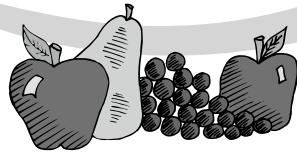


# 特發性肺纖維化的新進展(下)

## (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

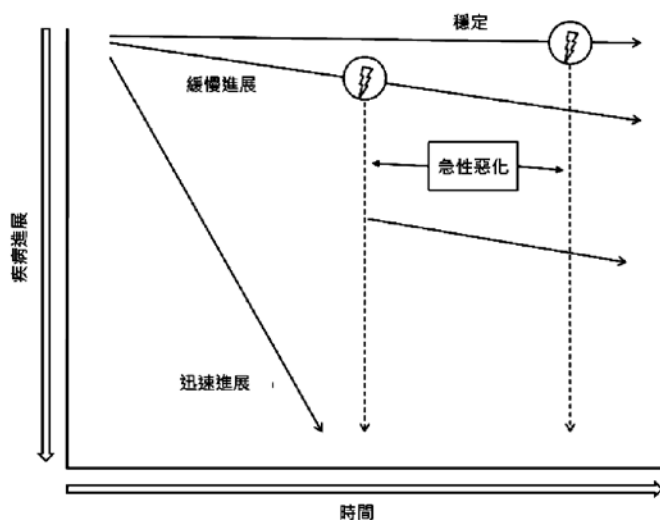


■ 王鶴健 台大醫院胸腔內科主治醫師

### IPF 自然病程

過往研究曾如此描述 IPF 的自然病程：主觀和客觀肺功能會持續衰退，最終因呼吸衰竭或併發症而死亡。現有的縱貫性研究無法對 IPF 患者的存活時間中位數進行明確的評估：數項回溯性縱貫研究顯示從確診時間算起，存活時間中位數為 2 到 3 年。不過，近期針對肺功能尚佳之患者所進行的臨床試驗結果顯示，此數據可能受到低估。

目前看來 IPF 患者有數種可能的自然病程。對於個別病患而言，在確診當時並無法預測後續的自然病程。多數患者病情會有緩慢、逐漸進展的現象並持續多年。有些患者病情會保持穩定，但也有些患者的病情可能會急轉直下。有些患者可能經歷急性呼吸症狀惡化的事件。目前並不清楚這些不同的自然病程是否代表不同的 IPF 表現型，或是自然病程是否會受到地理、族裔、文化、人種或其他因素影響。其他如肺氣腫和肺動脈高壓等共病症也可能影響病程。



IPF 的自然病程。目前看來 IPF 患者有數種可能的自然病程。多數患者的病情會緩慢但穩定地惡化（「緩慢進展」）。有些患者會保持穩定（「穩定」），而其他患者可能會迅速進展（「迅速進展」）。少數患者可能經歷無法預測的疾病急性惡化事件（閃電符號）：這可能是由肺炎等續發性併發症，或未找出的原因所引起。此種事件可能致死，或者導致病

情顯著地惡化。這幾類自然病程的相對發生率仍不明。

## IPF 急性惡化

近期觀察結果顯示，每年都會有少數 IPF 患者(約 5-10%)發生急性呼吸功能惡化。這些事件可能續發於一些常見病症，例如肺炎、肺栓塞、氣胸或心臟衰竭。當急性呼吸功能衰退無法找出病因時，便稱之為 IPF 急性惡化。目前並不清楚 IPF 急性惡化是否單純是某種未獲診斷、促使 IPF 患者病情急性惡化之呼吸併發症(例如肺栓塞、感染)的表現，或者代表 IPF 病生理機轉中固有的加速現象。近期針對 IPF 急性惡化患者進行基因表現測定所得到的資料，並未顯示其具有感染性成因。



過去，IPF 急性惡化的診斷標準曾包含：近一個月內出現無法解釋的呼吸困難惡化現象、有血氧過低之臨床證據(定義為氣體交換能力惡化或有重度障礙)、影像學上出現新的肺泡浸潤，以及無法以感染、肺栓塞、氣胸或心臟衰竭等其他診斷解釋。急性惡化可以在 IPF 病程中的任何時間點上發生，而且有可能會是最早出現的表現。咳嗽惡化、發燒及或痰液增加都是曾觀察到的症狀。雖然 IPF 並無已知的危險因子，但過去曾通報出胸腔手術後及 BAL 後發生急性呼吸失代償的案例。目前並不清楚這類事件是否代表真的急性惡化，亦或為術式的併發症。

IPF 急性惡化在組織學上會表現為急性或器質性(organizing)瀰漫性肺泡傷害(diffuse alveolar damage, DAD)，或在較少見的情況下出現以下表現：在遠離纖維化程度最高區域、且保存相對完好的肺臟組織中，出現器質性肺炎。零星報告曾指出，部分患者中的選擇問題可能導致檢體中只出現非複雜性的 UIP，或是無 UIP 的組織學證據且處於器質性階段之 DAD(organizing phase of DAD)。

## 存活統計

肺纖維化引起的死亡案例，會隨著年齡增長而增加。此外，證據顯示過去 20 年來肺纖維化造成的死亡率有上升趨勢。近期一項針對美國死亡證明書資料進行的分析發現，肺纖維化造成的死亡率從 1992 年到 2003 年顯著上升。當採用最嚴謹的 IPF 定義時，2003 年美國境內的死亡率為每 10 萬名男性 61.2 例，以及每 10 萬名女性 54.5 例。在日本，IPF 的死亡率據估計為每 10 萬名男性 33 例，以及每 10 萬名女性 24 例。可歸因於 IPF 的死亡負荷 125 比起部分癌症還要高。近期證據發現美國境內 IPF 造成的死亡率在冬季月份比較

高。最常見的死因為漸進性肺病(佔死亡案例的60%)。在IPF患者中其他致病和死亡的原因還包括冠狀動脈疾病、肺栓塞及肺癌。

## 👤 藥物治療

2014年nintedanib和pirfenidone兩種藥物的臨床最新試驗結果，同時發表在新英格蘭雜誌

Nintedanib 是一種細胞內酪氨酸激酶(tyrosine kinase)的抑制劑，可抑制血管內皮生長因子(VEGF)、纖維母細胞生長因子(FGF)、血小板衍生生長因子(PDGF)等受體的活化。這些受體所參與的訊息傳遞與肺部纖維化相關，故抑制這些受體可減緩IPF的病程進展。一項跨國的隨機對照試驗針對nintedanib四種劑量之療效及安全性與安慰劑進行比較，顯示每日投以兩劑150 mg的nintedanib可顯著減少急性惡化的風險(2.4 vs. 15.7 /patient-years ;  $P = 0.02$ )，且患者的FVC下降幅度亦有大量減少的趨勢(-60 ml vs. -190 ml ;  $P = 0.06$ )。儘管此劑量會導致較高的不良反應發生率，但多屬輕至中度，且發生嚴重不良反應的比率較安慰劑組低(27.1% vs. 30.6%)。後續兩項第三期的隨機雙盲重複臨床試驗(INPULSIS-1, INPULSIS-2)即採用每日投以兩劑150 mg的劑量，結果皆顯示nintedanib比安慰劑更能有效減緩FVC下降的狀況(-114.7 ml vs. -239.9 ml,  $P < 0.001$ ; -113.6 ml vs. -207.3 ml,  $P < 0.001$ )，證實nintedanib具有減緩IPF病程之療效。這兩項試驗亦同時測量nintedanib對於延後第一次急性惡化時間的效果，其中一項試驗的延緩效果達到統計意義。基於上述臨床試驗結果，目前nintedanib已獲美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)及歐洲藥物管理局(European Medicine Agency)核准，用於治療IPF患者。一項統合性研究整合了多項臨床試驗的結果，亦證實nintedanib於改善肺功能及急性惡化之療效；此研究中的間接比較分析結果更顯示nintedanib對於FVC(Forced vital capacity 用力肺活量)下降速率的減緩效果顯著優於吡啶酮類藥物pirfenidone(OR : 0.67 ; 95% CI : 0.51-0.88)。此篇研究亦顯示服用nintedanib的患者，其死亡率在數值上有下降的趨勢(OR : 0.70 ; 95% CI : 0.45-1.09 compared with placebo)。

上述的IPF相關試驗多以FVC作為治療指標，近年美國FDA發表了一份回顧性報告，其中統整了數項nintedanib的臨床數據，顯示nintedanib具有減緩FVC下降及降低死亡率的療效。此報告指出，雖然IPF最精確的評估指標應為死亡率，但由於FVC的改變量確實與死亡率具有關聯性，因此FVC仍可做為合適的評估指標。2015年美國胸腔學會所公布的新版IPF治療診治指引中，已納入nintedanib作為IPF的建議治療用藥之一。

# 防癆雜誌

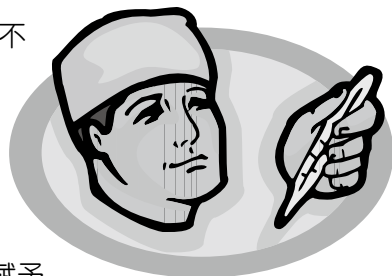
使用 nintedanib 後常見的不良反應多為腹瀉、噁心等腸胃道不良事件，但多屬輕至中度，也可能導致患者的肝指數上升(約 5%)；非常少見(低於 2%)的不良事件包含心肌梗塞。

綜合評價：此項建議對於患者重要臨床結果的潛在效益(如死亡率和由 FVC 下降率所評估的疾病進展)賦予高度參考價值；對於可能發生的顯著不良反應和治療花費則賦予

低度參考價值。相較於選擇性較高的酪胺酸激酶抑制劑，nintedanib 對於 IPF 患者的重要臨床結果具有效益；雖然尚未觀察到其對整體死亡率具顯著影響。然而，目前的治療相關花費可能影響 nintedanib 的使用和治療可行性。上述考量有其重要性，在治療決策時須納入考量。Nintedanib 的不良反應並不少見(主要是腹瀉)，決定治療時必須充分告知患者副作用的相關資訊。如同先前的觀察，nintedanib 引發的嚴重不良反應發生率並未增加，且僅有少數患者因治療引發的不良反應而停藥。值得注意的是，如同其他治療，目前的證據皆針對輕至中度肺功能不全的 IPF 患者；而對於肺功能較差或患有其他共病症的患者，其治療效益是否有所差異目前仍不清楚。臨床試驗納入對象包含了有些在 HRCT 影像上認定可能為 UIP 型態的病患(定義為「很可能為 UIP 的型態 [probable UIP]」)，而非確認為 UIP 的案例(意指此群患者 HRCT 影像與確認為 UIP 的型態不一致，且未經肺部病理切片確認為 UIP)。目前的證據尚無法針對療程長度給予建議，且在持續用藥下療效能延續多久目前尚不清楚。

未來研究方向：未來應針對較嚴重的 IPF 患者(PFTs 結果比輕至中度更嚴重) 進行試驗；此外亦需獲得更多資訊，來決定療程長度。

Pirfenidone 是一種吡啶酮(pyridone)類化合物，具有多效性(pleiotropic)、抗發炎、抗纖維化和抗氧化的特性，且可拮抗 TGF- $\beta$  1 的作用。先驅研究顯示此藥可帶來助益。後續一項比較 pirfenidone 和安慰劑的日本隨機對照試驗 Randomized-control Trial(RCT)由於安慰劑組一項次要評估指標(急性惡化)的發生頻率顯著高於有效治療組，因而提前終止。雖然數據集(dataset) 因試驗提前中止而不完整，但仍顯示治療似乎對於六分鐘穩定態運動測試期間的氧飽和度(為主要評估指標) 可產生有利影響，且有效治療組之肺活量衰退量顯著低於安慰劑組。另一項比較 pirfenidone 和安慰劑的日本 RCT 則發現，pirfenidone 組的52週內肺活量衰退速率明顯較低(-90 ml vs. -160 ml, P = 0.04)。無惡化存活時間(惡化定義為死亡或肺活量衰退 > 10%) 方面也有差異，係以 pirfenidone 組較佳(P = 0.03)。不過此項試驗具有重大限制，例如有過高比例的納入病患其飽和度下降的依據是來自於未經確效之運動檢查；此外，試驗的主要評估指標曾在解盲之前更動，可能因此影響到病患族群的篩選。



但後續深入分析發現，對於某些族群患者( $\%VC \geq 70\%$  and  $SpO_2 < 90\%$  at baseline)，使用 pirfenidone 治療可明顯減低症狀及肺功能之惡化，並延長無惡化存活時間。此外亦發現治療的第三個月 $\%VC$ 下降 5% 以上( $\geq 5\%$  decline in VC at month 3)者，一年死亡率明顯較高。近期美國 FDA 回顧了另外兩項國際性第三期 pirfenidone RCT 的結果，並藉此提出一份詳盡的報告。結果顯示 pirfenidone 在其中一項試驗(CAPACITY study 004)達到了「FVC 佔預測值比率相較於基準期的絕對變化量」此項主要評估指標，且效應值(effect size)為 4.4% (pirfenidone 優於安慰劑)；但在另一項試驗(CAPACITY study 006)則未達到。有些次要療效變項在數值上支持此一療法，但不同試驗所得到的結果並不一致。在治療期間的所有原因死亡率方面，pirfenidone 之存活效益並未確立。不過由於上述兩項試驗(CAPACITY study 004 and study 006)進行整合式分析(pooled-analysis)後，發現接受 pirfenidone 治療，可有效降低疾病惡化(疾病惡化定義為 FVC 絕對值下降 10% 以上、DLco 下降 15% 以上、或死亡)，因此歐洲及法國的 IPF 治療指引建議輕至中度 IPF(定義為  $FVC \geq 50\%$  預測值且  $DLco \geq 35\%$  預測值)須接受 pirfenidone 治療。

由於 CAPACITY 中 pirfenidone 之存活效益並未確立，在美國 FDA 要求下，一項針對 pirfenidone 治療 IPF 之效果及安全性的國際性 RCT<sup>18</sup> 於 2014 年發表。試驗結果發現接受 pirfenidone 治療，可有效降低疾病惡化(疾病惡化定義為 FVC 絕對值下降 10% 以上，或 6 分鐘行走距離縮短 50 公尺以上)，並延長無惡化存活時間。雖然死亡率在 ASCEND 未有明顯改善，但在與 CAPACITY 進行整合式分析後發現，接受 pirfenidone 治療可明顯降低死亡率(所有原因死亡率—pirfenidone vs. placebo: 3.5% vs. 6.7%，Hazard Ratio 0.52,  $P = 0.01$ ；因 IPF 所導致之死亡率 [定義為從隨機分配至最後一劑研究藥物使用後 28 天內死亡]—pirfenidone vs. placebo: 1.1% vs. 3.5%，Hazard Ratio 0.32,  $P = 0.006$ )。

使用 pirfenidone 會伴隨顯著的胃腸道不良事件(噁心、疲勞、腹瀉、消化不良)、肝臟相關實驗室檢驗值異常、光敏感(photosensitivity reaction)、體重下降，以及皮疹。Pirfenidone 不可用於正在服用 fluvoxamine 的患者，肝腎功能嚴重異常者亦不可使用。同時服用 omeprazole 可能造成 pirfenidone 藥物動力學異常，應盡量避免。抽菸會增加 pirfenidone 代謝，應於治療前及治療期間禁菸。建議：臨床醫



# 防癆雜誌

師應使用 pirfenidone 治療 IPF 患者(有條件地建議使用)。綜合評價：已有新的證據足以支持有條件地建議給予 pirfenidone 治療；此項建議對於患者重要臨床結果的潛在效益(如死亡率和由測量 FVC 下降率所評估的疾病進展)賦予高度參考價值：。Pirfenidone 生活品質數據零星散布在各試驗中；治療引起的不良反應種類廣泛，即便有治療效益(依 FVC 測量結果所評估)，部分患者仍可能不願意忍受特定的不良反應。治療決策應由醫師及病人共同進行，且應透過衛教讓患者充分了解所有可能發生的不良反應。此外，pirfenidone 目前的治療花費仍非常高昂，在進行治療決策時必須納入考量當中；特別是對於需自行負擔治療費用的病患。有鑑於不同 pirfenidone 試驗具不同的納入標準，試驗結果不一定可套用在肺功能嚴重不全(以 PFTs 結果判定)或患有其他明顯共病症的 IPF 患者。目前的證據尚無法針對療程長度給予建議，且在持續用藥下療效能延續多久目前尚不清楚。

未來研究方向：未來應針對療程長度進行研究，並探討 pirfenidone 對於 PFTs 檢查結果較差的 IPF 患者、同時具阻塞性呼吸道疾病( $FEV1/FVC < 0.8$ ) 或具肺氣腫共病症患者之療效。

其他以往使用藥物已被強烈不建議使用者：Prednisone、azathioprine 和 N-acetylcysteine 併用療法，使用皮質類固醇於穩定患者，Colchicine，Cyclosporine A，皮質類固醇合併免疫調節劑，抗凝血劑(warfarin)等。

## 外科治療

IPF 患者接受肺臟移植後的 5 年存活率估計為 50 到 56% 之間。一項針對 46 名被轉介接受肺臟移植的 IPF 病人所進行的單中心研究顯示，接受肺臟移植者的 5 年死亡風險較低。其他證據亦顯示，因肺纖維化而接受肺臟移植的病人，長期存活狀況優於因其他疾病而接受肺臟移植者。目前尚無明確資料可精準定出最佳的移植時機，但已有學者依據肺瀰散量及疾病是否惡化提出判斷標準。目前並不清楚接受單側或雙側肺臟移植的病人存活效益是否不同。

## 結論

IPF 的高死亡率，不只是因為診斷延遲，也因為缺乏有效治療策略。然而近年來在診斷觀念的進步與明朗化，加上有效治療藥物的開發與導入，都應該會讓此一疾病的預後逐漸改觀。

