

間質性肺病的診斷、檢查與治療概述

Michael Tamm¹, 許樂仁²

¹University Hospital Basel, Basel, Switzerland

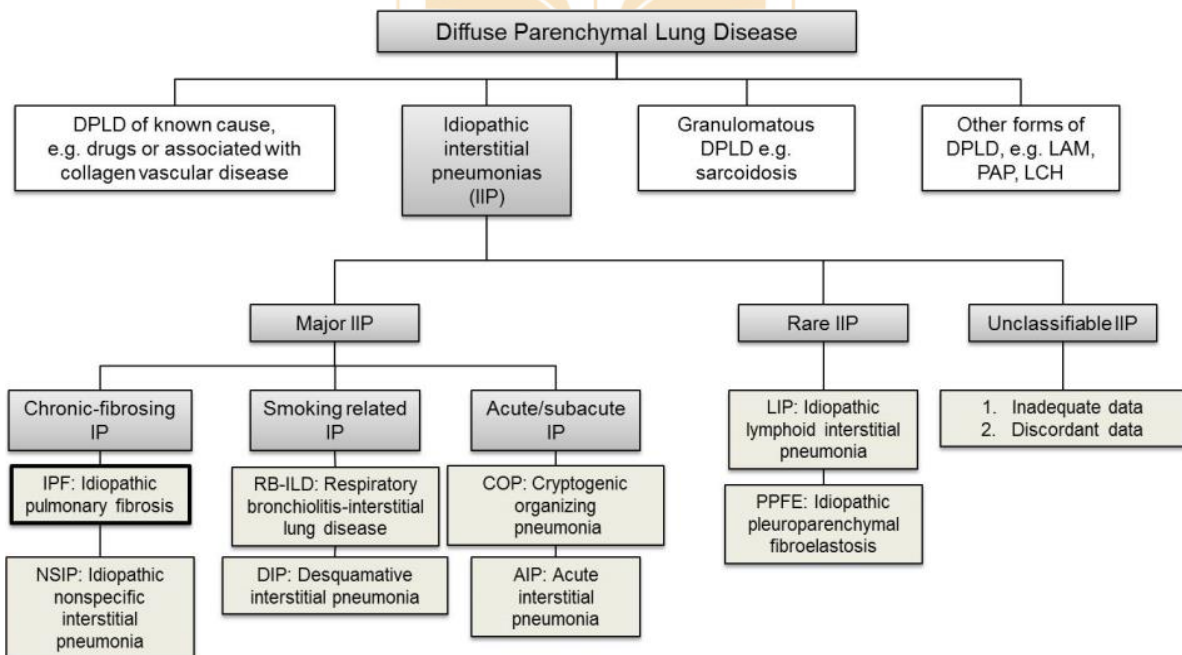
²生物醫學編輯部, 臺北, 臺灣

壹、前言

以往我在教學時總會開玩笑地說間質性肺病 (interstitial lung diseases, ILD) 的成因很簡單, 只要掌握 PICNIC 原則就沒問題, PICNIC 包括現在已經很少見的肺塵病 (Pneumoconiosis)、免疫低下病患的感染性疾病 (Infectious)、心衰竭 (Cardiac)、lymphangiomatosis (Neoplasm)、特發性 (Idiopathic) 及結締組織 (Connective

tissue) 相關疾病。美國及歐洲胸腔 / 呼吸學會在 2013 年共同頒布了官方版特發性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 分類, 有別於過往僅簡略描述病名, 新版分類除了更詳細的劃分不同類型的 IIP 外, 也列入較罕見及無法歸類的 IIP 條目 (圖一)¹。

貳、診斷方法與檢查工具



圖一. 更新版特發性間質性肺炎分類

通訊作者: 許樂仁 藥師

電話: 886-2-2778-7711

地址: 106 台北市大安區忠孝東路三段 249-1 號

想診斷這類疾病必須先從完整的病史詢問開始，內容除了包括症狀開始時間、持續多久外，也要注意病患本身的合併用藥、職業、嗜好、特殊物質暴露、過去疾病史（尤其是免疫疾病）等，為了避免詢問時有所疏漏，臨床醫師們可借助 CHEST 期刊製作的問卷，在短時間內完成全面性的病史調查。理學檢查方面最準確的指標應該是爆裂音 (crackles)，若病患雙側肺部都出現 crackles，肺部有纖維化的可能性就相當高，有鑑於聽診是最簡單且免費的檢查方法，建議臨床上應執行檢查且絕不應忽視此特殊現象。

有時特發性肺纖維化病患在影像尚未出現明顯變化前，肺功能就已開始受影響，因此除了影像檢查外，還須搭配相關肺功能檢查數據。這類病患在肺功能檢查時呈現的結果應為肺總容積 (total lung capacity, TLC)、肺餘容積 (residual volume)、第 1 秒用力呼氣量 (forced expiratory volume in one second, FEV₁)、肺活量 (vital capacity, VC) 皆下降但 FEV₁ / FVC (forced vital capacity, 用力肺活量) 正常；此外肺彌散量 (diffusion capacity) 會降低且合併血氧濃度與血液二氧化碳濃度下降，此乃病患過度呼吸導致的結果，應注意若病患的血中二氧化碳濃度呈上升現象，就可能有合併其他呼吸道阻塞性疾病，或病況已相當不樂觀。

針對仍處於疾病早期、電腦斷層 (computed tomography, CT) 影像變化還不明顯的病患來說，運動肺功能測試是最敏感而能有效診斷的工具。最常選用的檢查方法是 6 分鐘運動測試或 spiroergometry，常見結果為最大攝氧量降低、缺氧並達到呼吸限制 (ventilatory limit)。此外，即使病患沒有出現任何結締組織疾病症狀或徵

象，仍建議應進行相關血清檢測包括類風濕因子 (rheumatoid factor)、抗環瓜氨酸抗體 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP) 及抗核抗體 (antinuclear antibody, ANA)²，以利於進一步評估情況。

電腦斷層無疑地是診斷過程中的一項重要步驟，因此我們必須系統性地辨別電腦斷層影像是否出現尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 表現，並按照標準分辨其為確實符合 UIP、可能為 UIP 或不符合 UIP 表現 (表一)。然而並非所有影像都能被精確歸類，因此有時仍須進行切片以確立診斷。有鑑於臨床上判讀影像時常會有取得第二意見的需求，因此 University Hospital Basel 從 2015 年開始進行一項 Teleradiology 專案，目標是提供照護可能罹患 IPF 病患的臨床醫師判讀電腦斷層影像的第二意見。諮詢者必須提供 DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) 影像，由 University Hospital Basel 依據表一的條件進行判定。目前為止此系統已協助判讀來自俄羅斯及東歐多國的影像，自收到上傳影像後平均 3.8 天可回傳報告至原委託單位；專案執行期間發生技術問題的頻率不高，除了剛開始時有少量上傳狀況外，並未出現影像品質疑義。評估結果顯示委託案件有近半數不符合 UIP (n = 85, 46%)，另外一半則是符合 (n = 69, 37%) 或可能為 UIP 者 (n = 32, 17%)，由於預期臨床醫師不會特地上傳顯而易見的 UIP 影像來尋求第二意見，得此結果並不意外。

支氣管鏡也是很重要的診斷工具，除了能以支氣管肺泡沖洗檢查 (bronchoalveolar lavage, BAL) 確認細胞型態，判斷是否出現感染或惡性腫瘤的跡象外，還能進行支氣管鏡切

UIP Pattern (All Four Features)	Possible UIP Pattern (All Three Features)	Inconsistent with UIP Pattern (Any of the Seven Features)
<ul style="list-style-type: none"> • Subpleural, basal predominance • Reticular abnormality • Honeycombing with or without traction bronchiectasis • Absence of features listed as inconsistent with UIP pattern (see third column) 	<ul style="list-style-type: none"> • Subpleural, basal predominance • Reticular abnormality • Absence of features listed as inconsistent with UIP pattern (see third column) 	<ul style="list-style-type: none"> • Upper or mid-lung predominance • Peribronchovascular predominance • Extensive ground glass abnormality (extent>reticular abnormality) • Profuse micronodules(bilateral, predominantly upper lobes) • Discrete cysts (multiple, bilateral, away from areas of honeycombing) • Diffuse mosaic attenuation/air-trapping (bilateral, in three or more lobes) • Consolidation in bronchopulmonary segment(s)/lobe(s)

表一 . 電腦斷層 UIP 表現評估標準

片 (transbronchial biopsy, TBB)。典型的 IPF 病患 BAL 細胞檢查會顯現巨噬細胞 (macrophage) 及嗜中性球 (neutrophil) 比例上升合併些微嗜酸性球 (eosinophil) 增加, 若淋巴球比例過高 (> 40%), 則應考慮慢性過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis, HP) 的可能性²; 雖然 BAL 具有一定的診斷能力, 但是否應全面性對懷疑 IPF 的病患進行 BAL, 目前仍無共識。另一方面, 根據統計經 TBB 確診 IPF 的比率僅約 20%, 遠低於其他如 sarcoidosis 或 HP 等診斷率高達 80% 的疾病, 亦有文獻指出病理醫師經 TBB 檢體診斷出影像顯示為 UIP 的比率僅約 30%³, 因此較不建議用 TBB 診斷 IPF。

參、切片之必要性與安全性疑慮

手術切片 (胸腔內視鏡輔助手術 Video-Assisted Thoracic Surgery, VATS / 開胸手術) 的風險更高, 有研究指出接受手術切片的所有病患 90 天死亡率為 11.6%, 其中有 UIP 的族群 90 天死亡率高達 15.2%, 相較於此, 未接受手術切片者的 90 天死亡率則皆為 4.3%⁴; 英國的研究也顯示開胸切片是造成死亡的風險因子之一⁵, 然而考量到病患族群的選擇誤差以及各文獻提出的死亡率數據差距很大 (30 天死亡率從 2.1% 到 18%)⁵⁻⁸, 因此基於診斷目的進行手術切片的效益仍有爭議, 但已造成臨床上僅 5% 懷疑為 IPF 的病患會接受手術切片。有一種說法是免疫抑制狀態患者接受手術切片的死亡率較高, 但根據我們在 Basel 的經驗, 2000 年到 2014 年間接受診斷目的之 VATS 或開胸手術的 294 名 ILD 病患中, 有半數 (54.7%) 處於免疫抑制狀態, 接

受手術切片後 30 天及 90 天死亡率分別為 6.8% 與 10.2%，其獨立風險因子只有 ASA 分數與術前需進加護病房這兩項，免疫抑制狀態並非獨立風險因子。

至於經支氣管鏡冷凍切片 (cryobiopsy) 技術是否能成功降低切片風險，至今仍無定論。Cryobiopsy 器材可重複使用，價格不高，且可取得體積較大的檢體，對診斷較有利，義大利的研究顯示用 cryobiopsy 確診 UIP 的比率可高達 70%⁹，比傳統 TBB 的 20% 高出許多。有研究比較近 300 名接受 cryobiopsy 與 150 名接受 VATS 切片的病患，雖然確診的機率分別為 82.8% 與 98.7%，但住院天數及死亡率皆以 cryobiopsy 組佔明顯優勢；此外 cryobiopsy 組的氣胸發生率為 20%¹⁰，依據我的個人經驗，符合 UIP 或確診 IPF 的病患發生氣胸與出血等併發症的機率也確實較高。據此，面對需要組織學確診的病患，我們傾向先

做 TBB，再視需求進行第二階段 cryobiopsy，進而減少 70% 至 80% 的 VATS 需求量。

肆、多專科合作診斷

由於組織學或影像學並非永遠都能獨立確切判斷 UIP，必要時須搭配兩者的結果進行評估 (表二、表三)，因此診斷 ILD 病患往往需要多專科共同合作。

概略來說 ILD 的診斷重點包括運動時會喘、咳嗽等症狀，病史探問務必確認其系統性疾病，理學檢查首重聽診是否出現 crackles，輔助檢查最重要的當然是電腦斷層及肺功能檢查，此外需要檢體的病患則以進行 BAL / TBB / cryobiopsy 為主，僅對少數患者執行 VATS 切片。取得必要資訊後，由多專科人員共同討論，方為診斷 ILD 的最佳流程。

UIP pattern (All Four Criteria)	Probable UIP Pattern	Possible UIP Pattern (All Three Criteria)	Not UIP Pattern (Any of the Six Criteria)
<ul style="list-style-type: none"> Evidence of marked fibrosis/architectural distortion, honeycombing in a predominantly subpleural/paraseptal distribution Presence of patchy involvement of lung parenchyma by fibrosis Presence of fibroblast foci Absence of features against a diagnosis of UIP suggesting an alternate diagnosis (see fourth column) 	<ul style="list-style-type: none"> Evidence of marked fibrosis/architectural distortion, honeycombing Absence of either patchy involvement or fibroblastic foci, but not both Absence of features against a diagnosis of UIP suggesting an alternate diagnosis (see fourth column) <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> Honeycomb changes only 	<ul style="list-style-type: none"> Patchy or diffuse involvement of lung parenchyma by fibrosis, with or without interstitial inflammation Absence of other criteria for UIP (see UIP Pattern column) Absence of features against a diagnosis of UIP suggesting an alternate diagnosis (see fourth column) 	<ul style="list-style-type: none"> Hyaline membranes Organizing pneumonia Granulomas Marked interstitial inflammatory cell infiltrate away from honeycombing Predominant airway centered changes Other features suggestive of an alternate diagnosis

表二 . 組織學 UIP 表現評估標準

HRCT Pattern*	Surgical Lung Biopsy Pattern* (When Performed)	Diagnosis of IPF?†
UIP	UIP Probable UIP Possible UIP Nonclassifiable fibrosis‡	YES
	Not UIP	No
Possible UIP	UIP Probable UIP	YES
	Possible UIP Nonclassifiable fibrosis	Probable§
	Not UIP	No
Inconsistent with UIP	UIP	Possible§
	Probable UIP Possible UIP Nonclassifiable fibrosis Not UIP	No

表三．電腦斷層合併組織學診斷 IPF 流程

伍、IPF 的治療

早年的 IPF 治療經驗都來自寥寥無幾的案例報告，醫生們治療 IPF 病患的概念就是用經驗性抗生素加上類固醇，2005 年有病患對照試驗提出干擾素 γ 治療，但試驗本身具有分組病患基本條件不一致的誤差，結果不盡可信。直到 2005 至 2015 年間才出現了 (N-acetylcysteine, NAC)、pirfenidone、nintedanib 的隨機分組對照試驗，但截至 2016 年合併療法仍然只有安全性資料而無針對療效進行的試驗；以研究趨勢來看，在這幾十年間 IPF 治療的研究重點也從早年的免疫抑制劑轉變成近年來以抗纖維化劑為主流。

雖然臨床試驗早已分別證實 pirfenidone 與 nintedanib 的療效，但 pirfenidone 試驗有設限病患的 FVC 上限 (納入條件為 FVC 介於 50% 到 90% 預測值之間)，如此一來便無法納入 FVC

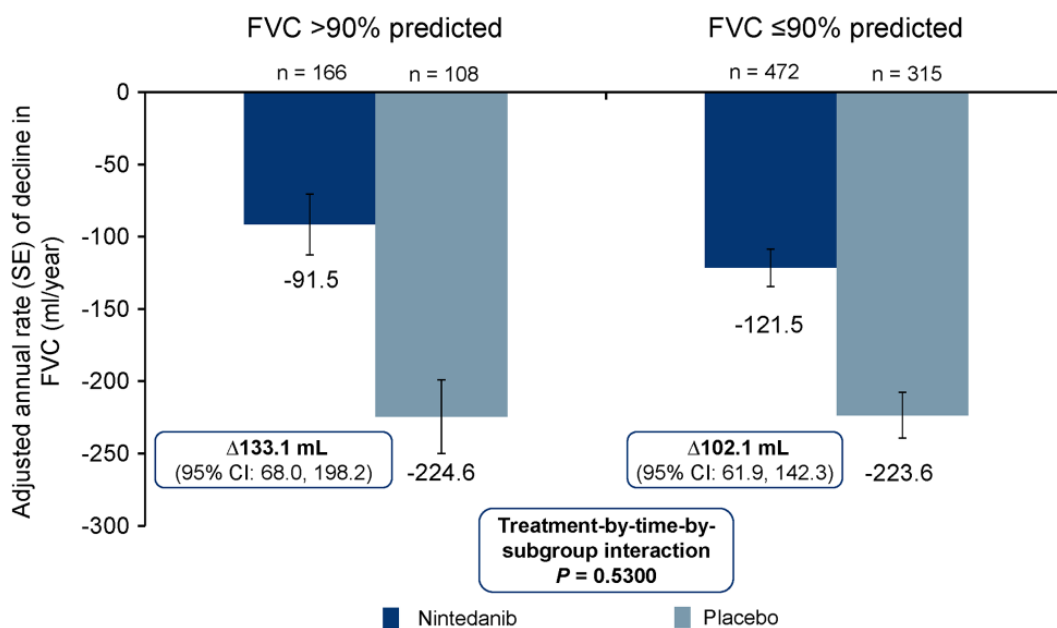
沒有出現顯著降低的病患，以及一氧化碳瀰散量 (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, D_{LCO}) 已經大幅下降但 FVC 改變不大的病患。雖說臨床試驗確實會避免收案情況太差的病患，不過如此一來很容易導致藥物在臨床實務上展現的療效遠不如試驗結果來得優異，以 IPF 來說，臨床上決定進行治療時會考慮的因素包括病患年齡、合併症、體重、體能狀態、肺容積、瀰散量、電腦斷層顯示疾病擴散度與是否有肺氣腫影像表現等，但臨床上常見的高齡、合併症較多或較嚴重、體能不佳只能坐輪椅、 FEV_1/FVC 值正常卻有典型肺氣腫電腦斷層影像的病患族群等卻常常是被試驗排除，或未提供明確定義的族群，使臨床醫師難以從試驗經驗中得知這些病患是否適合用藥，也難易預估治療反應。

相對於上述情況，nintedanib 試驗並未設定病患 FVC 上限，相關文獻也指出 nintedanib

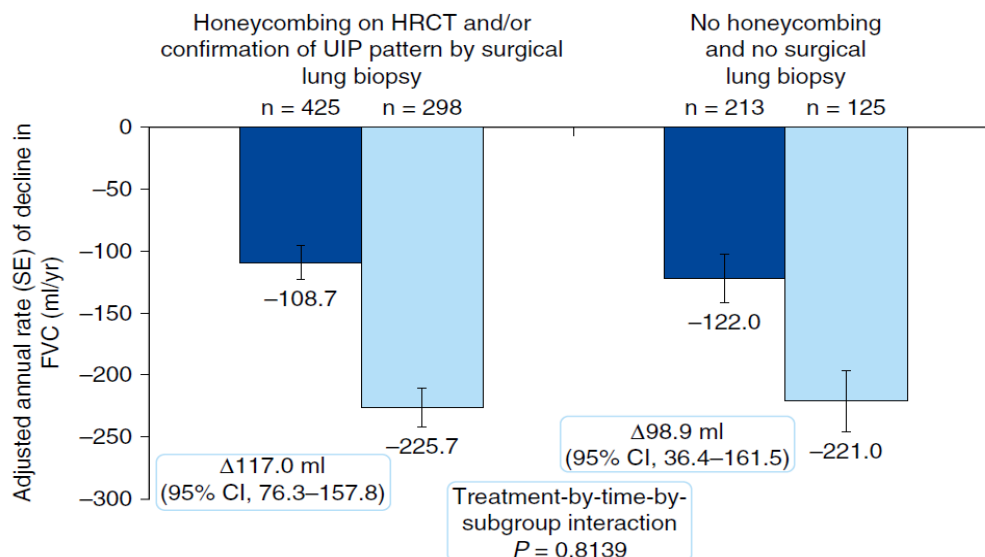
治療提供給保有肺容積之病患與肺容積不足之病患的效益相仿 (圖二)，從而支持臨床醫師可在診斷 IPF 當下、病患肺容積尚未出現變化時及早開始藥物治療¹¹。此外，研究報告亦提出不論是否能以影像或組織學確診 UIP 表現，nintedanib 都可發揮療效，足見其具備改善病患肺部纖維化的能力 (圖三)¹²。

陸、案例分享

2008 年時有一名 48 歲男性病患出現運動時會喘的症狀，合併雙側肺底部 crackles 以及肺瀾散量降低現象，由於當時的電腦斷層影像並非典型的蜂窩型 (honeycomb) 因此接受



圖二 . 依 FVC 次族群分析 Nintedanib 療效



圖三 . 依是否確診 UIP 次族群分析 Nintedanib 療效

VATS 切片後才確診罹患 IPF，依當時的慣例給予類固醇、azathioprine 和 NAC 治療。到 2009 年，病患仍未完全戒菸且症狀未見改善，肺功能檢查顯示 TLC 66%、FVC 70%、FEV₁ 74%、D_{LCO} 34%，6 分鐘運動測試移動 510 公尺、最低氧氣飽和度為 87%，當下建議病患徹底戒菸、討論未來接受肺部移植的可能性和更改藥物為 mycophenolic mofetil 合併低劑量類固醇。以現今的觀點看來這項治療並不理想，但已經是當時可想到的最佳療法，且確實能抑制纖維母細胞 (fibroblast) 分化。

病患持續接受治療直到 2014 年，當時肺功能檢查數據顯示 TLC 68%、FVC 71%、FEV₁ 65% (吸藥後 70%)、D_{LCO} 32%，6 分鐘運動測試移動 500 公尺、最低氧氣飽和度 84%，情況大致維持穩定，而當我們希望再度更改藥物為 pirfenidone 和 nintedanib 時，病患的意願不高，認為不需要立即做任何改變。然而在 2016 年開始使用 nintedanib 後沒多久，病患出現抗生素治療效果不彰的肺炎，電腦斷層檢查發現右下肺葉有緻密浸潤，經支氣管鏡切片確診為非小細胞型肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC)，尚未出現淋巴病變及轉移。此時，臨床醫師必須抉擇該如何治療這位病患，安寧療法？手術？放射治療？還是化療？

IPF 病患的 NSCLC 發生率約為一般族群的 5 倍，組織學型態以腺癌為主。雖然理論上 IPF 病患的手術適應症與其他族群相同，但由於難以擴張已纖維化的肺，手術執行不易，又因為纖維化肺部塌陷 (retraction) 導致延長漏氣 (prolonged airleak)，處理術後氣胸的難度也較高；另一方面，術後亦較常發生難以治療的 IPF

急性發作，這些因素都會影響醫師進行手術的意願。抗纖維化劑無法用於治療急性發作，但及早使用確有降低急性發作發生率的效果，這一點已在 INPULSIS -2 試驗中獲得證實。放射治療則可能造成更嚴重的纖維化，雖然沒有確切的統計數據可證實，但我個人不建議對纖維化肺部進行放射治療。

考量這位病患還算年輕，安寧療法並非當下首選，因此我們做了手術評估，spiroergometry 合併循環掃描影像的結果顯示無法進行肺葉切除術 (lobectomy)，亦不適用肺節切除術 (segmentectomy)。在無法以手術切除腫瘤的情況下，我們先給予化療，但病患在第二周期後發生肺炎合併膿胸，因此我們決定不顧一切執行肺葉切除術。病患在術後恢復很迅速，不過移除引流管後持續有漏氣 / 氣胸情況，因此再度進行手術。在第二次手術成功後，病患進入復健中心，卻在幾天後出現喘以及電腦斷層浸潤現象，在插管並以 BAL 排除感染後，判定為 IPF 急性發作，最終病患在合併 IPF 及 NSCLC 兩項疾病下死亡。

柒、其他治療相關事項

關於抗纖維化劑的治療細節，目前仍有許多頻繁被詢問及討論的議題。首先，何時可以停止治療？根據一些試驗的經驗，治療過程中有時病患的肺功能反而會下降 (約 10%)，此時仍可以持續治療，在 3 至 4 個月後這樣的情況或許會恢復。另外，何時需要換藥？一般而言我們不會因藥物無效而換藥，只有在發生無法承受的副作用時才會換藥。

除了藥物之外，IPF 也有其他治療方式可搭配使用。雖然資料不多，但肺部復健可明顯提升 IPF 病患的運動能力及生活品質；氧氣治療用於 IPF 病患的實證目前相當缺乏，雖然可合理推測提供缺氧病患氧氣，或在運動時提供病患氧氣可提升病患的運動時間及能力，但此作法是否會影響預後或疾病進程則尚無定論。最後，治療病患胃食道逆流是否與肺部疾病預後有關也還有爭議，但基於胃食道逆流可能導致肺部感染厭氧菌的風險升高，我個人認為可針對有症狀的病患給予治療。截至目前為止雖然有若干試驗企圖治療合併肺高壓的 IPF 病患，不過尚未得出較有意義的試驗結果，因此肺高壓仍然是預後不佳的因子。

至於 ILD 該由何層級、何專科的醫師負責診療？以瑞士來說，一般科或內科其他專科的醫師無法診治這樣的病患，但是否設限僅由醫學中心的胸腔科醫師負責診療，還是其他層級醫院的胸腔科醫師即可診療，就牽涉到法令程序規定。以我們所在的地區為例，即使各層級的胸腔科醫師都可診治這類疾病，我們還是希望所有病例都經過醫學中心多專科共同討論，以確保診斷的正確性。

參考文獻

1. Travis W, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733-48.
2. Raghu G, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
3. Tomassetti S, et al. *Respiratory Research*. 2012;13:96.
4. *Lung*. 2015;193:449-50.
5. Hutchinson JP, et al. *Eur Respir J*. 2016;48:1453-61.
6. Utz J, et al. *Eur Respir J*. 2001;17:175-179.
7. Nguyen W, et al. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30(1):3-16
8. Kondoh Y, et al. *Respir. Med*. 2006;100:1753-9.
9. Casoni GL, et al. *PLoS One*. 2014;9(2):e86716.
10. Ravaglia, et al. *Respiration*. 2016; 91: 215.
11. Kolb M, et al. *Thorax*. 2017; 72:340-6.
12. Raghu G, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:78-85.