

特發性肺纖維化影像診斷共識更新

張允中^{1,2}、萬永亮³、王鶴健⁴暨放射線醫學會胸腔次專科委員會*

¹中華民國放射線醫學會，臺北，臺灣

²臺大醫院放射線科，臺北，臺灣

³中華民國放射線醫學會胸腔次專科委員會，臺北，臺灣

⁴臺大醫院內科部，臺北，臺灣

壹、前言

目前特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 在國內越來越受到重視，也推出了一些可用的治療藥物，在申請健保給付時放射科的電腦斷層 (computerized tomography, CT) 報告扮演舉足輕重的角色，關係到治療藥物是否能通過審核給付；因此，影像科也必須與臨床醫師保持良好溝通，學習此疾病在臨床上的表現。此外，2018 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 等學會共同更新國際 IPF 指引，與 2011 年發表的前一版指引間隔 7 年，內容上有相當程度的差異，藉此機會更新相關概念。

貳、2018 國際 IPF 指引更新

IPF 的預後很不理想，而近年這項疾病之所以重獲臨床重視的原因就是有更好的藥物出現並可申請健保給付，減緩疾病進展速度，因此如何從影像上辨識出符合 IPF 診斷的表現，鑑別出適合用藥的病患，正是今日大家齊聚一堂共同討論的目的。IPF 在高解析度電腦斷層 (high resolution computed tomography, HRCT) 上的典型影像學表現就是所謂的尋常性間質性肺炎 (usual

interstitial pneumonia, UIP)，特點包括蜂窩性表現 (honeycombing)、牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis) 或牽拉性細支氣管擴張 (traction bronchiolectasis)，臨床特點則包括在男性、高齡者與吸菸者盛行率較高¹。

新版治療指引中提出的 IPF 診斷流程圖如圖一，當病患出現疑似 IPF 症狀時，應先詢問病史，確認是否有其他病因，若無，才進入影像評估階段，有典型 UIP 者可直接診斷為 IPF，如果影像表現傾向是其他較不典型的分類時，可能需要透過多專科團隊會議 (multidisciplinary discussion, MDD)、手術切片等方式進一步確診¹；排除其他造成肺部纖維化成因的方法包括詳細確認病患所有用藥、暴露史等，另外則是應以抽血檢查排除結締組織疾病的可能性¹。

2018 年新版指引將疑似 IPF 病患的 HRCT 影像分為 4 類，相較於前一版僅有的 3 類，新版多了 indeterminate for UIP 這一項分類，probable UIP 定義接近舊稱的 possible UIP，兩版的 UIP 影像定義則大致相同 (圖二)^{1,2}。根據新版指引論文內容，UIP 的影像病灶主要分布於肺基部 (basal) 與胸膜下 (subpleural)，

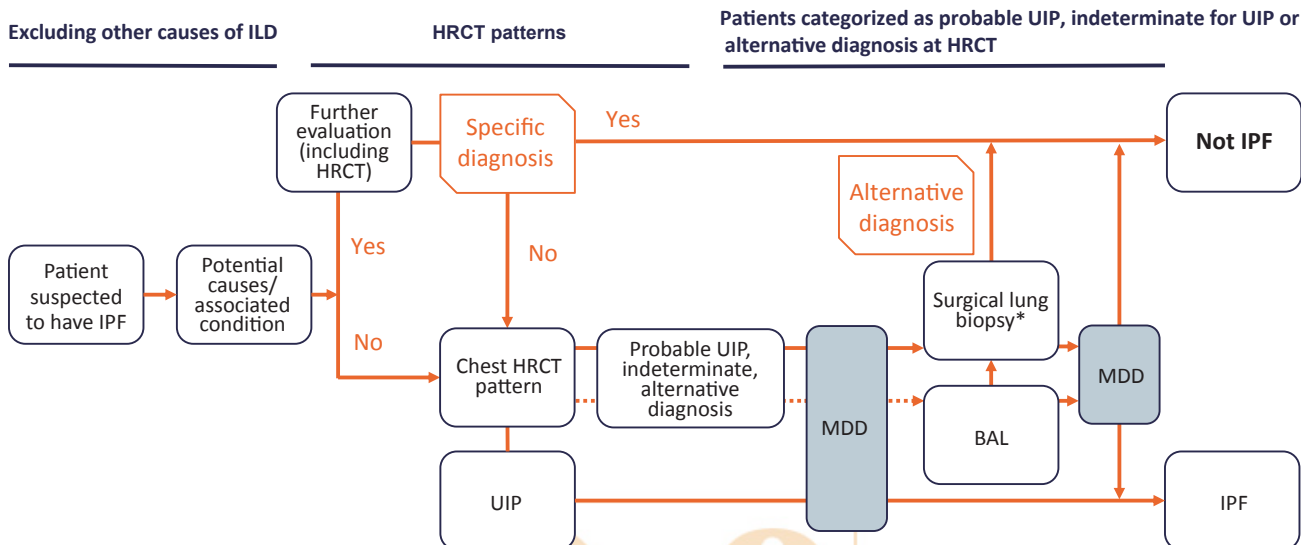
通訊作者：張允中 理事長

電話：02-2312-3456

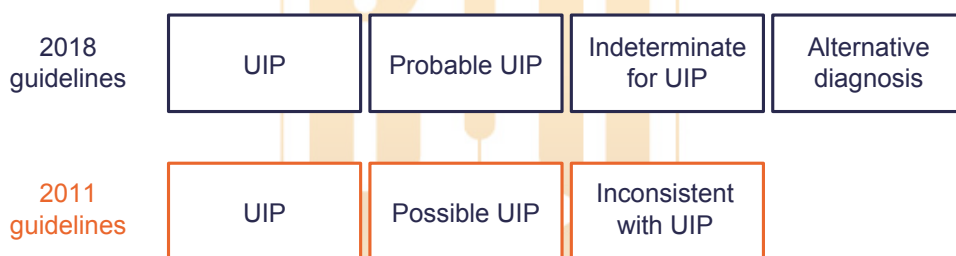
地址：100 臺北市中正區中山南路 7 號

第二十九屆胸腔次委員會組織名單

顧問：許清寅、張允中 / 召集委員：萬永亮 / 副召集委員：徐先和
委員：吳銘庭、張寶源、許瑞昇、何上芸、藍功堯、陳詩華、
柯凱雄、張潤忠、李易濂、黃昱森、吳美翰、王高倫、蔡鎬鴻、
廖玉山、陳政弘、陳若瑀



圖一 .IPF 診斷流程圖

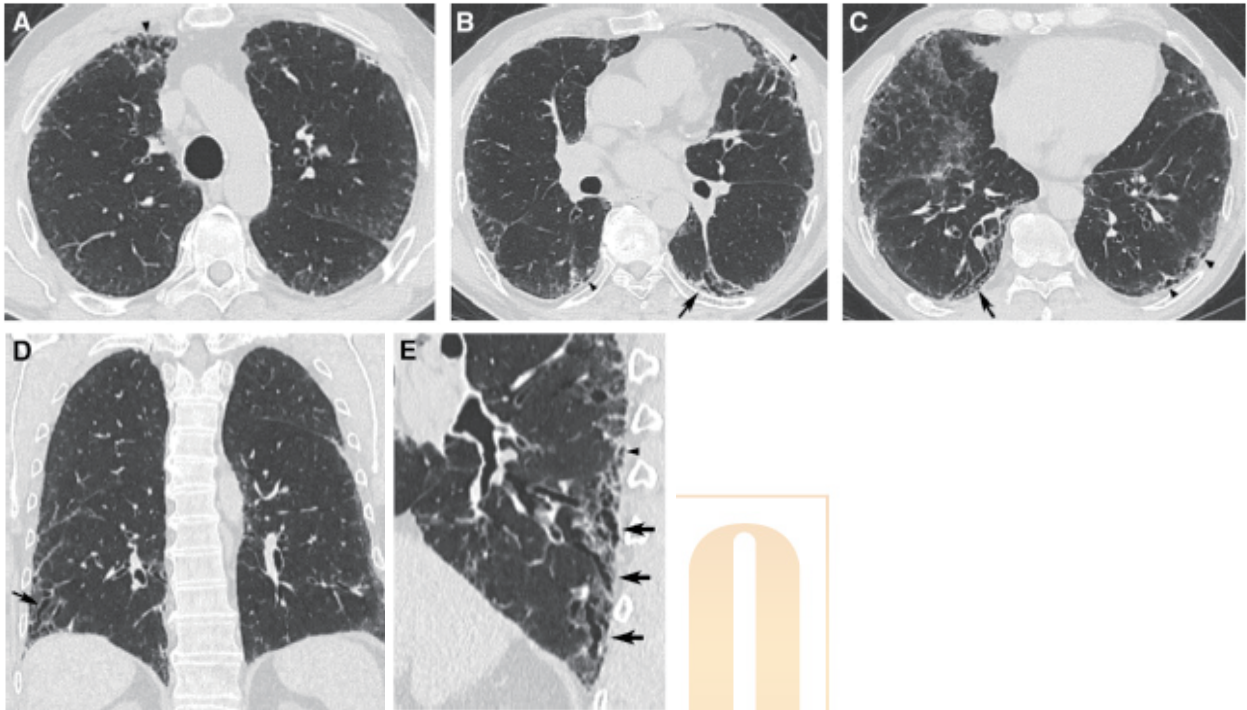


圖二 . 新舊版 IPF 影像診斷分類比較

一定會有 honeycombing，可能合併 traction bronchiectasis 或 bronchiolectasis 和網狀表現 (reticulation)，可允許出現少許毛玻璃樣陰影 (ground-glass opacification/opacity, GGO)¹；honeycombing 常見大小為 3-10mm，重點是有完整明確的邊界，若僅由單層細胞構成時或許較難與一般肺部囊泡 (cyst) 作區別，但若為多層細胞就能更有信心地斷定為 honeycombing。若影像出現所有上述特徵但只缺 honeycombing 時，就歸類為 probable UIP，以下圖三為例，D 圖乍看之下很像有 subpleural honeycombing，但放大看只是 traction bronchiectasis，此時就符合 probable UIP 的條件。新增的 indeterminate for UIP 病灶主要還是分布於 basal 和 subpleural，

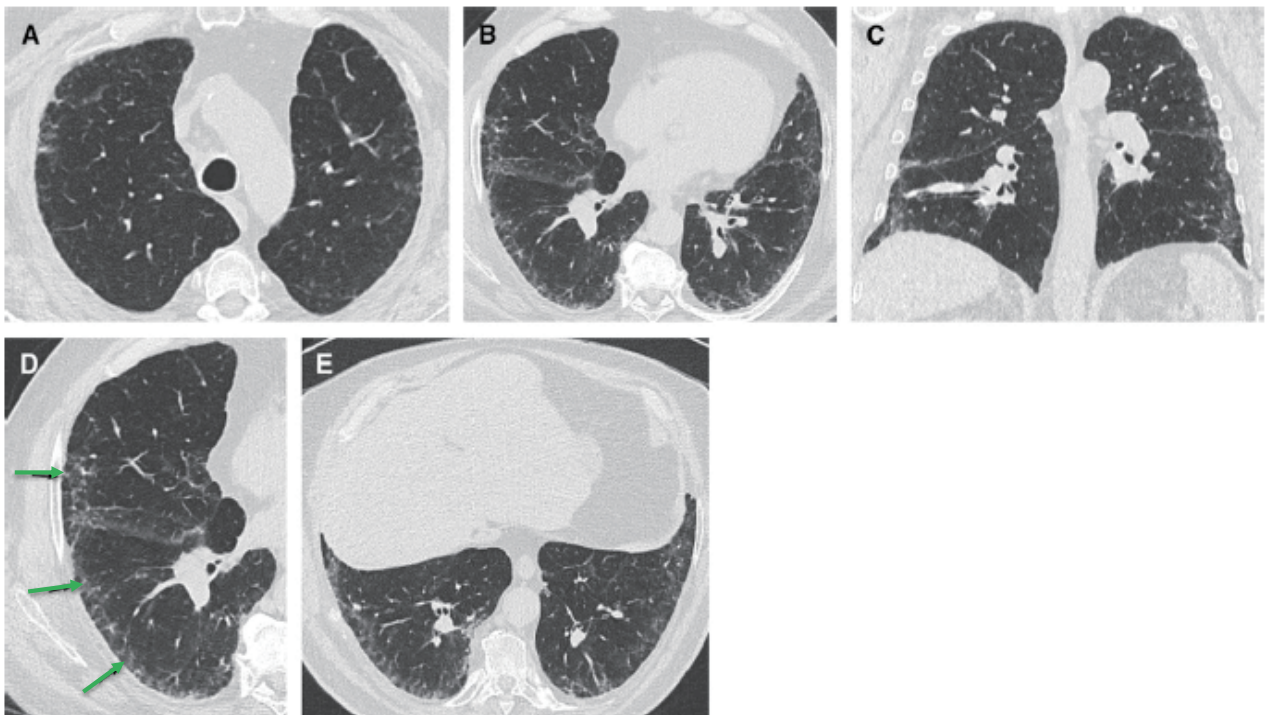
但 reticulation 程度輕微，整體看來肺部纖維化不明顯，可能還會合併些許 GGO (圖四)。最後一項分類 alternative diagnosis 則囊括多種可能性，例如病灶類型或出現位置與 UIP 差異極大、影像表現符合其他疾病診斷等¹。

根據新版的診斷流程，如果影像表現完全符合 UIP 定義就可直接診斷為 IPF，若歸類為另外 3 種則需透過 MDD，甚至手術切片等方式輔助做結論；以手術切片方式進行病理診斷需要至少 2 個不同肺葉的組織，但若取到的組織纖維化破壞情形過於嚴重，仍有無法診斷的風險。新版指引不建議讓影像表現符合 UIP 的病患再接受手術切片和支氣管肺泡沖洗檢查



(A–C) Transverse CT section and (D) coronal reconstruction. Magnified view (E) of the right lower lobe

圖三 .Probable UIP 圖例



(A and B) Transverse CT section, (C) coronal reconstruction, (D) magnified view of the right lung and (E) transverse CT section of lower lung zones

圖四 .Indeterminate for UIP 圖例

(bronchoalveolar lavage, BAL), 但對於其他分類者則可視情況安排¹。

新版指引也將病理診斷分為 4 類, 並將分類名詞與影像學統一以利溝通, 將影像學報告與病理組織診斷合併後即可得出結論 (表一)¹。此外新版指引雖明確指出不建議讓影像表現符合 UIP 的病患接受支氣管鏡切片 (transbronchial biopsy, TBB) 和冷凍切片 (cryobiopsy), 但因專家群未達共識, 並未對其他 3 種分類病患是否應接受此兩類切片做出建議或反對的結論¹; 這次更新的指引非常倚重 MDD, 認為納入胸腔科、風濕免疫科、放射科與病理科醫師的團隊討論能有效降低 IPF 病患遭誤診或延後治療的機率, 建議醫療院所應成立負責診斷 IPF 的團隊制度¹。

本共識目的也包括透過共同討論制定出像癌症所使用的影像報告範例, 可將論文表格做成報告範例 (表二); 國際共識中也建議進行 HRCT 檢查應拍攝病患躺臥姿吸氣與吐氣的影像, 吐氣影像可協助判斷是否有氣體滯積 (air-trapping), 如有必要時也可拍攝臥姿吸氣影像以釐清承重部位 (dependent part) 的變化純粹只是肋膜下肺塌陷

(atelectasis) 還是纖維化、GGO 或 reticulation, 由於躺姿吸氣、吐氣 HRCT 影像並非每間醫院固定執行的項目, 因此特地提出說明。

(bronchoalveolar lavage, BAL), 但對於其他分類者則可視情況安排¹。

新版指引也將病理診斷分為 4 類, 並將分類名詞與影像學統一以利溝通, 將影像學報告與病理組織診斷合併後即可得出結論 (表一)¹。此外新版指引雖明確指出不建議讓影像表現符合 UIP 的病患接受支氣管鏡切片 (transbronchial biopsy, TBB) 和冷凍切片 (cryobiopsy), 但因專家群未達共識, 並未對其他 3 種分類病患是否應接受此兩類切片做出建議或反對的結論¹; 這次更新的指引非常倚重 MDD, 認為納入胸腔科、風濕免疫科、放射科與病理科醫師的團隊討論能有效降低 IPF 病患遭誤診或延後治療的機率, 建議醫療院所應成立負責診斷 IPF 的團隊制度¹。

本共識目的也包括透過共同討論制定出像癌症所使用的影像報告範例, 可將論文表格做成報告範例 (表二); 國際共識中也建議進行 HRCT 檢查應拍攝病患躺臥姿吸氣與吐氣的影像, 吐氣影

Clinically suspected IPF*		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Not IPF
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (likely)	Not IPF
	Indeterminate	IPF	IPF (likely)	Indeterminate	Not IPF
	Alternative diagnosis	IPF (likely)/not IPF	Not IPF	Not IPF	Not IPF

表一. 影像學和病理學報告合併診斷 IPF 結果

UIP	Probable UIP	Indeterminate UIP	Alternative diagnosis
Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous Honeycombing with or without peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis	Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous Reticular pattern with peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis May have mild GGO	Subpleural and basal predominant Subtle reticulation, may have mild GGO or distortion ("early UIP pattern") CT features and/or distribution of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology ("truly indeterminate for UIP")	Findings suggestive of another diagnosis, including: <ul style="list-style-type: none"> • CT features <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cysts ◦ Marked mosaic attenuation ◦ Predominant GGO ◦ Profuse micronodules ◦ Centrilobular nodules ◦ Nodules ◦ Consolidation • Predominant distribution <ul style="list-style-type: none"> ◦ Peribronchovascular ◦ Perilymphatic ◦ Upper or mid-lung • Other <ul style="list-style-type: none"> ◦ Pleural plaques (consider asbestosis) ◦ Dilated esophagus (consider CTD) ◦ Distal clavicular erosions (consider RA) ◦ Extensive lymph node enlargement (consider other etiologies) ◦ Pleural effusions, pleural thickening (consider CTD/drugs)

表二 . 可做為 HRCT 報告範例的各分類影像表現特徵

像可協助判斷是否有氣體滯積 (air-trapping), 如有必要時也可拍攝趴姿吸氣影像以釐清承重部位 (dependent part) 的變化純粹只是肋膜下肺塌陷 (atelectasis) 還是纖維化、GGO 或 reticulation, 由於躺姿吸氣、吐氣 HRCT 影像並非每間醫院固定執行的項目, 因此特地提出說明。

參、關於 2018 指引更新注意事項

指引內容包括第一是 UIP 表現主要分布在 subpleural 和 basal lung, 並且分布是異質性 (heterogeneous)。Heterogeneous 這點在 2011 年版中是沒有提到的, 用於強調會有分布不均 (patchy) 的樣態, 在纖維化的肺之間可能存在正常區域; 第二則是 honeycombing 合併或未合併周邊 traction bronchiectasis 或 bronchiolectasis。要注意的是 honeycombing

在最後臨床診斷 IPF 時並不是必要存在的條件，反而最近有些論文指出 traction 指引內容包括第一是 UIP 表現主要分布在 subpleural 和 basal lung，並且分布是異質性 (heterogeneous)。Heterogeneous 這點在 2011 年版中是沒有提到的，用於強調會有分布不均 (patchy) 的樣態，在纖維化的肺之間可能存在正常區域；第二則是 honeycombing 合併或未合併周邊 traction bronchiectasis 或 bronchiolectasis。要注意的是 honeycombing 在最後臨床診斷 IPF 時並不是必要存在的條件，反而最近有些論文指出 traction bronchiectasis 或 bronchiolectasis 跟病人存活情形有關。

新版指引增加的“probable UIP”定義是主要分布於 subpleural 和 basal lung，分佈模式多為 heterogeneous，沒有 honeycombing 但可能有 reticulation 合併周邊 traction bronchiectasis 或 bronchiolectasis，也允許出現一些 GGO。而 probable 一詞的語氣比 possible 代表可能性更高，影像上為 probable UIP 表現的病人後來組織病理診斷為 UIP 的機率也很高。

2018 年指引中提到的“indeterminate for UIP”是主要分布於 subpleural 和 basal lung，可能有些微 reticulation、一些 GGO 或 distortion，或許是早期 UIP 表現，或是 CT 影像表現無法指向特定疾病或成因。幾年有一些文獻提出的病例雖然影像是 inconsistent with UIP，最後組織病理診斷卻證實是 UIP，顯見影像判讀還是有侷限性，畢竟 CT 的解析度有限，看不見微觀的 (microscopic) honeycombing。

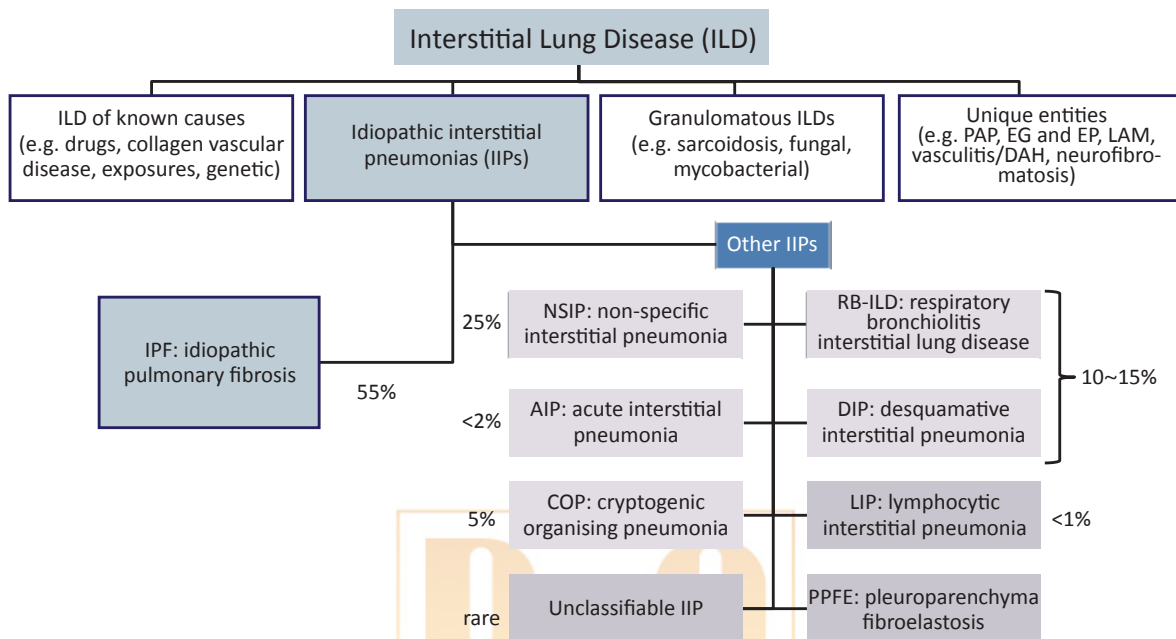
雖然有時候可能只是老年變化，但對於臨床醫師“indeterminate for UIP”基本上這已經是異常的影像表現。如果獲得這樣的資訊後，搭配臨床上的理學檢查或其他生理性檢查，或許能有更多線索來做早期診斷，否則這些病人放到最後可能變成典型 UIP 才會再來求診。放射科如果能提供這樣的報告，就有機會成為替診斷點亮第一盞明燈的人。

與 2011 年的指引相比，這次新增了其他疾病的部分，如看見食道擴張應考慮 CTD、遠端鎖骨潰瘍應考慮類風濕性關節炎等，病灶主要分布位置新增淋巴旁 (perilymphatic)，CT 特點則新增了 3 種不同的結節 (nodule)。這些新增項目可支持影像判讀為“alternative diagnosis”。

肆、特發性肺纖維化患者的臨床處置

IPF 是 ILD 中特發性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) 的其中一種，根據 2013 年更新的分類表，診斷 IIP 前必須先排除其他可能病因如藥物或環境暴露，這在臨床上並非易事，更別說 IIP 還包含 IPF 以外的其他診斷 (圖五)^{3,4}，且根據美國 2018 年的調查報告，IPF 僅占 ILD 當中的 20%⁵；臨床上很難讓病患理解 IPF 的概念，因此通常會將 IPF 稱為菜瓜布肺，以利病患理解和記憶。

IPF 的主要症狀包括持續、漸進性的喘、咳、疲倦，病人來求診時症狀往往已出現超過半年，好發於超過 50 歲者，以老年人居多。理學檢查可發現約 25% 到 50% 的病人會出現杵狀指 (clubbing finger)，但最具特異性的表現是在疾



圖五 .2013 年更新 ILD 分類表

Condition	Examples or Causes	Clues from the Patient History	Findings Inconsistent with IPF		Serologic Testing
			Physical	HRCT	
Chronic hypersensitivity pneumonitis	Mold, avian antigens, mycobacteria, isocyanates (specific exposures are often not identifiable)	Microbes in the home or workplace from forced-air heating, humidifiers, hot tubs, water damage, or visible mold; indoor or caged birds, down or feather bedding, agricultural exposure	Inspiratory squeaks	Peribronchovascular distribution, mosaic ground-glass attenuation, expiratory gas trapping, ground-glass opacities	Hypersensitivity pneumonitis panel in selected cases
Connective-tissue disease-related ILDs	Rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathy(e.g., anti-synthetase syndrome), Sjögren's syndrome	Joint pain, stiffness, or swelling; skin thickening or tightening; rash; dry eyes; dry mouth; heartburn; muscle pain or tenderness; Raynaud's phenomenon	Synovitis, joint deformities, rheumatoid nodules, sclerodactyly, mechanic's hands, Gottron's papules, Raynaud's phenomenon	Ground-glass opacities, pleural involvement	ANA; heumatoid factor; anti-CCP, anti-Ro; anti-La, anti-U1RNP, and anti-Jo 1, antibodies; CK; myoglobin
Drug-induced ILDs	Amiodarone, methotrexate, nitrofurantoin. Chemotherapeutic agents	Medication history	None	Ground-glass opacities	None
Pneumoconiosis (Occupational ILDs)	Asbestosis, coal workers' pneumoconiosis, silicosis, berylliosis	Occupational history and exposures	None	Pleural plaques, progressive massive fibrosis, nodules	Lymphocyte-proliferation test for berylliosis

表三 . 易與 IPF 混淆的 ILD

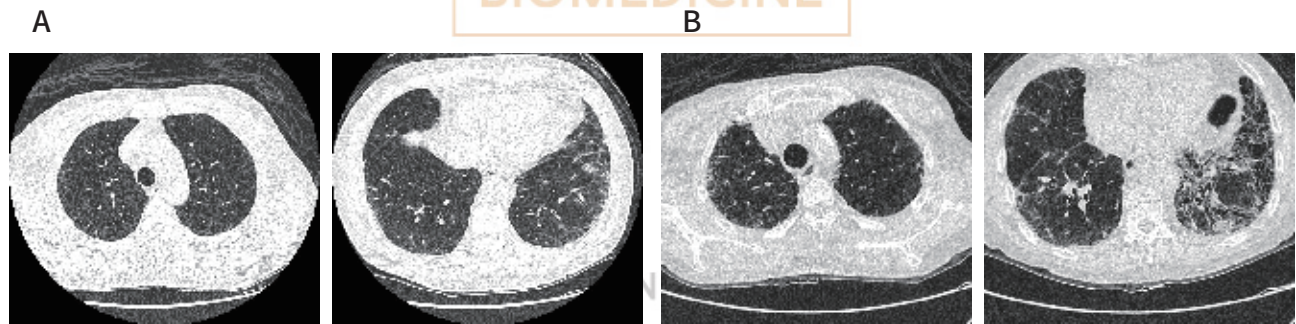
病早期聽診時即可聽見吸氣末端 Velcro-type crackles，Velcro 是一種魔鬼氈的商標名稱，意指這個聲音很近似撕開魔鬼氈的聲音⁶，截至目前這項獨特的呼吸音仍是唯一一種不必借助 HRCT 就能早期偵測到 IPF 的方式；病患經診斷後餘命中位數為 2.5 至 3.5 年，預後可說比肺癌還差⁶。

診斷 IPF 是一項巨大的挑戰，除了需要排除職業性、特定藥物或環境暴露外，也建議以抽血檢測方式排除常見的 CTD-ILD 如類風濕性關節炎、Sjogren syndrome 和肌炎等疾病，有時亦需與風濕免疫科醫師討論是否需要安排其他檢查以排除更多種相關疾病，常見易與 IPF 誤判的疾病如表三所列⁷。

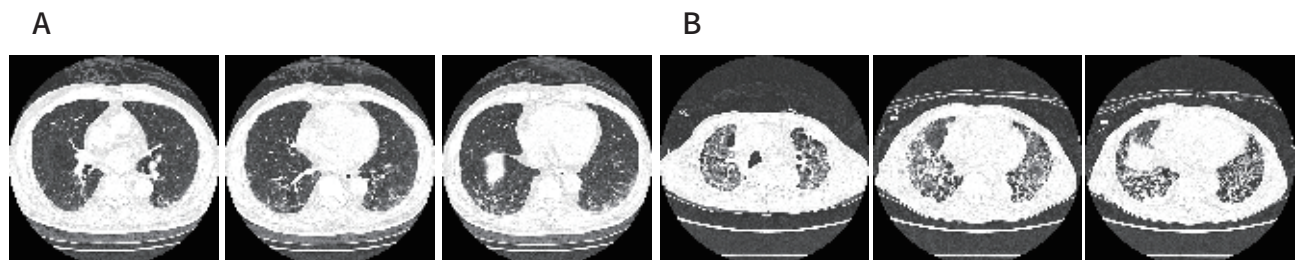
新版治療指引中變更了 HRCT 影像分類方式，這邊特別提出的是 indeterminate for UIP，因為這項分類中既包括早期 UIP 表現（病灶主

要範圍與 UIP 相符，但 reticulation 不太明顯），也涵蓋影像表現確實不像 UIP 者¹。以我們醫院的經驗為例，第一例的 73 歲病人在 2017 年的影像完全符合 UIP，但回溯 7 年前就可發現當時的 HRCT 已有符合 indeterminate for UIP 的些許變化（圖六）；此外新版指引認為 traction bronchiectasis 也可能是一項重要指標，我們另一位 74 歲病患時隔 8 年的影像變化也符合此論點（圖七）。新版指引不僅提倡 MDD 的重要性，更要求此 MDD 必須是當面討論，不建議透過電話或其他聯絡方式溝通，認為這樣能有效提升 IPF 診斷的正確率，當有可推翻之前診斷的新證據出現時也能透過再度討論而變更診斷。

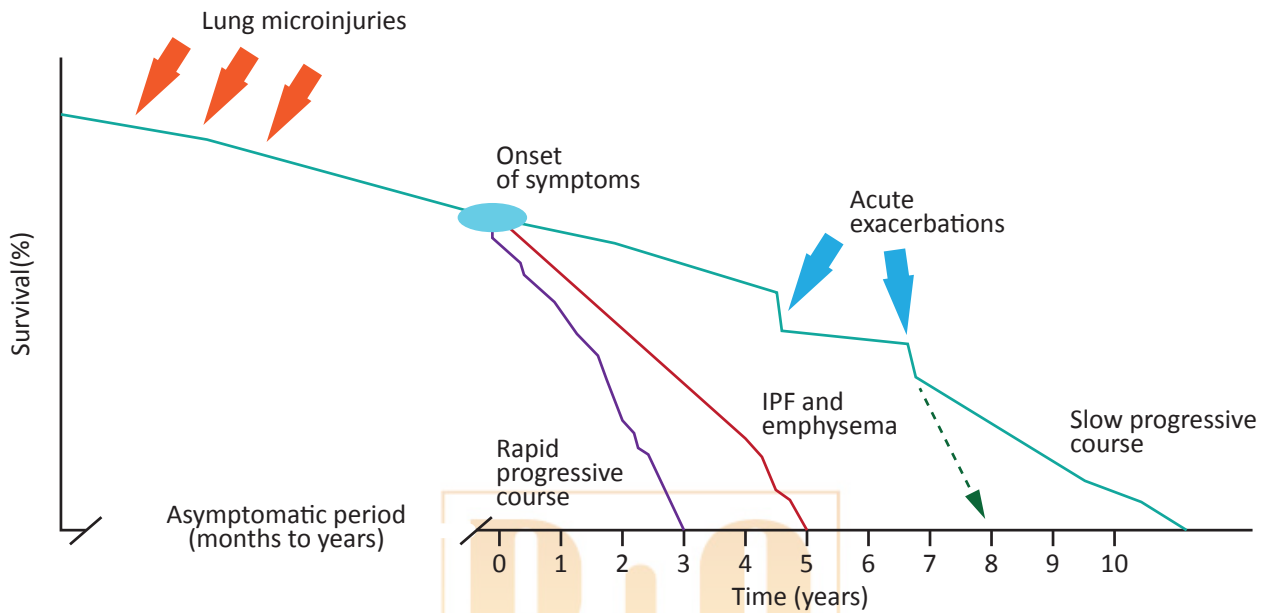
IPF 的臨床表現有幾種不同類型，有人可維持多年緩慢進展，有些則會較快速惡化，以圖八為例，病人的緩慢進展期可維持長達 10 年，之後卻忽然快速惡化，合併肺氣腫或出現急性發作等



圖六．臺大醫院案例 1：(A) 2010 年與 (B) 2017 年影像比較



圖七．臺大醫院案例 2：(A) 2007 年與 (B) 2015 年影像比較



圖八 . IPF 疾病表現型與進展速度

情況都是預後不佳的預測因子⁷。臨床上我們有幾種用來評估預後的指標，如半年內用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 下降比例與 1 年內死亡率相關⁸，健保亦以此做為評估給付藥物是否有療效的標準，但實務上有可議之處，並不是很適當的指標；另一項常用指標則是性別 - 年齡 - 生理 (gender-age-physiology, GAP) 分數。

在治療方面，過往認為 IPF 的致病機轉以發炎為主，因此給予大量的抗發炎藥物如類固醇或細胞毒性藥物等治療，但研究發現效果不佳⁹，近年才提出 IPF 應該是在些微發炎的情況下出現過度纖維化反應，應給予抑制纖維母細胞的藥物，亦即抗纖維化劑才有效。現下建議可使用的藥物只有 nintedanib 和 pirfenidone 兩種抗纖維化劑，以及治療胃食道逆流的制酸劑⁹；肺臟移植還是治癒 IPF 的唯一方法，統計顯示移植病患 3 年和 5 年存活表現不錯，建議臨床在病患在確診當下就轉診至外科進行移植評估¹⁰，但台灣可接受肺

臟移植的 IPF 病患年齡範圍為 55 到 65 歲，多數病患被確診時早已超齡，轉診評估只能讓外科醫師親自告知病患已非肺臟移植的優先對象。

上段介紹的兩種抗纖維化劑實際上主要在延緩疾病惡化的效果。Pirfenidone 在兩項樞紐試驗 CAPACITY-2 和 ASCEND 中皆達到試驗預設的主要指標，能顯著減少病患 FVC 下降^{11,12}，合併分析顯示此藥亦能改善病患存活期，不過有造成腸胃道症狀、光敏感和肝功能異常等副作用¹²，此外用藥劑量頗大，使用頻率須從每天 3 顆逐步調升成每天 9 顆，台灣病患罕有能接受到最高建議劑量者。Nintedanib 在樞紐試驗 INPULSIS-1 和 -2 中皆可顯著降少病患 FVC 下降，合併分析結果顯示亦可延後首次 AE 發生時間，最主要的副作用則是腹瀉¹³。文獻分析比較上述兩種藥物的結果認為兩者療效旗鼓相當，並無高下之分，選擇用藥時多半是以副作用的角度去考量。

IPF 的病人不僅需要 MDD 診斷，更需要團隊治療，以面對各種副作用、復健或安寧療護的需求¹⁴。2018 年新英格蘭醫學期刊 (New England Journal of Medicine, NEJM) 的回顧文獻指出除了抗纖維化這項作用機轉外，未來的 IPF 藥物也會朝抑制第 II 型肺泡細胞老化和調節非特異性免疫 (innate immunity) 等方向著手，或許也可與現有的抗纖維化劑併用。治療 IPF 有幾項要點，第一是第一線醫療人員必須對此疾病有基本認知且有能力以理學檢查辨識出可能的病患再予以轉診，第二則是醫療院所應組成 MDD 共同參與 IPF 診斷，未來則希望能發展出實用的生物標記或辨識出特定風險因子以改善預後，藥物研發目標則朝向能讓 IPF 成為可控制的慢性病之一，避免惡化成需要接受肺臟移植的程度邁進。

參考文獻

1. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:e44–e68.
2. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788–824.
3. Travis WD. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733.
4. Ryerson CJ and Collard HR. Curr Opin Pulm 2013;19:453–459.
5. NEJM 2018
6. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277.
7. Lancet 2011;378:1949–61.
8. du Bois et al, AJRCCM 2011.
9. Raghu. Am J Respir Crit Care Med 2015 192(2):238–48.
10. Am J Manag Care. 2017 Jul;23(11 Suppl):S176–S182.
11. Noble P, et al. Lancet. 2011;377:1760–1769.
12. King TE, et al. N Engl J Med. 2014;370(22):2083–2092.
13. Richeldi L, et al. N Engl J Med. 2014;370(22):2071–2082.
14. Respir Med. 2017 Aug;129:24–30.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL