

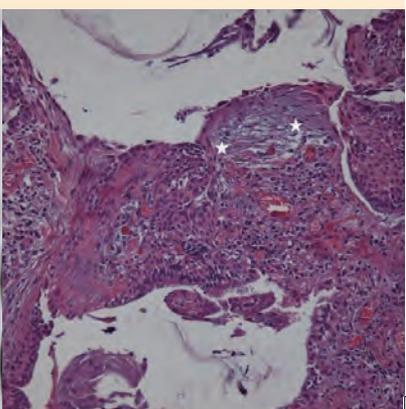
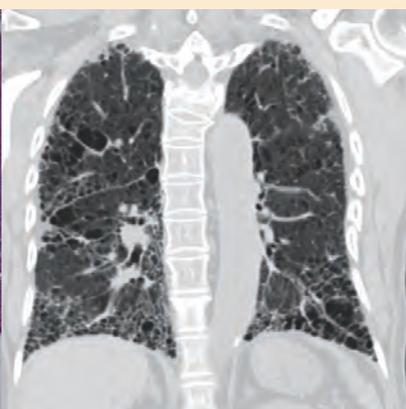
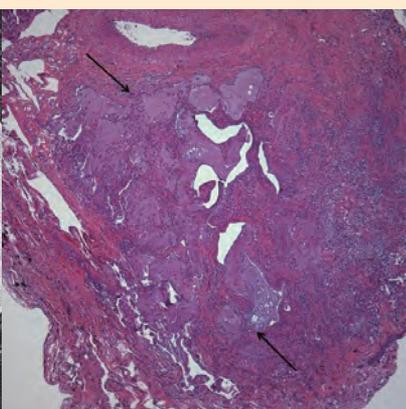
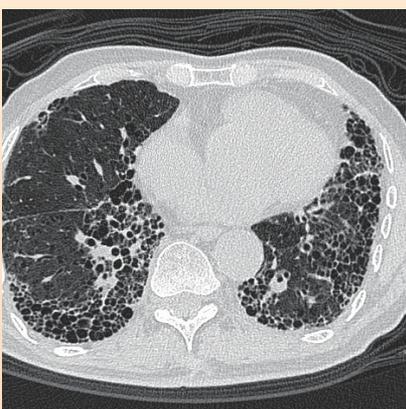
# 特發性肺纖維化

(Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

實證診斷及處置指引



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



## 特發性肺纖維化實證診斷及處置指引制作小組名單

### 指引制作召集人：

---

王鶴健	台大醫院胸腔科
-----	---------

### 指引制作團隊：（依姓名筆劃順序）

---

余忠仁	台大醫院胸腔科
李政宏	成大醫院胸腔內科
杭良文	中國醫藥大學附設醫院胸腔暨重症系
林孟志	高雄長庚醫院胸腔內科
林慶雄	彰化基督教醫院胸腔內科
邱國樑	台中慈濟醫院胸腔內科
張允中	台大醫院影像醫學部
許正園	台中榮民總醫院呼吸治療科
陳寧宏	林口長庚醫院呼吸道疾病科
彭殿王	台北榮民總醫院臨床呼吸生理科
黃偉彰	台中榮民總醫院胸腔內科
黃國棟	高雄長庚醫院胸腔內科
黃崇旂	林口長庚醫院呼吸道疾病科
賴瑞生	高雄榮民總醫院胸腔內科
鍾飲文	高雄醫學大學附設醫院胸腔內科
簡志峰	三軍總醫院胸腔內科
蘇一峰	台北榮民總醫院胸腔部
蘇維鈞	台北榮民總醫院呼吸感染免疫科

## 目錄

引言 .....	1
目的 .....	2
證據等級及建議等級 .....	3
總結和治療建議 .....	4
結論	
治療建議	
定義和流行病學 .....	6
定義	
臨床表現	
發生率及盛行率	
潛在危險因子	
遺傳因素	
台灣 IPF 的流行病學研究	
UIP 型態的定義 .....	12
UIP 型態：HRCT 的表現	
UIP 型態：組織病理學的特徵	
診斷 .....	15
診斷標準	
排除其他已知病因	
支氣管肺泡灌洗細胞分析	
經支氣管肺切片	
結締組織疾病相關血清學檢測	
跨科別討論	
IPF 自然病程 .....	19
IPF 急性惡化	
存活統計	
分期和預後 .....	21
人口統計學資料	
呼吸困難	
生理學	
HRCT 的特徵	
複合式評分系統	

六分鐘行走測試  
 組織病理學  
 肺動脈高壓  
 肺氣腫  
 血清和支氣管肺泡灌洗生物標記

<b>治療</b> .....	<b>24</b>
藥物治療	
非藥物治療	
併發症和共病症的治療	
<b>緩和療護</b> .....	<b>37</b>
<b>監測疾病的臨床病程</b> .....	<b>38</b>
監測疾病進展	
監測症狀惡化	
監測氧合能力惡化	
監測併發症和共病症	
<b>IPF 臨床處置總結</b> .....	<b>40</b>
<b>未來研究方向</b> .....	<b>41</b>
<b>附錄一、證據等級資料表</b> .....	<b>42</b>
<b>附錄二、不符合 UIP 的型態之範例影像</b> .....	<b>54</b>
<b>附錄三、肺纖維化及其他疾病同時出現之範例影像</b> .....	<b>56</b>
<b>參考文獻</b> .....	<b>58</b>

本文是一份探討特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 之診斷及處置的國際性實證指引，參考 2011 美國胸腔學會 (ATS)、歐洲呼吸醫學會 (ERS)、日本呼吸器學會 (JRS) 及拉丁美洲胸腔協會 (ALAT) 所合作發表的共識指引<sup>1</sup>，及其 2015 年之更新版本<sup>2</sup>，並加入台灣本地相關資料所得之產物。此份指引代表 IPF 相關知識的現況，所含章節將探討其定義和流行病學、危險因子、診斷、自然病程、分期和預後、治療，以及病程的監測方式。在診斷和治療章節方面，本指引係以問題導向的形式套用了實用的 GRADE 實證研究法。在每一道診斷和治療問題中，委員會均已對現有證據的等級進行評分 (I, II, III, IV) 並提出建議 (強烈建議、強烈不建議、有條件地建議、有條件地不建議)。各項建議係以多數決的方式決定。指引中強調，臨床醫師必須與患者花費充分時間討論患者的價值觀和偏好，再決定適當的作為。

## 引言

近年來，特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 在胸腔醫學界受到廣泛的注目，對於疾病機轉的探討，以及治療策略與藥物有較清楚的輪廓。對於 IPF 較重視的國家，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，更於 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 的共識指引，再於 2015 年更新。

由於過去對疾病的定義不清楚，IPF 盛行率並沒有清楚的數據；估計在全人口中為每十萬人口 2-29 例。而台灣的發生率至今僅有一篇由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，較相近於日本。過去的文獻報告，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，其次為其他疾病，如癌症。在台灣的報告中，每人每年急性呼吸衰竭的發生率為 11-12%，存活期中位數為 0.9 年。相較於其他國家，IPF 在台灣的發生率低而存活時間短；病人有症狀不知求醫，或醫師的診斷警覺性不足都是可能原因。

IPF 的高死亡率，不只是因為診斷延遲，也因為缺乏有效治療策略。然而近年來在診斷觀念的進步與明朗化，加上有效治療藥物的開發與導入，都應該會讓此一疾病的預後逐漸改觀。台灣胸腔暨重症加護醫學會制訂本指引的目的即在讓讀者能了解 IPF 的定義，明瞭目前最新的診斷標準，以及治療策略，使能提升醫師的診斷警覺與能力，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理事長

余忠仁

# 目的

---

本文是一份探討 IPF 診斷及處置的國際性實證指引，目的在於分析自 2000 年版 ATS/ERS 共識聲明發表至今所累積的新興證據，並針對處置方式（特別著重於診斷和治療）提供實證建議。本文旨在取代先前的 ATS/ERS IPF 共識聲明，且將依循學會政策於適當時機改版。

本文的主要目標，是以 GRADE 研究方法對當前已發表的證據進行全面性回顧，再根據回顧結果以公開、透明的方式向臨床醫師提出建議。期盼本文能協助臨床醫師在考量個別病患價值觀和偏好的條件下解讀這些建議，在疾病處置的所有面向上替典型 IPF 的患者量身訂做出最適當的決定。

註：本指引僅供醫護人員參考，臨床實務上仍應根據醫師專業判斷和個別病人狀況進行調整。

## 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研究		
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，且可能改變估計值。
IV ⊕○○○	對於估計值非常不確定。

(關於 GRADE 系統，更多資訊請上：[www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org))

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

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	此情境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		請做好更完善的準備，以協助患者做出符合自身價值觀的決定	
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	

## 總結和治療建議

### 結論

- 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。
  - IPF 的 ICD-9 編碼為 516.3；ICD-10 編碼為 J84.1。
- 診斷 IPF 時須滿足下列條件：
  - 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)。
  - 未接受外科手術肺切片的患者，於 HRCT 影像上出現 UIP 型態。
  - 接受外科手術肺切片的患者，其 HRCT 影像和切片結果符合特定的型態組合。  
2000 年版 ATS/ERS 共識聲明中曾提出主要和次要標準，如今已全數刪除。
- 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。
- IPF 屬於致命性肺病，其自然病程有變異性且難以預測：
  - 大多數 IPF 患者之肺功能皆在數年內逐漸惡化；但亦有少數患者的病情可能維持穩定或急轉直下。
  - 有些患者即使先前維持穩定，之後卻仍發生急性的呼吸症狀惡化。
- 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。
- 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、肥胖及肺氣腫。這類病症對於 IPF 患者預後的影響仍不明。

### 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治療指引總表 2011-2015			
<sup>(2015)</sup> 治療建議參考 2015 年指引更新； <sup>(2011)</sup> 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	參照頁碼
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	P.34
肺臟移植治療在符合條件的患者 <sup>(2011)</sup>	強烈建議使用	III	P.34
Nintedanib <sup>(2015)</sup>	有條件地建議使用 *	II	P.24
Pirfenidone <sup>(2015)</sup>	有條件地建議使用 #1	II	P.25
肺部復健治療 <sup>(2011)</sup>	有條件地建議使用 #2	III	P.35
制酸劑 (H2 blockers & Proton pump inhibitors) <sup>(2015)</sup>	有條件地建議使用 &1	IV	P.36
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	P.35

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

相關治療或藥物	不建議使用	證據等級	參照頁碼
干擾素 $\gamma 1b$ <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	I	P.29
抗凝血劑 (warfarin) <sup>(2015)</sup>	強烈不建議使用 <sup>%1</sup>	III	P.31
Imatinib <sup>(2015)</sup>	強烈不建議使用 <sup>%2</sup>	II	P.32
Etanercept <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	II	P.30
Prednisone、azathioprine 和 N-acetylcysteine 併用療法 <sup>(2015)</sup>	強烈不建議使用 <sup>%1</sup>	III	P.28
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	P.33
使用皮質類固醇於穩定患者 <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	IV	P.26
Colchicine <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	IV	P.27
Cyclosporine A <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	IV	P.27
皮質類固醇合併免疫調節劑 <sup>(2011)</sup>	強烈不建議使用	III	P.27
Sildenafil <sup>(2015)</sup>	有條件地不建議使用 <sup>5</sup>	II	P.31
N-acetylcysteine <sup>(2015)</sup>	有條件地不建議使用 <sup>%3</sup>	III	P.28
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>%3</sup>	III	P.29
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	P.35
伴隨 IPF 而出現的肺動脈高壓 <sup>(2011)</sup>	有條件地不建議使用 <sup>%5</sup>	IV	P.36
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。

<sup>#1</sup> 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。

<sup>#2</sup> 肺部復健適用於多數患者，但對於少數患者，不使用肺部復健亦為合理選擇。

<sup>#1</sup> 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。

<sup>#2</sup> 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。

<sup>%1</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>%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> 目前證據顯示對預後無幫助。

<sup>%4</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>%5</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。

<sup>5</sup> 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。

醫師、病患及贊助廠商應持續合作，進行設計良好的臨床試驗，以求改善 IPF 患者之臨床預後 (包含生活品質)。委員會亦體認到，當其他療法出現新的高品質證據可供學術回顧時，有必要更新既有的治療建議。

## 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。

### IPF 臨床診斷碼

ICD-9-CM	ICD-10
516 Other alveolar and parietoalveolar pneumonopathy -516.3 Idiopathic fibrosing alveolitis	<b>J84.1 Other interstitial pulmonary diseases with fibrosis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffuse pulmonary fibrosis</li> <li>• Fibrosing alveolitis (cryptogenic)</li> <li>• Hamman-Rich syndrome</li> <li>• <b>Idiopathic pulmonary fibrosis</b></li> <li>• Usual interstitial pneumonia</li> </ul> Excl.: pulmonary fibrosis (chronic): <ul style="list-style-type: none"> <li>• due to inhalation of chemicals, gases, fumes or vapours (J68.4)</li> <li>• following radiation (J70.1)</li> </ul>

### 臨床表現

當任何成年患者發生無法解釋之慢性運動性呼吸困難時，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出現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。年齡不到 50 歲的 IPF 患者相當罕見；這類患者可能在診斷為 IPF 時患有尚屬亞臨床狀態的潛在結締組織疾病，之後才表現出其明顯特徵。IPF 的病例以男性、有吸菸史的人居多。

### 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正式估計。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無法歸因於人口老化，也並非因為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醫療理賠資料庫，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，可能是因為先前在鑑定 IPF 病例時所使用的定義不一致，以及試驗設計和族群有差異所致。近期一項針對美國一大型健康保險計畫醫療理賠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)。目前並不清楚 IPF 的發生率和盛行率是否受到地理、族裔、文化或人種因素影響。

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

## 潛在危險因子

雖然 IPF 依據定義是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 之間具有強度相關性，尤其是每年吸菸超過 20 包者。這對於家族型和偶發型 IPF 皆適用。

### 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。驗屍研究結果發現肺纖維化患者淋巴結的無機粒子數量明顯增加，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。

### 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) 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。

在評估這種 IPF 與病毒及其他微生物之間的假定相關性時，可能會受到多項干擾因子的阻礙：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。

### 胃食道逆流

數項研究顯示，異常酸性胃食道逆流 (gastroesophageal reflux, GER) 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 GER 在 IPF 患者中是常見的。一項由美國退伍軍人管理局所進行的病例對照研究發現，GER 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 GER 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 GER 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，GER 皆相當常見。由於異常 GER 可能有與胃酸無關之病因，因此鹼性 GER 在 IPF 患者中也可能有其重要性。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 GER。不過推測 GER 對於 IPF 的致病機轉仍扮演一定角色，故值得進一步研究。

近期也有些文獻提出其他危險因子，如糖尿病。

## 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，用以界定 IPF 的標準並無不同，且兩型在臨床上和組織學上無法區分；不過家族型可能在年紀較小時發病，且基因轉錄的情形亦有不同。研究發現在芬蘭族群中，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重要性。近期由同一作者群進行全基因體搜尋的結果顯示，ELMOD2 (一個位於染色體 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)。許多探討表面上為「家族型 IPF」病例的研究，實際上是家族型肺纖維化的研究，因為至少有半數族系存在其他類型的特發性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) (例如非特異性間質性肺炎 [nonspecific interstitial pneumonia, NSIP]、隱源性器質化肺炎 [cryptogenic organizing pneumonia, COP]、未分類 ILD)。

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)，且外顯率 (penetrance) 可高可低。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；基因突變的位置是在一個大型族系中藉由基因連鎖分析 (genetic linkage) 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共鑑定出兩種罕見突變。

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 IIP 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)。

### 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。人類白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 第 I 類和第 II 類等位基因單倍型 (haplotypes)，在 IPF 病患族群中呈現偏態分布 (skewed distribution)，而族裔背景可能

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

在臨床預後的決定上扮演某種角色。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。這些相關性研究往後需要在更大型的受試族群中進行；就目前而言，尚無任何遺傳因素在多項研究中一致顯示與偶發型 IPF 有相關性。基因表現微陣列 (microarray) 分析未來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；但這些目前都還在早期發展階段。

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—環境之間的關係進行研究。在目前的知識現況下，委員會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。

## 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 的人口普查研究，美國使用就醫保險資料庫研究 IPF 的盛行率與發生率<sup>3</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 4)。以寬鬆的定義來看盛行率為 42.7 (每十萬人口) 與發生率 16.3 (每十萬人口)，以嚴格的定義來看盛行率為 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 4。

表 4：IPF 的盛行率與發生率 (美國<sup>3</sup>, 1996-2000)

年齡	盛行率 (每十萬人)				發生率 (每十萬年)			
	廣義定義 <sup>#</sup>		嚴格定義 <sup>*</sup>		廣義定義 <sup>#</sup>		嚴格定義 <sup>*</sup>	
	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

<sup>#</sup> 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。

<sup>\*</sup> 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 的流病學研究 ( 見表 5 )，資料包含美洲<sup>3,4</sup>、歐洲<sup>5-7</sup>與亞洲各國<sup>8,9</sup>，發現到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>3</sup>與 2001-2011<sup>4</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，我們可以推測最可能的原因是，醫師對這個疾病有更多的瞭解與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 5：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>3</sup> 1996-2000	≥ 18 歲	醫療保險就醫資料	42.7	16.3
美國 <sup>4</sup> 2001-2011	≥ 65 歲	醫療保險就醫資料	202.2 (2001)-494.5 (2011)	93.7
捷克 <sup>5</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>6</sup> 2004	不限	全國胸腔醫師病例普查	3.38	0.93
英國 <sup>7</sup> 2000-2009	≥ 40 歲	全國臨床照顧資料庫	-	7.4
日本, 北海道 <sup>8</sup> 2003-2007	不限	國家醫療理賠資料庫	10.0	2.23
台灣 <sup>9</sup> 1997-2007	≥ 18 歲	台灣健保資料庫	0.7 (1998)-6.4 (2011)	0.6-1.4

台灣的研究學者也於 1997 到 2007 年使用健保資料庫<sup>9</sup>，使用與美國研究一樣的兩種定義方法，進行台灣 IPF 的流行病學研究 ( 見表 6 )，從 1998 年到 2007 年，以寬鬆的定義來看盛行率為 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 )，以嚴格的定義來看盛行率為 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 )，而各年齡族群與性別和不同定義之間的差異，請詳見表 6。我們可以發現到在台灣 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，另外一個可當作佐證的是日本也曾經報導過日本本土 IPF 的發生率<sup>8</sup>，在日本所報導的發生率與台灣的發生率相近，日本的病人數目也遠低於美國所報導的發生率，或許人種差異是一個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。

## 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

表 6：IPF 的盛行率與發生率 (台灣<sup>9</sup>, 1997-2007)

年齡	盛行率 (每十萬人)				發生率 (每十萬人年)			
	廣義定義 <sup>#</sup>		嚴格定義 <sup>*</sup>		廣義定義 <sup>#</sup>		嚴格定義 <sup>*</sup>	
	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	22.0	23.9	7.3	21.4	6.0

<sup>#</sup> 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。

<sup>\*</sup> 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。

此外台灣的同一篇研究不只研究疾病發生率與盛行率，也一併觀察了 IPF 的預後 (見表 7)，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，在台灣死亡率的主因與其他國家報導類似。而在台灣的 IPF 會有如此短的存活時間可以推測可能有兩個原因：一個是台灣的 IPF 是否病情較嚴重，另一個是台灣 IPF 的病人可能較晚被診斷，被診斷之後都是屬於疾病末期，所以死亡率較高。

表 7：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>9</sup>

	IPF 診斷之後			
	整體時間	前兩年內	第三到四年	超過四年
<b>廣義定義<sup>#</sup> (n = 712)</b>				
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
<b>嚴格定義<sup>*</sup> (n = 550)</b>				
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

<sup>#</sup> 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。

<sup>\*</sup> 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 研究的限制為，目前都是回溯性的資料庫研究，且大型研究資料截至目前只有一篇，所以以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未來更進一步的研究與探討。

## UIP 型態的定義

### UIP 型態：HRCT 的表現

HRCT 是 IPF 診斷流程中不可或缺的一環 (表 8、圖 1)。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\*：

- 讓病人吸氣吸到滿後憋氣進行掃描
- 進行鄰近 (contiguous) 或非鄰近之橫軸薄切片，並以  $\leq 2$  公分的間隔進行後重組
- 後重組切片厚度  $\leq 2$  公釐
- 高解析影像重組演算法 (進行後重組)
- 照野只包含肺部
- 呼氣掃描有助於排除因氣體滯留於肺葉而被認為是過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis) 的可能性
- 若仰臥的影像受重力影響，可採俯臥的方式掃描
- 若有取得三維立體影像，可選擇性地作冠狀和矢狀切面之後重組

\* 這些標準代表委員會成員的共識意見

UIP 在 HRCT 的表現為出現網狀不透明區，且經常伴隨著牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis)。蜂窩現象 (honeycombing) 十分常見，而且對確診而言十分關鍵。蜂窩現象在 HRCT 上會表現為聚集成群的囊狀氣室，各個氣室的直徑通常一致 (3-10 mm，但有時可達 2.5 cm)。其位置通常位於肋膜下，而且會有界線明確的外壁。毛玻璃狀不透明區 (ground glass opacities, GGO) 很常見，但範圍通常比網狀構造來得小。UIP 在 HRCT 上通常分布於底部和週邊，雖然往往呈現塊狀分布。若同時存在肋膜異常 (例如肋膜斑塊、鈣化、大量肋膜積液)，則暗示 UIP 型態可能是由其他病因造成。當出現微結節 (micronodule)、氣體滯留、非蜂窩狀囊腫、大範圍毛玻璃狀不透明區、實質化 (consolidation) 或主要分布於支氣管血管周圍的現象時，醫師均應考慮其他診斷。有時可以觀察到縱膈腔淋巴結輕度腫大的現象 (通常在短軸方向  $< 1.5$  cm)。在病患疑似患有 IPF 時，胸部 X 光檢查的評估功能低於 HRCT。

表 8：UIP 型態的 HRCT 判定標準

UIP 型態 (四項特徵全數符合)	可能為 UIP 的型態 (三項特徵全數符合)	不符合 UIP 的型態 (滿足下列七項特徵的任一項)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要分布於肋膜下、肺底部</li> <li>• 出現網狀異常現象</li> <li>• 出現蜂窩現象 (± 牽拉性支氣管擴張)</li> <li>• 沒有不符合 UIP 型態的特徵 (見第三欄)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要分布於肋膜下、肺底部</li> <li>• 出現網狀異常現象</li> <li>• 沒有不符合 UIP 型態的特徵 (見第三欄)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要分布於上肺或中肺</li> <li>• 主要分布於支氣管血管周圍</li> <li>• 出現大範圍之毛玻璃狀異常 (範圍 <math>&gt;</math> 網狀異常區)</li> <li>• 有大量微結節 (雙側，主要位於上肺葉)</li> <li>• 界線明確的囊腫 (多個、雙側、遠離蜂窩區域) <ul style="list-style-type: none"> <li>– 在某些狀況下，即使觀察到囊腫，亦有可能罹患 IPF</li> </ul> </li> <li>• 廣泛馬賽克狀衰減 (mosaic attenuation) / 氣體滯留 (雙側，涉及 3 個以上的肺葉)</li> <li>• 支氣管肺節 (segment) / 肺葉中有實質化現象</li> </ul>

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

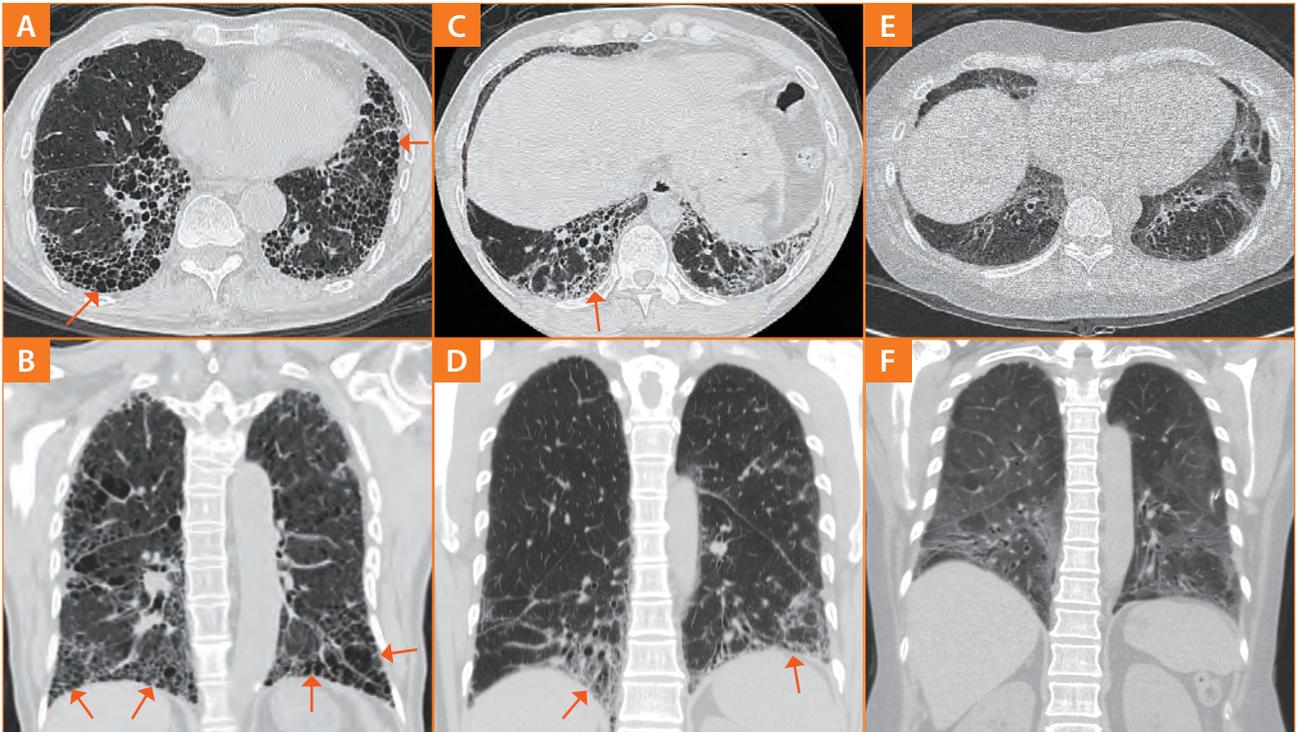


圖 1：顯現出 UIP 型態和可能為 UIP 的型態之 HRCT 影像。(A 和 B) UIP 型態，有大範圍的蜂窩現象：軸向和冠狀切面之 HRCT 影像顯示出主要分布在肺底部及週邊之網狀異常，且伴隨多層蜂窩現象 (箭頭處)。(C 和 D) UIP 型態，蜂窩現象較不嚴重：軸向和冠狀切面 CT 影像顯示出主要分布在肺底部及週邊之網狀異常，且伴隨肋膜下的蜂窩現象 (箭頭處)。(E 和 F) 不符合 UIP 的型態：軸向和冠狀切面影像顯示出主要分布在週邊及肺底部之較廣泛毛玻璃狀陰影，僅有少量網狀異常，且伴隨有拉扯性支氣管擴張，但無 CT 影像可見之蜂窩現象，此病例經胸腔鏡手術切片證實有顯微鏡下可觀察到的蜂窩變化。最終臨床多学科討論為可能 UIP。感謝張允中醫師及王鶴健醫師協助提供圖檔。

數項研究曾證實藉由 HRCT 診斷為 UIP 的陽性預測值為 90%-100%。這些研究有受到選樣偏誤 (selection bias) 影響，因為僅納入已透過切片檢查證實診斷的病患。不過，HRCT 上若呈現 UIP 型態，可以準確預測外科手術肺切片上也會有 UIP 型態。如果沒有蜂窩現象，但影像學檢查特徵在其他方面均滿足 UIP 的標準，則應視為可能為 UIP，並需藉由外科手術肺切片以做出最終診斷。即使 HRCT 並未顯現 UIP 型態，外科手術肺切片結果仍可能在組織病理學上呈現 UIP 型態。有關「不符合 UIP」及「肺纖維化及其他疾病同時出現」的 HRCT 圖，請參照附錄二、三。

## UIP 型態：組織病理學的特徵

組織病理學的專屬特徵 (hallmark) 兼主要診斷標準為：低倍率下呈現分布區域及時序異質性 (geographic and temporal heterogeneity) 外觀，且由以下兩種區域交替出現：有疤痕和蜂窩狀變化的纖維化區域及受損程度較輕或完全正常的肺實質區域 (表 9、圖 2)。這些組織病理學變化往往在肋膜下 (subpleural) 及中膈旁 (paraseptal) 實質區域最為嚴重。發炎反應多屬輕微，由淋巴球和漿細胞所組成塊狀間質浸潤，且伴隨第 2 型肺細胞和細支氣管上皮增生。纖維化區域主要是由緻密膠原蛋白組成，但也可以發現一些零散分布、凸起的表皮下病灶；這些病灶由增生的纖維母細胞和肌纖維母細胞所組成 (即所謂的纖維母細胞病灶 [fibroblast foci])。蜂窩狀變化區域則是由多個囊狀纖維化氣室 (cystic fibrotic airspaces) 所聚集組成，這些氣室經常以化生的細支氣管上皮作為內襯，且內部充滿黏液和發炎細胞。肺間質中的平滑肌化生現象 (smooth muscle metaplasia) 常見於發生纖維化和蜂窩狀變化的區域。

表 9：UIP 型態的組織病理學判定標準

UIP 型態 (四項特徵全數符合)	很可能為 UIP 的型態	可能為 UIP 的型態 (三項特徵全數符合)	不符合 UIP 的型態 (滿足下列六項特徵的任一項)
<ul style="list-style-type: none"> <li>證據顯示有明顯纖維化 / 結構扭曲的情形 ± 主要分布在肋膜下 / 中膈旁之蜂窩現象</li> <li>纖維化塊狀分布於肺實質內</li> <li>有纖維母細胞病灶</li> <li>沒有不支持 UIP 之診斷因而支持別種診斷的特徵 (見第四欄)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>證據顯示有明顯纖維化 / 結構扭曲的情形 ± 蜂窩現象</li> <li>以下兩者只缺少其一：塊狀分布或纖維母細胞病灶</li> <li>沒有不支持 UIP 之診斷因而支持別種診斷的特徵 (見第四欄)</li> <li>或</li> <li>僅有蜂窩狀變化 †</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>纖維化塊狀或瀰漫分布於肺實質內 (± 間質發炎)</li> <li>未滿足其他的 UIP 標準 (見 UIP 型態一欄)</li> <li>沒有不支持 UIP 之診斷因而支持別種診斷的特徵 (見第四欄)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>透明膜 (hyaline membrane)*</li> <li>器質化肺炎 (organizing pneumonia)*†</li> <li>肉芽腫 †</li> <li>遠離蜂窩現象的間質內有明顯的發炎細胞浸潤</li> <li>主要分布於呼吸道的變化</li> <li>有其他支持別種診斷的特徵</li> </ul>

HRCT = 高解析度電腦斷層掃描

\* 可能與 IPF 急性惡化有關。

† 單獨或偶爾出現肉芽腫及 / 或輕度的器質化肺炎型態，在肺切片檢體裡很少與其餘屬於 UIP 型態的部分共同存在。

‡ 此一情況通常代表末期纖維化肺病，因而導致僅採集到有蜂窩現象的肺節檢體，而 UIP 型態可能存在於其他區域。這種區域在 HRCT 上通常表現為明顯的蜂窩現象；在術前選定切片部位時若能利用 HRCT 避開這種區域，便可免於此種狀況。

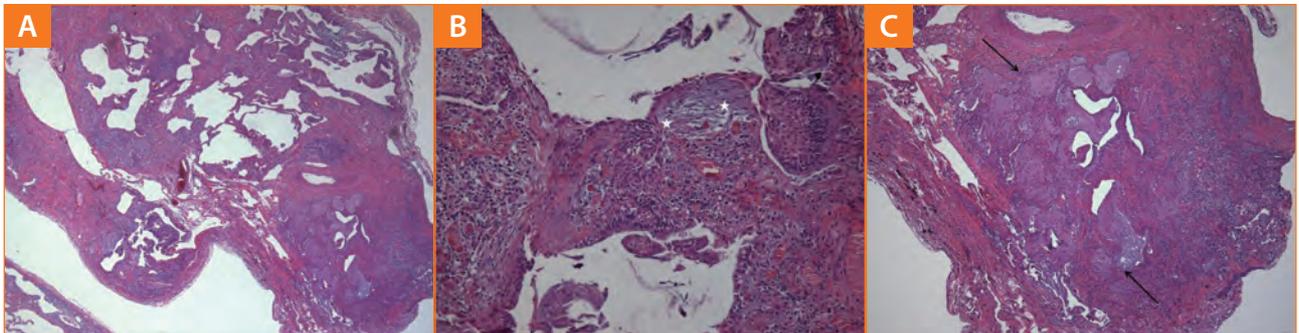


圖 2：外科手術肺檢體切片顯示 UIP 型態。(A) 時序與分布區域異質性 (temporal and geographic heterogeneity)。相對正常的肺組織與明顯具間質纖維化的肺組織交錯排列，如此不等程度的肺間質纖維化，形成在低倍顯微鏡視野下分布區域的異質性 (geographic heterogeneity)；此外，正在進行中的纖維化過程 (纖維母細胞病灶) 與已完成的纖維化過程形成的癥痕組織同時並存，造成顯微鏡下觀察到的時序上的異質性 (temporal heterogeneity)。(B) 纖維母細胞病灶 (fibroblastic foci)。梭狀的纖維母細胞延著細胞長軸平行排列於肺泡壁之下，形成特徵性的纖維母細胞病灶 (星號之間)，可見於正在進行中的纖維化過程 (active ongoing fibrosis)。(C) 蜂巢狀變化 (honeycombing)。由於間質纖維化形成的癥痕組織，造成肺組織結構上的改變，稱為蜂巢狀變化 (箭頭之間)。在蜂巢狀變化的肺組織可見不規則變大的肺泡中具有黏蛋白性滲出物，肺泡壁上皮細胞局部可有支氣管上皮異生。

病理學上若出現 UIP 型態，則需要鑑別診斷的疾病較少 (尤其是已遵循 UIP 的嚴格診斷標準時)。主要的鑑別診斷考量包括發生在其他臨床情境下的 UIP，例如結締組織疾病、慢性過敏性肺炎 (外因性過敏性肺炎) 以及塵肺症 (尤其是石棉沉著症)。

部分切片檢查結果可能出現不符合上述 UIP 型態標準的纖維化型態；這類切片檢查結果可稱為「無法分類之纖維化」。如果沒有可以診斷為其他病症 (例如過敏性肺炎、類肉瘤病 [sarcoidosis] 等) 的組織學特徵，則經過審慎的跨科別討論後，在適當的臨床和影像學表現下這類切片檢查結果有可能符合 IPF 的診斷 (表 9 和表 10)。

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

## 診斷

針對罹患 ILD 和疑似罹患 IPF 的成年患者，適用的診斷標準和流程已列於圖 3 和表 10。如欲做出精確的診斷，最重要的措施在於讓有 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，以仔細排除其他病因。在無法進行跨科別討論的情況下，建議將病患轉介給有經驗的 ILD 臨床專家進行諮詢。

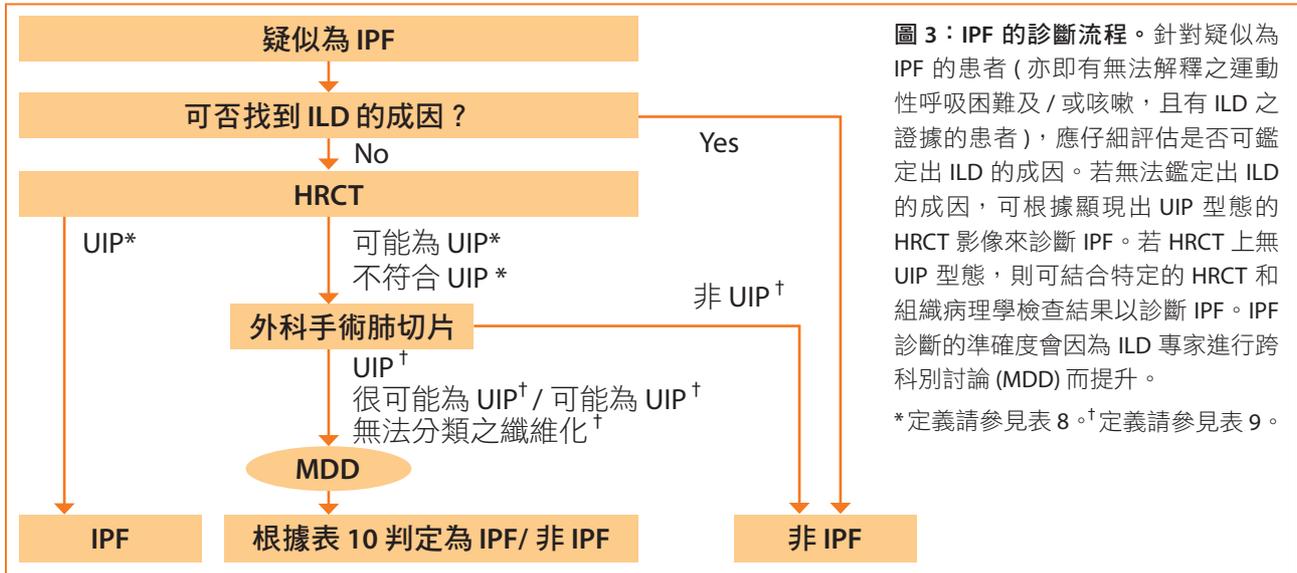


表 10：同時考量 HRCT 及外科手術肺切片的結果，藉以診斷 IPF (須進行跨科別討論)

HRCT 型態 *	外科手術肺切片型態 * (若有進行)	診斷為 IPF ? <sup>†</sup>
UIP	UIP 很可能為 UIP 可能為 UIP 無法分類之纖維化 <sup>‡</sup>	是
	非 UIP	否
可能為 UIP	UIP 很可能為 UIP	是
	可能為 UIP 無法分類之纖維化	很可能 <sup>§</sup>
	非 UIP	否
不符合 UIP	UIP	可能 <sup>§</sup>
	很可能為 UIP 可能為 UIP 無法分類之纖維化	否
	非 UIP	否

HRCT = 高解析度電腦斷層掃描；IPF = 特發性肺纖維化

粗體字代表此 HRCT 和外科手術肺切片型態組合符合 IPF 診斷 (即最右欄的「是」)。舉例來說，若 HRCT 型態為 UIP，同時外科手術肺切片型態很可能為 UIP 或可能為 UIP 或無法分類之纖維化，即相當於 IPF 之診斷；若 HRCT 型態為 UIP 但外科手術肺切片型態為非 UIP，則不構成 IPF 之診斷。

\* 如表 8 和表 9 所述之型態。

<sup>‡</sup> 無法分類之纖維化：部分切片檢查結果可能顯現出不符合上述 UIP 及其他特發性間質性肺炎型態標準的纖維化型態 (見內文)。這類檢查結果便可稱為「無法分類之纖維化」。

<sup>†</sup> IPF 診斷的準確度可藉由跨科別討論 (MDD) 而提升。這在影像學和組織病理學型態不一致 (例如 HRCT 上為不符合 UIP，但組織病理學上為 UIP) 的案例中特別重要。有資料顯示，相較於在社區環境中由臨床醫師和專科醫師間進行的 MDD，ILD 專家間進行的 MDD 可提升診斷的準確度；因此鼓勵及早將病患轉介給 ILD 專家。

<sup>§</sup> 跨科別討論的內容應包含選擇偏誤的可能性，且應重新評估 HRCT 技術的合適性。**注意：**在 HRCT 型態為「不符合 UIP」而外科手術肺切片型態為「UIP」的案例中，仍有確診為 IPF 的可能性，因此有必要由多位 ILD 專家透過 MDD 加以釐清。

本文所提出的 IPF 診斷標準，相較於先前 ATS/ERS 聲明中的診斷標準已有大幅度的修改。由於已有等級 I 的證據證實 HRCT 在辨識組織病理學 UIP 型態時具有特異性，因此外科手術肺切片已經不具有必要性。在適當的臨床情境下 (如先前臨床表現章節所述；包括完整的病史、職業 / 環境暴露史及家族史、身體檢查、生理檢測，以及實驗室評估)，HRCT 上若有 UIP 型態即足以診斷 IPF。因此，本文已刪除臨床上 (即非病理學上) 診斷 IPF 時的主要和次要標準。

### 診斷標準

診斷 IPF 時須滿足下列條件：

1. 已排除 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，以及藥物毒性)。
2. 未接受外科手術肺切片的患者，於 HRCT 上出現 UIP 型態 (參見表 8)。
3. 接受外科手術肺切片的患者，其 HRCT 影像和切片結果符合特定的型態組合 (參見表 8、表 9 和表 10)。

因此，IPF 診斷的準確度可以透過臨床、影像學和組織病理學證據的相互印證而提升，同時可藉由在 ILD 領域上有經驗的臨床專家進行跨科別討論而做出準確的診斷；這在影像學和組織病理學型態出現歧異 (例如 HRCT 結果與 UIP 不符，但組織病理學上卻顯示為 UIP) 的案例中特別重要。HRCT 或病理學上出現的 UIP 型態，對於診斷 IPF 的特異性並非 100%。在過去報告中曾出現從不同肺節取得之外科手術肺切片檢體在組織學型態上不一致的案例。在同時具有 UIP 型態和纖維化 NSIP 型態 (不一致型 UIP [discordant UIP]) 的案例中，其病程似乎與所有肺葉皆為 UIP 型態 (一致型 UIP) 的案例相近。此現象的存在，支持了在疑似患有 IPF 的病患中，從多個肺葉採集外科手術肺切片檢體的做法。

數項研究曾針對影像輔助胸腔鏡手術 (VATS) 和開胸手術進行比較。無論是透過 VATS 或開胸手術，外科手術肺切片的診斷率均相近。雖然 VATS 的併發症和住院天數可能低於開胸手術，但進行何種術式仍應取決於個別病患特性和手術醫師的技術。在患有重度肺生理障礙或許多共病症的患者中，外科手術肺切片的風險可能超過明確診斷出 IPF 所帶來的益處。決定是否進行外科手術肺切片時，務必先考量個別病患的臨床處境，再作最終決定。

### 排除其他已知病因

排除其他已知的 ILD 成因不但牽涉層面甚廣，且本質上相當主觀，不過這裡仍提出數項具體要點。著重於共病症、用藥狀況、環境暴露和家族史等因子的詳細病史詢問及身體檢查是不可或缺的項目，且醫師應當遵循標準化的診斷流程。雖然沒有已確立效度的工具可供使用，但還是有些範本可供參考，如美國胸腔醫師學會所提供的範本 (<http://www.chestnet.org/memberResources/downloads/networks/IDLQuestionnaire.pdf>)。徹底評估患者是否患有慢性過敏性肺炎特別重要，因為這類患者

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

可能會有類似 IPF 的表現。在部分病患中，導致疾病形成的抗原可能在全面性探查後仍無法找出。在此情況下，支氣管肺泡灌洗 (bronchoalveolar lavage, BAL) 若顯示有淋巴球增多症且增加數量  $\geq 40\%$ ，即代表可能潛藏著過敏性肺炎，有必要進一步針對環境暴露的情況進行調查，也可能需要進行外科手術肺切片。患者若滿足已確立之結締組織疾病診斷條件，即代表並非罹患 IPF。年輕病患 (尤其是女性) 即使在發病時並無結締組織疾病的臨床或血清學特徵，往後仍可能會表現出相關的臨床特徵。因此在診斷較年輕 (未滿 50 歲) 的患者時，應高度懷疑罹患結締組織疾病的可能性。

## ■ 問題：在 IPF 疑似案例的診斷性評估中，是否應進行 BAL 細胞分析？

BAL 細胞分析在特定類型ILD的診斷中可能很有用處。評估疑似患有IPF的病患時，BAL最重要的用途在於排除慢性過敏性肺炎；若有明顯的淋巴球增多症 ( $> 40\%$ )，應暗示著即為該項診斷。近期的回溯性研究資料顯示，在HRCT上有UIP型態的病患中，有8%病患的BAL檢查結果顯示有其他診斷的可能性。目前並不清楚對於已接受暴露病史詢問和臨床評估之患者，進行BAL分析是否可顯著提升診斷特異性。

**建議：**在多數患者中進行IPF診斷性評估時，不應進行BAL細胞分析，但可能適用於少數患者 (有條件地不建議使用，證據等級 III)。

**綜合評價：**針對IPF患者進行BAL時的額外風險和成本，本建議賦予高度參考價值，而針對可能提升診斷特異性的效果，則賦予低度參考價值。本建議僅適用於BAL細胞分類計數 (「細胞分析」)，並不涉及BAL在評估感染、癌症等狀況上的應用。就目前而言，應由負責治療的醫師根據可行性及其機構/當地實驗室的經驗決定後，才考慮於評估IPF患者時進行BAL細胞分析。(票數：4票支持進行BAL，18票反對進行BAL，1票棄權，8票缺席。)

## ■ 問題：在評估IPF疑似案例中，是否應進行經支氣管肺切片 (transbronchial lung biopsy)?

經支氣管肺切片在評估特定病症 (例如類肉瘤病等肉芽腫疾患) 時很有幫助。HRCT上若有UIP型態，即代表不太可能是此類病症。在需要進行組織病理學檢查的案例中，「以經支氣管切片確認為UIP型態」的特異性和陽性預測值仍缺乏嚴謹的相關研究。雖然經支氣管切片檢體可能顯現出UIP的所有組織學特徵，但此方法在診斷UIP型態時的敏感性和特異性仍不明；同時也不清楚應採集多少份經支氣管切片檢體，以及應於何處採集。

**建議：**在多數患者中進行IPF評估時，不應進行經支氣管切片，但可能適用於少數患者 (有條件地不建議使用，證據等級 III)。

**綜合評價：**針對後續即將接受外科手術肺切片的IPF患者進行經支氣管肺切片所額外帶來的併發症，本建議賦予高度參考價值，而針對可能帶來的診斷特異性，則賦予低度參考價值。(票數：0票支持進行經支氣管切片，23票反對進行經支氣管切片，0票棄權，8票缺席。)

### ■ 問題：在 IPF 疑似案例的評估中，是否應進行結締組織疾病相關血清學檢測？

針對血清學篩檢用於疑似患有 IPF 之患者中的地位，目前並無可靠的相關資料。結締組織疾病可能會以 UIP 型態作為表現，且 ILD 可能成為這類病症的唯一臨床表現，或是在特定結締組織疾病的明顯病徵出現前發生。

**建議：**在多數患者中進行 IPF 評估時，應進行結締組織疾病的血清學檢測，但可能不適用於少數患者（有條件地建議使用，證據等級 IV）。

**綜合評價：**本建議對結締組織疾病與 IPF 的區分賦予高度參考價值，而針對花費則賦予低度參考價值。即使在沒有結締組織疾病相關徵象或症狀的條件下仍應進行血清學評估，且項目應包含類風濕因子、抗環瓜氨酸肽抗體 (anti-cyclic citrullinated peptide)，以及抗核抗體的力價和型態。其他如抗合成酶 (antisyntetase) 抗體（例如 Jo-1）、肌酸激酶 (creatine kinase) 和醇醛縮合酶 (aldolase)、修格連氏症候群抗體 (SS-A、SS-B) 及硬皮症抗體 (scl-70、PM-1) 等血清學檢測的常規使用則不具有明確的益處，但在部分案例中可能有幫助。IPF 患者可能有輕度陽性的抗核抗體力價及 / 或類風濕因子濃度，卻無任何其他結締組織疾病的臨床特徵。針對這類病患，應仔細篩檢是否有結締組織疾病的徵象和症狀（例如關節炎、雷諾氏現象 [Raynaud's phenomenon]、皮膚變化、食道蠕動異常）。如果沒有其他血清學或臨床證據可支持結締組織疾病的診斷，即適合做出 IPF 的診斷。於追蹤期間再次進行的血清學和臨床評估亦可能會證實為結締組織疾病；在此情況下應修改病人之診斷。（票數：23 票支持進行血清學檢測，0 票反對進行血清學檢測，0 票棄權，8 票缺席。）

### ■ 問題：在 IPF 疑似案例的評估中，是否應進行跨科別討論？

IPF 的診斷依定義即應有跨科別的合作，須仰賴有經驗之臨床醫師、放射科醫師和病理科醫師的專業知識。研究顯示，在 IPF 診斷所牽涉的各科別（胸腔科、放射科、病理科）之間若進行妥善溝通，能夠提升有經驗之臨床專家間的觀察者間一致性 (inter-observer agreement)，有助於獲得最終診斷結果。

**建議：**在 IPF 的評估中應進行跨科別討論（強烈建議使用，證據等級 III）。

**綜合評價：**本建議對於 IPF 的準確診斷賦予高度參考價值，而對於跨科別專家討論的可近性 (access) 和可得性 (availability) 賦予低度參考價值。對於許多執業醫師而言，在負責治療之胸腔科醫師、放射科醫師和病理科醫師之間所進行的正式跨科別討論 (multidisciplinary discussion, MDD) 難以執行；然而仍應盡量促進各專科在評估案例期間進行口頭溝通。過去資料顯示，相較於在社區環境中專科醫師間所進行的 MDD，ILD 專家間進行的 MDD 可提升診斷的準確度；因此鼓勵應及早將病患轉介給 ILD 專家。（票數：23 票支持進行跨科別討論，0 票反對進行跨科別討論，0 票棄權，8 票缺席。）

## IPF 自然病程

過往文獻曾如此描述 IPF 的自然病程：主觀上和客觀上的肺功能會持續衰退，最終因呼吸衰竭或併發症而死亡。現有的縱貫性研究無法對 IPF 患者的存活時間中位數進行明確的評估；數項回溯性縱貫性研究顯示從確診時間算起，存活時間中位數為 2 到 3 年。不過，近期針對肺功能尚佳之患者所進行的臨床試驗結果顯示，此數據可能受到低估。

目前看來 IPF 患者有數種可能的自然病程 (圖 4)。對於個別病患而言，在確診當時並無法預測後續的自然病程。多數患者病情會有緩慢、逐漸進展的現象並持續多年。有些患者病情會保持穩定，但也有些患者的病情可能會急轉直下。有些患者可能經歷急性呼吸症狀惡化的事件。目前並不清楚這些不同的自然病程是否代表不同的 IPF 表現型，或是自然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。

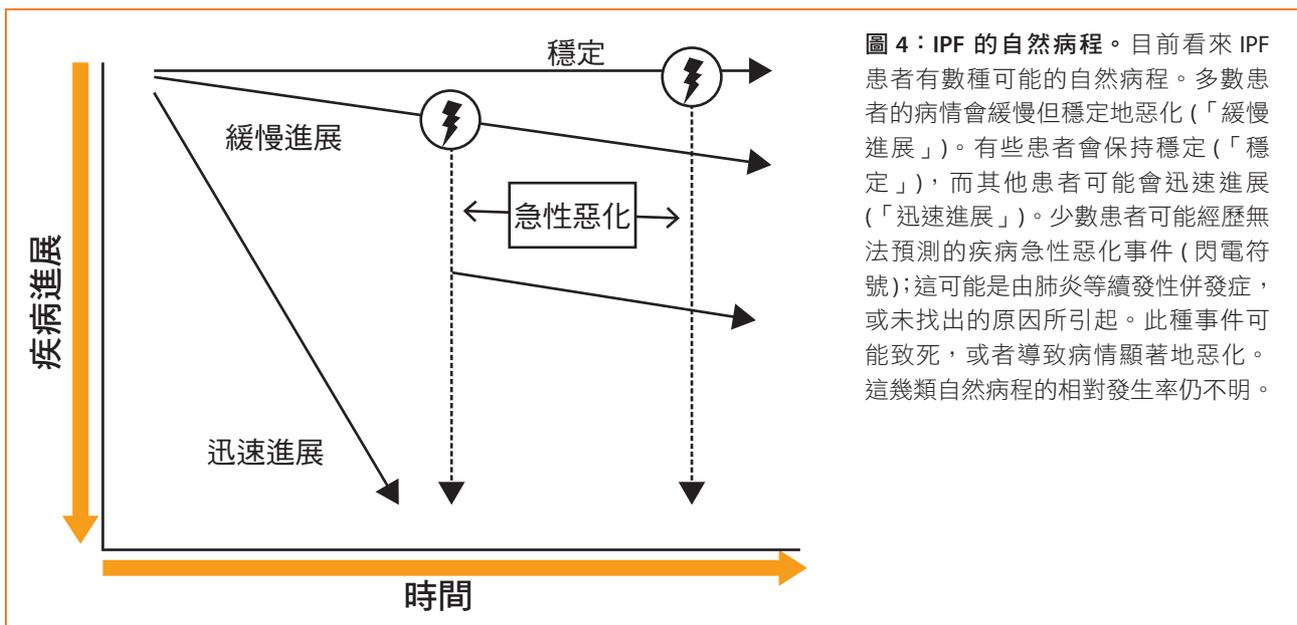


圖 4：IPF 的自然病程。目前看來 IPF 患者有數種可能的自然病程。多數患者的病情會緩慢但穩定地惡化（「緩慢進展」）。有些患者會保持穩定（「穩定」），而其他患者可能會迅速進展（「迅速進展」）。少數患者可能經歷無法預測的疾病急性惡化事件（閃電符號）；這可能是由肺炎等續發性併發症，或未找出的原因所引起。此種事件可能致死，或者導致病情顯著地惡化。這幾類自然病程的相對發生率仍不明。

### IPF 急性惡化

近期觀察結果顯示，每年都會有少數 IPF 患者（約 5-10%）發生急性呼吸功能惡化。這些事件可能續發於一些常見病症，例如肺炎、肺栓塞、氣胸或心臟衰竭。當急性呼吸功能衰退無法找出病因時，便稱之為 IPF 急性惡化 (acute exacerbation)。目前並不清楚 IPF 急性惡化是否單純是某種未獲診斷、促使 IPF 患者病情急性惡化之呼吸併發症（例如肺栓塞、感染）的表現，或者代表 IPF 病生理機轉中固有的加速現象。近期針對 IPF 急性惡化患者進行基因表現檢測所得到的資料，並未顯示其具有感染性成因。

過去，IPF 急性惡化的診斷標準曾包含：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。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 / 或痰液增加都是曾觀察到的症狀。雖然 IPF 並無已知的危險因子，但過去曾通報出胸腔手術後及 BAL 後發生急性呼吸失代償的案例。目前並不清楚這類事件是否確實代表急性惡化，亦或為術式的併發症。

IPF 急性惡化在組織學上會表現為急性或器質化 (organizing) 瀰漫性肺泡傷害 (diffuse alveolar damage, DAD)，偶爾亦會有以下表現：在距離纖維化程度最高區域較遠處、且保存相對完好的肺臟組織中，出現器質化肺炎的組織學型態。零星報告曾指出，部分患者可能因選樣 (sampling) 問題導致檢體中只出現非複雜性的 UIP，或是無 UIP 的組織學證據且處於器質化階段之 DAD (organizing phase of DAD)。

### 存活統計

肺纖維化引起的死亡案例，會隨著年齡增長而增加。此外，證據顯示過去 20 年來肺纖維化造成的死亡率有上升趨勢。近期一項針對美國死亡證明書資料進行的分析發現，肺纖維化造成的死亡率從 1992 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。可歸因於 IPF 的死亡負荷 (mortality burden) 比起部分癌症還要高。近期證據發現美國境內 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。

## 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。委員會認為鑑定出 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，部分在臨床實務上常觀察到的疾病特徵會伴隨較高的死亡率 (參見下文及表 11)。由於 IPF 的自然病程具變異性，目前並不清楚是否存在一或多項此類特徵，可用以鑑定出「晚期」或「末期」IPF 的病患次族群。

表 11：與 IPF 患者死亡風險增加有關的部分疾病特徵

### 基準期因子 \*

呼吸困難程度 †

DL<sub>CO</sub> < 預測值的 40%

6MWT 期間血氧飽和度降至 ≤ 88%

HRCT 顯示有蜂窩現象 †

肺動脈高壓

### 縱向變化因子 (longitudinal factors)

呼吸困難程度增加 †

用力呼氣肺活量 (Forced Vital Capacity, FVC) 絕對值下降 ≥ 10%

DL<sub>CO</sub> 絕對值下降 ≥ 15%

HRCT 顯示纖維化狀況惡化 †

6MWT = 六分鐘行走測試；DL<sub>CO</sub> = 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。

† 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)、基準期呼吸困難指標 (baseline dyspnea index)、生活品質 (QoL) 評量工具及呼吸問卷、Borg 氏量表、加州大學聖地牙哥分校呼吸急促問卷 (University of California San Diego shortness of breath questionnaire)，以及臨床—影像學—生理學呼吸困難分數 (clinical-radiographical-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。

## 生理學

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。基準期一氧化碳肺擴散量 ( $DL_{CO}$ ，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,  $P(A-a)_{O_2}$ ) 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 的衰退，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 衰退 5-10% 可用以預測死亡情形。研究亦曾指出  $DL_{CO}$  衰退與較差的存活情形具有相關性，然此結果之一致性較低。研究顯示  $P(A-a)_{O_2}$  在 12 個月後變化超過 15 mmHg，可用以預測存活情形。TLC 和  $P(A-a)_{O_2}$  的 6 個月變化也可以預測存活情形。

## HRCT 的特徵

纖維化和蜂窩現象等 HRCT 的特徵與 FVC 和  $DL_{CO}$  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 ( $FEV_1$ )、FVC 和  $DL_{CO}$  等數值預測 HRCT 所顯示的疾病程度。相較於  $FEV_1$ 、FVC、 $DL_{CO}$ 、TLC、 $Pa_{O_2}$  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

當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

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

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 DL<sub>CO</sub> 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。

## 肺動脈高壓

證實肺動脈高壓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。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 )，死亡風險也較高。在另一項納入 70 名 IPF 患者的系列研究中，接收者操作特性 (receiver operator characteristic, ROC) 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)。

## 肺氣腫

近期的回溯性資料顯示，同時患有肺氣腫的 IPF 患者，其預後比未罹患肺氣腫者來得差。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，同時罹患 IPF 和肺氣腫者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。倘若這些差異獲得控制，則肺氣腫的存在並非存活情形的顯著預測因子。因此，目前並不清楚 IPF 和肺氣腫的合併存在是否代表一種具有專屬預後的獨特臨床表現型 ( 同時罹患肺纖維化和肺氣腫 )；亦或在這類案例中，肺氣腫單純只是一項共病症。

## 血清和 BAL 生物標記

關於血清和 BAL 生物標記對於 IPF 的預測價值，目前已有少量的回溯性資料；不過這些生物標記大多無法應用於常規臨床實務上。Krebs von den Lungen-6 (KL-6) 是一種高分子量醣蛋白，在分類上屬於人類 MUC1 黏液素，係由再生中的第 II 型肺細胞 (regenerating type II pneumocytes) 所製造。研究顯示 IPF 患者的 KL-6 血清濃度較高，且其濃度可能與後續較高的死亡風險相關。表面張力蛋白 A 和 D 的血清濃度在 IPF 患者身上也較高，而且可預測存活情形。近期資料顯示血清 CCL18 含量、其他趨化素 (chemokines) 和血清腦利鈉勝肽 (brain natriuretic peptide) 濃度皆與死亡率有關。血漿和 BAL 基質金屬蛋白酶 (MMP) 濃度的研究則顯示，MMP1 和 MMP7 濃度在 IPF 患者中會上升，而 MMP7 濃度可能與疾病嚴重度具有相關性。SP-A 在 BAL 中的濃度似乎可預測存活時間。BAL 細胞分析對於 IPF 的預測價值不明。初步證據支持在血液中若有纖維細胞 ( 間葉前驅細胞 [mesenchymal progenitor cells] )，則短期存活情形較差。

## 治療

### 藥物治療

以下詳述之建議，係以前述之實證研究法為依據；如果有額外及 / 或新的資料在有同儕審查制度的刊物中發表，這些建議皆可能隨之變動。所有治療相關表決都會列出贊成、反對、棄權和缺席的票數。大部分的棄權行為，都是因為小組成員對自認可能產生利益衝突之問題放棄投票所致。

建議等級反映出委員會確信該療法的有利效果勝過不利效果的程度。建議等級對於病患、臨床醫師和政策制定人員有重要的意義 (表 3)。

#### ■ 問題：IPF 患者是否應接受 nintedanib 的治療？【證據等級資料見附表 1】

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相關，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； $P = 0.06$ )。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>10</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時間的效果，其中一項試驗的延緩效果達到統計意義<sup>11</sup>。基於上述臨床試驗結果，目前 nintedanib 已獲美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 及歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency) 核准，用於治療 IPF 患者。一項統合性研究整合了多項臨床試驗的結果，亦證實 nintedanib 於改善肺功能及急性惡化之療效；此研究中的間接比較分析結果更顯示 nintedanib 對於 FVC 下降速率的減緩效果顯著優於吡啶酮類藥物 pirfenidone (OR：0.67；95% CI：0.51-0.88)。此篇研究亦顯示服用 nintedanib 的患者，其死亡率在數值上有下降的趨勢 (OR：0.70；95% CI：0.45-1.09 compared with placebo)<sup>12</sup>。

上述的 IPF 相關試驗多以 FVC 作為治療指標，近年美國 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 具有減緩 FVC 下降及降低死亡率的療效。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>13</sup>。2015 年美國胸腔協會所公布的新版 IPF 治療診治指引中，已納入 nintedanib 作為 IPF 的建議治療用藥之一。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，但多屬輕至中度，也可能導致患者的肝指數上升 (約 5%)；非常少見 (低於 2%) 的不良事件包含心肌梗塞<sup>11</sup>。

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

**建議：**臨床醫師應使用 nintedanib 治療 IPF 患者 (有條件地建議使用，證據等級 II)。

**綜合評價：**此項建議對於患者重要臨床結果的潛在效益 (如死亡率和由 FVC 下降率所評估的疾病進展) 賦予高度參考價值；對於可能發生的顯著不良反應和治療花費則賦予低度參考價值。相較於其他選擇性更高的酪胺酸激酶抑制劑，nintedanib 對於 IPF 患者的重要臨床結果具有效益；雖然尚未觀察到其對整體死亡率具顯著影響。然而，目前的治療相關花費可能影響 nintedanib 的使用和治療可行性。上述考量有其重要性，經委員會討論後已納入建議內容，在治療決策時須納入考量。Nintedanib 的不良反應並不少見 (主要是腹瀉)，決定治療時必須充分告知患者副作用的相關資訊。如同先前的觀察，nintedanib 引發的嚴重不良反應發生率並未增加，且僅有少數患者因治療引發的不良反應而停藥。值得注意的是，有一位委員認為建議使用等級應為強烈建議，其他委員則認為其等級應為有條件的建議。如同其他治療，目前的證據皆針對輕至中度肺功能不全 (以肺功能測試 [PFTs] 判定) 的 IPF 患者；而對於肺功能較差或患有其他共病症的患者，其治療效益是否有所差異目前仍不清楚。臨床試驗納入對象包含了有些在 HRCT 影像上認定可能為 UIP 型態的病患 (定義為「很可能為 UIP 的型態 [probable UIP]」)，而非確認為 UIP 的案例。(也就是說，這些納入對象的 HRCT 影像與確認為 UIP 的型態不一致，且未經肺部病理切片確認為 UIP)。目前的證據尚無法針對療程長度給予建議，且在持續用藥下療效能延續多久目前尚不清楚。

**未來研究方向：**未來應針對較嚴重的 IPF 患者 (PFTs 結果比輕至中度更嚴重) 進行試驗；此外亦需獲得更多資訊，來決定療程長度。

## ■ 問題：IPF 患者是否應接受 pirfenidone 的治療？【證據等級資料見附表 2】

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- $\beta$ 1 的作用。先驅研究 (pilot study) 顯示此藥可帶來助益。後續曾進行一項比較 pirfenidone 和安慰劑的日本隨機對照試驗 (RCT)，但由於安慰劑組一項次要評估指標 (急性惡化) 的發生頻率顯著高於有效治療組 (active treatment arm)，因而提前終止。雖然數據集 (dataset) 因試驗提前中止而不完整，但仍顯示治療似乎對於六分鐘穩定態運動測試期間的血氧飽和度 (為主要評估指標) 可產生有利影響，且有效治療組之肺活量衰退量顯著低於安慰劑組。另一項比較 pirfenidone 和安慰劑的日本 RCT 則發現，pirfenidone 組的 52 週內肺活量衰退速率明顯較低 (-90 ml vs. -160 ml,  $P = 0.04$ )。無惡化存活時間 (惡化定義為死亡或肺活量衰退  $> 10\%$ ) 方面也有差異，係以 pirfenidone 組較佳 ( $P = 0.03$ )。不過此項試驗具有重大限制，例如有過高比率的納入病患其血氧飽和度下降的依據是來自於效力未經確立之運動檢查；此外，試驗的主要評估指標曾在解盲之前更動，可能因此影響到病患族群的篩選。但後續深入分析發現，對於某些族群患者 ( $\%VC \geq 70\%$  and  $Sp_{O_2} < 90\%$  at baseline)，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>14</sup>。此外亦發現治療的第三個月  $\%VC$  下降 5% 以上 ( $\geq 5\%$  decline in VC at month 3) 者，一年死亡率明顯較高<sup>15</sup>。近期美國 FDA 回顧了另外兩項國際性第三期 pirfenidone RCT 的結果，並藉此提出一份詳盡的報告。結果顯示 pirfenidone 在其中一項試驗 (CAPACITY study 004) 達到了「FVC 佔預測值比率相較於基準期的絕對變化量」此項主要評估指標，且效應值 (effect size) 為 4.4% (pirfenidone 優於安慰劑)；但在另一項試驗 (CAPACITY study 006) 則未達到。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。在治療

期間的所有原因死亡率方面，pirfenidone 之存活效益並未確立。不過由於上述兩項試驗 (CAPACITY study 004 and study 006) 進行整合式分析 (pooled-analysis) 後，發現接受 pirfenidone 治療，可有效降低疾病惡化 (疾病惡化定義為 FVC 絕對值下降 10% 以上、DL<sub>CO</sub> 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 ≥ 50% 預測值且 DL<sub>CO</sub> ≥ 35% 預測值) 須接受 pirfenidone 治療<sup>16,17</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 RCT<sup>18</sup> 於 2014 年發表。試驗結果發現接受 pirfenidone 治療，可有效降低疾病惡化 (疾病惡化定義為 FVC 絕對值下降 10% 以上，或六分鐘行走距離縮短 50 公尺以上)，並延長無惡化存活時間。雖然死亡率在 ASCEND 未有明顯改善，但在與 CAPACITY 進行整合式分析 (pooled-analysis) 後發現，接受 pirfenidone 治療可明顯降低死亡率 (所有原因死亡率 - pirfenidone vs. placebo: 3.5% vs. 6.7%，HR = 0.52，P = 0.01；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，P = 0.006)。

使用 pirfenidone 會伴隨顯著的胃腸道不良事件 (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 (weight loss)，以及皮疹。Pirfenidone 不可用於正在服用 fluvoxamine 的患者，肝腎功能嚴重異常者亦不可使用。同時服用 omeprazole 可能造成 pirfenidone 藥物動力學異常，應盡量避免。抽菸會增加 pirfenidone 代謝，應於治療前及治療期間禁菸。

**建議：**臨床醫師應使用 pirfenidone 治療 IPF 患者 (有條件地建議使用，證據等級 II)。

**綜合評價：**自 2011 年的指引版本推出至今，已有新的證據足以支持有條件地建議給予 pirfenidone 治療；只有一名委員認為建議使用等級應為強烈建議，其他無利益衝突的委員皆同意建議等級應為有條件的建議。此項建議對於患者重要臨床結果的潛在效益 (如死亡率和由測量 FVC 下降率所評估的疾病進展) 賦予高度參考價值；對於可能發生的顯著不良反應和治療花費則賦予低度參考價值。Pirfenidone 生活品質數據零星散布在各試驗中；治療引起的不良反應種類廣泛，即便有治療效益 (依 FVC 測量結果所評估)，部分患者仍可能不願意忍受特定的不良反應。治療決策應由醫師及病人共同進行，且應透過衛教讓患者充分了解所有可能發生的不良反應。此外，pirfenidone 目前的治療花費仍非常高昂，在進行治療決策時必須納入考量當中；特別是對於需自行負擔治療費用的病患。有鑑於不同 pirfenidone 試驗具不同的納入標準，試驗結果不一定可套用在肺功能嚴重不全 (以 PFTs 結果判定) 或患有其他明顯共病症的 IPF 患者。目前的證據尚無法針對療程長度給予建議，且在持續用藥下療效能延續多久目前尚不清楚。

**未來研究方向：**未來應針對療程長度進行研究，並探討 pirfenidone 對於 PFTs 檢查結果較差的 IPF 患者、同時具阻塞性呼吸道疾病 (FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.8) 或具肺氣腫共病症患者之療效。

#### ■ 問題：IPF 患者是否應接受皮質類固醇單一治療？

過去尚無針對皮質類固醇單一治療所進行的隨機對照試驗。回溯性非對照試驗曾指出此療法無存活效益，但也顯示少數接受皮質類固醇單一療法的患者，其肺功能可獲得改善；有對照組的研究

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

資料則未發現任何存活效益。長期皮質類固醇療法有極高的致病性。

**建議：**IPF 患者不應接受皮質類固醇單一治療 (強烈不建議使用，證據等級 IV)。

**綜合評價：**本建議針對讓病患免於治療相關的致病性賦予高度參考價值，而對於來自證據等級 IV 的潛在肺功能改善效果則賦予低度參考價值。(票數：0 票支持使用，21 票反對使用，2 票棄權，8 票缺席。)

## ■ 問題：IPF 患者是否應接受 colchicine 治療？【證據等級資料見附表 3】

體外 (*in vitro*) 研究曾顯示 colchicine 可抑制纖維母細胞增生及膠原蛋白合成，而且針對 IPF 患者的早期研究顯示此療法可能有益。數項前瞻性臨床試驗曾針對 colchicine 和多種療程進行比較，結果並未顯示臨床預後上有任何差異。這些試驗均未包含「無治療」組。一項針對 487 名 IPF 患者進行的回溯性研究曾比較受試者接受不同治療方式後的存活情形。相較於無治療組，colchicine 對存活時間並無影響。

**建議：**IPF 患者不應接受 colchicine 的治療 (強烈不建議使用，證據等級 IV)。

**綜合評價：**本建議對於來自證據等級 IV 的無治療效益賦予高度參考價值。(票數：0 票支持使用，21 票反對使用，2 票棄權，8 票缺席。)

## ■ 問題：IPF 患者是否應接受 cyclosporin A 的治療？

在所有英語文獻中，與 cyclosporin A 有關的資料相當有限。早期針對無對照組之小型 IPF 患者族群所獲得的報告顯示此療法可能有益。近期一項針對 10 名 IPF 患者進行的回溯性研究，則顯示 cyclosporine 療法並無明顯效益。兩項針對曾接受肺臟移植並接受含 cyclosporine 免疫抑制療法之 IPF 患者族群所進行的小型研究，發現有患者於原有肺臟內出現疾病惡化的情形。

**建議：**IPF 患者不應接受 cyclosporine A 的治療 (強烈不建議使用，證據等級 IV)。

**綜合評價：**本建議對於副作用的避免和成本賦予高度參考價值，對於來自證據等級 IV 的不一致結果則賦予低度參考價值。(票數：0 票支持使用，18 票反對使用，4 票棄權，9 票缺席。)

## ■ 問題：IPF 患者是否應接受皮質類固醇和免疫調節劑併用療法 (例如 azathioprine 或 cyclophosphamide)？【證據等級資料見附表 4】

針對一項小型個案系列研究所進行的回溯性研究，顯示 azathioprine 加上 prednisone 的治療可能有所助益。一項小型隨機試驗針對皮質類固醇單一療法和皮質類固醇 + azathioprine 併用療法進行比較，結果顯示併用療法具有存活效益較佳的趨勢。研究亦曾針對皮質類固醇 + cyclophosphamide 併用療法與皮質類固醇單一療法進行比較，結果顯示併用 cyclophosphamide 時有存活效益。但此項試驗所納入的部份患者並不符合較新的 IPF 診斷標準，導致結果可能受到干擾。目前已發表兩項 cyclophosphamide 的相關回溯性對照研究。第一項研究納入了 164 名患者，比較皮質類固醇 + cyclophosphamide 併用療法與無治療之間的差異，結果發現兩組在存活情形方面並無差異。第二項研究在 82 名患者中比較了皮質類固醇 + cyclophosphamide 併用療法與

皮質類固醇單一療法，結果發現併用療法具有存活效益。

**建議：**IPF 患者不應接受皮質類固醇和免疫調節劑的併用療法 (強烈不建議使用，證據等級 III)。

**綜合評價：**針對讓病患免於此療法引起的致病性，以及近期顯示將 acetylcysteine 加入此項療法中可延緩肺功能衰退的資料 (參見下文)，本建議賦予高度參考價值；而對於潛在的肺功能改善效果，則賦予低度參考價值。證據等級屬 III，而且此療法的損益評估價值具有不同程度的不確定性。(票數：0 票支持使用，21 票反對使用，2 票棄權，8 票缺席。) 委員會成員對於此項建議等級的看法並不一致；有超過半數投票表示強烈不建議使用。

### ■ 問題：IPF 患者是否應接受 prednisone、azathioprine 和 N-acetylcysteine 併用療法？ 【證據等級資料見附表 5】

過去認為免疫抑制是治療 IPF 的重要方法之一，因此類固醇合併 azathioprine 或 cyclophosphamide 也被認為較單用類固醇更有效。考慮到早期曾有一些研究指出 N-acetylcysteine 亦具有治療效果，臨床醫師及研究單位便針對以三種藥物合併治療 IPF 的療效進行審視。

在 2011 年的指引版本中納入了一項隨機對照試驗，針對併用 prednisone 和 azathioprine 的患者，比較加入高劑量 N-acetylcysteine 和安慰劑之治療效果。結果顯示 N-acetylcysteine 組的 12 個月內肺活量和 DL<sub>CO</sub> 降低幅度顯著較少；不過在死亡率、呼吸困難分數或生活品質上並未觀察到任何顯著差異。考量到上述試驗包含許多限制，特別是欠缺真正的安慰劑組，近期一項隨機對照試驗將患者隨機分配至合併療法組或安慰劑對照組。但由於接受合併療法的患者死亡率 (HR：9.26；95% CI：1.16–74.1；證據等級 IV) 及住院率 (P < 0.001) 明顯較對照組患者增加，故此多中心試驗被迫提前終止。FVC 改變量 (證據等級 II)、DL<sub>CO</sub> (證據等級 III)、生活品質指數 (證據等級 III) 等項目於兩組間皆無明顯差異。

**建議：**臨床醫師不應使用 prednisone、azathioprine 和 N-acetylcysteine 的合併療法治療 IPF 患者 (強烈不建議使用，證據等級 III)。

**綜合評價：**本建議主要係依據一項因可能造成傷害而提前終止的單一試驗結果。雖然提前終止可能引發藥物潛在療效未被觀察到的顧慮，但在納入半數受試者後，便已清楚觀察到多項患者重要臨床結果皆出現了負面影響。此建議對於合併療法可能產生的潛在嚴重不良反應賦予高度參考價值。委員會認為此建議僅適用於使用與試驗中同樣藥物劑量的 IPF 患者，而非其他類型的間質性肺病患者，或服用不同藥物劑量的病人。此外，應如何處置長期使用合併療法且耐受性良好的 IPF 患者目前仍未達成共識，因為缺乏停用此療法之相關試驗數據。在此情況下，委員會建議醫師必須與患者討論合併療法的潛在危險，並應考慮患者本身的價值觀和偏好。儘管判斷合併療法對病患是否具有臨床效益是一大挑戰，針對此群接受合併療法後似乎產生反應的病患，仍應審慎地重新檢視 IPF 診斷的正確性，或再次考慮患者是否因其他疾病而對合併療法有良好的治療反應。

### ■ 問題：IPF 患者是否應接受 acetylcysteine 單一療法？【證據等級資料見附表 6】

Acetylcysteine 單一療法的最新資料，乃源自先前皮質類固醇、azathioprine 和口服型 acetylcysteine 一節所討論的一項隨機對照試驗。在該試驗中，若將口服型 acetylcysteine 加入既有的皮質類固醇和 azathioprine 療法，肺功能衰退程度會顯著減少。先前一項針對 18 名接受口

## 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

服型 acetylcysteine 12 週治療的患者進行的無對照組研究，亦顯示包含肺活量、肺瀰散量及微血管 Pa<sub>o2</sub> 在內的肺功能指標均獲得改善。另一項先前的研究曾將 30 名患者隨機分配至噴霧型 (aerosolized) acetylcysteine 或安慰劑兩組治療 12 個月；結果證實電腦斷層掃描上毛玻璃病灶的範圍顯著獲得改善，且 KL-6 濃度亦有所下降。在生理測量值或行走距離上可能未發現任何差異。

**建議：**多數 IPF 患者不應接受 acetylcysteine 單一療法，但此療法在少數患者中可能為合理的選擇 (有條件地不建議使用，證據等級 III)。

**綜合評價：**本建議對於潛在的治療成本賦予高度參考價值，而對於來自證據等級 III 的研究資料 (包括欠缺真正的「無治療」組，以及僅有間接證據顯示治療可能有益) 則賦予低度參考價值。對於本建議有相當多的爭辯。所有委員會成員均同意還需要更多資料，才能徹底解決此一問題。委員會瞭解，在部分國家中一般民眾所能取得的 acetylcysteine 之製藥過程欠缺標準化，而且不同研究中的給藥途徑也有差異 (口服 vs. 噴霧劑型)，可能進而對作用機轉造成影響。(票數：5 票支持使用，15 票反對使用，3 票棄權，8 票缺席。) 此療法可能適用於即使期望效益甚小，仍願意接受潛在不良後果的患者。讓病患和醫師充分掌握相關資訊，將能協助他們所做出的決策與最佳證據一致，且符合病患自身價值觀和偏好。

### ■ 問題：IPF 患者是否應接受干擾素-γ1b 的治療？【證據等級資料見附表 7】

干擾素-γ1b (IFN-γ) 是一種具有抗纖維化和免疫調節活性的物質，在一項先驅研究顯示此藥之效益後，於兩項大型臨床試驗中接受評估。第一項臨床試驗針對 330 名 IPF 患者，評估受試者出現臨床惡化或死亡的時間；這些患者以 1:1 的比例接受隨機分配，分別接受 IFN-γ 200 mg 每週三次的皮下注射療法或安慰劑療法，且兩組皆允許以低劑量 prednisone 作為併用藥物。主要評估指標在兩組之間並無不同；事後分析則顯示在基準期時生理疾病較輕微的病患子族群中，接受 IFN-γ 後存活狀況有較佳的趨勢。其後一項開放性研究針對生理狀況較不嚴重的患者，結果亦顯示 IFN-γ 所帶來的益處可能優於 colchicine。近期一項決定性試驗 (definitive trial) 曾在超過 800 名生理學上有輕度疾病的患者中測試此一假設是否為真，結果發現整體死亡率並無差異 (IFN-γ 組為 14.5%，而安慰劑組為 12.7%)。

**建議：**IPF 患者不應接受 IFN-γ 治療 (強烈不建議使用，證據等級 I)。

**綜合評價：**本建議對於治療的潛在風險和費用賦予高度參考價值。(票數：0 票支持使用，17 票反對使用，6 票棄權，8 票缺席。)

### ■ 問題：IPF 患者是否應接受雙重內皮素受體拮抗劑 (ER-A & ER-B dual antagonist) — bosentan 或 macitentan 的治療？【證據等級資料見附表 8】

2011 年的指引版本曾引用一項評估雙重內皮素受體拮抗劑 (ERA) bosentan 療效的小型試驗，由於其結果缺乏效益，因此當時強烈不建議 IPF 患者接受 bosentan 治療。

2015 年的指引版本參考了兩項檢視 bosentan 與安慰劑療效差異之隨機對照試驗，以及一項比較 macitentan 及安慰劑療效的隨機對照試驗。BUILD-1 (Bosentan Use in Interstitial Lung Disease) 試驗隨機給予 158 名患者 bosentan 或安慰劑，共觀察 12 個月。儘管透過 PFTs 或臨床狀態惡化評估，

顯示 bosentan 對於死亡率和疾病進展的複合評估結果可能有所改善 (RR: 0.62; 95% CI: 0.37-1.05)，然而其對於死亡率並無顯著效益 (RR: 1.14; 95% CI: 0.24-5.54)。Bosentan 治療並未顯著提升不良反應或嚴重不良反應的發生率。後續追蹤研究 BUILD-3 更擴大規模，一共納入 616 位患者，藉以進一步評估 bosentan 的療效；且患者納入條件更為嚴格，須經病理切片確診為 UIP，且符合 IPF 病理診斷。但即使試驗設計經過上述調整，bosentan 對於死亡率 (RR: 1.25; 95% CI: 0.53-2.96) 及疾病進展 (RR: 0.86; 95% CI: 0.71-1.05) 仍未展現確切的療效。FVC、健康相關生活品質 (以 36 項簡短健康問卷評估)、呼吸困難分數、不良反應或嚴重不良反應等指標於兩組間皆無差異。

Macitentan (一種新興雙重 ERA) 的相關試驗則為一項第二期試驗，比較 178 名由肺部病理切片確診為 IPF 之患者接受 macitentan 或安慰劑的差異。如同 bosentan 的試驗結果，不論是死亡率 (RR: 0.74; 95% CI: 0.13-4.33)、死亡率或疾病進展 (RR: 1.02; 95% CI: 0.63-1.66)、及 FVC 變化 (平均變化: 0.00; 95% CI: -0.16-0.16) 等指標，macitentan 組皆與安慰劑組無顯著差異；治療引發之不良或嚴重不良反應的發生率也與安慰劑組無異。

有鑑於這兩種雙重 ERA 的作用機轉類似，且上述三項試驗的結果亦相同，因此進一步將此三項試驗結果進行整合分析。結果顯示，這兩種雙重 ERA 對於 IPF 患者的死亡率並不具影響 (RR: 1.13; 95% CI: 0.57-2.27; 證據等級 III); 死亡或疾病進展的複合評估結果看似有所改善，信賴區間上限剛好為 1 (RR: 0.85; 95% CI: 0.71-1.00; 證據等級 III)。各組之間的 FVC 改變量並無顯著差異 (證據等級 II)，不良反應和嚴重不良反應的發生率亦無差別 (證據等級 I)。

**建議：** IPF 患者不應接受 ER-A & ER-B 雙重內皮素受體拮抗劑 bosentan 或 macitentan 治療 (有條件地不建議使用，證據等級 III)。

**綜合評價：** 本建議對於患者重要臨床結果和高昂的治療花費賦予高度參考價值，而對於降低死亡率或疾病進展風險的可能性則賦予低度參考價值。基於不同試驗間複合評估的結果 (死亡率或疾病進展) 缺乏一致性，且無法準確評估此影響，委員會不建議給予 IPF 患者此項治療。此外，在療效不明的情況下，ERA 較高的治療花費也是考量之一。本建議僅引用 bosentan 和 macitentan 的相關研究，並未考量其他可能對 IPF 患者有益的雙重 ERA。委員會認為雙重 ERA 可能對具 IPF 引起之續發性肺動脈高壓 (PH) 的患者較有益 (相較於無續發性 PH 患者); 然而目前尚未有足夠證據可給予此子族群特定的處置建議。近期另有一項並未納入委員會考量的研究，顯示對於經右心導管確診為 PH 的 IPF 患者，bosentan 治療對於肺部血流動力學並無幫助。

**未來研究方向：** 雙重 ERA 對於具 PH 之 IPF 患者的療效 (包含患者重要臨床結果，如死亡率及生活品質的評估) 尚待未來研究證實。

#### ■ 問題：IPF 患者是否應接受 etanercept 的治療？【證據等級資料見附表 9】

Etanercept 是一種重組型可溶性人類腫瘤壞死因子 (TNF) 受體，在體外環境下可與 TNF 結合並中和其活性。研究曾指出 TNF 參與肺纖維化的致病機轉。近期一項以 etanercept 治療 IPF 患者的隨機對照試驗發現，其主要評估指標—48 週內 FVC 的變化並未出現差異 (雖然該試驗並無充分之檢定力)。在 DL<sub>CO</sub>、6MWT 參數或以病患為中心的預後指標上，則觀察到其趨勢都未達顯著。

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

**建議：** IPF 患者不應接受 etanercept 的治療 (強烈不建議使用，證據等級 II)。

**綜合評價：** 本建議對於治療的潛在風險和費用賦予高度參考價值，而對於潛在的次要預後指標改善效果則賦予低度參考價值。委員會意識到由於此項試驗的檢定力不足，因此無法做出關於療效的最終結論。(票數：0 票支持使用，18 票反對使用，4 票棄權，9 票缺席。)

## ■ 問題：IPF 患者是否應接受抗凝血劑的治療？【證據等級資料見附表 10】

研究發現促凝血狀態 (procoagulant state) 可能透過細胞表面受體所調控的途徑，參與纖維化的發生過程；或許可解釋血栓和肺纖維化機制之間的生物相關性。然而，全身性抗凝血劑是否能預防 IPF 患者發生此現象目前仍不清楚。

2011 年的指引版本曾引用一項日本的開放性隨機試驗，針對 56 名 IPF 患者，比較 prednisolone 併用口服 warfarin 以及 prednisolone 單一療法的療效差異；結果顯示併用 warfarin 可導致此研究的次要結果 (急性惡化相關死亡率) 下降。然而，此試驗設計上具有明顯的限制，包含欠缺關於隨機分配或盲性設計的敘述、患者退出後的處置、未將肺栓塞納為一項可能導致惡化的排除因子等；此外，此試驗亦缺少與安慰劑對照組的比較。基於上述因素，此試驗具有偏誤的風險極高，故 2015 年的指引版本未將其納入整合分析。

2011 年的指引版本出版後，一項隨機對照試驗針對 145 名 IPF 患者，比較口服 warfarin (目標 INR 2.0-3.0) 與安慰劑對於 IPF 的治療效果。此試驗由於 warfarin 缺乏療效且觀察到潛在傷害而提前終止 (平均追蹤時間 28 週)，期中分析顯示死亡率顯著上升 (RR：4.73；95% CI：1.42-15.77；證據等級 III)；惟死亡個案僅屬少數，且與出血併發症無關。兩組間於研究期間的 FVC 變化或 FVC 下降超過 10% 的病人比率無顯著差異 (證據等級皆為 II)；然而，接受 warfarin 治療的患者有較常發生嚴重不良反應的趨勢 (RR：1.77；95% CI：0.94-3.33；證據等級 III)。

**建議：** 無其他已知 warfarin 適應症的 IPF 患者不應接受 warfarin 治療 (強烈不建議使用，證據等級 III)。

**綜合評價：** 本建議對於治療的潛在風險 (如死亡) 賦予高度參考價值。有鑑於死亡率的風險增加，委員會認為應強烈不建議給予 IPF 患者口服 warfarin 治療。此建議僅限於口服 warfarin (目標 INR 2.0-3.0)，並不包含具其他適應症的他種抗凝血劑。患者若具有其他及 / 或已知的抗凝血劑適應症，如靜脈血栓栓塞疾病或心房顫動，應遵循相關疾病的治療指引給予治療。由於口服 warfarin 整體上無益處，故此建議並未考量到藥物費用。

**未來研究方向：** 對於以口服 warfarin 治療 IPF 患者的新臨床試驗，委員認為其幫助極小，因此在發展和資金募集上將有困難。

## ■ 問題：IPF 患者是否應接受 sildenafil (磷酸二酯酶 5 抑制劑) 治療？【證據等級資料見附表 11】

Sildenafil 為一口服磷酸二酯酶 5 (phosphodiesterase-5) 的抑制劑，已有兩項隨機對照試驗評估其對 IPF 患者的療效。此藥物曾於 2011 年的指引版本中提及，但由於其中一項試驗係於指引委員會議後才發表，因此當時並未給予正式建議。

STEP-IPF 為一項針對 180 名晚期 IPF 患者 ( $DL_{CO} < \text{預測值的 } 35\%$ ) 的第三期隨機試驗，前 12 週給予患者 sildenafil (每日三次 20 mg) 或安慰劑治療，後 12 週則採開放性設計，對所有患者皆投以有效藥物治療。試驗的主要評估指標為治療 12 週時，六分鐘行走距離增加 20% 以上的病人比率；結果顯示 sildenafil 無法提供顯著效益 (10.1% vs. 6.6%； $P = 0.39$ )。次要評估指標如呼吸急促、生活品質、 $DL_{CO}$  及動脈血氧飽和度等皆於 sildenafil 治療第 12 週時出現小幅改善，而嚴重不良反應的發生率在兩組間沒有差異。一項預設 (predefined) 的子族群分析納入 119 名接受過心電圖檢查的患者，藉以檢視 sildenafil 對於右心室肥大或具右心室收縮功能不全 (RVSD) 之 IPF 患者的影響是否不同。試驗結果顯示對於經心電圖觀察具 RVSD 的患者，sildenafil 可顯著增加六分鐘行走距離 (平均距離 99.3 公尺；95% CI：22.3-176.2 公尺)；而對於不具右心室功能不全的 IPF 患者，其他次要評估指標也有相似的結果。

另一項較小型的試驗則隨機給予 29 名輕、中度患者 (平均  $DL_{CO}$  為預測值的 42%) 為期六個月的 sildenafil (20 mg 每日三次) 或安慰劑；試驗排除已知有肺動脈高壓或右心室功能障礙的患者。於此試驗中，sildenafil 的治療無法改善六分鐘行走距離、Borg 氏量表、FVC、 $DL_{CO}$  或動脈血氧飽和度。Sildenafil 組發生不良事件的次數較多，但皆不嚴重。

整合分析此兩項試驗的結果顯示，sildenafil 對於降低死亡率 (RR：0.51；95% CI：0.1-2.72；證據等級 III) 或急性惡化的發生率 (RR：0.34；95% CI：0.04-3.22；證據等級 III) 皆無顯著效益；但 St. George 呼吸問卷調查結果顯示 sildenafil 可顯著改善患者生活品質 (證據等級 II)。如同個別試驗的結果，sildenafil 無法顯著改善 FVC (證據等級 II)、 $DL_{CO}$  (證據等級 III)、Borg 氏量表 (證據等級 II)、血氧飽和度 (證據等級 III) 和六分鐘行走距離 (證據等級 III) 等其他評估指標。

**建議：** IPF 患者不應接受磷酸二酯酶 5 抑制劑 sildenafil 的治療 (有條件地不建議使用，證據等級 II)。

**綜合評價：** 雖然 sildenafil 可些微改善患者的生活品質，但對於其他評估項目如死亡率、急性惡化或呼吸困難分數等皆缺乏效益，整體而言應為弊大於利。除了治療可能引發之不良反應外，對於需自費的患者，價錢也是另一考量因素。本建議對於死亡率、急性惡化、呼吸困難 (未改善)、不良反應和治療花費賦予高度參考價值，對於生活品質則賦予低度參考價值。本建議之委員會投票結果如下：2 票有條件使用，5 票有條件反對使用，2 票棄權。此項建議並不適用於以磷酸二酯酶抑制劑治療其他適應症之患者，例如肺動脈高壓或右心室功能障礙。由於心電圖並非診斷肺動脈高壓或右心室功能障礙的標準診斷方法，且目前僅有子族群的證據，故委員會針對具肺動脈高壓之 IPF 患者子族群並未給予特定的處置建議。

**未來研究方向：** 對於經右心室導管檢查證實罹患肺動脈高壓的 IPF 患者，磷酸二酯酶抑制劑可能帶來效益；因此應針對此子族群進行隨機臨床試驗。此外，未來研究亦可討論 sildenafil 對於患者的生活品質是否也有潛在效益。

## ■ 問題：IPF 患者是否應接受 imatinib (酪胺酸激酶抑制劑) 治療？

【證據等級資料見附表 12】

Imatinib 可有效針對肺纖維母細胞增生和分化為肌纖維母細胞進行抑制，並藉由抑制 PDGF 和轉化生長因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 的訊息傳遞，來阻斷細胞外基質 (extracellular matrix) 的生成。有關另一選

## 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

擇性較低的酪胺酸激酶抑制劑 (nintedanib) 之建議，請參照相關段落。先前 2011 年的指引版本並未包含這兩種藥物之建議。

一項安慰劑對照隨機試驗納入 119 名 IPF 患者，以評估 imatinib 的療效；追蹤時間中位數為 96 週。結果顯示，接受 imatinib 治療的 IPF 患者死亡率與安慰劑組無異 (RR：0.81；95% CI：0.35-1.92；證據等級 III)。Imatinib 對於疾病進展 (此試驗的主要評估項目，其定義為 FVC 下降超過 10% 或於 96 週內死亡)，亦無治療效益 (HR：1.05；95% CI：0.56-1.96；證據等級 II)。相較於對照組，imatinib 組的不良反應發生率顯著較高 (RR：1.54；95% CI：1.25-1.90；證據等級 I)；然而，大多數不良反應所造成的困擾程度不至於導致治療中斷，且兩組發生嚴重不良反應的次數無顯著差異 (證據等級 III)。

**建議：** IPF 患者不應接受 imatinib 的治療 (強烈不建議使用，證據等級 II)。

**綜合評價：** Imatinib 是價格相對較高的藥物，目前無證據顯示其具有預防 IPF 患者疾病進展或死亡的效益。基於此藥物缺乏臨床效益，此項建議對於不良反應和治療花費賦予高度參考價值。

### ■ 問題：IPF 患者是否應接受選擇性 ER-A 內皮素受體拮抗劑 ambrisentan 治療？

#### 【證據等級資料見附表 13】

具有重要臨床意義的內皮素受體可分成幾種類別，包括 A 型內皮素 (ET-A) 受體及 B1 型內皮素 (ET-B1) 受體。ET-A 受體通常出現在血管平滑肌細胞，且可促使血管收縮；ET-B1 受體則位於內皮細胞，已知可刺激一氧化氮及前列環素 (prostacyclin) 的釋放，以達到舒張血管的效果。ET-A 受體亦可透過中介的細胞激素 (intermediary cytokines) 促使上皮細胞中胚轉化 (epithelial-to-mesenchymal transition)，因而進入促纖維化的狀態。而 ET-B2 受體則會與 ET-B1 受體產生拮抗，並導致血管收縮；不過其作用機制目前仍不清楚。臨床上可用的 ERA 包含選擇性的 ET-A 拮抗劑 (如 ambrisentan)，以及 ET-A 受體及 ET-B 受體的雙重 ERA (如 bosentan 及 macitentan)。由於在 IPF 患者纖維化的肺臟中可觀察到 ET-A 受體及 ET-B 受體的含量皆有上升，故後續研究便著手探討選擇性 ERA 和雙重 ERA 對於 IPF 治療是否具有潛在效益。基於其作用機制上的差異，本指引決定將兩種拮抗劑視為不同的類別，並分別提供建議。2011 年的指引版本並未對於選擇性 ERA 給予建議 (請參照雙重 ERA 相關段落)。

Ambrisentan 是唯一具有隨機對照試驗證據的選擇性 ERA。此證據來自於一項納入 492 位 IPF 患者，並隨機給予藥物或安慰劑 (2:1) 的試驗。此試驗之隨機分配亦根據受試前，患者是否於右心導管檢測出肺動脈高壓進行分層 (stratified)。但值得注意的是，此研究因試驗組缺乏效益且極有可能導致傷害而提前終止。

在追蹤 52 週 (中位數) 後，使用 ambrisentan 導致死亡的 HR 為 2.08 (95% CI：0.75-5.76；證據等級 III)。Ambrisentan 會加速疾病的進展，導致更差的 DL<sub>CO</sub> 或 FVC 數值，且與肺動脈高壓的罹患與否無關 (HR：1.74；95% CI：1.14-2.66；證據等級 II)。在觀測至 48 週時，兩試驗組間的 FVC、DL<sub>CO</sub>、六分鐘行走測驗及生活品質並無顯著差異。副作用 (證據等級 II) 及嚴重副作用 (證據等級 III) 在二組間亦無差異。

**建議：**無論 IPF 病人是否罹患肺動脈高壓，臨床醫師皆不應給予選擇性內皮素受體拮抗劑 ambrisentan 治療 (強烈不建議使用，證據等級 III)。

**綜合評價：**由於 ambrisentan 僅適用於治療未罹患 IPF 的肺動脈高壓病人，因此委員會不建議使用 ambrisentan 治療有肺動脈高壓徵象的 IPF 患者。因缺乏效益且有導致傷害的風險，目前已使用 ambrisentan 的 IPF 患者應停用此藥物。委員會亦不建議特殊族群使用，以及更進一步的研究。

## 非藥物治療

委員會建議數項非藥物療法可用於合適的 IPF 病人。

### ■ 問題：休息時血氧過低的 IPF 病人是否應接受長期氧氣療法？

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 27% 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。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相當有限。雖然兩個探討阻塞性肺病的大型隨機試驗提供了間接證據，顯示長期氧氣療法可帶來明確的存活效益；不過這兩項研究採用的血氧過低定義並不同 ( $Pa_{O_2}$  為 55-65 mmHg)。

**建議：**臨床上休息時血氧顯著過低的 IPF 病人，應接受長期氧氣療法 (強烈建議使用，證據等級 IV)。

**綜合評價：**本建議對於來自其他慢性肺病的相關證據賦予高度參考價值，而對於病人所承受的不便和費用則賦予低度參考價值。委員會對於此項建議等級的意見有所分歧。在治療效益與病人所承受之不便 / 費用的比較上，存在某種程度的不確定性。強烈建議使用的立論來自於生理學上的理由、對臨床上有顯著休息時血氧過低 (通常定義為休息時  $Sp_{O_2} < 88\%$ ) 的病人不給予氧氣補充療法的倫理考量、以及從 COPD 研究推斷所得到的結果。委員會未能明確訂出應該 / 不應使用氧氣補充療法的  $Pa_{O_2}$  分界線；目前此項決策仍需由負責治療的醫師斟酌。目前並不清楚在運動後血氧過低的病人中，長期氧氣補充療法是否可改善存活情形。不過，有限資料顯示這類病人接受氧氣補充療法可改善行走距離。(票數：18 票支持使用，0 票反對使用，4 票棄權，9 票缺席。)

### ■ 問題：符合條件的 IPF 病人是否應接受肺臟移植？

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。目前尚無明確資料可精準定出最佳的移植時機，但已有學者依據肺瀰散量及 / 或疾病是否惡化提出判斷標準。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)。

**綜合評價：**本建議對於來自證據等級 III 的存活效益賦予高度參考價值，而對於費用和術式風險則賦予低度參考價值。委員會瞭解不同肺臟移植計畫間移植資格以及列入移植候選名單的時機各不相同。已發表的探討以肺臟移植治療 IPF 案例的回溯性研究有一些重大的限制。最重要的是，這些研究納入了其他種類纖維化肺病的病人。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；並在開始出現客觀事實之疾病惡化徵象時 (objective deterioration)，即時進行詳細的肺臟移植評估。(票數：21 票支持使用，0 票反對使用，1 票棄權，9 票缺席。)

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

## ■ 問題：因 IPF 而發生呼吸衰竭的病人，是否應接受機械通氣？

有數個針對 IPF 病人發生呼吸衰竭的小型機械通氣研究，這些研究全都呈現甚高的院內死亡率。這些研究的納入條件各不相同，有些僅納入因不明原因而發生呼吸衰竭的病人。一項針對 23 名 IPF 病人因呼吸衰竭需要機械通氣之代表性研究指出，院內死亡率為 96%；唯一的一位倖存者在插管 6 小時後接受肺臟移植。另一篇針對機械通氣用於 IPF 病人發生呼吸衰竭的系統性回顧亦發現，135 位案例的院內死亡率高達 87%。

**建議：**大多數 IPF 病人發生呼吸衰竭時不應接受機械通氣，但機械通氣對少數病人可能為合理之介入措施 (有條件地不建議使用，證據等級 III)。

**綜合評價：**本建議對於在此病人族群中觀察到的高死亡率，以及減少不必要的苦難賦予高度參考價值。臨床醫師在決定不施行機械通氣前，必須對每一位個別病人進行仔細的評估。由於 IPF 病人接受機械通氣後死亡率極高，因此醫師必須先與病人及其照護者討論照護目標後方可施行。在此情況下，是否接受機械通氣的決定會受到價值觀所影響，因此必須由病人、臨床醫師和家人事先決定 (理想情況下是在先前的門診回診時決定)。非侵襲性陽壓機械通氣可能適用於部分病人。在少數情況下，機械通氣可作為肺臟移植前的過渡療法。(票數：2 票支持使用，19 票反對使用，2 票棄權，8 票缺席。)

## ■ 問題：IPF 病人是否應接受肺部復健？

肺部復健計畫的內容包括有氧運動 (aerobic conditioning)、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 病人接受肺部復健的研究。兩項針對 IPF 病人接受肺部復健的對照試驗，顯示復健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，肺部復健的效果可能更為明顯。

**建議：**大多數 IPF 病人應接受肺部復健，但肺部復健對少數病人可能並不適宜 (有條件地建議使用，證據等級 III)。

**綜合評價：**功能狀態和以病人為中心的臨床結果獲得改善係來自證據等級 II 的數據，本建議對此賦予高度參考價值；而對於費用及效益持續時間的不確定性則賦予低度參考價值。肺部復健的長期效益仍不明。委員會認為肺部復健的項目，必須為 IPF 病人族群量身訂做。(票數：19 票支持使用，0 票反對使用，3 票棄權，9 票缺席。)

## 併發症和共病症的治療

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 IPF 急性惡化、肺動脈高壓、胃食道逆流、肥胖、肺氣腫及阻塞性睡眠呼吸中止症。目前並不清楚治療這些共病症是否會影響臨床預後。迄今尚無相關資料可建議 IPF 病人是否應治療肥胖、肺氣腫和阻塞性睡眠呼吸中止症。

## ■ 問題：IPF 急性惡化的病人是否應接受皮質類固醇的治療？

雖然高劑量皮質類固醇常被用於 IPF 急性惡化的治療，但並無對照試驗可用以評斷療效。也有人使用 cyclosporin A 和抗凝血劑，亦無確定之結果。

**建議：**大多數 IPF 急性惡化的病人應接受皮質類固醇的治療，但對少數病人皮質類固醇可能並非

合理的療法 (有條件地建議使用，證據等級 IV)。

**綜合評價：**本建議對於顯示有效益的零星報告，以及 IPF 急性惡化的高死亡率賦予高度參考價值。對於皮質類固醇療法的劑量、給藥途徑和治療持續時間無法給予具體的建議。某些個案系列研究中曾使用高達每日一克的靜脈注射型皮質類固醇。目前已有共識，認為 IPF 急性惡化應以支持性照護作為治療主軸。(票數：14 票支持使用，5 票反對使用，1 票棄權，11 票缺席。)

#### ■ 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。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。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。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則顯示，行走距離和肺部血行動力學狀況於 8 到 12 週內獲得改善。

**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)。

**綜合評價：**本建議對於治療花費和可能發生的藥物相關致病性賦予高度參考價值，而對於來自證據等級 IV 資料的特定病患獲益則賦予低度參考價值。呼應上述建議，在經右側心導管檢查證實患有中至重度肺動脈高壓 (即平均肺動脈壓 > 35 mmHg) 的病人中，也許有必要嘗試施行血管調節療法 (vasomodulatory therapy)。委員會意識到有針對此一病患族群進行血管調節療法臨床試驗的必要。(票數：8 票支持使用，14 票反對使用，1 票棄權，8 票缺席。)

#### ■ 問題：IPF 病人是否應以藥物治療無症狀的胃食道逆流？

異常酸性胃食道逆流 GER 在 IPF 病人中盛行率高，且高達一半的病人沒有症狀。異常 GER 是吸入 (aspiration) 的危險因子之一，而吸入是肺炎的成因之一，可能造成慢性呼吸道發炎及纖維化。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。

**建議：**大多數 IPF 病人應以藥物治療無症狀的胃食道逆流；但對少數病人而言，治療可能非合理措施 (有條件地建議使用，證據等級 IV)。

**綜合評價：**本建議對於來自於證據等級 IV 的潛在助益賦予高度參考價值，而對於費用和胃酸抑制療法可能增加的肺炎和骨質疏鬆症風險則賦予低度參考價值。本建議的範圍並不包含非酸性逆流的潛在治療，以及胃底折疊術的外科療法。針對 IPF 病人之異常 GER 進行治療的做法，仍有待更多研究和臨床試驗加以探討。(票數：15 票支持使用，8 票反對使用，0 票棄權，8 票缺席。)

## 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緩解病人生理及心理上的不適，並且給予病人及照護者精神及心理上的支持。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。有限的資料顯示，皮質類固醇及 thalidomide 可能對 IPF 導致之慢性咳嗽有舒緩效果。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。

## 監測疾病的臨床病程

對 IPF 病人進行監測有助於積極掌握病人的病情演變、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。

### 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 (客觀評估)
- 與基準期相較，肺活量 FVC 絕對值漸進性地持續下降
- 與基準期相較，DL<sub>CO</sub> 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

這些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 等效度已確立之工具評估呼吸困難的程度)。對於呼吸困難的評估方式及其他變項的納入，需要進行更多的臨床試驗。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 DL<sub>CO</sub> 變化)，或 DL<sub>CO</sub> 絕對值出現 15% 的改變 (有 / 無伴隨 FVC 變化) 為死亡率的一項替代性指標。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。委員會無法明確訂出 FVC 及 DL<sub>CO</sub> 於判定疾病惡化時所需之絕對最低變化幅度，但如果 FVC 的變化幅度 < 5% 且 DL<sub>CO</sub> 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 0.2 公升；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 DL<sub>CO</sub> 絕對值的下降，但在無其他可解釋的原因下，DL<sub>CO</sub> 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)<sub>O2</sub>) 以及 6MWT 變項有顯著的限制，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。

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

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。委員會發現，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 DL<sub>CO</sub> 的數值可能有助於疾病惡化的評估。

委員會建議 FVC 及 DL<sub>CO</sub> 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 DL<sub>CO</sub> 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 及 DL<sub>CO</sub> 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。

## 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進展、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。

## 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)，其地位仍不明，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) 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。

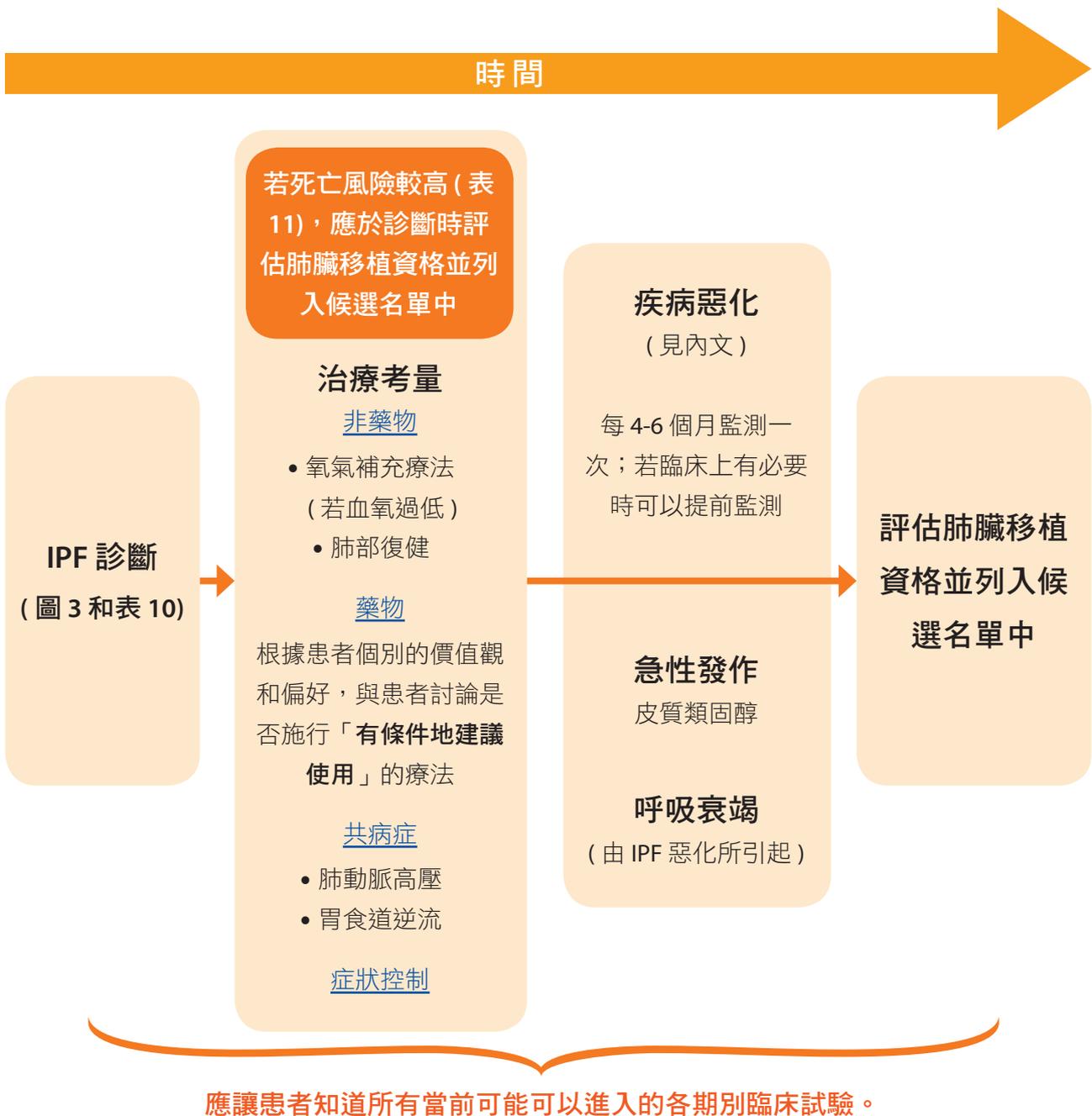
某些結締組織疾病的病人 (例如較年輕的女性)，在出現全身性病徵前可能僅以 IPF 特有的肺部異常表現，這類病人在症狀出現時，應考慮進行適當的結締組織疾病血清學監測。

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。

## IPF 臨床處置總結

委員會已將其建議整合成一張以上述考量為依據的臨床處置路徑圖 (圖 5)。



**圖 5：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) 及肺部復健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 4 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。

## 未來研究方向

本文代表 IPF 實證處置的最新發展現況，並會隨著新證據的出現而隨之修訂。由於只有診斷和治療章節才有實證建議，因此未來的研究需要特別著重於其他領域（例如自然病程、生物標記、監測）。

隨著對 IPF 致病機轉和生物特性的進一步瞭解，IPF 的定義和診斷可能會需要隨之調整。舉例而言，以微陣列 (microarray) 測得基因表現的差異時，或許可藉以深入瞭解新的疾病特有型態，進而協助提升診斷特異性，或找出具有臨床上重要差異的 IPF 特定表現型。

IPF 的預後評估目前仍有難度，且受限於目前缺乏全面性的方法來鑑定多變項預測模型 (multivariable predictive models)。此方面研究極為重要，能在疾病分期以及鑑定出臨床試驗所需之額外替代評估指標 (即生物標記) 等議題上提供相關資訊。針對此目的，委員會鼓勵進行定義明確的大型世代性研究。舉例來說，多項生理性評估指標 (例如 FVC 和 DL<sub>CO</sub>) 同時出現小幅變化，可能會是有用的疾病惡化指標。肺功能檢查結果的小幅變化，其臨床意義仍需透過未來的研究決定。6MWT 所評估的變項 (例如行走距離、行走速度、血氧飽和度下降前所經時間) 也有接受進一步研究的必要。

未來仍需要針對各種 IPF 新興療法進行更多高品質、前瞻性、對照臨床試驗。委員會相信若欲成功治療 IPF，將會需要併用多種療法，以作用於不同的纖維增生相關路徑。未來的臨床試驗應納入已證實具有臨床價值的評估指標、運用巧妙的試驗設計和統計方法、探究潛在預防措施 (例如治療胃食道逆流) 所帶來的影響，亦應考慮併用多種作用機轉不同且具發展潛力的療法。雖然存活情形的改善是臨床試驗中一項重要的評估指標，但委員會認為死亡率並非唯一適當的預後指標。未來臨床試驗的評估指標，應根據試驗族群的臨床特性 (例如疾病範圍和嚴重度、有無肺氣腫、肺動脈高壓等) 及治療標的謹慎選出。若欲在 IPF 臨床試驗中選出臨床上顯著且有意義之評估指標時，需要由臨床計畫主持人與主管機關之間進行討論，以取得共識。

最後，期望在基礎和臨床科學家的持續合作下，IPF 成因鑑定、在臨床前和早期階段偵測疾病、改善預後和生活品質、延長存活時間、甚至最終的治癒 IPF 等目標皆能夠逐漸實現。遺傳學研究以及各種預防和再生性治療策略 (包括幹細胞移植研究及基因療法) 屬於未來展望，應積極朝此方向邁進。

## 附錄一、證據等級資料表

[附表 1] IPF 患者是否應接受 nintedanib 的治療？

研究 數目	設計	品質評估					患者人數		效果		證據等級	重要性
		偏誤 風險	不一 致性	不直 接性	不精 確性	其他 考量	Nintedanib	無 Nintedanib	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
死亡率 (追蹤時間為 52-96 週；評估所有原因死亡率)												
3	隨機 試驗 <sup>1</sup>	不嚴重	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>2</sup>	無	60/981 (6.1%)	42/508 (8.3%)	RR: 0.7 (0.47-1.03)	每 1,000 人減少 25 例 (增加 2 例至減 少 44 例)	II ⊕⊕⊕○	關鍵
疾病進展 (追蹤時間為 52-96 週；評估 FVC [單位為公升] 的變化；變化越大代表越好)												
3	隨機 試驗	嚴重 <sup>3</sup>	不嚴重	不嚴重	不嚴重	無	691	482	無法估算	MD 增加 0.11 (增加 0.08 至增 加 0.14)	II ⊕⊕⊕○	關鍵
疾病進展 (追蹤時間平均為 52 週；評估 FVC 降低幅度 ≤ 10% 的比率；比率越高代表越好)												
3	隨機 試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>4</sup>	無	664/977 (68.0%)	304/506 (60.1%)	RR: 1.15 (1.06-1.25)	每 1,000 人增加 90 例 (增加 36 例至增 加 150 例)	II ⊕⊕⊕○	關鍵
不良事件 (追蹤時間為 52-96 週)												
3	隨機 試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	不嚴重	無	927/981 (94.5%)	456/508 (89.8%)	RR: 1.06 (1.02-1.09)	每 1,000 人增加 54 例 (增加 18 例至增 加 81 例)	I ⊕⊕⊕⊕	關鍵
嚴重不良事件 (追蹤時間為 52-96 週)												
3	隨機 試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	不嚴重	無	284/981 (29.0%)	153/508 (30.1%)	RR: 0.98 (0.83-1.16)	每 1,000 人減少 6 例 (增加 48 例至減 少 51 例)	I ⊕⊕⊕⊕	關鍵

MD = 平均數差異；RR = 相對風險

1. 兩篇發表的研究：Richeldi 2011 (一項隨機對照試驗) 及 Richeldi 2014 (包含兩項隨機對照試驗)。
2. 信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著效益或無差別。
3. 最終結果並未納入失去後續追蹤之患者。
4. 信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著臨床效益或無差別。

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

[附表 2] IPF 患者是否應接受 pirfenidone 的治療？

研究 數目	設計	品質評估					患者人數		效果		證據等級	重要性
		偏誤 風險	不一 致性	不直 接性	不精 確性	其他 考量	Pirfenidone	Placebo	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
<b>死亡率 (追蹤時間為 72 週)</b>												
5	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴 重	不嚴重	嚴重 <sup>1</sup>	無	41/804 (5.1%)	59/763 (7.7%)	RR: 0.7 (0.47-1.02)	每 1,000 人減少 23 例 (增加 2 例至減少 41 例)	II ⊕⊕⊕○	關鍵
<b>急性惡化 (追蹤時間為 72 週；評估 PFTs 惡化或住院率)</b>												
4	隨機 試驗	嚴重 <sup>2</sup>	不嚴 重	不嚴重	嚴重 <sup>3</sup>	無	10/526 (1.9%)	14/486 (2.9%)	RR: 0.69 (0.2-2.42)	每 1,000 人減少 9 例 (減少 23 例至增加 41 例)	III ⊕⊕○○	關鍵
<b>疾病進展 (追蹤時間為 72 週；評估 FVC [單位為公升] 的變化；數值越高代表越好)</b>												
4	隨機 試驗	不嚴 重 <sup>4</sup>	不嚴 重	不嚴重	不嚴重	無	521	485	—	MD 增加 0.23 (增加 0.06 至增加 0.41)	I ⊕⊕⊕⊕	關鍵
<b>疾病進展 (評估 DL<sub>co</sub>；數值越高代表越好)</b>												
4	隨機 試驗 <sup>5</sup>	不嚴 重	不嚴 重	嚴重 <sup>6</sup>	不嚴重	無	526	見註釋	—	見註釋	II ⊕⊕⊕○	關鍵
<b>血氧飽和度 (追蹤時間為 9 個月；數值越高代表越好)</b>												
2	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴 重	嚴重 <sup>6</sup>	不嚴重	無	171	135	—	MD 增加 0.53 (減少 1.01 至增加 2.06)	II ⊕⊕⊕○	重要
<b>光敏感性 (追蹤時間為 72 週)</b>												
4	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴 重	不嚴重	不嚴重	無	130/526 (24.7%)	30/489 (6.1%)	RR: 5.3 (1.46-19.24)	每 1,000 人增加 264 例 (增加 28 例至增加 1119 例)	I ⊕⊕⊕⊕	重要
<b>厭食</b>												
5	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴 重	不嚴重	不嚴重	無	122/804 (15.2%)	36/766 (4.7%)	RR: 2.96 (2.06-4.27)	每 1,000 人增加 92 例 (增加 50 例至增加 154 例)	I ⊕⊕⊕⊕	重要
<b>倦怠</b>												
4	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴 重	嚴重 <sup>7</sup>	不嚴重	無	178/695 (25.6%)	120/659 (18.2%)	RR: 1.42 (1-2.02)	每 1,000 人增加 76 例 (減少 0 例至增加 186 例)	II ⊕⊕⊕○	重要
<b>胃部不適</b>												
4	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴 重	嚴重 <sup>7</sup>	不嚴重	無	54/526 (10.3%)	10/489 (2.0%)	RR: 4.2 (2.17-8.11)	每 1,000 人增加 65 例 (增加 24 例至增加 145 例)	II ⊕⊕⊕○	重要

MD = 平均數差異；RR = 相對風險

- 信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著效益或無影響。信賴區間相對較寬；即使達到信賴區間的上限，患者仍可能無法承受藥物的花費或副作用。
- 由於 Azuma 及其研究團隊的試驗在中途即確認具有改善急性惡化的效果，因而被提前終止；且因為無法將此項試驗結果納入分析，導致在所有分析項目中僅有降低急性惡化這一項的偏誤風險被降級。
- 只發生 24 起事件；信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著效益或顯著傷害。
- 004 及 006 研究的數據乃推估而得。
- 並不清楚哪些患者曾接受 DL<sub>co</sub> 測量，且文獻中提供的數據無法進行資料彙整。
- 此項臨床結果對於患者的重要性，以及與患者重要臨床結果的關係仍不明。
- 此項結果的嚴重度和持續時間（及後續對患者的影響）仍不明。

[附表 3] IPF 患者是否應接受 colchicine 治療\*？

品質評估							患者人數		效果		證據等級	重要性 <sup>†</sup>
研究數目	設計	限制	不一致性	不直接性	不精確性	其他考量	Colchicine	無 Colchicine	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
死亡率 (追蹤時間中位數為 1.5 年)												
1	隨機試驗	不嚴重 <sup>‡</sup>	不嚴重	嚴重 <sup>§</sup>	非常嚴重 <sup>¶</sup>	無	10/14 (71.4%)	10/12 (83.3%) <sup>  </sup>	RR: 0.86 (0.56-1.30)	每 1,000 人減少 117 例 (減少 367 例至增加 250 例)**	IV ⊕○○○	關鍵
肺功能 (數值越高代表越好)												
1	隨機試驗	嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>††</sup>	不嚴重	無	14 <sup>††</sup>	12	—	§§	III ⊕⊕○○	重要

\* 內文中所提及的整體證據等級係採用第一列的證據等級結果。其他列的證據等級可能與第一列不同，僅供參考而不用於決策，故不影響最終等級評等。

<sup>†</sup> 重要性評等：該項臨床結果對於本指引提出建議之決策過程的相對重要性。「關鍵」評等代表對相關建議之決策極為關鍵；「重要」評等代表該項結果對於建議的擬訂而言很重要，但並非關鍵。

<sup>‡</sup> 若施用理由並非治療 IPF，試驗中允許 prednisone 組患者以不到 2 週的時間使用 colchicine，並允許 colchicine 組患者以不到 2 週的時間、低於 20 mg/ 日的劑量使用 prednisone。這會干擾療效的分析結果。

<sup>§</sup> 本試驗的比較對象為皮質類固醇，故無法確定此研究結果能否代表 colchicine 與未治療的比較結果。

<sup>¶</sup> 本試驗僅納入 26 名患者。

<sup>||</sup> 此一數據取自文獻所提供的圖表。

\*\* 請注意本試驗的基準期死亡風險甚高，因此雖然表面上相對效果較小，但仍有較大的絕對效果。

<sup>††</sup> 肺功能測量值對於患者的重要性仍不確定。

<sup>††</sup> 此處並未提供摘要估計值 (summary estimates)，但兩組間所有差值均未達到顯著。

<sup>§§</sup> Prednisone 治療組比上 colchicine 治療組受試者時，FVC (佔預測值的百分比) 並無顯著差異 (分別為 26.9 和 25.1, P = 0.385)，但兩治療組相較於基準期都顯著下降 (分別為 P = 0.012 和 P = 0.027)。DL<sub>CO</sub> 相較於基準期的變化量 (ml/min/mmHg) 在 prednisone 和 colchicine 治療組受試者中並無顯著差異 (-2.0 和 -1.1, P = 0.529)；不過，兩治療組相較於基準期都顯著下降 (分別為 P = 0.031 和 P = 0.017)。

[附表 4] IPF 患者是否應接受皮質類固醇和免疫調節劑併用療法 (例如 azathioprine 或 cyclophosphamide)\*？

品質評估							患者人數		效果		證據等級	重要性 <sup>†</sup>
研究數目	設計	限制	不一致性	不直接性	不精確性	其他考量	Azathioprine	無 Azathioprine	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
死亡率 (追蹤時間平均為 1 年；直接評估)												
1	隨機試驗	嚴重 <sup>‡</sup>	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>§</sup>	無	4/14 (28.6%)	4/13 (30.8%)	HR: 1.0 (未提供) <sup>¶</sup>	未計算一統計上未達顯著	III ⊕⊕○○	關鍵
不良反應 (追蹤時間平均為 1 年；試驗追蹤)												
1	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	不嚴重	無	28/14 <sup>  </sup> (200%)	25/13 <sup>  </sup> (192.3%)	1	—	I ⊕⊕⊕⊕	關鍵
用力呼氣肺活量佔預測值的百分比 (追蹤時間平均為 1 年；以 FVC 佔預測值百分比測得；數值越高代表越好)												
1	隨機試驗	非常嚴重 <sup>**</sup>	不嚴重	非常嚴重 <sup>††</sup>	不嚴重	無	14	13	—	平均增加 4.8 <sup>††</sup>	IV ⊕○○○	重要

\* 內文中所提及的整體證據等級係採用第一列的證據等級結果。其他列的證據等級可能與第一列不同，僅供參考而不用於決策，故不影響最終等級評等。

<sup>†</sup> 重要性評等：該項臨床結果對於本指引提出建議之決策過程的相對重要性。「關鍵」評等代表對相關建議之決策極為關鍵；「重要」評等代表該項結果對於建議的擬訂而言很重要，但並非關鍵。

<sup>‡</sup> 未計算效果測度 (effect measure) 指標。RR 約為 1。

<sup>§</sup> 僅有 27 人接受隨機分配。信賴區間相當寬。

<sup>¶</sup> 根據 1 年後的追蹤結果，各組內都有 4 名患者死亡。根據年齡校正且最長追蹤 9 年後的 HR 為 0.26 (0.08-0.88)。

<sup>||</sup> 患者經歷過不只一件不良事件。

\*\* 有三位患者因「臨床上惡化」而改變原本所屬的試驗組。只有第 1 年內未死亡的患者才有數據。

<sup>††</sup> 並不清楚 FVC% 的變化對於患者的重要性有多高。

<sup>††</sup> P = 0.87。

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

[ 附表 5 ] IPF 患者是否應接受 prednisone、azathioprine 和 N-acetylcysteine 併用療法？

品質評估							患者人數		效果		證據等級	重要性
研究數目	設計	偏誤風險	不一致性	不直接性	不精確性	其他考量	NAC/ Imuran/ Prednisone	Placebo	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
<b>死亡率</b>												
1	隨機試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴重	不嚴重	非常嚴重 <sup>2</sup>	無	8/77 (10.4%)	1/78 (1.3%)	RR: 8.1 (1.04-63.26)	每 1,000 人增加 91 例 (增加 1 例至增加 798 例)	IV ⊕○○○	關鍵
<b>不良事件</b>												
1	隨機試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴重	嚴重 <sup>3</sup>	嚴重 <sup>4</sup>	無	68/77 (88.3%)	61/78 (78.2%)	RR: 1.13 (0.98-1.3)	每 1,000 人增加 102 例 (減少 16 例至增加 235 例)	IV ⊕○○○	關鍵
<b>疾病進展 ( 評估 FVC [ 單位為公升 ] 的變化；數值越高代表越好 )</b>												
1	隨機試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴重	不嚴重	不嚴重	無	77	78	—	平均增加 0.01 公升 (減少 0.14 至增加 0.11)	II ⊕⊕⊕○	關鍵
<b>疾病進展 ( 評估 DL<sub>co</sub> [ 以國際單位計算 ]；數值越高代表越好 )</b>												
1	隨機試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴重	嚴重 <sup>5</sup>	不嚴重	無	77	78	—	MD 減少 0.06 (減少 1.48 至增加 1.35)	III ⊕⊕○○	關鍵
<b>生活品質 ( 評估 SGRQ；數值越低代表越好 )</b>												
1	隨機試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>4</sup>	無	77	78	—	MD 減少 3.2 (減少 10.5 至增加 4.13)	III ⊕⊕○○	關鍵

MD = 平均數差異；RR = 相對風險

1. 由於出現嚴重不良反應，試驗提早終止。
2. 只發生 9 起事件；信賴區間十分寬廣，事件數甚少且只有單一試驗。
3. 研究包含不同程度的不良事件，對有些病患具有重要影響，有些則否。
4. 信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著效益或傷害。
5. 目前尚未清楚此評量結果對患者的重要性。

[ 附表 6 ] IPF 患者是否應接受 acetylcysteine 單一療法 \* ?

品質評估							患者人數		效果		證據等級	重要性 <sup>†</sup>
研究數目	設計	限制	不一致性	不直接性	不精確性	其他考量	N-acetylcysteine	Bromhexine Hydrochloride	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
生活品質 ( 追蹤時間為 12 個月 ; 以 SF36 測量 ; 數值越高代表越好 )												
1	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>‡</sup>	無	10	12	—	— <sup>§</sup>	II ⊕⊕○○	關鍵
運動能力 ( 追蹤時間為 12 個月 ; 以 6MWT 測量 ; 數值越高代表越好 )												
1	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>¶</sup>	嚴重 <sup>‡</sup>	無	10	12	—	MD 增加 66.4 ( 減少 37.9 至增加 170.7 )	III ⊕⊕○○	關鍵
不良反應 ( 追蹤時間為 12 個月 ; 數值越低代表越好 )												
1	隨機試驗	嚴重 <sup>¶</sup>	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>‡</sup>	無	10	12	—	—	III ⊕⊕○○	關鍵
肺活量 ( 佔預測值的百分比 ) ( 追蹤時間為 12 個月 ; 數值越低代表越好 )												
1	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>**</sup>	嚴重 <sup>‡</sup>	無	10	12	—	MD 增加 2.4 ( 減少 6.9 至增加 11.7 )	III ⊕⊕○○	重要
血氧飽和度 ( 追蹤時間為 12 個月 ; 以 Sa <sub>o2</sub> 測量 ; 數值越高代表越好 )												
1	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>¶</sup>	嚴重 <sup>‡</sup>	無	10	12	—	MD 增加 7.1 ( 增加 5.45 至 8.75 )	III ⊕⊕○○	重要

\* 內文中所提及的整體證據等級係採用第一列的證據等級結果。其他列的證據等級可能與第一列不同，僅供參考而不用於決策，故不影響最終等級評等。

<sup>†</sup> 重要性評等：該項臨床結果對於本指引提出建議之決策過程的相對重要性。「關鍵」評等代表對相關建議之決策極為關鍵；「重要」評等代表該項結果對於建議的擬訂而言很重要，但並非關鍵。

<sup>‡</sup> 樣本數小且信賴區間甚寬，因此無法確定藥物效果的實際程度。

<sup>§</sup> SF36 上並無顯著差異，而且不同工具指標之間的變化方向並不一致。

<sup>¶</sup> 血氧飽和度是患者重要臨床結果的替代性指標，然而兩者之間直接相關性仍不明。

<sup>¶</sup> 並不清楚試驗中是否特別針對不良事件進行測量，但作者指出並未觀察到不良事件。

\*\* 肺功能患者重要臨床結果的替代性指標，然而兩者之間直接相關性仍不明。

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

[附表 7] IPF 患者是否應接受干擾素- $\gamma$ 1b 的治療 \* ?

品質評估							患者人數		效果		證據等級	重要性 <sup>†</sup>
研究數目	設計	限制	不一致性	不直接性	不精確性	其他考量	IFN- $\gamma$	無 IFN- $\gamma$	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
死亡率 (追蹤 48-96 週; 試驗追蹤)												
3 <sup>‡</sup>	隨機試驗	不嚴重 <sup>§</sup>	不嚴重	不嚴重	不嚴重 <sup>¶</sup>	無	95/722 (13.2%)	63/452 (13.9%)	RR: 0.94 (0.69-1.28) <sup>  </sup>	每 1,000 人減少 8 例 (減少 43 例至增加 39 例)	I ⊕⊕⊕⊕	關鍵
類流感疾病 (追蹤 48-96 週)												
3	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	不嚴重	無	232/713 (32.5%)	57/443 (12.9%)	RR: 2.31 (1.78-3.01)**	每 1,000 人增加 169 例 (增加 100 例至增加 259 例)	I ⊕⊕⊕⊕	關鍵
發燒 (追蹤 48-96 週)												
3	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	不嚴重	無	209/713 (29.3%)	41/443 (9.3%)	RR: 3.22 (2.35-4.41)**	每 1,000 人增加 205 例 (增加 125 例至增加 316 例)	I ⊕⊕⊕⊕	關鍵
倦怠 (追蹤 48-96 週)												
3	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	不嚴重	無	221/713 (31%)	98/443 (22.1%)	RR: 1.35 (1.10-1.67)**	每 1,000 人增加 77 例 (增加 22 例至增加 148 例)	I ⊕⊕⊕⊕	關鍵
任何不良事件 (追蹤 48-96 週)												
3	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重 <sup>††</sup>	不嚴重	無	710/722 (98.3%)	439/452 (97.1%)	RR: 1.01 (0.99-1.03)	每 1,000 人增加 10 例 (減少 10 例至增加 29 例)	I ⊕⊕⊕⊕	重要

\* 內文中所提及的整體證據等級係採用第一列的證據等級結果。其他列的證據等級可能與第一列不同，僅供參考而不用於決策，故不影響最終等級評等。

<sup>†</sup> 重要性評等：該項臨床結果對於本指引提出建議之決策過程的相對重要性。「關鍵」評等代表對相關建議之決策極為關鍵；「重要」評等代表該項結果對於建議的擬訂而言很重要，但並非關鍵。

<sup>‡</sup> 各研究的追蹤時間長度不同。

<sup>§</sup> 在 Ziesche 及其團隊的研究中，其隨機分配方法、盲性設計及其他研究特性缺乏明確的描述。不過由於其結果對於整體分析的影響很小，因此並未將證據等級降級。

<sup>¶</sup> 研究小組並未因為不精確性而進行降級；不過雖然進行了兩項大型研究，但信賴區間卻仍相當寬。其中一項並未降級的原因在於：在療法的缺點方面，療法可能存在的效益（根據信賴區間推斷）或許仍無法超越其害處。

<sup>||</sup> Ziesche 及其團隊的研究納入 18 位病人，其中沒有一位在 1 年的追蹤時間內死亡。死亡率的分析僅收集了 King 研究團隊和 Raghu 研究團隊的研究數據，以固定效果模型 (fixed effect model) 統整而得。兩組 (IFN 和無 IFN) 死亡率的統計中皆不包含 Ziesche 及其團隊的研究數據。

\*\* 並未納入 Ziesche 及其研究團隊的研究，因為該研究並未個別通報此項臨床結果。

<sup>††</sup> 目前仍不確定將任何不良事件皆納入的評量結果是否足以進行決策；這可能模糊了重要不良反應對於決策的重要性。

[附表 8] IPF 患者是否應接受雙重內皮素受體拮抗劑 (ER-A & ER-B dual antagonist) – bosentan 或 macitentan 的治療？

品質評估							患者人數		效果		證據等級	重要性
研究數目	設計	偏誤風險	不一致性	不直接性	不精確性	其他考量	Dual ERA	無 Dual ERA	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
死亡率 (追蹤時間為 34-86 週)												
3	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	非常嚴重 <sup>1</sup>	無	23/600 (3.8%)	12/352 (3.4%)	RR: 1.13 (0.57-2.27)	每 1,000 人增加 4 例 (減少 15 例至增加 43 例)	III ⊕⊕○○	關鍵
死亡率或疾病進展 <sup>2</sup> (追蹤時間為 34-86 週；評估終點為死亡或疾病惡化的複合結果)												
3	隨機試驗	不嚴重	嚴重 <sup>3</sup>	不嚴重	嚴重 <sup>1</sup>	無	209/597 (35.0%)	141/351 (40.2%)	RR: 0.85 (0.71-1)	每 1,000 人減少 60 例 (減少 0 例至減少 116 例)	III ⊕⊕○○	關鍵
疾病進展 (追蹤時間為 52-80 週；評估 FVC [單位為公升] 的變化；數值越高代表越好)												
2	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>1</sup>	無	522	267	—	MD 增加 0.02 (減少 0.09 至增加 0.13)	II ⊕⊕⊕○	關鍵
不良事件 (追蹤時間為 34-80 週)												
3	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	不嚴重	無	702/932 (75.3%)	353/477 (74.0%)	RR: 1.02 (0.96-1.07)	每 1,000 人增加 15 例 (減少 30 例至增加 52 例)	I ⊕⊕⊕⊕	關鍵
嚴重不良事件 (追蹤時間為 34-80 週)												
3	隨機試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	不嚴重	無	188/599 (31.4%)	123/352 (34.9%)	RR: 0.89 (0.74-1.08)	每 1,000 人減少 38 例 (增加 28 例至減少 91 例)	I ⊕⊕⊕⊕	關鍵

MD = 平均數差異；RR = 相對風險

- 只發生 35 起事件，信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著傷害或效益。
- 疾病進展的定義為肺功能測試結果變差或發生急性失代償 (超過 4 週且原因不明的快速惡化，且呼吸困難症狀加重而必須住院治療，並須供給 > 5 公升/分鐘的氧氣以維持休息時的血氧飽和度 [動脈血液氣體分析之氧氣飽和度] > 90% 或血氧分壓 > 55 mmHg [若位於海平面] 或 > 50 mmHg [若位於海拔 1400 公尺以上])。
- 儘管疾病進展的定義在各試驗間不全然相同，但此為唯一顯著的結果；死亡率在各組別間並無差異。

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

[附表 9] IPF 患者是否應接受 etanercept 的治療 \* ?

品質評估							患者人數		效果		證據等級	重要性 <sup>†</sup>
研究數目	設計	限制	不一致性	不直接性	不精確性	其他考量	Etanercept	無 Etanercept	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
死亡或疾病進展 (追蹤 48 週; 試驗追蹤)												
1	隨機試驗	不嚴重 <sup>‡,§</sup>	不嚴重	嚴重 <sup>¶</sup>	不嚴重 <sup>  </sup>	無	23/45 (51.1%)	22/40 (55%)	RR: 0.91 (0.61-1.36)	每 1,000 人減少 49 例 (減少 214 例至增加 198 例)	II ⊕⊕⊕○	關鍵
肺功能 (追蹤 48 週; 數值越高代表越好)												
1	隨機試驗	不嚴重 <sup>†</sup>	不嚴重	不嚴重 <sup>**</sup>	不嚴重	無	45	40	—	MD 減少 0.1 <sup>††</sup>	III ⊕⊕○○	重要
不良臨床結果 (追蹤 48 週)												
1	隨機試驗	不嚴重 <sup>‡</sup>	不嚴重	不嚴重 <sup>§§</sup>	不嚴重	無	42/46 (91.3%)	37/41 (90.2%)	RR: 1.01 (0.88-1.16)	每 1,000 人增加 9 例 (減少 108 例至增加 144 例)	III ⊕⊕○○	關鍵

\* 內文中所提及的整體證據等級係採用第一列的證據等級結果。其他列的證據等級可能與第一列不同，僅供參考而不用於決策，故不影響最終等級評等。

<sup>†</sup> 重要性評等：該項臨床結果對於本指引提出建議之決策過程的相對重要性。「關鍵」評等代表對相關建議之決策極為關鍵；「重要」評等代表該項結果對於建議的擬訂而言很重要，但並非關鍵。

<sup>‡</sup> 在接受隨機分配的 88 名患者中，有 3 人在解盲前被排除於分析之外。3 人中有 1 人並未使用任何研究藥物，而另 2 人則因為在某一單位的研究執行相關問題而受到排除。

<sup>§</sup> 整體證據等級是以「死亡或疾病惡化」此項臨床結果的等級為依據。由於另外兩項臨床結果亦顯示療法無重大效益，因此不影響最後判斷結果。

<sup>¶</sup> 即使死亡顯然是比疾病進展更重要的一項臨床結果，而且疾病進展 (定義為 FVC% 衰退幅度超過 10%) 此項臨床結果具有不直接性，但本指引並未將死亡與疾病進展分開評估。

<sup>||</sup> 並未因為不精確性而進行降級，因為所有臨床結果上均缺乏效益，顯示並沒有超越潛在害處的整體效益，亦無死亡或疾病進展等臨床結果的效益。

<sup>\*\*</sup> FVC% 對於患者重要性而言，其不直接性很高。

<sup>††</sup> 並未報告平均數差異值的信賴區間。在追蹤 48 週時，etanercept 組患者的實際 FVC 相較於基準期平均降低 0.1 (SD: 0.3) L，而安慰劑組患者則平均降低 0.2 (SD: 0.3) L (P = 0.1076)。在 DL<sub>co</sub>Hb 此項臨床結果上，etanercept 組患者的 DL<sub>co</sub>Hb 絕對測量值相較於基準期平均降低 0.9 (SD: 2.6) ml/min/mmHg，而安慰劑組患者則平均降低 1.7 (SD: 2.9) ml/min/mmHg (P = 0.158)。

<sup>‡‡</sup> 有 87 名患者被通報出此項臨床結果，包含 2 名退出其他臨床結果之評估的患者。

<sup>§§</sup> 此臨床結果包含極輕微至極嚴重的事件。

[附表 10] IPF 患者是否應接受抗凝血劑的治療？

研究 數目	設計	品質評估					患者人數		效果		證據等級	重要性
		偏誤 風險	不一 致性	不直 接性	不精 確性	其他 考量	抗凝劑	無抗凝劑	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
死亡率 (追蹤時間為 48-52 週)												
1	隨機 試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>2</sup>	無	14/72 (19.4%)	3/73 (4.1%)	RR: 4.73 (1.42-15.77)	每 1,000 人增加 153 例 (增加 17 例至增加 607 例)	III ⊕⊕○○	關鍵
疾病進展 (追蹤時間中位數為 48 週；評估 FVC [單位為公升] 的變化；數值越高代表越好)												
1	隨機 試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>3</sup>	無	72	73	—	MD 減少 0.04 公升 (減少 0.12 至增加 0.04)	III ⊕⊕○○	關鍵
疾病進展 (追蹤時間中位數為 48 週；評估 FVC 降低至 ≤ 10%；降低的百分比越少代表越好)												
1	隨機 試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>3</sup>	無	68/72 (94.4%)	64/73 (87.7%)	RR: 1.08 (0.97-1.19)	每 1,000 人增加 70 例 (減少 26 例至增加 167 例)	III ⊕⊕○○	關鍵
不良事件 (追蹤時間為 48 週)												
1	隨機 試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>4</sup>	無	65/72 (90.3%)	61/73 (83.6%)	RR: 1.08 (0.95-1.23)	每 1,000 人增加 67 例 (減少 42 例至增加 192 例)	III ⊕⊕○○	關鍵
嚴重不良事件 (追蹤時間中位數為 48 週)												
1	隨機 試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>5</sup>	無	21/72 (29.2%)	12/73 (16.4%)	RR: 1.77 (0.94-3.33)	每 1,000 人增加 127 例 (減少 10 例至增加 383 例)	III ⊕⊕○○	關鍵

FVC = 用力呼氣肺活量；MD = 平均數差異；RR = 相對風險

1. 其中包含一項因抗凝血劑治療組較對照組高出 4.7 倍死亡風險而提早終止的試驗 (Noth 2012)。
2. 只發生 17 起事件。
3. 信賴區間較寬，無法排除此療法具有顯著效益或沒有影響，且僅納入 145 位患者。
4. 信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著傷害或無差別。
5. 只發生 33 起事件；信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著傷害或無差別。

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

[附表 11] IPF 患者是否應接受 sildenafil (磷酸二酯酶 5 抑制劑) 的治療？

研究 數目	設計	品質評估					患者人數		效果		證據等級	重要性
		偏誤 風險	不一 致性	不直 接性	不精 確性	其他 考量	Sildenafil	Placebo	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
<b>死亡率 (追蹤時間為 6-9 個月)</b>												
2	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴重	不嚴 重	非常 嚴重 <sup>1</sup>	無	2/103 (1.9%)	4/106 (3.8%)	RR: 0.51 (0.1-2.72)	每 1,000 人減少 18 例 (減少 34 例至增加 65 例)	III ⊕⊕○○	關鍵
<b>惡化</b>												
1	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴重	不嚴 重	非常 嚴重 <sup>2</sup>	無	1/89 (1.1%)	3/91 (3.3%)	RR: 0.34 (0.04-3.22)	每 1,000 人減少 22 例 (減少 32 例至增加 73 例)	III ⊕⊕○○	關鍵
<b>生活品質 (SGRQ；數值越高代表越差)</b>												
1	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴重	不嚴 重	嚴重 <sup>3</sup>	無	89	91	—	MD 減少 4.09 (減少 7.31 至減少 0.87)	II ⊕⊕⊕○	關鍵
<b>疾病進展 (評估 FVC [單位為公升] 的變化；數值越高代表越好)</b>												
2	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴重	不嚴 重	嚴重 <sup>4</sup>	無	103	106	—	MD 增加 0.07 (減少 0.2 至增加 0.34)	II ⊕⊕⊕○	關鍵
<b>疾病進展 (評估 DL<sub>CO</sub>；數值越高代表越好)</b>												
2	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴重	嚴重 <sup>5</sup>	嚴重 <sup>4</sup>	無	103	106	—	MD 減少 0.01 (減少 0.33 至增加 0.31)	III ⊕⊕○○	關鍵
<b>呼吸困難 (評估伯格式呼吸困難指數的變化；數值越高代表越差)</b>												
2	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴重	不嚴 重	嚴重 <sup>4</sup>	無	103	106	—	MD 減少 0.18 (減少 0.61 至增加 0.25)	II ⊕⊕⊕○	重要
<b>SOBQ 呼吸困難指數變化 (數值越高代表越差)</b>												
1	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴重	不嚴 重	非常 嚴重 <sup>6</sup>	無	89	91	—	MD 減少 6.59 (增加 0 至增加 0)	III ⊕⊕○○	重要
<b>血氧飽和度 (數值越高代表越好)</b>												
2	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴重	嚴重 <sup>5</sup>	嚴重 <sup>4</sup>	無	103	106	—	MD 減少 0.04 (減少 0.82 至增加 0.74)	III ⊕⊕○○	重要
<b>功能 (測量六分鐘行走距離的變化；數值越高代表越好)</b>												
2	隨機 試驗	不嚴 重	不嚴重	嚴重 <sup>5</sup>	嚴重 <sup>4</sup>	無	103	106	—	MD 增加 2.75 (減少 50.99 至增加 45.5)	III ⊕⊕○○	重要

MD = 平均數差異；RR = 相對風險

1. 只在在一項試驗中發生 6 起事件，其他試驗中無事件發生；信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著效益或傷害。
2. 只發生 4 起事件且信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著效益或傷害。
3. 僅納入 180 位患者；信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著效益或無差別。
4. 信賴區間較寬，無法排除此療法是否造成顯著效益或傷害。
5. 目前仍無法確定此結果對於患者的重要性之臨床意義。
6. 無標準差數值可供參考，不精確性的程度仍不確定；由於此結果來自單一試驗，因此很難做出結論。

[附表 12] IPF 患者是否應接受 imatinib 的治療？

研究 數目	設計	品質評估					患者人數		效果		證據等級	重要性
		偏誤 風險	不一 致性	不直 接性	不精 確性	其他 考量	Imatinib	無 Imatinib	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
死亡率 (追蹤時間為 52-96 週；評估所有原因死亡率)												
1	隨機 試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	非常嚴重 <sup>1,2</sup>	無	8/59 (13.6%)	10/60 (16.7%)	RR: 0.81 (0.35-1.92)	每 1,000 人減少 32 例 (減少 108 例至增加 153 例)	III ⊕⊕○○	關鍵
疾病進展 (追蹤時間為 52-96 週；評估 FVC 由基準期開始的變化 [單位為公升]；數值越高代表越好)												
1	隨機 試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	嚴重 <sup>3</sup>	無	59	60	—	MD 減少 0.01 公升 (減少 0.13 至增加 0.11)	II ⊕⊕⊕○	關鍵
不良事件 (追蹤時間為 52-96 週)												
1	隨機 試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	不嚴重	無	56/59 (94.9%)	37/60 (61.7%)	RR: 1.54 (1.25-1.9)	每 1,000 人增加 333 例 (增加 154 例至增加 555 例)	I ⊕⊕⊕⊕	關鍵
嚴重不良事件 (追蹤時間為 52-96 週)												
1	隨機 試驗	不嚴重	不嚴重	不嚴重	非常嚴重 <sup>1,4</sup>	無	18/59 (28.8%)	19/60 (30.0%)	RR: 0.96 (0.55-1.68)	每 1,000 人減少 12 例 (減少 135 例至增加 204 例)	III ⊕⊕○○	關鍵

MD = 平均數差異；RR = 相對風險

1. 信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著效益或傷害。
2. 只發生 18 起事件。
3. 只有 119 位患者。
4. 只發生 37 起事件。

# 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

[ 附表 13] IPF 患者是否應接受選擇性 ER-A 內皮素受體拮抗劑 ambrisentan 治療？

研究 數目	設計	品質評估					患者人數		效果		證據等級	重要性
		偏誤 風險	不一 致性	不直 接性	不精 確性	其他 考量	Ambrisentan	無 Ambrisentan	相對值 (95% CI)	絕對值 (95% CI)		
<b>死亡率 ( 追蹤時間平均為 52 週 )</b>												
1	隨機 試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴 重	不嚴 重	嚴重 <sup>2</sup>	無	26/239 (7.9%)	6/163 (3.7%)	RR: 2.15 (0.9-5.11)	每 1,000 人增加 42 例 ( 減少 4 例至增 加 151 例 )	III ⊕⊕○○	關鍵
<b>死亡率及 / 或疾病進展<sup>3</sup> ( 追蹤時間平均為 52 週 ; 評估死亡及 / 或疾病惡化的複合結果 )</b>												
1	隨機 試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴 重	不嚴 重	不嚴 重	無	116/329 (35.3%)	34/163 (20.9%)	RR: 1.69 (1.21-2.36)	每 1,000 人增加 144 例 ( 增加 44 例至增 加 284 例 )	II ⊕⊕⊕○	關鍵
<b>疾病進展 ( 追蹤時間平均為 72 週 ; 評估 FVC 變化 [ 單位為 % ] ; 數值越高代表越好 )</b>												
1	隨機 試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴 重	不嚴 重	嚴重 <sup>4</sup>	無	329	163	—	MD 減少 3.2 ( 減少 7.39 至增 加 0.99 )	III ⊕⊕○○	關鍵
<b>不良事件 ( 追蹤時間平均為 52 週 )</b>												
1	隨機 試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴 重	不嚴 重	不嚴 重	無	278/329 (84.5%)	136/163 (83.4%)	RR: 1.01 (0.93-1.1)	每 1,000 人增加 8 例 ( 減少 58 例至增 加 83 例 )	II ⊕⊕⊕○	關鍵
<b>嚴重不良事件 ( 追蹤時間平均為 52 週 )</b>												
1	隨機 試驗	嚴重 <sup>1</sup>	不嚴 重	不嚴 重	嚴重 <sup>4</sup>	無	73/329 (22.2%)	25/163 (15.3%)	RR: 1.45 (0.96-2.19)	每 1,000 人增加 69 例 ( 減少 6 例至增 加 183 例 )	III ⊕⊕○○	關鍵

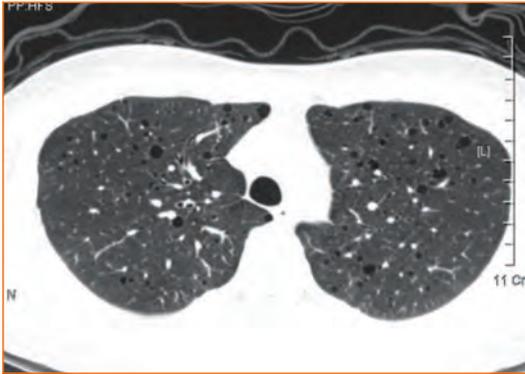
MD = 平均數差異 ; RR = 相對風險

1. 由於試驗中途發現此療法不具有效益，且很有可能增加死亡風險，因此提早終止試驗。
2. 只發生 32 起事件；信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著傷害或無差別。
3. 疾病進展的定義為肺功能測試結果變差或發生急性失代償 ( 超過 4 週且原因不明的快速惡化，且呼吸困難加重而必須住院治療，並須供給 > 5 公升 / 分鐘的氧氣以維持休息狀態的血氧飽和度 [ 動脈血液氣體分析之氧氣飽和度 ] > 90% 或血氧分壓 > 55 mmHg [ 若位於海平面 ] 或 > 50 mmHg [ 若位於海拔 1400 公尺以上 ] )。
4. 信賴區間的結果無法排除此療法是否具有顯著傷害或無差別。

## 附錄二、不符合 UIP 的型態之範例影像

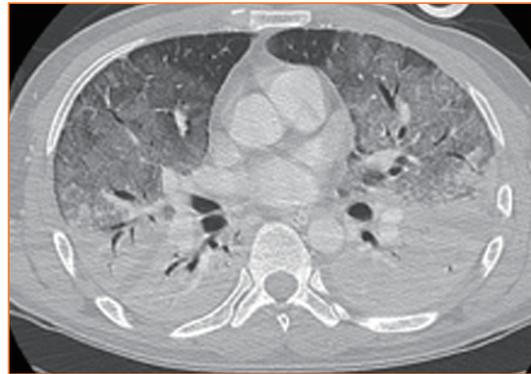
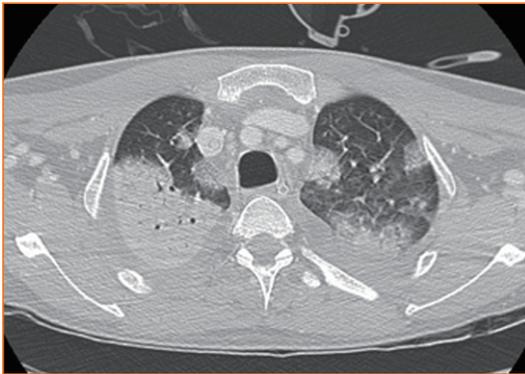
附圖 1. 肺淋巴管平滑肌肉增生症 (lymphangioleiomyomatosis, LAM)。

呈現兩側界線明確的氣泡 (cyst)，氣泡之間夾雜正常型態之肺臟實質。感謝張允中醫師協助提供圖檔。



附圖 2. 嚴重兩側流感肺炎 (influenza pneumonia)。

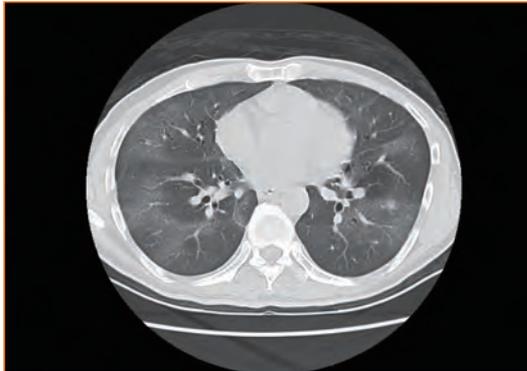
病患兩側肺臟呈現廣泛及大範圍之毛玻璃不透明區 (GGO) 與明顯之肺臟實質化 (consolidation) 於後側肺臟。感謝張允中醫師協助提供圖檔。



## 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

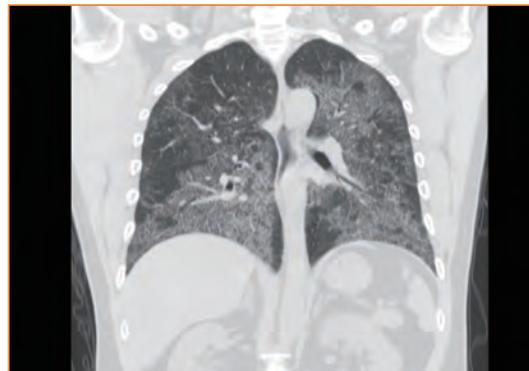
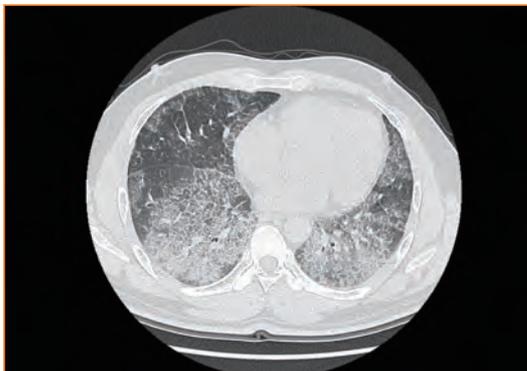
附圖 3. 脫皮性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia, DIP)。

呈現兩側廣泛性之毛玻璃不透明區 (GGO)，且無網狀異常區域或蜂窩區域。感謝張允中醫師協助提供圖檔。



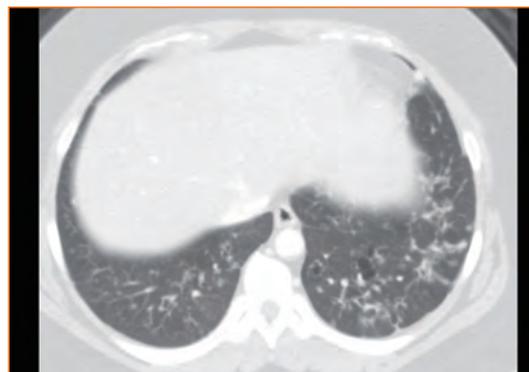
附圖 4. 肺泡蛋白沉積症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP)。

兩側明顯毛玻璃不透明區 (GGO) 混合網狀變化 (reticulation)，主要分佈於下肺野，呈現碎紋石路 (crazy paving) 外觀。感謝張允中醫師協助提供圖檔。



附圖 5. 肺部蘭格罕組織細胞增生症 (pulmonary Langerhans cell histiocytosis, PLCH)。

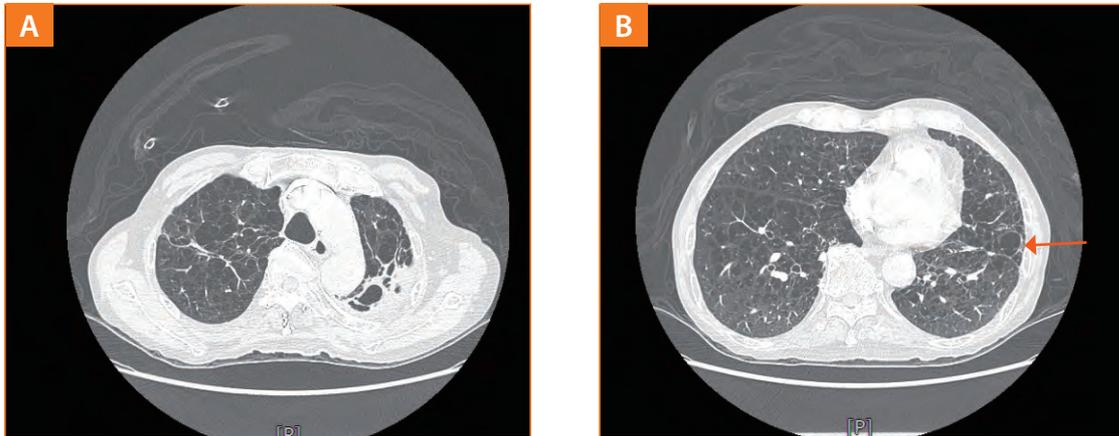
本病例呈現兩側零散分佈之肺臟小結節 (nodules)，並有小型肺氣泡囊腫 (cysts) 於左下肺葉，與左肺尖小氣胸。感謝張允中醫師協助提供圖檔。



## 附錄三、肺纖維化及其他疾病同時出現之範例影像

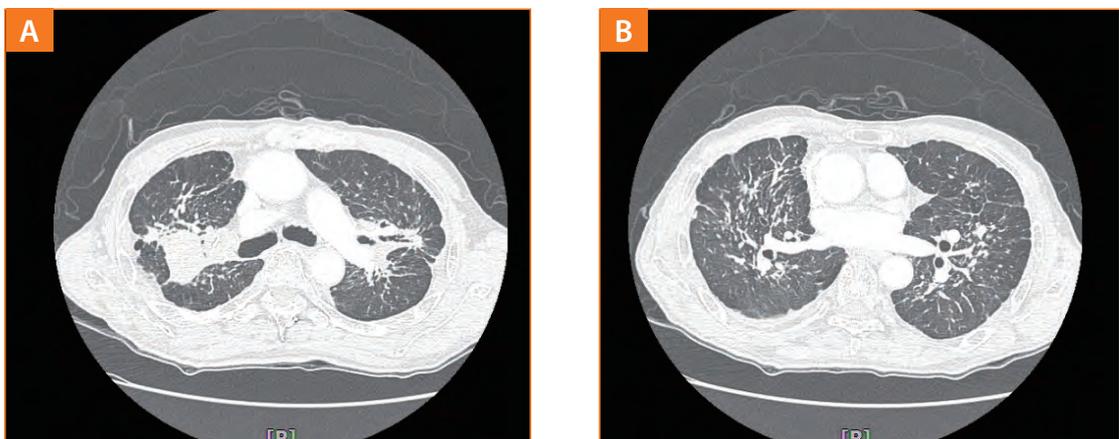
附圖 6. 肺結核 (TB) 與肺纖維化合併出現。

左上肺葉呈現局部肺臟實質變化與開洞 (A)，兩側肺臟實質為瀰漫性肺氣腫，並在部分肺臟可觀察到纖維化 (B) 如左上肺葉 (箭頭)。感謝杭良文醫師協助提供圖檔。



附圖 7. 礦工肺塵症 (coal miner's pneumoconiosis) 與肺纖維化合併出現。

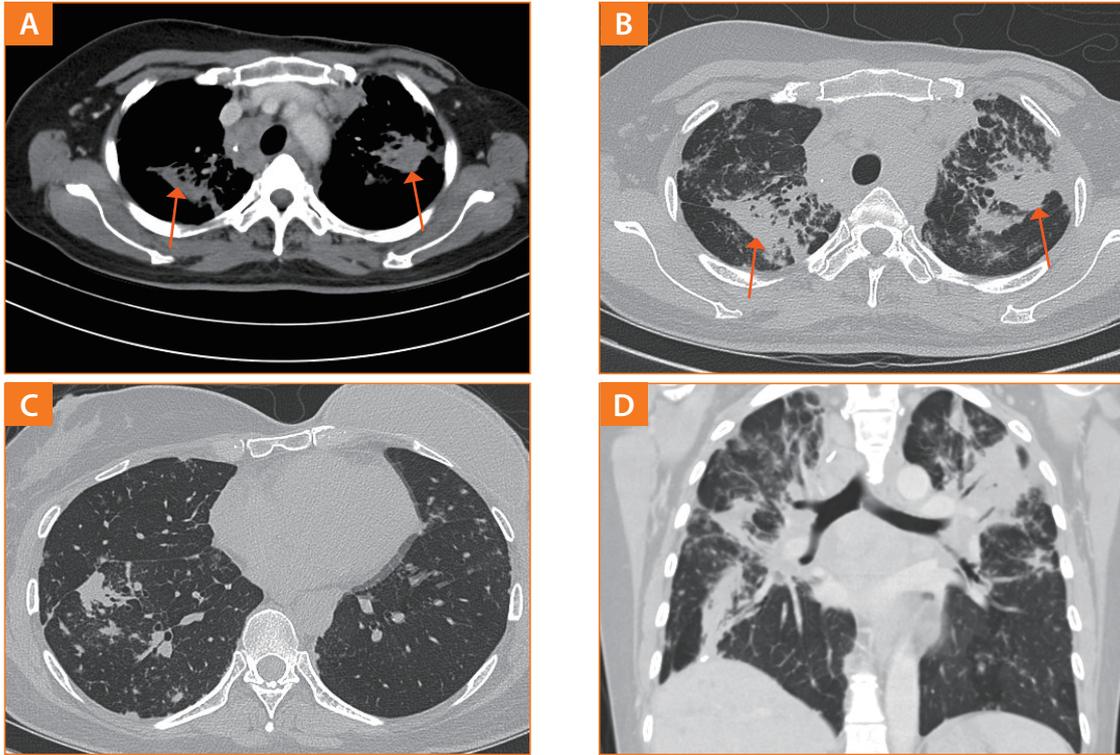
兩側上肺葉呈現腫塊狀陰影，為漸進性大片性肺部纖維化 (progressive massive fibrosis, PMF)，邊緣有針刺狀及肋膜拉扯變化 (A)，在背景肺臟實質呈現許多瀰散性分布之小結節，為典型礦工肺塵症之表現，並可觀察到兩側廣泛分布之不規則肺臟纖維化 (A, B)。感謝杭良文醫師協助提供圖檔。



## 特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

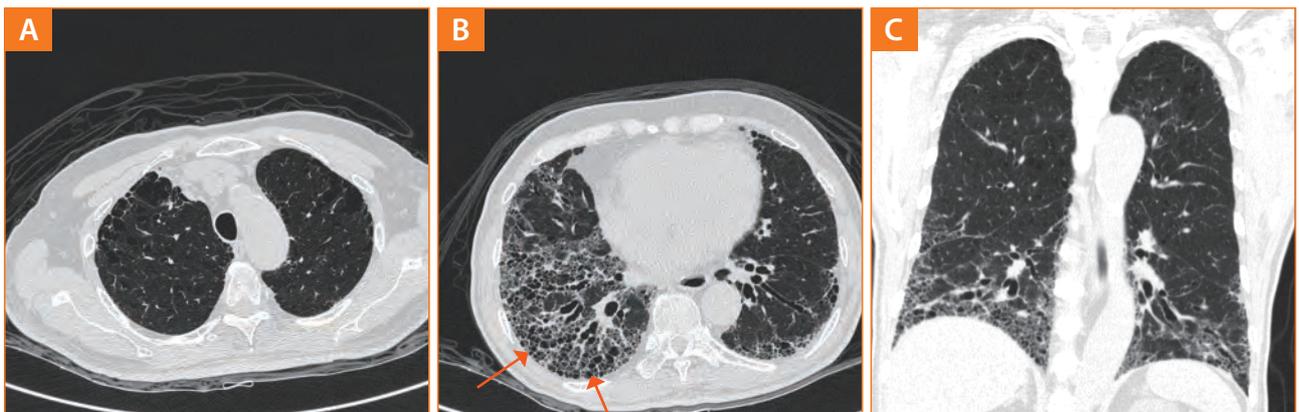
附圖 8. 類肉瘤病 (sarcoidosis) 與肺纖維化合併出現。

51 歲女性病患，左側乳癌，肺臟病變經 CT 導引左上肺葉切片為肉芽性發炎 (granulomatous inflammation)，臨床診斷為類肉瘤病 (sarcoidosis)，合併肺纖維化 (fibrosis)。典型涵蓋縱膈腔及肺門與肺實質變化之第三期之類肉瘤病變化。(A) 上肺 CT 切面顯示兩側縱膈腔淋巴病變及兩側上肺葉不規則腫塊 (箭頭)。(B) 肺臟實質有不規則線狀及網狀變化於兩側腫塊周圍 (箭頭)，明顯肺臟實質變形及纖維化。(C) 右下肺葉亦有不規則結節並造成肋膜拉扯，周圍小型結節亦可見。(D) 冠狀切面影像顯示，由縱膈腔及肺門延伸至中央支氣管周圍之腫塊狀變化，周圍肺臟呈現不規則變形及纖維化，並合併支氣管之變形。感謝張允中醫師協助提供圖檔。



附圖 9. 肺氣腫 (emphysema) 與肺纖維化合併出現。

IPF 合併肺氣腫 (A) 兩側上肺葉在 HRCT 呈現明顯肺氣腫變化；(B) 兩側下肺葉呈現明顯蜂窩狀變化 (箭頭) 及牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis)，在右下肺葉較明顯，而左下肺葉則以肋膜下分佈之蜂窩狀纖維化為主；(C) 冠狀切面 CT 重組影像，可以清楚看到上方肺臟以肺氣腫變化為主，而下方肺臟則以分佈於肋膜下之纖維化、蜂窩狀變化為主。由於肺氣腫增加體積但肺纖維化體積減少，兩者相抵後，整體肺臟體積與正常人差異不大。感謝張允中醫師協助提供圖檔。



## 參考文獻

---

1. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183: p. 788-824.
2. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. 192: p. e3-e19.
3. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174: p. 810-6.
4. Raghu, G., et al. *Lancet Respir Med*, 2014. 2: p. 566-72.
5. Kolek, V. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med*, 1994. 137: p. 49-50.
6. Karakatsani, A., et al. *Respir Med*, 2009. 103: p. 1122-9.
7. Navaratnam, V., et al. *Thorax*, 2011. 66: p. 462-7.
8. Natsuizaka, M., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 190: p. 773-9.
9. Lai, C.C., et al. *Respir Med*, 2012. 106: p. 1566-74.
10. Richeldi, L., et al. *N Engl J Med*, 2011. 365: p. 1079-87.
11. Richeldi, L., et al. *N Engl J Med*, 2014. 370: p. 2071-82.
12. Loveman, E., et al. *BMC Pulm Med*, 2015. 15: p. 37.
13. Karimi-Shah, B.A. and Chowdhury, B.A. *N Engl J Med*, 2015. 372: p. 1189-91.
14. Azuma, A., et al. *Respir Res*, 2011. 12: p. 143.
15. Taniguchi, H., et al. *Respir Res*, 2011. 12: p. 93.
16. Xaubet, A., et al. *Arch Bronconeumol*, 2013. 49: p. 343-53.
17. Cottin, V., et al. *Eur Respir Rev*, 2014. 23: p. 193-214.
18. King, T.E., Jr., et al. *N Engl J Med*, 2014. 370: p. 2083-92.



## 台灣胸腔暨重症加護醫學會 主編



**Boehringer** 台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 印刷  
**Ingelheim** 台北市民生東路三段49/51號12樓 電話：(02) 25032636