

特別專題

日本專家談 間質性肺病暨特發性肺纖維化臨床新知

Keishi Sugino¹

¹Tsuboi Hospital ILD Center, Fukushima, JAPAN

壹、特發性間質性肺炎分類簡介

根據美國胸腔學會 (The American Thoracic Society, ATS) / 歐洲胸腔學會 (European Respiratory Society, ERS) 2002 年的聲明，特發性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 可分為特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 與非 IPF 兩大類，其中 IPF 約佔整體的 55%，其他診斷則包括非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)、呼吸性細支氣管炎相關間質性肺病 (respiratory bronchiolitis interstitial lung disease, 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)、急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP) 和極罕見的淋巴性間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia, LIP) 等¹。然而胸腔病理專家們對這些 IIP 診斷的觀察者間共識並不理想 ($\kappa = 0.38$)，相對地不同胸腔影像學專家之間對診斷的共識程度稍佳 ($\kappa = 0.49-0.70$)，此外從同一病人、不同肺部位置採樣

的切片得出不同病理診斷的情況也很常見，因此近年來臨床上逐漸傾向不把手術切片視為診斷 IIP 的關鍵，轉而增加影像診斷的比重。

另一個問題則是臨床上是否真的存在特發性 NSIP 這項診斷？在 2002 年版 ATS/ERS 聲明中將特發性 NSIP 標註為「暫時性」分類，事實上 NSIP 在高解析度電腦斷層 (high resolution computed tomography, HRCT) 影像、支氣管肺泡沖洗檢查 (bronchoalveolar lavage, BAL) 檢查結果與預後

Major Idiopathic Interstitial Pneumonias

- Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)
- Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)
- Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease (RB-ILD)
- Desquamative interstitial pneumonia (DIP)
- Cryptogenic organizing pneumonia (COP)
- Acute interstitial pneumonia (AIP)

Rare Idiopathic Interstitial Pneumonias

- Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia (LIP)
- Idiopathic pleuropulmonary fibroelastosis (iPPFE)

Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias

表一 . 2013 年更新版 ATS/ERS IIP 分類表

通訊作者 : Prof. Keishi Sugino
電話 : +81-3-3762-4151
地址 : 6 Chome-11- 1 Omorinishi, Ota City, Tokyo 143-8541, Japan

數據上都有明顯分歧，其臨床表現和 HRCT 影像又與過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis, HP)、IPF、COP 有些許共通之處，不過自從 2008 年的文獻提出特發性 NSIP 確實有典型的臨床和 HRCT 影像特徵後²，2013 年 ATS/ERS IIP 分類中亦正式加入特發性 NSIP 這項診斷 (表一)³。

除了上述變更外，另一項重大改變則是加入了 Unclassifiable IIP 的分類。在一項歐洲 ILD 世代研究和本院所進行的統計中，Unclassified ILD 的診斷頻率約為 10%^{4,5}，這些病人無法被歸類的主要原因有 3 個，第一是疾病表現重疊 (例如 IPF/HP、IPF/NSIP、HP/NSIP)，其次為臨床、影像與病理組織診斷間明顯不符，最後一個原因則是病因不明，例如因結締組織疾病 (connective tissue disease, CTD) 與 HP 間的診斷界線不明所導致。

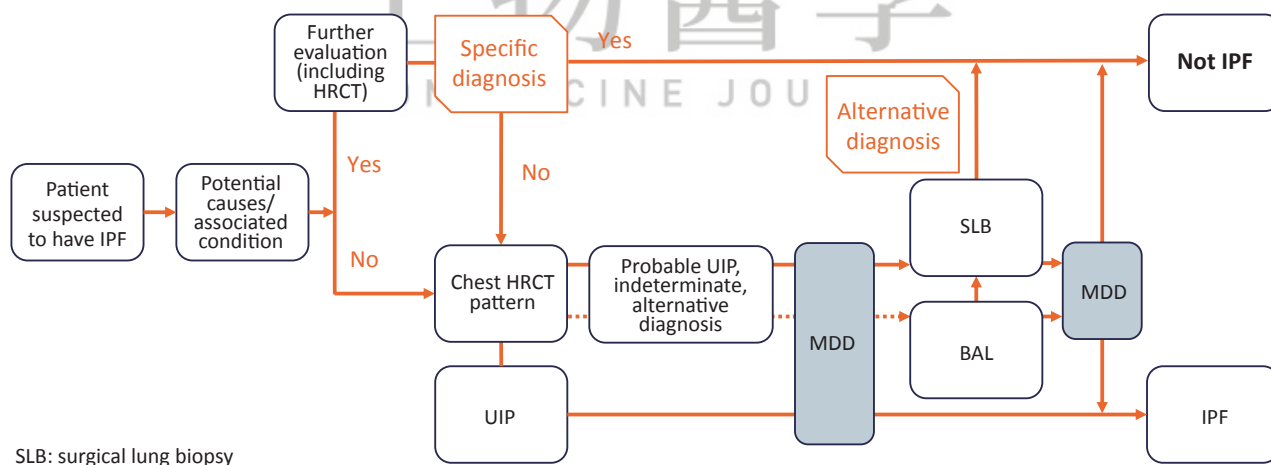
貳、特發性肺纖維化診斷流程新建議

根據最新指引所建議的 IPF 診斷流程，首先必須排除其他可能導致 ILD 的成因 (如環境或職業暴露、CTD、藥物毒性等)，之後再確認 HRCT 影像是否符合尋常性間質性肺炎 (usual

interstitial pneumonia, UIP) 表現；若非 UIP，則可透過多專科團隊會議 (multidisciplinary discussion, MDD) 決定是否用 BAL 或手術切片輔助診斷 (圖一)。值得注意的是現行指引雖然「有條件推薦」Probable UIP、Indeterminate for UIP、Alternative Diagnosis 這三類病患接受手術切片，但實證強度不高⁶。另一方面，雖然新版指引很推崇 MDD，但有時在實務上執行不易、難以標準化且無法評估其精準度，都是 MDD 本身既有的限制。

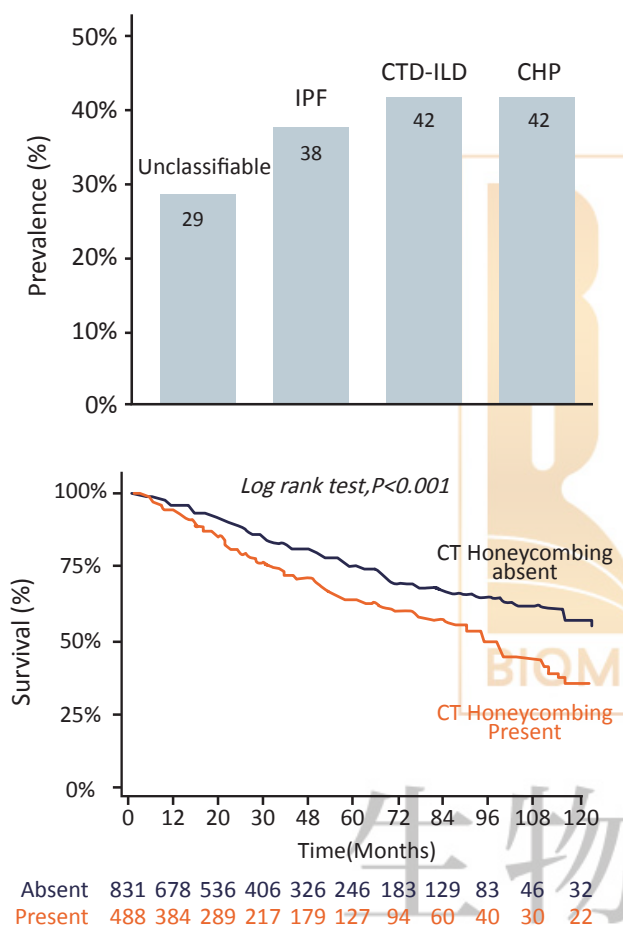
參、漸進性纖維化間質性肺病簡介

近期有許多文獻分別提出對漸進性纖維化間質性肺病 (progressive fibrosing interstitial lung disease, PF-ILD) 的定義，內容大多傾向將此類疾病定義為「在 6 到 24 個月內，病患的用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 下降超過 5% 或 10% 且合併臨床症狀之惡化」⁷⁻⁹，患有 IPF 以外之 ILD 的病人也可能展生漸進性纖維化，會使臨床症狀和病生理機轉表現更趨近 IPF¹⁰。整體來說，PF-ILD 常用肺功能降低、呼吸症狀惡化以



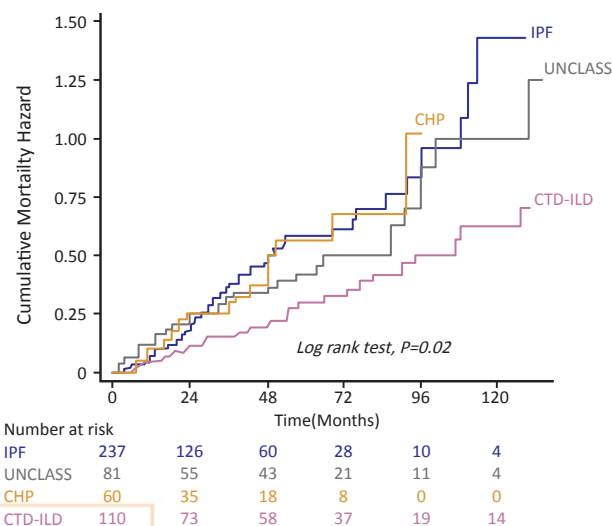
圖一 .IPF 診斷建議流程圖

及健康相關生活品質下降等方式做為表徵，值得關注的是在多種 ILD 中都可能會出現蜂窩性表現 (honeycombing)，且有 honeycombing 與否和預後具有相關性 (圖二)¹¹；進一步比較可發現在慢性過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis, CHP)、CTD-ILD、Unclassified ILD 這三個病患族



圖二 .PF-ILD 出現 Honeycombing 機率與生存期比較

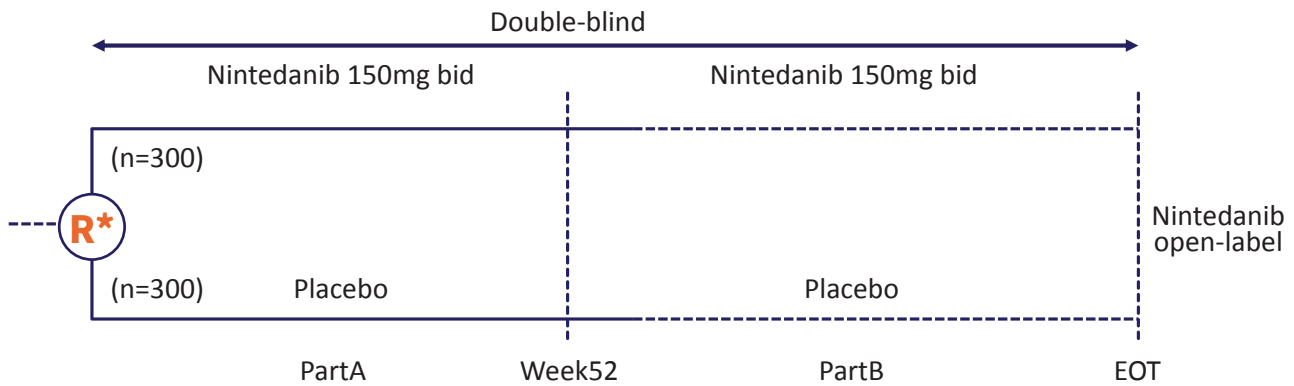
群中，影像出現 honeycombing 的人存活表現都顯著比無 honeycombing 者差，但在 IPF 病患族群身上則看見這樣的差異，而不同疾病患者的累積死亡風險 (cumulative mortality hazard) 大致相仿，只有 CTD-ILD 的死亡風險明顯比其他三種疾病來得低 (圖三)¹¹。



圖三 .PF-ILD 病患累積死亡風險比較

肆、臨床治療實例與臨床試驗

我們在臨床上曾碰過一位 65 歲女性病患，她有 35 年限制型系統性硬皮症 (limited cutaneous systemic sclerosis) 病史，因近 3 個月來運動後喘的情形持續惡化而入院，當時的 CT 影像顯示有大範圍毛玻璃樣陰影 (ground-glass opacification/opacity, GGO) 與網狀表現 (reticulation)、牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis) 和細支氣管擴張 (bronchiolectasis)，並未看見 honeycombing。後經切片診斷為纖維化細胞性 NSIP (fibrocellular NSIP)，判定是與 SSC 相關之 NSIP。一開始我們給予 methylprednisolone 脈衝療法 (pulse therapy) 並接續 prednisolone 合併靜脈注射 cyclophosphamide，但病情不見好轉，且病患的 FVC 百分比絕對值在半年內下降了 11%，因此我們決定改用 pirfenidone 合併 macitentan 與 prednisolone，在接受此治療 6 個月後病患的肺功能檢測結果與 CT 影像都明顯好轉¹²。



*** stratified by the HRCT pattern**

R: randomisation (1:1 ratio for nintedanib:placebo); EOT: end of treatment; ILD: interstitial lung disease; PF-ILD: progressive fibrosing interstitial lung disease

圖四 .Nintedanib 治療 PF-ILD 病患第三期臨床試驗設計

目前有一項以 nintedanib 治療 PF-ILD 病患的第三期臨床試驗正在進行中，其試驗設計如圖四所示，是一項多國多中心、雙盲、隨機分組、安慰劑對照試驗，用於探討以 nintedanib 治療 PF-ILD 病患 52 週的療效與安全性；試驗在歐、美、亞洲約 15 個國家中進行，且皆由善於治療 ILD 的醫療機構負責。本試驗的 HRCT 評估標準亦沿用 INPULSIS 試驗訂定之內容，此外本試驗的特色在於納入大量 HRCT 影像表現為類 UIP 之纖維化者，約佔全體受試者的 2/3¹³；療效主要指標也和 INPULSIS 試驗相同，為 52 週後 FVC 年度下降率¹³。除了上述試驗之外，也還有其他將 nintedanib 用於 ILD 治療的試驗正在進行中¹⁴。

Cottin 研究團隊提出的文獻整理了目前我們對於 PF-ILD 的已知及未知情報，而現行各項試驗希望找出的答案就是目前仍屬未知的「抗纖維化劑對 PF-ILD 是否有效」¹⁵，我個人則認為 PF-ILD 的重要特色在於其對病患肺功能與生活品質的重大影響，且對免疫調節劑反應不佳，進而造成死亡，而 PF-ILD 可包含的疾病有 IPF、纖

維化型 NSIP (fibrotic NSIP, fNSIP)、CTD-ILD、CHP 等，或許以抗纖維化劑治療的效果會更好。歸納上述，我們目前正面臨 ILD 治療方法轉變之際，過往只看影像與病理型態進行診斷，未來或許有機會進階到以症狀表現和治療反應作為分類與處置的依據。

伍、特發性肺纖維化日本治療指引

日本的 IPF 治療指引方向大致與 ATS/ERS 等學會制定的國際版本相同，引用文獻亦根據 GRADE 系統之標準來評定實證強度等級和推薦程度，基於日本當地實務需求考量，更增加了對吸入性 N-Acetylcysteine (NAC) 單一療法、急性發作 (acute exacerbation, AE) 和併發肺癌的治療方法等敘述。

日本版 IPF 治療指引是由 17 個臨床問題所組成，主要針對三大議題：慢性期 (細分為藥物與非藥物治療)、急性發作和合併肺癌，分別

進行論述¹⁶。以內容最多的慢性期藥物治療為例，指引中會列出問題、建議內容、建議強度和引用實證的品質（表二），我們強烈建議不應以類固醇和免疫調節劑治療 IPF 慢性病患，但可使用 pirfenidone 或 nintedanib；吸入性 NAC 僅可用於一小部分早期、症狀輕微的 IPF 患者，而非藥物治療只建議可給予氧氣和肺部復健¹⁶。在急性發作部分，所有的治療建議（包括類固醇、

免疫調節劑、PMX [polymyxin B-immobilized fiber column] 等）等級都不強，實證品質也不甚令人滿意¹⁶；針對合併肺癌與 IPF 病人的治療，指引強烈建議除了抗纖維化劑外，不應給予此族群任何其他藥物以預防手術後急性發作，不過除此之外的其他相關治療建議（化療或手術）強度都不高¹⁶。

Clinical question	Statement	Strength of recommendation	Quality of evidence
CQ1: Should patients with IPF be treated with corticosteroid monotherapy?	We recommend strongly that patients with IPF in the chronic phase should not be treated with corticosteroid monotherapy.	1 Strong recommendation	D Very low
CQ2: Should patients with IPF be treated with combination therapy of corticosteroids and immunosuppressant agents?	We recommend strongly that patients with IPF in the chronic phase should not be treated with combination therapy of corticosteroids and immunosuppressant agents.	1 Strong recommendation	C Low
CQ3: Should patients with IPF be treated with inhaled N-acetylcysteine monotherapy?	We suggest that the majority of patients with IPF in the chronic phase should not be treated with inhaled N-acetylcysteine monotherapy, but that this therapy may be a reasonable option in a minority of patients.	2 Weak recommendation	C Low
CQ4: Should patients with IPF be treated with pirfenidone?	We suggest that patients with IPF in the chronic phase should be treated with pirfenidone.	2 Weak recommendation	B Moderate
CQ5: Should patients with IPF be treated with nintedanib?	We suggest that patients with IPF in the chronic phase should be treated with nintedanib.	2 Weak recommendation	B Moderate
CQ 6: Should patients with IPF be treated with combination therapy of pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine?	We suggest that the majority of patients with IPF in the chronic phase should not be treated with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine, but that this therapy may be a reasonable option in a minority of patients.	2 Weak recommendation	C Low
CQ 7: Should patients with IPF be treated with combination therapy of pirfenidone and nintedanib?	The committee is at the moment with holding judgement on the recommendation regarding co-administration of pirfenidone and nintedanib to patients with IPF in the chronic phase.		

表二 . 日本 IPF 治療指引：慢性期藥物治療建議

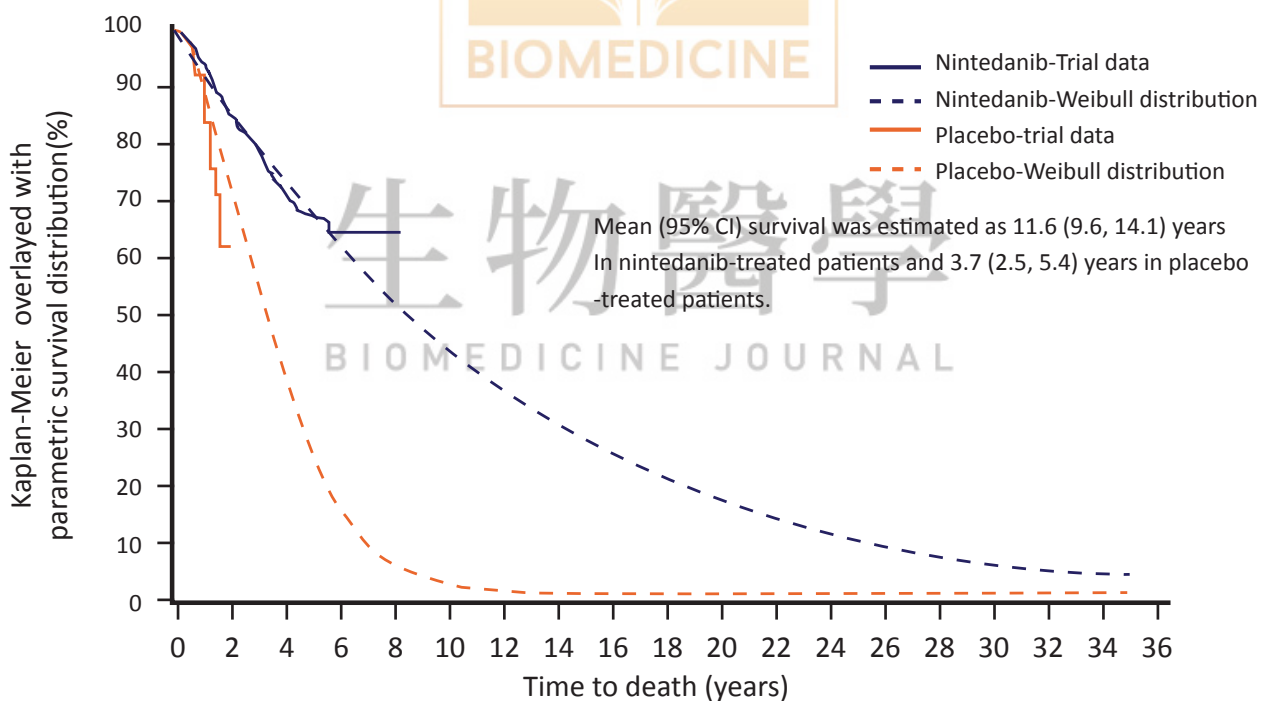
陸、抗纖維化劑

目前已上市的兩種抗纖維化劑 nintedanib 和 pirfenidone 在降低死亡率、長期療效、對輕度至重度病患療效與持續性臨床效益方面的表現皆已獲得證實，而唯有 nintedanib 具有預防急性發作的潛力。使用 nintedanib 的主要不良反應為腹瀉和肝臟酵素升高，這些問題多半可藉由症狀治療、藥物減量或暫時停藥而緩解；我個人建議臨床為 75 到 80 歲的病患處方 nintedanib 時，或許可用較低劑量的每日兩次 100mg 作為起始劑量。

從 6 項臨床試驗整合分析的結果看來，接受 nintedanib 治療病患的預期存活時間遠比安慰劑組來得長（圖五），可見 nintedanib 療效卓越；根據 INPULSIS 試驗的結果，基準點 GAP 分級為 I 的病患與 GAP II/III 級病患族群在接受

nintedanib 治療後，年度 FVC 減少量都有顯著改善¹⁷，改以基準點 FVC 達預期 90% 作為分界進行比較，亦得出不論病患的基準點 FVC 是否高於 90%，接受 nintedanib 治療都能顯著減少年度 FVC 下降程度¹⁸，這些資訊都能充分證實 nintedanib 對 IPF 早期病患的療效。但問題是應該在什麼時間點開始使用抗纖維化劑治療？考量到 IPF 預後差、疾病進展無法預期、可預見病患的 FVC 會下降且此 FVC 變化又與死亡率相關，理論上建議在病患被診斷出 IPF 時越早開始抗纖維化劑治療越好¹⁹，然而現實中對 IPF 採取「等著看」作法的情況還是不少。

日本根據病患的休息狀態血氧濃度 (PaO₂)，將 IPF 嚴重等級分為四級，如表三所示，若 II/III 級病患在六分鐘走路測試當中出現缺氧，則嚴重度應提升一級。為 IPF 病患選擇治療的流程第一步就是評估疾病嚴重度，與是否出現併發症如肺



圖五 . 接受 Nintedanib 治療病患與安慰劑組預期餘命比較

Staging	PaO ₂ at rest	SpO ₂ in 6MWT
I	≥ 80 Torr	
II	70-79 Torr	should be increased by one stage less than 90%
III	60-69 Torr	should be increased by one stage less than 90%
IV	<60 Torr	Not need the measurement

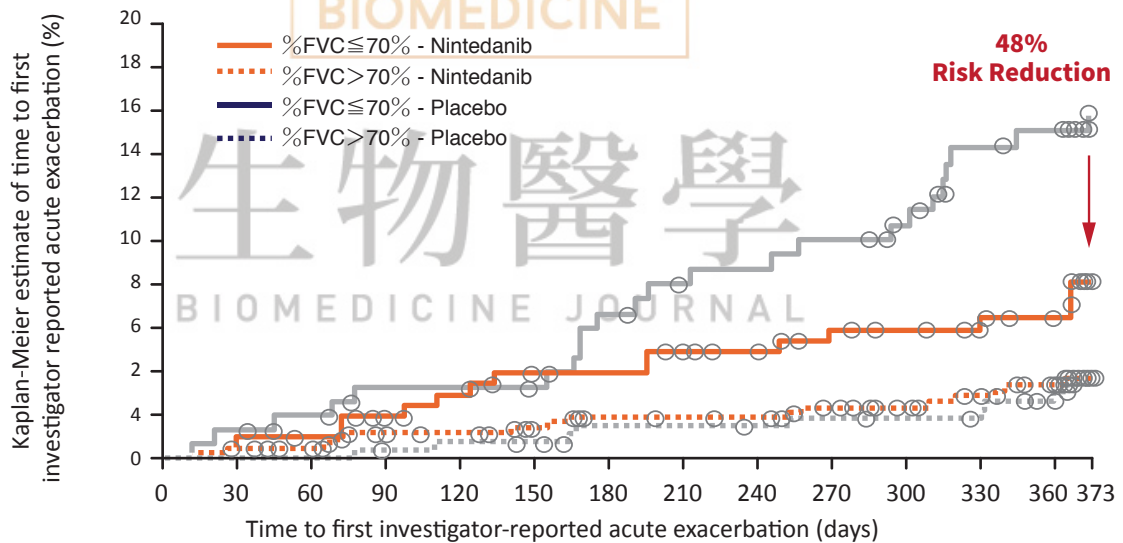
表三 . 日本 IPF 嚴重程度分級標準

癌、肺高壓等，若病患為 I 或 II 級且無症狀，則可暫時不給予治療、僅密切追蹤，不過對於出現缺氧、GAP 等級 ≥ II、改良式呼吸困難 (modified Medical Research Council, mMRC) 指標分數 ≥ 2，或在 6 個月內 FVC 百分比降低超過 5% - 10% 的第 I 級 IPF 病患，則應開始進行 nintedanib 或

pirfenidone 單一藥物治療。第 III 或 IV 級病人更有立刻開始 nintedanib 或 pirfenidone 單一藥物治療的需求；針對難治病患則可考慮併用 nintedanib 與 pirfenidone，然而進行合併療法時必須極為謹慎，因為目前還沒有相關的安全性、耐受性與長期療效之實證報告可供參考。

柒、特發性肺纖維化急性發作

根據 Collard 等人提出的 IPF AE 處置流程表，IPF AE 可分為誘發性與特發性，會誘發 AE 的成因包括感染、接受處置或手術後、藥物毒性或嗆入²⁰，CT 影像可能會出現雙側肺部的瀰漫性間質纖維化，混合 honeycombing 與 GGO。根據多國統計顯示，在 3 或 5 年觀察期中發生 AE 的 IPF 病患比例分別為 30% 和 40%²⁰，而 INPULSIS 試驗次族群分析結果顯示接受 nintedanib 治療、預期 FVC 低於 70% 的 IPF 病患發生 AE 的盛行率顯著較低，發生風險約降低 50% (圖六)²¹，雖



平價例數

%FVC ≤ 70% - Nintedanib	207	205	203	198	195	191	190	186	183	179	177	174	169	160
%FVC > 70% - Nintedanib	431	427	424	411	410	404	399	398	397	391	385	379	368	332
%FVC ≤ 70% - Placebo	154	152	148	144	144	142	137	133	132	130	120	118	116	106
%FVC > 70% - Placebo	269	267	267	264	263	261	256	256	254	251	250	249	243	235

圖六 . INPULSIS 試驗次族群分析急性發作盛行率比較

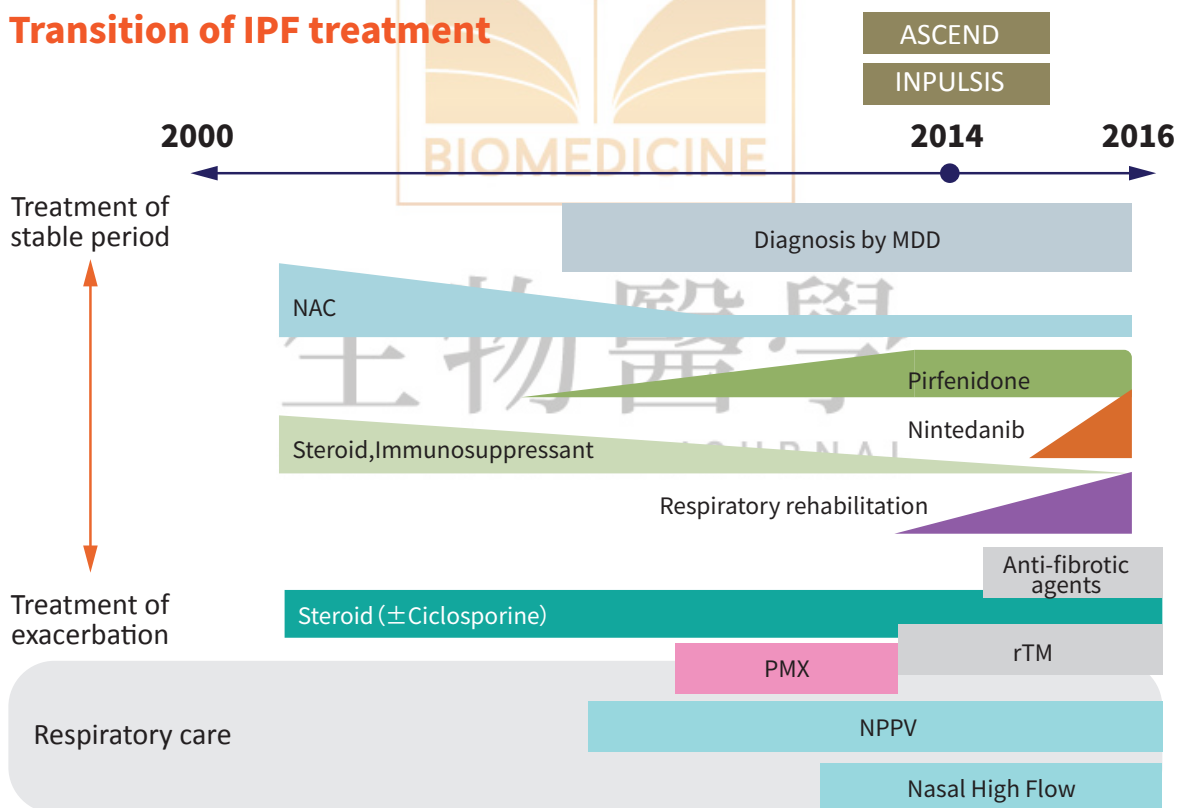
然接受 nintedanib 治療族群在 AE 後續死亡率表現上僅展現出優於安慰劑組的趨勢、未達統計顯著意義²²，不過就整合分析的結果來看，相對於 pirfenidone 與 NAC，nintedanib 仍是唯一一種對 AE 造成明顯影響的治療方式²³。

其他常用於治療 IPF AE 的藥物包含類固醇、免疫調節劑與 PMX，在日本亦常使用 cyclophosphamide 及 cyclosporine 等免疫調節劑，然而這些療法的相關研究皆為非對照性世代研究，證據力較弱，應進行隨機分配對照試驗才能證實臨床效益與治療潛力²⁰。日本現行治療 IPF AE 的標準做法是先進行類固醇脈衝療法，接續再併用其他藥物，若病患未曾使用過抗纖維化劑，亦可考慮給予 nintedanib 或 pirfenidone。

捌、特發性肺纖維化治療回顧與展望

日本治療 IPF 的歷史與轉變如圖七所示，我們在 2000 年嘗試以類固醇、免疫抑制劑和 NAC 等方式治療 IPF，但效果不彰，直到 INPULSIS 與 ASCEND 試驗結果發表，現今才有機會運用 nintedanib 和 pirfenidone 兩種抗纖維化劑。然而在急性發作時，仍有機會用到上述藥物，其他非藥物治療如經鼻高流量 (nasal high flow, NHF) 呼吸治療、非侵襲性正壓呼吸器 (noninvasive positive pressure ventilation, NPPV)、PMX 等方式則非所有醫療院所都有能力提供。

Transition of IPF treatment



圖七 .IPF 治療演進

總結所有資訊，目前已有許多隨機分組對照試驗結果可證實 IPF 早期治療的療效與安全性，因此我們應盡快讓早期 IPF 病患接受抗纖維化劑治療，除此之外，在臨床實務上提供藥物以外的全面性輔助療法也是 IPF 治療中重要的一環，包括氧氣治療、肺部復健、併發症治療與戒菸輔導等，都值得投入更多關注，持續努力。

參考文獻

1. ATS/ERS Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2): 277-304.
2. Travis WD, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:1338-47.
3. Travis WD, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188:733-48.
4. Ryerson CJ, et al. *Eur Respir J.* 2013; 42: 750-7.
5. Data from Toho Univ. Med Center Omori Hosp. and Tsuboi Hospital (Apr.2004~Jan.2019).
6. Raghu G, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(5): e44-e68.
7. Cottin V, et al. *Eur Respir Rev.* 2018;27:180076
8. Behr J, et al. *BMC Pulm Med.* 2017 Sep 6;17(1):122
9. Maher TM, et al. *BMJ Open Resp Res* 2018;5(1):e000289
10. Kolb M, et al. *Respir Res.* 2019 Mar 14;20(1):57.
11. Adegunsoye A, et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(5):580-8.
12. Sugino K, et al. *BMJ Case Rep.* 2018. doi:10.1136
13. Flaherty KR, et al. *BMJ Open Resp Res* 2017; 4: e000212.
14. Richeldi L, et al. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150). pii: 180074.
15. Cottin V, et al. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180100.
16. Homma S, et al. *Respir Investig.* 2018;56(4):268-91.
17. Ryerson CJ, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:A2691.
18. Kolb M, et al. *Thorax.* 2017;72:340-6.
19. Torrisi SE, et al. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170053
20. Collard HR, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(3): 265-75.
21. Costabel U, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(2): 178-85.
22. Collard HR, et al. *Eur Respir J.* 2017; 49: 1601339.
23. Rogliani P, et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016; 40: 95-103.