

特別專題

惡化性間質性肺病的評估與處置及生物標記應用於特發性肺纖維化之潛力

Imre Noth M.D.¹

¹ Division of Pulmonary and Critical Care, University of Virginia, U.S.A

壹、間質性肺病診斷概論

間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 涵蓋內容相當廣泛, 但眾多疾病的影像學、身體檢查或病理表現等特徵多有重疊, 也幾乎都以咳嗽、喘、疲累等症狀做為表現¹, 徹底鑑別並非易事。過去 ILD 常被誤判為呼吸道疾病, 從症狀出現開始往往需要 1-2 年的時間才能確定診斷²⁻⁵, 診斷不易加上沒有專屬療法使許多醫師習慣性忽略這類疾病, 但現在已有藥物可用, 及早做出正確診斷並給予適當治療有望大幅改善預後, 因此臨床上應盡力避免延誤診斷, 然而 ILD 的症狀不具特定性、潛伏時間長, 診斷又極度仰賴胸部影像檢查, 實務上想早期診斷仍然具有難度。

我們建議當病患有運動時呼吸困難和咳嗽 (無痰) 的症狀且合併聽診爆裂音 (crackles)、運動時血氧飽和度下降 (即便仍在正常範圍內亦可視為一項指標)、肺功能檢查顯示用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 或一氧化碳瀰散量 (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLco) 偏低時, 應強烈懷疑 ILD 的可能性並安排進一步評估, 當然最關鍵的還是

胸部 X 光 / 高解析度電腦斷層 (high resolution computed tomography, HRCT) 影像。整體來說診斷 ILD 需要地全方位結合病史、身體檢查、肺功能檢查、胸部影像、心電圖 (排除心臟或肺栓塞問題)、抽血 (排除結締組織疾病 [connective tissue disorder, CTD]), 有時還包括手術切片的結果, 並以多專科共同評估的方式得到診斷共識。

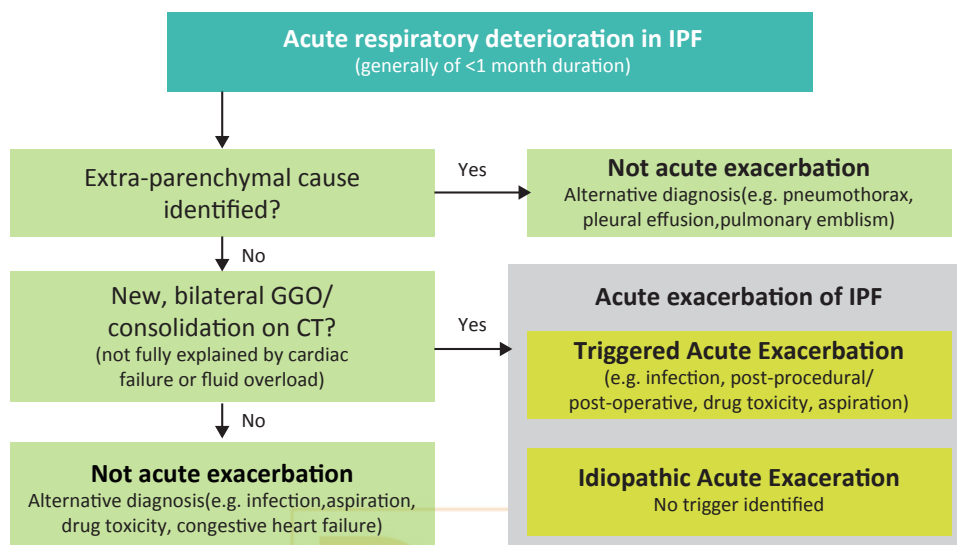
貳、急性發作與疾病惡化的機轉理論

讓 ILD 診斷相對困難的另一個原因在於我們對疾病的進展過程掌握度過低, 以特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 為例, 有些人的病程會在症狀出現後快速進展, 但也有人的病程雖進展緩慢, 卻出現急性發作 (acute exacerbation, AE)⁶, 換句話說, ILD 的病程根本無從預測。IPF 的「急性發作」是取自慢性阻塞性肺病使用的字眼, 兩者在實質上略有差異, 從 HRCT 影像看來, ILD 病人發生 AE 時會大量出現之前沒有的毛玻璃樣陰影 (ground-glass opacity, GGO), 病理表現則與急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 相符⁷, 代表有某些

通訊作者: Imre Noth M.D

電子郵件: IN2C@hscmail.mcc.virginia.edu

地址: Second Floor, 1221 Lee St., Charlottesville, VA 22903, USA



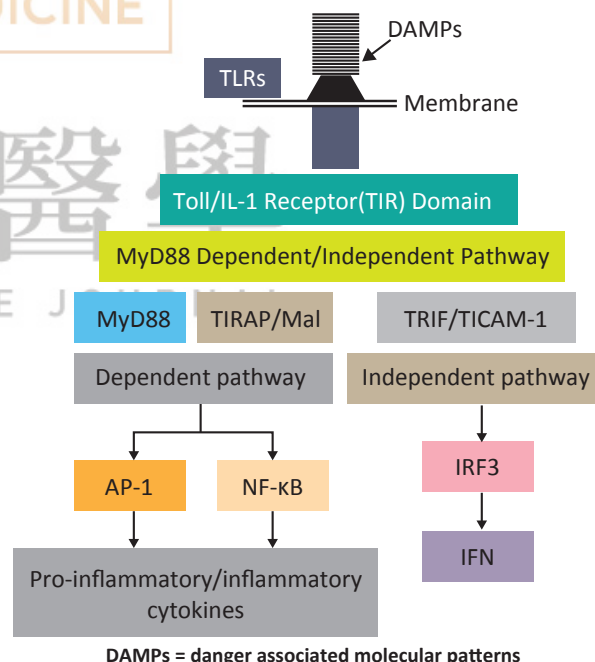
圖一 . IPF 急性發作定義流程表

因子引發肺部急性損傷。根據定義，我們有時能找出誘發 AE 的原因 (圖一)，不過意義不大，真正的關鍵在於「發病時間不超過 1 個月」⁸，病況會在短時間內產生巨大變化，這才是導致病患預後極差的主因。

學理上認為肺部組織在免疫反應作用下須耗費數年才會演變成 IPF 並逐漸惡化，但若出現特定誘發因子時會使免疫作用加劇，導致短時間內惡化，因此很難精準地區別「急性發作」和「疾病加速惡化」⁸。假設疾病進展速度的「表現型 (phenotype)」是取決於肺部組織損傷和修復間的平衡關係，就應該會同時受到基因、暴露風險和免疫反應所影響。有研究分析病程進展速度不同的病患肺部組織基因表現，發現特定基因表現量差異達 5 倍之多，其中包括與肺部纖維化高度相關的 Surfactant Protein A 和 MAPK-EGR1-HSP70 路徑的部分基因⁹；另一項試驗比較病患血液單核球中特定 52 項基因表現狀態，依表現模式將病患分組，結果顯示在肺功能與人口學條件相仿之前提下，2 組病人的無移植存活期 (transplant free survival, TFS) 長度有顯著

差異，且以相同方式分析來自其他機構的病患也得到類似結果^{10,11}，代表特定基因表現確實可用於預測疾病進展速度。

以免疫作用的觀點來看，ARDS 的成因大致源於外在危險因子或病原觸發類鐸受體 (toll-like receptor, TLR) 後產生的一系列促發炎 / 發炎反應 (圖二)，然而這項機轉若發生於風濕免疫疾病患



圖二 . ARDS 致病訊息傳遞路徑

者身上時，可能會導致其本身疾病惡化¹²。由此推測所謂的快速惡化表現型或許正是反映出體內免疫作用平衡的過程，若沒有移除誘發免疫反應的外在損害因子，便無法減緩疾病惡化速度，雖然不同疾病之間會有相異的症狀表現，加上部分特定基因表現牽涉其中，但歸根究柢，疾病之所以惡化還是因「無法排解免疫反應」所導致。

參、惡化性間質性肺病的診斷與治療原則

我們曾碰過一名 48 歲女性病患，本身患有類風溼性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)，主訴為逐漸惡化的喘、咳嗽與疲累症狀，追蹤發現其 FVC 在 3 個月內大幅退步，對氧氣需求量也上升，應是所謂的「RA 合併惡化性間質性肺病 (progressive ILD)」病例。惡化性 ILD 代表此 ILD 惡化速度較快，至今為止我們已在多種不同的 ILD 病患身上觀察到這種情形，包括 CTD/ 風濕免疫疾病相關 ILD、慢性過敏性肺炎 (chronic hypersensitivity pneumonitis, CHP)、無法歸類型 ILD 等，處置這類病患時務必先排除次發性因子如環境或職業暴露、吸菸、藥物毒性 (尤其已知會造成肺部副作用的生物製劑)、感染和肺栓塞，診斷時應詳問病史、進行身體檢查和肺功能檢測，並特別留意高風險族群 (CTD 患者和有職業粉塵暴露史者)；實驗室檢測發現風濕免疫指標陽性的意義目前仍屬未知，最有力的診斷工具還是 HRCT，必要時也可做切片檢查。

ILD 並沒有共通的療法，必須依據疾病分型或其他因素為病患量身打造治療方法，擬定決策時應考量是否給予藥物、何時轉介至 ILD 治療中心、是否讓病患接受肺移植評估，以及何時

該導入安寧照護。在治療 ILD 的同時控制好其他共病也相當重要，這類病患合併心血管疾病、肺栓塞、深層靜脈血栓和肺癌的機率都偏高，臨床醫師只要稍加留意就能及早介入，治療這些疾病並改善病患的生活品質。我固定每 3-4 個月會追蹤檢查病患的肺功能、運動血氧飽和度以及 6 分鐘走路測試，此外也鼓勵醫師們仔細聆聽病患回報的自覺症狀變化，通常會比各種檢查都更早顯現出疾病進展的蛛絲馬跡。

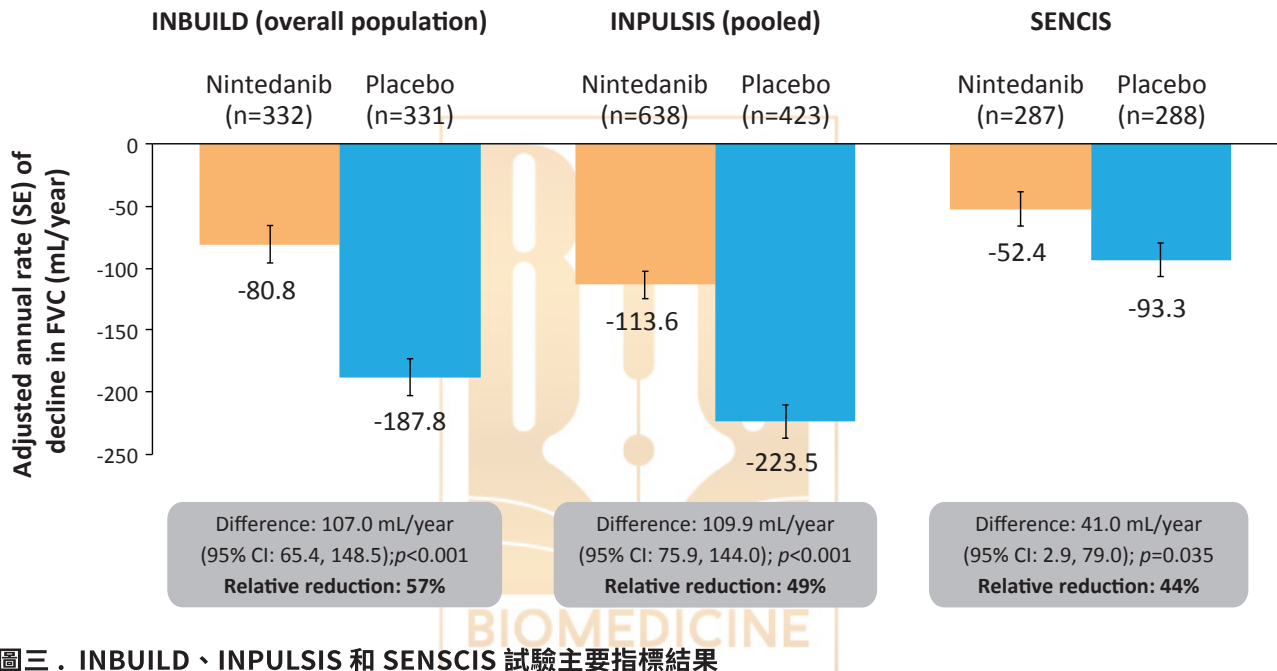
肆、惡化性間質性肺病最新藥物治療

過去並沒有針對快速惡化 ILD 的治療方法，只能治療 ILD 的成因，如移除 CHP 的過敏原或引發毒性的藥物等，不過在各項臨床試驗結果出爐後，情況已開始出現轉變。目前臨床上對於惡化性 ILD 尚無明確定義，在 INBUILD 試驗中則訂定所謂「惡化速度較快的 ILD 病人」為在篩選前 24 個月內預期 FVC 下降幅度超過 10%，或預期 FVC 下降介於 5% - 10% 合併呼吸症狀惡化 /HRCT 影像纖維化範圍增加的 (非 IPF) ILD 病患，其試驗結果則與 INPULSIS 和 SENSICIS 試驗結論一致為 nintedanib 可顯著減低受試者的年度 FVC 下降量 (圖三)^{13,14}，且令人印象深刻的是在 INBUILD 試驗中，非 IPF 的 ILD 病患接受 nintedanib 後，居然能讓 FVC 年度惡化情況相對減緩 57%，此外 nintedanib 治療組受試者發生 AE 或死亡前經過時間比安慰劑組長，也代表藥物應具有穩定免疫反應的效果 (圖四)。

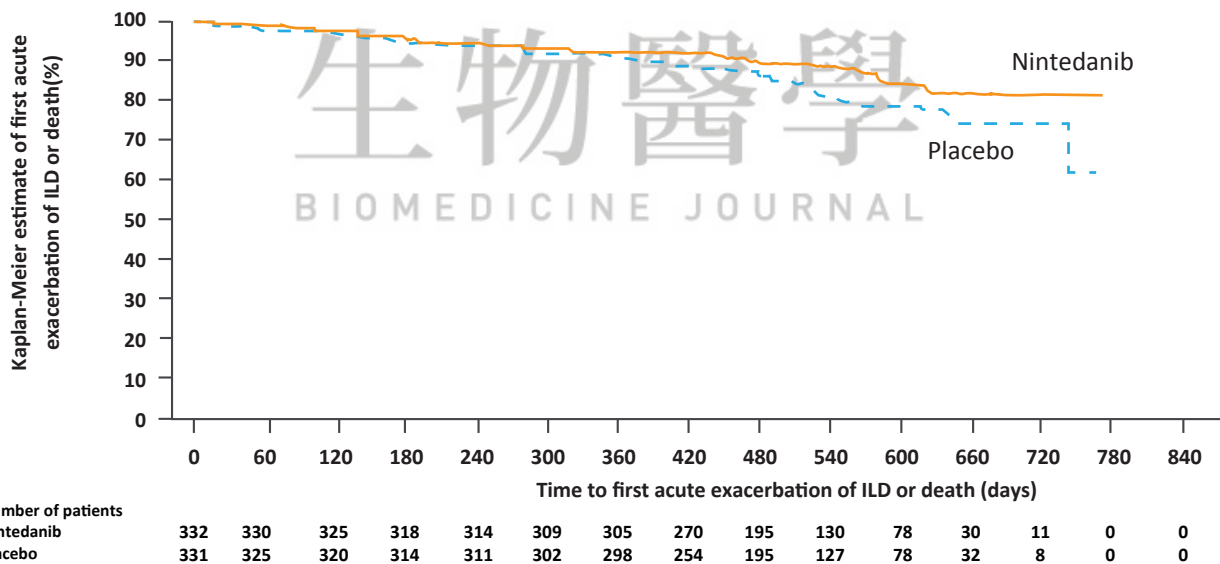
總結而言，ILD 種類雖多，但不同疾病之間有許多共通點，某些 ILD 可能會快速惡化或發生 AE，而我們希望借鏡 IPF 的治療經驗，將相同的藥物應用於惡化性 ILD，期待在收集更大量的 ILD 治療相關資料後，未來能為此疾病創立系統性的治療模式。

伍、生物標記簡介

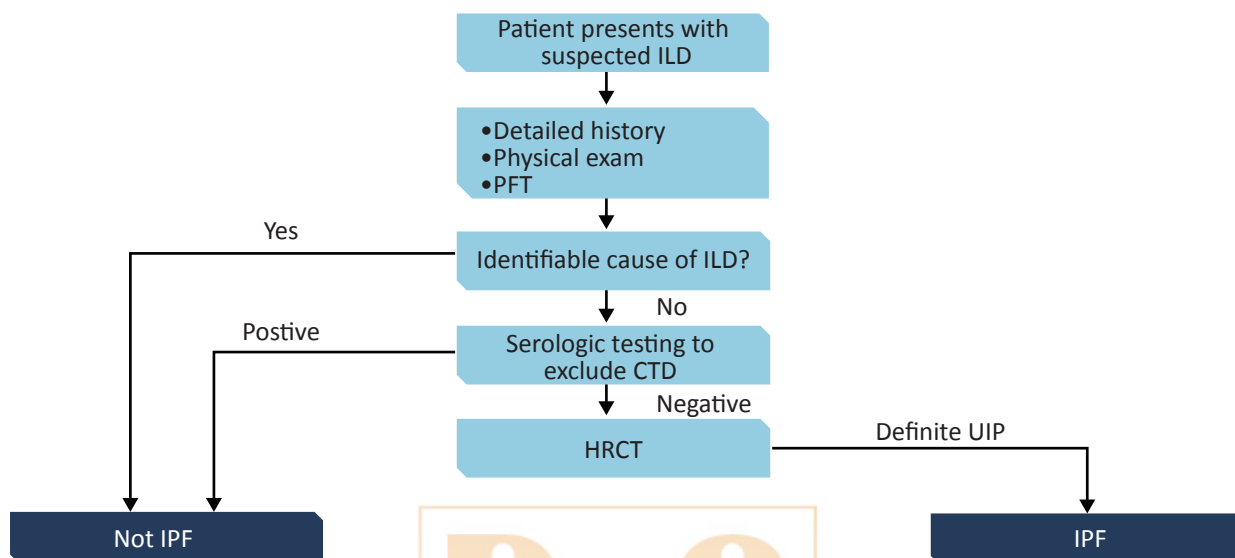
「生物標記」是指可用於評估或測量生物、病理過程或個體對藥物治療反應的客觀指標，常做為診斷、評估疾病嚴重度 / 預後或監控治療反應的工具。理想的生物標記應具備專一性、



圖三 . INBUILD、INPULSIS 和 SENCIS 試驗主要指標結果



圖四 . INBUILD 試驗受試者發生首次 AE 或死亡前經過時間比較



MDD = multidisciplinary discussion; PFT = pulmonary function testing

圖五 . IPF 臨床診斷流程

可信度、定量能力，使用便利並具可再現性¹⁵，很可惜目前在 IPF 的診斷與照護流程中（圖五），尚未出現任何如同糖化血色素之於糖尿病一般之經驗證可用生物標記，事實上若仔細觀察 IPF 臨床診斷流程就會發現這串程序完全是由症狀和檢查結果所組成，完全沒有提及分子標記 (molecular marker)^{16,17}，因此若想發展出可用的分子指標，勢必得先在疾病組成中找出適當的分子定義。

陸、生物標記新技術應用於特發性肺纖維化診斷

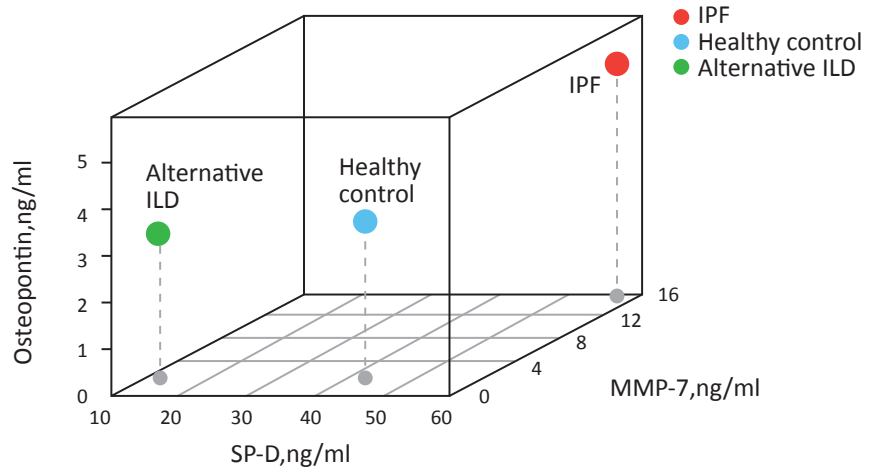
ENVISIA 就是應用於 IPF 診斷的新科技之一，透過轉錄體學 (transcriptomic) 分析技術區分支氣管鏡切片組織的病理診斷為尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 或非 UIP，此技術對於診斷 UIP 有高特異性，但無法針對非 UIP 做進一步詳細診斷，當 HRCT 影像也顯示非典型 UIP 時幫助不大；另一個試驗

以商業產品分析 35 種生物標記，試圖以此區分 IPF 和非 IPF ILD，結果發現若綜合數種差異較明顯的細胞外間質 (extracellular matrix, ECM) 標記 (MMP-7、osteopontin 和 SP-D) 的表現比例，就有能力區別出 IPF、其他 ILD 和健康控制組，或許有助於早期診斷 IPF (圖六)。

柒、生物標記應用於特發性肺纖維化預後預測

不過正如大家所知，IPF 病人的疾病進展速度差異很大，就現階段而言，臨床上更在乎的是找出有助於評估預後的指標。由於 IPF 好發於老人，基因檢測對於這個族群的幫助可能有限；生理指標是現行臨床最常使用的評估工具，舉例來說，GAP 指標能快速以病患性別、年齡和生理表現 (FVC 和 DLco) 評估預後，然而性別和年齡是固定的，IPF 病患的生理表現又只會持續走下坡，使我們無法從 GAP 分數變化得知病患對治療的反應，因此真正的關鍵並非生理指標在單一時間點的數值，而是隨時間的變化；根據這樣

Odds Ratios (95% Confidence Intervals) of an Idiopathic Pulmonary Fibrosis Diagnosis Using the index Score



Comparison	Adjusted*				Unadjusted			
	OR	95% CI	P value	AUC	OR	95% CI	P value	AUC
All biomarkers high vs. all others	3.1	0.8-11.6	0.09	0.735	3.4	1.1-10.5	0.04	0.585
At least 2 high vs. all others	4.0	1.5-10.2	0.004	0.781	5.0	2.2-11.5	0.0002	0.686
At least 1 high vs. none high	3.3	1.3-8.6	0.014	0.753	4.4	2.0-9.7	0.0003	0.671
Each analyte above threshold	1.9	1.2-2.8	0.005	0.766	2.1	1.4-3.0	0.0001	0.709

Defintion of abbreviations: AUC=are under the receiver-operating characteristic curve; CI= confidence interval; OR= odds ratio comparing 0 to 3 point index score delineations in each row. For each 1-point increase in index score, odds of an idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis increase by a factor of 1.9(adjusted for confounders) or 2.1

圖六 . 綜合分析生物標記用於診斷 IPF 結果

的概念，在臨床上觀察 FVC、DLco、6 分鐘走路測試等指標隨時間的變化已屬常態，依此想法改良的垂直 GAP 模型預測預後的能力也比原始版本佳¹⁹。其他的非分子指標則包括 HRCT 影像與肺高壓相關標記 (sPAP 和 BNP)，兩者皆與 IPF 病患的存活時間有顯著相關性^{20,21}。

在分子指標部分，在針對與巨噬細胞 (macrophage) 活化和組織修復等機制相關的血清 CCL 18 所進行的研究中，前瞻性追蹤 72 名病患共 2 年，發現基準點 CCL 18 濃度與死亡率和肺活量 (total lung capacity, TLC) 變化間存在相關性²²；LOXL 2 也被證實與疾病惡化、肺功能下降、住院和死亡率相關²³，不過這項檢測主要是供臨床試驗所用，且後來也發現針對

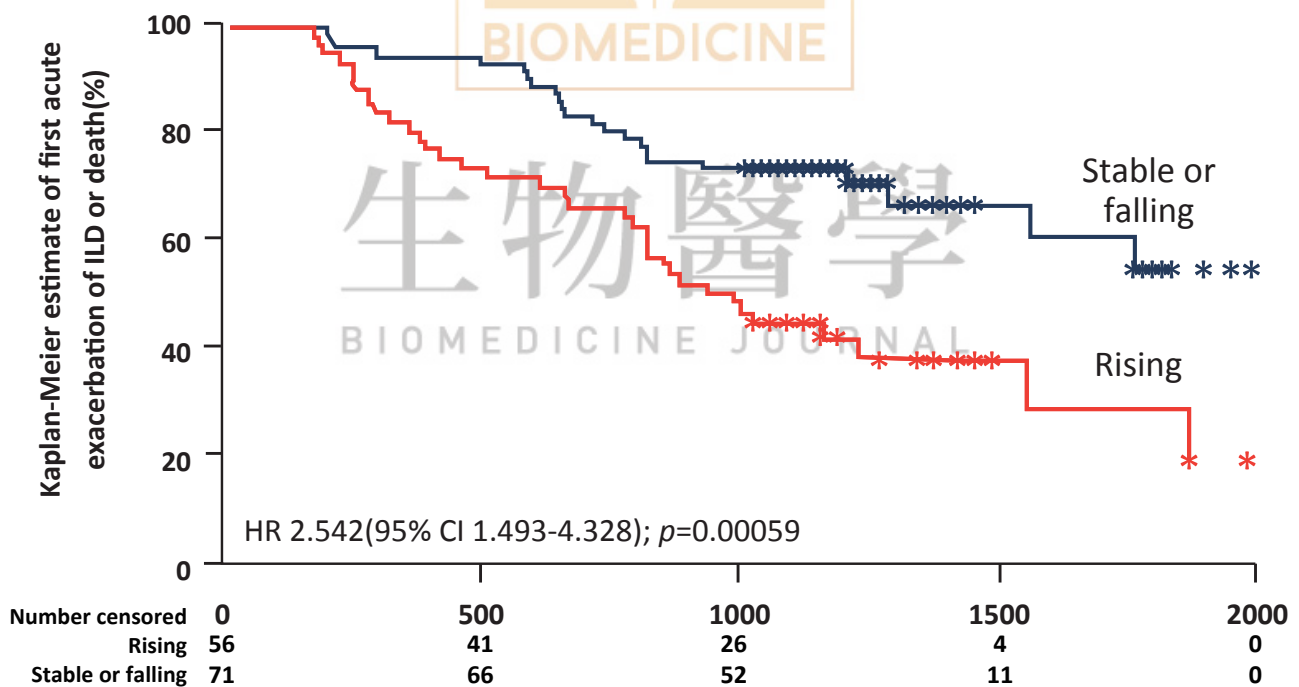
LOXL 2 這項指標進行治療並不會影響預後。數年前進行的一項蛋白質體 (proteomics) 研究以有 / 無接受治療的 IPF 病患為對象，分析 49 種蛋白質在這群病患身上的表現情況，結果顯示有 5 種蛋白與疾病診斷相關性較高，當綜合越多種蛋白質的表現資訊時，診斷精準度就越高，其中的 MMP-7 蛋白表現量因與疾病嚴重度相關而引發高度關注，後續也有人針對此蛋白進行了許多研究，然而 MMP-7 雖然會隨疾病的嚴重度不同以及疾病進展時間而產生表現量的高低變化，但不同病患的表現數值差異頗大，難以制定共同標準。

有鑑於特定蛋白質的表現量確實有其意義，Richards 等人曾根據各項研究結果歸納出

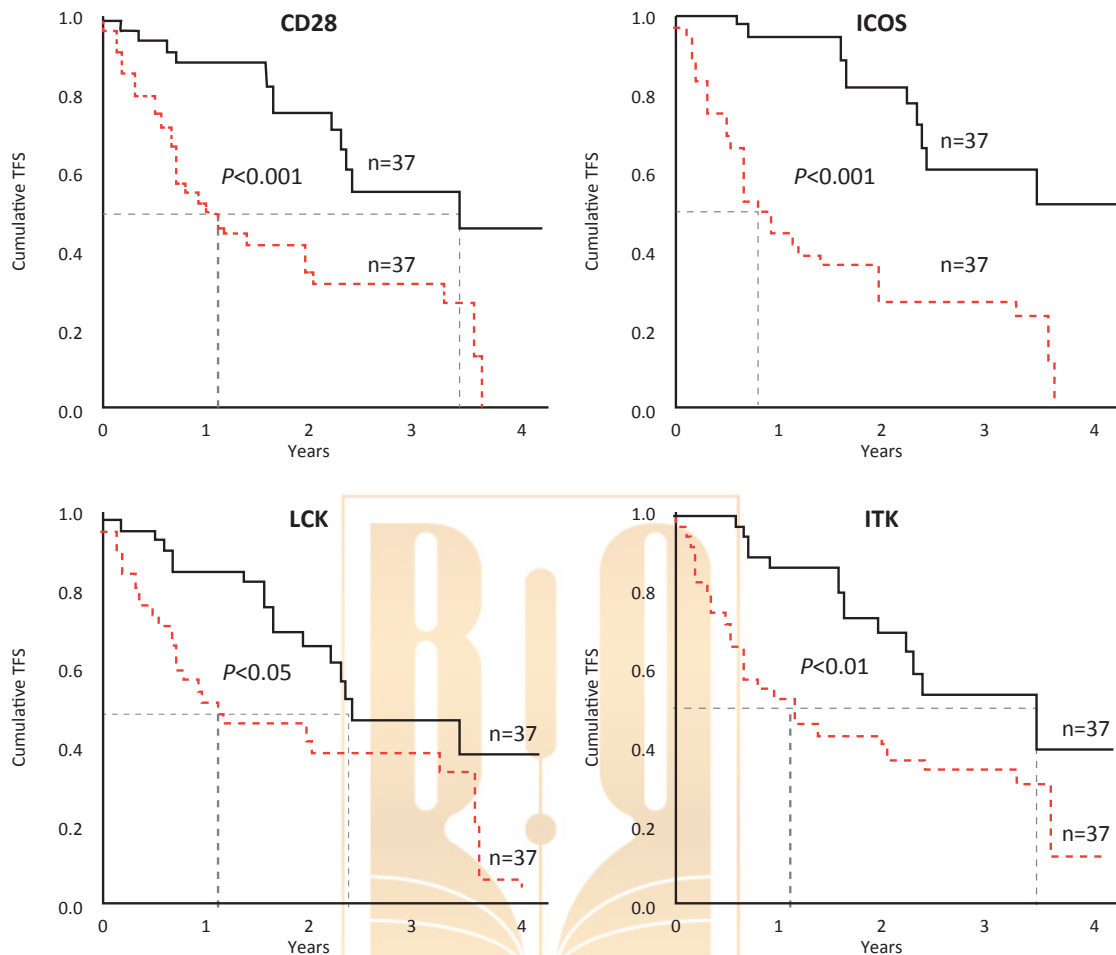
一個結合臨床資訊和蛋白質表現預測 IPF 死亡率的公式²⁴，而最近期的資訊是來自 2017 年由 Maher 等人所進行的多中心 PROFILE 世代研究，此研究共檢測 123 種 ECM 生物標記，比對 IPF 病患與控制組，以及疾病惡化明顯與病情穩定族群的蛋白質表現差異情形，並探討這些生物標記的變化與病程進展間是否具有關聯²⁵。研究結果發現 IPF 病患和對照組的 MMP-7 和 SP-D 表現存在顯著差異，CA19-9 在 IPF 惡化較快與病程相對穩定族群身上的表現有顯著差距，令人訝異的是會隨時間和無惡化存活期 (progression free survival, PFS) 變化的生物標記竟然是 CA125！然而當研究團隊企圖在其他病患身上驗證這些生物標記的差異性是否可重現時，卻觀察到這些指標隨時間的變化都不甚明顯，且在不同病患個體間數值差異也大，在進一步探討這些生物標記預測預後的能力時，只有 CA125 與整體存活期 (overall survival, OS) 間的關聯性達到統計顯著

意義 (圖七)²⁵，整體看來還是很難應用於臨床實務。

前文曾提及的單核球基因表現狀態研究也是轉錄體學技術的應用，表現特定基因的病患具有較佳的 TFS，當挑出其中幾種基因 (CD28、ICOS、LCK、ITK) 分析單一基因表現與 TFS 間的關聯性時，也可得到具有統計顯著意義的結果 (圖八)，原因在於這 4 個基因皆牽涉相同作用路徑，與 T 細胞作用相關¹⁰，更重要的是後續還有 6 個世代研究成功以相同的分析方式得出類似結果，證實 T 細胞功能抑制可能導致 IPF 病患的預後較差¹¹。



圖七 . PROFILE 研究中 CA125 與整體存活期間關聯性



圖八．特定單一基因表現與 IPF 病患 TFS 間之關聯性

捌、生物標記應用於特發性肺纖維化治療反應評估

有鑑於轉錄體學可相對成功地預測 IPF 病患的預後，下一個問題就是能否將血液中動態性的變化作為探測疾病活性或惡化與否的生物標記？COMET 試驗每 3 個月採集一次 IPF 病患的血液檢體進行分析，並將這 74 個案例依據 FVC 變化區分為疾病惡化型與穩定型，評估是否可從特定基因表現預測 FVC 變化情形。主成分分析點狀圖 (principal components analysis plot, PCA plot) 和 directional gene plot 的結果顯示兩群病患的基因表現差異顯著，且基因表現量會隨著時間提升或下降，與只會單向惡化的 FVC

不同，或許更適合用於評估治療反應；這項檢測方式的敏感性和特異性表現亦佳，且在其他 3 項不同機構的研究中也成功重現其預測效果。

簡單來說，截至目前為止曾被研究檢測過的生物標記如 MMP-7、CCL 18 或 LOXL 2 都無法提供如同糖化血色素之於糖尿病一樣的功能，或許未來我們必須跳脫現有框架，以不同方式重新定義 IPF，亦即不仰賴 MDD 或臨床表現，而得改為純粹以生物標記的表現定義 IPF 之診斷與疾病惡化標準，才有機會透過檢測生物標記，達到預測疾病治療反應的目的。

參考文獻

1. King, T. Harrison's Principles of Internal Medicine Ch 259 online.
2. Collard HR, et al. *Respir Med.* 2007;101(6):1350-4.
3. King TE Jr, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(6):1025-32.
4. Ley B, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431-40.
5. Jegal Y, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):639-44.
6. King TE Jr, et al. *Lancet.* 2011;378(9807):1949-61.
7. Collard, et al *Am J Respir Crit Care Med.* 2007.
8. Collard HR, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(3):265-75.
9. Boon K, et al. *PLoS One.* 2009;4(4):e5134.
10. Herazo-Maya et al *Science Trans Med* 2013.
11. Herazo-Maya *Lancet RM* 2017.
12. Tamaki Y, et al. *J Rheumatol.* 2011;38(5):810-20.
13. Richeldi L, et al. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-82.
14. Distler O, et al. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-28.
15. Biomarkers Definitions Working Group. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
16. Raghu G, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
17. Flaherty KR, et al. *Thorax.* 2014;69(3):205-6.
18. White ES, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016.
19. Ley B, et al. *Eur Respir J.* 2015.
20. Flaherty KR, et al. *Thorax.* 2003;58:143-8.
21. Song JW, et al. *Respir Med.* 2009;103:180-6.
22. Prasse A, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(8):717-23.
23. Chien JW, et al. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1430-8.
24. Richards TJ, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(1):67-76.
25. Maher TM, et al. *Lancet Respir Med.* 2017;5(12):946-55.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL