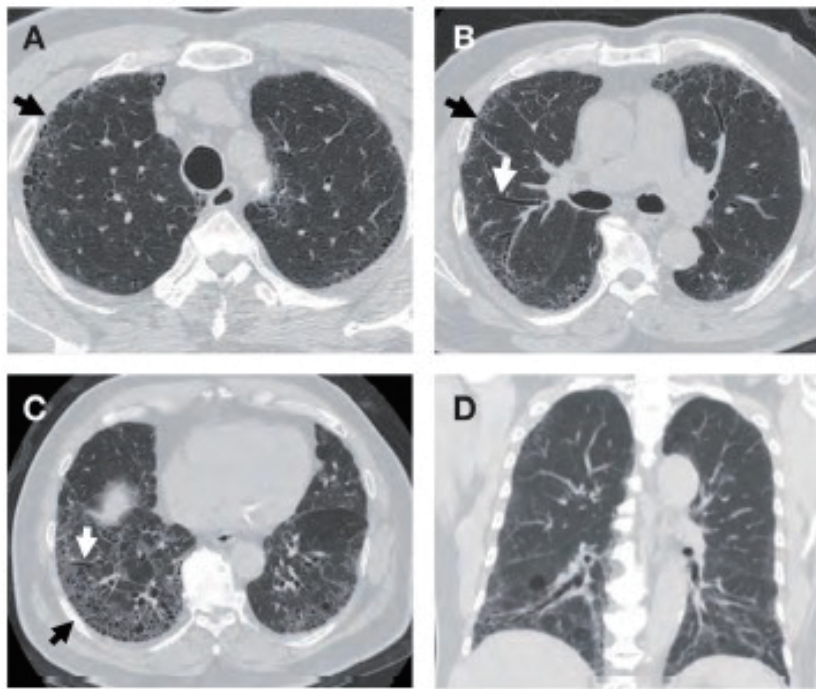
HRCT型態	UIP型態 (UIP)	可能是UIP型態 (Probable UIP)	尚無法確認為UIP型態 (Indeterminate for UIP)	其他診斷 (Alternative Diagnosis)
UIP組織學信心水準	具充分信心 (>90%)	暫定具高度信心 (70–89%)	暫定具低度信心 (51-69%)	極低至低度信心 (≤50%)
分布	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肋膜下、基底部分布為主</li> <li>• 往往呈異源性 (纖維化組織散布於正常肺部組織中)</li> <li>• 有時呈瀰漫性</li> <li>• 可能呈不對稱狀</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肋膜下、基底部分布為主</li> <li>• 往往呈異源性 (細密網狀型態與牽拉性支氣管/細支氣管擴張散布於正常肺部組織中)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 瀰漫性分佈，無肋膜下分佈為主的現象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 支氣管血管周圍分佈為主，且肋膜下未被侵犯 (應考慮非特異性間質性肺炎[NSIP]的可能性)</li> <li>• 淋巴周圍分佈 (應考慮類肉瘤病[sarcoidosis]的可能性)</li> <li>• 肺臟上、中段 (應考慮纖維化過敏性肺炎[fibrotic HP]、結締組織疾病相關之間質性肺病[CTD-ILD]和類肉瘤病[sarcoidosis]的可能性)</li> <li>• 肋膜下未被侵犯 (應考慮非特異性間質性肺炎 [NSIP] 或吸菸相關間質性肺炎[smoking-relatedIP]的可能性)</li> </ul>
電腦斷層掃描特徵	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 蜂窩狀變化，伴隨或未伴隨牽拉性支氣管/細支氣管擴張</li> <li>• 存在不規則肺小葉中隔增厚的現象</li> <li>• 往往伴隨網狀變化型態、輕微毛玻璃狀斑</li> <li>• 可能存在肺骨化現象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 網狀變化型態伴隨牽拉性支氣管/細支氣管擴張</li> <li>• 可能存在輕微毛玻璃狀斑</li> <li>• 無肋膜下未被侵犯的現象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 可見電腦斷層掃描肺纖維化特徵，惟並無任何特異性病因</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肺部發現 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 囊腫 (應考慮淋巴管平滑肌增生症[LAM]、肺部蘭格罕細胞肉芽腫病[PLCH]、淋巴樣間質性肺炎[LIP]和脫屑性間質性肺炎[DIP]的可能性)</li> <li>- 馬賽克形態或三重透光密度徵象 (應考慮過敏性肺炎 [HP] 的可能性)</li> <li>- 毛玻璃狀斑為主 (應考慮過敏性肺炎 [HP]、吸菸相關肺病、藥物毒性，以及纖維化急性惡化)</li> <li>- 廣泛小葉中心微結節 (應考慮過敏性肺炎 [HP] 或吸菸相關疾病的可能性)</li> <li>- 結節 (應考慮類肉瘤病 [sarcoidosis] 的可能性)</li> <li>- 肺實變 (應考慮器質性肺炎[organizing pneumonia] 等的可能性)</li> </ul> </li> <li>• 中膈發現 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 肋膜斑 (應考慮石棉沉滯症 [asbestosis] 的可能性)</li> <li>- 食道擴張 (應考慮結締組織疾[CTD] 的可能性)</li> </ul> </li> </ul>

縮寫釋義:CT:電腦斷層掃描;CTD:結締組織疾病;DIP:脫屑性間質性肺炎;GGO:毛玻璃狀斑;HP:過敏性肺炎;HRCT:高解析度電腦斷層掃描;ILD:間質性肺病;IP:間質性肺炎;LAM:淋巴管平滑肌增生症;LIP:淋巴樣間質性肺炎;NSIP:非特異性間質性肺炎;PLCH:肺部蘭格罕細胞肉芽腫病;UIP:尋常性間質性肺炎。

為避免與本文「間質性肺部異常 (ILA)」混淆，先用詞「早期UIP型態 (early UIP)」不再使用。「尚無法確認為UIP型態 (indeterminate for UIP)」一詞予以保留，用於描述HRCT特徵不符合UIP或probable UIP者，但無法明確認定鑑別診斷。

## UIP型態 (UIP pattern)

UIP型態是IPF的典型放射影像，蜂窩狀組織變化是UIP的一個顯著特徵，也就是要明確判定UIP，必須看到HRCT影像呈現蜂窩狀變化。蜂窩狀變化可以獨立於外圍牽拉性支氣管或細支氣管擴張，但兩者可能合併發生。典型的UIP型態主要分佈於肋膜下肺基底，在上肺葉通常也可以看到一些UIP型態；在某些情況下，顛尾分佈 (craniocaudal) 的UIP型態分佈可能較為一致。有高達25%病例的肺臟變異，可能呈現兩側不對稱。有不少研究顯示，HRCT判定UIP型態的病人，90-100%在組織病理學呈現UIP型態；然而，有極少數有UIP型態組織病理型態的患者，並沒有符合HRCT的UIP型態標準。在罕見的情況下，纖維化區域內可能存在小的鈣化結節，而相較於其他纖維化肺病，此型態在UIP型態患者更加常見 (29%)。UIP型態患者可能出現在肺部頂端具有胸膜實質纖維母細胞瘤 (pleuroparenchymal fibroelastosis, PPF) 特徵，經MDD討論後，若是認為UIP型態，應視為UIP/IPF，並且治療。此外，UIP型態也可能在急性惡化發作時呈現 (AE-IPF的電腦斷層上可見UIP加上GGO型態)，或並存於肺氣腫患者身上。



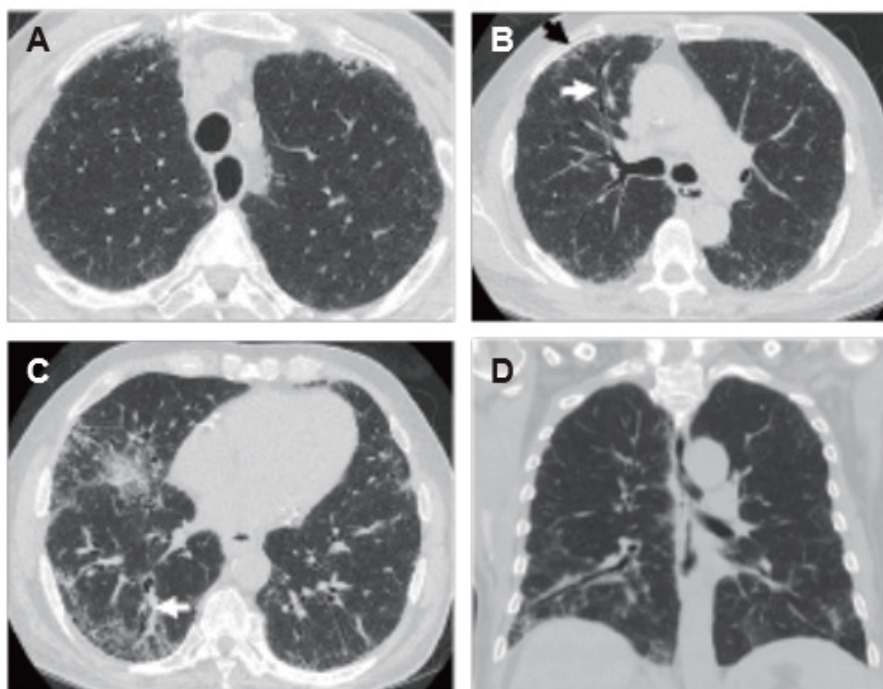
### Typical UIP

圖11：呈現UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT) 影像：(A-C) 橫斷面影像及 (D) 重組冠狀面影像呈現蜂窩狀變化，此病灶主要分布於肋膜基底部 (C)，呈現顛尾分布 (D)。於圖C可見典型大小不等蜂窩狀變化，由成簇囊狀的小氣室組成，以單層 (圖A-B黑箭頭處) 或多層堆疊 (圖C黑箭頭處) 而成。另外，此病例可見到明顯牽引性支氣管擴張 (圖B-C白箭頭處)。



### 可能為UIP型態 (Probable UIP pattern)

自2011年以來，有多篇研究報告顯示，在某些特定根據2011年指引判定HCRT呈現“可能為UIP型”病人中，儘管沒有發現放射影像的蜂窩狀異常，但極度可能在組織病理學被判定為UIP。在適當的臨床診斷環境下，HRCT判定“可能為UIP型”的患者，即其外圍呈現牽引性支氣管擴張或細支氣管擴張，此類病患的切片有可能呈現組織病理學的UIP型態。也因此，當肺基底胸膜下主要呈現網狀型態異常且合併外圍牽拉性支氣管擴張或細支氣管擴張時，這些病患應重新定義為“可能為UIP型態”。

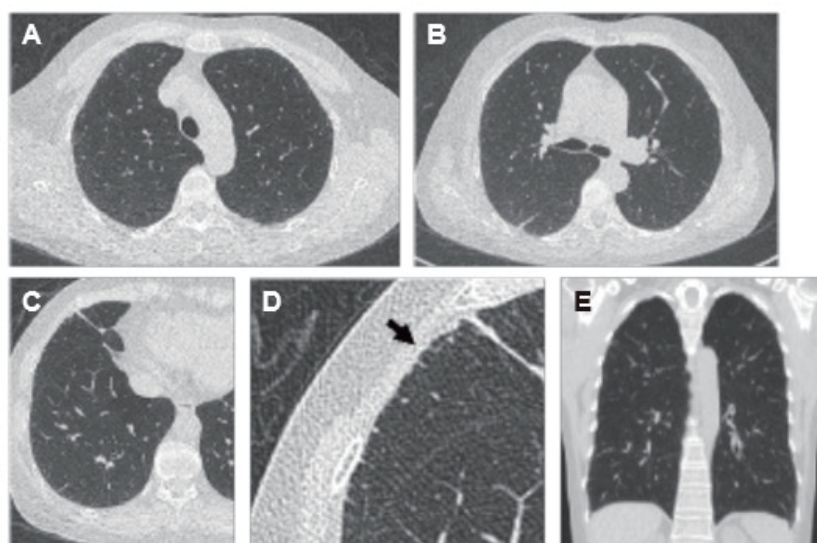


#### Probable UIP

圖12: 呈現probable UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT) 影像: (A-C) 橫斷面影像及 (D) 重組冠狀面影像，病灶主要分布於肋膜基底部 (C)，呈現顛尾分布 (D)。於圖A無明顯網狀型態，然而在圖B黑箭頭處，可見網狀變化，並未形成蜂窩狀變化。因為肺纖維化，影像上顯示介面標誌 (interface sign)，圖B白箭頭處可見牽引性支氣管擴張和圖C白箭頭處可見牽引性細支氣管擴張。

### 尚無法確認為UIP型態 (indeterminate UIP pattern)

目前已知有一些非典型的HRCT特徵經常(約30%)伴隨組織病理學上的UIP/IPF型態。因此,當HRCT呈現肺纖維化,但未達到UIP型或可能為UIP型的標準,而又未明確指向有其他診斷時,應給予“尚無法確認為UIP型”判定類別。該類別的病人中,有些呈現非常少量的肋膜下毛玻璃狀或網狀組織異常,且尚無明顯的CT纖維化特徵,這時應懷疑有疑似早期UIP或可能為UIP型。在這些病人,應該以俯臥姿勢吸氣相(prone inspiratory phase),進行HRCT確認肋膜下的混濁影並非重力底部肺擴張不全(dependent atelectasis)。



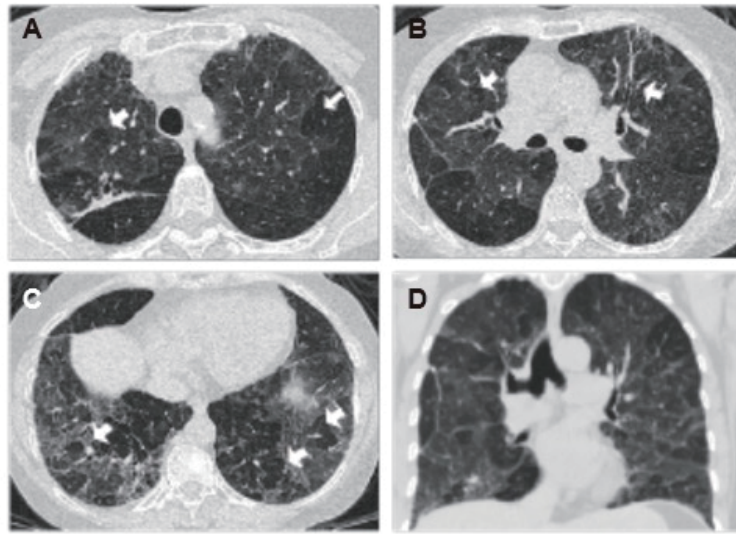
#### Indeterminate UIP

圖13:呈現indeterminate UIP型態的高解析度電腦斷層(HRCT)影像:(A-C)橫斷面影像、(D)圖C局部放大圖及(E)重組的冠狀面影像呈現網狀組織變化。患者病灶主要分布於肋膜周邊呈現網狀現象(D)。除網狀變化外,並無其他相關發現,如蜂窩狀變化,毛玻璃樣或肺實質化現象。

### 其他診斷 (Alternative diagnosis)

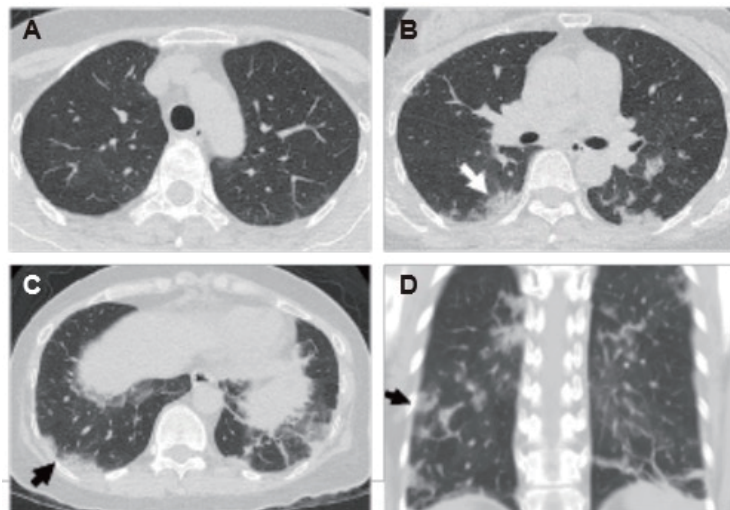
在某些肺部纖維化疾病的案例,臨床上疑似IPF,但HRCT呈現其他診斷型態。這些型態有:過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis,HP)的肺上葉中的細支氣管中心纖維化、或廣泛的馬賽克狀放射衰減(mosaic attenuation)、類肉瘤症(sarcoidosis)的肺門後側纖維性回縮、或是纖維化非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)的廣泛毛玻璃狀斑影。某些情況下,HRCT可能呈現UIP型,可能為UIP型或尚無法確認為UIP型特徵,但附帶的檢測發現其他診斷類別。在這種情況下,應當給予IPF以外的其他診斷類別。





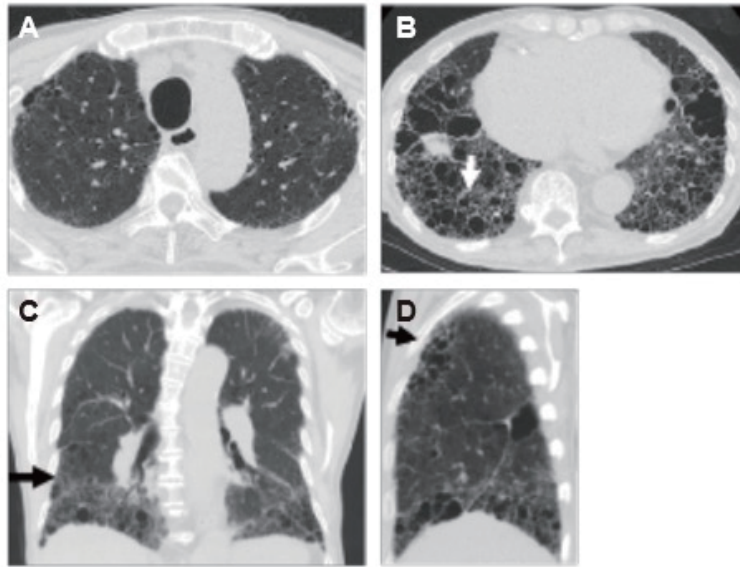
過敏性肺炎 Chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP)

圖14:呈現non-UIP型態的高解析度電腦斷層(HRCT)影像:(A-C)橫斷面影像、(D)重組的額狀面影像呈現變化,病灶主要分布於上肺葉處(D)。於圖A可見明顯網狀型態,然而在圖B可見牽引性支氣管擴張。於圖C可見低密度馬賽克形態變化(mosaic pattern),代表lobular air trapping。並且可以見小肺節間和小肺節內的增厚。此病例的診斷可能為chronic hypersensitivity pneumonitis。



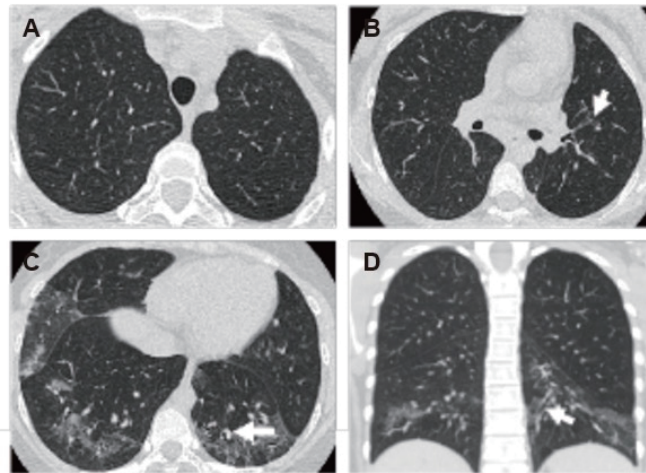
隱源性實質性肺炎 Cryptogenic organizing pneumonia (COP)

圖15:呈現non-UIP型態的高解析度電腦斷層(HRCT)影像:(A-C)橫斷面影像、(D)重組冠狀面影像呈現雙側肋膜下班狀實質變化(subpleural patchy consolidation) (B-C),但並未出現另一個常見沿著支氣管分布(peribronchial distribution)現象。患者接受切片檢查後,證實為組織化肺炎(organizing pneumonia)。



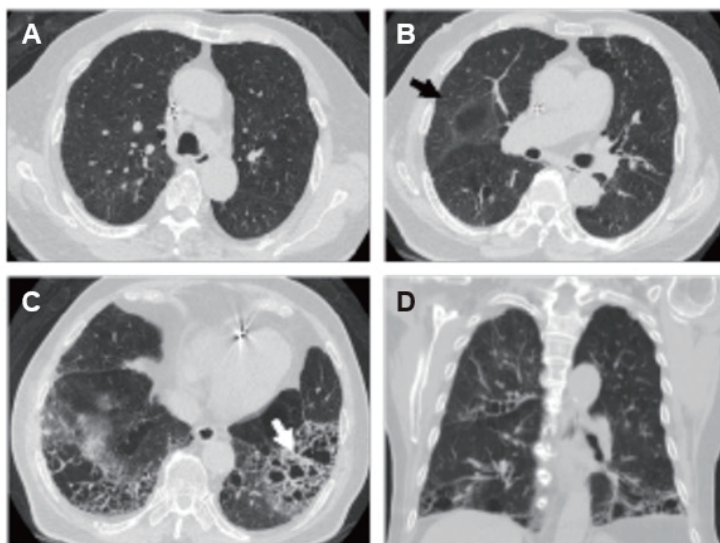
結締組織疾病有關之間質性肺病Connective tissue disease associated interstitial lung disease (CTD-ILD)

圖16:呈現UIP型態的高解析度電腦斷層(HRCT)影像:(A-B)橫斷面影像、(C)重組冠狀面影像及(D)重組矢狀面影像呈現蜂窩狀組織變化,病灶主要分布於肋膜基底部(B-D),呈現顛尾分布(C)。此病例特殊處是患者的蜂窩狀變化(B)相對嚴重,為”exuberant honeycombing” sign。於圖C可見一條水平線,將病灶處和正常處分開,為”straight-edge” sign。而圖D上肺野接近胸骨處,可見簇囊狀的小氣室,為”anterior upper lobe” sign。這是個典型的結締組織疾病-肺部纖維化疾病(CTD-ILD)。



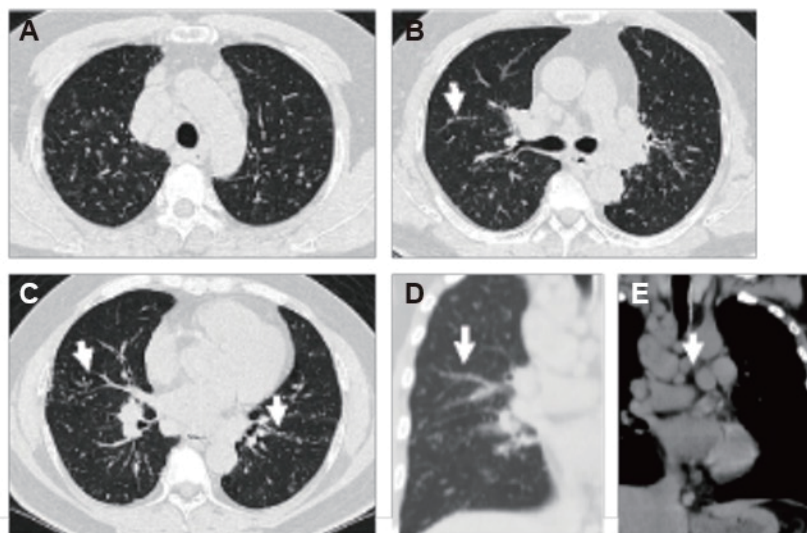
非特異性間質性肺炎 Non-specific interstitial pneumonia (NSIP)

圖17:呈現NSIP型態的高解析度電腦斷層(HRCT)影像:(A-C)橫斷面影像及(D)重組冠狀面影像呈現變化。病灶主要分布於下肺葉,呈現毛玻璃狀現象,肺部可見牽引性支氣管擴張現象(圖B-D白箭頭處),圖C-D顯示為毛玻璃現象加上牽引性支氣管擴張,並未見蜂窩狀變化,這是典型的NSIP (cellular type) 型態。



### 支氣管擴張 Bronchiectasis

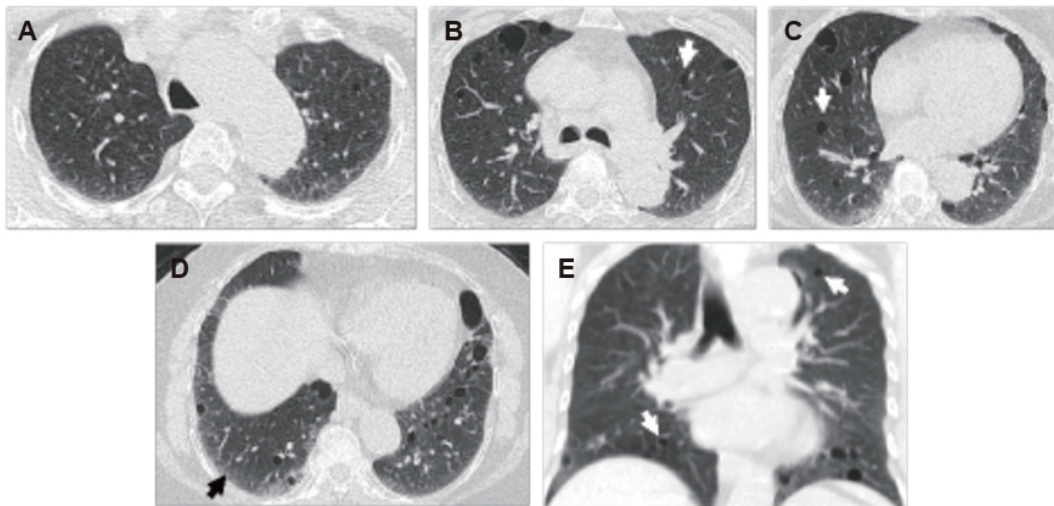
圖18:呈現non-UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT) 影像:(A-C) 橫斷面影像、(D) 重組冠狀面影像。病灶主要分布於下肺葉(C), 病灶沿著支氣管分布, 並且局限於此。病灶呈現簇囊狀小氣室, 但僅限於支氣管分布範圍(C)。其他非支氣管分布範圍並未有網狀結構或是蜂窩狀結構(B), 是為支氣管擴張和細支氣管擴張現象。



### 類肉瘤症 Sarcoidosis

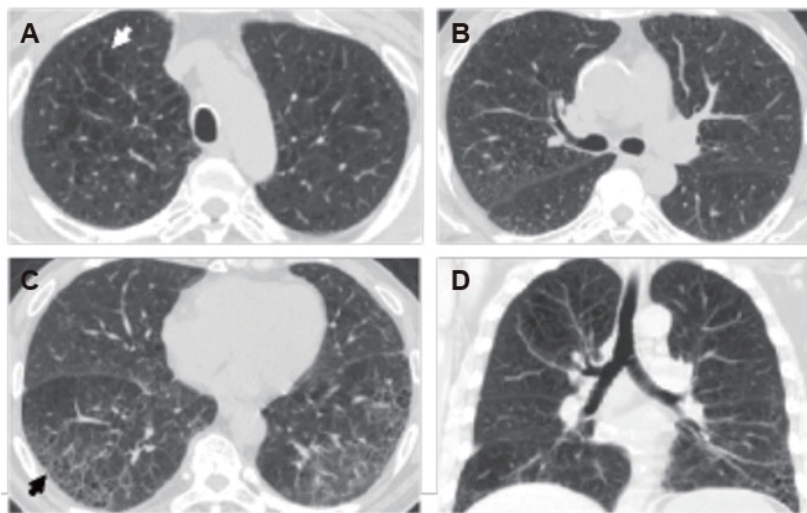
圖19:呈現non-UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT) 影像:(A-C) 橫斷面影像、(D-E) 重組冠狀面影像。節結性病灶分布於肺小節間隔和支氣管周邊淋巴管(B-D), 即典型淋巴管旁分布(perilymphatic distribution), 肺部並無明顯纖維化現象。而病例中, 胸腔縱膈有不等大肺淋巴結(E)。根據胸腔縱膈淋巴結合併沿著肺部淋巴小結節, 診斷為肺類肉瘤(stage II)。





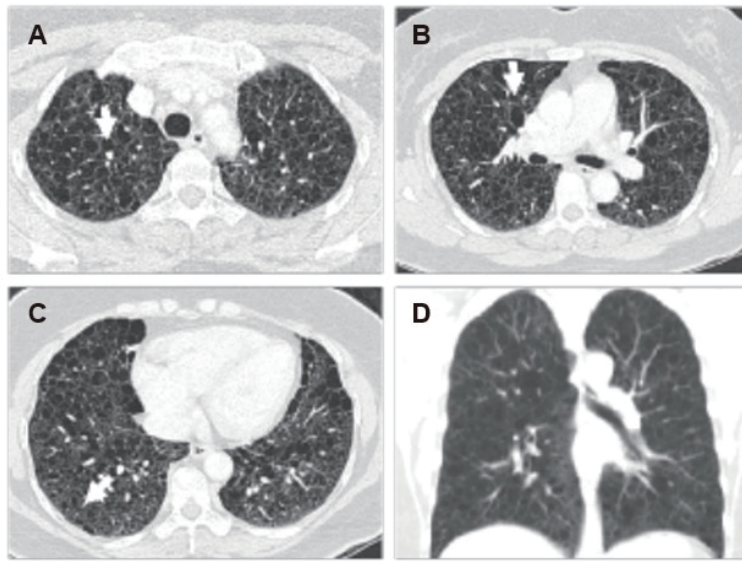
### 淋巴樣間質性肺炎 Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)

圖20: 呈現non-UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT) 影像: (A-D) 橫斷面影像、(E) 重組冠狀面影像。病灶呈現散在性薄壁囊狀 (cyst-like) 變化 (圖B-E), 位置偏向在中下肺葉。且下肺葉周邊有毛玻璃狀病灶 (圖D)。毛玻璃病灶和非廣泛性囊狀變化, 合併患者有 Sjögren's syndrome, 診斷為LIP。鑑別診斷仍有 lymphangiomyomatosis (LAM) (profuse cysts and age) 和 Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) (thick-walled cyst)。



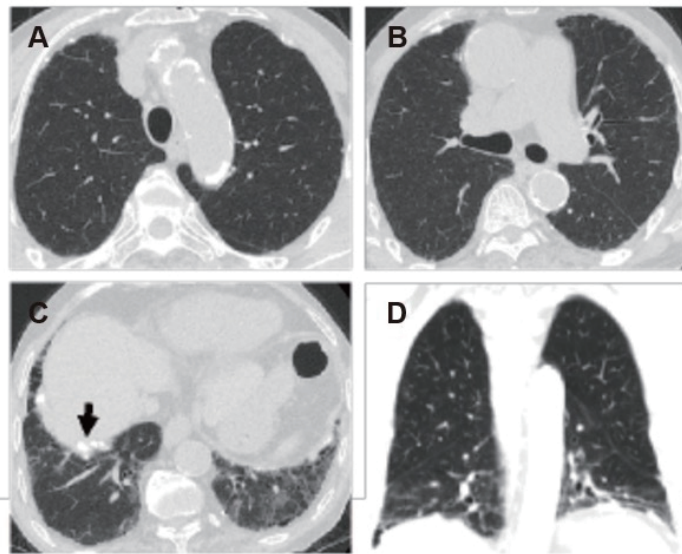
### 肺纖維化合併肺氣腫症 Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)

圖21: CPFE在HRCT中會同時呈現UIP pattern在下肺葉且上肺葉呈現肺氣腫的變化: (A-C) 橫斷面影像、(D) 重組冠狀面影像。於上肺葉病灶呈現肺氣腫 (centrilobular emphysema) (A)。另外, 蜂窩狀現象位於肋膜基底部 (C), 呈現顛尾分布 (D), 並於圖C可見典型不等大小的蜂窩狀病灶和牽引性細支氣管擴張。



#### 淋巴管平滑肌增生症 Lymphangiomyomatosis (LAM)

圖22:呈現LAM型態的高解析度電腦斷層(HRCT)影像:(A-C)橫斷面影像、(D)重組冠狀面影像。薄壁囊狀病灶(cystic lesions)分布於全肺葉(D),並沒有侷限於上或下肺葉。相較於pulmonary Langerhans cell。

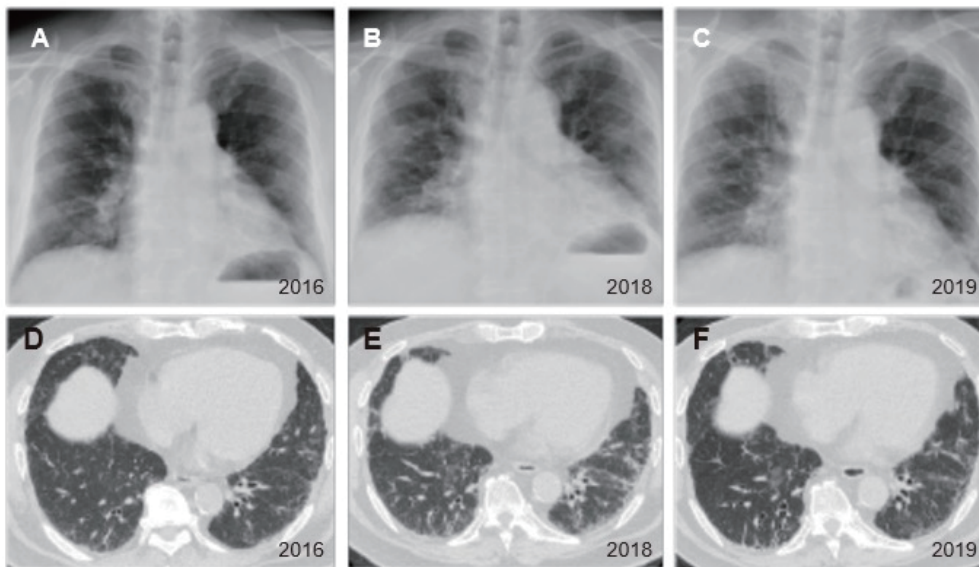


#### 石棉症 Asbestosis

圖23:呈現asbestosis型態的高解析度電腦斷層(HRCT)影像:(A-C)橫斷面影像、(D)重組冠狀面影像。肺部病灶侷限於下肺葉(D),上肺葉明顯未見病灶。下肺葉的病灶呈現網狀結構,並未見到蜂窩結構。除了肺底的網狀結構外,更可見肋膜鈣化結構(C)。根據鈣化肋膜和肺底網狀結構,患者可能是為asbestosis。

### 急性加重惡化發作時的CT表現

當患者急性加重惡化發作時，會有雙側毛玻璃狀斑影，無論是否有實質化區域 (consolidation) 存在於肺臟纖維化背景影像中 (圖24-25)。若發作前沒有HRCT的資料時，當有雙側毛玻璃狀斑影，及/或可確認的HRCT UIP型特徵，即高度指向是疾病急性加重惡化，並可在適當的臨床鑑別條件下，確診患者是否有潛伏的IPF。

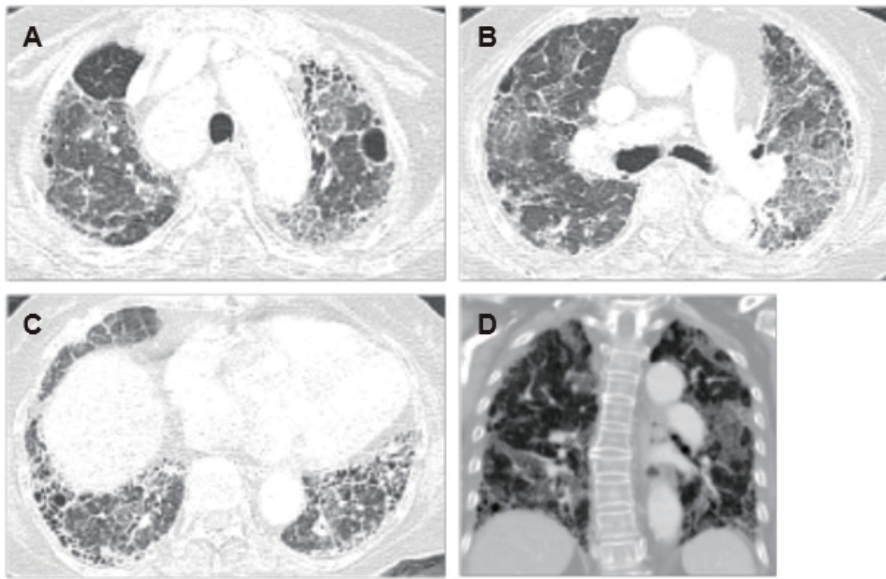


#### AE-IPF with probable UIP pattern

圖24 (A-C) 胸部X-ray影像變化。

圖24 ((D-F) 呈現probable UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT) 影像。(D-F) 為不同時間的電腦斷層檢查橫斷面影像，橫斷面呈現網狀形式，於圖E和圖F呈現牽引性支氣管擴張。圖E可以看到除網狀形式和肺容積減少外，更呈現毛玻璃狀變化。經抗纖維化藥物治療後，圖F毛玻璃狀和纖維化病灶改善。





#### AE-IPF with typical UIP pattern

圖25：呈現AE-IPF型態的高解析度電腦斷層（HRCT）影像。(A-C) 橫斷面影像及 (D) 重組冠狀面影像呈現蜂窩狀變化，主要分布於肋膜基底部 (C)，並呈現顛尾分布 (D)。除蜂窩狀變化，更可見廣泛性毛玻璃狀變化，是為AE-IPF，急性惡化原因不明。

## ■ 總結

1. HRCT的UIP特徵在此次指引使用四種UIP判定類別。這四個判定類別包括“UIP型”、“可能是UIP型”、“尚無法確認為UIP型”和“其他診斷”。
2. 當在肋膜下與肺基底為主，HRCT呈現蜂窩狀 (honeycombing) 影像變化、牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis) 與牽拉性細支氣管擴張 (traction bronchiolectasis)，定義為“UIP型態”。
3. 當胸膜下、肺基底為主網狀組織異常，合併有外圍牽拉性支氣管 (traction bronchiectasis) 或牽拉性細支氣管擴張 (traction bronchiolectasis)，然無蜂窩狀組織，定義為“可能為UIP型”。
4. 纖維化變異主要見於肋膜下及肺基底，缺乏蜂窩狀組織異常與牽拉性支氣管擴張，定義為“尚無法確認為UIP型”。
5. 若出現不符合UIP型態，如廣泛的馬賽克狀放射衰減、肋膜外廣泛毛玻璃狀斑影、囊腫、結節、食道擴張等，要懷疑為“其他診斷”。

以上影像型態定義摘錄自2018/2022 ATS/ERS/JRS/ALAT IPF診斷指引內容

<<特別感謝高雄醫學大學附設中和紀念醫院影像醫學部許瑞昇醫師與臺灣大學醫學院附設醫院胸腔內科王鶴健醫師提供影像案例>>

# 08

## HRCT型態於 組織病理學的特徵

### ■ UIP型態：組織病理學的特徵

UIP的組織病理學特徵和主要判定標準是基於低放大倍率下觀察到的塊狀緻密纖維化 (patchy dense fibrosis)，此特徵1) 引起肺結構的重塑，2) 蜂窩狀型態變異 (honey-comb change)，和 3) 與變異程度較輕的肺實質交替出現 (圖26)。這些組織病理學變異通常在肋膜下 (subpleural) 和肺中膈旁 (paraseptal) 的肺實質中最为嚴重。發炎型態通常輕微，並有由淋巴細胞和漿細胞組成的塊狀間質浸潤 (patchy interstitial infiltrate)，此與第2型肺細胞和細支氣管上皮增生相關。纖維化區域主要由緻密的膠原蛋白組成，而可能會持續發現散佈於弧狀上皮下層 (convex subepithelium) 中，並有增生的纖維母細胞和肌纖維母細胞組成的細胞聚集 (亦即纖維母細胞病灶，fibroblast foci)。顯微鏡下觀察到的蜂窩狀型態變異是由纖維化的囊泡 (cystic fibrotic airspace) 為主要特徵，其通常沿著細支氣管上皮出現，並且囊泡裡充滿了粘液和發炎性細胞。纖維化和蜂窩狀區域的間質中，常發現有平滑肌細胞化生 (smooth muscle metaplasia)。當所有上述特徵時皆存在，尤其是出現蜂窩狀型態變異時，則可以確診為病理學上的UIP型態。然而，即使在沒有蜂窩狀型態變異存在的情況下，如果所有其他典型特徵皆符合，仍然可以判定為病理學上的UIP型態。

2022年ATS/ERS/JAS/ALAT指引對尋常性間質性肺炎 (UIP) 的組織病理學特徵敘述：檢視並確認尋常性間質性肺炎 (UIP) 與可能為UIP的組織病理標準。尋常性間質性肺病的診斷主要依據下列幾項：1) 斑塊狀、緻密纖維化伴隨結構扭曲 (破壞性結疤及 / 或蜂窩狀變化)；2) 好發於肋膜下與中膈旁肺實質；3) 纖維母細胞病灶；以及 4) 並無鑑別診斷之特徵者。出現所有這些特徵時，便有充分信心確認為UIP形態。「可能為UIP」指切片存在以上項目之一

一些關鍵的組織學特徵可以幫助確認為「其他診斷型態 (alternative diagnosis)」，例如過敏性肺炎 (特徵為分佈於細支氣管中心富含淋巴細胞的細支氣管炎、廣泛的細支氣管周圍組織化生、細支氣管周圍間質形成不良的非壞死性肉芽腫)，IPF急性惡化或急性間質性肺炎 (特徵為透明膜生成)，隱源性器質性肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia) 合併纖維化 (明顯多量的器質性肺炎)，塵肺病 (可見石棉體，明顯多量的粉塵斑和 / 或矽肺結節)，類肉瘤症 (特徵為延淋巴分佈、大量形成良好的非壞死性肉芽腫)，吸煙相關的間質纖維化 (廣泛的呼吸性細支氣管炎，和特定發現於肋膜下和 / 或細支氣管周圍、具少量細胞而多為嗜伊紅性膠原蛋白，但無結構性變形)，胸膜實質纖維母細胞瘤 (pleuroparenchymal fibroelastosis, PPFE) (特徵為明顯的肋膜下肺泡內纖維化、彈性組織增生、和臟側肋膜纖維化，主要發生在上肺葉)。以上這些組織學特徵的專一性差異很大，有時仍需要其他臨床症狀、實驗數據及影像發現的幫助，並在MDD後方能確定為「其他診斷型態 (alternative diagnosis)」。

## ■ 組織病理學分型

我們建議將切片檢查的組織病理學判定類別分為“UIP型”，“可能為 UIP 型 (probable UIP)”，“尚無法確認為 UIP 型 (indeterminate for UIP)”和“其他診斷型態 (alternative diagnosis)” (表10)。

這樣分類的好處是可與HRCT分型一致 (儘管“其他診斷型態”的專一性不同)，並且允許我們在MDD討論這些分類型態時，能參考其他臨床數據。這有助於為患者做出最合適的總體診斷，無論最終診斷是否為IPF。若病患在切片上被分類為「尚無法確認為UIP型」(其不符合UIP型或任何纖維化間質性肺炎的組織病理學判定標準，甚至在某些情況下可能傾向於「其他診斷型態」)，但仍可能因為切片取樣誤差 (sampling bias)，使病患在未來有機會被診斷為UIP。IPF病患若接受切片時有合併急性發作，其組織病理學常會有UIP型態伴隨瀰漫性肺泡損傷，並可能附帶透明膜。

2022年ATS/ERS/JAS/ALAT指引對尋常性間質性肺炎 (UIP) 的組織病理學特徵敘述：檢視並確認尋常性間質性肺炎 (UIP) 與可能為UIP的組織病理標準。尋常性間質性肺病的診斷主要依據下列幾項：1) 斑塊狀、緻密纖維化伴隨結構扭曲 (破壞性結疤及/或蜂窩狀變化)；2) 好發於肋膜下與中膈旁肺實質；3) 纖維母細胞病灶；以及4) 並無鑑別診斷之特徵者。出現所有這些特徵時，便有充分信心確認為UIP形態。「可能為UIP」指切片存在以上項目之一敘述，且並無鑑別診斷的特徵者。

表10:切片組織病理學型態與特徵

UIP型態 (UIP)	可能為UIP型態 (Probable UIP)	尚無法確認為UIP型態 (Indeterminate for UIP)	其他診斷 (Alternative Diagnosis)
<ul style="list-style-type: none"> <li>—緻密纖維化導致的組織結構性變形(即破壞性的疤痕或蜂窩狀型態變異)</li> <li>—纖維化區域主要分佈於肋膜下或 / 與肺中膈</li> <li>—塊狀分布的肺實質組織纖維化</li> <li>—纖維母細胞病灶</li> <li>—沒有存在其他診斷類別的特徵</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>—呈現第一欄中敘述的某些組織病理特徵,但病變程度上仍排除明確的UIP / IPF型判定</li> <li>及</li> <li>—沒有存在其他診斷類別的特徵</li> <li>或</li> <li>—只呈現蜂窩狀型態變異</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>—有組織纖維化,但不一定導致組織結構變形的,呈現較傾向非UIP型態的特徵,或有可能為其他病因間接造成的UIP型態*</li> <li>—呈現第一欄中敘述的某些組織病理特徵,但合併有其他診斷的特徵†</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>—在所有的切片中呈現的特徵,皆為IIP型態(如無纖維母細胞病灶或是鬆散的纖維化組織)</li> <li>—組織病理的結果指向其他疾病(如過敏性肺炎、蘭格罕細胞組織球增生症、類肉瘤症、LAM)</li> </ul>
<p>縮寫定義: IIP = 特發性間質性肺炎; IPF = 特發性肺纖維化; LAM = 淋巴血管平滑肌增生; UIP = 尋常性間質性肺炎。</p> <p>*肉芽腫、透明膜(某些病患出現此特徵與IPF急性惡化並不一定相關)、主要位於呼吸道的變異、沒有纖維化的間質性發炎、顯著的慢性纖維性胸膜炎、器質性肺炎。對於較無相關經驗的判定者而言,上述特徵可能並非顯而易見,因此需要在組織上特別留意、仔細觀察。</p> <p>†此類特徵包含與蜂窩狀變異區域不相關的發炎細胞浸潤、明顯多量的淋巴球增生(如次級生發中心[secondary germinal centers])、及僅分佈於細支氣管中心的顯著細支氣管外圍化生。</p>			



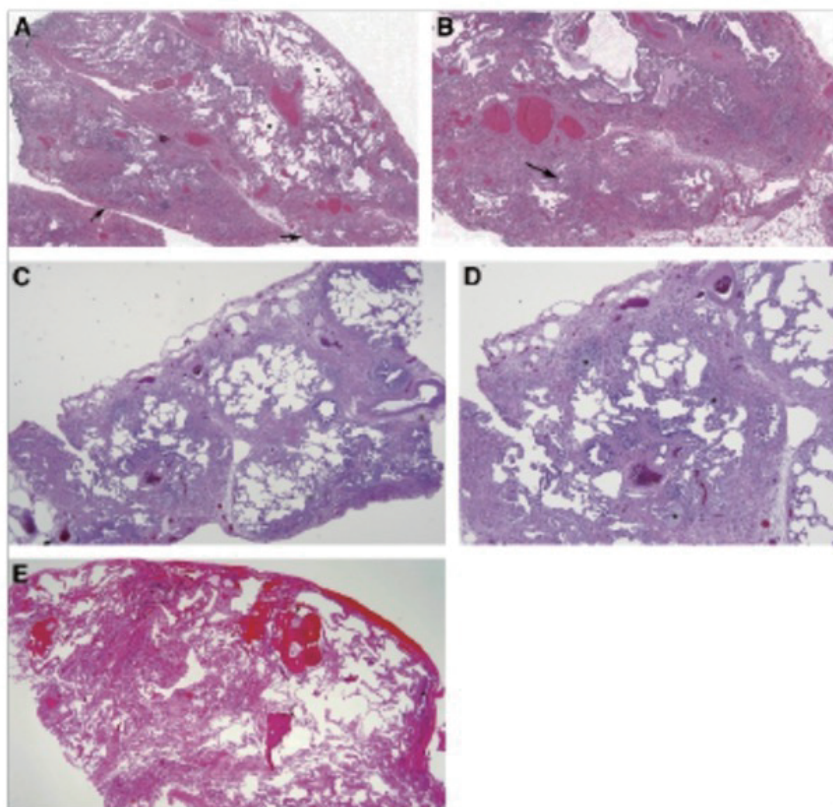


圖26:呈現尋常性間質性肺炎 (UIP) 型態的切片組織病理學結果。(A) 低倍率放大的顯微鏡影像,在相對正常的肺實質組織(\*)旁,可見典型的UIP/特發性肺纖維化 (IPF) 型態,呈現緻密的纖維化,好發於肋膜下肺中膈實質組織中,並帶有微觀的蜂窩狀型態(箭頭處)導致的結構性變形。位於圖上半部為臟層胸膜。(B) 較高放大倍率的顯微鏡影像,呈現肋膜下的疤痕與蜂窩狀型態變異,並有纖維母細胞病灶(箭頭處)。(C) 低放大倍率的顯微鏡影像,呈現可能為UIP/IPF型 (probable UIP),主要為發生於肋膜下與肺中膈旁的塊狀分佈纖維化,程度較輕微而尚未導致結構性變形,也無圖A與圖B中觀察到的破壞性疤痕或蜂窩狀型態變異。(D) 高放大倍率的顯微鏡影像呈現塊狀分佈的纖維化組織與纖維母細胞病灶(\*),但無圖A與圖B中觀察到的疤痕或蜂窩狀型態變異。(E) 尚無法確認為UIP/IPF型 (indeterminate for UIP),其中有輕微非專一性的纖維化,並非主要分布於肋膜下/肺中膈區域,也沒有發展完整的塊狀變異,更無典型UIP/IPF型中觀察到的結構性變形或纖維母細胞病灶。另外,骨化化生變異 (osseous metaplasia) 雖然經常可見於UIP型態,但僅為非特異性特徵,並不專屬於 UIP。儘管上述發現都並非UIP/IPF的診斷標準,若病患有臨床症狀與影像學發現支持,這些病理組織變化仍然無法排除UIP/IPF的診斷。

(以上圖片與內容摘錄自2018/2022 ATS/ERS/JRS/ALAT IPF診斷指引內容)

## ■ IPF的診斷標準

1. IPF的診斷需要符合以下條件：
2. 排除其他已知的ILD病因(例如：家庭和職業環境暴露史、CTD、藥物毒性)，以及符合2或3其一。
3. HRCT呈現UIP型(表9)。

有施行切片檢查的病人，其HRCT(表9)和組織病理學分型(表10)呈現特定的組合(圖27)。圖27和圖28總結了指引委員小組提出的診斷原則。

IPF suspected*		Histopathology pattern†			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP or biopsy not performed	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)‡	Non-IPF dx
	Indeterminate	IPF	IPF (Likely)‡	Indeterminate§	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)‡	Indeterminate§	Non-IPF dx	Non-IPF dx

圖27: 依據HRCT和切片特徵來診斷特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

\*「臨床疑似為IPF」：病患可能有臨床症狀而原因不明，或無臨床症狀但胸部X光或電腦斷層掃描發現雙側肺纖維化、聽診時雙下肺葉在吸氣期時出現爆裂音，年紀大於60歲(某些罕見的狀況下，特別是有家族性肺纖維化風險中年患者 [40-60歲]，也可能出現類似上述大於60歲的典型患者的臨床症狀)。

†如組織學評估採經支氣管肺冷凍切片，考量其取樣組織的份量少於外科手術肺切片，且潛在取樣偏誤較高，診斷信心可能需下修。

‡當出現下列情況時，應將IPF列為可能診斷：

- 50歲以上男性患者或60歲以上女性患者，有中度到重度的牽拉性支氣管擴張 / 細支氣管擴張 (traction bronchiectasis / bronchiectasis) (定義：在 4個以上的肺葉中有輕微牽拉性支氣管 / 細支氣管擴張，或2個以上的肺葉有中度到重度牽拉性支氣管 / 細支氣管擴張的現象)
- 其中肺葉的計算包含舌葉 [lingual lobe]。
- 患者年齡大於70歲，且HRCT上發現廣泛的網狀結構 (>30%)。
- BAL嗜中性白血球增多，或 / 且沒有淋巴球增多的現象。
- MDD具相當程度共識鑑定診斷為IPF。

§未確定診斷：

- 若無適當切片結果，則不可能為IPF。
- 若有適當切片結果，經MDD討論或進一步會診後，可能得出確切診斷。

縮寫定義：

HRCT = 高解析度電腦斷層掃描；IPF = 特發性肺纖維化；UIP = 尋常性間質性肺炎；ILD = 間質性肺病



圖 28

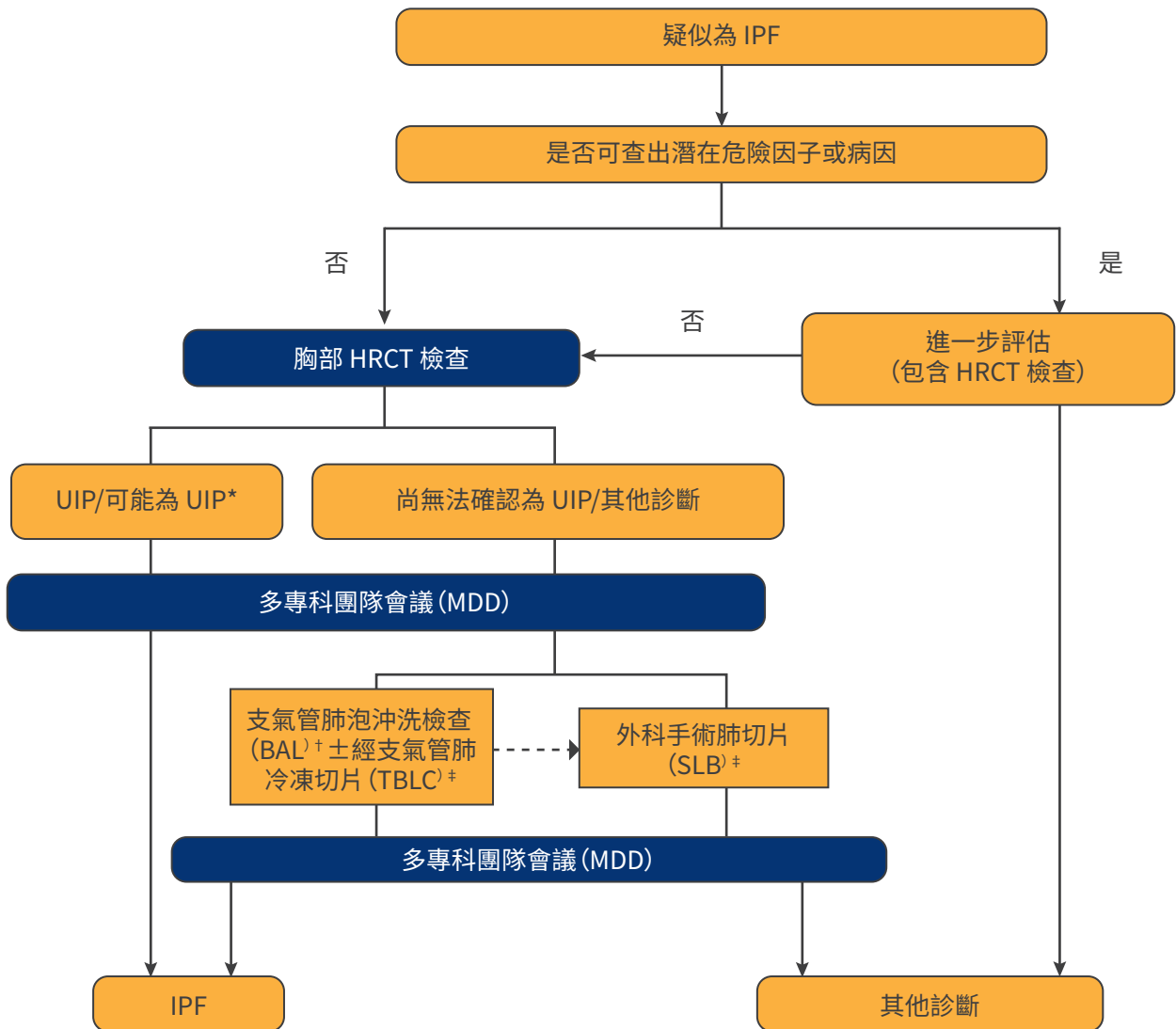


圖28:特發性肺纖維化 (IPF) 診斷流程表。\*對於影像學證據顯示可能為UIP的病人,如符合適當臨床條件 (如60歲、男性、吸菸者),經MDD討論後不需要進行肺切片,則可作出特發性肺纖維化的診斷。支氣管肺泡沖洗檢查 (BAL) 得用於部分可能為UIP 型態的病人。† 在具相關經驗的中心,得於MDD討論前,為病人進行支氣管肺泡沖洗檢查。‡ 如文中所述,在具適當專業及/或對於部分病人族群執行經支氣管肺冷凍切片,比起外科手術肺切片更為理想。如部分病人於執行經支氣管肺冷凍切片後並未取得可供診斷之發現,則得執行外科手術肺切片。HRCT=高解析度電腦斷層掃描

## ■ 診斷性介入檢查常見問題的建議

### 1. 摘錄至2018及2022 ATS/ERS/JRS/ALAT IPF診斷指引<sup>3,95</sup>

以下問題專門針對「臨床上疑似患有IPF」的病人。這個定義專指胸部X光或胸部CT掃描上呈現原因不明的雙側肺纖維化（有臨床症狀或無臨床症狀），肺底呼吸爆裂音，並且年齡通常大於60歲的患者。這些問題不僅限於60歲以上的患者，因為中年（40-60歲）而特別是有家族性肺纖維化風險的患者，在某些罕見的狀況下會出現與大於60歲的典型患者相同的臨床表徵。本指引中的建議是針對HRCT呈現的型態和分佈，因此患者必須進行胸部HRCT檢測。

**問題一：是否應該在新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者中，主動建立詳細的用藥病史，及家中、工作場所和患者經常造訪處的環境暴露史，以排除ILD的潛在病因？**

討論：建議詳細記錄患者的用藥病史，及家中、工作場所和患者經常造訪處的環境暴露史，以排除ILD的潛在病因（例如：過敏性肺炎、塵肺病、藥物毒性）。支持這項陳述的數據來自一個觀察性研究，此研究納入了1,084名新診斷但原因不明的ILD患者，其中47%的患者在詳細評估後被確診為患有過敏性肺炎，顯示許多病患的ILD可以確診病因。臨床上確認和排除潛在的致病環境因素，可能會改善病患的預後。可運用文獻已發表的問卷，來評估病患在家中、工作場所和經常造訪處的環境暴露因子。上述問卷可以根據文化因素和所處地理區域進行調整。已知重要的環境暴露因子包括黴菌、鳥類、羽絨、動物、金屬粉塵（例如：黃銅、鉛、鋼）、木屑（例如：松樹）、食蔬粉塵、與畜牧牲畜共處、石材拋光和切割、服用的藥物、目前或近期的職業（例如：美髮業）、以及目前或近期的嗜好。目前尚無慢性過敏性肺炎的診斷準則，2018年一篇研究，根據14個國家，45位間質性肺病專家問卷調查的結果，建議可以由臨床病史、影像學與檢查等三方面綜合研判，如下表。病史上包括有環境抗原暴露、暴露史與時間是相符合的、避免暴露後病情進步、暴露後會造成症狀（喘、咳），影像學HRCT上若有mosaic attenuation (air trapping)、centrilobular nodule、airway-centric disease、ground-glass opacities等，BAL with lymphocytosis大於40%，血液檢查沒有自體免疫抗體，肺功能diffusion capacity下降，組織切片有poorly formed non-necrotizing granulomas、chronic bronchiolocentric inflammation、airway-centered interstitial fibrosis、giant cells，若是有以上的表現，可以診斷為過敏性肺炎，最後還是建議多專科會議討論確診。有些專家會檢測血清中的特定抗體來協助過敏性肺炎的診斷評估，然而此類檢測尚未被標準化，且其對過敏性肺炎診斷的專一性和敏感性目前仍然未知。支持上述做法的專家認為，若檢測出臨床病史中未曾考慮的抗原，可促使進一步調查可疑的病因；此外，如果血清抗體檢測結果為陰性，則可強化患者沒有過敏性肺炎的診斷結論<sup>19</sup>。

## Consensus Diagnostic Items Ranked by Importance for chronic hypersensitivity pneumonitis-Results from Delphi Round 3

Diagnosis Item	Mean Rank (SD) *
History of environmental exposure known to cause HP	3.01 (3.11)
Mosaic attenuation—air trapping on HRCT	4.80 (2.38)
Time relation with exposure (temporal relation between exposure and disease)	6.28 (4.10)
Poorly formed non-necrotizing granulomas on pathology	6.30 (3.18)
Clinical improvement with antigen avoidance	6.95 (4.60)
Centrilobular nodules on HRCT	7.53 (4.01)
Chronic bronchiolocentric inflammation on pathology	8.55 (3.78)
Case discussion in multidisciplinary team meeting	8.68 (5.68)
Presence of compatible clinical features (dyspnea, cough)	9.95 (5.53)
Airway-centric disease on HRCT	9.97 (3.94)
Ground-glass opacities on HRCT	10.00 (3.43)
BAL with lymphocytosis > 50%	10.03 (3.93)
BAL with lympho cytosis > 40%	10.13 (3.96)
Negative CTD serology and no signs / symptoms of CTD	10.35 (4.67)
Airway-centered interstitial fibrosis on pathology	10.78 (4.22)
Giant cells on pathology	11.83 (3.77)
Absence of an alternative diagnosis that could account for the pathologic findings	13.83 (3.79)
Reduced DLCO	14.35 (3.51)

Definition of abbreviations: CTD = connective tissue disease; DLCO = diffusion capacity of carbon monoxide; HP = hypersensitivity pneumonitis; HRCT = high-resolution computed tomography.  
\*Potential range = 1 (most important) to 18 (least important) .

### ATS/ERS/JRS/ALAT建議

對於有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似患有IPF的病人，我們建議了解病患的用藥病史，及在家中，工作場所以及患者經常造訪處的環境暴露史，以排除造成ILD的潛在病因。

## 問題二：對於新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，是否應該施行血清學檢測，以排除CTD-ILD？

討論：IPF的診斷必要條件是排除ILD的其他病因，包括CTD-ILD。所有新檢查出ILD的患者均應接受常規血清學檢測，但對於要做哪些檢測仍未有定論。大部份的專家建議應常規檢測CRP (C-反應蛋白)、紅血球沉降率、抗核抗體(經螢光免疫法)、類風濕因子、肌炎檢測組、和抗環瓜氨酸。是否進行其他類更詳細檢測，則需考量病患個案的症狀和徵兆。這些檢測包含creatinine phosphokinase、myoglobin、aldolase、antisyntetase antibodies (Jo-1和其他可檢測的標記)、anti-MDA5 (melanoma differentiation-associated protein)、anti-Mi-25、anti-NXP2 (nuclear matrix protein-2)、anti-TIF1-gamma (transcriptional intermediary factor 1-gamma)、anti-SRP (signal recognition particle)、anti-HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase)、anti-SAE (small ubiquitin-related modifier-activating enzyme)、anti-U1RNP (U1 ribonucleoprotein)、anti-PM/Scl75 (polymyositis/scleroderma 75)、anti-PM / Scl100及anti-Ku。若疑似有全身性硬化症(如硬皮症)，額外的檢測包含：anti-Scl-70/topoisomerase-1、anti-centromere、anti-RNA polymerase III、anti-U1RNP、anti-Th/To、anti-PMScl、U3RNP (fibrillarin) 及anti-Ku。如果疑似患有 Sjögren syndrome 症候群，額外的檢測包含：anti-SSA/Ro (Sjögren syndrome antibody A) 及 anti-SSB/La。如果疑似有血管炎，額外的檢查則包括anti-cytoplasmic antibodies。不建議將所有新檢查出ILD的患者轉診給風濕免疫科專家；相對的，建議僅將呈現有陽性的臨床表現、血清學、或其他非典型IPF特徵的患者轉診(例如：女性，年齡<60歲)。在許多CTD-ILD案例中，肺部疾病是CTD的第一個、主要、或唯一的臨床特徵。因此，在某些患者呈現的風濕免疫學特徵並不符合診斷標準。目前建議使用「具有自體免疫特徵的間質性肺炎」(IPAF, interstitial pneumonia with autoimmune features) 來描述這類不完全符合CTD診斷但具有自體免疫特徵的ILD<sup>20</sup>。

### ATS/ERS/JRS/ALAT建議

對於有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，建議施行血清學檢測，以幫助排除CTD-ILD。

## 問題三：是否應該在有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者中，施行BAL細胞分析？

實證基礎：系統性文獻搜尋的結果包含2,492篇研究，當中並未發現任何研究1) 比較施行和無施行BAL細胞分析後，患者的臨床預後結果，或2) 報告用於區分其他ILD和IPF的BAL細胞分析型態特徵。因此，我們針對專門研究不同ILD疾病的BAL細胞類型，回顧相關文獻。我們回顧了14篇文獻的全文內容後，從中挑選了8篇納入分析。這些研究納入了IPF患者，進行了BAL，並檢測了BAL液的細胞組成，其中包括中性白血球，巨噬細胞，淋巴細胞和嗜酸性白血球，並且還有CD4/CD8細胞的比值。而後這些檢測值與來自患有其他類型ILD的患者數值進行比較；其他類型的ILD包括過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis, HP)，類肉瘤症 (sarcoidosis)，原因不明的NSIP，隱源性實質性肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia, COP，過去稱為閉塞性細支氣管炎實質性肺炎)，

嗜酸性白血球肺炎 (eosinophilic pneumonia, EP), 呼吸性細支氣管炎相關的ILD (respiratory bronchiolitis-associated ILD, RB-ILD) 和淋巴樣間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia, LIP)。大多數研究報告了細胞類型比例平均值, 但有些報告了中位數。

由於此提問為是否可使用BAL來區分IPF與其他類型的ILD, 以下我們使用平均差異 (mean difference, MD) 來比較IPF患者和其他類型ILD患者的細胞類型檢測值: 嗜中性白血球: 在健康人的BAL液中, 嗜中性白血球含量 $\leq 3\%$ 。而IPF患者的BAL嗜中性白血球百分比平均值介於 $5.9\% - 22.08\%$ , 高於過敏性肺炎HP (MD:+4.84%)、非特異性間質性肺炎NSIP (MD:+3.40%)、嗜酸性白血球肺炎EP (MD:+16.79%)、呼吸性細支氣管間質性肺炎RB-ILD (MD:+11.80%) 和淋巴樣間質性肺炎LIP患者 (MD:+7.40%)。當將IPF患者與患有非特異性間質性肺炎 (NSIP)、隱源性實質性肺炎 (COP)、或類肉瘤症 (sarcoidosis) 的患者數值進行比較時, 沒有發現差異。

巨噬細胞比例: 健康個體的BAL液中含有 $>85\%$ 的肺泡巨噬細胞。IPF患者的BAL平均肺泡巨噬細胞百分比為 $49.18\% - 83\%$ , 高於非特異性間質性肺炎NSIP (MD:+23.07%)、嗜酸性白血球肺炎EP (MD:+26.05%) 和淋巴樣間質性肺炎LIP患者 (MD:+36.60%)。IPF患者的BAL中巨噬細胞百分比低於呼吸性細支氣管間質性肺炎RB-ILD患者 (MD:-15.50%)。將IPF患者與過敏性肺炎 (HP)、隱源性實質性肺炎 (COP)、或類肉瘤症 (sarcoidosis) 患者進行比較時, 並未發現差異。

嗜酸性白血球比例: 健康人的BAL液中嗜酸性白血球 $\leq 1\%$ 。IPF患者的BAL平均嗜酸性白血球百分比為 $2.39\% - 7.5\%$ , 低於有嗜酸性白血球肺炎 (EP) 患者 (MD:-48.94%)。IPF患者與NSIP、HP、COP、sarcoidosis、RB-ILD、或 LIP患者做比較後並無發現差異。

淋巴細胞比例: 健康個體的BAL液中有 $10\% - 15\%$ 的淋巴細胞。而IPF患者的BAL液中平均淋巴細胞百分比為 $7.2\% - 26.7\%$ , 低於非特異性間質性肺炎NSIP (MD:-26.00%)、類肉瘤症sarcoidosis (MD:-14.87%)、隱源性實質性肺炎COP (MD:-31.43%)、和LIP (MD:-43.20%)。IPF患者的BAL中淋巴細胞比例高於呼吸性細支氣管間質性肺炎 (RB-ILD) 患者 (MD:+3.30%)。將IPF患者與過敏性肺炎 (HP) 或嗜酸性白血球肺炎 (EP) 患者進行比較時, 並未發現差異。

CD4/CD8比值: 健康個體的BAL液中CD4/CD8細胞比值為0.9至2.5。IPF患者的平均CD4/CD8細胞比值為1.4至7.2。IPF患者的BAL中CD4/CD8細胞比值低於類肉瘤症 (sarcoidosis) 患者 (MD:-5.49), 且比非特異性間質性肺炎 (NSIP) 患者的比值高 (MD:+0.95)。當將IPF患者與過敏性肺炎 (HP)、隱源性實質性肺炎 (COP)、嗜酸性白血球性肺炎 (EP)、呼吸性細支氣管間質性肺炎 (RB-ILD)、或淋巴樣間質性肺炎 (LIP) 的患者的比值進行比較時, 未發現差異。

針對IPF患者與其他ILD患者BAL液中細胞組成的差異估算, 所持的信心非常低。尤其因為研究的數目很少, 每項研究的患者數量也少, 以及研究中每種細胞類型的比值範圍很大。此外, 這些證據是間接的 (此問題是針對ILD病因不明的患者, 但所研究的患者都有已確認的ILD病因)。此外, 各研究的



收案條件缺乏連貫性，像是檢測在不同實驗室進行或檢體取自不同的肺支氣管位置採樣，都可能導致選樣偏誤和偵測偏誤。上述數值僅有少部分具統計學顯著意義，因此在臨床上可能不具重要性。整合實證研究證據：與患有其他ILD的患者相比，IPF患者的某些BAL細胞類型比例有顯著差異(>10%)。與健康個體相比，IPF患者的嗜酸性白血球比例略有增加，而嗜酸性白血球肺炎患者的數值更高；因此，嗜酸性白血球數目特別升高的患者，比較可能患有嗜酸性白血球肺炎而非IPF。IPF患者的BAL淋巴細胞比例和CD4/CD8細胞比值略高於健康患者，而類肉瘤症患者的數值又更高；因此，淋巴細胞比例和CD4/CD8細胞比值特別升高的患者，比較可能患有類肉瘤症而非IPF。介入後可能帶來的益處：BAL液的細胞分析可以幫助區分IPF與某些其他類別的ILD，尤其是嗜酸性白血球肺炎和類肉瘤症。

介入後可能造成的不良後果：雖然這些研究中並沒有報導BAL採集時產生任何併發症，但支氣管鏡檢查是一種侵入性檢查，需要時間和人力，並有產生併發症的風險，此外某些患者進行檢查時感覺不適。

結論：BAL細胞分析在HRCT呈現可能為UIP型，尚無法確認為UIP型或其他診斷（也就是已確認或排除嗜酸性白血球肺炎、類肉瘤症、感染症、和惡性腫瘤）的患者中，BAL檢測的好處超過了壞處。當放射學鑑別診斷呈現嗜酸性白血球肺炎、類肉瘤症、或感染症時，進行BAL檢測是合適的。相較之下，在HRCT呈現UIP型患者中，BAL細胞分析能排除的其他診斷非常少，因此，BAL檢測在這些患者產生的壞處超過了好處。

### **ATS/ERS/JRS/ALAT建議**

對於有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，其HRCT呈現可能為UIP型、尚無法確認為UIP型、或其他診斷時，我們建議施行BAL沖洗液細胞學檢查（特別是當HRCT之鑑別診斷包含嗜酸性肺炎、隱源性器質化肺炎、類肉瘤症或感染症引發之病症時）。（證據品質分級極低）。

**問題四：對於有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，是否應對其施行外科手術肺切片檢查 (Surgical lung biopsy, SLB)，以確立組織病理學上的UIP型態診斷？**

實證基礎：系統性文獻搜尋的結果包含945篇研究，當中並未發現任何研究直接比較施行或無施行SLB後，患者的臨床預後結果。因此，我們回顧了研究SLB診斷效益(diagnostic yield)的文獻，這些研究以MDD的結果作為最終診斷的準則。我們回顧了54篇文獻全文後，從中挑選了26篇納入分析。所有研究收案的病人皆有不明原因的ILD，且並未排除HRCT呈現UIP型者。此次文獻彙整的結果(未加權)中，所有收案病患的SLB均採集到了足夠的檢體(11篇研究；918/918人，100%)，即便如此，臨床施行SLB時並非如此順利。經由SLB確認出診斷結果(即診斷效益)的比例相當高(26篇研究；2,338/2,651人，88.2%)，只有少數無法確認診斷(26篇研究；313/2,651人，11.8%)。在最終診斷時，約有三分之一確診為IPF(24篇研究；752/2,360人，31.9%)，其他多數診斷皆為基本上可治療的病因，諸如感染症、類肉瘤症、過敏性肺炎、嗜酸性白血球肺炎、淋巴血管平滑肌增生症(lymphangioleiomyomatosis, LAM)、COP，和血管炎等。



雖然彙整研究中的總體死亡率相當低(23篇研究;79/2,268人,3.5%),但由於手術相關死亡率比總體死亡率更低(6篇研究;7/410人,1.7%),故總體死亡率當中,有部分病例的死因應與疾病相關。此外,許多系列研究中並未發現死亡的案例,表示手術相關死亡率可能更低,並與研究中心的差異相關,例如病患收案條件不同等變因。其他併發症包含急性加重惡化(15篇研究;116/1,891人,6.1%)、出血(7篇研究;6/756人,0.8%)、嚴重出血(4篇研究;1/461人,0.2%)、持續性氣漏(13篇研究;90/1,527人,5.9%)、呼吸道感染(9篇研究;32/496人,6.5%)、神經性疼痛(1篇研究;3/66人,4.5%),和傷口癒合不良(4篇研究;14/430人,3.3%)。由於研究設計的限制、研究間報導的效果程度缺乏一致性、以及各研究間收案條件缺乏連貫性,導致分析結果可能產生選樣偏誤,故針對SLB對於病患重要預後指標的效果評估,所持的效度非常低。

整合實證研究證據:依據上一版更新的特發性肺纖維化臨床診斷指引,IPF的治療估計可將IPF患者的一年死亡率從約8%降至5.5%,且延緩疾病進程的病患比例也從60.1%提升到68%(129)。若以此統計數據綜合前述資料,可預估當有1000名患者施行SLB,每位病患皆可採集到足夠的檢體,而其中有882位患者會因此得到確切的診斷,319位患者可確立IPF的診斷。

假設所有患者都接受治療,則相當於在每1000名接受SLB的患者中,一年內死亡的病患數可從26名降至18名,此外,延緩疾病進展的患者數,也從192位增加至217位。並且,有許多病患因此診斷出其他可治療的ILD病因。然而,仍有17位病患可能因切片手術而死亡,61位病人會經歷手術引發的急性加重惡化,並且有65位病人會因手術引發呼吸道感染。介入後可能帶來的益處:統合分析結果顯示,SLB取得足夠樣本數的比例為100%,其中有89%的患者可得到確切診斷;而約有30%確診為IPF的患者、及大多得到其他ILD診斷的患者可獲得有效的治療。

介入後可能造成的不良後果:SLB有潛在的併發症,其中最嚴重的是手術相關的死亡案例(1.7%),而最常見的則是呼吸道感染(6.5%)。其他的併發症包含急性加重惡化、出血、術後持續性氣漏、神經性疼痛、和傷口癒合不良,這當中最常見的症狀發生機率約為6%。

結論:委員小組肯定SLB所帶來的不良影響會大於益處。此情況下,SLB只是作為驗證診斷之用,卻可能引起併發症,故我們認定對HRCT呈現UIP型的患者來說,不值得冒此風險。

### **2018年ATS/ERS/JAS/ALAT指引建議**

有新檢查出原因不明的ILD,而臨床上疑似IPF的患者,其HRCT呈現可能為UIP、尚無法確認UIP,或其他診斷時,我們建議施行SLB(特定情境下的建議,證據品質分級極低)。

### **2022年ATS/ERS/JAS/ALAT指引建議**

委員會更新2018年版特發性肺纖維化指引。主要變更內容為診斷流程圖(圖28),現在高解析度電腦斷層掃描影像的“可能為UIP”形態以“UIP”型態的方式處置,經過MDD討論後,較無須採集肺部檢體。其原因為委員小組觀察,具此類發現的病人可能具有異質性的疾病模式和結果形態,有時甚至與特發性肺纖維化的病人相似,因此相較於先前指引所提出,做此調整。

**問題五：有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，是否建議以經支氣管肺臟切片 (Trans-bronchial lung biopsy, TBBx) 取代外科手術肺切片檢查 (Surgical lung biopsy, SLB)，以確認組織病理學上UIP型態的判定？**

實證基礎：系統性文獻搜尋的結果包含945篇研究，當中並未發現任何研究直接比較有施行和無施型TBBx後，患者的臨床預後結果。因此，我們回顧了研究TBBx診斷效益的文獻，這些研究以MDD的結果作為最終診斷的準則。我們回顧了16篇文獻全文後，從中挑選了7篇納入分析。所有研究收案的病人皆有不明原因的ILD，且未排除HRCT為UIP型者。約有3/4患者的TBBx採集到了足夠的檢體（5篇研究；640/825人，77.6%）。採集到足夠檢體的患者中，約略有近一半患者因此得到特定診斷（7篇研究；409/948人，43.1%），而有略過半數的患者仍無法確認診斷（7篇研究；539/948人，56.9%）。而在所有接受TBBx的案例中，僅有1/3得到確定診斷（即診斷效益）（7篇研究；409/1133人，36.1%）；然而需注意的是，由於樣本採量非常小，可能造成採樣疏失，這些診斷未必完全準確，因此對於某些散生性的組織學特徵，如肉芽腫 (granulomas)，可能較難被診斷出來。研究結果中並未發現手術相關的死亡案例（1篇研究；0/49人），該研究中報告的併發症包含氣胸（1篇研究；5/49人，10.2%）和持續性氣漏（1篇研究；3/49人，6.1%）。

由於研究設計的限制，其中包括TBBx並沒有在同一病患群體與SLB直接比較、研究間報導的效果程度缺乏一致性、併發症發生率的研究僅有一篇，且當中報告的併發症發生率相當低、各研究間收案條件亦缺乏連貫性，故分析結果可能產生選擇偏誤 (selection bias)。因此，針對評估TBBx對於病患重要預後指標的預期效果，所持的信心度非常低。整合實證研究證據：當有1000名患者施行了TBBx，就有780位可採集到足夠的檢體，而360因此得到診斷（亦即在未施行SLB的情況下）。剩下仍會有640位患者在施行TBBx後無法確診，這其中許多病患將繼續接受SLB檢查。沒有患者會因此死亡，但有102位可能得到氣胸，61位患者併發持續性氣漏。

介入後可能帶來的益處：TBBx取得足夠檢體量的病患比率約為77.6%，且有36.1%的病患因此得到診斷，同時也因此不需進行SLB。

介入後可能造成的不良後果：約64%的患者在施行TBBx後仍會無法得到診斷。

結論：對於HRCT呈現可能為UIP型、尚無法確認為UIP型，或其他診斷者而言，TBBx是否該列入常規檢查，尚無一致的意見。對於是否應該以TBBx替代SLB，我們尚沒有支持或反對的建議，亦即在有更多實證出來之前，我們應該依個別病患情況考慮是否施行TBBx。我們強烈建議HRCT為UIP型的患者不要施行TBBx，在這類患者最終發現非UIP病因的機率很低，故不建議冒著併發症的風險進行檢查。

以分子特徵 (molecular signatures) 進行機器學習 (machine learning) 的技術日益發展，近來也有研究將這項技術應用到TBBx檢體上，以進行UIP的分子診斷，只是目前尚未常規應用於臨床。我們認知到近來分子診斷工具應用的蓬勃，且認為這項結合TBBx檢體的分子診斷技術很具發展潛力。未來期望有更多研究來驗證該技術的有效性，我們將會在未來指引更新時適時納入針對這項技術最新的建議。

## ATS/ERS/JRS/ALAT建議

針對有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，其HRCT呈現可能為UIP型、尚無法確認為UIP型，或其他診斷時，是否應施行TBBx，委員小組目前尚無支持或反對建議。

### 問題六：對於新測得未定類型ILD，臨床上疑似患有IPF的病人，是否應執行經支氣管肺冷凍切片(TBLC)取得檢體，以便作出組織病理學診斷？

背景—2018年特發性肺纖維化診斷指引中，述及對未定類型ILD的病人運用經支氣管肺冷凍切片，但在建議或不推薦其運用上未達到充分一致的意見。自前一版指引出版後，已有多項新研究發表，故指引委員會決定重新檢視有關經支氣管肺冷凍切片的證據。相對的，2018年特發性肺纖維化診斷指引內關於肺切片手術的建議並未作重新評估。

指引委員會結論—原先提出問題和系統性回顧涉及經支氣管肺冷凍切片與不採行經支氣管肺冷凍切片的比較(即經支氣管肺冷凍切片後視需要執行外科手術肺切片，或直接執行外科手術肺切片)。委員會結論指出該比較已不合時宜：所納入指引開發期間發表的觀察研究中指出，病人以經支氣管肺冷凍切片無法取得診斷發現時，外科手術肺切片也無法取得診斷發現。此改變了經支氣管肺冷凍切片與外科手術肺切片具有臨床意義的比較。因此，委員會比較經支氣管肺冷凍切片80%的估算診斷率(依據現有系統性回顧)與外科手術肺切片90%的估算診斷率(依據先前發表的一項系統性回顧)，並考量在跨專業討論情境下，提供的診斷信心大致相近。其中也探討經支氣管肺冷凍切片的氣胸(9%)和嚴重出血(罕見)風險，並與肺切片手術(兩者分別為6%、罕見)作比較。委員會基於經支氣管肺冷凍切片侵入性和開銷較低，認定其較為理想。因此，委員會結論指出在具備相關經驗、已設有標準化計畫納入而將風險降至最低的醫院裡，可考慮採行TBLC，並使診斷率達到最高，如他處詳述。委員會強調經支氣管肺冷凍切片執行人、設施，以及檢體判讀人員所具備經驗對於檢驗成功與否的重要性(與外科手術肺切片並無不同)，其結論為考量不同機構間在此方面的能力限制，予以有條件建議，而非強烈建議。

委員會亦強調經支氣管肺冷凍切片不見得適合所有病人。同樣的，對病人評估經支氣管肺冷凍切片或外科手術肺切片的可行性後，應考量類似的生理學標準。重度肺功能失常(如用力肺活量[FVC]<50%預測值、一氧化碳肺瀰散量[DLCO]<35%)、中或重度肺高壓(肺動脈收縮壓估算值>40 mmHg)、無法修正的出血風險，及/或顯著低血氧( $\text{PaO}_2 < 55\text{--}60 \text{ mmHg}$ )與較高不良結果風險有關，且應視為相對禁忌症。

關於因重大肺功能損傷或共病狀況而無法進行肺活檢手術的病人，改為接受經支氣管肺冷凍切片的資料與日俱增。

雖然這些研究存在不一致之處，資料顯示對於具較高重大併發症風險的病人，經支氣管肺冷凍切片可作為合理選擇，特別是業務較為繁雜的中心。一項自2座中心納入共96名研究中，較高風險(身體質量指數 > 35 kg/m<sup>2</sup>、年齡 < 75歲、用力肺活量 < 50%、一氧化碳肺瀰散量 < 30%、肺動脈收縮壓 > 40 mmHg，或患有重大心臟疾病)病人在不良結果發生率或住院時間上並無差異。另一項對699名病人執行經支氣管肺冷凍切片的研究中，指出具顯著肺功能損傷(用力肺活量 < 50%、一氧化碳肺瀰散量 < 35%)的病人接受程序後，其病理與最終跨專業診斷率均較低。



不過，併發症方面並無顯著差異。最後，另一項研究指出改良版醫學研究委員會分數(modified Medical Research Council score)  $\geq 2$ 、用力肺活量  $\leq 50\%$ ，以及查爾森共病指數(Charlson Comorbidity Index)  $\geq 2$  為未來90天內較早和整體再度入院的預測因子。該研究中，90天期間的整體死亡率為0.78%。

指引委員會表決－委員會表決如下：強烈建議考慮以經支氣管肺冷凍切片作為適當替代方案(8/33,24%)、有條件建議考慮以經支氣管肺冷凍切片作為適當替代方案(23/33,70%)、有條件不推薦考慮以經支氣管肺冷凍切片作為適當替代方案(2/33,6%)、強烈不推薦考慮以經支氣管肺冷凍切片作為適當替代方案(0/33,0%)。一名參加者因不具充分專業而於表決中棄權。

研究需求－各研究所提出證據存在明顯的不一致性，其中部分群體的診斷率顯著高於其他，這反映出需要持續推廣程序標準化，再予測量結果、進行調整並重新展開評估。

### **ATS/ERS/JRS/ALAT建議**

具備經支氣管肺冷凍切片執行和判讀經驗的醫療院所裡，對於未定類型ILD的病人，可將經支氣管肺冷凍切片作為肺切片手術的可接受替代方法(有條件建議，極低品質證據)。

### **問題七：對於有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，是否建議MDD進行醫療決策？MDD應如何進行？參與的成員應有那些人？各幾個人？是否因此影響UIP / IPF結果？**

實證基礎：系統性文獻搜尋的結果包含189篇研究，當中並未發現任何研究直接比較透過單專科/單醫師醫療決策(single discipline decision-making, SDD)和透過MDD進行醫療決策後，患者的臨床預後結果；此外也未見有研究報告以MDD診斷結果為標準來檢視SDD效力。因此，我們僅選用研究SDD和MDD的決策結果是否具一致性的文獻。我們回顧了17篇文獻後，從中挑選5篇文獻納入分析。雖有許多文獻比較了個別醫師間的醫療決策是否具一致性，但因這些文獻並未著重於SDD和MDD間的比較，故不納入分析。我們回顧的5篇文獻中，有一篇的收案條件為經由SDD診斷為IPF的患者，另外四篇研究收案對象為經SDD診斷為ILD的患者，其中包含診斷為IPF的患者。這些研究皆將收案病例於MDD提出討論，再比較MDD和SDD的診斷結果。

參與成員部分：上述五篇中有三篇研究的SDD決策者僅為一位胸腔專科醫師；一篇研究中則僅為一位胸腔專科醫師或內科醫師；另一篇研究則是由一群病理科醫師擔任SDD決策者。MDD的部分，五篇當中有三篇研究的多專科團隊是由胸腔專科醫師、放射科及病理科醫師各一名所組成；一篇研究則由放射科及病理科醫師各一名所組成；另一篇研究則包括一名胸腔專科醫師和一名病理科醫師。另外，在國際專家群Fleischner Society對於IPF診斷的文章也有提到關於MDD的建議<sup>27</sup>，組成人員應包括胸腔專科醫師、放射科醫師與病理科醫師，如果有免疫科醫師將更有幫助。

MDD的進行流程部分：討論的案例主要是不完全符合IPF或是懷疑有非IPF診斷、以及之前決定要定期追蹤的病人。紀錄項目包括會議診斷(包括unclassifiable disease)、可能的鑑別診斷、需要加做的檢查等，在討論時分別把臨床、放射與病理的診斷列出與紀錄。會議流程通常是先請臨床醫師報告病史(如：有無明顯接觸史、有無陽性自體免疫血清結果)，接著請放射科醫師閱片，給予初步診斷(如：indeterminate for UIP)，再由病理科醫師講解組織切片報告並給予診斷(如：probable UIP)，最後由全體專家一起討論，並參考指引建議(如：前述病人，查表後屬IPF likely)，給予最終診斷。根據編輯委員群參與國際MDD的經驗，有時會有三個放射科醫師，若兩位覺得是indeterminate for UIP，一位覺得是probable UIP，但病理醫師給予probable UIP時，在診斷上會需要更多的討論；對於影像不完全符合IPF診斷又沒有切片的病人，有時就只能就現有資料與各專家的經驗給予臨床工作診斷(working diagnosis)，並需要把各科專家對此診斷的信心度記錄下來，在一段時間後(如病情或追蹤影像有新的變化)把案例再度提出追蹤討論。在一篇用問卷調查各國MDD如何進行的研究，發現50%左右的MDD參與人數為3或4人，討論的案件量90%不超過10人，開會時間多為30至60分鐘，可以做為執行MDD的參考<sup>28</sup>。

診斷一致性部分：通常MDD對於IPF的診斷一致性相當高( $K=0.71$ )<sup>29</sup>，可能與IPF已有可以參考的診斷指引有關。分析SDD和MDD達成一致診斷的比率，結果顯示中位數落在70%，範圍介於47%到87%之間。Cohen's kappa值分析顯示一致性為中等( $k = 0.331$ )。委員小組對於此一致性的評估，所抱持的信心度非常低，原因包含：(1) 選樣偏誤：臨床上，診斷不確定的病患才會更加需要進一步的協助，而這些研究的收案時並未排除診斷已確定的病患，且收案條件也缺乏連續性，因此可能導致偏誤；(2) 測量結果間差異大，缺乏一致性；(3) 研究規模小；(4) 回顧的文獻可能與議題非直接相關：理論上，我們關注的對象是臨床懷疑有IPF的病患族群，但這些研究中並未特別報導此類病患(而是包括了已經確診IPF的病患)。

整合目前的實證研究來看，每當有1000名病例需經過醫療決策的過程，有700位患者在經過SDD和MDD所作出的診斷會是一致的，而300位患者會得到不同的診斷；若以MDD的診斷結果為基準，則多達300位的患者具有得到錯誤治療、延誤治療或必須承受額外非必要檢查的潛在風險。

介入後可能帶來的益處：SDD能較有效率地作出診斷決策，相較起來，經MDD決定診斷需花費較多的時間和精力尋求其他專科醫師的意見。

介入後可能造成的不良後果：若我們視MDD的討論結果為最終診斷的基準，其實SDD所作診斷的一致率並不盡理想(中位數，70%)。



結論：指引委員小組同意應優先經MDD討論後，再作出進一步的診斷與決策。此外，針對HRCT呈現可能為UIP、尚無法確認為UIP型，或其他診斷者，若臨床證據、影像檢查和組織學檢查結果有所出入，我們認為此時MDD將能提供最大的效益。小組對於MDD的實際組成與運作模式進行了大量的討論。在有更多優化MDD模式的研究出來之前，我們認為，MDD是多專科醫師間的互動討論，此處的多專科指的是胸腔科（視情況有時需包含風濕免疫科）、放射科和病理科。MDD的運作模式依參與的醫師而定，有可能是面對面討論、電話討論，或經由網路 / 電子郵件、簡訊，甚至包含透過紙本、傳真或電子檔來看另一位專家提供的報告。當不同專科醫師間的正式報告意見分歧時，我們鼓勵以面對面或對談的方式直接進行討論。

### **ATS/ERS/JRS/ALAT建議**

在有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，建議以MDD的方式進行診斷決策（特定情境下建議，證據品質分級極低）。

**問題八：在有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，是否建議檢測血清生物標記（MMP-7, SPD, CCL-18, KL-6），以協助診斷？生物標記可以當作預測IPF預後的指標嗎？**

根據IPF的致病機轉，生物標記主要可分為以下幾類：

1. 肺泡上皮相關生物標記 (alveolar epithelial markers) :
  - 1) Krebs von den Lungen-6 (KL-6) 是一種高分子量醣蛋白，在分類上屬於人MUC1黏液素，係由再生中的第II型肺細胞 (regenerating type II pneumocytes) 所製造。
  - 2) 表面張力蛋白 (surfactant protein, SP) 是第II型肺細胞製造分泌的脂蛋白，除了用來降低氣-液介面的表面張力之外，在肺部免疫功能也有角色。
2. 纖維化形成與細胞外重塑相關生物標記 (fibrogenesis and extracellular remodelling markers) :
  - 1) 基質金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) ，包括MMP1與MMP7是一組鋅離子依賴性內肽酶，與細胞外基質分解與重塑相關。
  - 2) 第二型似離胺酸氧化酶 (lysyl oxidase-like 2, LOXL2) 及Periostin均與基質重塑與纖維化形成相關。
3. 趨化素 (chemokine) : 由第二型肺泡巨噬細胞 (M2) 活化產生的趨化蛋白 (chemoattractant) : CC motif chemokine ligand 18 (CCL18) ，以及嗜中性白血球的趨化蛋白：介白質8 (interleukin, IL-8) 。
4. 生長因子與黏著分子 (growth factors and adhesion molecules) : 如YKL-40，細胞內黏著因子 (intracellular adhesion molecule, ICAM-1 and -2) 、與血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 。
5. 其他：如抗熱休克蛋白70抗體 (anti-heat shock protein, HSP-70) 與C-X-C motif chemokine (CXCL) -13。

血清生物標記用於診斷的實證基礎：本次文獻回顧將依據與會成員提供的建議，檢視特定四項血清生物標記的診斷準確性，討論其是否能區分IPF與其他ILD型態。

## MMP-7

我們回顧12篇文獻後，從中挑選了2篇文獻。其中一篇文獻確實檢視了MMP-7從各式病因的ILD的病人群中分辨出IPF的鑑別能力，另一篇則關注MMP-7對IPF和某些特定ILD病因的鑑別能力，這些病因包含：類肉瘤症、病因不明的NSIP、過敏性肺炎、CTD-ILD、和藥物引起的ILD。血清MMP-7的濃度對於分辨IPF和其他病因的ILD，其敏感性、特異性、準確性和診斷勝算比，其中位數分別為71.7%、64.4%、68.4%和4.7。

## SP-D

我們回顧了16篇文獻後，從中選出1篇文獻，結果顯示對於從各式病因的ILD的病人群中分辨出IPF，SP-D檢測的敏感性、特異性、準確性和診斷勝算比，分別為70.0%、65.0%、68.5%和3.1。

## CCL-18

我們回顧的6篇文章中，未篩選到合適的文獻來回應此問題。

## KL-6

我們回顧的55篇文章中，未篩選到合適的文獻來回應此問題。

委員小組對於這項評估的信心度非常低，因為文獻未說明參考標準為何，也未聲明收案病患是否實際面臨診斷不確定性的問題，此外收案條件也缺乏連貫性，故可能導致偏誤產生。不僅如此，其他問題還包括研究規模小，以及所有文獻均未使用臨床實驗室改善增修條例 (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) 核准的方式進行檢測。

整合目前的實證研究來看，假設ILD的患者中有30%罹患IPF，倘若為了區分IPF與其他ILD型態而進行了MMP-7的檢測，我們每檢驗1,000位患者，會有672位患者檢測出真陽性 (true-positive) 或真陰性 (true-negative)，反之，有338位患者將得到假性結果 (偽陰性或偽陽性)，導致患者暴露在治療錯誤、延誤，或承受不必要診斷檢查的風險中。相同的，在SP-D檢測方面，每1,000名患者，會有655名患者得到真實的診斷，另外355名患者得到假性結果，同樣將導致患者暴露在上述的風險中。

介入後可能帶來的益處：超過一半接受MMP-7或SP-D檢測的ILD患者，將能正確地被檢測出是IPF或屬於其他病因引起的ILD。此外，血清檢驗的好處是，檢體的取得相對容易且併發症微乎其微。

介入後可能造成的不良後果：超過1/3的患者將得到偽陽性或偽陰性的結果，可能因此治療錯誤、延誤，或承受不必要的診斷檢查，而這也可能引發相關併發症。另外，這些血清生物標記的檢驗尚不普及，且成本所費不貲。

結論：現階段而言，由於偽陽性或偽陰性的比率高，本指引目前建議不考慮以血清生物標記檢測作為自其他病因的ILD當中鑑別出IPF的方法。

## ATS/ERS/JRS/ALAT建議

針對有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，我們“不”建議僅為了區分IPF與其他ILD型態，來檢驗MMP-7、SPD、CCL-18 或 KL-6 (強烈建議，證據品質分級極低)。

除了診斷之外，關於生物標記對於IPF預後的預測價值，目前僅有少量的回溯性資料；其中與死亡風險相關的血清生物標記包括：較高的KL-6、SP-A、SP-D、MMP7與CCL18。較高的KL-6血清濃度也與後續較高的急性發作風險相關。肺功能惡化與疾病進展方面，痰液中的KL-6濃度也與IPF患者的全肺體積 (Total lung capacity, TLC) 呈負相關。另外，在使用pirfenidone治療的IPF病患，起始較高的血清SP-D數值，也可以當作患者治療12個月內FVC下降超過10%的預測因子。較高的血漿MMP7、LOXL 2、Periostin、CCL18、YKL-40、ICAM-1 and -2、VEGF、HSP-70 IgG與CXCL-13濃度也被發現與肺功能的惡化及疾病進展也有相關。但是，這些生物標記大多無法應用於常規臨床實務上。因此，在更多實證研究證據發表之前，目前不建議常規使用生物標記預測IPF的預後<sup>30-33</sup>。

## 問題九：在病患初診斷時，若血液檢查測得RF或ANA呈陽性時，可否排除IPF？

討論：診斷IPF時，需要排除其他可能造成間質性肺病的原因，尤其是自體免疫疾病，如類風溼性關節炎、紅斑性狼瘡等，然某些病人臨床上無自體免疫疾病特徵，影像檢查懷疑UIP型，但抽血檢查有RF或ANA，常困擾臨床醫師診斷。RF與類風溼性關節炎的疾病進展與疾病預後有很高的相關性<sup>34</sup>，然而會造成RF高的原因除了風濕免疫疾病外，包括病毒感染 (EBV、HCV等)、抽菸、化石燃料吸入等都可能造成RF的產生<sup>35</sup>；而年紀增加也可能測得RF，在日本一個小型研究<sup>36</sup>發現18.4%超過60歲以上，沒有風濕免疫疾病的健康人RF陽性，且年紀越大RF value越高，具統計學的意義；在另一篇文獻，正常健康人約有百分之5到10的人可測得RF<sup>37</sup>。抗核抗體ANA是一組真核細胞中的各種成分的自身抗體總稱，使用螢光免疫技術 (IFA) 測抗體與細胞結合部位<sup>38</sup>，臨床上一般以IFA測定結果大於或等於1:160代表陽性<sup>39</sup>，ANA在一般人測得比率為5.9%到30.8%不等<sup>40</sup>，根據效價高低分布分別為31.7%為1/40serum dilution，13.3%為1/80，5.0%為1/160，為3.3% at 1/320，年紀85歲以上有24%可測到；臺大醫院的一篇本土研究，收集20,970位入院篩檢檢查的病人，1,241位 (5.92%) 測得ANA，高達886位 (71.4%，占全部篩檢病人的4.2%) 為1:40，研究其中355 位ANA高於等於1:80的病人，47% (167位) 追蹤後診斷為自體免疫疾病，而這些病人其ANA多為大於1:640，且初診時即有關節痛、發燒、皮膚疹或皮膚繃緊 (tightness) 等症狀；其他非自體免疫疾病造成ANA效價高的原因，包括肝臟疾病、癌症、皮膚病、關節肌肉問題、血液疾病和感染等<sup>41</sup>。綜合以上，臨床懷疑IPF的病人，其檢查測得RF或ANA時，並無法完全排除IPF之診斷，建議會診風濕免疫科專家，幫助確認診斷。

**問題十：對於尚未判定是何種ILD，正要接受經支氣管肺切片的病人，是否應額外加入基因分類檢驗，以便作出尋常性間質性肺炎 (UIP) 的診斷？**

背景－基因分類檢測的開發工作中，採用機器學習以及外科手術肺切片所取得肺組織之全轉錄組RNA定序。近期導入經支氣管肺切片的肺組織，並通過確效。臨床實務指引的情境中，未曾考慮對患有未定類型ILD的病人執行基因分類檢測的適當性。

指引委員會結論－由於委員並未達成充分一致意見，指引委員會並未建議或不推薦採行基因分類檢測。委員在此方面分為兩派論調：傾向採用基因分類檢測的委員認為高特異性提供可用於跨專業討論的重要診斷資訊，可望降低採集額外檢體並作出組織病理學診斷。傾向不採用基因分類檢測的委員則基於下列考量，認為該檢驗仍不夠成熟：1) 仍須改善敏感度 (否則陰性結果無法確實排除尋常性間質性肺炎)；2) 仍須進一步瞭解偽陰性結果的後續結果；3) 需藉由額外研究精確估算敏感性和特異性；4) 現有的數據沒辦法完全解答基因組分類檢驗，可以提供超過臨床以及影像所能提供資料的額外診斷價值，尤其是UIP Pattern可能存在於各種ILD之中的可能性；5) 結果並不如組織病理學檢查般詳盡，且僅對於跨專業討論較具意義；6) 在拓展抗纖維化適應症的情境下，辨別UIP的重要性不甚明確；以及7) 此類檢查仍未獲廣泛採用。許多委員亦認為在考慮執行基因分類檢測時，也應同時考慮執行經支氣管肺切片，原因在於後者可能引起併發症，並已於先前指引中討論，意即這些問題為一體多面而無法分開討論。當時的共識為關於基因分類檢測的進一步研究發表後，應重新考慮之。

指引委員會表決－委員會表決如下：強烈建議考慮以基因分類檢測作為適當替代方案 (2 / 34, 6%)、有條件建議考慮以基因分類檢測作為適當替代方案 (12/34, 35%)、有條件不推薦考慮以基因分類檢測作為適當替代方案 (16/34, 47%)、強烈不推薦考慮以基因分類檢測作為適當替代方案 (3/34, 12%)。一名參加者因不具充分專業而於表決中棄權。

研究需求－相關證據因研究規模較小，導致精確性不佳 (信賴區間過大)。目前需要額外研究，取得更精確的敏感度和特異性估算值。此外，也需要研究提升技術的敏感度、評估偽陰性

結果的後續影響 (如將具UIP形態的病人誤認為無UIP形態的病人)，並判定基因分類檢測區分IPF相關UIP和其他類型間質性肺病相關UIP的能力。

#### **ATS/ERS/JRS/ALAT建議**

對於尚未判定是何種ILD，正要接受經支氣管肺切片的病人，不建議進行額外基因分類檢測，作為診斷是否有尋常性間質性肺炎 (UIP)。

# 10

## IPF治療建議

### ■ 藥物治療

過去IPF並無有效的藥物，隨著抗纖維化藥物的研發上市，IPF的治療才開始漸露曙光<sup>1,2</sup>。2015年版指引已將目前兩種核准之抗纖維化藥物nintedanib、pirfenidone列為建議使用藥物。有些過去的治療方式如干擾素、抗凝血劑、imatinib、etanercept、皮質類固醇合併免疫調節劑療法等，因療效不夠明確且可能增加副作用，目前指引強烈不建議使用（詳細說明請見2015年版本）。近年已有多個real world registry 顯示抗纖維化藥物可改善IPF患者預後，有較好的存活率<sup>42-44</sup>。由於IPF之疾病不可逆性，應儘早發現，儘早介入治療，可以幫助患者保留較好的肺功能狀態。

美國 / 歐洲 / 日本 / 拉丁美洲胸腔協會對特發性肺纖維化建議使用的藥物治療 <sup>2011,2015</sup>		
藥物	建議使用	證據等級
Nintedanib <sup>(2015)</sup>	有條件地建議使用 <sup>#1</sup>	II
Pirfenidone <sup>(2015)</sup>	有條件地建議使用 <sup>#2</sup>	II
制酸劑 (H2 blockers & Proton pump inhibitors) <sup>(2015)</sup>	有條件地建議使用 <sup>#3</sup>	IV
使用皮質類固醇治療急性惡化患者 <sup>(2011)</sup>	有條件地建議使用 <sup>#4</sup>	IV

<sup>(2011)</sup>治療建議參考2011年指引，因為2015年指引未提及；<sup>(2015)</sup>參考2015年指引。

#1目前證據顯示：長期使用可顯著減少肺功能的下降，可能可以減少死亡率與急性惡化發生率。

#2目前證據顯示：低劑量下無治療效果，高劑量長期使用則可顯著減少肺功能的下降，增加六分鐘行走測試距離，可能可以減少死亡率與急性惡化發生率。

#3目前陸續有證據顯示：在IPF合併胃食道逆流的患者身上，使用對減緩肺功能下降、降低急性惡化與死亡率沒有幫助，以及2022年ATS/ERS/JAS/ALAT指引，不建議為了改善呼吸相關治療指標（肺功能、死亡率、急性惡化、病情惡化與住院），給予制酸劑藥物或轉介進行抗逆流手術。

#4皮質類固醇適用於多數急性惡化患者，但對於少數患者，不使用皮質類固醇亦為合理選擇。



美國 / 歐洲 / 日本 / 拉丁美洲胸腔協會對特發性肺纖維化建議使用的藥物治療 <sup>2011,2015</sup>		
藥物	不建議使用	證據等級
Sildenafil <sup>(2015)</sup>	有條件地不建議使用 <sup>#1</sup>	II
Imatinib <sup>(2015)</sup>	強烈不建議使用 <sup>#2</sup>	II
選擇性內皮素受體拮抗劑 (ambrisentan) <sup>(2015)</sup>	強烈不建議使用 <sup>#2</sup>	III
抗凝血劑 (warfarin) <sup>(2015)</sup>	強烈不建議使用 <sup>#3</sup>	III
Prednisone、azathioprine和N-acetylcysteine併用療法 <sup>(2015)</sup>	強烈不建議使用 <sup>#3</sup>	III
內皮素受體 (ER-A和ER-B) 雙重拮抗劑 (macitentan, bosentan) <sup>(2015)</sup>	有條件地不建議使用 <sup>#4</sup>	III
N-acetylcysteine <sup>(2015)</sup>	有條件地不建議使用 <sup>#4</sup>	III
使用皮質類固醇於穩定患者 <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	IV

<sup>#1</sup>2018年因為Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSTAGE) 的發表，在合併考量Sildenafil Trial of Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (STEP-IPF) 的情況之下，不建議使用，除非有其他適應症<sup>45</sup>。

<sup>#2</sup>目前證據顯示對預後無幫助，還有可能增加相關副作用。

<sup>#3</sup>目前證據顯示可能會增加死亡率，不建議使用除非有其他適應症。

<sup>#4</sup>目前證據顯示對預後無幫助。

## Nintedanib

是一種細胞內酪胺酸激酶 (tyrosine kinase) 的抑制劑，可抑制血管內皮生長因子 (VEGF)、纖維母細胞生長因子 (FGF)、血小板衍生生長因子 (PDGF) 等受體的活化。這些受體所參與的訊息傳遞與肺部纖維化形成有關，故抑制這些受體可減緩IPF的病程進展。一項跨國的隨機對照試驗 (TOMORROW) 針對nintedanib四種劑量之療效及安全性與安慰劑進行比較，顯示每日投以兩劑150 mg的nintedanib可顯著減少急性惡化的風險 (2.4 vs. 15.7 / patient-years; P = 0.02)，且患者的FVC下降幅度亦有大量減少的趨勢 (-60 ml vs. -190 ml; P = 0.06)<sup>46</sup>。儘管此劑量會導致較高的不良反應發生率，但多屬輕至中度，且發生嚴重不良反應的比率較安慰劑組低 (27.1% vs. 30.6%)<sup>46</sup>。後續兩項第三期的隨機重複臨床試驗 (INPULSIS-1, INPULSIS-2) 即採用每日投以兩劑150 mg的劑量，結果皆顯示nintedanib比安慰劑更能有效減緩FVC下降的狀況 (-114.7 ml vs. -239.9 ml, P < 0.001; -113.6 ml vs. -207.3 ml, P < 0.001)，證實nintedanib具有減緩IPF病程之療效。這兩項試驗亦同時測量nintedanib對於延後第一次急性惡化發生的效果，兩項試驗結果合併分析顯示可有效延後第一次急性惡化發生達68% (P = 0.001)，證實可有效降低急性惡化發生風險<sup>47</sup>。

上述的IPF相關試驗多以FVC作為治療指標，先前美國FDA發表了一份回顧性報告，其中統整了數項nintedanib的臨床數據，顯示nintedanib能減緩FVC下降及降低死亡率。此報告指出，雖然IPF最精確的評估指標應為死亡率，但由於FVC的改變量確實與死亡率具有關聯性，因此FVC仍可做為合適的評估指標<sup>48</sup>。由於上述臨床試驗結果，2014年nintedanib已獲美國食品藥物管理局FDA (Food and Drug Administration)、歐洲藥物管理局EMA (European Medicine Agency) 與英國 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 核准用於治療IPF患者。另外，一項統合性研究 (network meta-analysis) 整合了多項臨床試驗的結果，亦證實nintedanib降低急性惡化發生之風險。此篇研究亦顯示服用nintedanib的患者，其整體存活與安慰劑相比有較佳的趨勢 (OR: 0.70)<sup>49</sup>。此外，從第三期臨床試驗INPULSIS次分析結果顯示，不論患者起始治療時的肺功能為何 (FVC預測值百分比無論是>80%或50-80%或<50%)，或是否有無併用其他共病治療藥物 (如支氣管擴張劑、皮質類固醇等)<sup>50</sup>，或有無合併肺氣腫<sup>51</sup>，nintedanib一樣都可以有效延緩FVC下降與減少急性惡化發生。近期nintedanib發表觀察期長達68個月的開放性試驗INPULSIS-ON最終結果，顯示持續使用nintedanib不僅可持續延緩FVC下降，一樣也可以減少急性惡化發生，其效果與INPULSIS一致，且沒有發生新安全性事件<sup>52</sup>；另一項藉由統計方法來預測患者存活期的研究結果顯示，使用nintedanib 治療組的患者比安慰組多出約7.9年的平均存活期<sup>53</sup>。

使用nintedanib後常見的不良反應多為腹瀉、噁心等腸胃道不良事件，也可能導致患者的肝指數上升 (約5%)。副作用發生時間大多在服藥後的三個月之間，多屬輕至中度，可經由調降使用劑量或暫停使用來處理副作用<sup>54,55</sup>。

儘管IPF患者變異性很大，但nintedaib的臨床研究證據證實對大多數IPF患者都是有效的，其開放性試驗亦證實nintedanib長期使用的療效與安全性，存活期預測結果也顯示長期持續使用的好處。未來nintedanib治療方面應著重在輕度病患早期治療及提升患者的服藥順從度，以確保患者有最佳的治療結果。

## Pirfenidone

是一種吡啶酮 (pyridone) 類化合物，具有多效性 (pleiotropic)、抗發炎、抗纖維化和抗氧化的特性，且可拮抗TGF- $\beta$ 的作用。一項在日本比較pirfenidone和安慰劑的隨機對照試驗 (SP2) 發現pirfenidone組的52週內VC衰退速率明顯較低 (-90 ml vs. -160 ml,  $P = 0.0416$ )，無惡化存活時間 (惡化定義為死亡或VC衰退大於10%以上) 方面也以pirfenidone組較佳 ( $P=0.00280$ )<sup>56</sup>。深入分析發現，對於某些族群患者 (%VC  $\geq 70\%$  和基準期SpO<sub>2</sub> < 90%)，使用pirfenidone治療可明顯減低症狀及肺功能之惡化，並延長無惡化存活時間<sup>57</sup>。此外亦發現治療的第三個月VC下降5%以上者，一年死亡率明顯較高<sup>58</sup>。

美國FDA回顧了另外兩項國際性第三期pirfenidone隨機對照試驗 (CAPACITY-004, CAPACITY-006) 的結果，pirfenidone在CAPACITY-004達到了「FVC%預測值相較於基準期的變化量」此項主要評估指標，且效應值 (effect size) 為4.4% (pirfenidone優於安慰劑)，但在CAPACITY-006未達到。

另有些次要療效變項在數值上支持此一療法，但不同試驗所得到的結果並不一致。而在治療期間的所有原因死亡方面，pirfenidone之存活效益並未確立<sup>59</sup>。由於上述兩項試驗進行整合式分析 (pooled analysis) 後，發現接受pirfenidone治療相較於安慰劑組，有較長疾病無惡化存活期 (Progression free survival) (疾病惡化定義為FVC%預測值下降10%以上、DLCO%預測值下降15%以上、或死亡)，因此歐洲及法國的IPF治療指引建議輕至中度IPF (定義為FVC $\geq$ 50%預測值且DLCO $\geq$ 35%預測值) 須接受pirfenidone治療<sup>59-61</sup>。

由於CAPACITY中pirfenidone之存活效益並未確立，在美國FDA要求下，一項針對pirfenidone治療IPF之效果及安全性的國際性隨機對照試驗 (ASCEND) 於2014年發表。試驗結果發現接受pirfenidone治療，可有效減緩FVC下降 (52週時發生FVC %預測值下降10%以上或死亡的人數比例，FVC %預測值未下降的人數比例和FVC下降的絕對值)，並延長無惡化存活時間 (惡化之定義為FVC %預測值下降10%以上、六分鐘行走距離縮短50公尺以上、或死亡)。然而在所有原因死亡率 (P=0.16) 或因IPF所導致之死亡率 (P=0.23) 則沒有差別。雖然死亡率在ASCEND未有明顯改善，但在與CAPACITY進行預先指定的整合式分析 (pre-specified pooled analysis) 後發現，接受pirfenidone治療在追蹤至52週時可明顯降低死亡率：(1) 所有原因死亡率，pirfenidone vs. placebo: 3.5% vs. 6.7%，HR = 0.52 (95% CI 0.31-0.87)，P = 0.01；(2) 因IPF所導致之死亡率 (定義為從隨機分配至最後一劑研究藥物使用後28天內死亡)，pirfenidone vs. placebo: 1.1% vs. 3.5%，HR = 0.32 (95% CI 0.14-0.76)，P = 0.006<sup>62</sup>。

Pirfenidone的副作用包括胃腸道不良事件 (噁心、疲勞、腹瀉、消化不良)、肝臟相關實驗室檢驗值異常、光敏感 (photosensitivity reaction)、體重下降，以及皮疹。Pirfenidone的主要代謝是透過CYP1A1，所以和CYP1A1抑制劑如fluvoxamine和ciprofloxacin一起服用時需要降低pirfenidone劑量，而CYP1A1誘導物如omeprazole和香菸則會增加pirfenidone的代謝，應於治療前及治療期間禁菸。肝腎功能嚴重異常者亦不可使用<sup>63-65</sup>。

由於pirfenidone臨床試驗中所收案的對象多排除具阻塞性呼吸道疾病或具肺氣腫共病症患者；此外，不同劑量的治療效果之臨床研究數據也較少，未來研究應朝這方向發展。

### 併用nintedanib和pirfenidone

在一項為期12週的開放性試驗中 (INJOURNEY)，使用標準劑量的nintedanib (150 mg，每天兩次) 合併pirfenidone (可增加至pirfenidone標準劑量801 mg，每天三次)，相較於只使用標準劑量的nintedanib腸胃道副作用發生的比例較高 (69.8% vs. 52.9%)，但整體的安全性和病人對副作用的耐受性是可以接受的；此外，相較於只使用標準劑量的nintedanib，接受合併治療的患者在第12週時自基準期開始有較少的平均FVC絕對值下降 (-13.3 [17.4]ml vs -40.9 [31.4]ml)<sup>66</sup>。但是根據此項早期試驗的結果，目前尚無法給出合併nintedanib和pirfenidone治療IPF的適用病人族群與時機的建議。

## 併用nintedanib和sildenafil

隨機對照試驗STEP-IPF發現在DLCO<35%預測值的IPF患者，經過為期12週的sildenafil治療之後並未較安慰劑組有較多六分鐘行走距離增加20%的病人，但是發現sildenafil對於DLCO、休息時血氧含量，呼吸困難和SGRQ總分數都有益處<sup>67</sup>。目前在IPF病人sildenafil是屬於「有條件地不建議使用」<sup>2</sup>。

然而在STEP-IPF的事後分析 (post-hoc analysis) 中，似乎右心室收縮功能有異常的病患sildenafil的好處會較明顯<sup>68</sup>。另外，DLCO<35%預測值的病人過去大多被IPF的臨床試驗排除收案，因此無從得知這類氣體交換有嚴重障礙的病人使用nintedanib的療效 (且在此之前也沒有合併有效抗纖維藥物與sildenafil的臨床試驗)。隨機對照試驗INSTAGE因此被設計來回答這個問題，試驗結果雖然顯示合併nintedanib和sildenafil治療DLCO<35%預測值的IPF病人並未比單獨使用nintedanib組能有意義地降低SGRQ分數 (-1.28 vs -0.77, P = 0.72)，但是整體來說未發現新的藥物安全警訊。此外也發現在這群相較於INPULSIS試驗FVC和DLCO都較差的病人，使用nintedanib時病人FVC的變化與在INPULSIS試驗的病人相似。此意味著nintedanib適用的病人族群可能較原先更廣，不過這仍需要進一步驗證<sup>69</sup>。

## 制酸劑 (H<sub>2</sub>受器阻斷劑和氫離子幫浦阻斷劑)

胃食道逆流在IPF病人中盛行率高，且高達一半的病人沒有症狀。胃食道逆流可能造成肺部慢性發炎及纖維化。兩項回溯性個案系列研究曾描述胃食道逆流經內科和外科處置後，肺功能和氧氣需求均達到穩定的案例。2015年的國際指引為有條件地建議使用，但此後陸續在抗纖維化藥物的大型臨床試驗的事後分析中發現使用制酸劑的病人，以及接受腹腔鏡抗逆流手術的病人未有較好的預後 (詳見『共病症』章節)<sup>70-72</sup>。本指引建議若IPF病人有逆流症狀或接受內視鏡確診後，可以制酸劑治療 (有條件地建議使用，證據等級IV)。至於藥物的衍生費用和可能增加的肺炎和骨質疏鬆症風險較不是使用制酸劑時的主要考量。2022年ATS/ERS/JAS/ALAT指引，不建議為了改善呼吸相關治療指標 (肺功能、死亡率、急性惡化、病情惡化與住院)，給予制酸劑藥物或轉介進行抗逆流手術 (有條件建議，極低品質證據)。

## Nintedanib<sup>54,55</sup>

### 抗纖維藥物副作用的處理

根據INPULSIS-1和INPULSIS-2的整合資料，服用nintedanib最常見的是的腸胃道的副作用，包括腹瀉 (62.4%)，噁 (24.5%) 或嘔吐 (11.6%)。腹瀉多數發生在開始治療的前三個月 (67.1%)，因為腸胃道副作用需要調降劑量時並不會影響nintedanib的效果。大多數副作用經處理之後都可以有效緩解。Nintedanib副作用的預防與處理策略摘要如下表11：



(表11) Nintedanib相關副作用的預防與處理策略

副作用	預防策略	處理策略
一般	選擇較緩慢的劑量調整模式。	調降劑量。中斷服藥。
腸胃道 (常見)	建議餐中或餐後服用藥物。	<ul style="list-style-type: none"> <li>腹瀉：出現初步的徵象時，應適當補充水分與服用止瀉藥（例如：loperamide）治療腹瀉。如果腹瀉持續不退，可考慮調降劑量（一天兩次100毫克）或暫時中斷本藥物的治療直到症狀穩定或緩解。重啟nintedanib治療時，可採用完整的劑量（一天兩次150毫克）或調降的劑量，之後再增加至完整的劑量。</li> <li>噁心嘔吐：可使用dopamine (D2) 拮抗劑（如metoclopramide），5-HT<sub>2c</sub>受器拮抗劑或5-HT<sub>3</sub>受器拮抗劑（如odansetron），若可緩解的話則繼續服用原劑量而不需調整劑量；若無法緩解的話可考慮調降至低劑量直到症狀穩定或緩解，再視情況回復至完整劑量的nintedanib。</li> </ul>
肝臟 <sup>#1</sup>	<p>使用前須抽血檢驗AST, ALT和bilirubin。</p> <p>治療期間的前三個月需每月檢驗肝功能，之後可延長至每三個月1次或臨床所需。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>監測期間如發現AST或ALT&gt;3倍至&lt;5倍正常值上限，且無肝損傷之徵象或症狀，可以調降劑量或中斷服藥直到數值正常。若調降劑量至每天兩次100毫克的nintedanib數值即正常的話可考慮在穩定之後返回每天兩次150毫克；若中斷服藥後數值才正常則建議改為每天兩次100毫克的nintedanib。</li> <li>若AST或ALT大於5倍正常值上限，或者大於3倍正常值上限且有肝損傷之徵象或症狀，應停用nintedanib。</li> <li>肝臟酵素值和膽紅色素值的增加在調整劑量或暫停用藥後是屬於可恢復的情況。</li> </ul>
重要需注意的藥物交互作用	與P-gp <sup>#2</sup> 及CYP3A4抑制劑或誘導劑併用時須密切監控。	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nintedanib是P-gp的受質，同時也是CYP3A4的受質（但較為次要）。與口服的P-gp及CYP3A4抑制劑ketoconazole併用時，會增加60%的nintedanib暴露量。</li> <li>P-gp兼CYP3A4抑制劑（例如：erythromycin）與nintedanib併用時，可能會增加nintedanib的暴露量，發生此類情況時，應密切監測病人的nintedanib耐受性。</li> <li>在處理不良反應時，可能需要中斷、調降或停用nintedanib的治療劑量。</li> </ul>

<sup>#1</sup>根據INPULSIS-1和INPULSIS-2試驗的整合資料，肝功能異常（AST和/或ALT超過正常值上限3倍以上）並不常見（5.0%），且根據nintedanib上市後資料，超過80%發生在開始治療的前三個月。

<sup>#2</sup>P-gp: P-glycoprotein, P-醣蛋白。



## Pirfenidone<sup>62-64</sup>

服用pirfenidone最常見的是腸胃道與皮膚的副作用。腸胃道副作用如噁心，嘔吐與腹瀉，一般在服用的前六個月較可能發生，特別是在調整藥物劑量時期 (peri-titration period)；而皮膚的副作用如皮疹和光敏感 (photosensitivity)，則發生的時間較不固定，但一般較常發生在開始服藥的兩三個月內。Pirfenidone相關副作用的預防與處理策略摘要如下表12：

(表12) Pirfenidone相關副作用的預防與處理策略

副作用	預防策略	處理策略
一般	選擇較緩慢的劑量調整模式。	調降劑量。中斷服藥。
腸胃道 (常見)	餐後服用，可在餐後一次服用全劑量或者是分散在進食中服用。	<ul style="list-style-type: none"> <li>減少劑量或是中斷服藥後以更緩慢的劑量調整模式返回完整劑量。</li> <li>如果早晨服用時有噁心感可降低早餐後的劑量。服用氫離子幫浦阻斷劑。</li> </ul>
皮膚 (常見)	適當衣著和使用防曬係數超過50的防曬油持續保護皮膚。避免合併使用會造成光敏感的其他藥物。	<ul style="list-style-type: none"> <li>如果有嚴重的光敏感可在患部使用類固醇軟膏或磺胺嘧啶銀 (silver sulfadiazine)。</li> <li>在調降劑量再以緩慢的劑量調整模式返回完整劑量後皮疹仍然持續的話可考慮中斷服藥。</li> <li>如果發生對pirfenidone的過敏反應需中斷服藥。</li> </ul>
肝臟	使用前須抽血檢驗AST, ALT和bilirubin。開始服用pirfenidone的前六個月需每月檢驗肝功能，之後可延長至每三個月1次或按臨床所需。	<ul style="list-style-type: none"> <li>監測期間如AST或ALT&gt;3倍至&lt;5倍正常值上限，沒有症狀且未合併高膽紅素血症的話可以調降劑量或中斷服藥直到數值正常。</li> <li>監測期間如AST或ALT&gt;5倍正常值上限，或者&gt;3倍正常值上限但合併高膽紅素血症的話則需要永久停止pirfenidone使用。</li> </ul>
重要需注意的藥物交互作用	與CYP1A2抑制劑併用時，需調降劑量並密切監控	<ul style="list-style-type: none"> <li>如與強效CYP1A2抑制劑 (例如: fluvoxamine、enoxacin) 併用時，需調降至1錠一天三次。</li> <li>若與中效CYP1A2抑制劑 (例如: 750 mg Ciprofloxacin一天兩次) 併用時，需調降至2錠一天三次。</li> </ul>

Pirfenidone劑量的調整模式一般建議以四週模式進行如下表：

開始使用pirfenidone時的劑量調整模式				
	早餐後 (錠)	中餐後 (錠)	晚餐後 (錠)	全天 (錠)
第1-14天	1	1	1	3
第15-28天	2	2	2	6
第29天起	3	3	3	9

## ■ 非藥物治療與其他

美國 / 歐洲 / 日本 / 拉丁美洲胸腔協會對特發性肺纖維化建議使用的非藥物治療 <sup>2011</sup>		
非藥物治療	建議使用	證據等級
長期氧氣療法治療曾發生休息時顯著低血氧患者 <sup>(2011)</sup>	強烈建議使用	IV
肺臟移植治療在符合條件的患者 <sup>(2011)</sup>	強烈建議使用	III
肺復原治療 <sup>(2011)</sup>	有條件地建議使用 <sup>#1</sup>	III

<sup>(2011)</sup> 治療建議參考2011年指引，因為2015年指引未提及。

<sup>#1</sup> 肺復原治療適用於多數患者，但對於少數患者，不使用肺復原治療亦為合理選擇。

美國 / 歐洲 / 日本 / 拉丁美洲胸腔協會對特發性肺纖維化不建議使用的非藥物治療 <sup>2011</sup>		
非藥物治療	建議使用	證據等級
使用機械通氣治療因IPF而發生呼吸衰竭之患者 <sup>(2011)</sup>	有條件地不建議使用 <sup>#1</sup>	III
伴隨IPF而出現的肺動脈高壓 <sup>(2011)</sup>	有條件地不建議治療 <sup>#2</sup>	IV

<sup>(2011)</sup> 治療建議參考2011年指引，因為2015年指引未提及。

<sup>#1</sup> 機械通氣不適用於多數IPF患者，但對於少數患者則為合理選擇。

<sup>#2</sup> 對於多數IPF患者不應治療肺動脈高壓，但對於少數患者，治療肺動脈高壓則為合理選擇。

非藥物治療	建議使用	證據等級
IPF引起肺高壓的藥物選擇 <sup>(2015)</sup>	目前仍無足夠證據做出建議	-
選擇單肺或雙肺移植 <sup>(2015)</sup>	目前仍無足夠證據證明單肺或雙肺移植何者較佳	-

### 長期氧氣療法

目前無直接證據支持病人應否接受長期氧氣療法。一項回溯性研究針對一群IPF患者（其中有7%病人接受氧氣療法）評估其存活時間，多變項分析的結果顯示，氧氣治療並未帶來存活效益，但此項研究的限制在於採用回溯性設計。在休息時血氧過低的病人中，氧氣治療可改善運動能力的證據也相當有限。2011年的國際指引建議休息時血氧顯著過低的IPF病人，應接受長期氧氣療法<sup>1</sup>。另外，一項針對僅有運動時血氧過低情形的纖維化間質性肺炎病人的隨機臨床試驗（AmbOx試驗）顯示，在兩週期間活動時使用氧氣（ambulatory oxygen）相較於未使用氧氣可以增進健康相關的生活品質（health-related quality of life, HRQoL），不過該試驗的結果仍待後續其他研究的進一步證實<sup>73</sup>。

## 肺臟移植

IPF患者接受肺臟移植後的5年存活率估計為50-56%之間。一項針對46名被轉介接受肺臟移植的IPF病人所進行的單中心研究顯示，接受肺臟移植者的5年死亡風險較低。其他證據亦顯示，因肺纖維化而接受肺臟移植的病人，長期存活狀況優於因其他疾病而接受肺臟移植者。

IPF患者接受肺臟移植的適應症可以參考國內『器官捐贈移植作業手冊(2011年4月27日修訂)』，包括：(1)肺活量或全肺量 < 60~65%預測值；(2)休息狀態血氧不足；(3)引起繼發性肺動脈高壓；(4)病人以內科治療，情況仍逐漸惡化。在出現有效的抗纖維藥物如nintedanib和pirfenidone的今日，也許會調整移植的時機與適應症，且根據國內『器官捐贈移植作業手冊(2011年4月27日修訂)』IPF患者等候時間需再加上90天。建議臨床醫師在診斷時即應與合適的患者討論是否接受肺臟移植，並在開始出現客觀疾病惡化徵象時(objective deterioration)，即時進行詳細的肺臟移植評估。不同肺臟移植計畫間移植資格和列入移植候選名單的時機各不相同是可被理解的<sup>74,75</sup>。

目前尚無明確資料可精準定出最佳的移植時機。目前並不清楚接受單側或雙側肺臟移植的病人存活效益是否不同。建議符合條件的IPF病人應接受肺臟移植(強烈建議使用，證據等級III)。

## 肺復原治療

內容包括有氧運動、肌力和柔軟度訓練、衛教課程、營養介入，以及心理社會支持。近期曾有ILD病人接受肺復原的研究。過去針對IPF病人接受肺復原的對照試驗結果顯示，肺復原可改善行走距離以及症狀或生活品質；其他的無對照組研究也得到類似的結果。對於基準期功能狀態較差的病人，肺復原的效果可能更為明顯。建議大多數IPF病人應接受肺復原，但對少數病人可能並不適宜。肺復原的長期效益仍不明，故本指引建議肺復原，必須為IPF病人族群量身訂做。

## ■ 急性惡化治療

由於IPF急性惡化 (AE-IPF) 之變異性相當大,至今醫界尚無一致的IPF急性惡化之處理方式。IPF急性惡化的預後大多不好且致死率極高,因此臨床醫師都認為處理IPF急性惡化須非常謹慎小心。然而2017年歐洲胸腔學會所整理的IPF急性惡化治療共識建議(表13-14),仍可讓臨床醫師有所參考與依循。該內容除了建議IPF急性惡化發生時可能有幫助的治療方式之外,亦建議預防IPF急性惡化發生的可能有效藥物與方法,同時並指出在目前無任何有效的IPF急性惡化治療方式之下,預防IPF急性惡化發生似乎是最有效的治療策略<sup>4</sup>。

(表13) AE-IPF可能採取的預防措施

預防	建議
• 流感和肺炎球菌疫苗接種	+
• 洗手,避免病源接觸	+
• 減少胃食道逆流	+/-
• 避免空氣中的刺激物和污染物	+
• 當需要機械通氣時,應盡量減少呼吸機引起的肺損傷	+/-
低潮氣量呼吸器	
非侵襲性呼吸器	
高流量鼻套管氧氣治療	
• Nintedanib	+/-
• Pirfenidone	-/+
• 避免合併使用prednisone與azathioprine	+
+: 會考慮在大多數患者中使用,因為潛在的好處似乎超過了潛在的危害。 +/-: 會考慮在選定的患者中使用,因為利益和風險的平衡因臨床而異。 -/+: 由於利益和風險的平衡會改變臨床情況,因此不會考慮在大多數患者中使用。 -: 不會考慮在大多數患者中使用,因為缺乏支持臨床獲益的證據。	

(表14) AE-IPF 治療

處理方式	建議
<b>機械通氣治療</b>	
• 低潮氣量呼吸器	+
• 非侵襲性呼吸器	+
• 高流量鼻套管氧氣治療	+/-
<b>藥物</b>	
• Corticosteroid	+
• Empiric antibiotics	+/-
• Immunosuppressant#	-/+
• Thrombomodulin	-/+
<b>肺移植</b>	+/-
<b>其他</b>	
• 體外循環維生系統 (葉克膜)	- <sup>§</sup>
• Polymixin B haemoperfusion	-/+
• Rituximab, plasma exchange, intravenous immunoglobulin	-
• 非類固醇治療方法 ¶	-
<p>+: 會考慮在大多數患者中使用, 因為潛在的好處似乎超過了潛在的危害。</p> <p>+/-: 會考慮在選定的患者中使用, 因為利益和風險的平衡因臨床而異。</p> <p>-/+ : 由於利益和風險的平衡會改變臨床情況, 因此不會考慮在大多數患者中使用。</p> <p>-: 不會考慮在大多數患者中使用, 因為缺乏支持臨床獲益的證據。</p> <p>#: Cyclophosphamide, cyclosporine, tacrolimus.</p> <p>¶: 非類固醇治療方法: 立即停止免疫療法 (如果有施行任何免疫治療者)、最佳支持治療、廣效抗菌藥物。(Non-steroid approach: Immediate cessation of immunosuppression (if any), best supportive care, broad-spectrum antimicrobials.)</p> <p>§: 考慮作為準備肺移植的銜接性治療。</p>	



## ■ 併發症與共病症

IPF的預後非常差，存活期估計為3-5年，甚至比許多癌症還差（這部分的資料或許會在抗纖維藥物問世後有所改變，不過目前仍待進一步研究），能預測生存率對於IPF患者因此相當重要。GAP指數其中包括性別、年齡及生理學參數的用力肺活量百分比（FVC）和肺部一氧化碳彌散能力的變量（DLCO）等因子是目前預測IPF死亡率最廣泛使用的模型。但GAP能用來預測的IPF的死亡率，卻也缺乏評估呼吸系統以外可能影響的死亡原因，從過去的臨床研究得知，只有60-70%的IPF患者死於與IPF直接相關的病因，其餘的死亡原因可能與這些老年人患者族群容易存在的其他共病有關。目前醫界對IPF常出現的併發症和共病症，已有較多的瞭解，包括糖尿病、高血壓、肺動脈高壓、嚴重抑鬱症、肺癌、心臟瓣膜病、胃食道逆流、房性心律不整、冠狀動脈疾病、腦血管疾病、血栓栓塞、睡眠呼吸中止、血脂異常、腎功能衰竭及肝功能衰竭等。目前雖不清楚治療這些共病症是否會影響臨床預後，但有幾種共病被證實與IPF的存活有關，包括肺癌、肺動脈高壓和心血管疾病。但其他共病迄今尚無相關資料可建議，包括是否應治療IPF病人的肥胖、肺氣腫和阻塞性睡眠呼吸中止症。我們必須對這些共病更進一步地了解與因應。有關於IPF病人的共病症整理如圖29<sup>76</sup>。

### 肺動脈高壓 (Pulmonary Arterial Hypertension)

肺動脈高壓已證實與間質性肺病的相關性，且具有預測死亡率的重要意義，肺動脈高壓亦是評估肺移植手術的重要依據之一，證實肺動脈高壓的存在和探討其重要性的多數研究資料，皆源自於接受肺臟移植評估的IPF患者族群，IPF患者評估肺移植時有20%至40%同時診斷存在肺動脈高壓。但IPF患者其肺動脈高壓的比率並無法精準的研究，原因包括：(1) IPF常被診斷於肺動脈高壓後；(2) 肺動脈高壓診斷的黃金標準為右心導管，右心導管屬侵入性且昂貴的診斷工具故造成診斷率不佳；(3) 不同肺動脈高壓的定義標準，也是導致低估或高估肺動脈高壓發生率的原因。雖然如此還是有IPF患者肺動脈高壓發生率為20%到31.6%的相關研究發表<sup>77</sup>。

研究顯示IPF患者罹患肺動脈高壓時（定義為休息時平均肺動脈壓 > 25 mmHg），其於休息時動脈血氧與運動耐受性均較低，運動時動脈血氧下降速度也較快，死亡風險也較高（一年死亡率有肺動脈高壓之患者為28%，相較於沒有肺動脈高壓患者死亡率為5.5%）。在另一項納入70名IPF患者的系列研究中，receiver operating characteristic (ROC) 曲線分析顯示17 mmHg的平均肺動脈壓是評估死亡率的最佳分界值。這些數據之效度仍有待確立。以心臟超音波評估肺動脈收縮壓的結果，與右側心導管檢查的結果之間並無良好相關性。研究曾顯示肺血管阻力上升與較差的存活情形具有關聯性。目前並不清楚IPF併發肺動脈高壓是否為一項獨立的臨床表現型 (IPF-PH)。

### 心血管疾病 (Cardiovascular disease)

心血管疾病的發生率通常隨年齡而增加，但是在IPF患者的發生率卻高於其他間質性肺病或肺阻塞患者。IPF患者發生急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndrome, ACS) 及深層靜脈栓塞 (deep vein thrombosis, DVT) 的風險較高 (OR分別為1.53與1.98)；另一項來自丹麥的資料庫研究顯示，有心血管疾病的患者未來發生HAP的風險也較高，尤其是過去有肺栓塞病史的病人 (HR:2.4)<sup>78</sup>。其背後的致病機轉目前尚未清楚，普遍認為與凝血因子異常導致易形成血栓 (prothrombotic state) 或慢性缺氧有關。預後方面，一項研究顯示在準備接受肺移植而執行心導管檢查的IPF患者中，發現同時患有冠狀動脈疾病的IPF患者預後較差 (HR:4.83)。另有研究發現IPF患者接受肺移植時有68%同時患有心血管疾病。

### 胃食道逆流 (Gastroesophageal reflux disease, GERD)

胃食道逆流在不同研究中的盛行率從0%到94%不等。但是，GERD對IPF的致病機轉是否有直接影響目前尚不清楚。目前研究對於肺功能下降、IPF急性惡化、存活率的影響結論正反不一，投以GERD藥物治療對於能否延長患者存活目前也未有定論，稍早前曾有數項臨床研究指出使用制酸劑治療的IPF患者肺功能下降速度較慢、急性發惡化機會較低、存活時間也較長<sup>79,80</sup>。但是，近期一項來自CAPACITY與ASCEND trials的事後分析研究，卻顯示制酸劑治療對預後沒有幫助<sup>70</sup>。另外一項來自INPULSIS的事後分析研究也發現基準期有無使用制酸劑，肺功能下降速度都沒有顯著差異<sup>71</sup>。抗逆流腹腔鏡手術 (Laparoscopic anti-reflux surgery) 治療對於IPF患者的效果，在近期第二期臨床試驗 (WRAP-IPF) 顯示對多數患者的安全與耐受性佳，急性發作、住院與死亡率均有減少但卻未達統計顯著差異<sup>72</sup>，因此仍有待未來更多臨床試驗加以探討。2022年ATS/ERS/JAS/ALAT指引，不建議為了改善呼吸相關治療指標 (肺功能、死亡率、急性惡化、病情惡化與住院)，給予制酸劑藥物或轉介進行抗逆流手術 (有條件建議，極低品質證據)。

### 肺癌

肺癌的發生率在IPF的患者中顯著增加從4.4%到48%皆有相關研究發表。Chest雜誌也曾發表IPF肺癌的罹病率為13%，其他回溯性文獻研究發現，在IPF後續一年、五年和十年的肺癌累積發生率分別為3.3%、15.4%和54.7%。由此可知肺癌在IPF的病人隨著疾病時間的增加而提高發生率。根據亞洲的回溯性研究顯示，IPF患者罹患肺癌的比例為20%到23%，比一般族群高出五倍。除了與抽菸史、男性與年紀等因子相關之外，兩者也被認為均有特定表觀遺傳學 (epigenetics) 或基因變化、調節訊號反應異常 (altered response to regulatory signals)、小分子核糖核酸 (microRNA) 表現不正常等共同機轉<sup>81</sup>。鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma) 與腺癌 (adenocarcinoma) 為最常見的癌型，較常以接近纖維化區域的肺結節來表現<sup>82</sup>。其預後相關的研究受到追蹤時間、疾病嚴重程度、與癌症治療方式不同或有干擾，但多數研究顯示同時患有肺癌與IPF的患者的存活率 (19-38.7個月) 比沒有罹患肺癌的IPF患者 (48-63.9個月) 明顯較差 (HR: 2.4-5)<sup>83,84</sup>。

### 阻塞性睡眠呼吸中止症 (Obstructive Sleep Apnea, OSA)

阻塞性睡眠呼吸中止症在身體質量指數 (body mass index, BMI) 高 (> 33kg/m<sup>2</sup>) 的IPF病人盛行率超過一半，而肥胖與OSA嚴重程度 (apnea-hypopnea index, AHI) 也有正相關。夜間睡眠缺氧 (sleep

oxygen desaturation) 程度越嚴重的IPF病人，也被發現存活率較低<sup>83</sup>。但利用持續性正壓呼吸 (continuous positive pressure) 治療對於有OSA的IPF患者預後是否有益目前尚未清楚。

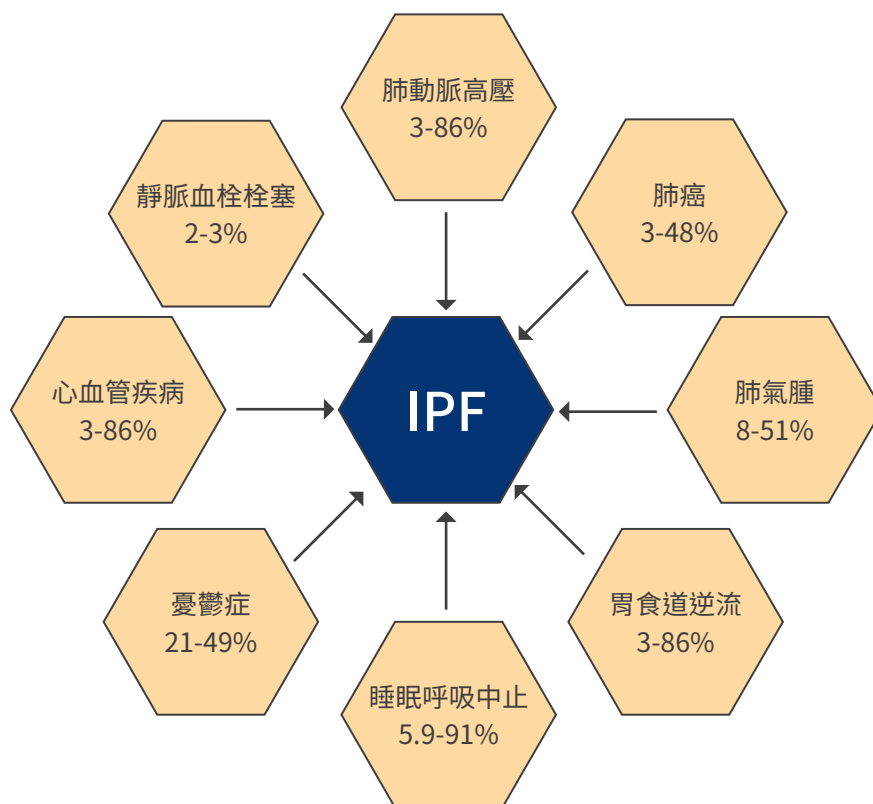
### 肺氣腫

近期的回溯性資料顯示，同時患有肺氣腫的IPF患者 (combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome, CPFE)，常見於男性、重度抽菸史，肺功能常見單純性DLCO降低，而無明顯限制型肺病。其預後比未罹患肺氣腫者來得差，平均存活時間從2.1年到8.5年不等。同時患有IPF和肺氣腫的病患，其兩項病症可能都需要治療。有限資料顯示很可能會需要長期氧氣治療，而且可能罹患明顯的肺動脈高壓 (盛行率47%到90%)<sup>86</sup>。目前並不清楚IPF和肺氣腫的合併存在是否代表一種獨特臨床表現型；亦或在這類案例中，肺氣腫單純只是一項共病症。由於目前尚未有專門針對此類病人的臨床試驗，因此沒有具體的治療方法，但根據INPULSIS試驗的次族群分析發現nintedanib的療效並不受到emphysema的影響。然而，由於缺乏隨機臨床試驗的數據，是否合併使用COPD的藥物治療這群病人目前仍無法給出具體的建議。臨床上目前專家共同的意見是建議戒菸，氧氣治療和肺復原等措施。

### 憂鬱症

憂鬱與焦慮在IPF患者中發生率為24.3-49.2%，研究顯示與氣促、咳嗽以及肺功能的嚴重程度相關。但是，憂鬱症對於IPF患者預影響的研究甚少，目前零星研究尚未發現對存活率有顯著影響<sup>76</sup>。

圖 29



## 監測併發症和共病症

IPF病人可出現肺動脈高壓、肺栓塞、肺癌及冠狀動脈疾病等共病症。雖然這些共病症可能影響病人存活，但針對IPF病人進行常規篩檢以找出併發症的做法（例如每年進行一次HRCT以監測是否發生肺癌），其效益仍不明確，因此無法做出應進行常規篩檢的建議。在疾病進展的病人中，新發現的肺動脈高壓可能不利於肺臟移植的資格，因此有必要進行此項評估。纖維化肺病病人無法以心臟超音波準確估算肺部血行動力學狀況，因此不應依賴其作為肺動脈高壓及其嚴重度的評估工具。腦利鈉肽（brain natriuretic peptide, BNP）的濃度與是否罹患中至重度肺動脈高壓具有相關性，但仍未完全被確認可作為篩檢工具。也有學者提出一套臨床預測模型，但仍需進行獨立的效度評估。目前右側心導管檢查是確認肺動脈高壓的必要檢查項目。

某些結締組織疾病的病人（例如較年輕的女性），在出現全身性病徵前可能僅以IPF特有的肺部異常表現，這類病人在症狀出現時，應考慮進行適當的結締組織疾病血清學監測。

對有急性呼吸功能惡化的病人，應考慮IPF急性惡化的可能性，且應立即評估是否有導致急性惡化的其他病因，例如肺栓塞、氣胸、呼吸道感染或吸入現象。必須針對各種藥物已知的副作用監測藥物治療可能導致的併發症。

## 併發症和共病症的治療

目前尚不清楚併發症與共病症的治療是否有助於IPF的臨床預後。有關於IPF急性惡化的治療則另述於該章節。

## 問題：IPF病人是否應治療其肺動脈高壓？

針對目前有關IPF病人治療肺動脈高壓（一般定義為右側心導管檢查時之平均肺動脈壓 $>25$  mmHg）的資料相當有限。一項對8名同時患有ILD和肺動脈高壓的病人（其中1人患有IPF）施用靜脈注射型和噴霧型epoprostenol的單次劑量試驗顯示，肺部血行動力學狀況可獲得改善，但分流量（shunt flow）和氧合能力則有所惡化<sup>87</sup>。一項針對19名同時患有ILD和肺動脈高壓病人（其中8人患有IPF）的回溯性研究發現，長期接受靜脈注射型epoprostenol或口服型bosentan治療的病人，6個月內之六分鐘行走距離和生活品質獲得改善<sup>88</sup>。給予單次劑量之sildenafil可改善肺部血行動力學狀況，同時不會提升分流量或導致氧合能力惡化；其兩項在同時罹患IPF和肺動脈高壓的病人中進行的小型無對照組前瞻性研究顯示，接受sildenafil治療後的行走距離和肺部血行動力學狀況可於8-12週內獲得改善<sup>87,89</sup>。

**建議：**大多數IPF病人不應治療其肺動脈高壓，但對少數患者而言，治療則為合理的選擇（有條件地不建議使用，證據等級IV）。



### 問題:IPF病人若併有肺氣腫該如何治療?

根據INPULSIS試驗的後分析發現nintedanib對每年FVC下降的絕對值,急性惡化的發生率和SGRQ總分數的好處並不受到病患是否有肺氣腫,或FEV1/FVC比值落在 $\geq 0.7$ 且 $\leq 0.8$ 或 $> 0.8$ 的影響<sup>51</sup>。然而在治療起點時肺氣腫與纖維化的定義與分佈範圍是否會影響研究結果則尚待進一步研究結果始能得知。Pirfenidone目前則沒有類似的研究。雖然尚未有針對這類病人合併使用COPD治療藥物的隨機分派試驗,但大多數的專家會同時使用吸入劑治療病人,並且建議病人戒菸並參加肺復原計畫。

**建議:使用nintedanib治療IPF並不受病患是否有肺氣腫影響(有條件地建議使用,證據等級II)。大多數的專家會合併使用吸入劑治療這類病人,建議病人戒菸與參加肺復原計畫(有條件地建議使用,證據等級IV)。**

### 問題:IPF病人若併有肺癌則該如何治療?

當IPF病人診斷有肺癌時的最佳治療方式目前仍未有共識。分期上能夠手術的肺癌,以手術切除與持續以低劑量電腦斷層追蹤相較是否有較好的預後仍不清楚<sup>90</sup>。抗纖維藥物或肺癌藥物的臨床試驗基本上排除IPF併有肺癌的病人參與,因此無法得知在這類病人的療效與安全性。分析小型回溯性研究的結果顯示:(1)大範圍的手術是有害的;(2)應盡量避免放射治療因可能誘發急性惡化;(3)化學治療可能誘發急性惡化(但在為數不多的文獻中這類病人使用carboplatin的副作用似乎較少);(4)當IPF病人診斷有肺癌時不應該停用抗纖維藥物,因其可能有抗腫瘤效果<sup>91</sup>。在LUME-Lung 1試驗中發現作為非小細胞肺癌的第二線治療藥物,併用nintedanib與docetaxel相較於安慰劑與docetaxel的組合有較長的無惡化存活期(median 3.4 months vs 2.7 months; HR = 0.79, P = 0.0019)。若以整體存活期看,則併用nintedanib與docetaxel在腺癌有益處(median 12.6 months vs 10.3 months; HR = 0.83, P = 0.0359),在全體非小細胞肺癌則沒有差別(median 10.1 months vs 9.1 months; HR = 0.94, P = 0.2720)<sup>92</sup>。因為此試驗的結果,nintedanib併用docetaxel已經被歐洲藥物管理局EMA核可作為腺癌的第二線治療<sup>93</sup>。

**建議:當IPF病人診斷有肺癌時不應該停用抗纖維藥物(有條件的建議使用,證據等級IV)。目前極需隨機分派試驗的結果來佐證此類病人的診斷與治療,在此之前任何積極診斷與治療的干預都應該先審慎評估過病患IPF的嚴重度與日常生活功能,並且最好經過多專科團隊針對個案討論後進行。**



# 11

## 緩和療護

緩和療護著重於減緩症狀及提升病人的舒適感，而非治療疾病。緩和療護特別著重於減輕病人身體和情感上的痛苦，並且給予病人及照護者心理及精神上的支持。此種醫療照護需求因人而異，因此須量身訂做。緩和療護應與疾病導向的照護措施相輔相成。

IPF病人常出現咳嗽和呼吸困難症狀的惡化且不易治療。長期使用鴉片類藥物可減緩重度呼吸困難及咳嗽，但應仔細監測副作用的發生。所有IPF病人(尤其是有重度生理障礙及共病症者)皆應在仍能下床活動時(ambulatory setting)與門診醫師討論預立醫療指示(advanced directives)及臨終照護的議題，而對因IPF而臥病在床的病人，則應考慮給予安寧療護<sup>1</sup>。

# 12

## 監測疾病的臨床病程

對IPF病人進行監測有助於掌握病人的疾病進展、氧合能力及症狀惡化的程度、是否有疾病或治療引發之併發症。此外，仔細的臨床病程評估也有助於協助病人瞭解自身的病況，並能及時施予適當的治療措施，包括肺臟移植<sup>1</sup>。

### ■ 監測疾病進展

疾病的惡化可能會導致呼吸症狀的增加、肺功能檢測結果的惡化、HRCT顯示纖維化程度增加，或急性呼吸功能衰退。

若無其他成因，則下列任一項變化皆表示疾病惡化：

- 漸進性呼吸困難（使用客觀量表評估）。
- 與基準期相較，FVC絕對值漸進性地持續下降。
- 與基準期相較，DLCO 絕對值（依血紅素值校正）漸進性地持續下降。
- HRCT顯示纖維化程度較基準期惡化。
- 急性惡化。
- 因呼吸衰竭而死亡。

上述表示疾病惡化的參數皆依據臨床試驗數據而來（參見「分期和預後」）。儘管漸進性呼吸困難是一項重要的主觀型變量，但仍鼓勵以客觀標準對呼吸困難進行評估（如呼吸困難指數，或以加州大學聖地牙哥分校呼吸困難問卷（UCSD-SOBQ）等效度已確立之工具評估呼吸困難的程度）。由數個世代性試驗得到的結果顯示，FVC絕對值出現10%的變化（有/無伴隨DLCO變化），或DLCO絕對值出現15%的改變（有 / 無伴隨FVC變化）為死亡率的一項重要性指標。若無其他原因，亦可作為疾病惡化的證據。FVC小幅（5-10%）但漸進且持續的變化也是疾病惡化的徵象之一。目前仍無法明確訂出FVC及DLCO於判定疾病惡化時所需之絕對值最低變化幅度，但如果FVC的變化幅度<5%且DLCO僅有<10%的變化幅度時需特別注意，此種幅度的變化可能與肺功能檢測本身的內在變異程度重疊。平均而言，疾病惡化須持續監測3到6個月才能判定，但如果在更短的時間內出現症狀、生理學及影像學上的持續變化，亦可作為疾病惡化的判定標準。

在上述參數中，肺功能檢測是量化及客觀監測疾病惡化最為標準化的方式。有證據顯示，漸進性的肺部纖維化會導致肺功能逐漸衰退以及症狀的惡化。數個針對IPF病人進行的大型隨機對照治療試驗顯示：在納入試驗時為輕至中度肺功能異常的安慰劑組別IPF病人中，其FVC 年平均降低量約為200毫升；FVC降低速率於不同病人中有極大的變異性。

儘管肺部血管及共存之肺動脈高壓的變化也會導致DLCO絕對值的下降，但在無其他可解釋的原因下，DLCO絕對值的下降可做為疾病進展的診斷依據。就現有技術而言，縱斷性 (longitudinal) 地測量其他臨床和生理學變項 (如TLC、P (A-a) O<sub>2</sub>) 以及6MWT有顯著的限制，因此現階段並不建議用於疾病進展的常規性監測。然對於明顯運動不耐 (exercise intolerance) 的病人，監測6MWT期間的血氧飽和度下降現象可協助評估病人對於氧氣補充療法的需求。目前仍不清楚共病症 (如共存之肺氣腫) 的生理性變化對肺功能預測值連續變化的影響，但很可能是一項干擾因子。明顯的肺氣腫會影響FVC的測量值，因此單獨觀測FVC的變化可能無法作為疾病惡化的可靠指標。在此種情況下，同時觀測FVC和DLCO的數值可能有助於疾病惡化的評估。

本指引建議及DLCO應依ATS/ERS的標準測量間隔進行。一般來說每3到6個月測量一次FVC和DLCO作為常規的病程監測相當合適，但有些病情進展快速或發生急性惡化的病人可能不會於上述頻率的檢測中及時觀察到疾病的進展。目前尚無正式研究顯示測量FVC和DLCO的最佳頻率為何。若患者出現漸進性呼吸困難或其他病程進展較為迅速的特徵時，應採較為彈性的監測方式，並且降低提前重複檢測的閾值。Russel et al.發現IPF患者每日在家測量肺功能 (daily home spirometry) 的結果具有高度臨床價值，並且在大多數患者可行。使用此法，在三個月時FVC下降的幅度可能可以預測死亡率，此意味著每日測量FVC的結果可能是IPF在探討死亡率的一個有價值的數值<sup>94</sup>。如臨床上懷疑出現肺癌風險或惡化疑慮，應考慮每年執行一次HRCT檢查；如有急性惡化疑慮，應考慮執行HRCT檢查；如有肺栓塞的臨床疑慮，請考慮執行電腦斷層掃描肺血管造影<sup>95</sup>。

## ■ 監測症狀惡化

病人呼吸症狀 (如呼吸困難) 的惡化為相當重要的處置依據。呼吸症狀惡化的病人應接受疾病惡化、休息及運動時氧合能力的評估，並及時檢測出續發性併發症 (如深部靜脈栓塞及肺栓塞的形成)。也有部分病人可由症狀導向的療法獲益。目前已有數項研究工具可對呼吸困難進行量化，但並不清楚其中任何一項工具是否具有臨床效用。

## ■ 監測氧合能力惡化

針對所有病人，無論有無症狀，均應在基準期及追蹤評估期間，以脈搏血氧計 (pulse oximetry) 測量其休息時和運動時的血氧飽和度，以確保病人具有充足的氧合能力，並判定其對氧氣補充療法的需求。須仔細注意脈搏血氧計的描圖 (tracing) 和訊號，才能克服循環不佳和訊號品質不足的相關潛在問題。一般而言，在做6MWT時 (或相類似之測試) 血氧飽和度低於88%，可作為開立氧氣補充療法的依據。此一測量應於基準期進行，並於追蹤期間每3到6個月進行一次。正式的心肺運動檢測不具有明確的地位，因此不建議作為常規監測項目。

# 13

## IPF臨床處置總結

上述建議整合成一張臨床處置路徑圖(圖30)。



圖30: IPF患者臨床處置路徑圖。臨床醫師必須花費充分的時間與患者討論其價值觀、偏好及預後。所有患者均應知悉所有當前可能可以進入的臨床試驗。針對死亡風險較高的患者, 應考慮肺臟移植。Nintedanib及Pirfenidone是建議使用的治療藥物(兩者皆為有條件地建議使用); 關於藥物療法的具體建議, 請參見內文。氧氣補充療法(若血氧過低)及肺復原是建議施行的非藥物療法(兩者皆獲贊成使用, 但前者強烈建議使用, 後者有條件地建議使用)。所有患者均應每3到6個月監測是否發生疾病進展並鑑定併發症; 臨床上有必要時可以提前監測。皮質類固醇是急性惡化時的合適治療選項(有條件地建議使用)。針對多數因疾病進展而發生呼吸衰竭的患者, 不建議施行機械通氣(有條件地不建議使用)。症狀控制(緩和療護)著重於減少症狀(例如咳嗽和呼吸困難)以及使病患感到舒適, 而非著重於治療病患的疾病。務必在門診環境下討論預立醫療指示的問題。更多細節請參見內文。

# 14

## 未來研究方向

目前因為新藥物的進展，使得我們愈來愈重視IPF的疾病診斷與治療。相較於過去，現在的治療已經有很大的進展，但是仍然有許多未知的部分，有賴未來更多的研究與資料來解決目前困境，例如下列幾點是目前仍未知的範疇：

1. 對於疾病進程的預知：現在並沒有辦法預測哪類IPF的病人惡化或疾病進展是比較快的，哪些人是比較慢的，未來研究的方向應朝此努力，也應找到相對應的biomarkers來預測IPF的疾病進展與預後。
2. 治療的藥物目前也無法預測哪類的IPF病患用藥反應良好，哪類病患用藥效果較差，未來應從基因，蛋白體學，代謝體學等研究來挑選出治療反應好的病患。
3. 目前的研究方向僅止於肺功能的延緩，特別是FVC的數值，但IPF的面向應該很多也應更細心評估，故未來研究重點應著重在IPF治療的多面向評估與探討，以更清楚釐清IPF治療的綜合反應。
4. 除IPF疾病以外，胸腔科醫師面臨的會是更多其他ILD 疾病的病人，最常見的包括自體免疫疾病導致ILD或其他PF-ILD等，這些肺部纖維化的表現與進展，又跟IPF不同，尤其是自體免疫的疾病，其肺部的變化並沒有跟其他器官影響有相關聯性，未來仍需更多研究來了解及闡述。
5. 共病的相關題材與研究也應是未來IPF研究的重點，過去我們都著墨於心血管疾病，肺癌，肺動脈高壓等，在肺部的微生物叢 (microbiomes) 與IPF的關聯性，甚至台灣常接觸到的TB或NTM的關聯性過去都甚少研究，未來亦應是研究的題材與方向。
6. IPF的聯合治療效益也是未來研究的重點，目前僅只有兩種抗纖維化之藥物，且缺乏長期治療的研究資料，未來將有更多的新藥，而且與其他免疫抑制劑的聯合使用療效，也是未來研究的方向。
7. 診斷過程中去確認家族史或基因，將家族與遺傳數據納入MDD討論，可避免侵入式的檢查。



# 15

## 參考文獻

### 參考文獻

1. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183: p. 788-824. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management.
2. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. 192: p. e3-e19. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline.
3. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018. 198, Iss 5, pp e44–e68. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.
4. Yasuhiro K., et al. *Eur Respir Rev* 2017; 26. Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.
5. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174: p. 810-6. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis
6. Raghu, G., et al. *Lancet Respir Med*, 2014. 2: p. 566-72. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11.
7. Kolek, V. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med*, 1994. 137: p. 49-50. Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia.
8. Karakatsani, A., et al. *Respir Med*, 2009. 103: p. 1122-9. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece.
9. Navaratnam, V., et al. *Thorax*, 2011. 66: p. 462-7. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK.
10. Natsuizaka, M., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 190: p. 773-9. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Clinical Manifestations.
11. Lai, C.C., et al. *Respir Med*, 2012. 106: p. 1566-74. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - A population-based study.
12. Ley, B., et al. 2012 *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 183. pp 431–440, 2011. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
13. Spagnolo, P., et al. *Fibrosis. Front. Med.* 2018;5:148. The Management of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
14. SONG, J.W., et al. *Eur Respir J* 2011; 37: 356–363. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome.
15. Collard, H.R., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 1;194(3):265-75. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An International Working Group Report.
16. Hutchinson, J.P., et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Oct;11(8):1176-85. Increasing Global Mortality from Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Twenty-First Century.
17. du Bois, R.M., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Aug 15;184(4):459-66. Ascertainment of Individual Risk of Mortality for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
18. Wells, A.U., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Apr 1;167(7):962-9. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Composite Physiologic Index Derived from Disease Extent Observed by Computed Tomography.
19. Morisset, J., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):1036-1044. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey
20. Graney, B.A., et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 May;16(5):525-533. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features.
21. Lentz, R.J., et al. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(7):2186-2203. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges.
22. Ravaglia, C., et al. *Respiration*. 2017;93(4):285-292. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments – Diagnostic Yield and Complications.
23. Kropski, J.A., et al. *PLoS One*. 2013 Nov 12;8(11):e78674. Bronchoscopic Cryobiopsy for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease.
24. Berim, I.G., et al. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017 Apr;24(2):170-173. Radial Probe Ultrasound-Guided Cryobiopsy.
25. Claudia Ravaglia, et al. *BMC Pulm Med*. 2019; 19: 16. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients.
26. Troy, L.K., et al. *BMJ Open Respir Res*. 2019 Jun 21;6(1):e000443. Cryobiopsy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease (COLDICE): protocol of a multicentre study.
27. David, A.L., et al. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-153. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper.
28. Richeldi, L., et al. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00209-2018. The characterisation of interstitial lung disease multidisciplinary team meetings: a global study.

29. Walsh, S.L.F., et al. *Lancet Respir Med*. 2016 Jul;4 (7) :557-565. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diff use parenchymal lung disease: a case-cohort study
30. Inchingolo, R., et al. *Expert Rev Respir Med*. 2019 Jan;13 (1) :39-51. Existing and emerging biomarkers for disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis.
31. Chiba, H., et al. *Respir Investig*. 2018 Sep;56 (5) :384-391. Significance of molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review
32. Drakopanagiotakis, F., et al. *Matrix Biol*. 2018 Aug;68-69:404-421. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis.
33. Guiot, J., et al. *Lung*. 2017 Jun;195(3) :273-280. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
34. Cabral, D., et al. *Arthritis Rheum* 2005;53 (1) :61-6. Development and Assessment of Indicators of Rheumatoid Arthritis Severity: Results of a Delphi Panel
35. Westwood, O.M., et al. *Rheumatology* 2006;45 (4) :379-385. Rheumatoid factors: what' s new?
36. Hayahara, C., et al. *Rinsho Byori*. 2010 Mar;58 (3) :211-5. Incidence of serum rheumatoid factors in elder non-rheumatic individuals.
37. David, L., et al. *J Clin Invest*. 2001 Nov 15; 108 (10) : 1417–1422. Autoantibodies as predictors of disease.
38. Kavanaugh, A., et al. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124 (1) :71-81. Guidelines for Clinical Use of the Antinuclear Antibody Test and Tests for Specific Autoantibodies to Nuclear Antigens.
39. Hayashi, N., et al. *Clin Chem* 2001;47 (9) :1649–59. Detection of Antinuclear Antibodies by Use of an Enzyme Immunoassay with Nuclear HEp-2 Cell Extract and Recombinant Antigens: Comparison with Immunofluorescence Assay in 307 Patients
40. Didier, K., et al. *Front Immunol*. 2018;26;9:541. Autoantibodies Associated with Connective Tissue Diseases: what Meaning for Clinicians?
41. Wang, K.Y., et al. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011 Jun;44 (3) :222-8. The initial manifestations and final diagnosis of patients with high and low titers of antinuclear antibodies after 6 months of follow-up.
42. A Guenther, et al. *Respiratory Research* (2018) 19:141. The European IPF registry (eurIPFreg) : baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.
43. Helen E. Jo, et al. *Eur Respir J*, 2017. 49: 1601592. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry.
44. Helen E Jo, et al. *BMC Pulmonary Medicine* (2018) 18:19. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis with mild physiological impairment: analysis from the Australian IPF registry.
45. Kolb, M., et al. *N Engl J Med*. 2018 Nov 1;379 (18) :1722-1731. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
46. Richeldi, L., et al. *N Engl J Med*, 2011. 365: p. 1079-87. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
47. Richeldi, L., et al. *N Engl J Med*, 2014. 370: p. 2071-82. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
48. Karimi-Shah, B.A, et al. *N Engl J Med*, 2015. 372: p. 1189-91. Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis — FDA Review of Pirfenidone and Nintedanib.
49. 2016 NICE guideline for Nintedanib in IPF
50. Costabel, U., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan 15;193 (2) :178-85. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS.
51. Cottin, V., et al. *Eur Respir J*. 2019 Apr 18;53 (4) . Therapeutic effects of nintedanib are not influenced by emphysema in the INPULSIS trials.
52. Crestani, B., et al. *Lancet Respir Med*. 2019;7:1 60-68. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON.
53. Lancaster, L., et al. *BMJ Open Resp Res* 2019;6:e000397. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials.
54. Bebdstrup, E., et al. *Respiration*, 2019. 97: p. 173-184. Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Practical Management Recommendations for Potential Adverse Events.
55. Nintedanib 台灣仿單
56. Taniguchi, H., et al. *Eur Respir J*, 2010. 35: p. 821-9. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
57. Azuma, A., et al. *Respir Res*, 2011. 12: p. 143. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment.
58. Taniguchi, H., et al. *Respir Res*, 2011. 12: p. 93. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial.
59. Nobel, P.W., et al. *Lancet*, 2011. 377: p. 1760-9. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials.
60. Xaubet, A., et al. *Arch Bronconeumol*. 2013 Aug;49 (8) :343-53. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
61. Cottin, V., et al. *Eur Respir Rev*, 2014. 23: p. 193-214. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines.
62. King, T.E., Jr., et al. *N Engl J Med*, 2014. 370: p. 2083-92. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis
63. Lancaster, L.H., et al. *Eur Respir Rev*, 2017. 26: 170057. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis.

64. Lederer, D.J., et al. *New Engl J Med* 2018. 378: p. 1811-23. Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
65. Pirfenidone 台灣仿單
66. Vancheri, C., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018. 197: p.356-363. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Results of the INJOURNEY Trial.
67. de Andrade, J. et al. *N Engl J Med*, 2010. 363: p. 620-8. A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
68. MeiLan K. Han, et al. *CHEST* 2013; 143 (6) :1699–1708. Sildenafil Preserves Exercise Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right-sided Ventricular Dysfunction.
69. Kolb, M., et al. *N Engl J Med*, 2018. 379: p. 1722-31. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
70. Costabel, U., et al. *Respir Res*, 2018. 19: 167. Anti-acid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS® trials.
71. Raghu, G. et al. *Lancet Respir Med*, 2018. 6: p. 707-14. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF) : a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial.
72. Michael Kreuter, et al. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 381–89. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis.
73. Visca, D., et al. *Lancet Respir Med*, 2018. 6: p. 759-70. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx) : a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial.
74. 台灣器官捐贈移植作業手冊(2011年4月27日修訂)
75. Peter M George et al. *Lancet Respir Med* 2019;7: 271–82. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis.
76. Sebastiano Emanuele Torrisi et al. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2018. 53. 6-11. Comorbidities of IPF: How do they impact on prognosis.
77. Christopher J. Lettieri. et al. *Chest*. 2006 Mar;129 (3) :746-52. Prevalence and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis
78. Brigitte, F.S., et al. *Am. J. Respir. Crit.Care Med*. 181 (2010) 1085-1092. Venous Thromboembolism and Risk of Idiopathic Interstitial Pneumonia.
79. Lee, J.S., et al. *Am. J. Respir. Crit.Care Med*. 184 (2011) 1390-1394. Gastroesophageal Reflux Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis
80. Lee, J.S., et al. *Lancet Respir. Med*. 1 (2013) 369-376. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials.
81. Carlo Vancheri. *Eur Respir Rev*, 2013 22: 265-272. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer.
82. Calìò, A., et al. *Histopathology*. 2017 Nov;71 (5) :725-735. Increased frequency of bronchiolar histotypes in lung carcinomas associated with idiopathic pulmonary fibrosis.
83. Lee, K.J., et al. *Thorac Cancer* 2012; 3: 150-155. Prevalence, risk factors and survival of lung cancer in the idiopathic pulmonary fibrosis.
84. Kreuter, M., et al. *PLoS One*. 2016 Mar 29;11 (3) :e0151425. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
85. Kolilekas, L., et al. *J Clin Sleep Med*. 2013 Jun 15;9 (6) :593-601. Sleep Oxygen Desaturation Predicts Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
86. Christopher J. Ryerson, et al. *CHEST* 2013; 144 (1) :234–240. Clinical Features and Outcomes in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema in Idiopathic Pulmonary Fibrosis
87. Hossein Ardeschir Ghofrani. Et al. *Lancet* 2002 Vol 360:895–900. Clinical Features and Outcomes in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
88. Minai OA., et al. *Respir Med* 2008 Jul;102 (7) :1015-20. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease.
89. Harold R. Collard, et al. *Chest*. 2007 March ; 131 (3) : 897–899. Sildenafil Improves Walk Distance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
90. Tzouvelekis, A., et al. *Lancet Respir Med*, 2018. 6: p. 86-88. Patients with IPF and lung cancer: diagnosis and management.
91. Tzouvelekis, A., et al. *Chest*, 2019. 156: p. 383-91. Common Pathogenic Mechanisms Between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer.
92. Reck, M., et al. *Lancet Oncol*, 2014. 15: p. 143–55. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1) : a phase 3, double-blind, randomised controlled trial.
93. Reck, M., et al. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377 (9) :849-861. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.
94. Russell, A.M., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Oct 15;194 (8) :989-997. Daily Home Spirometry: An Effective Tool for Detecting Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
95. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 205, Iss 9, pp e18–e47, May 1, 2022.
96. *Biomedicines*. 2022 Sep 22;10 (10) :2362



台灣胸腔暨重症加護醫學會 主編