

特別專題

間質性肺病影像學鑑別診斷及早期特發性肺纖維化的電腦斷層影像判讀

Hiroaki Arakwa, M.D.¹

¹ Department of Radiology, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan

壹、特發性間質性肺炎簡介

間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 屬於肺部纖維化疾病，涵蓋相當多種疾病，其中特發性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 近年來逐漸受到重視，其他與 IIP 表現近似的疾病則包括纖維血管疾病 (collagen vascular disease, CVD) 相關間質性肺炎 (interstitial pneumonia, IP)、慢性過敏性肺炎 (chronic hypersensitivity pneumonitis, CHP)、藥物相關 ILD、塵肺病和某些感染。值得注意的是病理科醫師們對 ILD 的病理診斷觀察者間一致性差強人意 (κ 約為 0.4)¹，且易受採檢位置影響，以

特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 為例，切片時取得與尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 同時出現之非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia, NSIP) 病灶的機率可達 12.5% - 26%^{2,3}，因此臨床上難以單獨仰賴病理報告，必須進行多專科討論 (multidisciplinary discussion, MDD) 確認診斷，相形之下胸部電腦斷層 (computed tomography, CT) 影像也在診斷過程中扮演重要角色。

IIP 可分為表一所示的 8 種疾病⁴，除了隱源性組織化肺炎 (cryptogenic organizing

Major idiopathic interstitial pneumonias

- Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)
- Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)
- Cryptogenic organizing pneumonia (COP)
- Acute interstitial pneumonia (AIP)
- Desquamative interstitial pneumonia (DIP)
- Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease (RB-ILD)

Acute/Subacute

Rare idiopathic interstitial pneumonias

- Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia (LIP)
- Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)

Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias

表一．特發性間質性肺炎分類

通訊作者：Prof. Hiroaki Arakwa
電子郵件：arakawa@dokkyomed.ac.jp
地址：880 Oaza-Kitakobayashi, Mibu-cho, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0207, Japan

pneumonia, COP) 和急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP) 屬於急性 / 亞急性之外, 其他均屬於慢性疾病; 接下來將介紹臨床上較常遇到的 IPF、NSIP、COP, 以及如何與其他常見疾病進行鑑別診斷。

貳、隱源性組織化肺炎

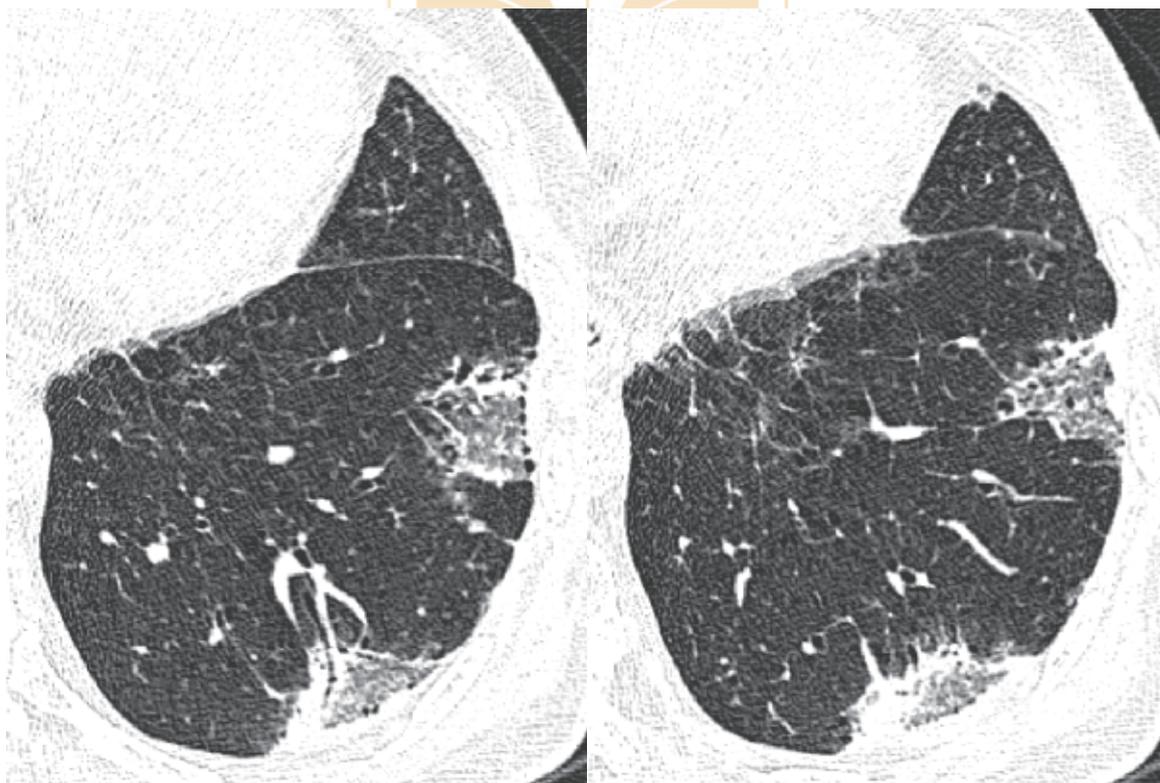
COP 是亞急性疾病, 病程大多不超過 3 個月, 對類固醇治療反應佳, 但也常復發, 少數病患會在長期治療後產生纖維化情形 (纖維化 OP)⁵。高解析度電腦斷層 (high resolution computed tomography, HRCT) 影像典型表現為多發性實質化 (consolidation) 和毛玻璃樣陰影 (ground-glass opacification/opacity, GGO), 病灶好發於周邊肺部且傾向沿支氣管 / 血管聚集, 特色是其陰影會轉移 (在原病灶癒合的同時旁邊又產生新

病灶, 彷彿移動般擴散), 以及常出現所謂的「反暈徵 (reversed halo sign)」(圖一, GGO 周圍被實質化病灶完全或部分包圍)⁶⁻⁸。

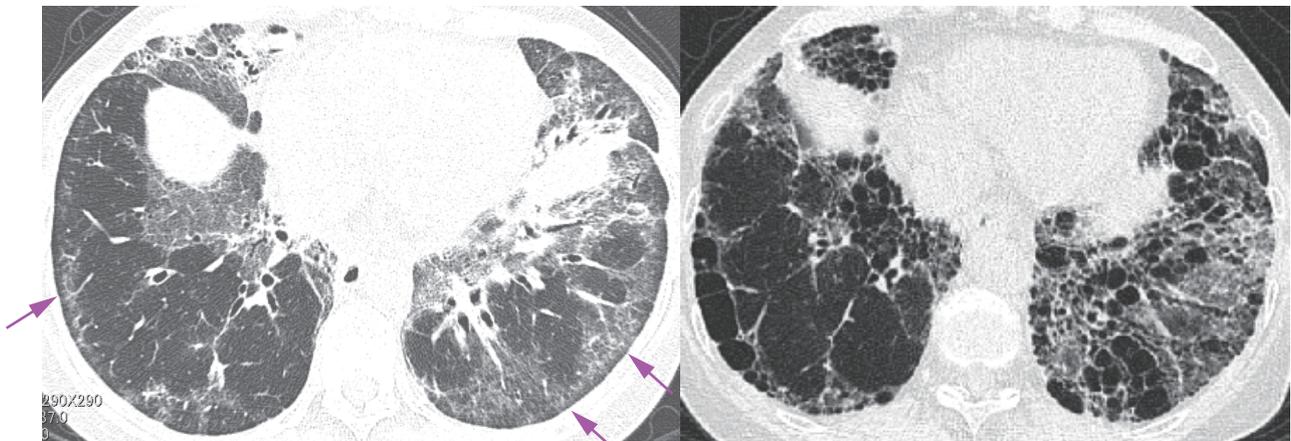
臨床上看見符合 OP 的影像表現時, 應先確認是否為藥物或 CVD 引起, 除了這 2 種常見成因外, 有時 OP 也會出現在放射治療或肺炎之後⁹, 須排除上述問題, 才可做出 COP 的診斷。

參、非特異性間質性肺炎

NSIP 好發於 50-60 歲的女性, 5 年至 10 年存活率佳, 且多半與 CVD 相關¹⁰。主要的 HRCT 影像表現是 GGO, 出現比例可達 1/3, 牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis) 和網狀表現 (reticulation) 也很常見, 較少有實質化情形, 蜂窩性表現 (honeycombing) 則僅見於末



圖一 . COP 常見之 Reversed Halo Sign 圖例



圖二 . 纖維化 NSIP 圖例 (箭頭為 subpleural sparing ; 右圖為 12 年後影像)

期病患；NSIP 的病灶分布位置於 OP 相同，但有 subpleural sparing 的特色，可依此鑑別 NSIP 與 UIP¹¹。圖二是一個 NSIP 的影像圖例，這位病患的肺部纖維化程度較高，有明顯的 reticulation 和 traction bronchiectasis，可發現其病灶主要沿支氣管 / 血管分布，且肋膜下方仍可見到正常肺部 (箭頭處)¹²，年後此病患的肺部出現囊狀變化，乍看之下很像 honeycombing，但仔細觀察會發現囊泡均沿支氣管分布，實際上是 traction bronchiectasis 而非 honeycombing。

常需與 NSIP 鑑別診斷的疾病包括 CVD、IPF 以及 CHP，但我們無法單從影像得知病患是否合併 CVD。我們曾碰過一位 78 歲女性病患，影像表現完全符合 NSIP 但合併周邊肺部實質化，經病理學確診為 NSIP，但也包括一小部分的 OP；4 年後這位病患被診斷出皮肌炎，不久後死於呼吸衰竭。事實上病理診斷時也發現 NSIP 時常伴隨 OP 一同出現，在 NSIP 影像中看見的實質化或許就是發生 OP 的區域，這使 NSIP 和纖維化 OP 擁有許多共通特質，難以完全區別¹⁰。

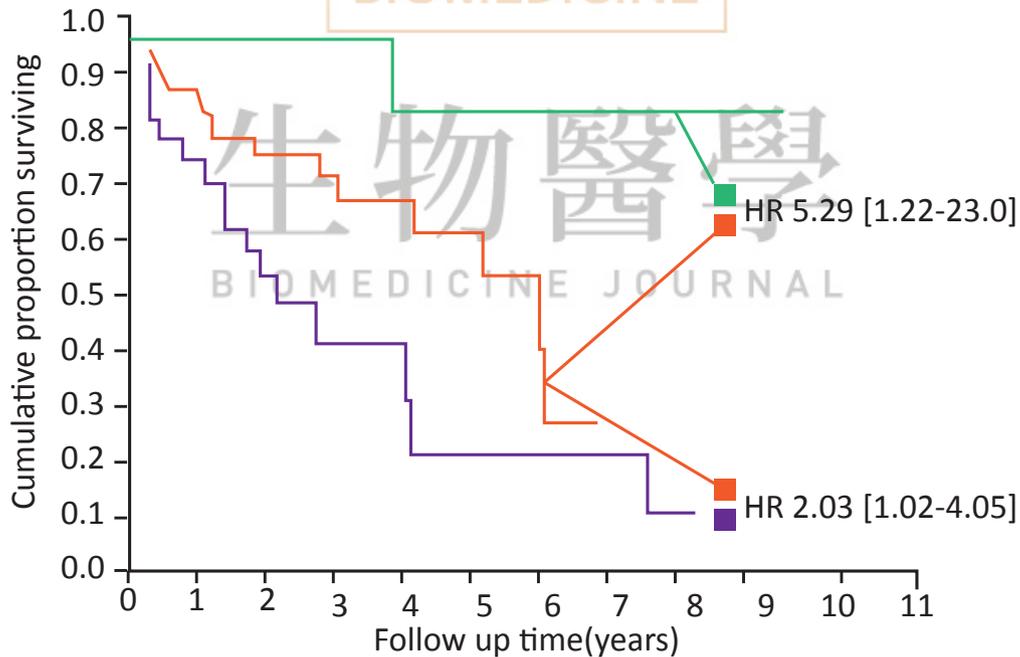
肆、特發性肺纖維化

IPF 較常發生於超過 60 歲的男性，是一種漸進性疾病，病程可能維持數月到數年，自診斷後存活期中位數介於 3-5 年，但個體間存在差距；由於 IPF 發生率高且預後不佳，在臨床上頗受重視¹²。IPF 在 HRCT 影像上最大的特點是肺小葉網狀表現 (intralobular reticulation)，traction bronchiectasis 和 honeycombing 也很常見，後者更是此疾病的重要診斷標準，相較之下雖然偶爾也會出現 GGO，但多半不明顯，病灶分布位置以肋膜下和肺基部為主，有時不易與 NSIP 區分。有鑑於 IPF 的臨床重要性，美國胸腔學會 (American Thoracic Society, ATS) 將 UIP 表現的 HRCT 診斷標準歸納為 4 類 (表二)，UIP 和 Probable UIP 的差異在於是否有 honeycombing，Indeterminate for UIP 則包括早期 UIP 和纖維化病灶位置 / 表現不支持任何特定疾病的情況，Alternative Diagnosis 代表影像較傾向其他診斷¹⁴，尤其當病灶位置以上 / 中肺、支氣管 / 血管旁為主，或出現大量 GGO、微結節、氣體滯積 (air-trapping) / 馬賽克樣充氣 (mosaic

UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
<p>Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous</p> <p>Honeycombing with or without peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis</p>	<p>Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous</p> <p>Reticular pattern with peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis</p> <p>May have mild GGO</p>	<p>Subpleural and basal predominant</p> <p>Subtle reticulation; may have mild GGO or distortion (“early UIP pattern”)</p> <p>CT features and/or distribution of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology (“truly indeterminate for UIP”)</p>	<p>Findings suggestive of another diagnosis, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CT features: <p>Cysts Marked mosaic perfusion Predominant GGO Profuse micronodules Centrilobular nodules Nodules Consolidation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Predominant distribution: <p>Peribronchovascular Perilymphatic Upper or mid-lung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Other

表二 . UIP 的 HRCT 影像診斷標準

	CT Diagnosis				
	UIP	Probable UIP	Indeterminate	Probable NSIP	NSIP
pUIP	16	11	20	17	9
pNSIP	0	0	5	8	10



圖三 . 不同病理學和影像學診斷結果與預後之比較

perfusion) 時,更應懷疑診斷是 CVD、CHP 或其他 IIP 之可能性。

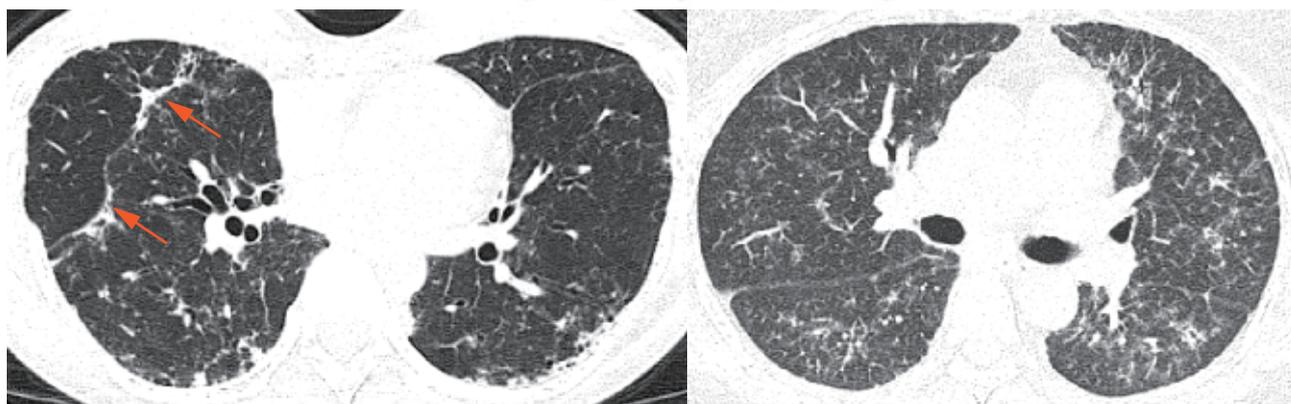
然而根據經驗,被診斷為 IPF 的影像上還是常有非典型表現,研究發現 IPF 影像上出現非典型影像表現的比例約為 1/3,其中氣體滯積 / 馬賽克樣充氣的比例高達 21%,也有 6.6% 的影像出現明顯 GGO¹⁴。我們參與的一項研究結果顯示影像學和病理學診斷 NSIP 的一致率可達 90%,相對地病理學確診之 UIP 卻有 28% 的機率在影像學上被判讀成 NSIP,即便判讀者經驗豐富,也很難避免這種情形¹¹,考量到 NSIP 與 IPF 的預後差異,這項問題確實值得重視。不過根據美國的研究結果,即便影像學和病理學結果不一致,還是能發揮部分預測預後的功能(圖三)¹⁵,顯示影像學診斷仍有其重要性。

伍、慢性過敏性肺炎

CHP 是由過敏原(黴菌、細菌、原蟲、動物或化學物質等)造成的疾病,「慢性」意指根據 CT 或病理學判定產生纖維化,其影像和病理表現上易與其他 IIP 混淆,特別是 UIP 和 NSIP¹⁶。CHP 的 HRCT 影像表現和 UIP、NSIP 一樣會有

肺小葉 reticulation、traction bronchiectasis 和 honeycombing,常同時合併 GGO、肺小葉中央結節、氣體滯積與馬賽克樣充氣倒是與 UIP/NSIP 不同,此外病灶無特殊好發肺部區域(zonal predominance)和相對不侵犯肋膈角(costophrenic angle)也是辨識此疾病的依據之一¹⁷⁻¹⁹。圖四分別為早期(左圖)和較晚期(右圖) CHP 的圖例,分別以肺小葉中央 GGO、馬賽克樣充氣與小葉間隔(interlobular septum)扭曲變形作為主要表現,且病灶位置沒有 zonal predominance。

綜合比較 CHP、NSIP 與 UIP,理論上可根據影像上病灶是否傾向出現在下肺部、有無 honeycombing、肺小葉中心結節、馬賽克樣充氣以及是否侵犯肋膈下區域等方式鑑別診斷,但單一影像表現並不具決定性,應合併評估觀察到的所有線索進行判斷¹⁹。整體來說,影像學對診斷 ILD 相當重要,許多 ILD 並無特定的病理組織學表現,因此需舉行 MDD 共同找出最可能的病因和診斷,然而 MDD 所得的診斷亦非絕對正確,有時也需要透過一段時間的追蹤後再行修訂。



圖四.慢性過敏性肺炎圖例(箭頭處為馬賽克樣表現)

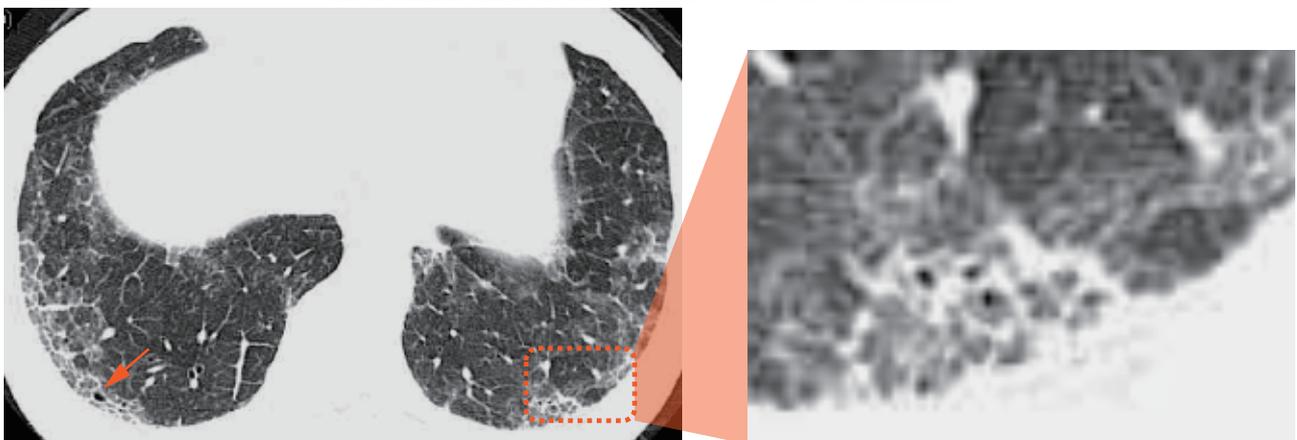
陸、特發性肺纖維化分期之意義與爭議

IPF 的病程進展模式因人而異，許多病患的肺功能是隨時間緩慢下降，也不乏有病人的肺功能會在急性發作 (acute exacerbation, AE) 後快速下降，亦有少數比例病患的肺功能會快速惡化²⁰，然而至今臨床上仍無法在診斷 IPF 的當下預測病程將以何種形式進展。我們曾碰過一位 60 歲男性病患在 5 年追蹤期間影像最多僅達到 Probable UIP 的標準，從未出現 honeycombing，但仍發生 AE，臨床上這樣的病人並不少見，也有不少死亡病例，及早診斷 IPF 確實有其重要性。在進一步討論早期 IPF 的影像診斷前，必須先釐清檢查姿勢的問題，IPF 病灶常從後側肺基部開始出現，但當病患以躺臥姿 (supine) 接受 CT 檢查時，此處常會產生 dependent opacity，會過分強調 GGO 的存在，因此欲評估是否有早期 IPF 徵兆時，應讓病患以趴姿 (prone) 接受掃描。

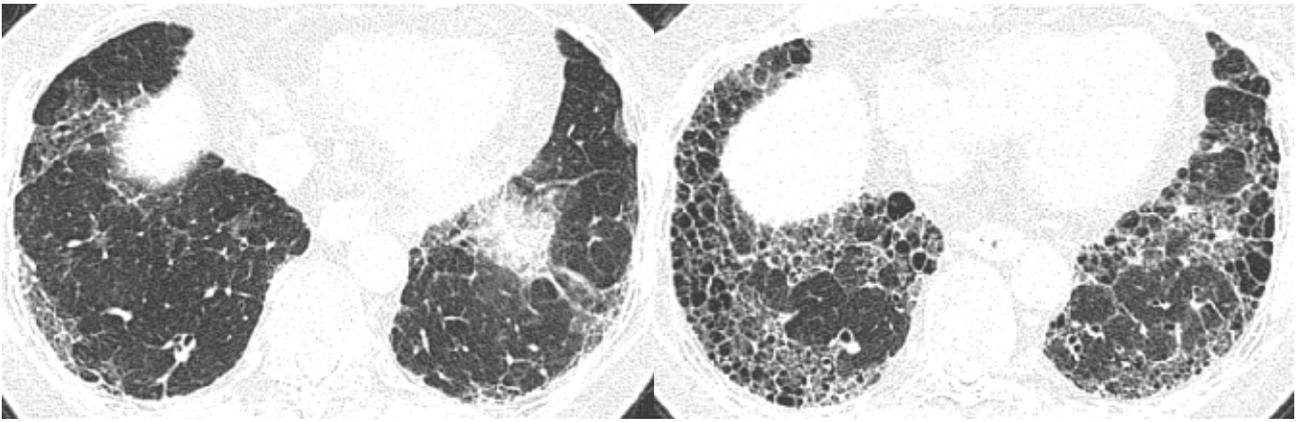
定義疾病的分期對於預測預後和選擇療法都很重要，事實上目前對於「早期」IPF 仍沒有明確定義，普遍都是以輕度 / 中度或早期 / 晚期等字眼模糊稱呼，此外雖然年齡、性別、肺功能、CT 病灶範圍等指標對於 IPF 的預後都很重要，

但皆未獲得完善驗證^{12,20}；放射科學界普遍常用纖維化分數 (fibrosis score) 來定量 ILD 的嚴重度，內容包括 honeycombing、reticulation 等項目，並將纖維化分數與臨床指標合併用於預測病患預後²¹⁻²³，不過 honeycombing 已是末期肺部纖維化的表現 (不論範圍大小)，不應將其視為「早期」IPF 的變化之一。

根據最新診斷指引的內容，早期 IPF 的影像表現可以是 Probable UIP 或 Indeterminate for UIP，但由於缺乏較完整的 IPF 特徵，往往難以診斷，Indeterminate for UIP 甚至還涵蓋少許 reticulation、GGO 或變形等如此微小的變化¹³。雖然目前尚無法確定早期 UIP 的影像特徵，從經驗看來早期變化應始於肋膜下，特別常見於下肺部，不過其他影像特徵如 reticulation、traction bronchiectasis 和 honeycombing 將隨疾病進展逐漸惡化，反之 GGO 的範圍卻會在 honeycombing 生成前逐漸縮小²⁴⁻²⁶。我曾碰過一個令人印象深刻的病例，這位 68 歲女性在 2001 年的影像整體呈現出少許 GGO 和 reticulation，但令我不解的是仔細觀察可發現某些肺部區域影像具有高度異質性，混合正常肺、中度 GGO、明顯 GGO、traction bronchiectasis 和許多細微 reticulation，使該區混雜許多顏色 (圖五右)，而病理切片顯示該區有纖維化現象合



圖五 . 早期 IPF 特色「異質性」圖例 (右圖為左圖綠色虛線區放大)



圖六．圖五病患追蹤 6 年 (左圖)、16 年 (右圖) 影像變化

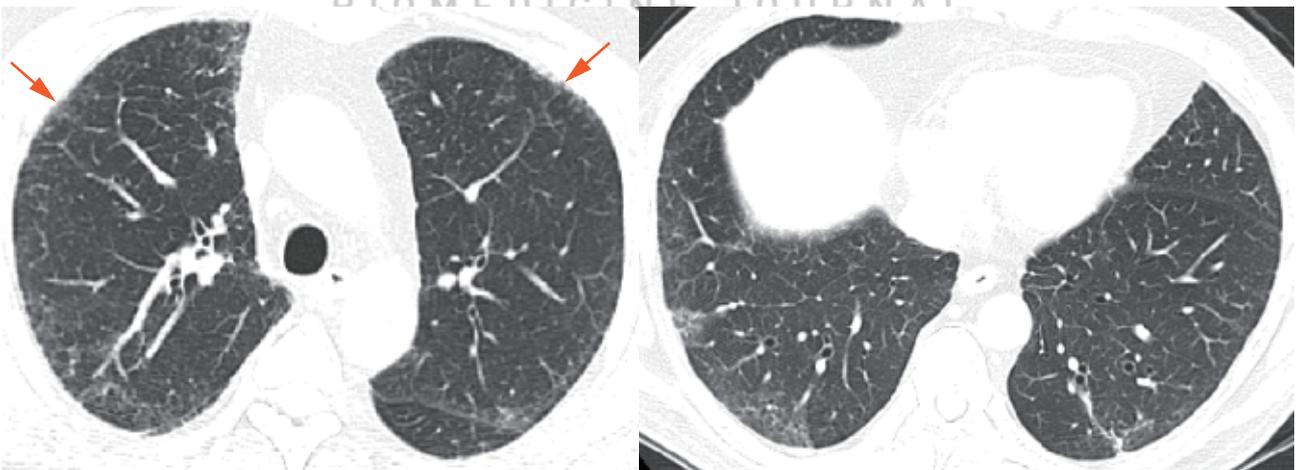
併平滑肌細胞與纖維母細胞聚集，診斷為 UIP。該病患在本院追蹤 6 年後，從影像上可發現 GGO 變少、reticulation 增加之趨勢 (圖六左)，至 2017 年時已出現 honeycombing (圖六右)。

準：周邊 reticulation 合併小葉變形、traction bronchiectasis、外觀異質性 (亦即在周邊肺部出現混合正常肺、微量 reticulation、明顯變形與 traction bronchiectasis 等變化的區域)、病灶位置以下肺葉為主但有時會影響上肺葉²⁷；我個人提出的標準則是可觀察「肺部陰影質地的粗糙度 (coarseness)」。

柒、早期特發性肺纖維化影像特徵

就我的經驗看來，IPF 在早期與晚期的表現有所不同，UIP 是以 reticulation 作為主要表現的疾病，但早期 IPF 可能會有較明顯的 GGO，使其不易與 NSIP 和脫屑性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia, DIP) 區別。有研究提出了幾項早期 IPF 診斷標

早在 2003 年美國就有研究提出 UIP 除了與影像上的 honeycombing 高度相關外，病患的上肺部也常出現少許不明顯的網狀陰影 (reticular opacity)²⁸；CT 影像上的「粗糙度」常被用來評估肺部纖維化程度，可分為以下 4 種等級：grade 0 只有 GGO、無 reticulation、grade 1 有細微的小葉內 reticulation、grade 2 有微囊



圖七．早期 IPF 上下肺部病灶圖例 (箭頭處為上肺部 Reticulation)

泡表現，氣泡腔直徑低於 3 mm、grade 3 則出現直徑較長、介於 3-6 mm 的囊泡，整體來說粗糙分數越高，代表纖維化和肺部組織變形越嚴重，因此影像表現異質性較強，也更趨近於典型 UIP²⁹。圖七是一個早期 IPF 範例，這位病患在上肺部有些許 reticulation (左圖)，肋膜下出現 GGO，病灶位置並未明顯集中於肺基部 (右圖)，沒有什麼 traction bronchiectasis，粗糙分數也不高，但病理切片可判定為 UIP，是個很難以單憑影像診斷的病例。

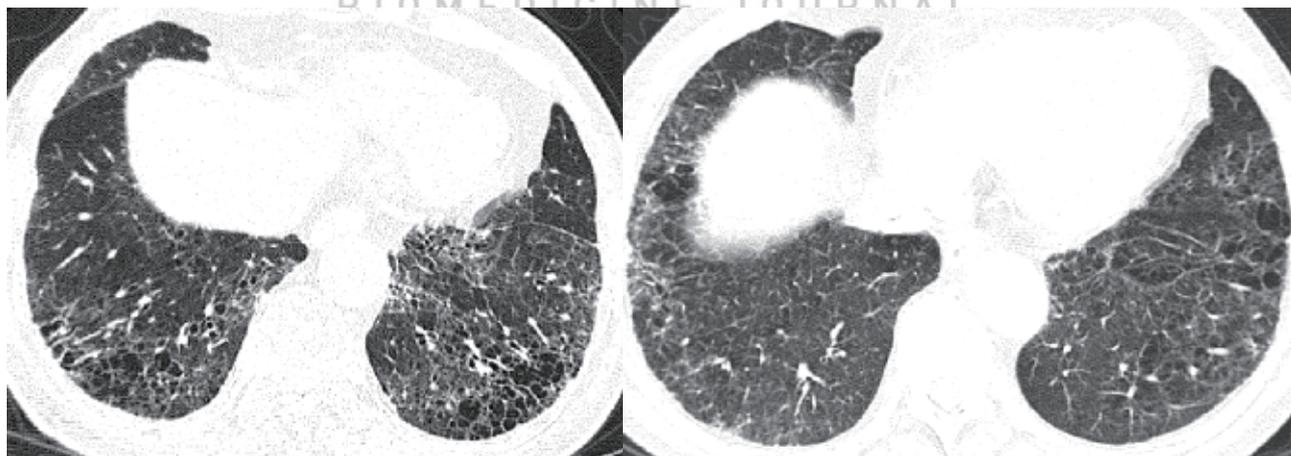
捌、早期特發性肺纖維化鑑別診斷

需要與這些早期 IPF 進行鑑別診斷的疾病非常多，基本上所有慢性纖維化間質性肺炎都應作為鑑別對象，如 NSIP (亦包含 CVD)、CHP、藥物引發ILD，以及間質性肺部異常 (interstitial lung abnormality, ILA)；此外日本的研究發現當ILD 病灶同時合併肺氣腫 (emphysema) 時，會大幅影響從影像上鑑別 UIP 與 NSIP 的敏感性與特异性，且平常用來區別兩者的幾項重要特徵如纖維化粗糙度、上肺部網狀陰影和病灶沿支氣管血管分布等，皆無法派上用場³⁰，圖八是在下肺部同時出現肺氣腫與 GGO 的圖例，由於肺氣

腫的關係，無法評估影像的纖維化粗糙度或異質性高低，事實上這兩個病例經切片後病理診斷分別為 IPF (圖八左圖) 和 NSIP (圖八右圖)，但影像看起來幾乎沒有差別，因此當臨床上遇見下肺部病灶混合肺氣腫的案例時，務必審慎診斷。

ILA 的定義是影響超過 5% 肺部的非氣體蓄積變化，包括 GGO、網狀異常、瀰漫性小葉中心結節、非肺氣腫囊泡、honeycombing 與 traction bronchiectasis。由於 ILA 在肺癌篩檢時發現率較高，因此近年頗受重視，然而因多為偶然發現，病理評估報告相當稀缺³¹⁻³³；有研究發現影像上有 ILA 的人有較高之全死因死亡風險³⁴，且無症狀的ILD (包括 ILA 在內) 亦會使肺癌病患手術後急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的發生率顯著上升^{35,36}，或許能告誡我們在判讀影像時不應輕忽這些細微的變化。

總結上述，沒有 honeycombing 的早期 IPF 會被歸類為 Probable UIP 或 Indeterminate for UIP，諷刺的是疾病越嚴重，診斷就越容易，而從影像上診斷早期 UIP 的關鍵在於看出異質性與纖維化粗糙度兩項特徵，不過基於診



圖八．IPF (左圖) /NSIP (右圖) 合併肺氣腫圖例

斷不易，ATS 指引建議可為 Probable UIP 或 Indeterminate for UIP 族群進行病理切片檢查。此外，ILA 雖無臨床症狀，但仍需更積極做研究以探討其臨床意義。

參考文獻

1. Nicholson, A. G., et al. (2004). *Thorax* 59(6): 500-505.
2. Monaghan, H., et al. (2004). *Chest* 125(2): 522-526.
3. Flaherty, K. R., et al. (2001). *Am J Respir Crit Care Med* 164(9): 1722-1727.
4. Travis, W. D., et al. (2013). *Am J Respir Crit Care Med* 188(6): 733-748.
5. Lohr, R. H., et al. (1997). *Arch Intern Med* 157(12): 1323-1329.
6. Chandler, P. W., et al. (1986). *AJR Am J Roentgenol* 147(5): 899-906.
7. Muller, N. L., et al. (1987). *Radiology* 162(1 Pt 1): 151-156.
8. Robertson, B. J. and D. M. Hansell (2011). *Eur Radiol* 21(11): 2244-2254.
9. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* (2002). 165(2): 277-304.
10. Travis, W. D., et al. (2008). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177(12): 1338-1347.
11. Sumikawa, H., et al. (2014). *Radiology* 272(2): 549-556.
12. Raghu, G., et al. (2011). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183(6): 788-824.
13. Raghu, G., et al. (2018). *Am J Respir Crit Care Med* 198(5): e44-e68.
14. Yagihashi, K., et al. (2016). *European Respiratory Journal*.
15. Flaherty, K. R., et al. (2003). *Thorax* 58(2): 143-148.
16. Salisbury, M. L., et al. (2017). *Am J Respir Crit Care Med* 196(6): 690-699.
17. Adler, B. D., et al. (1992). *Radiology* 185(1): 91-95.
18. Webb WR et al. High-resolution CT of the Lung 5th ed 2015.
19. Silva, C. I., et al. (2008). *Radiology* 246(1): 288-297.
20. Ley, B., et al. (2012). *Ann Intern Med* 156(10): 684-691.
21. Best, A. C., et al. (2008). *Radiology* 246(3): 935-940.
22. Shin, K. M., et al. (2008). *Radiology* 249(1): 328-337.
23. Maldonado, F., et al. (2014). *Eur Respir J* 43(1): 204-212.
24. Akira, M., et al. (1993). *Radiology* 189(3): 687-691.
25. Sumikawa, H., et al. (2008). *Am J Respir Crit Care Med* 177(4): 433-439.
26. Lee, H. Y., et al. (2012). *AJR Am J Roentgenol* 199(5): 982-989.
27. Gruden, J. F., et al. (2015). *American Journal of Roentgenology* 206(3): 472-480.
28. Hunninghake, G. W., et al. (2003). *Chest* 124(4): 1215-1223.
29. MacDonald, S. L., et al. (2001). *Radiology* 221(3): 600-605.
30. Akira, M., et al. (2009). *Radiology* 251(1): 271-279.
31. Washko, G. R., et al. (2011). *N Engl J Med* 364(10): 897-906.
32. Sverzellati, N., et al. (2011). *Eur Respir J* 38(2): 392-400.
33. Tsushima, K., et al. (2010). *Respir Med* 104(11): 1712-1721.
34. Putman, R. K., et al. (2016). *Jama* 315(7): 672-681.
35. Chida, M., et al. (2008). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 34(4): 878-881.
36. Saito, H., et al. (2011). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 39(2): 190-194