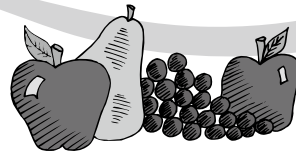


# 特發性肺纖維化的新進展(上)

## (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)



■ 王鶴健 臺大醫院胸腔內科主治醫師

近年來，特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)在胸腔醫學界受到廣泛的注目，對於疾病機轉的探討，以及治療策略與藥物有較清楚的輪廓。對於 IPF較重視的國家，如美國、歐洲與日本的胸腔學會，皆陸續發表了IPF的診療指引，更於2011年協同拉丁美洲胸腔協會依據實證醫學基礎，共同制訂IPF的共識指引，再於2015年更新。本文對IPF的新進展，特別是診斷和治療做一簡介。

IPF的定義為：一種特定型式的慢性、漸進性纖維化間質性肺炎，其成因不明、主要發生於年長者、疾病範圍僅限於肺臟，而且具有後文所述的UIP(Usual interstitial pneumonitis)組織病理學及/或影像學型態。診斷IPF時必須排除其他型態的間質性肺炎(interstitial lung disease, ILD)，包括其他特發性間質性肺炎，以及與環境暴露、用藥或全身性疾病相關的ILD。

### ◎ 臨床表現

當任何成年患者發生無法解釋之慢性運動性呼吸困難時，均須考慮IPF的可能性；而此疾病常以咳嗽、吸氣時肺臟兩側底部出現囉音及杵狀指作為表現。此疾病的發生率會隨年齡增長而上升，一般多在50到70歲之間發病。年齡不到50歲的IPF患者相當罕見；這類患者可能在診斷為IPF時患有尚屬亞臨床狀態的潛在結締組織疾病，之後才表現出其明顯特徵。IPF的病例以男性、有吸菸史的人居多。

### ◎ 發生率及盛行率(表1)

目前沒有調查IPF發生率或盛行率的大規模研究可供正式估計。一項針對新墨西哥州Bernalillo郡進行的人口研究顯示，IPF的發生率粗估為每年每10萬人中10.7例(男性)

及每年每10萬人中7.4例(女性)。一項英國研究指出整體發生率僅每年每10萬人中4.6例；但估計在1991年到2003年之間，IPF的發生率每年上升11%。學者認為此一成長現象無法歸因於人口老化，也並非因為較輕微病例的確診率提升所致。另一項美國研究則利用一健康保險計畫中的大型醫療理賠資料庫，估計IPF發生率為每10萬人6.8到16.3例。

IPF盛行率的估計值，在全人口中為每10萬人2到29例。這些數據範圍如此寬廣，可能是因為先前在鑑定IPF病例時所使用的定義不一致，以及試驗設計和族群有差異所致。近期一項針對美國一大型健康保險計畫醫療理賠資料進行的分析顯示，盛行率估計值為每10萬人14.0到42.7例(視所採用的病例定義而定)。目前並不清楚IPF的發生率和盛行率是否受到地理、族裔、文化或人種因素影響。而台灣的發生率至今僅有一篇由健保資料庫回溯性估算的研究報告，發生率為每十萬人口0.6-1.4人，此數字遠低於歐美，較相近於日本。過去的文獻報告，IPF的平均存活期為診斷後2-3年，主要死因為疾病的急性惡化，其次為其他疾病，如癌症。在台灣的報告中，每人每年急性呼吸衰竭的發生率為11-12%，存活期中位數為0.9年。相較於其他國家，IPF在台灣的發生率低而存活時間短；病人有症狀不知求醫，或醫師的診斷警覺性不足都是可能原因。

## ◎ 潛在危險因子

雖然IPF依據定義是一種病因不明的疾病，但過往研究已發掘出數項潛在危險因子。包括

## ◎ 吸菸

吸菸與IPF之間具有強度相關性，尤其是每年吸菸超過20包者。這對於家族型和偶發型IPF皆適用。

## ◎ 環境暴露

研究發現有多種環境暴露皆會提高IPF的發生風險。過去曾觀察到暴露於金屬粉塵(黃銅、鉛和鋼)和木屑(松木)後，風險會顯著上升的現象；此外，耕作、養鳥、美髮、石材切割/刨光以及接觸家畜和植物性/動物性粉塵均與IPF有相關性。驗屍研究結果發現肺纖維化患者淋巴結的無機粒子數量明顯增加，更進一步支持環境因素導致IPF的理論。這些觀察結果在解讀時必須極為謹慎，因為探討環境危險因子的流行病學研究很可能具有各種偏誤及限制。

## ◎ 微生物

數項研究曾探討慢性病毒感染在IPF成因中可能扮演的角色：其中大多數的研究均著重於EB病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 及C型肝炎病毒。

## ◎ 胃食道逆流

數項研究顯示，異常酸性胃食道逆流(gastroesophageal reflux, GER)亦為IPF的危險因子之一，其致病機轉據推測可能與微量吸入(microaspiration)機制有關。

## ◎ 遺傳因素

### 家族型肺纖維化

雖然佔所有IPF患者不到5%，但過去研究發現家族型IPF(亦即原生家庭中有兩名以上成員罹病者)的確存在。

## ◎ UIP 型態的定義

UIP型態：HRCT(High resolution tomography, 高解析度電腦斷層攝影)的表現  
HRCT是IPF診斷流程中不可或缺的一環(表 2)

UIP在HRCT的表現為出現網狀不透明區，且經常伴隨著牽拉性支氣管擴張(traction bronchiectasis)。蜂窩現象(honeycombing)十分常見，而且對確診而言十分關鍵。蜂窩現象在 HRCT 上會表現為聚集成群的囊狀氣室，各個氣室的直徑通常一致(3-10 mm，但有時可達2.5cm)。其位置通常位於肋膜下，而且會有界線明確的外壁。毛玻璃狀不透明區(ground glass opacity, GGO)很常見，但範圍通常比網狀構造來得小。UIP在 HRCT 上通常分布於底部和週邊，雖然往往呈現塊狀分布。若同時存在肋膜異常(例如肋膜斑塊、鈣化、大量肋膜積液)，則暗示UIP型態可能是由其他病因造成。當出現微結節(micronodule)、氣體滯留、非蜂窩狀囊腫、大範圍毛玻璃狀不透明區、實質化(consolidation) 或主要分布於支氣管血管周圍的現象時，醫師均應考慮其他診斷。有時可以觀察到縱膈腔淋巴結輕度腫大的現象(通常在短軸方向 < 1.5 cm)。在病患疑似患有IPF時，胸部X光檢查的評估功能低於HRCT。數項研究曾證實藉由HRCT診斷為UIP的陽性預測值為90%-100%。這些研究有受到選樣偏誤影響，因為僅納入已透過切片檢查證實診斷的病患。不過，HRCT上若呈現UIP型態，可以準確預測外科手術肺切片上也會有UIP型態。如果沒有蜂窩現象，但影像學檢查特徵在其他方面均滿足UIP的標準，則應視為可能是UIP，並需藉由外科手術肺切片以做出最終診斷。即使HRCT並未顯現UIP型態，外科手

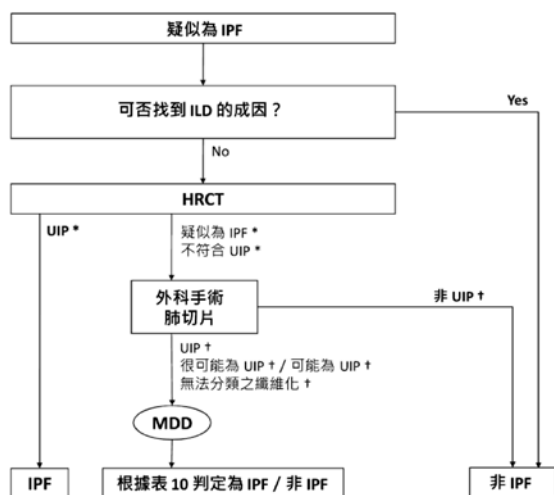
術肺切片結果仍可能在組織病理學上呈現 UIP 型態。

## ◎ UIP 型態：組織病理學的特徵(表3)

組織病理學的專屬特徵(hallmark)兼主要診斷標準為：低倍率下呈現分布區域及時序異質性 (geographic and temporal heterogeneity)外觀，且由以下兩種區域交替出現：有疤痕和蜂窩狀變化的纖維化區域及受損程度較輕或完全正常的肺實質區域(表3)。這些組織病理學變化往往在肋膜下(subpleural)及中膈旁(paraseptal)實質區域最為嚴重。發炎反應多屬輕微，由淋巴球和漿細胞所組成塊狀間質浸潤，且伴隨第2型肺細胞和細支氣管上皮增生。纖維化區域主要是由緻密膠原蛋白組成，但也可以發現一些零散分布、凸起的表皮下病灶：這些病灶由增生的纖維母細胞和肌纖維母細胞所組成(即所謂的纖維母細胞病灶[*fibroblast foci*])。蜂窩狀變化區域則是由多個囊狀纖維化氣室(*cystic fibrotic airspaces*)所聚集組成，這些氣室經常以化生的細支氣管上皮作為內襯，且內部充滿黏液和發炎細胞。肺間質中的平滑肌化生現象(*smooth muscle metaplasia*)常見於發生纖維化和蜂窩狀變化的區域。

## ◎ 診斷

針對罹患ILD和疑似罹患IPF的成年患者，適用的診斷標準和流程如下。如欲做出精確的診斷，最重要的措施在於讓有ILD診斷經驗的胸腔科醫師、放射科醫師和病理科醫師進行跨科別討論，以仔細排除其他病因。在無法進行跨科別討論的情況下，則建議將病患轉介給有經驗的ILD臨床專家進行諮詢。



IPF的診斷流程。針對疑似為IPF的患者(亦即有無法解釋之運動性呼吸困難及/或咳嗽，且有ILD之證據的患者)，應仔細評估是否可鑑定出ILD的成因。若無法鑑定出ILD的成因，可根據顯現出UIP型態的HRCT影像來診斷IPF。若HRCT上無UIP型態，則可藉由特定的HRCT和組織病理學型態組合以診斷IPF。IPF診斷的準確度會因為ILD專家進行跨科別討論(multi-disciplinary discussion, MDD)而提升。

\*定義請參見表 2。† 定義請參見表 3。

同時考量 HRCT 及外科手術肺切片的結果，藉以診斷 IPF (須進行跨科別討論)

HRCT 型態*	外科手術肺切片型態* (若有進行)	診斷為 IPF <sup>†</sup>
UIP	UIP 很可能為 UIP 可能為 UIP 無法分類之纖維化 <sup>‡</sup>	是
	非 UIP	否
可能為 UIP	UIP 很可能為 UIP	是
	可能為 UIP 無法分類之纖維化	很可能 <sup>§</sup>
	非 UIP	否
不符合 UIP	UIP	可能 <sup>§</sup>
	很可能為 UIP 可能為 UIP 無法分類之纖維化 非 UIP	否

HRCT = 高解析度電腦斷層掃描；IPF = 特發性肺纖維化

粗體字代表此HRCT和外科手術肺切片型態組合可對應至IPF診斷(最右欄為「是」)。HRCT型態為UIP，同時有很可能為UIP或可能為UIP或無法分類之纖維化(外科手術肺切片型態)(舉例而言)，即相當於IPF之診斷；若HRCT型態為UIP但外科手術肺切片型態為非UIP，則不構成IPF之診斷。

## ◎ 診斷標準

診斷IPF時須滿足下列條件：

1. 已排除ILD其他已知成因 (例如居家和職場上的環境暴露、結締組織疾病，以及藥物毒性)。
2. 未接受外科手術肺切片的患者，於HRCT上出現UIP型態(參見表 2)。
3. 接受外科手術肺切片的患者，其HRCT影像和切片結果出現特定的型態組合(參見表2、表3)。

因此，IPF診斷的準確度可以透過臨床、影像學和組織病理學證據的相互印證而提升，同時可藉由在ILD領域上有經驗的臨床專家進行跨科別討論而做出準確的診斷；這在影像學和組織病理學型態出現歧異(例如HRCT結果與UIP不符，但組織病理學上卻顯



示為UIP)的案例中特別重要。HRCT或病理學上出現的UIP型態，對於IPF的特異性並非100%。在過去報告中曾出現從不同肺段(segments)取得之外科手術肺切片檢體在組織學型態上不一致的案例。在同時具有UIP型態和纖維化NSIP(Non-specific interstitial pneumonitis)型態(不一致型UIP [discordant UIP]) 的案例中，其病程似乎與所有肺葉皆為UIP型態(一致型UIP)的案例相近。此現象的存在，支持了在疑似患有IPF的病患中，從多個肺葉採集外科手術肺切片檢體的做法。

數項研究曾針對影像輔助胸腔鏡手術(VATS)和開胸手術進行比較。無論是透過VATS或開胸手術，外科手術肺切片的診斷率均相近。雖然VATS的併發症和住院天數可能低於開胸手術，但進行何種術式仍應取決於個別病患特性和手術醫師的技術。在患有重度肺生理障礙或許多共病症的患者中，外科手術肺切片的風險可能超過明確診斷出IPF所帶來的益處。決定是否進行外科手術肺切片時，務必先考量個別病患的臨床處境，再作最終決定。

表 1：IPF 的盛行率與發生率 (世界各國大型普查研究)

國家	對象	資料來源	盛行率 (每十萬人)	發生率 (每十萬年)
美國 1996-2000	≥ 18 歲	醫療保險就醫資料	42.7	16.3
美國 2001-2011	≥ 65 歲	醫療保險就醫資料	202.2 (2001)- 494.5 (2011)	93.7
捷克 1981-1990	不限	多中心病歷調查, 病史與 症狀和影像學	12.1	0.94
希臘 2004	不限	全國胸腔醫師病例普查	3.38	0.93
英國 2000-2009	≥ 40 歲	全國臨床照顧資料庫	-	7.4
日本, 北海道 <sup>8</sup> 2003-2007	不限	國家醫療理賠資料庫	10.0	2.23
台灣 1997-2007	≥ 18 歲	台灣健保資料庫	0.7 (1998)-6.4 (2011)	0.6-1.4

表2：UIP 型態的 HRCT 判定標準

UIP 型態 (四項特徵 全數符合)	可能為 UIP 的型態 (三項 特徵全數符合)	不符合 UIP 的型態 (滿足下列七項特徵 的任一項)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 主要分布於肋膜下、肺底部</li> <li>● 出現網狀異常現象</li> <li>● 出現蜂窩現象 (±</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 主要分布於肋膜下、肺底部</li> <li>● 出現網狀異常現象</li> <li>● 沒有不符合 UIP 型態</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 主要分布於上肺或中肺</li> <li>● 主要分布於支氣管血管周圍</li> <li>● 出現大範圍之毛玻璃狀異常 (範圍 &gt; 網狀異常區)</li> </ul>



<p>牽引性支氣管擴張)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 沒有不符合 UIP 型態的特徵 (見第三欄)</li> </ul>	<p>的特徵 (見第三欄)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 有大量微結節 (雙側，主要位於上肺葉)</li> <li>● 界線明確的囊腫 (多個、雙側、遠離蜂窩區域)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 在某些狀況下，即使觀察到囊腫，亦有可能罹患 IPF</li> </ul> </li> <li>● 廣泛馬賽克狀衰減 (mosaic attenuation) / 氣體滯留 (雙側，涉及 3 個以上的肺葉)</li> <li>● 支氣管肺節 / 肺葉中有實質化現象</li> </ul>
---	-------------------	--

表 3：UIP 型態的組織病理學判定標準

UIP 型態 (四項特徵全數符合)	很可能為 UIP 的型態	可能為 UIP 的型態 (三項特徵全數符合)	不符合 UIP 的型態 (滿足下列六項特徵的任一項)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 證據顯示有明顯纖維化/結構扭曲的情形 ± 主要分布在肋膜下/中膈旁之蜂窩現象</li> <li>● 纖維化塊狀分布於肺實質內</li> <li>● 有纖維母細胞病灶</li> <li>● 沒有不支持 UIP 之診斷因而支持別種診斷的特徵 (見第四欄)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 證據顯示有明顯纖維化/結構扭曲的情形 ± 蜂窩現象</li> <li>● 缺少塊狀分布或纖維母細胞病灶，但並非兩者皆無</li> <li>● 沒有不支持 UIP 之診斷因而支持別種診斷的特徵 (見第四欄) 或</li> <li>● 僅有蜂窩狀變化<sup>‡</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 纖維化塊狀或瀰漫分布於肺實質內 (± 間質發炎)</li> <li>● 未滿足其他的 UIP 標準 (見 UIP 的型態一欄)</li> <li>● 沒有不支持 UIP 之診斷因而支持別種診斷的特徵 (見第四欄)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 透明膜 (hyaline membrane)*</li> <li>● 器質性肺炎*<sup>†</sup></li> <li>● 肉芽腫<sup>†</sup></li> <li>● 遠離蜂窩現象的間質內有明顯的發炎細胞浸潤</li> <li>● 主要分布於呼吸道的變化</li> <li>● 有其他支持別種診斷的特徵</li> </ul>

HRCT = 高解析度電腦斷層掃描

\*可能與 IPF 急性惡化有關。

† 單獨或偶爾出現肉芽腫及/或輕度的器質性肺炎型態，在肺切片檢體裡很少與其餘屬於 UIP 型態的部分共同存在。

‡ 此一情況通常代表末期纖維化肺病，因而導致採集到有蜂窩現象的肺節檢體，而 UIP 型態可能存在於其他區域。這種區域在 HRCT 上通常表現為明顯的蜂窩現象，而且可以在術前選定切片部位時利用 HRCT 避開這種區域，便可免於此種狀況。