

# 特發性肺纖維化之診斷進展及未來挑戰

黃世宗<sup>1,2</sup>、白書睿<sup>1,2</sup>、許樂仁<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> 生物醫學編輯部, 台北, 台灣

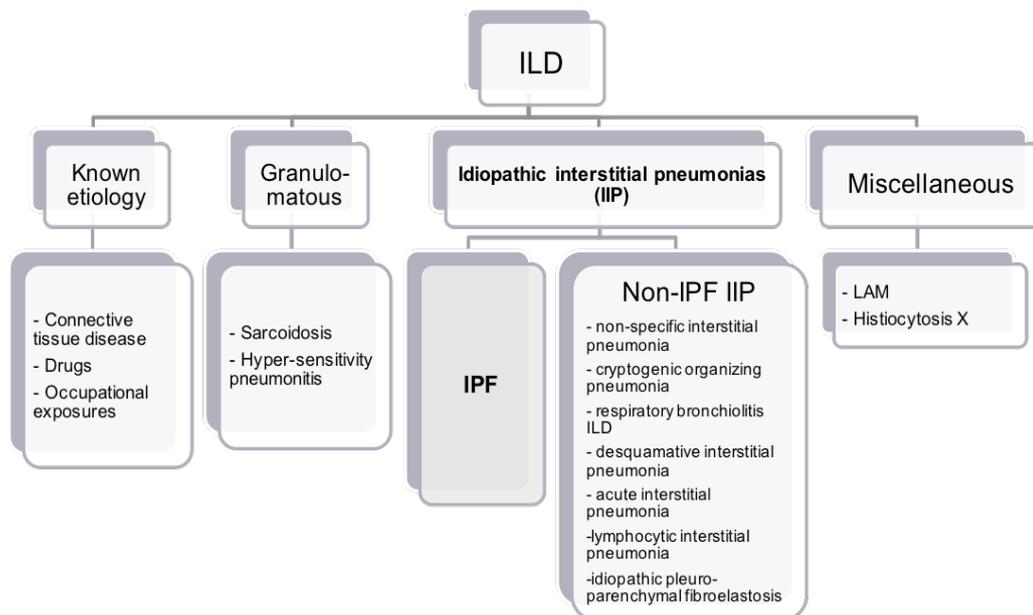
<sup>2</sup> 台大臨床藥學研究所, 台北, 台灣

<sup>3</sup> 社團法人分子醫學會, 台北, 台灣

## 壹、前言

特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是最常見的特發性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP), 佔特發性間質性肺炎約 20–30%, 是一種與年紀相關、致病因不明之疾病, 其病程不可逆最終致死, 診斷上通常以「尋常性間質性肺炎徵象 (usual interstitial pneumonia pattern, UIP pattern)」作為判斷, UIP 於組織病理學上常出現異質性外觀 (heterogeneous appearance), 伴隨肋膜

近下 (subpleural) 或中肋旁 (paraseptal) 區域的纖維化; 影像學上則常出現網狀異常 (reticular abnormality) 伴隨牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis), 且可能有少量甚至無毛玻璃狀不透明區 (ground glass opacity, GGO)。此外, 肋膜下蜂窩現象 (honeycombing) 是影像學上常見且重要之 UIP 特徵, 亦為區分特發性肺纖維化和其他特發性間質性肺炎的重要指標<sup>1</sup>。



通訊作者：許樂仁 藥師  
 電話：886-2-2351-2311  
 傳真：886-2-2351-2391  
 地址：100 台北市中正區忠孝東路 1 段 14 號 2 樓

## 貳、目前 IPF 藥物治療的進展

根據於 2012 年由美國國家衛生研究院 (NIH) 主導之研究結果顯示，針對 77 例合併使用 prednisone、azathioprine、及 N-acetylcysteine 及 78 例安慰劑組之特異性肺纖維化病人，使用三藥合併治療出現 8 件死亡案例、23 件入院案例，而安慰劑組僅一死亡案例、7 件入院報告，顯示三藥合併治療用於特異性肺纖維化將增加死亡率、入院機率及治療相關不良事件之風險<sup>2</sup>。直到兩年後，針對 1066 位接受 nintedanib 一天兩次 150 毫克的特異性肺纖維化病人，評估每年用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 下降量，為時 52 週之雙盲臨床第三期試驗研究，結果顯示第 52 週時，接受 nintedanib 治療的患者 FVC 衰退率 (the adjusted rate of decline in FVC) 顯著低於安慰劑組，才使得特發性肺纖維化病人的治療出現一線曙光<sup>3</sup>。

特發性肺纖維化過去曾考量使用的藥物，除了上述 prednisone、azathioprine 和 N-acetylcysteine 之合併治療已證實會增加入院和死亡風險外，其他如 warfarin、ambrisentan、imatinib、dual endothelin receptor antagonists (如 macitentan、bosentan)、phosphodiesterase-5 inhibitor (如 sildenafil) 及 N-acetylcysteine monotherapy 等也已不建議使用，現階段的處置方式包括戒菸、氧氣治療、肺部復健、低劑量類固醇、肺臟移植等<sup>4</sup>，可供選擇的有效治療方法並不多，直至 2014 年美國 FDA 核准兩個新藥 nintedanib (Ofev<sup>®</sup>, Boehringer Ingelheim) 和 pirfenidone (Esbriet<sup>®</sup>, Roche)，才使特發性肺纖維化之治療

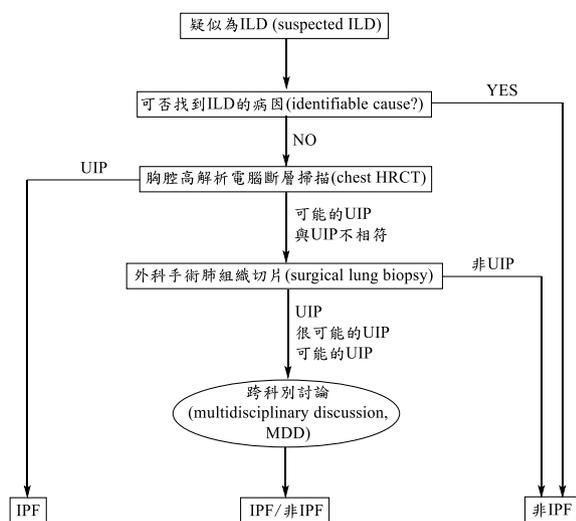
方針進展至另一令人引頸期盼的新領域。

Nintedanib 在第三期臨床試驗 INPULSIVE-1 (n = 515) 和 INPULSIVE-2 (n = 551)<sup>3</sup> 與 pirfenidone 之 ASCEND (n = 555)<sup>5</sup> 皆顯示可延緩特發性肺纖維化病程，但兩者藥價皆不斐，需有效且經濟地使用以使治療效益最大化，因此特發性肺纖維化之診斷需更準確且仔細，同時透過審視病史、實驗室數據、影像學及組織學判讀，以最佳化藥物的利用，及增進病人福祉。

## 參、目前 IPF 診斷的進展

由於 IPF 的藥物治療在 nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) 及 pirfenidone (Esbriet<sup>®</sup>) 問市後有長足突破，因此準確的診斷更顯得益加重要。傳統特異性肺纖維化的診斷策略著重於利用全面的臨床觀察和實驗室數據，以排除可能造成肺纖維化的原因。高解析度電腦斷層掃描 (high-resolution CT, HRCT) 被視為初步診斷特異性肺纖維化的重要工具，除非 HRCT 影像無法確診，才會考慮進行侵入性肺部組織切片 (lung biopsy)，肺部組織切片可以提供一般間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 診斷所需的組織病理報告。但上述診斷策略隨著日益強調精準醫療 (precision medicine) 之趨勢挑戰，尤以侵入性肺部組織切片常不適於年紀稍長之病人。許多受特異性肺纖維化所苦的病人，在高解析度電腦斷層掃描呈現之影像常屬非典型特徵，若病人又不適於進行肺部組織切片，明確且精準的診斷難以達成。現階段診斷方針漸漸偏向多學科 (multidisciplinary) 整合臨床觀察、實驗室數據、影像呈現及組織病理切片等。

日更將基因技術應用於間質性肺病病人分子生物學上的表現型 (phenotype) 研究。在未來，臨床專業人員也許可以藉由血液專一或肺部專一的分子標記 (molecular marker)，綜合多學科的合作，促進診斷的精緻化，以利接續的治療及預後建議。由此，發展前瞻、有效且精準的診斷策略，仍存在迫切的需要。而這也將助於發展新的指引及修飾臨床實務的進行，最終以促進病人的福祉<sup>6</sup>。



圖一 .IPF 現階段的診斷流程<sup>2</sup>

## 肆、未來 IPF 診斷的方向

若高解析電腦斷層掃描並無發現典型的蜂窩現象，常常需要侵入性地取得肺部組織切片以進一步鑑別診斷，但根據 2016 年之研究報導，在疑似ILD卻於電腦斷層影像未發現蜂窩現象之病人，也許可以利用網狀異常、毛玻璃狀異常的程度和年齡大小來診斷疾病。研究指出當病人的年齡超過 60 歲時，肺部呈現網狀異常的病人三分之一有 80% 的可能性屬特發性肺纖維化<sup>7</sup>。

此外，於 2014 之研究指出，於 ARTEMIS-IPF (A Placebo-Controlled Trial Of Ambrisentan

In Idiopathic Pulmonary Fibrosis) 之世代研究中的 1087 位受試者中，於 315(29%) 位受試者同時取得高解析電腦斷層影像及外科手術肺組織切片，111 位受試者高解析電腦斷層影像屬 consistent with UIP pattern，在這 111 位受試者中有 108 位外科手術肺組織切片亦呈現很有可能 UIP (positive predictive value 97.3%, 95% CI 92.3–99.4)；84 位高解析電腦斷層影像顯示 possible UIP，84 位中有 79 位肺組織切片亦呈現 possible UIP；120 位高解析電腦斷層影像顯示 inconsistent with UIP 之病人，肺組織切片顯示亦為不符或可能之 UIP 者有 22 位 (negative predictive value 18.3%, 95% CI 11.9–26.4)<sup>8</sup>。此研究顯示在臨床上，高解析電腦斷層掃描若顯示屬 possible UIP，則不一定需要外科手術肺組織切片來確診 IPF。

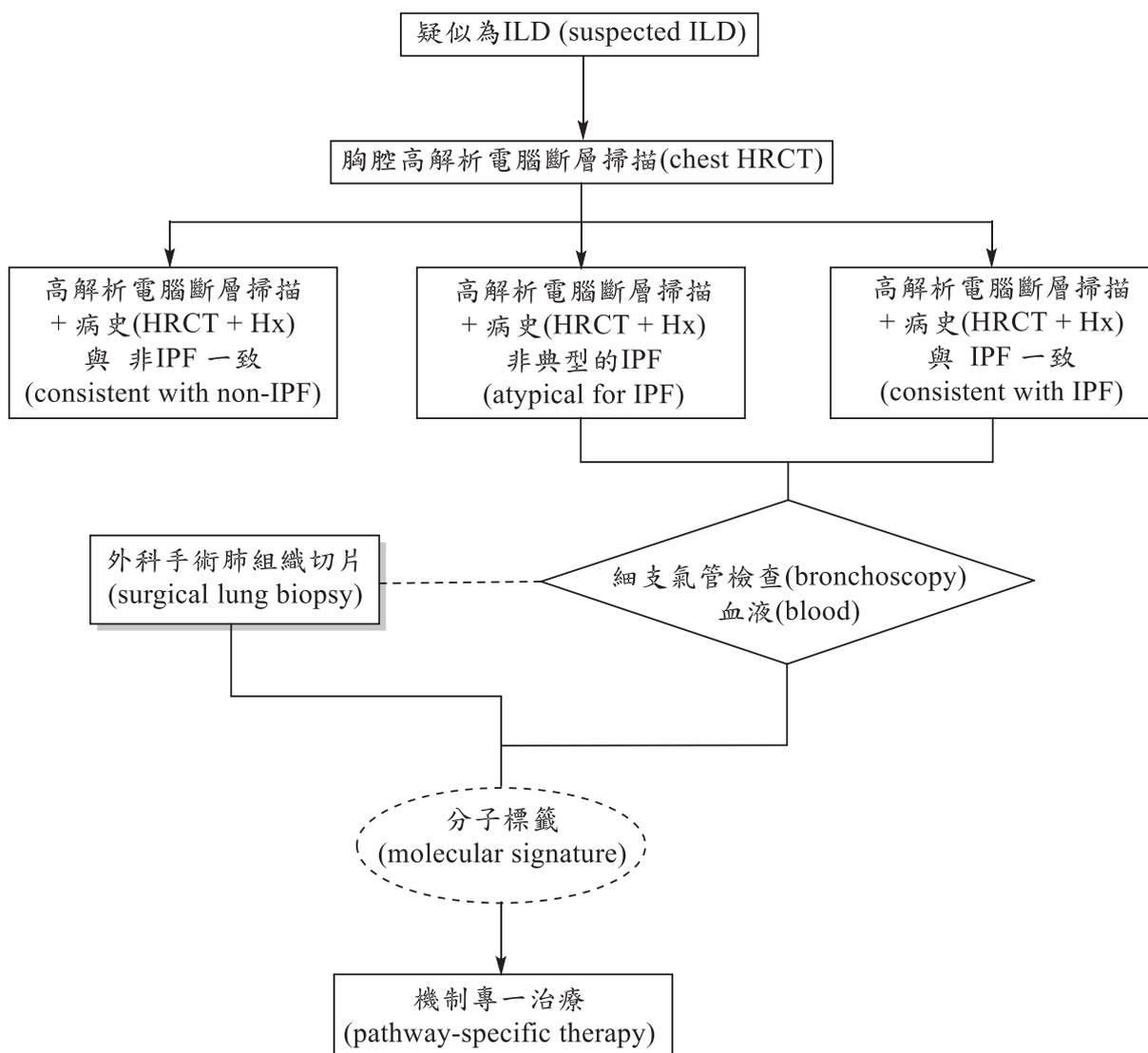
又於美國呼吸與重症醫學雜誌於 2017 年發表之研究，723 (68.1%) 位擁有蜂窩現象和 / 或組織切片，以及 338 位 (31.9) 無蜂窩現象和 / 或組織切片，分別投予 nintedanib 或安慰劑，並觀察四組病人每年用力肺活量衰退率，得到結果為：在安慰劑組 -2225.7 和 -2221.0 毫升 / 年；在給藥組為 117.0 毫升 / 年 (95% CI, 76.3–157.8) 和 98.9 ml/yr (95% CI, 36.4–161.5)，指出 nintedanib 對於不同確診方式的兩組間，使用 nintedanib 可確實減緩肺功能衰退，治療效果並無顯著差異<sup>9</sup>。

除此之外，未來在 IPF 的治療上，跨科別討論 (multidisciplinary discussion) 將會是必要的趨勢，數篇文獻指出，針對疑似 IPF 的個案，跨科別討論比起由單一位醫師診斷有較高的診斷精確度，經由跨科別討論後醫師對於自己的診斷也

會較有自信<sup>10</sup>。更進一步的，2016年的Walsh SL等人的研究更指出，以跨科別團隊照護IPF病人時，能夠更精準的預測病人的病程進展與治療的預後狀況<sup>11</sup>。

綜合上述研究，可以歸納幾點未來利於疾病診斷之可能之發展趨勢。第一，年齡的重要性可能會加以考量，尤其在超過60歲以上的族群，特發性肺纖維化可能是間質性肺病的顯著風險，唯需進一步精緻或更堅固的證據以輔助診引的修正。第二，外科手術肺組織切片

的考量，尤其針對年紀稍長的族群是否適合侵入性地組織切片，又或者未來可有更具指標性的分子生物標記能夠幫助診斷，或許能減少病人除了受疾病所苦，更能將診斷及治療帶來的不適降至最低。第三，使用nintedanib或pirfenidone的藥物治療標準或許可以更加寬鬆，並不一定需要完全符合UIP的病人才能使用，對於臨床上不時遇到的複雜或非典型的影像及組織切片特徵的病人，或是被歸類為possible UIP的病人，甚至是其他ILD患者，若未來更深入的研究指出這些病人族群使用



圖二 .IPF 未來可能的診斷流程

nintedanib 或 pirfenidone 依然能有相同的治療效果，則將減少額外的診斷功夫及資源，甚或提早接觸藥物，增進更廣泛病人族群的助益。唯此兩藥物在經濟效益上仍需進一步考量，藥費將攸關藥品之取得及使用，經濟因素亦是未來重要的議題之一。

## 伍、結語

近日 IPF 的研究除了藥物治療外，分子標籤 (molecular signature) 也十分重要，目，可以有效的提升 ILD 病人中 IPF 的診斷準確率<sup>12</sup>。在基因體學檢查方面，Kim SY 等人於 2015 年發表的研究中指出，使用高維基因轉錄分析 (high-dimensional transcriptional analysis) 有助於將 ILD 病人進行進一步的疾病分類<sup>13</sup>。除了上述研究外，未來若血液學取向之診斷方法完整地建立起來，配合細支氣管檢查，外科手術肺組織切片的頻率或可以下降，以減少侵入性造成病人的不適，或解決無法進行組織切片病人的診斷需求。

此外，nintedanib 和 pirfenidone 亦仍有臨床試驗進行當中，未來兩藥物之適應症或許能進一步拓展進而嘉惠更多患者，唯精緻化地使用抗纖維藥物以利經濟考量仍是不可避免的問題，若基因體學、蛋白體學或分子生物學的進展能建立起 IPF 個人化醫療之平台，將有助於進展至如癌醫領域般精準地投予藥物，以圖最大化醫療效益。此外，對於 IPF 之病理機轉的認識仍待釐清，治療的選擇雖已具備有效的藥物，卻仍選擇不多，未來在 IPF 的研究及發展上，尚需投入基礎醫學研究和藥物探索及發展，更深入地了解 IPF 這複雜難解的疾病，

在對症下藥的手法上將能更加有效且確實，益加增進病人之福祉。

## 參考文獻

1. Raghu, G.; Rochwerg, B.; Zhang, Y.; Garcia, C. A.; Azuma, A.; Behr, J. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015, 192, e3–19.
2. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1968–1977.
3. Richeldi, L.; du Bois, R. M.; Raghu, G.; Azuma, A.; Brown, K. K.; Costabel, U. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014, 370, 2071–2082.
4. 特發性肺纖維化實證診斷及處置指引 . 台灣胸腔暨重症加護醫學會
5. Noble P.W.; Albera, C.; Bradford, W. Z.; Costabel, U.; Glassberg, M.K.; Kardatzke, D.; King, T. E. Jr.; Lancaster, L.; Sahn, S. A.; Swarcberg, J.; Valeyre, D.; du Bois R, M.; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011, 377, 1760–1769.
6. Martinez, F. J.; Chisholm, A.; Collard, H.R.; Flaherty, K.R.; Myers, J.; Raghu, G.; Walsh, S. L.; White, E. S.; Richeldi, L. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet. Respir. Med.* 2017, 5, 61–71.
7. Salisbury, M. L.; Xia, M.; Murray, S.; Bartholmai, B. J.; Kazerooni, E. A.; Meldrum, C. A.; Martinez, F. J.; Flaherty, K. R. Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honeycombing: A cross sectional analysis in ILD patients undergoing lung tissue sampling. *Respir. Med.* 2016, 118, 88–95.
8. Raghu, G.; Lynch, D.; Godwin, J. D.; Webb, R.; Colby, T. V.; Leslie, K. O. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet. Respir. Med.* 2014, 4, 277–284.
9. Raghu, G.; Wells, A. U.; Nicholson, A. G.; Richeldi, L.;

- Flaherty, K. R.; Le Maulf, F. et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2017, 195, 78–85.
10. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Oct 15;170(8):904-10.
  11. Walsh SL, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016 Jul;4(7):557-65.
  12. White ES, Xia M, Murray S, et al. Plasma Surfactant Protein-D, Matrix Metalloproteinase-7, and Osteopontin Index Distinguishes Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Other Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Nov 15;194(10):1242-1251.
  13. Kim SY, Diggans J, Pankratz D, et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using high-dimensional transcriptional data. *Lancet Respir Med.* 2015 Jun;3(6):473-82.