

特別專題

放射科醫師談 間質性肺病暨特發性肺纖維化新知

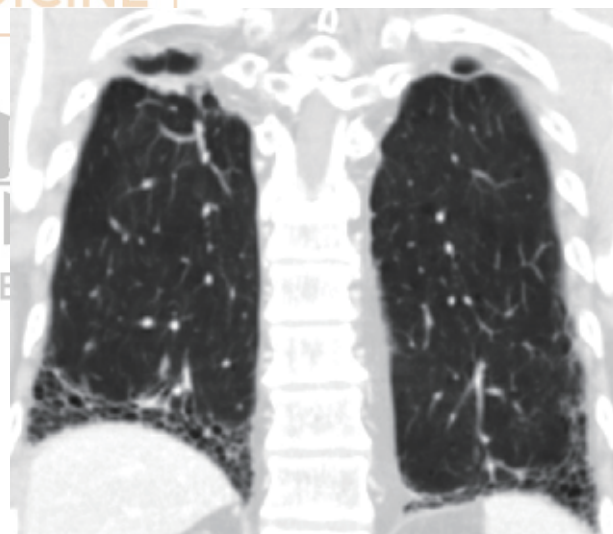
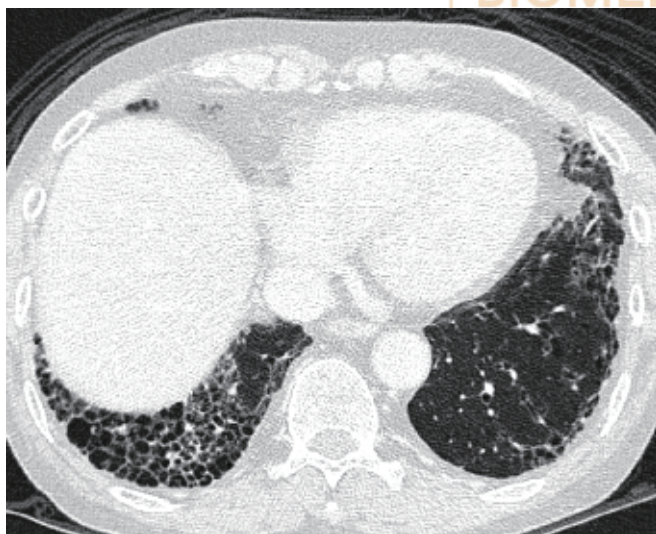
張允中¹

¹台大醫院, 臺北, 臺灣

壹、風濕免疫疾病相關間質性肺病診斷概論

間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 成因廣泛, 診斷重點在於鑑別特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 和其他疾病, 本文接下來的重點會擺在介紹與纖維血管疾病 (collagen vascular disease, CVD) 相關的 ILD 影像診斷。在進一步談論個別疾病前, 先分享一個案例, 下圖一的影像來自一名 62 歲男性, CT 結果顯示在肺基部 (basal) 與胸膜下

(subpleural) 出現蜂窩性表現 (honeycombing) 和網狀表現 (reticulation), 亦合併牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis), 令人高度懷疑是尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP), 診斷很有可能是 IPF, 然而仔細一看病人某段食道出現明顯擴張情形, 讓診斷是 IPF 以外疾病的可能性升高許多; 合併臨床表現和病史, 後來得到的診斷為皮肌炎合併 ILD, 由此經驗可以看出單純以影像辨別 ILD 成因是否為特發性確實不容易。



圖一 .62 歲男性胸部 CT 影像

通訊作者: 張允中 教授
電話: 02-2312-3456
地址: 100 臺北市中正區中山南路 7 號

臨床上 CVD 會影響的肺部結構並不僅限於肺間質，肋膜、肺泡甚至淋巴血管、大小呼吸道都可能受影響，因此影像表現十分多變，有機會出現 UIP、非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia, NSIP)、瀰漫性肺泡損傷 (diffuse alveolar damage, DAD)、組織化肺炎 (organizing pneumonia, OP)，或造成細支氣管炎、肺高壓等，整體來說 CVD 影響肺實質的疾病表現近似於特發性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP)，可做為鑑別診斷的依據；有時肺部影像變化可能在 CVD 臨床症狀顯現前就先被發現，此時就需額外進行相關標記的檢測才能做出正確的早期診斷。

較常產生 ILD 的 CVD 包括紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE)、類風溼性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系統性硬皮症 (progressive systemic sclerosis, PSS)、皮肌炎 / 多發性肌炎 (polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)、僵直性脊椎炎、Sjögren 症候群和混合性結締組織疾病 (mixed connective tissue disease, MCTD)，值得注意的是 CVD 相關 ILD 的預後比 IPF 好，影像表現也以 NSIP 多於 UIP (表一)¹。然而高解析度電腦斷層 (high resolution computed tomography, HRCT) 還是有解析度的限制，無法看出顯微等級 honeycombing，因此將臨床、病理、影像資訊合併用於診斷才是根本之道。

Pulmonary Disease	Systemic Lupus Erythematosus	Rheumatoid Arthritis	Progressive Systemic Sclerosis	Polymyositis or Dermatomyositis	Sjögren Syndrome	Mixed Connective Tissue Disease
Usual interstitial pneumonia	+	++	++	++	+	++
Nonspecific interstitial pneumonia	+	+	++++	++++	+	+++
Diffuse alveolar damage	++	+	+	+
Boop	+	...	+	++	+	...
Lymphocytic interstitial pneumonia	+++	+
Hemorrhage	+++
Airway disease	...	++	++	...

Note. Plus sign(+) indicate relative frequency of pulmonary disease involvement(+ = lowest frequency, ++++ = highest frequency). Empty cells (...) indicate no pulmonary disease involvement.

表一 . CVD 相關 ILD 常見影像表現

貳、特發性間質性肺炎分類個論

根據 2013 年的分類標準，IIP 主要包含 IPF、NSIP、呼吸性細支氣管炎相關ILD (respiratory bronchiolitis ILD, RB/ILD)、脫屑性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia, DIP)、隱源性組織化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia, COP) 和急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP)²。IPF 是近年來頗受重視的疾病，病患預後很不理想，其影像表現如同之前分享的案例，病灶集中於胸膜下，鮮少出現毛玻璃樣陰影 (ground-glass opacification/opacity, GGO)³。2018 年版 IPF 診斷標準將 CT 影像分為 4 類：UIP、Probable UIP、Indeterminate for UIP 和 Alternative Diagnosis；其中 Probable UIP 病灶位置典型但沒有 honeycombing⁴，病理診斷為 UIP 機率仍高，而發現早期 UIP 變化則是能及早進行治療的關鍵，也是目前我們努力的方向。

Honeycombing 影像是聚集多處肺小葉纖維化合併肺泡脹大的結果⁵，此表現常見於各種末期肺部疾病，並不專屬於 IPF。Honeycombing 與 traction bronchiectasis 具關聯性，而與其他囊泡之間最大的差異在於 honeycombing 的囊泡壁較厚；在診斷時須注意專家間判讀 honeycombing 的共識比例僅有 1/3，尤其當合併較嚴重的 traction bronchiectasis 時更容易出現爭議⁶。

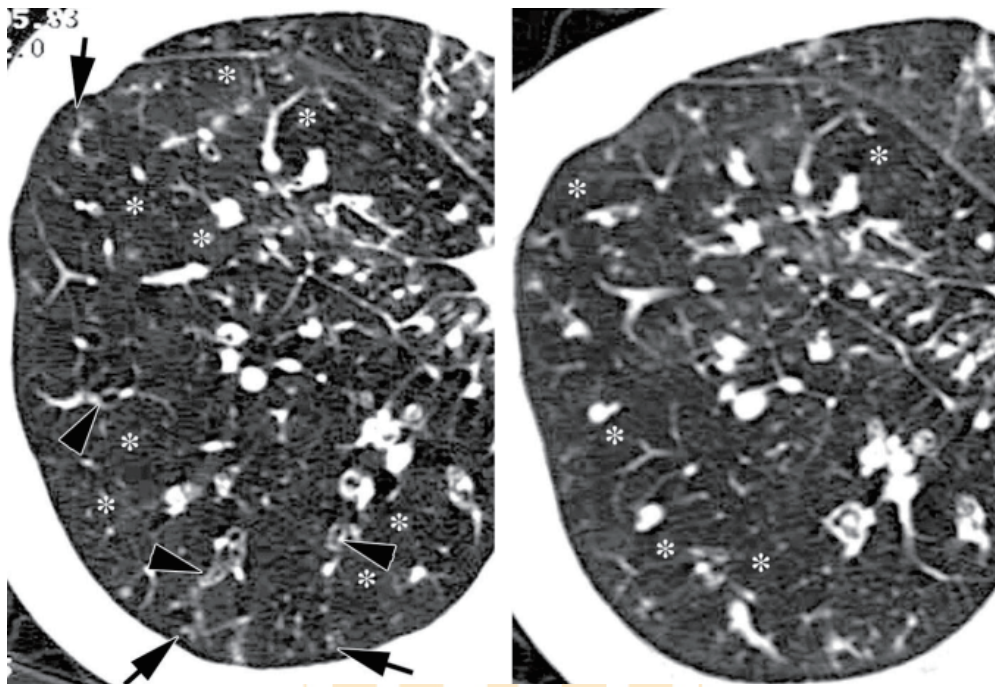
GGO 是 IIP 常見的表現，成因有很多種，有時也會出現在疾病變化過程中。在吸菸相關 DIP 病人的影像中 GGO 通常是對稱出現，且不會同

時看見 honeycombing；典型的 NSIP 影像中也常可見大範圍 GGO 合併 reticulation (crazy paving)，有時亦可能有少量 honeycombing，病灶表現多為對稱，但也可以僅影響單邊肺臟。NSIP 與 CVD 高度相關，可分為細胞型 (cellular) 和纖維化型 (fibrotic)，前者之預後明顯優於後者⁷。

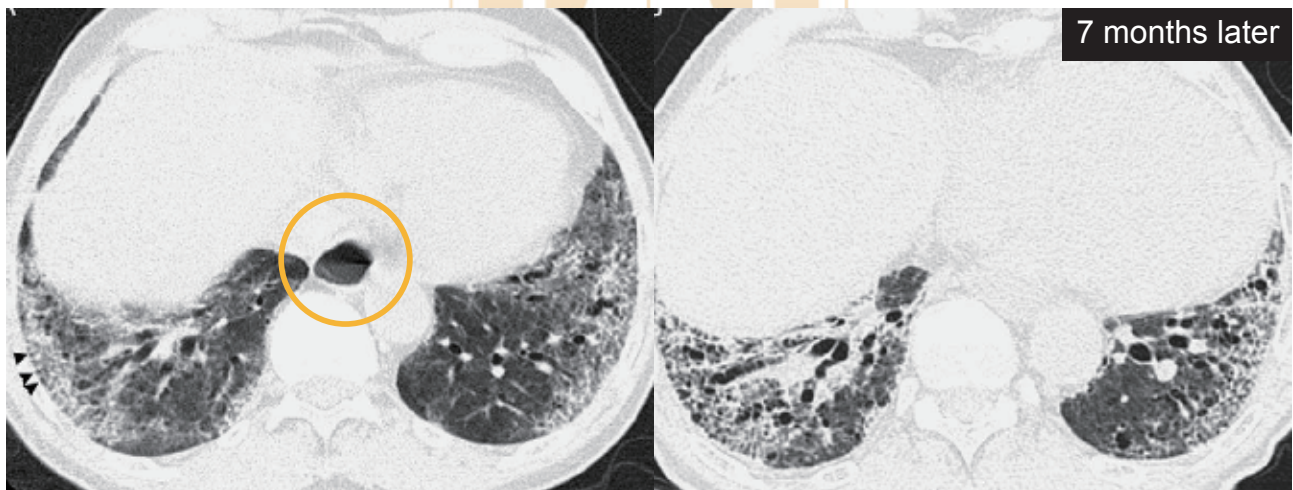
參、風濕免疫疾病相關間質性肺病個論

大多數 RA 病患的肺部影像都會出現特定異常，且這些影像發現與臨床症狀表現不一定相關，常見的主要是呼吸道變化（如支氣管壁增厚、支氣管擴張），其次為肺實質微結節、肋膜陰影、GGO 等，出現 honeycombing (10%) 或實質化 (consolidation) (5%) 的機率則較低。在 RA 相關肺病變中最早出現的通常都是呼吸道病變，此時病人不一定有臨床症狀，有些文獻發現讓這些病患做吐氣 HRCT 的影像會在支氣管末端出現氣體滯積 (air-trapping) 現象，形成馬賽克樣衰減 (mosaic attenuation)，且病患的無臨床症狀一等親當中也有相當高的比例會出現類似肺部變化⁸。上述呼吸道變化稱為閉塞性細支氣管炎 (bronchiolitis obliterans, BO)，隨著疾病進展，呼吸道會逐漸擴張；某些病人會因周遭淋巴組織聚集而產生所謂的濾泡性細支氣管炎，影像上可見小葉中心 (centrilobular) 或支氣管旁結節 (圖二)⁹⁻¹¹。

另一種常見的 RA 相關肺部疾病為 OP，影像表現與肺炎相似，在肺實質周邊有肺炎塊 (pneumonia patch) 分布，臨床上可能也有發燒等症狀，不過在 RA 病患的肺部影像上或許



圖二 .RA 相關濾泡性細支氣管炎圖例

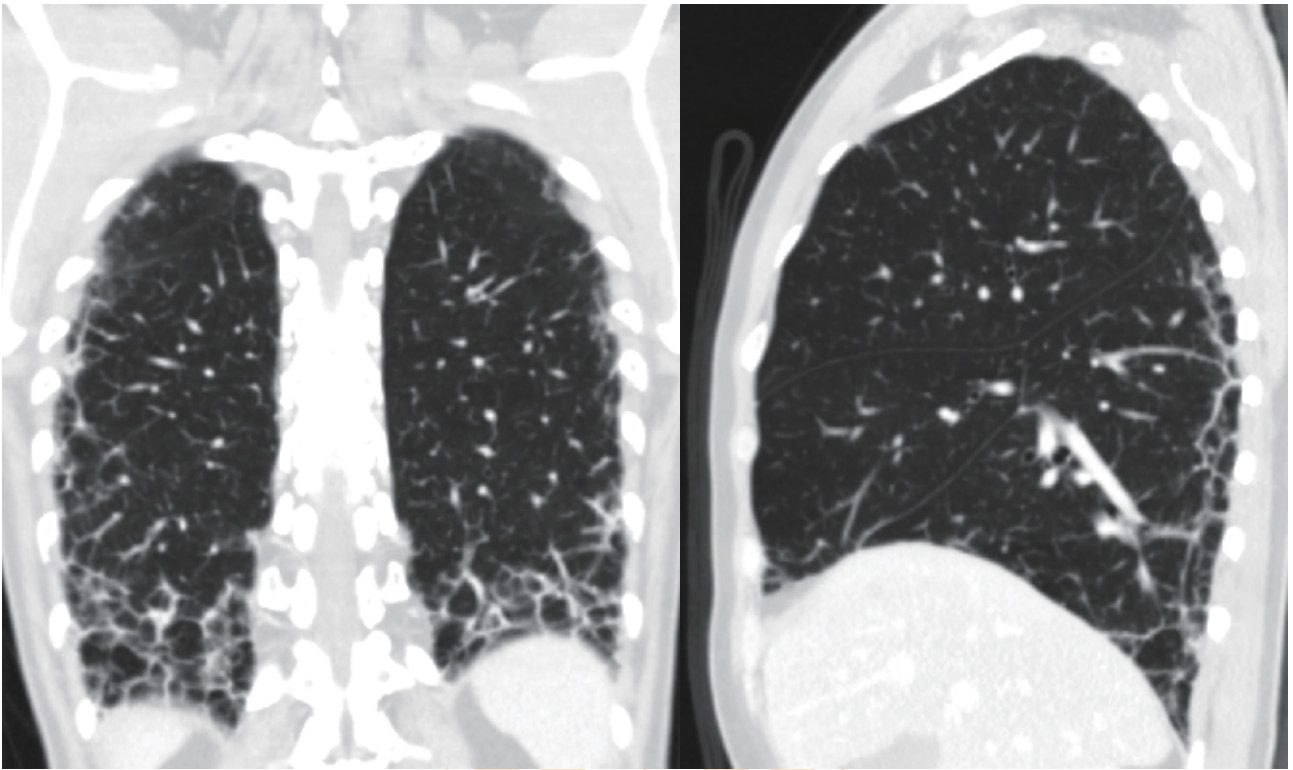


圖三 .系統性硬皮症相關 NSIP 圖例

也能找到一些 centrilobular 微結節¹¹。RA 相關肺部纖維化的發生率為男性較高，影像表現則以 UIP 較為常見，且時常合併結節、mosaic attenuation、肺動脈擴大和肋膜異常¹⁰。

系統性硬皮症病患合併肺實質疾病情形相當普遍，解剖發現肺部異常比例高達 8 成，影像

表現以 NSIP 較多，病灶主要分布於支氣管旁和肋膜下，常有食道擴張問題，但 honeycombing 則很少見 (圖三)；由於此類病患罹患肺癌的機率較高，判讀影像時須特別注意¹⁰。SLE 的肺部疾病較常影響肋膜，若病患的影像同時出現肋膜積水、心包膜積水和 ILD，臨床上就應懷疑 SLE 的可能性；影像上最常見的變化為肋膜炎，急性情



圖四 . 多發性肌炎 / 皮膚炎相關 OP 圖例

況下 CT 可能會呈現出 AIP 合併 / 不合併肺出血的結果，整體來說 SLE 病患不常有纖維化ILD，影像變化也比其他 CVD 疾病來得不明顯¹⁰。

PM / DM 的肺部疾病有可能比其他臨床症狀還早出現，常見影像表現為 NSIP 和 OP，有時在疾病進展過程中還會轉變¹⁰，以本院的 PM/DM 病患的 OP 為例 (圖四)，影像上病灶分布位置以肺基部、肋膜下為主，型態則為小葉週邊纖維化；NSIP 的 crazy paving 型態則以分布於支氣管旁為主。Sjögren 症候群合併的肺部疾病為淋巴樣間質性肺炎 (lymphoid interstitial pneumonia, LIP)，若在影像上看見直徑超過 1 公分的結節時須懷疑是否併發淋巴瘤¹⁰；MCTD 的影像變化則又更複雜而多變¹⁰。

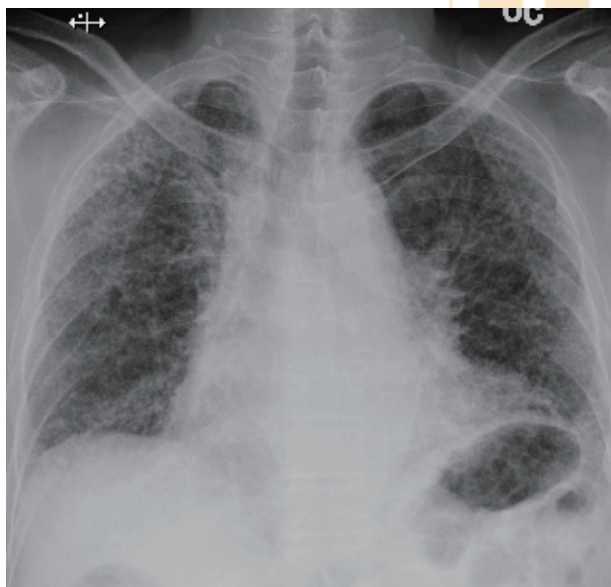
整體來說，CVD 相關ILD 的影像表現變化很多，除了上述常見的呼吸道問題外，也要小心伺機性感染。考量到疾病預後是以 CVD 相關ILD 優於 IPF、NSIP 優於 UIP，在診斷時應充分配合臨床病史與檢查結果，並進行多專科討論以增進診斷正確性。

肆、特發性肺纖維化概論

IPF 是慢性、漸進性的肺部纖維化疾病，會影響肺活量與氣體交換效率，最終導致呼吸衰竭而死亡。臨床症狀、胸部 X 光 (chest X ray, CXR) 與 CT 影像對於診斷 IPF 都具有重要性；CXR 雖然無法用於確診 IPF，但臨床醫師與放射科醫師若能在看見 CXR 的第一眼辨識出疑似ILD 的影像，才有機會安排後續檢查，而 CT 不僅能用於診斷纖維性ILD，更有進一步判定

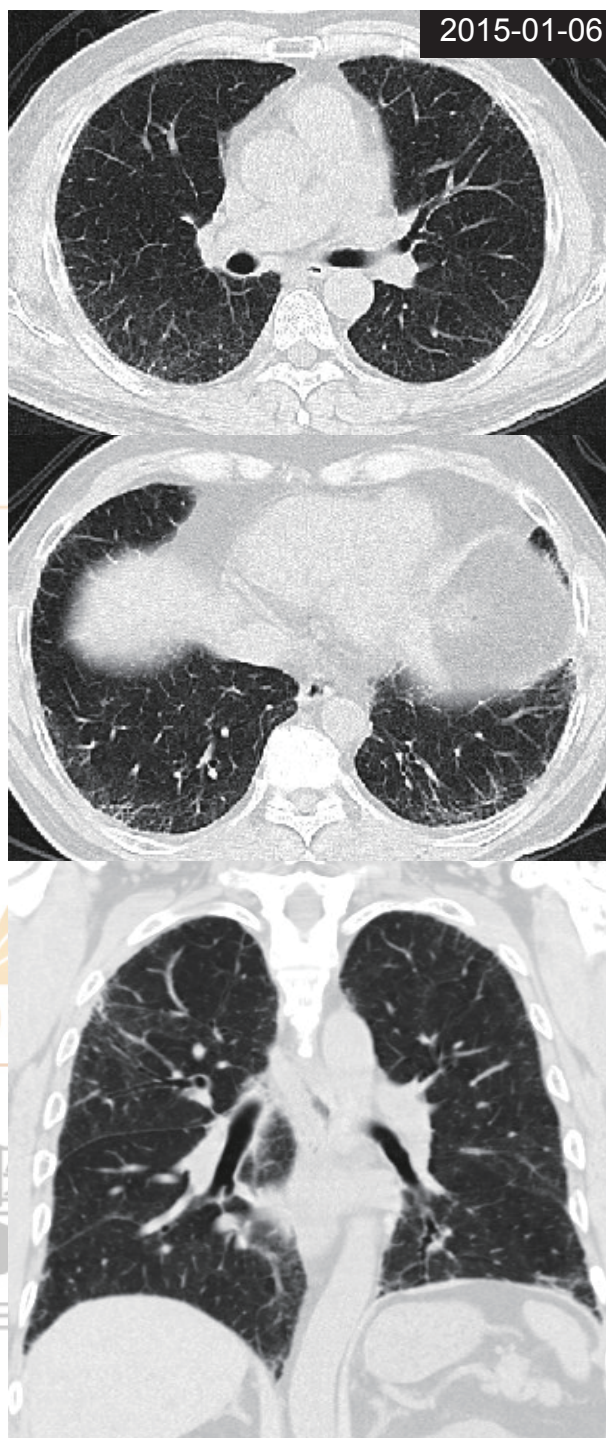
疾病分期和影響範圍的功能，近年來也有臨床試驗將 CT 影像列為納入條件或治療指標，其重要性不言而喻。

根據 nintedanib 臨床試驗結果，用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 超過 90% 的病患接受藥物治療的效益與 FVC 已惡化者相當，因此在症狀尚不明顯時診斷出 IPF，及早給予治療，就是目前臨床努力的目標。以本院病患近期拍攝的 CXR 為例 (圖五)，可看出典型 IPF CXR 影像多半有 reticulation，主要



圖五 .IPF CXR 圖例

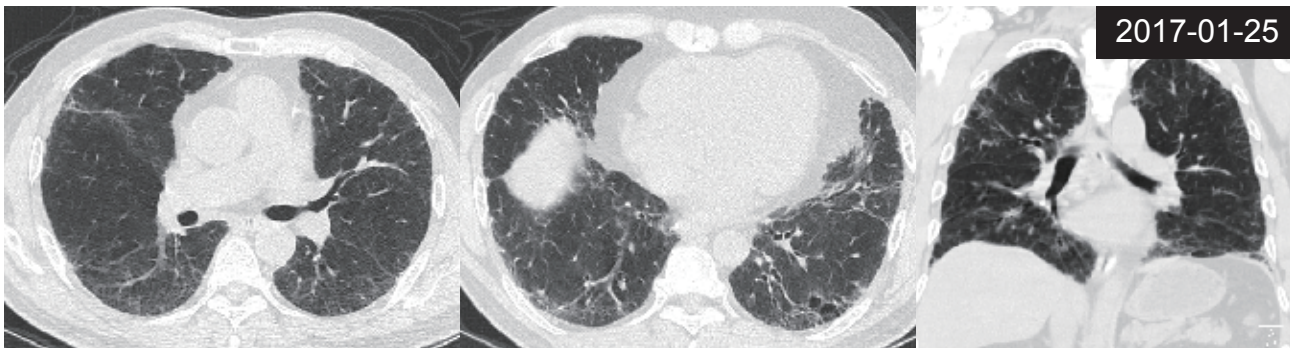
分布於肺基部與肋膜下，支氣管血管束和肺葉間裂 (fissure) 較模糊，病情嚴重者甚至可看出肺活量明顯降低。回溯此病患 2013 年和 2015 年的 CXR，其實很難看出 IPF 的跡象，隨時間經過，會發現肺基部間質浸潤逐漸增加，而 2015 年的 CT 影像或許就符合現今診斷準則中 Indeterminate for UIP 的標準 (圖六)，到了 2017 年，CT 上左下肺基部已出現 honeycombing (圖七)。病患雖隨後開始接受



圖六 . 早期 IPF CT 圖例

治療，但病情仍逐漸惡化，2019 年時已能從 CT 上看見纖維化幾乎蔓延至整個肺。

2018 年版 IPF 診斷指引中除了變更 CT



圖七 . 進展中 IPF CT 圖例

UIP	Probable UIP	Indeterminate 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>► Early treatment of IPF</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 <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 . 2018 年版 IPF 影像診斷分類標準

影像診斷分類標準外 (表二)⁴，也對 HRCT 檢查執行方法做出詳細規定：無顯影劑、整體影像 (volumetric acquisition)、以細切面 (<1.5mm) 重組，包含躺臥姿吸氣 (volumetric) 和吐氣 (volumetric 或 sequential) 影像；也可選擇性拍攝臥姿吸氣影像，以協助鑑別不確定性較高之影像中肋膜下陰影的成因。此外吸氣 volumetric acquisition 建議使用之輻射劑量為 1-3 mSv，比起常規劑量低一些，但不建議採用超低劑量，以免產生過多雜訊而干擾診斷。

進一步細看最新版分類標準，UIP 表現定義為出現位置在肺基部和肋膜下，病灶分佈通常具異質性，必須出現 honeycombing 但不一定合併 traction bronchiectasis 或 bronchiolectasis；此版本最大的變動是將原有的 Possible UIP 變成 Probable UIP，此分類與 UIP 的差異在於沒有 honeycombing，但可以有些許 GGO。另一項特點則是在 Indeterminate for IPF 當中列入了隱約可見之 reticulation，也就是 IPF 早期變化的型態。

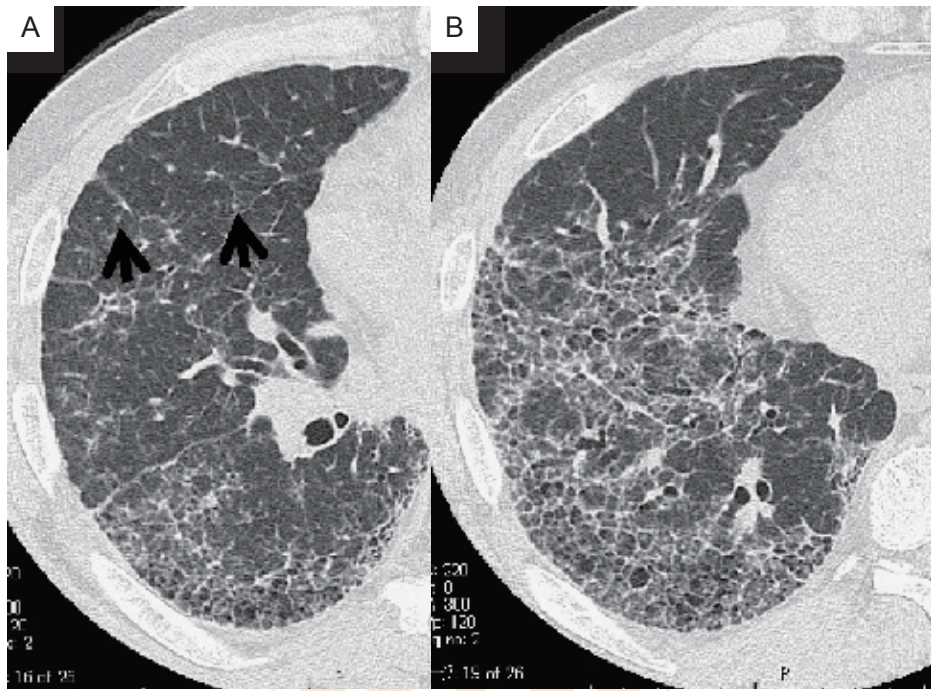
伍、特發性肺纖維化與其他影像表現 / 疾病鑑別診斷

在纖維化ILD當中應和IPF鑑別的重要疾病為NSIP和慢性過敏性肺炎(chronic hypersensitivity pneumonitis, CHP)，尤其當影像表現為NSIP時預後比IPF好，更是鑑別診斷的重點。如同前文所述，NSIP與CVD高度相關，組織學上又可細分為細胞型與纖維化型，從存活曲線統計圖來看，細胞型NSIP病患的存活表現與DIP病患相仿，明顯優於纖

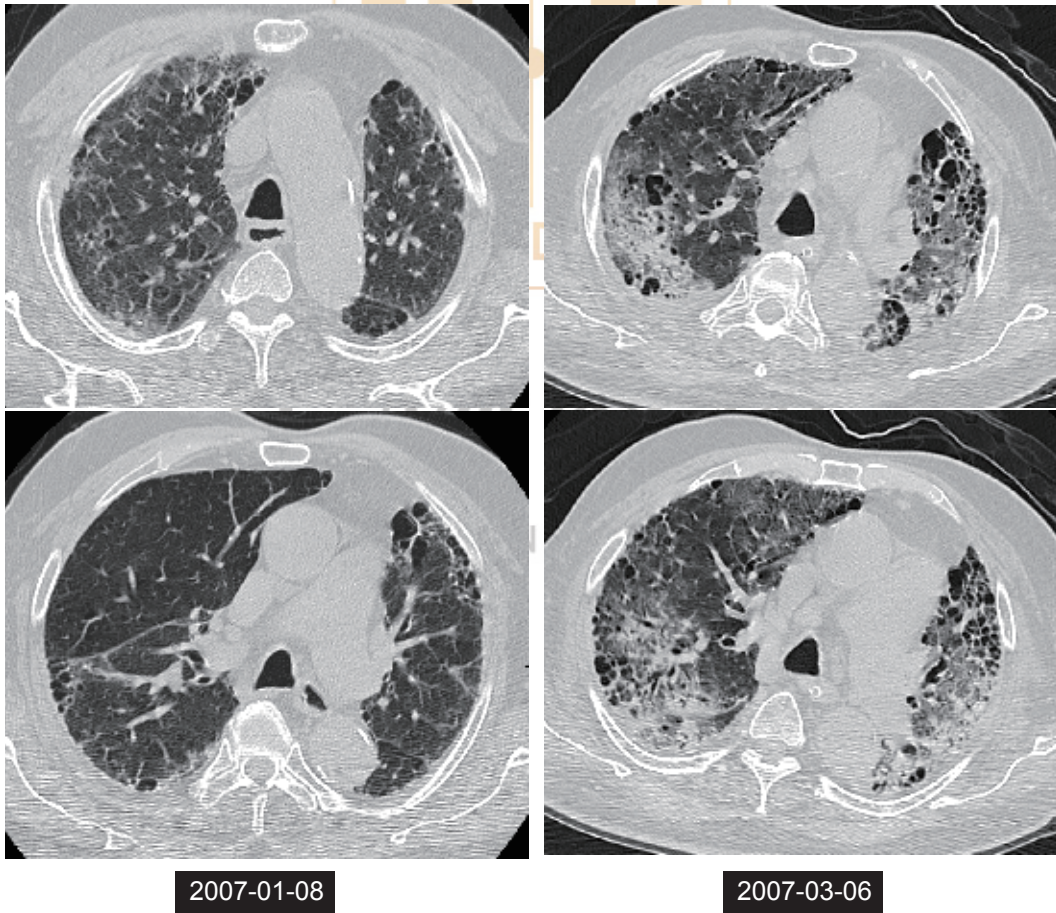
維化型NSIP與UIP病患⁷；NSIP影像表現典型的機率僅22%，有時在纖維化型NSIP也可看見honeycombing¹²。需特別留意的是CVD相關ILD表現型態多半都為NSIP，只有RA是以UIP表現為主，此外RA常造成小呼吸道變化，SLE常伴隨肋膜相關問題，在判讀影像時不宜只著眼於肺部異常，可同時觀察其他相關變化，找出提供診斷方向的線索。

其他需要稍微注意的鑑別診斷包括合併肺纖維化與肺氣腫(combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)、氣室擴大合併纖維化(airspace enlargement with fibrosis, AEF)和瀰漫性結節/囊泡。CPFE也是近來頗受注目的疾病之一，特色為上肺葉肺氣腫、下肺葉纖維化，但肺活量不受影響，肺氣腫和纖維化間是否具因果關係或順序性仍不得而知；此疾病好發於吸菸者，患者氣體交換功能極差，臨床預後普遍比IPF差。AEF亦常見於吸菸者，其囊泡為薄壁，且病灶好發位置與IPF不同，以組織學角度來說AEF的纖維化程度不及UIP¹³。發生於吸菸者的成人肺部蘭格罕氏組織細胞增生症(pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, PLCH)有時會在影像上出現形狀奇異的囊泡和結節，原則上不易與UIP混淆。

簡而言之，診斷纖維化ILD的第一步就是評估是否為UIP表現？若為UIP且合併肺基部honeycombing時，則判定為IPF，若沒有看見honeycombing，則須評估此影像是否符合Probable UIP，抑或是NSIP表現。另外，如果影像上出現多肺葉air trapping或centrilobular結節，則要懷疑CHP的可能性。



圖八 . CHP Centrilobular 結節圖例 (黑色箭頭處)



圖九 . IPF AE (右半) 與原本 IPF 影像 (左半) 變化對照圖例

CHP 影像可能纖維化嚴重，與 UIP 不易區別，判讀時可注意是否有 centrilobular 結節 (圖八)，這種結節通常是由肉芽腫 (granuloma) 所造成，但精確診斷仍需以組織切片確認¹⁴。

陸、特發性肺纖維化急性發作

在診斷 IPF 急性發作 (acute exacerbation, AE) 時，應先排除肺部以外成因如血栓、肋膜積水、心衰竭等，再考慮肺部因素如感染、嗆入 (aspiration) 等；整體來說發生 IPF AE 的病人死亡率相當高¹⁵。以本院病患為例 (圖九)，與原本的 IPF 影像相比，AE 時的影像出現大量的 GGO、consolidation，纖維化也大幅惡化 (圖右)。

歸納上述，臨床表現與 CT 看見典型 UIP 影像對於診斷 IPF 都很重要，然而應注意沒看見 honeycombing 並不代表沒有 IPF 的可能性，亦需評估 traction bronchiectasis 或 bronchiolectasis 的出現與否，及其分布情形。若臨床上欲診斷 IPF AE 但無基準影像可供對照，或許會有些困難，此時除了仔細觀察影像中肺實質變化外，面臨診斷困難時召集多專科討論才是最佳解決之道；未來 IPF 的影像診斷也會朝向以視覺評估分數，或其他評估方法定量纖維化程度的方向努力。

參考文獻

1. Kim EA, et al. RadioGraphics. 2002; 22:S151–S165.
2. Travis WD, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188(6):733-48.
3. King Jr TE, Selman M. Lancet 2011; 378:1949–61.
4. Raghu G, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198(5):e44-e68.
5. Johkoh T, et al. Euro J Radiol. 2014; 83(1):27-31.
6. Lynch DA, et al. Lancet Respir Med. 2018; 6(2):138-153.
7. Kligerman SF, et al. RadioGraphics. 2009; 29:73–87.
8. Metafratzi ZM, et al. Scand J Rheumatol. 2007;36(5):338–44.
9. Lee HK, et al. CHEST. 2005; 127(6):2019-27.
10. Lynch DA. J Thorac Imaging. 2009; 24(4): 299-309.
11. Tanaka N, et al. Radiology 2004; 232(1):81–91.
12. Hartman et al 2000.
13. Yamada T, et al. Pathol Int 2013. Apr;63(4):206-13.
14. Jeong YJ, et al. Semin Ultrasound CT MR. 2014;35(1):47-58.
15. Ryerson CJ, et al. Eur Respir J. 2015;46(2):512-20.