

特別專題

高解析度電腦斷層應用於 特發性肺部纖維化的診斷與評估

Anand Devaraj¹

¹Royal Brompton Hospital, London, UK

壹、以 HRCT 診斷 UIP/IPF 的 治療指引演進

尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 在高解析度電腦斷層 (high resolution computed tomography, HRCT) 上的典型影像表現包括出現蜂窩型 (honeycombing) 排列、好發位置為肺的基部與邊緣，且沒有或僅出現稀少的毛玻璃樣陰影 (ground-glass opacification/opacity, GGO)，除了上述幾項特徵外，還有一種影像特點也可作為診斷 UIP 的線索，稱為「螺旋槳葉片 (propeller blade)」。

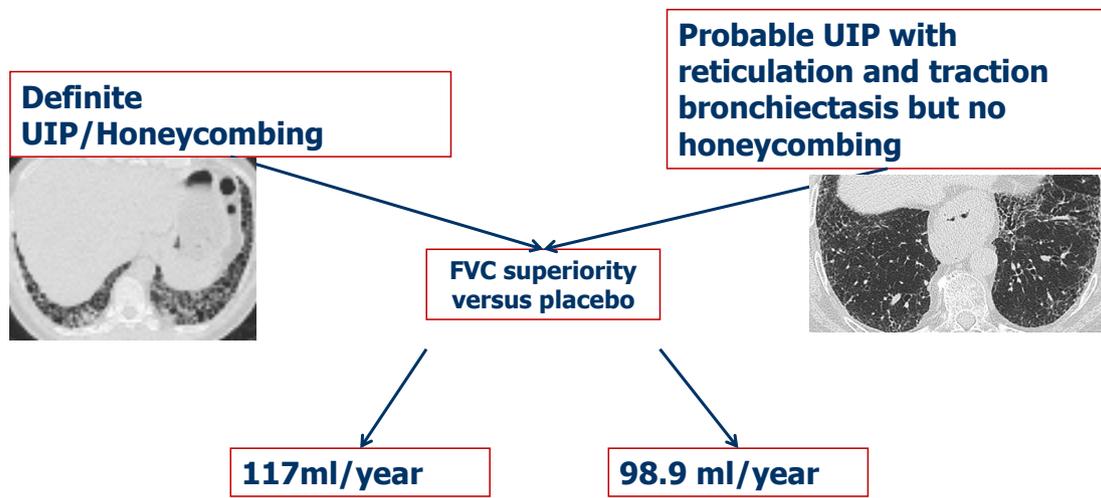
根據 Fleischner Society 的定義，honeycomb 的影像表現為群聚、大小不一之囊狀空間，通常直徑小於 10mm 且囊壁邊界完整清楚，雖說定義並未規定這些囊壁必須為多層結構，但實務上若囊壁為單層時很容易與牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis) 混淆而造成診斷爭議，反之若囊壁為多層時臨床上較能達成 honeycomb 表現的共識，這樣的問題也同樣發生在鑑別 honeycombing 與肺氣腫影像表現上，肺氣腫的囊泡壁多為薄壁，而 honeycombing 囊

泡壁則較厚，且兩者病灶分布位置也不同。

由於從影像分辨上述表現或疾病有一定難度，不禁讓人好奇精確鑑別出這些表現或疾病是否有臨床意義或價值？雖然文獻提出 honeycombing 可預測特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 病患的死亡率，但不同放射科醫師之間對於 honeycombing 影像表現的共識僅介於低度到中度；INPULSIS 試驗納入條件可包括影像表現完全符合 UIP/honeycombing 者，以及沒有典型 honeycombing 表現、僅為 probable UIP，合併網狀表現 (reticulation) 和 traction bronchiectasis 的受試者¹，最終試驗結果次族群分析顯示抗纖維化劑對這 2 種影像表現的受試者療效無顯著差異且治療後 2 族群的用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 皆顯著優於安慰劑組 (圖一)²，暗示沒有鑑別出典型 honeycombing 影像表現的絕對必要性。

有鑑於此，近期的治療指引也對診斷部份做出修正。有別於 2011 年影像診斷標準只分為完全符合 UIP、possible UIP 及不符合 UIP 表現

通訊作者：Anand Devaraj
電話：+44(0)-20-7352-8121
地址：Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London, United Kingdom



圖一 . INPULSIS 試驗納入條件與試驗結果比較

UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous	Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous	Subpleural and basal predominant Subtle reticulation; may have mild GGO or distortion("early UIP pattern")	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 of 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)
Honeycombing with or without peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis	Reticular pattern with peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis May have mild GGO	CT features and/or distribution of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology("truly indeterminate")	

表一 . ATS/ERS/JRS/ALAT 治療指引影像診斷分類

這3種，2018年 Fleischner Society 將影像表現分為4種：典型 UIP (CT 上有 honeycombing)、probable UIP (組織學為 UIP 表現可能性高於80%)、indeterminate for UIP (具有某些符合 UIP 表現，但也有某些傾向診斷非 UIP 的表現) 以及非 IPF 診斷³，ATS/ERS/JRS/ALAT (American Thoracic Society/ European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association) 2018 年治療指引也做出類似的變更 (表一)⁴。

貳、重要的影像鑑別診斷

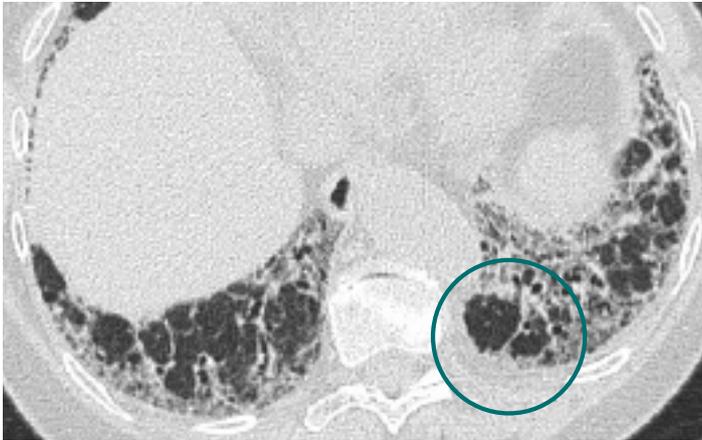
值得注意的是不論舊版或新版治療指引都有強調當某些特定影像表現較明顯時，診斷是 IPF 的可能性相對較低，其中一項是 GGO，若 CT 影像以 GGO 為主且合併 traction bronchiectasis，但 honeycombing 較少見或未出現時，診斷應較傾向為非特異

性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia, NSIP) (圖二)；相對於 UIP/IPF 病患的 traction bronchiectasis 主要分布在肺周邊，NSIP 的 traction bronchiectasis 較常分佈在中央區域，整體影像仍以 GGO 為主要表現。另一項需注意的影像表現是顯著的馬賽克樣衰減 (mosaic attenuation)，在 2011 年版治療指引中明確指出若此表現出現在雙側、共 3 肺葉以上時，應懷疑其他診斷，而臨床上當 UIP/IPF 肺部纖維化區域與殘存正常肺組織交錯出現時往往也會顯現出馬賽克樣影像，相對於此，慢性過敏性肺炎 (chronic hypersensitivity pneumonitis, CHP) 影像的 mosaic attenuation 則較常出現於非纖維化區域 (圖三)。

另一項重點則在於 ATS 2018 年版指引中歸類於 indeterminate for UIP 的「早期 UIP 表現」，包括些微網狀表現與少量 GGO，病灶範



圖二 .NSIP 影像範例

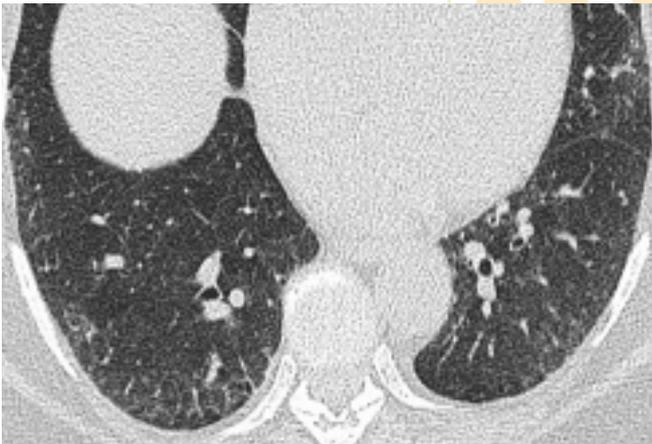


IPF/UIP



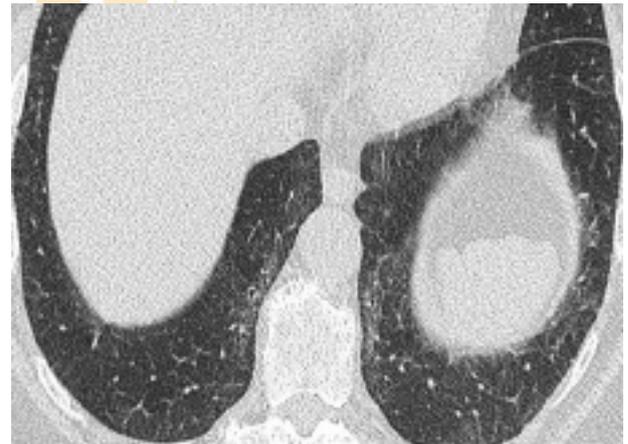
CHP

圖三 . UIP/IPF 與 CHP 的 mosaic attenuation 影像表現比較



圖四 . 範圍侷限性或早期 UIP/IPF

圍也較侷限 (圖四), 這類影像出現代表幾種可能: 早期 UIP、其他非 UIP 診斷、間質性肺部異常 (interstitial lung abnormalities) 或是因年齡相關變化導致, 因此即便影像表現被歸類為 indeterminate 仍無法完全排除 UIP/IPF 的可能性。簡而言之, 以 HRCT 影像診斷 UIP/IPF 時除了判讀典型影像特徵外, 更需留意是否有暗指其他診斷可能性的影像表現。



參、以 HRCT 評估疾病嚴重度

使用 HRCT 評估疾病嚴重度的主要目的為評估預後, 以及判定疾病為穩定狀態或出現惡化, 決定是否給予治療; 自 1998 年開始截至目前為止已有非常多文獻提出「影像觀察到的 IPF 纖維化越嚴重代表預後越差」^{5,6} 這項觀念, 且廣為大眾所接受, 而 INBUILD 試驗中規範可接受治療的病患至少要有 10% 的纖維化、ASCEND 試驗也要求病患的影像必須是纖維化

範圍大於肺氣腫，可見根據影像顯示出的疾病嚴重程度決定是否給予治療亦是普遍共識。雖然有些病患在追蹤過程中長時間都沒有出現 CT 影像變化或只有微小變化，但仍有團隊發現 CT 的纖維化範圍與一氧化碳瀰散量 (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLco) 下降情形具關連性，也與較差的預後相關⁷⁻⁹，足見 HRCT 影像在 IPF 的診斷與追蹤皆扮演重要角色。

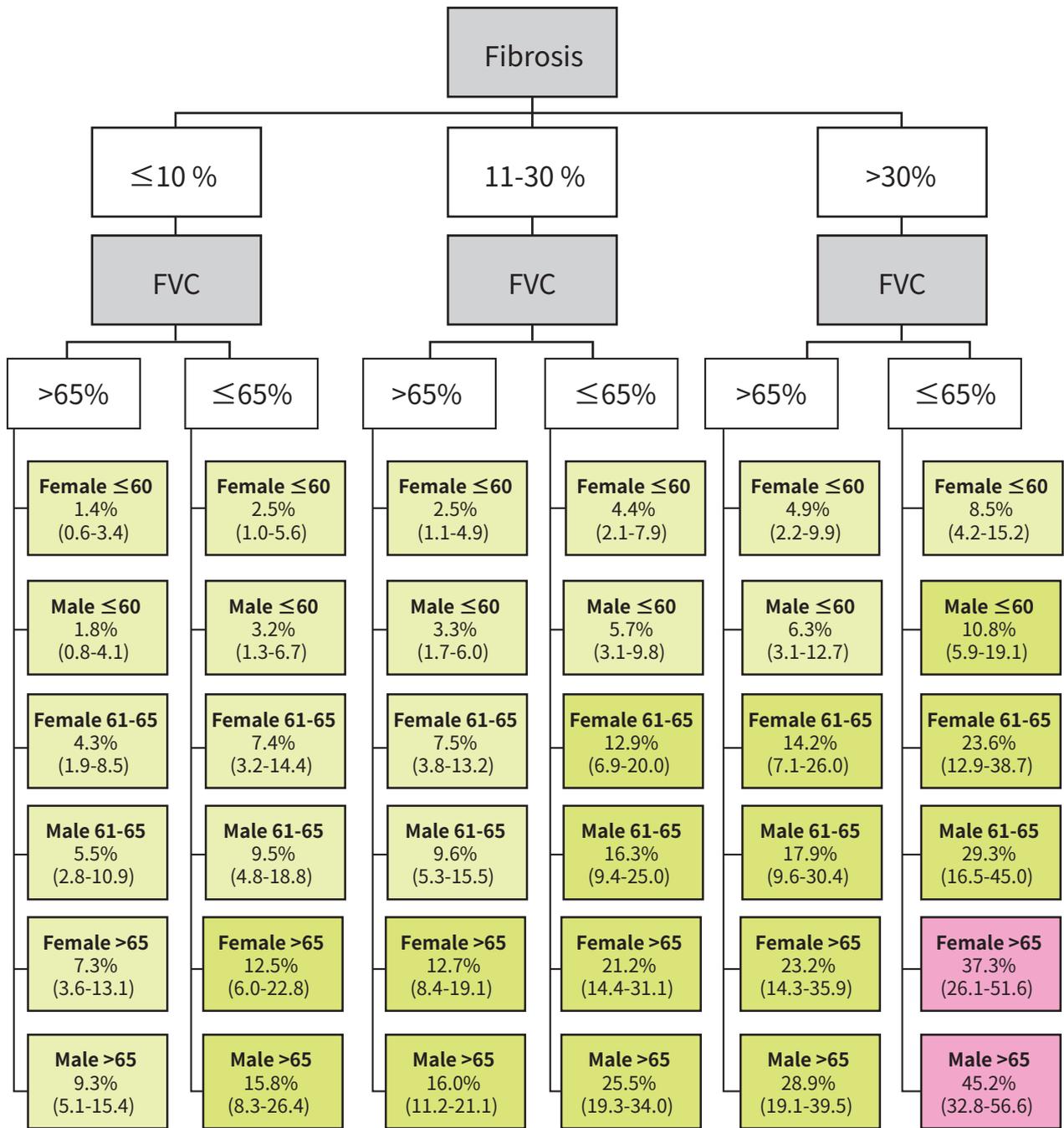
不過現實考量在於該如何定義及評量纖維化的嚴重度或多寡？傳統上直至今日我們都是用肉眼評估，主要標準包括評估影像的纖維化屬於輕度 / 中度 / 重度？如果想要更進一步將其數據化，則估計影像上病灶處合併周圍 5% 的區域為纖維化範圍。此外還有一些分類評分及複合指標的評估方式可使用，或單純與基準點影像相比，判定病患目前的纖維化情形是處於改善、惡化或穩定狀態。不過輕度 / 中度 / 重度纖維化並沒有確切定義，主要是透過臨床經驗上比較多位病患的影像而做出主觀判斷，因此

會出現人為誤差；近年來許多文獻都使用周圍 5% 的方式定義纖維化範圍，有時若肺部影像較複雜、難以憑肉眼決定病灶範圍時，可利用正常肺組織影像的比例反過來推估纖維化程度，且這個概念同樣適用於 IPF 追蹤時，以正常肺組織比例作為基準，反推比較影像纖維化範圍是否擴大。常用的評分方式及指標則包含行之有年、以纖維化面積比例 25%、50%、75% 作為標竿的分類評分方式 (表二)⁵ 以及合併影像學、FVC 與病患生理特質的 CT-GAP (Gender, Age, Physiology) 複合分數，可用於預測病患死亡率 (圖五)¹⁰。

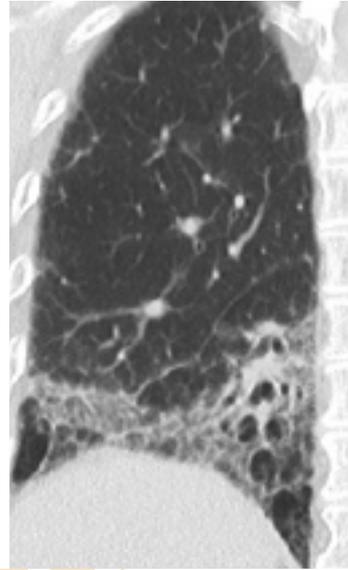
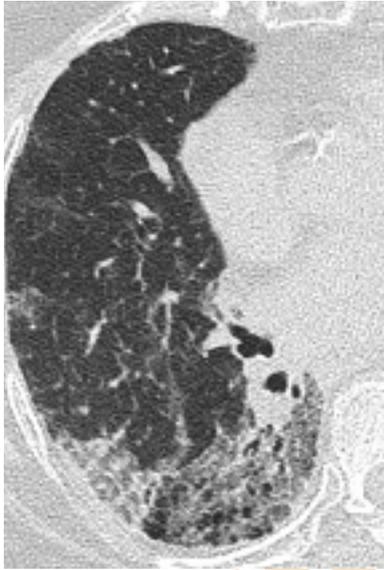
然而依據上述方式以肉眼判讀會衍生出幾個問題，第一是有時候判讀者間看法差距極大，第二是纖維化與 GGO 混雜造成範圍判定困難，第三是使用分類評分時會受界定標準的數值影響，無法反應實際範圍大小的差異，舉例來說以 25% 作為切分點時，24% 和 26% 被評定的分數不同，但實質上差異卻不大。最後一個問題則是平面影像無法確實反應出肺部立體容積

Interstitial score	
0	No interstitial disease
1	Interlobular septal thickening ; no discrete honeycombing
2	Honeycombing(+/- septal thickening) involving up to 25% of the lobe
3	Honeycombing(+/- septal thickening) involving 25-49% of the lobe
4	Honeycombing(+/- septal thickening) involving 50-75% of the lobe
5	Honeycombing(+/- septal thickening) involving >75% of the lobe

表二 . 纖維化範圍評分標準



圖五 . CT-GAP 複合評分死亡率預測



圖六．易誤判纖維化面積影像範例：橫切面(左)與縱切面(右)

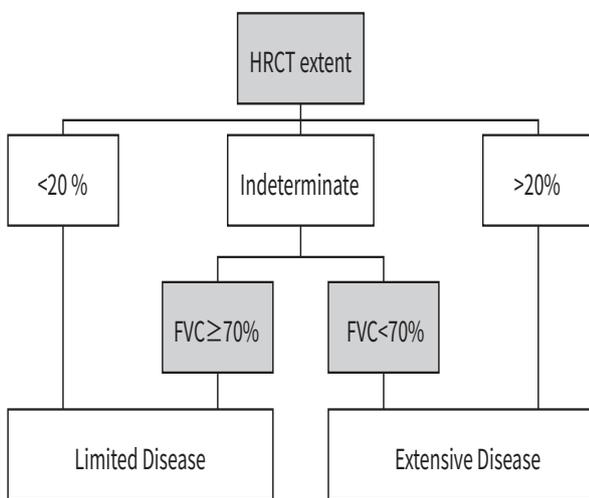
而衍生誤判，以(圖六)為例，僅用橫切面判定的纖維化面積(約20%)會遠低於縱切面(整個下肺葉皆受纖維化影響)。

承上所述，為了避免以特定數值比例做為評分界線產生的問題，後續又有文獻提出以纖維化面積明顯高於/低於20%作為分類依據，並提供 indeterminate 的選項再合併病患的 FVC (圖七)¹¹，希望讓經驗較為不足的判讀者也能

不受影響地歸納出評估結果。有鑑於肉眼判讀難以避免誤差，目前也有幾種由專家研發的自動量化軟體，藉由過往的影像記錄，以大數據分析方式輔助判定纖維化範圍，例如 QLF、CALIPER、AMFM、CaM 和 GHNC，並進行相關試驗以驗證其判讀能力。

肆、自動量化軟體的發展現況與未來目標

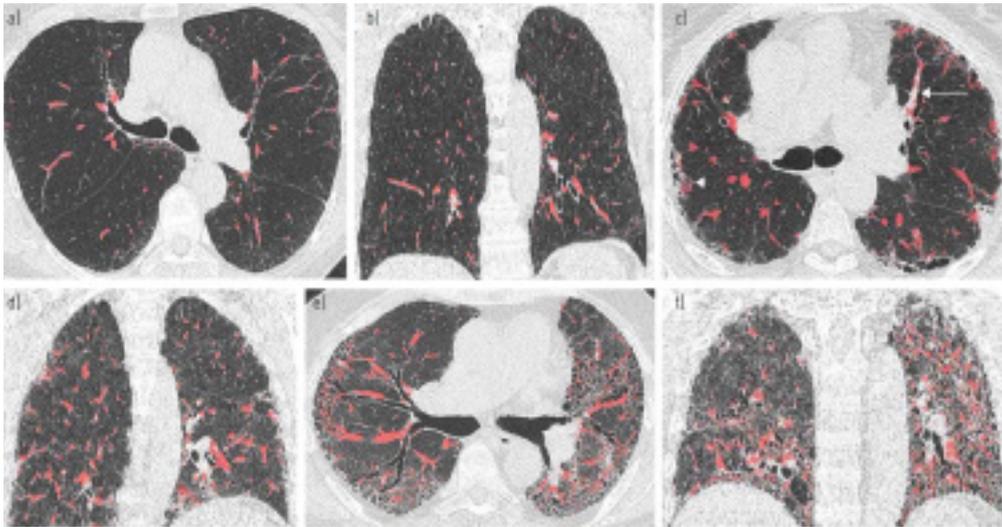
首先針對自動量化軟體是否有預測預後的功能，SLS I 試驗與 PANTHER 試驗分別使用 QLF 和 AMFM 判讀病患基準點影像的纖維化範圍並與肉眼判讀進行比較，結果顯示軟體與肉眼方式皆可預測出後續 FVC 降低較多者及較差的 IPF 預後^{12,13}；在 SLS II 試驗中也應用 QLF 判讀結果作為次要指標，發現確實可反應出治療組從基準點到追蹤期的間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 改善趨勢¹⁴，證實自動量化軟體精準度應足以成為臨床試驗的指標之一。此外在操作過程中也意外發現自動量化軟體或



圖七．改良版 CT-GAP 評估流程

許能找出肉眼難以辨識的影像學蛛絲馬跡，例如以 CALIPER 辨識出肺部血管 (圖八)¹⁵ 分布情況便可做為預測預後的線索之一，而透過 GHNC 比對基準點與追蹤期的影像則會顯現出肉眼無法辨識、極不明顯的纖維化，更早偵測出疾病惡化 (圖九)¹⁶。

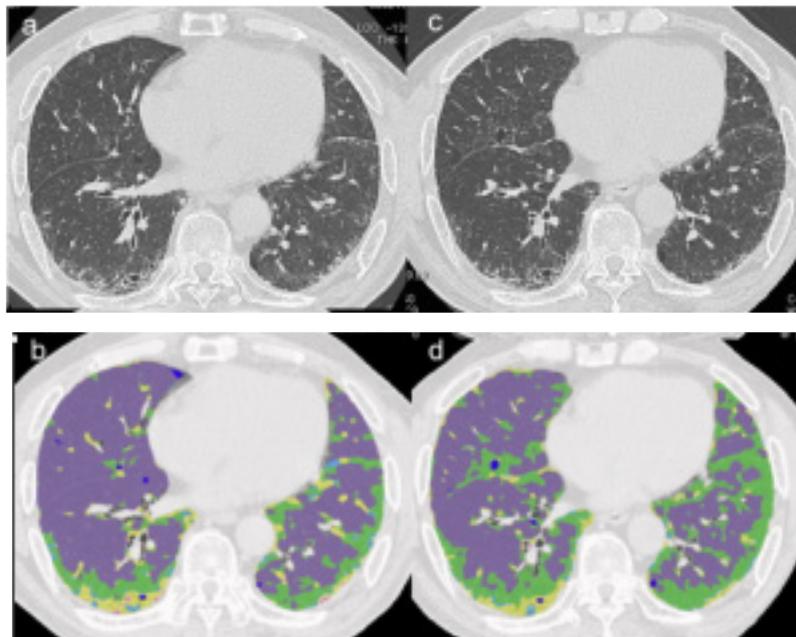
上述這些軟體仍屬於訓練集 (training set) 階段，未來發展的目標則是讓軟體在不需人類判讀者監督下自行學習與判讀，然而在發展自動量化軟體的過程中仍會面臨一些限制與挑戰，包括軟體是否能適用於不同的 CT 機器或不同的掃描檢查程序，並發揮近似的判讀能力？另外軟體也需通過測試 / 再測試，舉例來說就是當軟體判讀完一份影像後，經過 10 分鐘再次判讀相



圖八 . CALIPER 辨識肺部血管量影像範例

BIOMEDICINE

Baseline



1-yr post

圖九 . 以 GHNC 評估疾病情況影像範例

同影像時必須提供一模一樣的判讀結果；最後一項則是至今為止還相當棘手的問題—「在低解析度的肺部中難以辨別 honeycombing、空氣滯留 (air trapping)、traction bronchiectasis 和肺氣腫」，期待日後能有更進一步的研究、實驗將這些困難予以解決。

伍、問題討論

1. 臨床上我們會為間質性肺病 (interstitial lung disease) 和有 UIP 表現的病患安排數次 HRCT 追蹤，發現有些病患的 UIP 影像表現可以維持 5 到 10 年沒有特別變化，某些人的 UIP 甚至會慢慢改善，請問 HRCT 追蹤對這種長期病況穩定的患者有何效益？

A: HRCT 的功能除了以基準點影像建立診斷外，也有藉由後續追蹤檢查觀察病情變化、確認基準點診斷是否正確或需要變更診斷的功能，尤其當多專科討論對於初始診斷有爭議時，後續追蹤的影像結果及整體病情變化都可做為變更診斷的依據。另一方面雖然影像變化有時與臨床症狀表現不一定完全一致，但若影像表現明顯惡化時，也可做為臨床決斷的參考。

2. 近期更新的兩項治療指引 (ATS 和 Fleischner Society) 對於 UIP 診斷的分類描述相當接近，主要差異在於 probable UIP 是否需要手術切片確診。本文提到 probable UIP 的組織學為 UIP 可能性高於 80%，請問您個人對於此類病患接受手術切片的看法為何？

A: Probable UIP 病患的處置的確是重要的臨床議題。事實上截至目前仍有一部分的醫院

不適合或無法進行手術切片，因此 2011 年版治療指引的要求其實有點未考慮實務現況，考量到實際執行治療指引的是臨床人員與病患，Fleischner Society 在新版指引中才希望對此做出更動；INPULSIS 試驗中又證實 probable UIP 病患可接受與 IPF 患者相同的治療並達到不相上下的療效及預後，因此我認同這類病患不需要接受手術切片確診。新版指引中雖然仍有建議 probable UIP 族群接受手術切片，不過這是一項「有條件建議 (conditional recommendation)」，由於這樣的描述模稜兩可、令人費解，許多醫生仍堅信需要進行手術切片，但我個人認為實務診斷 (working diagnosis) 存在的最大價值在於醫生不需等待，應在可建立 working diagnosis 時就開始治療，雖然根據 working diagnosis 給予治療的對象中可能有 20% 的病患不是 IPF，但只要在治療過程中持續追蹤病程變化情形，輔以多專科討論，便能適時變更診斷。坦白說，指引對於有條件建議一詞的定義的確不夠明確，但這卻是治療 probable UIP 族群最重要的一環。

3. 如何定義影像上的 GGO 表現是少量還是明顯 (prominent)？之前有文獻提出可用 5% 做為標準，新版的治療指引中是否有明確的數據定義？

A: 根據 2011 年的指引說明，只要 GGO 的比例比網狀表現多就可稱為明顯，並沒有提出明確面積百分比的數據定義。誠如文中提出的範例影像，早期 IPF 也可能出現少許 GGO，因此若影像上出現讓人毫無疑問的大量 GGO 時才能讓人更有信心診斷為 NSIP。

4. 以趴姿 (prone) 進行胸部 HRCT 檢查可較早診斷出 IPF, 但這並不是常規作法, 請問在英國針對此檢查的臨床作法為何?

A: 主要還是以躺姿 (supine) 進行檢查, 只有在特殊情況, 例如少數病患影像只出現少量 attenuation, 但醫生又對於 IPF 診斷較有信心時才會執行。

參考文獻

1. Richeldi, et al. NEJM 2014.
2. Raghu, et al. AJRCCM 2016.
3. Lynch, et al. Lancet Respir Med 2018.
4. Raghu AJRCCM 2018.
5. Gay et al. AJRCCM 1998;157:1063-1072.
6. Salisbury et al. AJRCCM 2017;195:921-929.
7. Hwang J, et al. J Thorac Imaging 2011;26:209-217.
8. Yamauchi H. PLoS One. 2016;11(11):e0166168.
9. Oda K, et al. Respir Res. 2014;15(1):10.
10. Ley, et al. Radiology. 2014;273:570-9.
11. Goh, et al AJRCCM 2008 177;1249.
12. Khanna, et al. Arthritis Research & Therapy 2015.
13. Salisbury, et al. AJRCCM 2017.
14. Tashkin et al. Lancet Respir Med. 2016;4:708-719.
15. Jacob et al, ERJ, 2017.
16. Iwasawa Eur J Radiol 2014.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL