

特發性肺纖維化

(Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

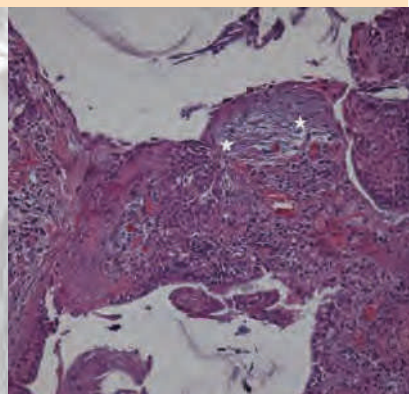
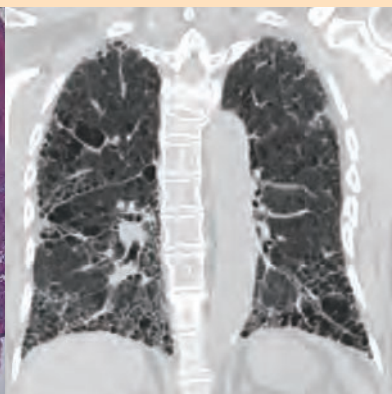
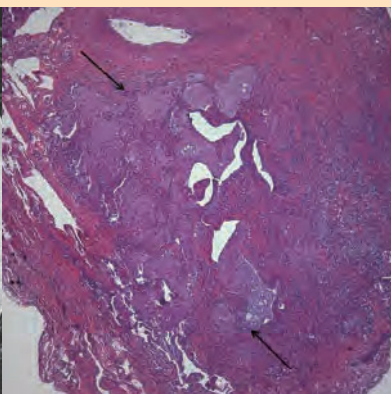
實證診斷及處置指引

2020 更新版



Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

開 始





特發性肺纖維化實證診斷及處置指引 製作小組名單

發行人：

林孟志

指引製作召集人：

陶啟偉

總顧問：

王鶴健

指引製作團隊：（依姓氏筆劃順序）

總執行編輯

鄭世隆

執行編輯

張晃智 曾敬閔 溫岳峯 蕭逸函

審閱委員

柯信國 高國晉 張允中 許超群

影像審閱委員：（依姓氏筆劃順序）

張允中 許瑞昇

指引製作顧問團隊：（依姓氏筆劃順序）

方文豐 李政宏 林慶雄 邱銘煌 曹世明

許正園 郭炳宏 陳家弘 彭忠衍 彭殿王

蘇維鈞



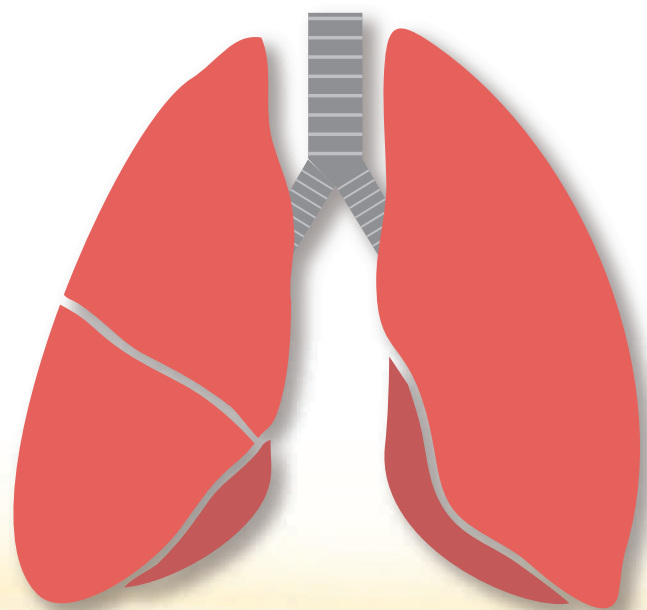
目錄

引言	1
目的	2
證據等級及建議等級	3
總結和治療建議	4
結論	
治療建議	
定義和流行病學	10
定義	
臨床表現	
發生率與盛行率	
潛在危險因子	
遺傳因素	
台灣IPF 的流行病學研究	
IPF 自然病程	19
IPF急性惡化存活統計	
分期和預後	22
人口統計學資料呼吸困難	
生理學	
HRCT的特徵	
複合式評分系統六分鐘行走測試	
組織病理學	
HRCT型態表現與定義	25
HRCT 型態於組織病理學的特徵	38





診斷	41
診斷標準	
診斷性介入檢查常見問題的建議	
IPF 治療建議	58
藥物治療	
非藥物治療與其他	
急性惡化治療	
併發症與共病症	
緩和療護	75
監測疾病的臨床病程	76
監測疾病進展監測症狀惡化	
監測氧合能力惡化	
IPF 臨床處置總結	78
未來研究方向	79
參考文獻	80





引言

特發性肺纖維化(IPF)，是一種不可逆且預後不佳的進行性間質性肺病，在過去一直是讓胸腔科醫師相當頭疼的疾病；尤其是在過去由於對於疾病定義較不清楚，IPF盛行率並沒有明確的數據；目前估計在全球人口中每十萬人中可能有2-29例的個案，然而台灣至今亦僅有一篇利用1997-2007年間台灣健保資料庫，進行台灣 IPF 的流行病學研究，其中顯示在台灣 IPF每十萬人的發生率為0.6-1.4人，此數字明顯的遠低於歐美國家以及鄰近的日本。此外，在國外文獻報告中多顯示IPF患者的平均存活期約為診斷後 2-3年，主要死因為疾病的急性惡化，其次為其他疾病(如癌症等)；而台灣健保資料庫的回溯研究中卻顯示，在台IPF患者的存活期中位數僅為 0.9 年，同樣亦遠低於其他國家的數字。

在醫療發達方便的台灣，IPF的發生率卻較世界各國及鄰近的日本低且存活率較短，原因或許可能是因為患者較無病識感，有症狀而不知，因而延誤就醫；亦或可能是醫師對於 IPF 診斷不夠熟悉，故而警覺性不足。由於患者較晚被診斷為IPF，故確診時已是疾病晚期，因此死亡率較高。

幸而近年來在胸腔醫學界已累積大量IPF的臨床資料，使得醫學界對於疾病機轉、治療策略與臨床藥物使用有更清楚的輪廓。而世界各國如美國、歐洲與日本的胸腔學會，亦陸續發表了IPF的診療指引，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 2018 年更新。

而在台灣亦進行了許多關於IPF 的推廣。2015年編訂了第一版特發性肺纖維化實證診斷及處置指引，而在同年底將IPF命名為「菜瓜布肺」，作為與民眾溝通使用的通用俗名；2019年亦將每年9月19日訂為 IPF day，以期能讓大眾與患者更了解IPF的病病特色，讓患者及早就醫及早診治，加上有效治療藥物的導入與使用，現今已逐漸改善台灣IPF患者的預後與生活品質。

有鑑於近年來有越來越多的文獻發表及觀念更新，台灣胸腔暨重症加護醫學會於2019年即著手進行第二版特發性肺纖維化實證診斷及處置指引，預計於2020年中發刊，希望能藉此讓讀者更了解IPF的定義，明瞭目前最新的診斷標準及治療策略，提升醫師的診斷警覺與能力，並選擇適當的治療，增益病人福祉。

台灣胸腔暨重症加護醫學會理事長

林孟志



目的

近年在台灣胸腔暨重症加護醫學會前理事長余忠仁教授、間質性肺病小組前任召集委員王鶴健教授、及諸位委員會委員的努力與帶領下，台灣間質性肺病領域的醫學研究與教育訓練奠定了非常好的基石與發展的契機。

而林孟志理事長上任後更是極力鼓勵大家，尤其是年輕學者，加入這個以往較少被關注與投入的領域；同時更將委員會擴大為間質性肺病及和罕見肺部疾病委員會，並特別責成我於學會夏季會與年會能適時就各醫院不同罕見肺疾病領域的經驗，分享給各位會員，以期共同精進成長。期間，各種IPF與ILD的跨團隊專家會議、各式研討會、案例集、以及本次的實證指引，均是我們委員會戮力執行的主軸。

隨著時間推移，至今已累積諸多新興證據，且2018年ATS/ERS/JRS/ALAT亦更新診斷流程與HRCT影像分類，因此到了有必要修訂2015年台灣版指引的時機。經過諸位本委員會委員與共同執筆之專家多次的討論，我們期望能加入更多本土研究資料、影像與專家意見。在高醫影像醫學部許瑞昇主任的幫忙之下，本更新版指引提供諸多本土案例影像，以期呈現台灣本土疾病樣貌。

期盼本文能幫助臨床醫師在考量個別病患價值觀和偏好的條件下解讀本指引內容，在疾病處置的所有面向幫 IPF 的患者制定最適當的治療策略。

台灣胸腔暨重症加護醫學會
間質性肺病小組召集人暨指引制定召集人

證據等級及建議等級

表1：證據等級的判定

證據等級	試驗設計	滿足下列條件時等級較低	滿足下列條件時等級較高
I	隨機對照試驗	<ul style="list-style-type: none"> 試驗品質上有缺失 不直接性 重大的不一致性 數據稀疏(sparse) 或不精確 存在出版偏誤的可能性甚高 	<ul style="list-style-type: none"> 有強烈的相關性、無任何可能存在的干擾因子 證據顯示存在劑量－反應梯度 看似存在的干擾因子應該會使效果下降
II	降級的隨機對照試驗或升級的觀察性研究		
III	妥善執行且有對照組的觀察性		
IV	任何其他證據 (例如個案報告、個案系列研究)		

表2：證據等級的評等及意義

證據等級 (GRADE)	證據等級代表對於確信效果估計值正確無誤之程度的評斷。委員會以 GRADE 系統進行評斷，並針對各項臨床結果都提出評斷。評斷時會以試驗設計的類型（區分隨機試驗和觀察性研究）、存在偏誤的風險、不同研究結果之間的一致性，以及不同研究之間整體估計值的精確性作為依據。每一項臨床結果的證據等級都將按照下列定義評為 I、II、III 或 IV：
I ⊕⊕⊕⊕	進一步的研究不太可能改變對於效果估計值(estimate of effect) 的信心
II ⊕⊕⊕○	進一步的研究可能對於效果估計值的信心帶來重大影響，且或許會改變估計值
III ⊕⊕○○	進一步的研究非常可能對於效果估計值的信心帶來重大影響，且可能改變

表3：針對患者、臨床醫師及政策制定人員之建議，其背後的意義

建議等級	強烈建議使用	強烈不建議使用	有條件地建議使用	有條件地不建議使用
患者	此情境下大多數 (most people) 會想接受此項介入措施，只有少數不想	此情境下大多數會不想接受此項介入措施，只有少數會想	此情境下超過半數 (majority of people) 會想接受此項介入措施，但仍有許多人 (many) 不想	此情境下超過半數會不想接受此項介入措施，但仍有許多人會想
臨床醫師	大多數患者應接受建議		可以採納該項建議，制定出適用於大多數情況的政策	
政策制定人員	可以採納該項建議，制定出適用於大多數情況的政策		有必要讓利害關係人進行相當程度的爭辯和參與	



總結和治療建議

結論

1. IPF 的定義為：一種特定型式的慢性、漸進性、不可逆的纖維化間質性肺炎，其成因不明、主要發生於年長者、疾病範圍僅限於肺臟，而且具有尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 的組織病理學及 / 或影像學型態。
 - a. IPF 的 ICD-9 編碼為 516.3；ICD-10 編碼為 J84.1。
 - b. 2018 年更新版影像學型態新分類：
 - 符合典型 UIP 型
 - 可能為 UIP 型 (probable UIP)
 - 尚無法確認為 UIP 型 (indeterminate UIP)
 - 其他診斷 (alternative diagnosis)
2. 診斷 IPF 時須滿足下列條件：
 - a. 已排除間質性肺病 (interstitial lung disease, 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、及藥物毒性)。
 - b. 未接受外科手術肺切片的患者，於 HRCT 影像上出現 UIP 型態 (HRCT: 高解析度斷層掃描。High Resolution Computerized Tomography)。
 - c. 接受外科手術肺切片的患者，其 HRCT 影像和切片結果符合特定的型態組合。
3. 如果有 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，IPF 診斷的準確度將隨之提升。故本指引支持所有診斷為 IPF 之病人於特定情境之下，應施行多專科團隊會討論以提高 IPF 精確診斷率。
4. 對於新檢查出 ILD 且在 HRCT 影像上呈現 UIP 型的患者，此份指引強烈反對針對此類病患施行支氣管肺臟切片 (transbronchial lung biopsy, TBBX) 或冷凍肺切片 (cryobiopsy)；而對於上述患者是否施行支氣管肺泡沖洗檢查 (bronchioalveolar lavage, BAL)，特定情境下亦持反對建議。
5. 對於有新檢查出間質性肺病且在 HRCT 影像上呈現可能為 UIP 型 (probable UIP)、尚無法確認為 UIP 型 (indeterminate UIP)、和其他診斷型態的患者 (alternative diagnosis)，病患是否應施行支氣管肺泡沖洗檢查 (bronchioalveolar lavage, BAL) 和外科手術肺切片檢查 (surgical lung biopsy, SLB) 之建議，給予特定情境下的支持建議。上述患者是否應施行經支氣管肺臟切片 (transbronchial lung biopsy, TBBx) 或冷凍肺切片 (cryobiopsy)，因為缺乏證據，故無建議或反對。



6. 由於缺乏有力證據確認量測血清生物標記之臨床意義，故本指引強烈不建議僅為區分IPF與其他ILD型態而量測血清生物標記。
7. IPF 屬於致命性不可逆之肺病，其自然病程有變異性且難以預測，多數 IPF 患者之肺功能皆在數年內逐漸惡化現象，其型態分為：
 - a. 少數患者的病情呈穩定緩慢惡化。
 - b. 有些患者病情是急轉直下。
 - c. 有些患者即使先前維持緩慢進展，之後則因發生急性惡化之後病情會急轉直下。
8. IPF 疾病進展的表現如下：呼吸症狀增加、肺功能檢查結果惡化、HRCT 顯示纖維化程度增加、急性呼吸功能衰退，或死亡。
9. IPF 患者可能患有亞臨床 (sub-clinical) 或明顯的共病症，包括肺動脈高壓、胃食道逆流、阻塞性睡眠呼吸中止症、肥胖、肺氣腫及肺部腫瘤。這類病症對於IPF患者預後的影響仍不明。
10. 急性惡化(AE-IPF)為IPF患者主要死因之一，由於 AE-IPF 變異性相當大，至今尚無明確之治療與處理方式。是故本指引亦建議醫師應採取適當之措施來避免急性惡化發生，以降低相關風險。





IPF 治療建議

美國 / 歐洲 / 日本 / 拉丁美洲胸腔協會特發性肺纖維化治療指引總表2011–2015

(2015)治療建議參考 2015 年指引更新；(2011) 治療建議參考 2011 年指引，因為 2015 年指引更新中沒有提及

相關治療或藥物	建議使用	證據等級
長期氧氣療法治療曾發生顯著休息時低血氧患者 (2011)	強烈建議使用	IV
肺臟移植治療在符合條件的患者 (2011)	強烈建議使用	III
Nintedanib (2015)	有條件地建議使用 *	II
Pirfenidone (2015)	有條件地建議使用 #1	II
肺復原治療 (2011)	有條件地建議使用 #2	III
制酸劑 (H2 blockers & Proton pump inhibitors) (2015)	有條件地建議使用 &1	IV
使用皮質類固醇治療急性惡化患者 (2011)	有條件地建議使用 &2	IV

相關治療或藥物	不建議使用	證據等級
干擾素 γ 1b (2011)	強烈不建議使用	I
抗凝血劑(warfarin) (2015)	強烈不建議使用 %1	III
Imatinib (2015)	強烈不建議使用 %2	II
Etanercept (2011)	強烈不建議使用	II
Prednisone、azathioprine 和 N-acetylcysteine 併用治療 (2015)	強烈不建議使用 %1	III
選擇性內皮素受體拮抗劑 (ambrisentan) (2015)	強烈不建議使用 %2	III
使用皮質類固醇於穩定患者 (2011)	強烈不建議使用	IV
Colchicine (2011)	強烈不建議使用	IV
Cyclosporine A (2011)	強烈不建議使用	IV
皮質類固醇合併免疫調節劑 (2011)	強烈不建議使用	III
Sildenafil (2015)	有條件地不建議使用 \$	II
N-acetylcysteine (2015)	有條件地不建議使用 %3	III
內皮素受體 (ER-A 和ER-B) 雙重拮抗劑 (macitentan, bosenta) (2015)	有條件地不建議使用 %3	III



相關治療或藥物	不建議使用	證據等級
使用機械通氣治療因 IPF 而發生呼吸衰竭之患者 ⁽²⁰¹¹⁾	有條件地不建議使用 ^{%4}	III
伴隨 IPF 而出現的肺動脈高壓 ⁽²⁰¹¹⁾	有條件地不建議治療 ^{%5}	IV
相關治療或藥物	無法給予建議	證據等級
IPF 引起肺高壓的藥物選擇 ⁽²⁰¹⁵⁾	目前仍無足夠證據做出建議	—
選擇單肺或雙肺移植 ⁽²⁰¹⁵⁾	目前仍無足夠證據證明選擇單肺或雙肺移植何者較佳	—

* 目前證據顯示：長期使用可顯著減少肺功能的惡化，可能可以減少死亡率與急性發作率及嚴重性。

#1 目前證據顯示：低劑量下無治療效果，高劑量長期使用則可顯著減少肺功能的惡化，增加六分鐘行走測試距離，可能可以減少死亡率與急性發作率。

#2 肺復原適用於多數患者，但對於少數患者，不使用肺復原亦為合理選擇。

&1 目前證據顯示：在 IPF 合併胃食道逆流的患者身上，使用可小幅減少肺功能惡化，但對急性惡化與死亡率沒有幫助。

&2 皮質類固醇適用於多數急性惡化患者，但對於少數患者，不使用皮質類固醇亦為合理選擇

%1 目前證據顯示可能會增加死亡率，不建議使用除非有其他適應症。

%2 目前證據顯示對預後無幫助，還有可能增加相關副作用。

%3 目前證據顯示對預後無幫助。

%4 機械通氣不適用於多數 IPF 患者，但對於少數患者則為合理選擇。

%5 對於多數 IPF 患者不應治療肺動脈高壓，但對於少數患者，治療肺動脈高壓則為合理選擇。

\$ 目前證據顯示：只能改善生活品質 (SGRQ) 和增加六分鐘行走測試距離，對肺功能與死亡率沒有幫助；右心衰竭患者使用可能更有好處，因價格昂貴所以限制使用。



AE-IPF預防與治療建議

AE-IPF 預防	
處理方式	建議
• 流感和肺炎球菌疫苗接種	+
• 洗手，避免病源接觸	+
• 減少胃食道逆流	+/-
• 避免空氣中的刺激物和污染物	+
• 當需要機械通氣時，應盡量減少呼吸機引起的肺損傷	+/-
低潮氣量呼吸器	
非侵襲性呼吸器	
高流量鼻套管氧氣治療	
• Nintedanib	+/-
• Pirfenidone	-/+
• 避免合併使用 prednisone 與 azathioprine	+
<p>+: 會考慮在大多數患者中使用，因為潛在的好處似乎超過了潛在的危害</p> <p>+/-: 會考慮在選定的患者中使用，因為利益和風險的平衡因臨床而異</p> <p>-/+ : 由於利益和風險的平衡會改變臨床情況，因此不會考慮在大多數患者中使用</p> <p>-: 不會考慮在大多數患者中使用，因為缺乏支持臨床獲益的證據</p>	



AE-IPF 治療

處理方式	建議
機械通氣治療	
• 低潮氣量呼吸器	+
• 非侵襲性呼吸器	+
• 高流量鼻套管氧氣治療	+/-
藥物	
• Corticosteroid	+
• Empiric antibiotics	+/-
• Immunosuppressant #	-/+
• Thrombomodulin	-/+
肺移植	+/-
其他	
• 體外循環維生系統(葉克膜)	—§
• Polymixin B haemoperfusion	-/+
• Rituximab, plasma exchange, intravenous immunoglobulin	-
• 非類固醇治療方法 ¶	-
<p>+: 會考慮在大多數患者中使用，因為潛在的好處似乎超過了潛在的危害</p> <p>+/-: 會考慮在選定的患者中使用，因為利益和風險的平衡因臨床而異</p> <p>-/+ : 由於利益和風險的平衡會改變臨床情況，因此不會考慮在大多數患者中使用</p> <p>-: 不會考慮在大多數患者中使用，因為缺乏支持臨床獲益的證據</p> <p>#: Cyclophosphamide, cyclosporine, tacrolimus.</p> <p>¶: 非類固醇治療方法：立即停止免疫療法(如果有施行任何免疫治療者)、最佳支持治療、廣效抗菌藥物。(Non-steroid approach: Immediate cessation of immunosuppression(if any), best supportive care, broad-spectrum antimicrobials.)</p> <p>§: 會考慮作為準備肺移植的銜接性治療。</p>	



定義和流行病學

定義

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 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，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 ILD¹。

IPF 臨床診斷碼

ICD-9-CM	ICD-10
<p>516</p> <p>Other alveolar and parietoalveolar pneumonopathy</p> <p>-516.3 Idiopathic fibrosing alveolitis</p>	<p>J84.1 Other interstitial pulmonary diseases with fibrosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diffuse pulmonary fibrosis • Fibrosing alveolitis (cryptogenic) • Hamman-Rich syndrome • Idiopathic pulmonary fibrosis • Usual interstitial pneumonia <p>Exclusion: pulmonary fibrosis (chronic)</p> <ul style="list-style-type: none"> • due to inhalation of chemicals, gases, fumes or vapours (J68.4) • following radiation (J70.1)

臨床表現

當任何成年患者發生無法解釋之長期運動性呼吸困難時，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易出現細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。小於 50 歲IPF 患者則相當罕見，這類患者可能在診斷為IPF同時患有潛在臨床症狀的結締組織疾病，之後才表現出其明顯特徵。IPF的病例常見於男性且有吸菸史的患者¹。



發生率及盛行率

目前沒有調查 IPF 發生率或盛行率的大規模研究可供參考。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 100,000 人 10.7 例 (男性) 及每年每 100,000 人 7.4 例 (女性)。一項英國研究指出整體發生率僅每年每 100,000 人 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並無法歸因於人口老化，或因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資料庫，估計 IPF 發生率為每 100,000 人 6.8 到 16.3 例。

IPF 盛行率的估計值，在全人口中為每 100,000 人 2 到 29 例。這些數據範圍如此寬廣，可能是因為先前在確診 IPF 病例時所使用的定義不一致，以及試驗設計或受試者族群有差異所致。近期一項針對美國一大型健康保險計畫資料進行的分析顯示，盛行率估計值為每 100,000 人 14.0 到 42.7 例 (視所採用的病例定義而定)。值得注意，目前並不清楚 IPF 的發生率和盛行率是否會受到地理、族裔、文化或人種等因素影響¹。

潛在危險因子

雖然 IPF 依據定義為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。

吸菸

吸菸與 IPF 之間具有強烈相關性，尤其是每年抽菸大於 20 包者。這對於家族型和偶發型 IPF 皆適用¹。

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 / 拋光以及接觸家畜和植物性 / 動物性粉塵均與 IPF 有相關性。在驗屍研究結果發現肺纖維化患者淋巴結的無機粒子數量會明顯增加，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 (bias) 及限制¹。



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,人類疱疹病毒第四型) 及 C 型肝炎病毒。EBV 的蛋白質和 DNA 皆曾出現在 IPF 患者的肺部組織當中，且通常是在肺泡上皮細胞中發現。一項研究發現在 18 件 EBV DNA 陽性 IPF 切片檢體中，11 件檢體出現了 EBV 基因體重組的現象(此現象與 EBV 的複製增生有關)。Tang 及其研究團隊曾在 33 名 IPF 患者的肺部檢體中檢測 8 種疱疹病毒 (包含EBV) 是否存在，結果發現幾乎所有 IPF 患者的肺部都可以偵測到一或多種疱疹病毒，而對照族群的肺部則僅有三分之一；這些被測出的疱疹病毒包括 EBV、巨細胞病毒、人類疱疹病毒 (HHV)-7，以及 HHV-8 等。不過也有些研究並未觀察到此種相關性。C 型肝炎研究獲得的結果亦不一致。有研究指出肺部纖維化患者血清中的抗巨細胞病毒抗體量上升，但其他病毒 (包括 BK 和 JC 多瘤病毒) 的相關性則未被觀察到。

在評估 IPF 與病毒及其他微生物之間的相關性時，容易受到多項干擾因子的阻礙：如病患可能正在接受免疫抑制療法，因而併發感染症；EBV 在全人口中的盛行率也是相當高：一項研究顯示 EBV DNA 可於 96% 的 IPF 患者體內測得，而在全身性硬化症引起肺臟纖維化者和對照族群肺部中的陽性率也分別有 100% 和 71%。儘管目前已有大量的研究，然而針對感染症在 IPF 中的角色迄今仍無定論¹。

胃食道逆流

數項研究顯示，酸性胃食道逆流 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 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。異常 GERD 在 IPF 患者中是常見的。美國退伍軍人管理局所進行的病例對照研究發現，GERD 相關糜爛性食道炎與數種呼吸系統疾病 (包括肺纖維化) 有關。多數 IPF 病人的 GERD 沒有臨床徵兆，且亦無法藉由胃灼熱和逆流的典型症狀來判斷 GERD 是否出現。不論在健康族群或其他晚期肺病 (例如伴隨硬皮症出現的肺纖維化) 患者中，GERD 亦相當常見。目前並不清楚胸內壓的變化 (因肺臟順應性不佳所致) 是否會引發異常 GERD。不過推測 GERD 對於 IPF 的致病機轉仍扮演一定角色，故值得進一步研究¹。



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。在家族型和偶發型病例中，用以診斷 IPF 的標準並無不同，且兩型在臨床和組織學上表現皆無法區分；不過家族型可能發病年紀較小，且基因轉錄的情形亦有不同。研究發現在芬蘭人族群中，家族型肺纖維化病人具有「奠基者效應 (founder effect)」(亦即病例在地理上出現顯著群聚現象)，佐證了遺傳因素在肺纖維化形成過程中的可能扮演的角色。近期由同一作者群進行全基因體搜尋的結果顯示，ELMOD2 (位於染色體 4q31 但生物功能不明的基因)可能是家族型 IPF 的感受性基因 (susceptibility gene)¹。

在家族型病例中，肺纖維化最可能的遺傳模式為體染色體顯性 (autosomal-dominant)。曾有研究發現其與第 14 對染色體具有關聯性；另外肺泡表面張力蛋白 C (surfactant protein C)基因的突變與家族型特發性間質性肺炎之間的相關性則更強，但此種相關性並未見於偶發型患者中。研究顯示，另一種表面張力蛋白—A2 基因 (SFTPA2) 上的罕見突變與家族型肺纖維化和肺癌之間存在相關性；基因突變的位置是藉由在一個大型族系中藉由基因連鎖分析 (genetic linkage) 研究發現，而根據在連鎖間隔 (linked interval) 內對候選基因進行定序的結果，目前已鑑定出兩種罕見突變¹。

近期數項報告已證實在端粒酶 (telomerase) 基因當中，人類端粒酶反轉錄酶 (hTERT) 或人類端粒酶 RNA (hTR) 區域的基因變異係與家族型肺纖維化之間存在相關性，且亦可見於部分偶發型 IPF 患者體內。這些罕見突變在家族型肺纖維化患者的家人中，存在比率最高可達 15%，在偶發型 IPF 病例中則有 3%；而且這些突變會導致端粒 (telomere) 縮短，最終造成細胞 (包括肺泡上皮細胞) 發生凋亡 (apoptosis)¹。



IPF 偶發病例中的遺傳因素

過往研究顯示在偶發型 IPF 患者中，下列基因的多型性有較高的發生率：細胞激素 (介白素 [IL]- 1 α 、腫瘤壞死因子- α [tumor necrosis factor- α]、淋巴毒素 α [lymphotoxin α]、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10和IL-12)、酵素 (α 1-抗胰蛋白酶 [α 1-antitrypsin] 和血管收縮素轉化酶 [angiotensin-converting enzyme])、促纖維化分子 (轉化生長因子- β 1 [transforming growth factor- β 1]) 基因、凝血路徑相關基因(胞漿素原[plasminogen] 活化劑抑制劑 -1 和 -2)、表面張力蛋白 -A 和 -B 基因、免疫調節基因(補體受體 1 [complement receptor 1]、NOD2/CARD15) 以及基質金屬蛋白酶 (MMP)-1；其中多項基因亦與疾病惡化有關。然而，這些發現均未在後續研究中獲得驗證¹。

位基因單倍型 (haplotypes)，在 IPF 病患族群中呈現偏態分布 (skewed distribution)，而族裔背景可能在臨床預後上扮演某種角色。近期源自一墨西哥族群的資料顯示，MHC 第 I 型鏈相關基因 A (MHC class I chain-related gene A, MICA) 和 IPF 之間具有相關性。但這些相關性研究往後需要在更大型的受試族群中進行驗證；就目前而言，在多項研究中一致顯示尚無任何遺傳因素與偶發型 IPF 有相關性。未來，基因表現微陣列 (microarray) 分析將能增進對致病機轉的瞭解、做出更精細的分類並找出可供治療的候選目標；但這些研究目前都還在早期發展階段¹。

雖然探討家族型肺纖維化的遺傳學研究已為 IPF 的致病機轉提供了相關知識，但仍需要更多功能層面的相關研究以確認其重要性；此外亦需針對其他突變、相關性和基因與環境之間的關係進行研究。在現有的實證下，本指引並不建議在臨床評估中，對家族型或偶發型 IPF 患者進行基因檢測¹。



台灣 IPF 的流行病學研究

過去在台灣針對 IPF 的相關大型研究並不多，大型的研究報告目前只有一篇，主題是使用健保資料研究台灣 IPF 的盛行率 (prevalence) 與發生率 (incidence)，過去不少國家也做過 IPF 的流行病學研究，美國使用就醫保險資料庫研究 IPF 的盛行率與發生率⁵，因為是回溯性資料分析，研究方法使用兩種定義—廣義定義與嚴格定義，廣義的定義為：年紀大於等於 18 歲，且就醫紀錄使用 ICD-9 code: 516.3 的診斷，且必須沒有其他間質性肺病的診斷。而嚴格的定義為：必須符合廣義定義且再加上診斷前，患者有接受過手術肺部切片或經支氣管肺部穿刺切片或者做過胸腔電腦斷層檢查。不管是廣義定義或者是嚴格的定義之下，都發現美國於 1996 年到 2000 年期間 IPF 盛行率與發生率男性略多於女性(約為 1.5:1)，而病人數目也隨著年齡的增加而快速上升 (見表 4)。以廣義定義來看盛行率為 42.7 (每十萬人口) 與發生率 16.3 (每十萬人口)，嚴格定義的盛行率為 14.0 (每十萬人口) 與發生率 6.8 (每十萬人口)，而各年齡族群與性別和不同定義之間的差異，請詳見表4。

表4：IPF 的盛行率與發生率 (美國⁵, 1996-2000)

年齡	盛行率 (每十萬人)				發生率 (每十萬人年)			
	廣義定義 #		嚴格定義★		廣義定義 #		嚴格定義★	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
18-34歲	3.8	4.2	0.8	0.9	2.8	0.0	0.9	0.0
35-44歲	4.9	12.7	2.2	5.9	1.1	5.4	0.0	4.5
45-54歲	23.3	22.6	10.8	11.3	11.4	10.9	6.2	5.4
55-64歲	62.8	50.9	18.7	23.3	35.1	22.6	12.2	9.9
65-74歲	148.5	106.7	50.0	29.3	49.1	36.0	21.3	16.6
75歲以上	276.9	192.1	87.9	48.4	97.6	62.2	38.5	19.5

廣義定義：年紀大於等於 18 歲，且就醫紀錄使用 ICD-9 code: 516.3 的診斷，且必須沒有其他間質性肺病的診斷。

★嚴格定義：必須符合廣義定義且再加上診斷前，患者有接受過手術肺部切片或經支氣管肺部穿刺切片或者做過胸腔電腦斷層檢查。



過去世界其他國家也曾做過 IPF 的流行病學研究 (見表 5)，資料包含美洲^{5,6}、歐洲⁷⁻⁹ 與亞洲各國^{10,11}，結果發現美國的盛行率與發生率最高，其次為歐洲，接下來為亞洲，而各國研究的方法絕大部分都是使用醫療保險的就醫資料庫，進行回溯性的流病學分析，我們可以觀察到一個有趣的現象，同樣在美國使用一樣的資料庫與相同的定義，分別於1996-2000⁵ 與 2001-2011⁶ 期間做過研究，值得注意的是若把 2001-2011 年的結果與 1996-2000 年的研究結果相比，發現 IPF 的盛行率與發生率上升五到十倍，雖然兩次的研究對象年齡不同，2001-2011 年的對象是 65 歲以上，1996-2000 年的對象是 18 歲以上，但是若校正年齡的因素之後，同樣是看 65 歲以上，2001-2011 期間的盛行率與發生率跟 1996-2000 期間相比仍然約上升兩倍。在短短十年之間病人數目上升兩倍，最可能的原因是，醫師對這個疾病的瞭解與敏感度的提升以及臨床診斷方法的進步，而並不是單純歸因於疾病發生率上升。

表5：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 (每十萬人年)
美國 ⁵ 1996-2000	≥ 18 歲	醫療保險就醫資料	42.7	16.3
美國 ⁶ 2001-2011	≥ 65 歲	醫療保險就醫資料	202.2(2001)- 494.5(2011)	93.7
捷克 ⁷ 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 ⁸ 2004	不限	全國胸腔醫師病例普查	3.38	0.93
英國 ⁹ 2000-2009	≥ 40 歲	全國臨床照顧資料庫	-	7.4
日本，北海道 ¹⁰ 2003-2007	不限	國家醫療理賠資料庫	10.0	2.23
台灣 ¹¹ 1997-2007	≥ 18 歲	台灣健保資料庫	0.7(1998)- 6.4(2011)	0.6-1.4



台灣的研究學者也曾於 1997 到 2007 年使用健保資料庫¹¹，使用與美國研究一樣的兩種定義方式，進行台灣 IPF 的流行病學研究(見表 6)，從 1998 年到 2007 年，廣義定義來看盛行率為 0.7 到 6.4(每十萬人口)與發生率為 0.6 到 1.4(每十萬人口)，以嚴格定義來看盛行率為 0.5 到 4.9(每十萬人口)與發生率為 0.5 到 1.2(每十萬人口)，各年齡族群與性別和不同定義之間的差異，請詳見表 6。可以發現台灣 IPF 的盛行率與發生率是遠遠低於美國的報告，此一現象是否代表亞洲人的 IPF 病人數是低於歐美國家值得探討，另外一個可當作佐證的是日本本土 IPF 的發生率¹⁰，日本所報導的發生率與台灣的發生率較為相近，日本的病人數目同樣也遠低於美國所報導的發生率，或許人種差異是造成患者人數較少的可能原因，另外一個要考慮的因素則是，是否對此疾病的瞭解與診斷方式的熟悉度不同造成患者人數的差異。

表6：IPF 的盛行率與發生率 (台灣¹¹, 1997-2007)

年齡	盛行率 (每十萬人)				發生率 (每十萬人年)			
	廣義定義 #		嚴格定義★		廣義定義 #		嚴格定義★	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
18-34歲	1.6	0.9	1.2	0.8	0.1	0.2	0.1	0.2
35-44歲	1.3	1.3	0.8	0.9	0.4	0.2	0.2	0.2
45-54歲	4.0	4.4	2.8	3.2	0.6	0.2	0.6	0.2
55-64歲	10.3	12.5	8.9	10.2	3.0	1.9	2.3	1.6
65-74歲	35.1	25.9	26.3	15.2	3.7	6.7	3.7	5.3
75歲以上	75.8	29.9	64.3	22.0	23.9	7.3	21.4	6.0

廣義定義：年紀大於等於 18 歲，且就醫紀錄使用 ICD-9 code: 516.3 的診斷，且必須沒有其他間質性肺病的診斷。

★嚴格定義：必須符合廣義定義且再加上診斷前，患者有接受過手術肺部切片或經支氣管肺部穿刺切片或者做過胸腔電腦斷層檢查。



本研究不僅研究疾病發生率與盛行率，也觀察了 IPF 的預後(見表 7)，在台灣 IPF 每人每年發生急性呼吸衰竭的發生率為 11-12%，而前兩年的急性呼吸衰竭發生率最高為 17-18%，然後隨著時間而遞減，而台灣 IPF 病人的存活時間很短，廣義定義患者的存活中位數為 0.9 年 (四分位數間距為 0.2 年到 2.5 年)，嚴格定義的存活中位數只有 0.7 年 (四分位數間距為 0.1 年到 2.3 年)，而最常造成死亡的原因，第一是 IPF 的急性惡化 (36-46%)，其次則是癌症，在台灣死亡的主因與其他國家類似。台灣的 IPF 會有如此短的存活時間可以推測兩個可能的原因：一個是台灣的 IPF 病情變化比較嚴重；另一個是台灣 IPF 的病人可能較晚被診斷，被診斷後都是屬於疾病末期，所以死亡率較高。

表 7：台灣 IPF 患者第一次因急性惡化需要使用呼吸器的發生率¹¹

	IPF 診斷之後			
	整體時間	前兩年內	三到四年	超過四年
廣義定義 [#] (n=712)				
追蹤時間(人年)	2107.7	980.7	595.9	531.1
急性惡化次數	241	168	44	29
發生率	0.11	0.17	0.07	0.05
嚴格定義 [★] (n=550)				
追蹤時間(人年)	1538.5	731.4	434.9	372.3
急性惡化次數	187	134	35	18
發生率	0.12	0.18	0.08	0.05

[#] 廣義定義：年紀大於等於 18 歲，且就醫紀錄使用 ICD-9 code: 516.3 的診斷，且必須沒有其他間質性肺病的診斷。

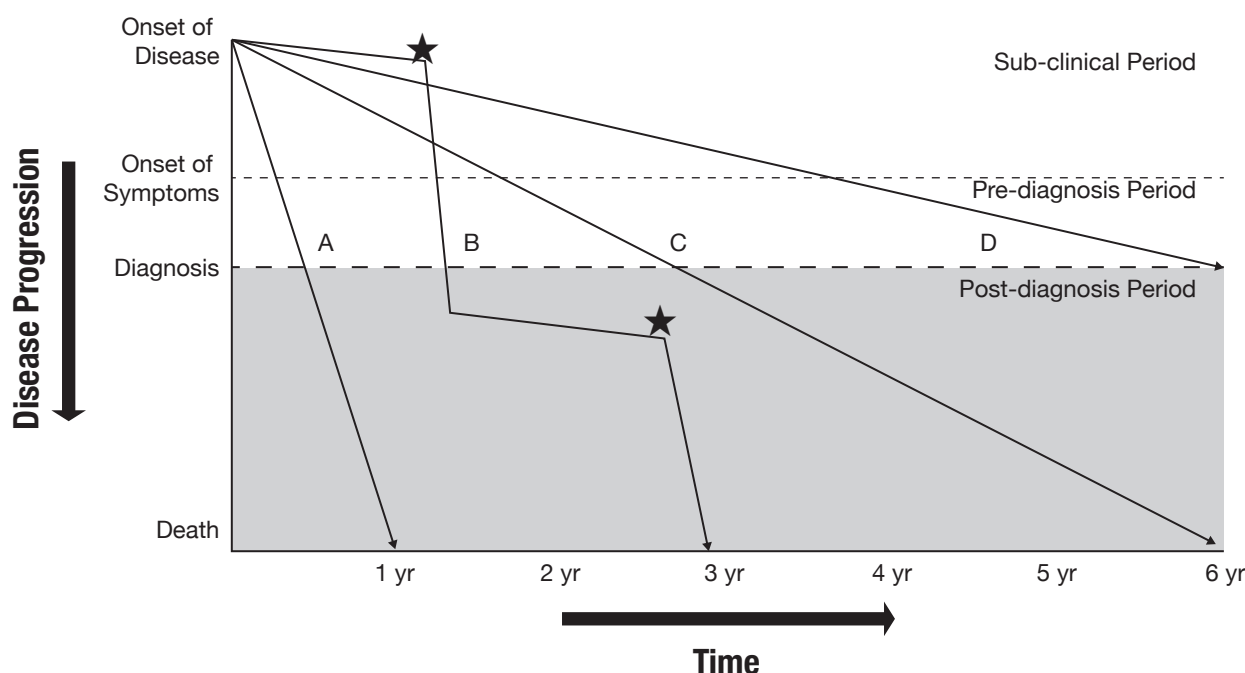
[★] 嚴格定義：必須符合廣義定義且再加上診斷前，患者有接受過手術肺部切片或經支氣管肺部穿刺切片或者做過胸腔電腦斷層檢查。

而目前台灣 IPF 研究都是回溯性的資料庫研究，且大型資料研究亦只有一篇，所以就目前的資料我們仍然無法確切地回答台灣 IPF 精確的發生率與死亡原因，並且尚無法得知台灣 IPF 對藥物與肺移植手術後的治療反應與存活率，這些問題都待台灣學者共同努力未來能更進一步的研究與探討。有鑑於此，收集台灣本土的資料刻不容遲，目前在胸腔暨重症加護學會的主導下亦開始進行 IPF 的臨床實驗研究，為 NICEFIT 研究案，目前已有初步的成果。另外，也已經開始著手另一個更大規模的研究案，NICEFIT-ON，將台灣本土 IPF 病患的用藥進程、用藥反應、臨床療效、急性惡化比例與副作用闡述清楚；另有 IPF 生物標記及 IPF 疾病登錄系統等相關研究皆正在進行架構中，相信不久的將來能呈現給國人，屬於本土詳實的研究數據。

IPF 自然病程

過往文獻曾描述 IPF 的自然病程：主觀上和客觀上的肺功能皆會持續衰退，最終因呼吸衰竭或併發症而死亡。現有的縱貫性研究仍無法對 IPF 患者的存活時間進行明確的評估；眾多回溯性縱貫性研究顯示從確診時間算起，存活期中位數為 2 到 3 年。不過，近期針對肺功能尚未明顯變差之患者所進行的臨床試驗結果顯示，存活時間應該更長¹。

目前看來 IPF 患者有數種可能的自然病程 (如下圖所示)¹²，於個別病患而言，確診的當下並無法預測後續的自然病程。多數患者病情會緩慢進展，有些患者的病情會急轉直下，而有些患者會發生急性呼吸症狀惡化的事件。目前並不清楚這些不同病程是否代表不同 IPF 的表現型態，或是疾病病程是否會受到地域、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¹³。



上圖為IPF的自然病程。目前看來IPF患者有數種可能的自然病程。有些患者的病情會緩慢惡化(「緩慢進展」)，有些病程則會進展快速(迅速進展)，有些患者可能在經歷無法預測的疾病急性惡化事件(星星符號)之後 病情則急轉直下這幾類自然病程的相對發生率仍不明。



IPF 急性惡化

每年都會有部分 IPF 患者 (約10%-20%) 發生急性惡化 (AE-IPF)¹⁴。發生AE-IPF的預後都相當不好，多數患者需住院接受治療，2007年以前的研究顯示AE-IPF的致死率高達80%。近年來的預後雖有改善，但死亡率還是偏高。從美國一項全國性分析報告得知，住院期間的死亡率大約在五成左右¹⁴。過去，IPF急性惡化的診斷標準包含：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。2016年修訂的急性惡化定義為：急性、臨床上顯著的呼吸衰退並伴隨著新發生的廣泛肺泡異常證據。其診斷條件亦修訂為須符合以下四點：1. 過去已確診為IPF或當下同時診斷為IPF；2. 在一個月內發生急速的呼吸困難或症狀惡化；3. 電腦斷層掃描出現新堆疊在已確立的 UIP pattern (尋常性間質性肺炎) 之上的雙側毛玻璃狀斑 (GGO, ground glass opacity) 或組織實質化 (consolidation) 病變；4. 其惡化現象無法以心衰竭或體液過多來解釋惡化原因¹⁵。2016年修訂標準更準確地反映了今天我們對 AE-IPF 的認知，應該能夠更完整地理解該疾病進展過程的病因、治療和結果。這個新提出的指引將 AE-IPF 定義為“急性，臨床上顯著的呼吸衰竭，其特徵是新的廣泛肺泡異常的證據”，但沒有規定是症狀發作在 30 天以內的限制，而且不需要排除感染。

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/或痰液增加都是觀察的症狀。雖然 AE-IPF 目前並無明確已知的危險因子，但過去也曾在胸腔手術後及 BAL 後發生急性惡化的案例。此外，目前也有些證據指出胃食道逆流 (GERD)、較差的環境 (如空氣汙染)、肺功能較差的患者 (lower FVC or DL_{CO})、或有其他共病(如肺高壓、冠狀動脈疾病等)，都有較高急性惡化發生風險。

總之，AE-IPF 患者預後相當不好，而患者在 AE-IPF 之後進一步發生併發症的風險也非常高，導致預後差且死亡率高。基於及早介入 AE-IPF 的預防與 AE-IPF 發生時的適當處理可帶來臨床預後的好處，臨床醫師應該審慎預防與處置AE-IPF(詳細預防與治療建議請見治療章節)⁴。



存活統計

IPF 引起的死亡案例，會隨著年齡增長而增加。近期研究發現美國境內 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%)。其他導致 IPF 患者致病和死亡的原因還包括冠狀動脈疾病、肺栓塞及肺癌。近期一項針對美國死亡證明書資料進行的分析發現，IPF 造成的死亡率從 1999 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 1,000,000 名男性 61.2 例，以及每 1,000,000 名女性 54.5 例。在日本，IPF 的死亡率據估計為每 1,000,000 名男性 33 例，以及每 1,000,000 名女性 24 例。可歸納出 IPF 的死亡負荷 (mortality burden) 比起部分癌症還要高。此外，證據顯示過去 20 年來 IPF 造成的死亡率有上升趨勢。因此我們須及早面對與因應這個疾病來有效的改善病程與死亡率^{1,16}。





分期和預後

IPF 患者在確診當下的疾病程度和功能障礙嚴重度因人而異。一般認為這是因為不同個體對症狀的主觀感受有差異，以及醫護人員在認知上有所不同。近期研究已鑑定出一些IPF的存活預測因子，不過這些預測因子的準確度仍受限於部分研究的回溯性質以及試驗設計上的差異。

過去曾有人提議採用「輕度」、「中度」、「重度」、「早期」和「晚期」等詞彙來進行疾病分期；分期時通常以休息時的肺功能檢測值及/或影像學異常的範圍為依據。然而，這種分期方式對於臨床決策是否有意義目前並不清楚。指引建議認為鑑定出2年內死亡風險較高之患者並審慎考慮是否進行肺臟移植是相當重要的。有限的資料顯示，在臨床實務上常觀察到的特定疾病特徵會伴隨較高的死亡率 (參見下文及下表)。由於 IPF 的自然病程具變異性，目前並不清楚是否有可用以鑑定出「晚期」或「末期」IPF病患次族群的一項或多項特徵。

與 IPF 患者死亡風險增加有關的疾病特徵

基準期因子 *

呼吸困難程度[†]

DL_{CO} < 預測值的 40%

6MWT 期間血氧飽和度降至 ≤ 88%

HRCT 顯示有蜂窩現象[†]

肺動脈高壓

縱向變化因子 (longitudinal factors)

呼吸困難程度增加[†]

用力呼氣肺活量(Forced Vital Capacity, FVC) 絕對值下降 ≥ 10%

DL_{CO} 絕對值下降 ≥ 15%

HRCT 顯示纖維化狀況惡化[†]

6MWT = 六分鐘行走測試；DL_{CO} = 一氧化碳肺瀰散量；HRCT = 高解析度電腦斷層掃描

*基準期FVC的預測價值不明。

[†] 目前沒有統一的量化方法。



人口統計學資料

部分研究 (但並非全部) 曾指出年齡較大的患者及男性患者預後較差。某些研究顯示吸菸會使後續死亡風險上升，但也有研究顯示為下降。地理、族裔、文化和人種等因素是否影響預後目前仍不明。

呼吸困難

數項研究顯示基準期呼吸困難與病人生活品質和存活時間有相關性。過去曾使用多種不同的呼吸困難量表，包括英國醫學研究委員會量表 (medical research council scale)、基準期呼吸困難量表 (physiological dyspnea score)。目前仍不清楚何種呼吸困難量表最能預測 IPF 患者的預後。呼吸困難隨時間的變化情形亦曾被證實可預測存活時間。

肺功能

在不同研究中，基準期肺功能檢測值與 IPF 患者的存活時間之間有著高低不一的相關性，部分原因可能來自於肺氣腫、肺血管疾病和肥胖等共病症，或是在檢測技術上的差異所致。基準期用力呼氣肺活量 (FVC) 的預測價值不明。基準期一氧化碳肺瀰散量 (DL_{CO} ，單次呼氣、依血紅素值校正) 對於存活時間有較可靠的預測能力，而且低於某個閾值 (約為預測值的40%) 時，會有較高的死亡風險。有限資料顯示，基準期肺總量 (total lung capacity, TLC) 和肺泡—動脈氧分壓差值 (alveolar-arterial oxygen difference in partial pressures, $P(A-a)_{O_2}$) 可預測存活情形，但並無明確的閾值可供使用。有研究指出基準期心肺運動測試 (最大攝氧量) 結果可預測存活情形。

生理學狀況的縱向變化 (longitudinal change) 顯然是 IPF 死亡率的一項重要預測因子。研究顯示 6 或 12 個月內 FVC 的下降，與存活時間縮短之間存在著可靠的相關性。近期資料顯示在 IPF 中，FVC 下降 5-10% 可用來預測死亡情形。研究亦指出 DL_{CO} 下降與較差的存活時間具有相關性，然此結果之一致性較低。研究顯示 $P(A-a)_{O_2}$ 在 12 個月後變化超過 15 mmHg，可用以預測存活情形。TLC 和 $P(A-a)_{O_2}$ 的 6 個月變化也可以預測存活情形¹⁷。

Decline in % FVC in the preceding 24 weeks	Mortality in the subsequent 48 weeks
0 - 4.9 %	5%
5.0% - 9.9 %	12%
>10%	24%



HRCT 的特徵

纖維化和蜂窩現象等 HRCT 的特徵與 FVC 和 DL_{CO} 測量值之間有強烈的相關性。多個研究團隊皆已證實 HRCT 上纖維化和蜂窩現象的程度，可用以預測 IPF 患者的存活情形。

複合式評分系統

目前已發展出運用各項生理學和影像學變項的複合式評分系統，以試圖更準確地評估預後。例如已有人發展出複合生理學指數 (Composite physiologic index, CPI)，藉由用力呼氣一秒量 (FEV₁)、FVC 和 DL_{CO} 等數值預測 HRCT 所顯示的疾病程度。相較於 FEV₁、FVC、DL_{CO}、TLC、PaO₂ 等個別肺功能指標、臨床-影像學-生理學評分系統 (clinical-radiographic-physiological scoring system, CRP) 或新版 CRP 評分系統，CPI 指數都是較強的死亡預測因子。不過，此複合式分析法目前尚未於任何前瞻性臨床試驗中進行測試，且其臨床效用不明。

六分鐘行走測試

雖然六分鐘行走測試 (6-minute-walk test, 6MWT) 廣泛用於臨床實務上，但由於在 IPF 病人族群中缺乏標準化的流程，因而使其評估預後的價值受到限制。有些研究顯示 6MWT 中的血氧飽和度下降 (即血氧飽和度降到 88% 以下) 是死亡風險上升的一項指標。此外，行走距離較短和行走測試後心跳速率恢復較慢的現象，皆會伴隨較高的後續死亡風險。然而，目前並不清楚在 6MWT 中所測量的血氧飽和度、行走距離和其他變項在此族群中是否具有重現性。近期一項日本的臨床試驗利用跑步機對 IPF 患者進行穩定態六分鐘運動測試，但此測試之效度未經確立，故其臨床效用仍不明。

組織病理學

當針對同一名病患採集多份切片檢體時，可能會發現多種不同的組織病理學型態。大約有 12-26% 的患者在進行多份肺葉切片後同時觀察到 UIP 和 NSIP 的型態，突顯出從多個肺葉採集切片檢體的重要性。不一致型 UIP 患者 (同一名患者兼具 UIP 和 NSIP 的型態) 的預後似乎與一致型 UIP 患者 (所有接受切片的肺葉皆為 UIP) 相近。部分研究顯示，纖維母細胞病灶 (Fibroblast foci) 數量較多時，會伴隨較高的死亡風險。亦有研究顯示當存在更大量的纖維母細胞病灶時，會在追蹤 6 個月和 12 個月內出現 FVC 和 DL_{CO} 降低的現象。詳盡組織病理學評估系統在 IPF 患者平日臨床處置中的效用，目前仍未曾接受評估。



HRCT型態表現與定義

尋常性間質性肺炎 UIP (Usual interstitial pneumonia) 型態：HRCT 的表現

HRCT 是IPF 診斷流程中不可或缺的一環。評估ILD 時最理想的HRCT 技術細節如下：

應進行無顯影劑 (non-contrast) 之斷層掃描，且至少應包含 *：

3D造影設定選項：

- 亞毫米準直
- 最短的旋轉時間
- 最大的螺距
- 符合病人體型大小的電位與電流
 - >適合典型體型的設定為為120 kVp，9240 mAs
 - >對於較瘦的病人，建議用較低的電位(如100kVp)及依體型調整的電流值
- 使用已知的技術來避免多餘的輻射量暴露值 (如電流調整)

細切CT影像(91.5毫米)的重建

- 鄰近或重疊影像
- 使用高空間頻率演算法
- 使用疊代式影像重建法，若已在使用的CT儀器上驗證過 (若未驗證，則使用濾波反投影法)

影像擷取的次數：

- 仰臥姿勢吸氣時 (3D立體)
- 仰臥姿勢吐氣時 (3D立體或連續性造影皆可)
- 俯臥姿勢吐氣時 (3D立體或連續性造影皆可)，或選擇性情況 (見內文)
- 深吸氣飽滿的影像

推薦在吸氣相位3D造影使用的放射劑量：

- 1-3 mSv (亦即"降低"劑量)

* 這些標準為委員專家的共識意見

UIP型態的HRCT特徵

UIP (Usual interstitial pneumonia) 中常見的 HRCT 特徵包括蜂窩狀 (honeycombing) 組織異常、牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis)、與牽拉性細支氣管擴張 (traction bronchiolectasis)、上述特徵可合併發現毛玻璃狀斑影 (ground-glass opacity, GGO) 和細密網狀型態 (reticular pattern)。蜂窩狀組織異常是指成簇的囊泡，其直徑大小通常相似一致 (3 -10 毫米，但偶爾更大)，並有厚而型態明顯的外壁，經常伴隨著網狀結構的牽拉性支氣管與細支氣管擴張。蜂窩狀組織異常的型態通常呈現為層層疊加的肋膜下囊腫 (subpleural cyst)，但也可能以單層囊腫呈現；而其與中膈旁肺氣腫 (paraseptal emphysema) 與牽拉性細支氣管之間的差異，並不容易鑑別。針對蜂窩性組織變異的型態，觀察者間意見 (interobserver agreement)



並不一致，最常見的意見差異發生在貌似蜂窩狀型態的肋膜下組織病變(例如，牽拉性細支氣管擴張、中膈旁肺氣腫、和肋膜下囊腫)。牽拉性支氣管/細支氣管擴張是肺纖維化的一個關鍵特徵，其範圍從細微的不規則變異、未變細的支氣管/細支氣管壁影像，到明顯的氣管變形與曲張。在UIP型態中，這類變異最常見於外圍/胸膜下，並合併有蜂窩狀囊腫，最適當的敘述為外圍牽拉性細支氣管擴張。毛玻璃狀斑影(GGO)的定義為肺影像的渾濁、不透明度增加，但仍保有支氣管和血管界線。而重要必須區別分類的是：“獨立毛玻璃狀斑影(isolated GGO)”對比在細密網狀型態下的毛玻璃狀斑影。“獨立毛玻璃狀斑影”並不是UIP的典型特徵，若其存在於IPF患者中，可能代表急性加重惡化的發作。相對的，在細密網狀型態下的毛玻璃狀斑影代表纖維化，並且可在IPF患者中發現。另外，觀察牽拉性支氣管/細支氣管擴張是否存在，也可幫助鑑別“獨立毛玻璃狀斑影” HRCT 分型。

我們依據上述的 HRCT 特徵，建議四種 UIP 判定類別(表8)。包括“UIP型”(圖1)，“可能為 UIP 型”(圖2)，“尚無法確認為 UIP 型”(圖 3)和“其他診斷”(圖4-15)

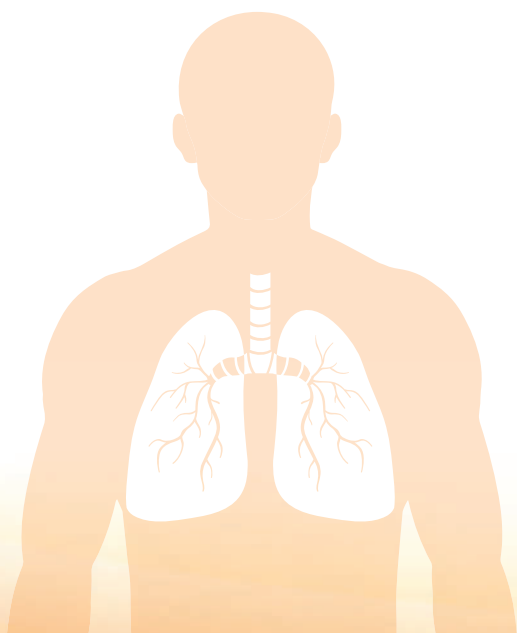


表 8：UIP 型態的 HRCT 判定標準

UIP 型態 (UIP)	可能為UIP型態 (Probable UIP)	尚無法確認為 UIP 型態 (Indeterminate for UIP)	其他診斷 (Alternative Diagnosis)
<ul style="list-style-type: none"> 變異主要見於肋膜下及肺基底，分佈區域經常為不均勻分佈* 蜂窩狀組織變異合併或獨立於外圍牽拉性支氣管/細支氣管擴張† 	<ul style="list-style-type: none"> 變異主要見於肋膜下及肺基底，分佈區域經常為不均勻分佈 網狀組織變異合併或獨立於外圍牽拉性支氣管/細支氣管擴張 可能有輕微 GGO 	<ul style="list-style-type: none"> 變異主要見於肋膜下及肺基底 輕微的網狀變異；可能有 GGO 或變形 ("早期UIP 型態") CT 型態或/與肺纖維化分佈區域無法指向特定的病源 ("真正的尚無法確認") 	<p>指向其他診斷的型態，包含以下：</p> <ul style="list-style-type: none"> - CT 特徵： <ul style="list-style-type: none"> >囊腫 >明顯的馬賽克狀放射線衰減 >明顯量多的 GGO >廣泛的微小結節 >小葉中心型結節 >結節 >組織實質化 - 主要分佈區域 <ul style="list-style-type: none"> >支氣管外圍 >淋巴外圍 >上肺或中肺野 - 其他特徵 <ul style="list-style-type: none"> >肋膜斑影(考慮為石綿肺) >食道擴張(考慮為 CTD) >遠端鎖骨融蝕(erosion) (考慮為 RA) >廣泛的淋巴結腫大 (考慮其他病因) >肋膜積液、增厚 (考慮 CTD 或藥物導致)

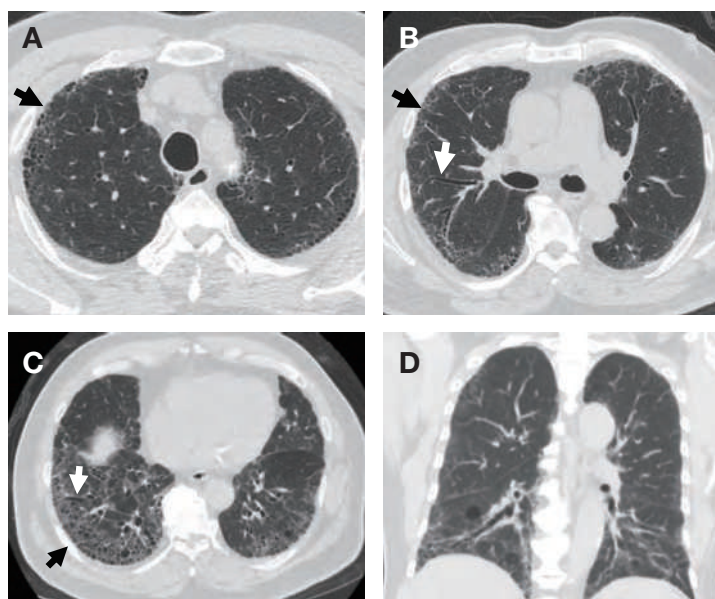
縮寫定義: CT = 電腦斷層掃描；CTD = 結締組織疾病；GGO = 毛玻璃狀斑；RA=類風濕性關節炎；UIP = 尋常性間質性肺炎。

*分佈區域的變異：有時為廣泛，也可能兩側不對稱。

†合併的CT特徵：輕微GGO，網狀變異，肺部鈣化結構。

UIP 型態 (UIP pattern)

UIP 型態是 IPF 的典型放射影像，蜂窩狀組織變化是 UIP 的一個顯著特徵，也就是要明確判定 UIP，必須看到 HRCT 影像呈現蜂窩狀變化。蜂窩狀變化可以獨立於外圍牽拉性支氣管或細支氣管擴張，但兩者可能合併發生。典型的 UIP 型態主要分佈於肋膜下肺基底，在上肺葉通常也可以看到一些 UIP 型態；在某些情況下，顛尾分佈 (craniocaudal) 的 UIP 型態分佈可能較為一致。有高達 25% 病例的肺臟變異，可能呈現兩側不對稱。有不少研究顯示，HRCT 判定 UIP 型態的病人，90%-100% 在組織病理學呈現 UIP 型態；然而，有極少數有 UIP 型態組織病理型態的患者，並沒有符合 HRCT 的 UIP 型態標準。在罕見的情況下，纖維化區域內可能存在小的鈣化結節，而相較於其他纖維化肺病，此型態在 UIP 型態患者更加常見 (29%)。UIP 型態患者可能出現在肺部頂端具有胸膜實質纖維母細胞瘤 (pleuroparenchymal fibroelastosis, PPF) 特徵，經 MDD 討論後，若是認為 UIP 型態，應視為為 UIP/IPF，並且治療。此外，UIP 型態也可能在急性惡化發作時呈現 (AE IPF 的電腦斷層上可見 UIP 加上 GGO 型態)，或並存於肺氣腫患者身上。

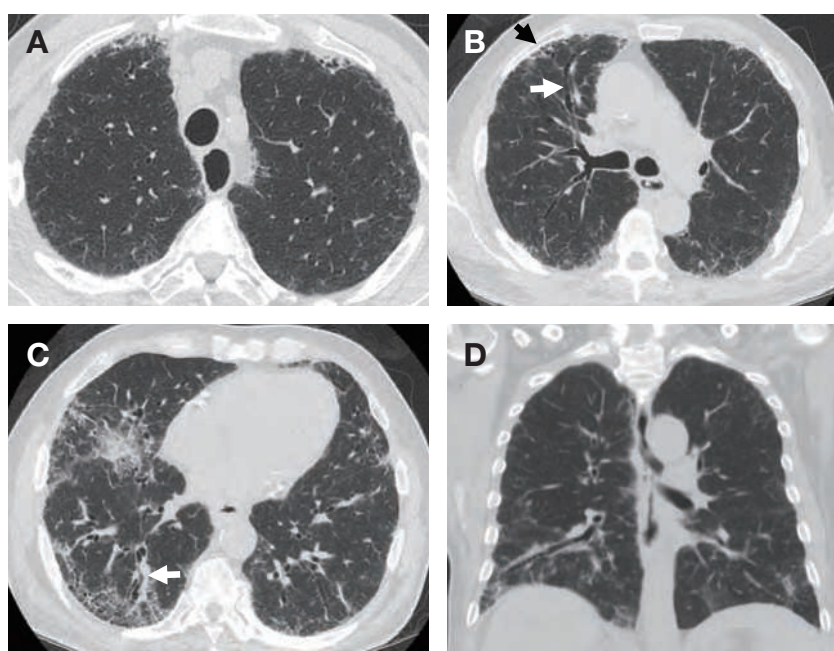


Typical UIP

圖1. 呈現 UIP 型態的高解析度電腦斷層 (HRCT) 影像：(A-C) 橫斷面影像及 (D) 重組冠狀面影像呈現蜂窩狀變化，此病灶主要分布於肋膜基底部 (C)，呈現顛尾分布 (D)。於圖 C 可見典型大小不等蜂窩狀變化，由成簇囊狀的小氣室組成，以單層 (圖 A.B. 黑箭頭處) 或多層堆疊 (圖 C 黑箭頭處) 而成。另外，此病例可見到明顯牽引性支氣管擴張 (圖 B.C. 白箭頭處)。

可能為 UIP 型態 (Probable UIP pattern)

自 2011 年以來，有多篇研究報告顯示，在某些特定根據 2011 年指引判定 HCRT 呈現“可能為 UIP 型”病人中，儘管沒有發現放射影像的蜂窩狀異常，但極度可能在組織病理學被判定為 UIP。在適當的臨床診斷環境下，HRCT 判定“可能為 UIP 型”的患者，即其外圍呈現牽引性支氣管擴張或細支氣管擴張，此類病患的切片有可能呈現組織病理學的 UIP 型態。也因此，當肺基底胸膜下主要呈現網狀型態異常且合併外圍牽拉性支氣管擴張或細支氣管擴張時，這些病患應重新定義為“可能為 UIP 型態”。

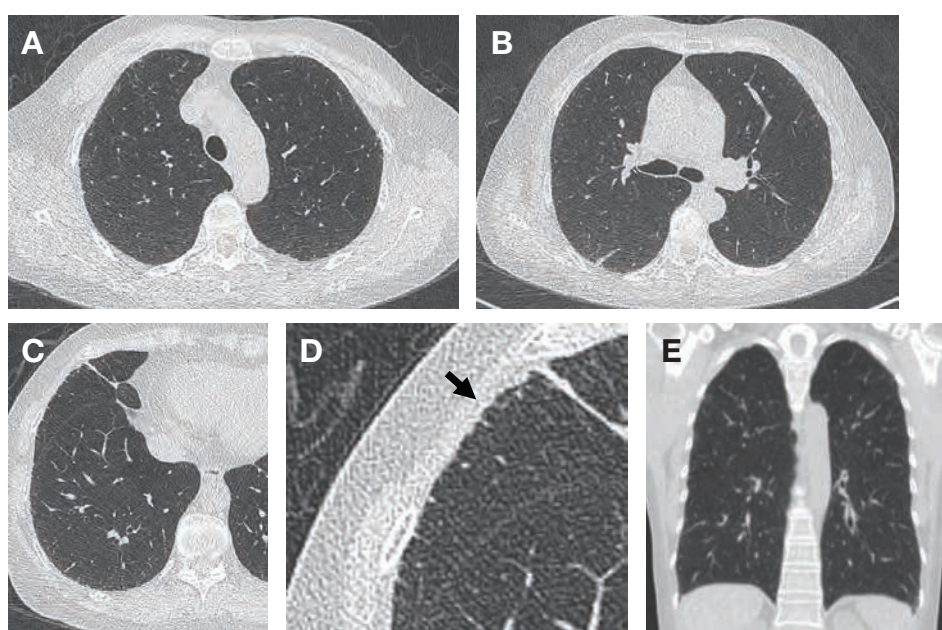


Probable UIP

圖2. 呈現probable UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT)影像：(A-C) 橫斷面影像及(D)重組冠狀面影像，病灶主要分布於肋膜基底部 (C)，呈現顛尾分布(D)。於圖A無明顯網狀型態，然而在圖B黑箭頭處，可見網狀變化，並未形成蜂窩狀變化。因為肺纖維化，影像上顯示介面標誌 (interface sign)，圖B白箭頭處可見牽引性支氣管擴張和圖C白箭頭處可見牽引性細支氣管擴張。

尚無法確認為 UIP 型態 (Indeterminate UIP pattern)

目前已知有一些非典型的 HRCT 特徵經常 (約30%) 伴隨組織病理學上的 UIP/IPF 型態。因此，當 HRCT 呈現肺纖維化，但未達到 UIP 型或可能為 UIP 型的標準，而又未明確指向有其他診斷時，應給予“尚無法確認為 UIP 型”判定類別。該類別的病人中，有些呈現非常少量的肋膜下毛玻璃狀或網狀組織異常，且尚無明顯的 CT 纖維化特徵，這時應懷疑有疑似早期 UIP 或可能為 UIP 型。在這些病人，應該以俯臥姿勢吸氣相(prone inspiratory phase)，進行 HCRT 確認肋膜下的混濁影並非重力底部肺擴張不全 (dependent atelectasis)。

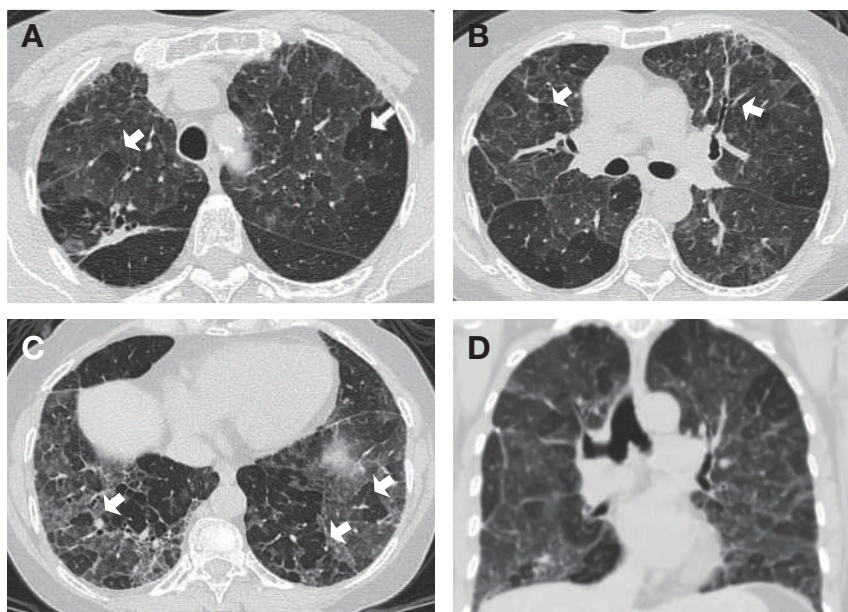


Indeterminate UIP

圖3. 呈現indeterminate UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT)影像：(A-C) 橫斷面影像、(D)圖C局部放大圖及(E)重組的冠狀面影像呈現網狀組織變化。患者病灶主要分布於肋膜周邊呈現網狀現象 (D)。除網狀變化外，並無其他相關發現，如蜂窩狀變化，毛玻璃樣或肺實質化現象。

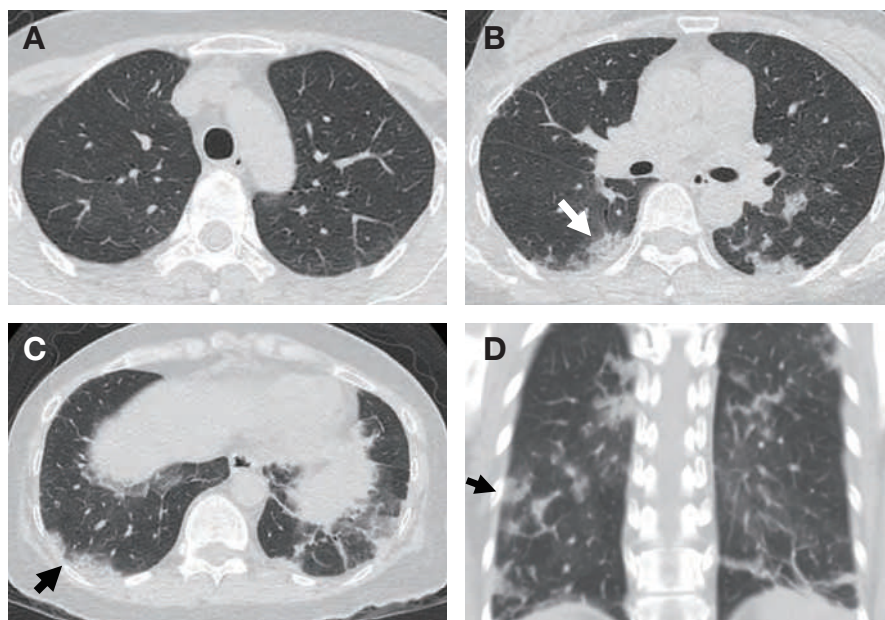
其他診斷 (Alternative diagnosis)

在某些肺部纖維化疾病的案例，臨床上疑似 IPF，但 HRCT 呈現其他診斷型態。這些型態有：過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis, HP) 的肺上葉中的細支氣管中心纖維化、或廣泛的馬賽克狀放射衰減 (mosaic attenuation)、類肉瘤症 (sarcoidosis) 的肺門後側纖維性回縮、或是纖維化非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP) 的廣泛毛玻璃狀斑影。某些情況下，HRCT 可能呈現 UIP 型，可能為 UIP 型或尚無法確認為 UIP 型特徵，但附帶的檢測發現其他診斷類別。在這種情況下，應當給予 IPF 以外的其他診斷類別。



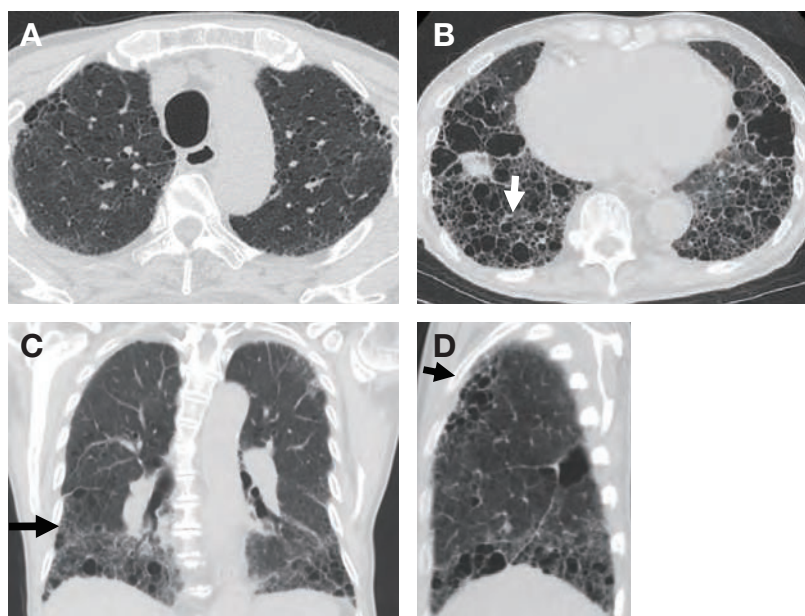
過敏性肺炎 Chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP)

圖4. 呈現non-UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT)影像：(A-C) 橫斷面影像及(D)重組的額狀面影像呈現變化，病灶主要分布於上肺葉處 (D)。於圖A可見明顯網狀型態，然而在圖B可見牽引性支氣管擴張。於圖C可見低密度馬賽克形態變化(mosaic pattern)，代表lobular air trapping。並且可以見小肺節間和小肺節內的增厚。此病例的診斷可能為chronic hypersensitivity pneumonitis。

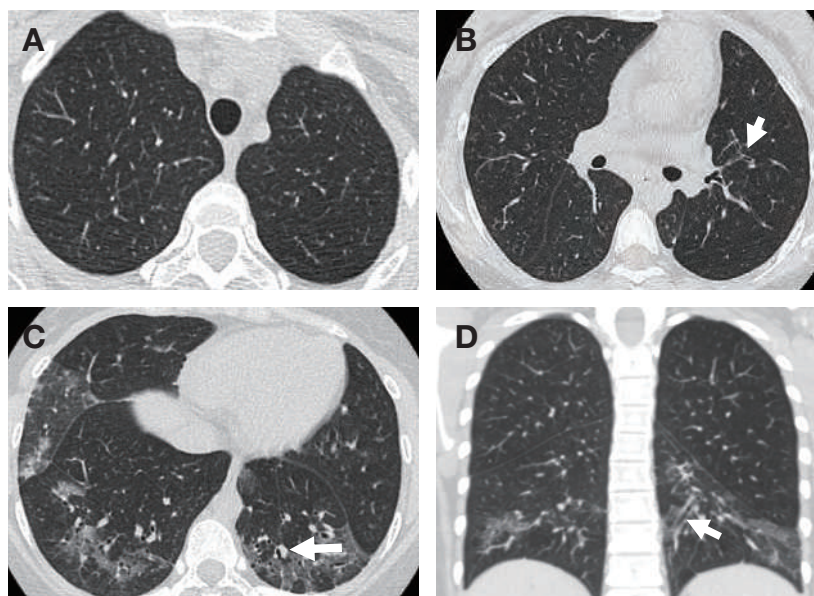


隱源性實質性肺炎 Cryptogenic organizing pneumonia (COP)

圖5. 呈現non-UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT)影像：(A-C) 橫斷面影像及(D)重組冠狀面影像呈現雙側肋膜下班狀實質變化(subpleural patchy consolidation) (B,C)，但並未出現另一個常見沿著支氣管分布(peribronchial distribution)現象。患者接受切片檢查後，證實為組織化肺炎(organizing pneumonia)。

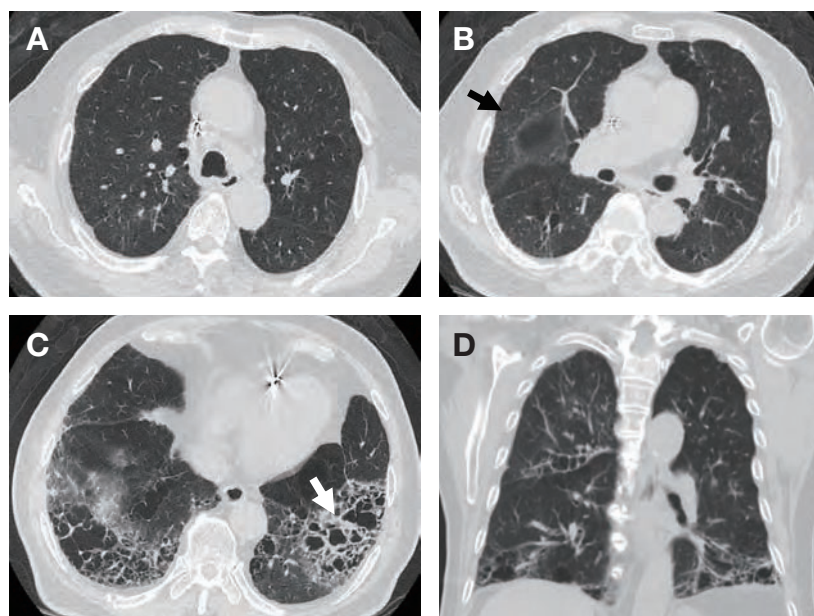


結締組織疾病有關之間質性肺病 Connective tissue disease associated interstitial lung disease (CTD-ILD)
 圖6. 呈現UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT)影像：(A,B)橫斷面影像、(C)重組冠狀面影像及(D)重組矢狀面影像呈現蜂窩狀組織變化，病灶主要分布於肋膜基底部 (B-D)，呈現顛尾分布(C)。此病例特殊處是患者的蜂窩狀變化(B)相對嚴重，為“exuberant honeycombing” sign。於圖C可見一條水平線，將病兆處和正常處分開，為“straight-edge” sign。而圖D上肺野接近胸骨處，可見簇囊狀的小氣室，為“anterior upper lobe” sign。這是個典型的結締組織疾病-肺部纖維化疾病 (CTD-ILD)。



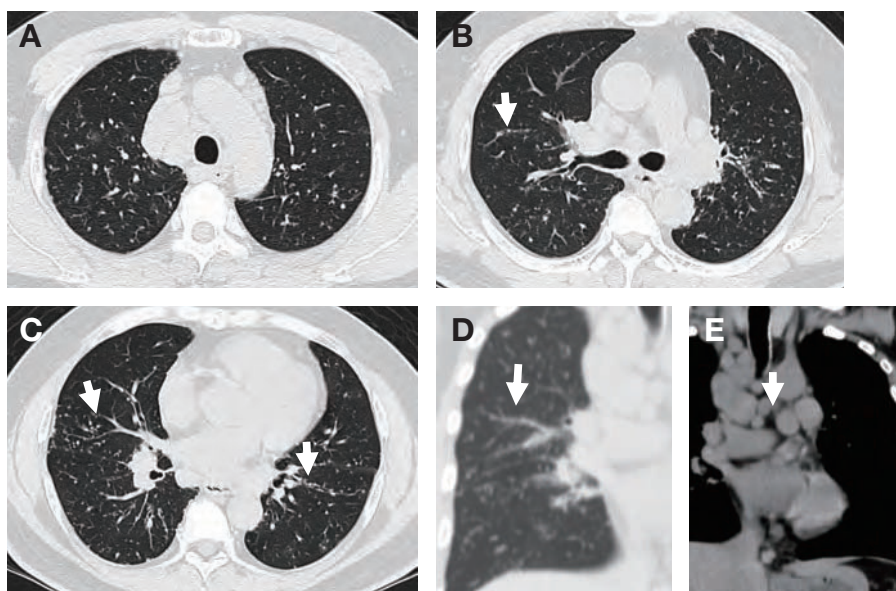
非特異性間質性肺炎 Non-specific interstitial pneumonia (NSIP)

圖7. 呈現NSIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT)影像：(A-C) 橫斷面影像及(D)重組冠狀面影像呈現變化。病灶主要分布於下肺葉，呈現毛玻璃狀現象，肺部可見牽引性支氣管擴張現象 (圖B.C.D.白箭頭處)，圖C.D.顯示為毛玻璃現象加上牽引性支氣管擴張，並未見蜂窩狀變化，這是典型的NSIP (cellular type)型態。



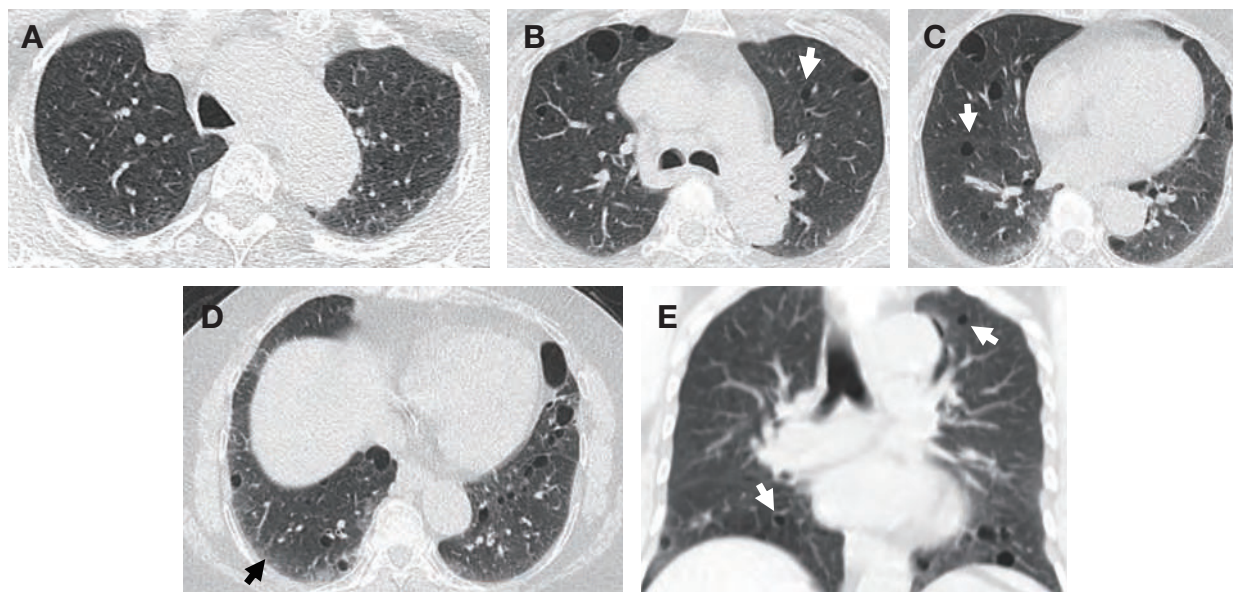
支氣管擴張 Bronchiectasis

圖8. 呈現non-UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT)影像：(A-C) 橫斷面影像、(D)重組冠狀面影像。病灶主要分布於下肺葉(C)，病灶沿著支氣管分布，並且局限於此。病兆呈現簇囊狀小氣室，但僅限於支氣管分布範圍(C)。其他非支氣管分布範圍並未有網狀結構或是蜂窩狀結構(B)，是為支氣管擴張和細支氣管擴張現象。



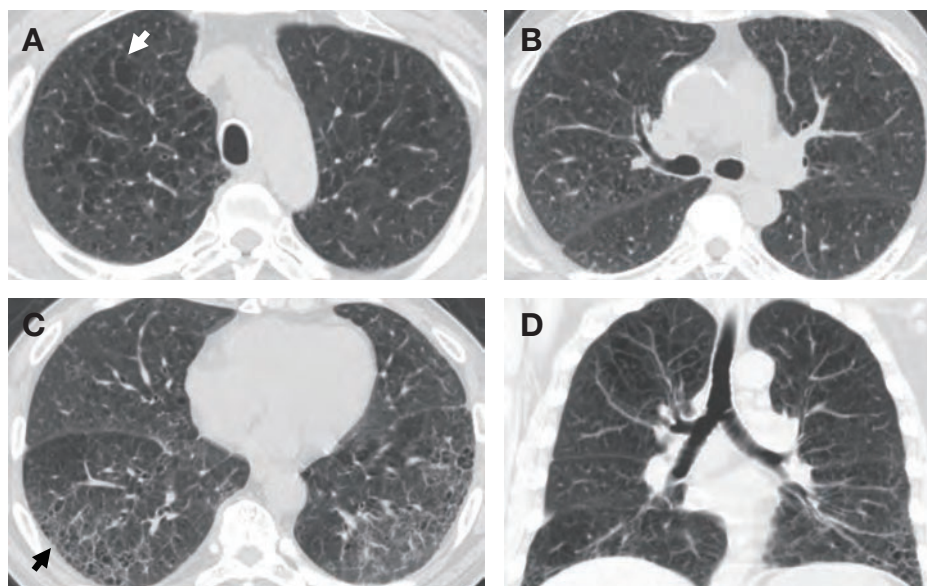
類肉瘤症 Sarcoidosis

圖9. 呈現non-UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT)影像：(A-C) 橫斷面影像、(D,E)重組冠狀面影像。節結性病灶分布於肺小節間隔和支氣管周邊淋巴管 (B-D)，即典型淋巴管旁分布(perilymphatic distribution)，肺部並無明顯纖維化現象。而病例中，胸腔縱膈有不等大肺淋巴結 (E)。根據胸腔縱膈淋巴結合併沿著肺部淋巴小結節，診斷為肺類肉瘤 (stage II)。



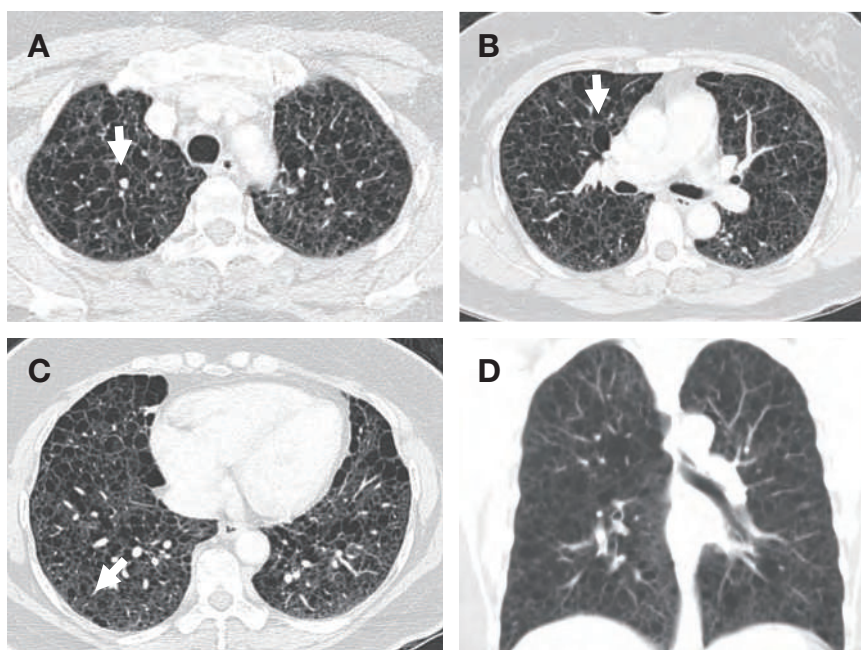
淋巴樣間質性肺炎 Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)

圖10. 呈現non-UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT) 影像：(A-D) 橫斷面影像、(E)重組冠狀面影像。病灶呈現散在性薄壁囊狀(cyst-like)變化(圖B-E)，位置偏向在中下肺葉。且下肺葉周邊有毛玻璃狀病灶(圖D)。毛玻璃病灶和非廣泛性囊狀變化，合併患者有Sjögren syndrome，診斷為LIP。鑑別診斷仍有 lymphangioleiomyomatosis (LAM) (profuse cysts and age)和pulmonary langerhans cell histiocytosis (PLCH) (thick-walled cyst)。



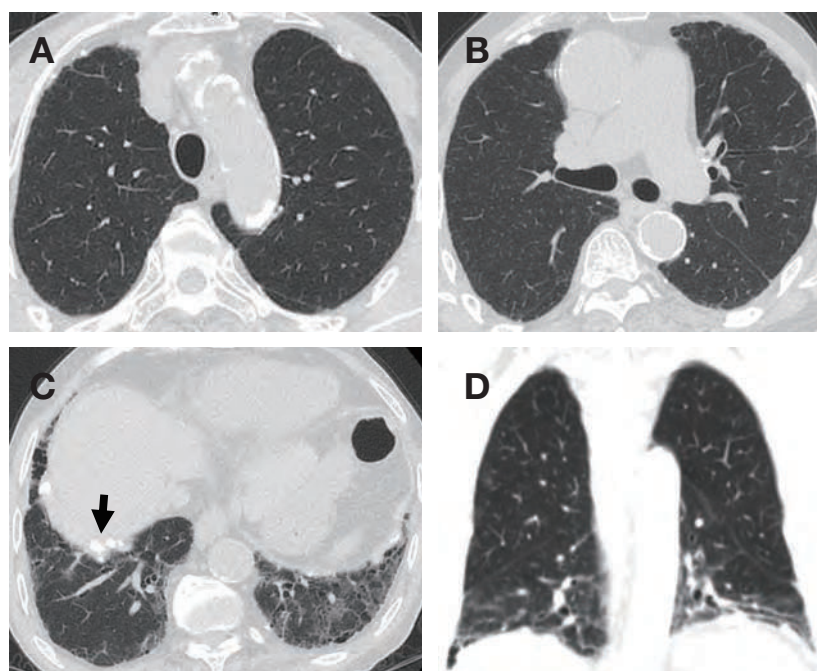
肺纖維化合併肺氣腫症 Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)

圖11. CPFE在HRCT中會同時呈現UIP pattern在下肺葉且上肺葉呈現肺氣腫的變化：(A-C) 橫斷面影像、(D)重組冠狀面影像。於上肺葉病灶呈現肺氣腫 (centrilobular emphysema) (A)。另外，蜂窩狀現象位於肋膜基底部 (C)，呈現顛尾分布(D)，並於圖C可見典型不等大小的蜂窩狀病灶和牽引性細支氣管擴張。



淋巴管平滑肌增生症 Lymphangioleiomyomatosis (LAM)

圖12. 呈現LAM型態的高解析度電腦斷層 (HRCT)影像：(A-C) 橫斷面影像、(D)重組冠狀面影像。薄壁囊狀病灶(cystic lesions)分布於全肺葉(D)，並沒有侷限於上或下肺葉。相較於pulmonary langerhans cell

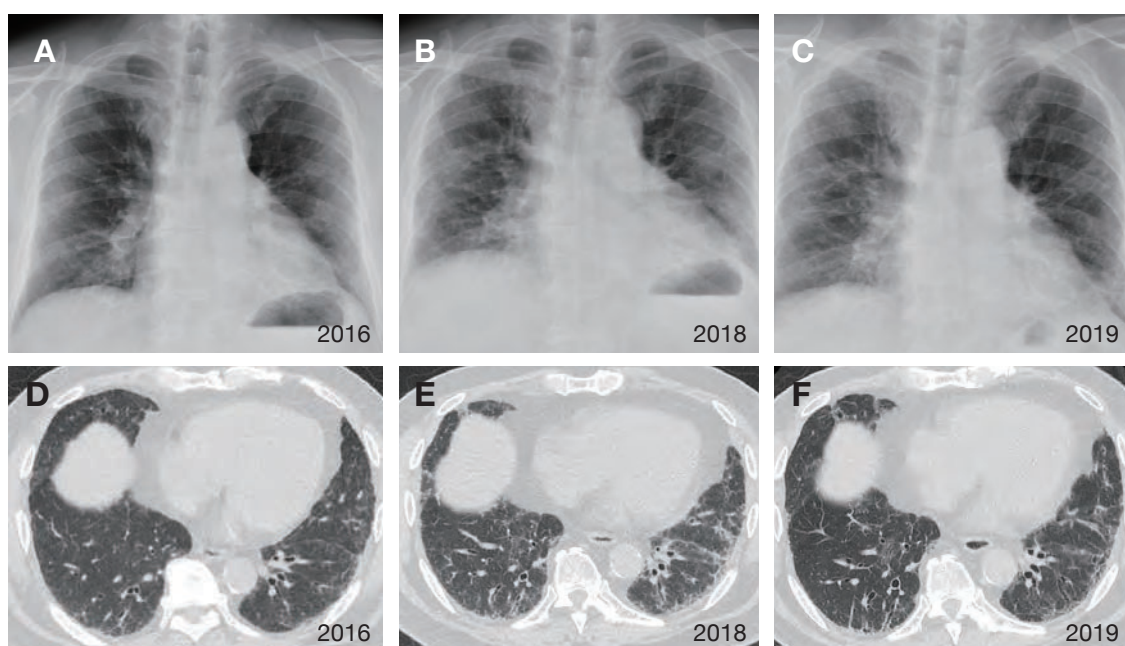


石棉症 Asbestosis

圖13. 呈現asbestosis型態的高解析度電腦斷層 (HRCT)影像：(A-C) 橫斷面影像、(D)重組冠狀面影像。肺部病灶侷限於下肺葉(D)，上肺葉明顯未見病灶。下肺葉的病灶呈現網狀結構，並未見到蜂窩結構。除了肺底的網狀結構外，更可見肋膜鈣化結構 (C)。根據鈣化肋膜和肺底網狀結構，患者可能是為asbestosis。

急性加重惡化發作時的 CT 表現

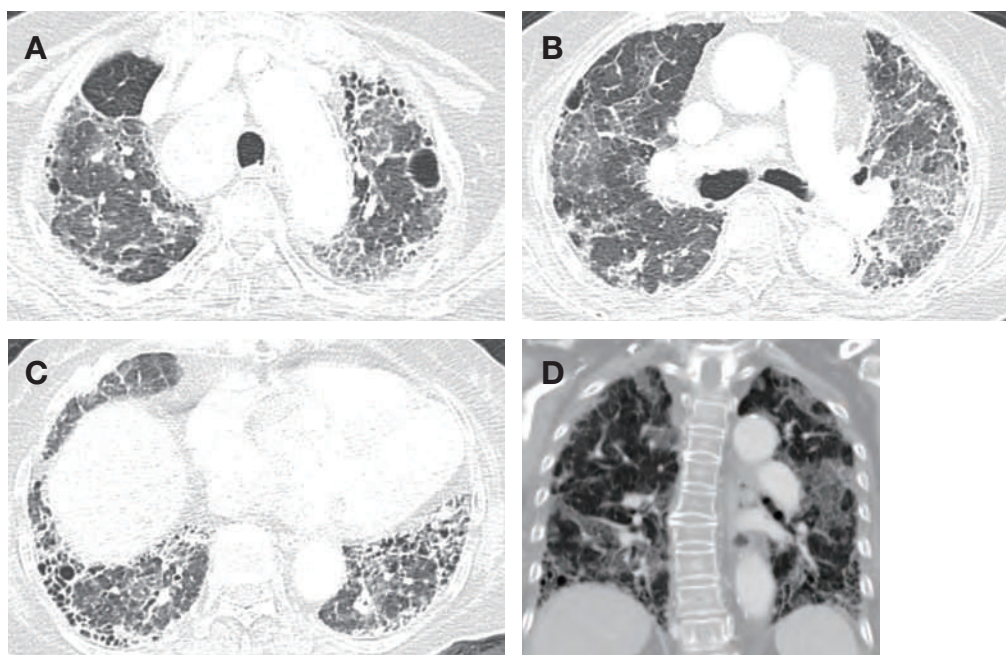
當患者急性加重惡化發作時，會有雙側毛玻璃狀斑影，無論是否有實質化區域 (consolidation) 存在於肺臟纖維化背景影像中(圖14-15)。若發作前沒有HRCT的資料時，當有雙側毛玻璃狀斑影，及/或可確認的 HRCT UIP 型特徵，即高度指向是疾病急性加重惡化，並可在適當的臨床鑑別條件下，確診患者是否有潛伏的 IPF。



AE IPF with probable UIP pattern

圖 14 (A.B.C.) 胸部 X-ray 影像變化。

圖 14 (D.E.F.) 呈現probable UIP型態的高解析度電腦斷層 (HRCT)影像。(D-F) 為不同時間的電腦斷層檢查橫斷面影像，橫斷面呈現網狀形式，於圖E和圖F呈現牽引性支氣管擴張。圖E可以看到除網狀形式和肺容積減少外，更呈現毛玻璃狀變化。經抗纖維化藥物治療後，圖F毛玻璃狀和纖維化病灶改善。



AE IPF with typical UIP pattern

圖15. 呈現AE IPF型態的高解析度電腦斷層 (HRCT)影像。(A-C) 橫斷面影像及(D)重組冠狀面影像呈現蜂窩狀變化，主要分布於肋膜基底部(C)，並呈現顛尾分布(D)。除蜂窩狀變化，更可見廣泛性毛玻璃狀變化，是為AE IPF，急性惡化原因不明。

總結

1. HRCT 的 UIP 特徵在此次指引使用四種 UIP 判定類別。這四個判定類別包括“UIP 型”、“可能為 UIP 型”、“尚無法確認為 UIP 型”和“其他診斷”。
2. 當在肋膜下與肺基底為主，HRCT 呈現蜂窩狀 (honeycombing) 影像變化、牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis) 與牽拉性細支氣管擴張 (traction bronchiolectasis)，定義為“UIP 型態”。
3. 當胸膜下、肺基底為主網狀組織異常，合併有外圍牽拉性支氣管 (traction bronchiectasis) 或牽拉性細支氣管擴張 (traction bronchiolectasis)，然無蜂窩狀組織，定義為“可能為 UIP 型”。
4. 纖維化變異主要見於肋膜下及肺基底，缺乏蜂窩狀組織異常與牽拉性支氣管擴張，定義為“尚無法確認為 UIP 型”。
5. 若出現不符合UIP型態，如廣泛的馬賽克狀放射衰減、肋膜外廣泛毛玻璃狀斑影、囊腫、結節、食道擴張等，要懷疑為“其他診斷”。

以上影像型態定義摘錄自2018 ATS/ERS/JRS/ALAT IPF 診斷指引內容

<<特別感謝高雄醫學大學附設中和紀念醫院影像醫學部許瑞昇醫師與臺灣大學醫學院附設醫院胸腔內科王鶴健醫師提供影像案例>>



HRCT型態於組織病理學的特徵

UIP 型態：組織病理學的特徵

UIP 的組織病理學特徵和主要判定標準是基於低放大倍率下觀察到的塊狀緻密纖維化 (patchy dense fibrosis)，此特徵 1) 引起肺結構的重塑，2) 蜂窩狀型態變異 (honeycomb change)，和 3) 與變異程度較輕的肺實質交替出現 (圖16)。這些組織病理學變異通常在肋膜下 (subpleural) 和肺中膈旁 (paraseptal) 的肺實質中最为嚴重。發炎型態通常輕微，並有由淋巴細胞和漿細胞組成的塊狀間質浸潤 (patchy interstitial infiltrate)，此與第 2 型肺細胞和細支氣管上皮增生相關。纖維化區域主要由緻密的膠原蛋白組成，而可能會持續發現散佈於弧狀上皮下層 (convex subepithelium) 中，並有增生的纖維母細胞和肌纖維母細胞組成的細胞聚集 (亦即纖維母細胞病灶, fibroblast foci)。顯微鏡下觀察到的蜂窩狀型態變異是由纖維化的囊泡 (cystic fibrotic airspace) 為主要特徵，其通常沿著細支氣管上皮出現，並且囊泡裡充滿了粘液和發炎性細胞。纖維化和蜂窩狀區域的間質中，常發現有平滑肌細胞化生 (smooth muscle metaplasia)。當所有上述特徵時皆存在，尤其是出現蜂窩狀型態變異時，則可以確診為病理學上的 UIP 型態。然而，即使在沒有蜂窩狀型態變異存在的情況下，如果所有其他典型特徵皆符合，仍然可以判定為病理學上的 UIP 型態。

一些關鍵的組織學特徵可以幫助確認為「其他診斷型態(alternative diagnosis)」，例如過敏性肺炎(特徵為分佈於細支氣管中心富含淋巴細胞的細支氣管炎、廣泛的細支氣管周圍組織化生、細支氣管周圍間質形成不良的非壞死性肉芽腫)，IPF 急性惡化或急性間質性肺炎(特徵為透明膜生成)，隱源性器質性肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia) 合併纖維化(明顯多量的器質性肺炎)，塵肺病(可見石棉體，明顯多量的粉塵斑和/或矽肺結節)，類肉瘤症(特徵為延淋巴分佈、大量形成良好的非壞死性肉芽腫)，吸煙相關的間質纖維化(廣泛的呼吸性細支氣管炎，和特定發現於肋膜下和/或細支氣管周圍、具少量細胞而多為嗜伊紅性膠原蛋白，但無結構性變形)，胸膜實質纖維母細胞瘤(pleuroparenchymal fibroelastosis, PPFE. 特徵為明顯的肋膜下肺泡內纖維化、彈性組織增生、和臟側肋膜纖維化，主要發生在上肺葉)。以上這些組織學特徵的專一性差異很大，有時仍需要其他臨床症狀、實驗數據及影像發現的幫助，並在多專科會議討論(MDD)後方能確定為「其他診斷型態(alternative diagnosis)」。

組織病理學分型

我們建議將切片檢查的組織病理學判定類別分為“UIP型”，“可能為 UIP 型 (probable UIP)”，“尚無法確認為 UIP 型(indeterminate for UIP)”和“其他診斷型態 (alternative diagnosis)” (表9)。



這樣分類的好處是可與 HRCT 分型一致(儘管“其他診斷型態”的專一性不同)，並且允許我們在 MDD 討論這些分類型態時，能參考其他臨床數據。這有助於為患者做出最合適的總體診斷，無論最終診斷是否為 IPF。若病患在切片上被分類為「尚無法確認為 UIP 型」(其不符合 UIP 型或任何纖維化間質性肺炎的組織病理學判定標準，甚至在某些情況下可能傾向於「其他診斷型態」)，但仍可能因為切片取樣誤差 (sampling bias)，使病患在未來有機會被診斷為 UIP。IPF 病患若接受切片時有合併急性發作，其組織病理學常會有 UIP 型態伴隨瀰漫性肺泡損傷，並可能附帶透明膜。

表9：切片組織病理學型態與特徵

UIP 型態 (UIP)	可能為 UIP 型態 (Probable UIP)	尚無法確認為 UIP 型態 (Indeterminate for UIP)	其他診斷 (Alternative Diagnosis)
<ul style="list-style-type: none"> - 緻密纖維化導致的組織結構變形(即破壞性的疤痕或蜂窩狀型態變異) - 纖維化區域主要分佈於肋膜下或/與肺中膈 - 塊狀分布的肺實質組織纖維化 - 纖維母細胞病灶 - 沒有存在其他診斷類別的特徵 	<ul style="list-style-type: none"> - 呈現第一欄中敘述的某些組織病理特徵，但病變程度上仍排除明確的 UIP/IPF 型判定 及 - 沒有存在其他診斷類別的特徵 或 - 只呈現蜂窩狀型態變異 	<ul style="list-style-type: none"> - 有組織纖維化，但不一定導致組織結構變形的，呈現較傾向非 UIP 型態的特徵，或有可能為其他病因間接造成的 UIP 型態* - 呈現第一欄中敘述的某些組織病理特徵，但合併有其他診斷的特徵† 	<ul style="list-style-type: none"> - 在所有的切片中呈現的特徵，皆為 IIP 型態(如，無纖維母細胞病灶或是鬆散的纖維化組織) - 組織病理的結果指向其他疾病(如過敏性肺炎、蘭格罕細胞組織球增生症、類肉瘤症、LAM)

縮寫定義：IIP = 特發性間質性肺炎；IPF = 特發性肺纖維化；LAM = 淋巴血管平滑肌增生；UIP = 尋常性間質性肺炎。

* 肉芽腫、透明膜(某些病患出現此特徵與IPF急性惡化並不一定相關)、主要位於呼吸道的變異、沒有纖維化的間質性發炎、顯著的慢性纖維性胸膜炎、器質性肺炎。對於較無相關經驗的判定者而言，上述特徵可能並非顯而易見，因此需要在組織上特別留意、仔細觀察。

†此類特徵包含與蜂窩狀變異區域不相關的發炎細胞浸潤、明顯多量的淋巴球增生(如次級生發中心 <secondary germinal centers>)、及僅分佈於細支氣管中心的顯著細支氣管外圍化生。

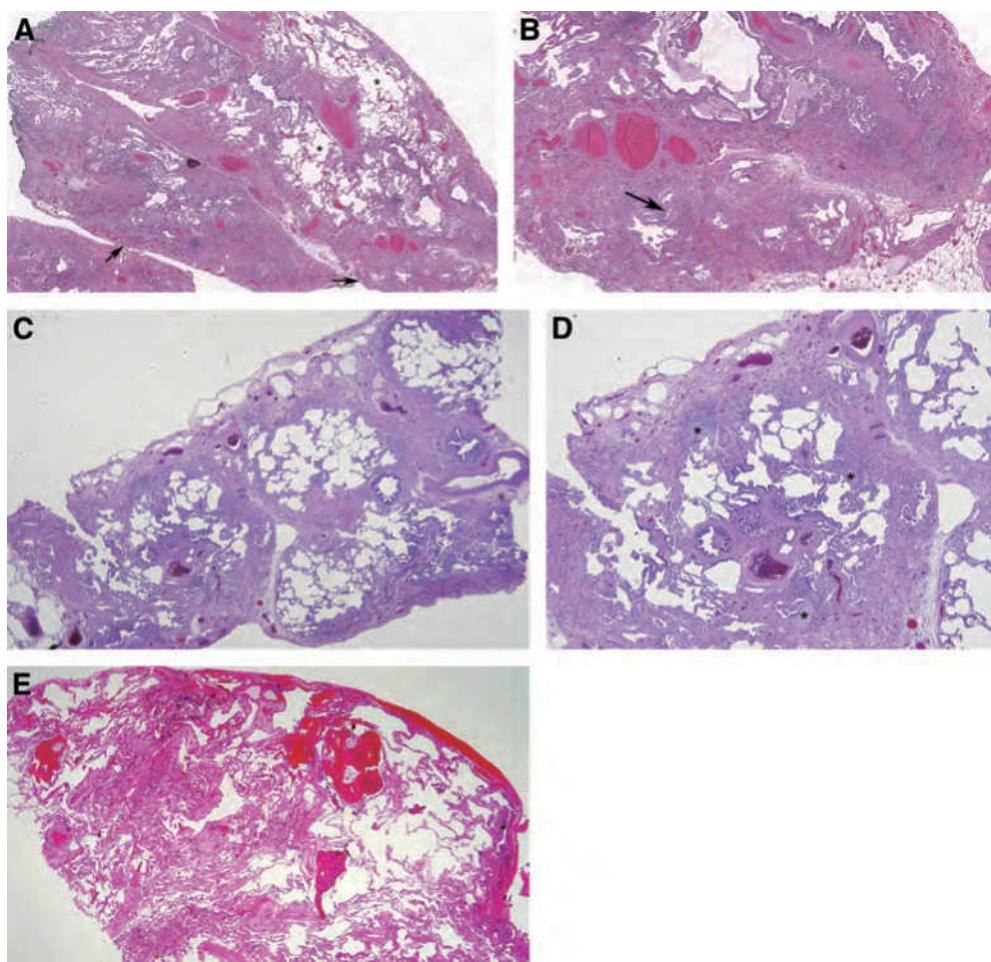


圖16：呈現尋常性間質性肺炎 (UIP) 型態的切片組織病理學結果。(A) 低倍率放大的顯微鏡影像，在相對正常的肺實質組織(*)旁，可見典型的 UIP /特發性肺纖維化 (IPF) 型態，呈現緻密的纖維化，好發於肋膜下肺中膈實質組織中，並帶有微觀的蜂窩狀型態(箭頭處)導致的結構性變形。位於圖上半部為臟層胸膜。(B) 較高放大倍率的顯微鏡影像，呈現肋膜下的疤痕與蜂窩狀型態變異，並有纖維母細胞病灶(箭頭處)。(C) 低放大倍率的顯微鏡影像，呈現可能為 UIP/IPF 型 (probable UIP)，主要為發生於肋膜下與肺中膈旁的塊狀分佈纖維化，程度較輕微而尚未導致結構性變形，也無圖 A 與圖 B 中觀察到的破壞性疤痕或蜂窩狀型態變異。(D) 高放大倍率的顯微鏡影像呈現塊狀分佈的纖維化組織與纖維母細胞病灶(*)，但無圖 A 與圖 B 中觀察到的疤痕或蜂窩狀型態變異。(E) 尚無法確認為 UIP/IPF 型 (indeterminate for UIP)，其中有輕微非專一性的纖維化，並非主要分布於肋膜下/肺中膈區域，也沒有發展完整的塊狀變異，更無典型UIP/IPF型中觀察到的結構性變形或纖維母細胞病灶。另外，骨化化生變異 (osseous metaplasia) 雖然經常可見於 UIP 型態，但僅為非特異性特徵，並不專屬於 UIP。儘管上述發現都並非 UIP/IPF 的診斷標準，若病患有臨床症狀與影像學發現支持，這些病理組織變化仍然無法排除 UIP/IPF 的診斷。

(以上圖片與內容摘錄自2018 ATS/ERS/JRS/ALAT IPF診斷指引內容)

診斷

IPF 的診斷標準

IPF 的診斷需要符合以下條件：

- 1：排除其他已知的ILD病因(例如：家庭和職業環境暴露史、CTD、藥物毒性)，以及符合2或3其一。
- 2：HRCT呈現UIP型(表8)。
- 3：有施行切片檢查的病人，其HRCT(表8)和組織病理學分型(表9)呈現特定的組合(圖17)。圖17和圖18總結了指引委員小組提出的診斷原則。

IPF suspected*		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)**	Non-IPF dx
	Indeterminate	IPF	IPF (Likely)**	Indeterminate***	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx

圖 17. 依據 HRCT 和切片特徵來診斷特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

*「臨床疑似為IPF」：病患可能有臨床症狀而原因不明，或無臨床症狀但胸部X光或電腦斷層掃描發現雙側肺纖維化、聽診時雙下肺葉在吸氣期時出現爆裂音，年紀大於60歲。(某些罕見的狀況下，特別是有家族性肺纖維化風險中年患者(40-60歲)，也可能出現類似上述>60歲的典型患者的臨床症狀)

**當出現下列情況時，應將IPF列為可能診斷：

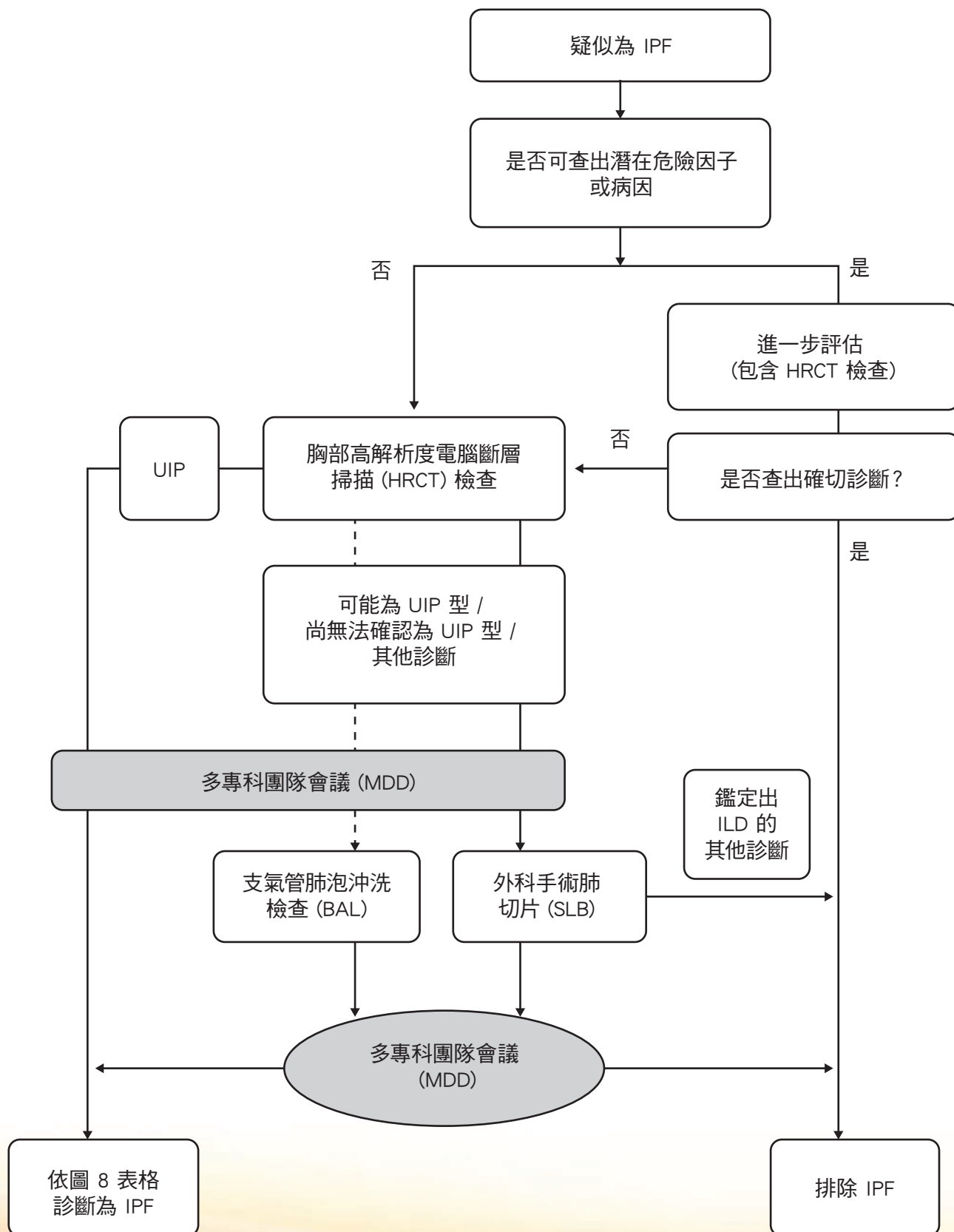
- 50歲以上男性患者或60歲以上女性患者，有中度到重度的牽拉性支氣管擴張/細支氣管擴張(traction bronchiectasis /bronchiolectasis) (定義：在4個以上的肺葉中有輕微牽拉性支氣管/細支氣管擴張，或2個以上的肺葉有中度到重度牽拉性支氣管/細支氣管擴張的現象。其中肺葉的計算包含舌葉[lingual lobe]。)
- 患者年齡大於70歲，且HRCT上發現廣泛的網狀結構(>30%)
- BAL嗜中性白血球增多，或/且沒有淋巴球增多的現象。
- MDD具相當程度共識鑑定診斷為IPF。

***未確定診斷

- 若無適當切片結果，則不可能為IPF。
- 若有適當切片結果，經MDD討論或進一步會診後，可能得出確切診斷。

縮寫定義：HRCT = 高解析度電腦斷層掃描；IPF=特發性肺纖維化；UIP=尋常性間質性肺炎；ILD = 間質性肺病

圖18





診斷性介入檢查常見問題的建議

(摘錄自ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 IPF 診斷建議)³

以下問題專門針對「臨床上疑似患有 IPF」的病人。這個定義專指胸部 X 光或胸部 CT 掃描上呈現原因不明的雙側肺纖維化（有臨床症狀或無臨床症狀），肺底呼吸爆裂音，並且年齡通常大於 60 歲的患者。這些問題不僅限於 60 歲以上的患者，因為中年 (40-60歲) 而特別是有家族性肺纖維化風險的患者，在某些罕見的狀況下會出現與>60歲以上的典型患者相同的臨床表徵。本指引中的建議是針對 HRCT 呈現的型態和分佈，因此患者必須進行胸部 HRCT 檢測。

問題一：是否應該在新檢查出原因不明的 ILD，而臨床上疑似 IPF 的患者中，主動建立詳細的用藥病史，及家中、工作場所和患者經常造訪處的環境暴露史，以排除 ILD 的潛在病因？

討論：建議詳細記錄患者的用藥病史，及家中、工作場所和患者經常造訪處的環境暴露史，以排除 ILD 的潛在病因(例如：過敏性肺炎、塵肺病、藥物毒性)。支持這項陳述的數據來自一個觀察性研究，此研究納入了 1,084 名新診斷但原因不明的 ILD 患者，其中47% 的患者在詳細評估後被確診為患有過敏性肺炎，顯示許多病患的 ILD 可以確診病因。臨床上確認和排除潛在的致病環境因素，可能會改善病患的預後。可運用文獻已發表的問卷，來評估病患在家中、工作場所和經常造訪處的環境暴露因子。上述問卷可以根據文化因素和所處地理區域進行調整。已知重要的環境暴露因子包括黴菌、鳥類、羽絨、動物、金屬粉塵(例如黃銅、鉛、鋼)、木屑(例如松樹)、食蔬粉塵、與畜牧牲畜共處、石材拋光和切割、服用的藥物、目前或近期的職業(例如：美髮業)、以及目前或近期的嗜好。目前尚無慢性過敏性肺炎的診斷準則，2018 年一篇研究，根據 14 個國家，45 位間質性肺病專家問卷調查的結果，建議可以由臨床病史、影像學與檢查等三方面綜合研判，如下表。病史上包括有環境抗原暴露、暴露史與時間是相符合的、避免暴露後病情進步、暴露後會造成症狀(喘、咳)，影像學 HRCT 上若有 mosaic attenuation (air trapping)、centrilobular nodule、airway-centric disease、ground-glass opacities 等，BAL with lymphocytosis 大於 40%，血液檢查沒有自體免疫抗體，肺功能 diffusion capacity 下降，組織切片有 poorly formed nonnecrotizing granulomas、chronic bronchiolocentric inflammation、airway-centered interstitial fibrosis、giant cells，若是有以上的表現，可以診斷為過敏性肺炎，最後還是建議多專科會議討論確診。有些專家會檢測血清中的特定抗體來協助過敏性肺炎的診斷評估，然而此類檢測尚未被標準化，且其對過敏性肺炎診斷的專一性和敏感性目前仍然未知。支持上述做法的專家認為，若檢測出臨床病史中未曾考慮的抗原，可促使進一步調查可疑的病因；此外，如果血清抗體檢測結果為陰性，則可強化患者沒有過敏性肺炎的診斷結論¹⁹。



Consensus Diagnostic Items Ranked by Importance for chronic hypersensitivity pneumonitis—Results from Delphi Round 3

Diagnosis Item	Mean Rank (SD)*
History of environmental exposure known to cause HP	3.01 (3.11)
Mosaic attenuation—air trapping on HRCT	4.80 (2.38)
Time relation with exposure (temporal relation between exposure and disease)	6.28 (4.10)
Poorly formed nonnecrotizing granulomas on pathology	6.30 (3.18)
Clinical improvement with antigen avoidance	6.95 (4.60)
Centrilobular nodules on HRCT	7.53 (4.01)
Chronic bronchiolocentric inflammation on pathology	8.55 (3.78)
Case discussion in multidisciplinary team meeting	8.68 (5.68)
Presence of compatible clinical features (dyspnea, cough)	9.95 (5.53)
Airway-centric disease on HRCT	9.97 (3.94)
Ground-glass opacities on HRCT	10.00 (3.43)
BAL with lymphocytosis > 50%	10.03 (3.93)
BAL with lymphocytosis > 40%	10.13 (3.96)
Negative CTD serology and no signs/symptoms of CTD	10.35 (4.67)
Airway-centered interstitial fibrosis on pathology	10.78 (4.22)
Giant cells on pathology	11.83 (3.77)
Absence of an alternative diagnosis that could account for the pathologic findings	13.83 (3.79)
Reduced DL _{CO}	14.35 (3.51)

Definition of abbreviations: CTD = connective tissue disease; HP = hypersensitivity pneumonitis; HRCT = high-resolution computed tomography.
*Potential range = 1 (most important) to 18 (least important).

ATS / ERS / JRS / ALAT建議

對於有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似患有IPF的病人，我們建議了解病患的用藥病史，及在家中，工作場所以及患者經常造訪處的環境暴露史，以排除造成ILD的潛在病因。

問題二：對於新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，是否應該施行血清學檢測，以排除CTD-ILD？

討論：IPF的診斷必要條件是排除ILD的其他病因，包括CTD-ILD。所有新檢查出ILD的患者均應接受常規血清學檢測，但對於要做哪些檢測仍未有定論。大部份的專家建議應常規檢測CRP (C-反應蛋白)、紅血球沉降率、抗核抗體 (經螢光免疫法)、類風濕因子、肌炎檢測組、和抗環瓜氨酸胺。是否進行其他類更詳細檢測，則需考量病患個案的症狀和徵兆。這些檢測包含creatinine phosphokinase、myoglobin、aldolase、antisyntetase antibodies (Jo-1 和其他可檢測的標記)、anti-MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5)、anti-Mi-2、anti-NXP2 (nuclear matrix protein 2)、anti-TIF1-gamma (transcriptional intermediary factor 1-gamma)、



anti-SRP (signal recognition particle)、anti-HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase)、anti-SAE (small ubiquitin-related modifier-activating enzyme)、anti-U1RNP (U1 ribonucleoprotein)、anti-PM/Scl75 (polymyositis/scleroderma 75)、anti-PM/Scl100 及 anti-Ku。若疑似有全身性硬化症(如硬皮症)，額外的檢測包含：anti-Scl-70/topoisomerase-1、anti-centromere、anti-RNA polymerase III、anti-U1RNP、anti-Th/To、anti-PMscl、U3RNP (fibrillarin)及 anti-Ku。如果疑似患有 Sjögren syndrome 症候群，額外的檢測包含：anti-SSA/Ro (Sjögren syndrome antibody A) 及 anti-SSB/La。如果疑似有血管炎，額外的檢查則包括 anti-cytoplasmic antibodies。不建議將所有新檢查出 ILD 的患者轉診給風濕免疫科專家；相對的，建議僅將呈現有陽性的臨床表現、血清學、或其他非典型 IPF 特徵的患者轉診(例如，女性，年齡，<60歲)。在許多 CTD-ILD 案例中，肺部疾病是 CTD 的第一個、主要、或唯一的臨床特徵。因此，在某些患者呈現的風濕免疫學特徵並不符合診斷標準。目前建議使用「具有自體免疫特徵的間質性肺炎」(IPAF, interstitial pneumonia with autoimmune feature) 來描述這類不完全符合 CTD 診斷但具有自體免疫特徵的ILD²⁰。

ATS / ERS / JRS / ALAT 建議

對於有新檢查出原因不明的 ILD，而臨床上疑似 IPF 的患者，建議施行血清學檢測，以幫助排除CTD-ILD。

問題三：是否應該在新檢查出原因不明的 ILD，而臨床上疑似 IPF 的患者中，施行 BAL 細胞分析？

實證基礎：系統性文獻搜尋的結果包含 2,492 篇研究，當中並未發現任何研究1)比較施行和無施行 BAL 細胞分析後，患者的臨床預後結果，或2)報告用於區分其他 ILD 和 IPF 的 BAL 細胞分析型態特徵。因此，我們針對專門研究不同 ILD 疾病的 BAL 細胞類型，回顧相關文獻。我們回顧了 14 篇文獻的全文內容後，從中挑選了 8 篇納入分析。這些研究納入了 IPF 患者，進行了 BAL，並檢測了 BAL 液的細胞組成，其中包括中性白血球，巨噬細胞，淋巴細胞和嗜酸性白血球，並且還有 CD4 / CD8 細胞的比值。而後這些檢測值與來自患有其他類型 ILD 的患者數值進行比較；其他類型的ILD包括過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis, HP)，類肉瘤症(sarcoidosis)，原因不明的NSIP，隱源性實質性肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia, COP，過去稱為閉塞性細支氣管炎實質性肺炎)，嗜酸性白血球肺炎 (eosinophilic pneumonia, EP)，呼吸性細支氣管炎相關的 ILD (respiratory bronchiolitis-associated ILD, RB-ILD) 和淋巴樣間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia, LIP)。大多數研究報告了細胞類型比例平均值，但有些報告了中位數。



由於此提問為是否可使用 BAL 來區分 IPF 與其他類型的 ILD，以下我們使用平均差異 (mean difference, MD) 來比較 IPF 患者和其他類型 ILD 患者的細胞類型檢測值：

嗜中性白血球：在健康人的 BAL 液中，嗜中性白血球含量 $\leq 3\%$ 。而 IPF 患者的 BAL 嗜中性白血球百分比平均值介於 5.9%–22.08%，高於過敏性肺炎 HP (MD: +4.84%)、非特異性間質性肺炎 NSIP (MD: +3.40%)、嗜酸性白血球肺炎 EP (MD: +16.79%)、呼吸性細支氣管間質性肺炎 RB-ILD (MD: +11.80%) 和淋巴樣間質性肺炎 LIP 患者 (MD: +7.40%)。當將 IPF 患者與患有非特異性間質性肺炎(NSIP)、隱源性實質性肺炎(COP)、或類肉瘤症(sarcoidosis)的患者數值進行比較時，沒有發現差異。

巨噬細胞比例：健康個體的 BAL 液中含有 $>85\%$ 的肺泡巨噬細胞。IPF 患者的 BAL 平均肺泡巨噬細胞百分比為 49.18% 到 83%，高於非特異性間質性肺炎 NSIP (MD: +23.07%)、嗜酸性白血球肺炎 EP (MD: +26.05%) 和淋巴樣間質性肺炎 LIP 患者 (MD: +36.60%)。IPF 患者的 BAL 中巨噬細胞百分比低於呼吸性細支氣管間質性肺炎 RB-ILD 患者 (MD: -15.50%)。將 IPF 患者與過敏性肺炎(HP)、隱源性實質性肺炎(COP)、或類肉瘤症(sarcoidosis)患者進行比較時，並未發現差異。

嗜酸性白血球比例：健康人的 BAL 液中嗜酸性白血球 $\leq 1\%$ 。IPF 患者的 BAL 平均嗜酸性白血球百分比為 2.39%–7.5%，低於有嗜酸性白血球肺炎(EP)患者 (MD: -48.94%)。IPF 患者與 NSIP、HP、COP、sarcoidosis、RB-ILD、或 LIP 患者做比較後並無發現差異。

淋巴細胞比例：健康個體的 BAL 液中有 10%–15% 的淋巴細胞。而 IPF 患者的 BAL 液中平均淋巴細胞百分比為 7.2%–26.7%，低於非特異性間質性肺炎 NSIP (MD: -26.00%)、類肉瘤症 sarcoidosis (MD: -14.87 %)、隱源性實質性肺炎 COP (MD: -31.43%)、和 LIP (MD: -43.20%)。IPF 患者的 BAL 中淋巴細胞比例高於呼吸性細支氣管間質性肺炎 (RB-ILD) 患者 (MD: +3.30%)。將 IPF 患者與過敏性肺炎(HP)或嗜酸性白血球肺炎(EP)患者進行比較時，並未發現差異。

CD4/CD8 比值：健康個體的 BAL 液中 CD4/CD8 細胞比值為 0.9 至 2.5。IPF 患者的平均 CD4/CD8 細胞比值為 1.4 至 7.2。IPF 患者的 BAL 中 CD4/CD8 細胞比值低於類肉瘤症(sarcoidosis) 患者 (MD: -5.49)，且比非特異性間質性肺炎(NSIP)患者的比值高 (MD: +0.95)。當將 IPF 患者與過敏性肺炎(HP)、隱源性實質性肺炎(COP)、嗜酸性白血球性肺炎(EP)、呼吸性細支氣管間質性肺炎(RB-ILD)、或淋巴樣間質性肺炎(LIP)的患者的比值進行比較時，未發現差異。

針對 IPF 患者與其他 ILD 患者 BAL 液中細胞組成的差異估算，所持的信心非常低。尤其因為研究的數目很少，每項研究的患者數量也少，以及研究中每種細胞類型的比值範圍很大。此外，這些證據是間接的 (此問題是針對 ILD 病因不明的患者，但所研究的患者都有已確認的 ILD 病因)。此外，各研究的收案條件缺乏連貫性，像是檢測在不同實驗室進行或檢體取自不同的肺支氣管位置採樣，都可能導致選樣偏誤和偵測偏誤。上述數值僅有少部分具統計學顯著意義，因此在臨床上可能不具重要性。



整合實證研究證據：與患有其他ILD的患者相比，IPF患者的某些BAL細胞類型比例有顯著差異(>10%)。與健康個體相比，IPF患者的嗜酸性白血球比例略有增加，而嗜酸性白血球肺炎患者的數值更高；因此，嗜酸性白血球數目特別升高的患者，比較可能患有嗜酸性白血球肺炎而非IPF。IPF患者的BAL淋巴細胞比例和CD4/CD8細胞比值略高於健康患者，而類肉瘤症患者的數值又更高；因此，淋巴細胞比例和CD4/CD8細胞比值特別升高的患者，比較可能患有類肉瘤症而非IPF。介入後可能帶來的益處：BAL液的細胞分析可以幫助區分IPF與某些其他類別的ILD，尤其是嗜酸性白血球肺炎和類肉瘤症。

介入後可能造成的不良後果：雖然這些研究中並沒有報導BAL採集時產生任何併發症，但支氣管鏡檢查是一種侵入性檢查，需要時間和人力，並有產生併發症的風險，此外某些患者進行檢查時感覺不適。

結論：BAL細胞分析在HRCT呈現可能為UIP型，尚無法確認為UIP型或其他診斷(也就是已確認或排除嗜酸性白血球肺炎、類肉瘤症、感染症、和惡性腫瘤)的患者中，BAL檢測的好處超過了壞處。當放射學鑑別診斷呈現嗜酸性白血球肺炎、類肉瘤症、或感染症時，進行BAL檢測是合適的。相較之下，在HRCT呈現UIP型患者中，BAL細胞分析能排除的其他診斷非常少，因此，BAL檢測在這些患者產生的壞處超過了好處。

ATS/ERS/JRS/ALAT 建議

對於有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，其HRCT呈現可能為UIP型、尚無法確認為UIP型、或其他診斷時，我們建議施行BAL沖洗液細胞學檢查(特別是當HRCT之鑑別診斷包含嗜酸性肺炎、隱源性器質化肺炎、類肉瘤症或感染症引發之病症時)。(證據品質分級極低)

問題四：對於有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，是否應對其施行外科手術肺切片檢查(Surgical lung biopsy, SLB)，以確立組織病理學上的UIP型態診斷？

實證基礎：系統性文獻搜尋的結果包含945篇研究，當中並未發現任何研究直接比較施行或無施行SLB後，患者的臨床預後結果。因此，我們回顧了研究SLB診斷效益(diagnostic yield)的文獻，這些研究以MDD的結果作為最終診斷的準則。我們回顧了54篇文獻全文後，從中挑選了26篇納入分析。所有研究收案的病人皆有不明原因的ILD，且並未排除HRCT呈現UIP型者。此次文獻彙整的結果(未加權)中，所有收案病患的SLB均採集到了足夠的檢體(11篇研究；918/918人，100%)，即便如此，臨床施行SLB時並非如此順利。經由SLB確認出診斷結果(即診斷效益)的比例相當高(26篇研究；2,338/2,651人，88.2%)，



只有少數無法確認診斷 (26 篇研究；313/2,651 人，11.8%)。在最終診斷時，約有三分之一確診為 IPF (24 篇研究；752/2,360人，31.9%)，其他多數診斷皆為基本上可治療的病因，諸如感染症、類肉瘤症、過敏性肺炎、嗜酸性血球肺炎、淋巴血管平滑肌增生症 (lymphangioleiomyomatosis, LAM)、COP，和血管炎等。

雖然彙整研究中的總體死亡率相當低(23篇研究；79/2,268人，3.5%)，但由於手術相關死亡率比總體死亡率更低(6篇研究；7/410人，1.7%)，故總體死亡率當中，有部分病例的死因應與疾病相關。此外，許多系列研究中並未發現死亡的案例，表示手術相關死亡率可能更低，並與研究中心的差異相關，例如病患收案條件不同等變因。其他併發症包含急性加重惡化 (15篇研究；116/1,891人，6.1%)、出血(7篇研究；6/756人，0.8%、嚴重出血(4篇研究；1/461人，0.2%)、持續性氣漏 (13篇研究；90/1,527人，5.9%)、呼吸道感染 (9篇研究；32/496人，6.5%)、神經性疼痛(1篇研究；3/66人，4.5%)，和傷口癒合不良 (4 篇研究；14/430人，3.3%)。由於研究設計的限制、研究間報導的效果程度缺乏一致性、以及各研究間收案條件缺乏連貫性，導致分析結果可能產生選樣偏誤，故針對 SLB 對於病患重要預後指標的效果評估，所持的效度非常低。

整合實證研究證據：依據上一版更新的特發性肺纖維化臨床診斷指引，IPF 的治療估計可將 IPF 患者的一年死亡率從約8%降至5.5%，且延緩疾病進程的病患比例也從60.1%提升到68% (129)。若以此統計數據綜合前述資料，可預估當有 1000 名患者施行 SLB，每位病患皆可採集到足夠的檢體，而其中有882位患者會因此得到確切的診斷，319位患者可確立IPF的診斷。假設所有患者都接受治療，則相當於在每1000名接受SLB的患者中，一年內死亡的病患數可從26名降至18名，此外，延緩疾病進展的患者數，也從192位增加至217位。並且，有許多病患因此診斷出其他可治療的ILD病因。然而，仍有17位病患可能因切片手術而死亡，61位病人會經歷手術引發的急性加重惡化，並且有65位病人會因手術引發呼吸道感染。

介入後可能帶來的益處：統合分析結果顯示，SLB取得足夠樣本數的比例為100%，其中有89%的患者可得到確切診斷；而約有30% 確診為 IPF 的患者、及大多得到其他 ILD 診斷的患者可獲得有效的治療。

介入後可能造成的不良後果：SLB 有潛在的併發症，其中最嚴重的是手術相關的死亡案例 (1.7%)，而最常見的則是呼吸道感染 (6.5%)。其他的併發症包含急性加重惡化、出血、術後持續性氣漏、神經性疼痛、和傷口癒合不良，這當中最常見的症狀發生機率約為6%。

結論：委員小組可以肯定SLB所帶來的不良影響會大於益處。此情況下，SLB只是作為驗證診斷之用，卻可能引起併發症，故我們認定對 HRCT 呈現 UIP 型的患者來說，不值得冒此風險。



ATS/ERS/JRS/ALAT 建議

有新檢查出原因不明的 ILD，而臨床上疑似 IPF 的患者，其 HRCT 呈現可能為 UIP、尚無法確認 UIP，或其他診斷時，我們建議施行 SLB (特定情境下的建議，證據品質分級極低)。

問題五：有新檢查出原因不明的 ILD，而臨床上疑似 IPF 的患者，是否建議以經支氣管肺臟切片 (Transbronchial lung biopsy, TBBx) 取代外科手術肺切片檢查 (Surgical lung biopsy, SLB)，以確認組織病理學上 UIP 型態的判定？

實證基礎：系統性文獻搜尋的結果包含 945 篇研究，當中並未發現任何研究直接比較有施行和無施型 TBBx 後，患者的臨床預後結果。因此，我們回顧了研究 TBBx 診斷效益的文獻，這些研究以 MDD 的結果作為最終診斷的準則。我們回顧了 16 篇文獻全文後，從中挑選了 7 篇納入分析。所有研究收案的病人皆有不明原因的ILD，且未排除HRCT為UIP型者。約有 3/4 患者的 TBBx 採集到了足夠的檢體 (5篇研究；640/825人，77.6%)。採集到足夠檢體的患者中，約略有近一半患者因此得到特定診斷 (7篇研究；409/948人，43.1%)，而有略過半數的患者仍無法確認診斷 (7篇研究；539/948人，56.9%)。而在所有接受TBBx的案例中，僅有 1/3 得到確定診斷 (即診斷效益) (7篇研究；409/1133人，36.1%)；然而需注意的是，由於樣本採量非常小，可能造成採樣疏失，這些診斷未必完全準確，因此對於某些散生性的組織學特徵，如肉芽腫(granulomas)，可能較難被診斷出來。研究結果中並未發現手術相關的死亡案例(1篇研究；0/49人)，該研究中報告的併發症包含氣胸(1篇研究；5/49人，10.2%) 和持續性氣漏 (1篇研究；3/49人，6.1%)。

由於研究設計的限制，其中包括 TBBx 並沒有在同一病患群體與 SLB 直接比較、研究間報導的效果程度缺乏一致性、併發症發生率的研究僅有一篇，且當中報告的併發症發生率相當低、各研究間收案條件亦缺乏連貫性，故分析結果可能產生選樣偏誤 (selection bias)。因此，針對評估 TBBx 對於病患重要預後指標的預期效果，所持的信心度非常低。整合實證研究證據：當有1000名患者施行了TBBx，就有780位可採集到足夠的檢體，而360因此得到診斷 (亦即在未施行 SLB 的情況下)。剩下仍會有 640 位患者在施行 TBBx 後無法確診這其中許多病患將繼續接受 SLB 檢查。沒有患者會因此死亡，但有 102 位可能得到氣胸，61 位患者併發持續性氣漏。

介入後可能帶來的益處：TBBx 取得足夠檢體量的病患比率約為 77.6 %，且有 36.1% 的病患因此得到診斷，同時也因此不需進行 SLB。

介入後可能造成的不良後果：約 64% 的患者在施行 TBBx 後仍會無法得到診斷。



結論：對於 HRCT 呈現可能為 UIP 型、尚無法確認為 UIP 型，或其他診斷者而言，TBBx 是否該列入常規檢查，尚無一致的意見。對於是否應該以 TBBx 替代 SLB，我們尚沒有支持或反對的建議，亦即在有更多實證出來之前，我們應該依個別病患情況考慮是否施行 TBBx。

我們強烈建議 HRCT 為 UIP 型的患者不要施行 TBBx，在這類患者最終發現非 UIP 病因的機率很低，故不建議冒著併發症的風險進行檢查。

以分子特徵 (molecular signatures) 進行機器學習 (machine learning) 的技術日益發展，近來也有研究將這項技術應用到 TBBx 檢體上，以進行 UIP 的分子診斷，只是目前尚未常規應用於臨床。我們認知到近來分子診斷工具應用的蓬勃，且認為這項結合 TBBx 檢體的分子診斷技術很具發展潛力。未來期望有更多研究來驗證該技術的有效性，我們將會在未來指引更新時適時納入針對這項技術最新的建議。

ATS/ERS/JRS/ALAT 建議

針對有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，其HRCT呈現可能為UIP型、尚無法確認為UIP型，或其他診斷時，是否應施行TBBx，委員小組目前尚無支持或反對建議。

問題六：是否應該在有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，建議以經支氣管冷凍肺切片(transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)取代 SLB，以確認組織病理學上 UIP 型態的判定？

實證基礎：系統性文獻搜尋的結果包含 945 篇研究，當中並未發現任何研究直接比較有接受或無接受經支氣管冷凍肺切片 (transbronchial lung cryobiopsy, TBLC) 後，患者的臨床預後結果。因此，我們回顧了報導冷凍肺切片的文獻，來檢視其診斷效益，這些文獻以MDD的結果作為最終診斷之標準。我們回顧了25篇文獻後，從中挑選13篇納入分析。所有研究收案的病人皆符合不明原因的ILD，且未排除HRCT為UIP型者。此次文獻彙整的結果中，絕大多數收案患者經過冷凍肺切片後，採集到足夠的檢體(10篇研究；720/749人，96%)。採集到足夠檢體的患者中，超過4/5的患者因此得到特定診斷 (13篇研究；692/833人，83%)，其餘患者則仍無法確認診斷(13篇研究；141/833人，17%)。而在所有接受冷凍肺切片的案例中，大多數都可取得明確診斷 (即診斷效益高) (13篇研究；692/862人，80%)。文獻中報導的總體死亡率相當低(7篇研究；15/597人，2.7%)，由於手術相關死亡率比總體死亡率更低(3篇研究；1/427人，0.2%)，故總體死亡率當中，有部分案例死因應與疾病相關。其他併發症包含急性惡化(3篇研究；1/82人，1.2%)、出血(6篇研究；28/541人，5.2%)、嚴重出血(8篇研究；5/674人，0.7%)、持續性氣漏(2篇研究；47/352人，13.4%)、呼吸道感染(3篇研究；3/409人，0.7%)。目前的治療指引提到，在接受冷凍肺切片後，是否預期會對病人的重



要預後造成影響？委員會對此問題的信心度非常低。主要因為冷凍肺切片並沒有在同一病患群體與 SLB 比較、各研究在造成的影響上缺乏一致性，併發症發生率偏低，收案時缺乏連貫性也可能造成選樣偏誤。

整合目前的實證研究來看，每當有 1000 名患者施行了冷凍肺切片，將會有 950 位可採集到足夠的檢體，790位因此得到診斷 (亦即在未施行 SLB 的情況下)。但這仍代表其餘的 210 位患者在施行冷凍肺切片後未能確診，而其中許多病患將繼續接受 SLB 檢查。此外，有 2 名患者會死於檢查相關因素，而 12 名病患術後會發生急性惡化。

介入後可能帶來的益處：有 96% 患者的冷凍肺切片可採集到足夠的檢體，其中有 80 % 的患者可得到確切診斷 而不需進行 SLB。相比於 SLB，冷凍肺切片併發呼吸道感染的比例以及手術相關死亡率都有較低的趨勢。

介入後可能造成的不良後果：約略有 20% 的患者在施行冷凍肺切片後仍無法得到診斷。和 SLB 相比，冷凍肺切片後併發出血或持續性氣漏的機率更高。

結論：即便對冷凍肺切片可能帶來的助益感到振奮，我們仍擔憂此程序與做法目前尚未標準化，且各研究中不良事件發生的比率頗具歧異性。另外，對於冷凍切片時應採集多少檢體，才能將診斷效益最大化，又能將併發症發生率降至最低？考量到罹病肺組織的顯微解剖學特性，冷凍切片應從肺部的哪些部位抽取？切片探頭需冷卻多久？以上問題目前都尚未有一致且標準化的流程，但以下幾點普遍認為應列入考量：

1. 絕對禁忌症包括容易出血(血小板過低、凝血功能障礙或無法停用抗凝血劑)、相對禁忌症包括嚴重肺功能障礙 (FVC小於 50% 預測值、DL_{CO}小於 35%預測值)、嚴重肺高壓(肺動脈壓>40mmHg)、嚴重缺氧(使用每分鐘2L鼻導管氧氣環境下，動脈血氧濃度小於 55-60mmHg)、血流動力學不穩定患者。
2. 執行過程應有適當呼吸道與通氣支持，例如利用軟式支氣管鏡合併氣管內管插管，或使用硬式支氣管鏡，並配合深度鎮靜 (Deep sedation) 或全身麻醉 (general anesthesia)，以利檢體取得與方便併發症(如出血)的處理。
3. 從 HRCT 上異常區域(通常為下肺葉)取得足夠檢體，文獻回顧顯示平均冷凍時間為3-7 秒，目標是取得 5-10mm 大小檢體，冷凍切片次數為 1-6 次(平均以三次最多)，並建議可在同一肺葉不同肺支 (segment) 執行以增加診斷率。部分專家認為應該避免緻密蜂窩狀組織變化 (dense honeycombing) 並以毛玻璃樣異常 (ground glass abnormality) 區域取得檢體為佳。



4. 氣胸與出血等併發症的處理與準備：文獻回顧顯示，為減少氣胸的發生，TBLC的適當位置建議以X光透視法(fluoroscopy)輔助下，離肋膜至少一公分做冷凍切片，一項統合分析指出，使用較粗(2.4mm)的冷凍探頭與1.9mm探頭相較可能增加氣胸發生的機會。出血併發症的預防與處理部分，除給予適當通氣支持與麻醉鎮靜之外，取樣位置可以下肺葉或後側肺支為主，或利用圓徑探頭支氣管鏡超音波 (radial probe endobronchial ultrasound, RP-EBUS)辨識並避開目標位置附近的血管。研究並建議同時使用支氣管內阻斷氣球 (endobronchial bloker balloon)，在切片前消氣並置於目標位置支氣管近端，切片後冰凍探頭與支氣管鏡一起抽出氣管內管或硬式支氣管鏡，並同時將支氣管內氣球阻斷器充氣堵住目標位置支氣管近端約兩分鐘，並視出血情況延長或採其他處置²¹⁻²⁶。

因此，委員小組提出結論，認為具備豐富經驗、且有安全施行冷凍肺切片的紀錄的醫療中心和臨床專家，繼續施行此項檢查技術屬合理之舉，特別是針對 HRCT 呈現極接近 UIP型、尚無法確認為 UIP 型。同時，我們強烈認為並且鼓勵這些經驗豐富的專家們，應持續發展出標準化的流程，以期能兼顧診斷效益與併發症之間的平衡。而對於尚未有冷凍肺切片經驗的醫師，建議在標準流程制定以前，不要在臨床實務上運用此技術。最後，針對HRCT上呈現 UIP 型的病患，由於查到 UIP 以外病因的可能性相當低，此時冷凍肺切片只能作為驗證診斷之用，卻可能有併發症產生，故不建議冒著併發症的風險進行檢查。

ATS/ERS/JRS/ALAT 建議

針對有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，其HRCT呈現可能為UIP型、尚無法確認為UIP型，或可能為其他診斷時，是否該施行肺冷凍切片，目前尚無建議。在有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，其HRCT呈現UIP型時，推薦“不要”施行冷凍肺切片(強烈建議，證據品質分級極低)。

問題七：對於有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，是否建議MDD進行醫療決策？MDD應如何進行？參與的成員應有那些人？各幾個人？是否因此影響UIP/IPF結果？

實證基礎：系統性文獻搜尋的結果包含189篇研究，當中並未發現任何研究直接比較透過單專科/單醫師醫療決策 (single discipline decision-making, SDD) 和透過MDD進行醫療決策後，患者的臨床預後結果；此外也未見有研究報告以MDD診斷結果為標準來檢視SDD效力。因此，我們僅選用研究SDD和MDD的決策結果是否具一致性的文獻。我們回顧了17篇文獻後，從中挑選5篇文獻納入分析。雖有許多文獻比較了個別醫師間的醫療決策是否具一致性，但因這些文獻並未著重於SDD和MDD間的比較，故不納入分析。我們回顧的5篇



文獻中，有一篇的收案條件為經由SDD診斷為IPF的患者，另外四篇研究收案對象為經SDD診斷為ILD的患者，其中包含診斷為IPF的患者。這些研究皆將收案病例於MDD提出討論，再比較MDD和SDD的診斷結果。

參與成員部分：上述五篇中有三篇研究的SDD決策者僅為一位胸腔專科醫師；一篇研究中則僅為一位胸腔專科醫師或內科醫師；另一篇研究則是由一群病理科醫師擔任SDD決策者。MDD的部分，五篇當中有三篇研究的多專科團隊是由胸腔專科醫師、放射科及病理科醫師各一名所組成；一篇研究則由放射科及病理科醫師各一名所組成；另一篇研究則包括一名胸腔專科醫師和一名病理科醫師。另外，在國際專家群 Fleischner Society 對於IPF診斷的文章也有提到關於MDD的建議²⁷，組成人員應包括胸腔專科醫師、放射科醫師與病理科醫師，如果有免疫科醫師將更有幫助

MDD的進行流程部分：討論的案例主要是不完全符合IPF或是懷疑有非IPF診斷、以及之前決定要定期追蹤的病人。紀錄項目包括會議診斷 (包括 unclassifiable disease)、可能的鑑別診斷、需要加做的檢查等，在討論時分別把臨床、放射與病理的診斷列出與紀錄。會議流程通常是先請臨床醫師報告病史 (如：有無明顯接觸史、有無陽性自體免疫血清結果)，接著請放射科醫師閱片，給予初步診斷 (如indeterminate for UIP)，再由病理科醫師講解組織切片報告並給予診斷 (如 probable UIP)，最後由全體專家一起討論，並參考指引建議 (如前述病人，查表後屬 IPF likely)，給予最終診斷。根據編輯委員群參與國際MDD的經驗，有時會有三個放射科醫師，若兩位覺得是 indeterminate for UIP，一位覺得是 probable UIP，但病理醫師給予probable UIP時，在診斷上會需要更多的討論；對於影像不完全符合IPF診斷又沒有切片的病人，有時就只能就現有資料與各專家的經驗給予臨床工作診斷 (working diagnosis)，並需要把各科專家對此診斷的信心度記錄下來，在一段時間後 (如病情或追蹤影像有新的變化) 把案例再度提出追蹤討論。在一篇用問卷調查各國MDD如何進行的研究，發現50%左右的MDD參與人數為3或4人，討論的案件量90%不超過10人，開會時間多為30至60分鐘，可以做為執行MDD的參考²⁸。

診斷一致性部分：通常MDD對於IPF的診斷一致性相當高($K=0.71$)²⁹，可能與IPF已有可以參考的診斷指引有關。分析SDD和MDD達成一致診斷的比率，結果顯示中位數落在70%，範圍介於47%到87%之間。Cohen's kappa值分析顯示一致性為中等 ($k = 0.331$)。委員小組對於此一致性的評估，所抱持的信心度非常低，原因包含：(1)選樣偏誤：臨床上，診斷不確定的病患才會更加需要進一步的協助，而這些研究的收案時並未排除診斷已確定的病患，且收案條件也缺乏連續性，因此可能導致偏誤；(2)測量結果間差異大，缺乏一致性；(3)研究



規模小；(4)回顧的文獻可能與議題非直接相關：理論上，我們關注的對象是臨床懷疑有IPF的病患族群，但這些研究中並未特別報導此類病患(而是包括了已經確診IPF的病患)。

整合目前的實證研究來看，每當有 1000 名病例需經過醫療決策的過程，有 700 位患者在經過 SDD 和 MDD 所作出的診斷會是一致的，而 300 位患者會得到不同的診斷；若以 MDD 的診斷結果為基準，則多達300位的患者具有得到錯誤治療、延誤治療或必須承受額外非必要檢查的潛在風險。

介入後可能帶來的益處：SDD 能較有效率地作出診斷決策，相較起來，經 MDD 決定診斷需花費較多的時間和精力尋求其他專科醫師的意見。

介入後可能造成的不良後果：若我們視 MDD 的討論結果為最終診斷的基準，其實 SDD 所作診斷的一致率並不盡理想 (中位數，70%)。

結論：指引委員小組同意應優先經MDD討論後，再作出進一步的診斷與決策。此外，針對HRCT呈現可能為UIP、尚無法確認為UIP型，或其他診斷者，若臨床證據、影像檢查和組織學檢查結果有所出入，我們認為此時MDD將能提供最大的效益。小組對於MDD的實際組成與運作模式進行了大量的討論。在有更多優化MDD模式的研究出來之前，我們認為，MDD是多專科醫師間的互動討論，此處的多專科指的是胸腔科 (視情況有時需包含風濕免疫科)、放射科和病理科。MDD 的運作模式依參與的醫師而定，有可能是面對面討論、電話討論，或經由網路/電子郵件、簡訊，甚至包含透過紙本、傳真或電子檔來看另一位專家提供的報告。當不同專科醫師間的正式報告意見分歧時，我們鼓勵以面對面或對談的方式直接進行討論。

ATS/ERS/JRS/ALAT 建議

在有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，建議以MDD的方式進行診斷決策 (特定情境下建議，證據品質分級極低)。

問題八：在有新檢查出原因不明的ILD，而臨床上疑似IPF的患者，是否建議檢測血清生物標記(MMP-7, SPD, CCL-18, KL-6)，以協助診斷？生物標記可以當作預測IPF預後的指標嗎？

根據IPF的致病機轉，生物標記主要可分為以下幾類：

1. 肺泡上皮相關生物標記 (alveolar epithelial markers)：

- 1) Krebs von den Lungen-6 (KL-6) 是一種高分子量醣蛋白，在分類上屬於人類MUC1黏液素，係由再生中的第II型肺細胞 (regenerating type II pneumocytes) 所製造。



2) 表面張力蛋白(surfactant protein, SP)是第 II 型肺細胞製造分泌的脂蛋白，除了用來降低氣-液介面的表面張力之外，在肺部免疫功能也有角色。

2. 纖維化形成與細胞外重塑相關生物標記 (fibrogenesis and extracellular remodelling markers):

1) 基質金屬蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)，包括MMP1與MMP7是一組鋅離子依賴性內肽酶，與細胞外基質分解與重塑相關。

2) 第二型似離胺酸氧化酶 (lysyl oxidase-like 2, LOXL2)及 Periostin 均與基質重塑與纖維化形成相關。

3. 趨化素 (chemokine)：由第二型肺泡巨噬細胞 (M2) 活化產生的趨化蛋白 (chemoattractant)：CC motif chemokine ligand 18 (CCL18)，以及嗜中性白血球的趨化蛋白：介白質8 (interleukin, IL-8)。

4. 生長因子與黏著分子 (growth factors and adhesion molecules)：如 YKL-40, 細胞內黏著因子 (intracellular adhesion molecule, ICAM-1 and -2)、與 血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)

5. 其他：如抗熱休克蛋白70抗體 (anti-heat shock protein, HSP-70 IgG)與C-X-C motif chemokine (CXCL)-13。

血清生物標記用於診斷的實證基礎：本次文獻回顧將依據與會成員提供的建議，檢視特定四項血清生物標記的診斷準確性，討論其是否能區分 IPF 與其他 ILD 型態。

MMP-7

我們回顧了12 篇文獻後，從中挑選了 2 篇文獻。其中一篇文獻確實檢視了 MMP-7 從各式病因的 ILD 的病人群中分辨出 IPF的鑑別能力，另一篇則關注 MMP-7 對 IPF 和某些特定 ILD 病因的鑑別能力，這些病因包含：類肉瘤症、病因不明的NSIP、過敏性肺炎、CTD-ILD、和藥物引起的ILD。血清 MMP-7 的濃度對於分辨 IPF 和其他病因的ILD，其敏感性、特異性、準確性和診斷勝算比，其中位數分別為 71.7%、64.4%、68.4%和 4.7。

SP-D

我們回顧了 16 篇文獻後，從中選出 1 篇文獻，結果顯示對於從各式病因的ILD 的病人群中分辨出 IPF，SP-D 檢測的敏感性、特異性、準確性和診斷勝算比，分別為 70.0%、65.0%、68.5%和 3.1。



CCL-18

我們回顧的 6 篇文章中，未篩選到合適的文獻來回應此問題。

KL-6

我們回顧的 55 篇文章中，未篩選到合適的文獻來回應此問題。

委員小組對於這項評估的信心度非常低，因為文獻未說明參考標準為何，也未聲明收案病患是否實際面臨診斷不確定性的問題，此外收案條件也缺乏連貫性，故可能導致偏誤產生。不僅如此，其他問題還包括研究規模小，以及所有文獻均未使用臨床實驗室改善增修條例 (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) 核准的方式進行檢測。

整合目前的實證研究來看，假設 ILD 的患者中有 30% 罹患 IPF，倘若為了區分 IPF 與其他 ILD 型態而進行了 MMP-7 的檢測，我們每檢驗 1000 位患者，會有 672 位患者檢測出真陽性 (true-positive) 或真陰性 (true-negative)，反之，有 338 位患者將得到假性結果 (偽陰性或偽陽性)，導致患者暴露在治療錯誤、延誤，或承受不必要診斷檢查的風險中。相同的，在 SP-D 檢測方面，每 1000 名患者，會有 655 名患者得到真實的診斷，另外 355 名患者得到假性結果，同樣將導致患者暴露在上述的風險中。

介入後可能帶來的益處：超過一半接受 MMP-7 或 SP-D 檢測的 ILD 患者，將能正確地被檢測出是 IPF 或屬於其他病因引起的 ILD。此外，血清檢驗的好處是，檢體的取得相對容易且併發症微乎其微。

介入後可能造成的不良後果：超過 1/3 的患者將得到偽陽性或偽陰性的結果，可能因此治療錯誤、延誤，或承受不必要的診斷檢查，而這也可能引發相關併發症。另外，這些血清生物標記的檢驗尚不普及，且成本所費不貲。

結論：現階段而言，由於偽陽性或偽陰性的比率高，本指引目前建議不考慮以血清生物標記檢測作為自其他病因的 ILD 當中鑑別出 IPF 的方法。

ATS/ERS/JRS/ALAT 建議

針對有新檢查出原因不明的 ILD，而臨床上疑似 IPF 的患者，我們“不”建議僅為了區分 IPF 與其他 ILD 型態，來檢驗 MMP-7、SPD、CCL-18 或 KL-6 (強烈建議，證據品質分級極低)。

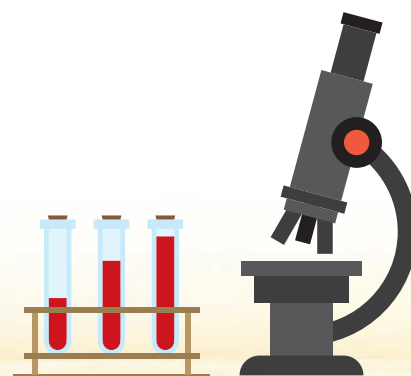
除了診斷之外，關於生物標記對於 IPF 預後的預測價值，目前僅有少量的回溯性資料；其中與死亡風險相關的血清生物標記包括：較高的 KL-6、SP-A、SP-D、MMP7 與 CCL18。較高的 KL-6 血清濃度也與後續較高的急性發作風險相關。肺功能惡化與疾病進展方面，痰液中的 KL-6 濃度也與 IPF 患者的全肺體積 (Total lung capacity, TLC) 呈負相關。另外，在使用 pirfenidone 治療的 IPF 病患，起始較高的血清 SP-D 數值，也可以當作患者治療 12 個月內



FVC 下降超過 10% 的預測因子。較高的血漿 MMP7、LOXL 2、Periostin、CCL18、YKL-40、ICAM-1 and -2、VEGF、HSP-70 IgG 與CXCL-13濃度也被發現與肺功能的惡化及疾病進展也有相關。但是，這些生物標記大多無法應用於常規臨床實務上。因此，在更多實證研究證據發表之前，目前不建議常規使用生物標記預測 IPF 的預後³⁰⁻³³。

問題九：在病患初診斷時，若血液檢查測得RF或ANA呈陽性時，可否排除IPF？

討論：診斷IPF時，需要排除其他可能造成間質性肺病的原因，尤其是自體免疫疾病，如類風溼性關節炎、紅斑性狼瘡等，然某些病人臨床上無自體免疫疾病特徵，影像檢查懷疑 UIP 型，但抽血檢查有 RF 或 ANA，常困擾臨床醫師診斷。RF 與類風溼性關節炎的疾病進展與疾病預後有很高的相關性³⁴，然而會造成 RF 高的原因除了風濕免疫疾病外，包括病毒感染 (EBV、HCV 等)、抽菸、化石燃料吸入等都可能造成 RF 的產生³⁵；而年紀增加也可能測得 RF，在日本一個小型研究³⁶發現 18.4% 超過 60 歲以上，沒有風濕免疫疾病的健康人 RF 陽性，且年紀越大 RF value 越高，具統計學的意義；在另一篇文獻，正常健康人約有百分之 5 到 10 的人可測得 RF³⁷。抗核抗體 ANA 是一組真核細胞中的各種成分的自身抗體總稱，使用螢光免疫技術 (IFA) 測抗體與細胞結合部位³⁸，臨床上一般以 IFA 測定結果大於或等於 1:160 代表陽性³⁹，ANA 在一般人測得比率為 5.9% 到 30.8% 不等⁴⁰，根據效價高低分布分別為 31.7% 為 1/40 serum dilution, 13.3% 為 1/80, 5.0% 為 1/160，為 3.3% at 1/320，年紀 85 歲以上有 24% 可測到；臺大醫院的一篇本土研究，收集 20970 位入院篩檢檢查的病人，1241位(5.92%)測得 ANA，高達 886 位(71.4%，占全部篩檢病人的4.2%)為 1:40，研究其中 355 位 ANA 高於等於1:80的病人，47%(167位)追蹤後診斷為自體免疫疾病，而這些病人其ANA多為大於1:640，且初診時即有關節痛、發燒、皮膚疹或皮膚繃緊(tightness)等症狀；其他非自體免疫疾病造成 ANA 效價高的原因，包括肝臟疾病、癌症、皮膚病、關節肌肉問題、血液疾病和感染等⁴¹。綜合以上，臨床懷疑 IPF 的病人，其檢查測得 RF 或 ANA 時，並無法完全排除IPF之診斷，建議會診風濕免疫科專家，幫助確認診斷。





IPF 治療建議

藥物治療

過去IPF並無有效的藥物，隨著抗纖維化藥物的研發上市，IPF的治療才開始漸露曙光^{1,2}。2015年版指引已將目前兩種核准之抗纖維化藥物nintedanib、pirfenidone列為建議使用藥物。有些過去的治療方式如干擾素、抗凝血劑、imatinib、etanercept、皮質類固醇合併免疫調節劑療法等，因療效不夠明確且可能增加副作用，目前指引強烈不建議使用(詳細說明請見2015年版本)。近年已有多個 real world registry 顯示抗纖維化藥物可改善 IPF 患者預後，有較好的存活率⁴²⁻⁴⁴。由於IPF之疾病不可逆性，應儘早發現，儘早介入治療，可以幫助患者保留較好的肺功能狀態。國內已引進這兩種抗纖維化藥物，且全民健康保險亦有條件地給付。詳細內容請詳見附件一：

美國/歐洲/日本/拉丁美洲胸腔協會對特發性肺纖維化建議使用的藥物治療^{2011,2015}

藥物	建議使用	證據等級
Nintedanib ⁽²⁰¹⁵⁾	有條件地建議使用 ^{#1}	II
Pirfenidone ⁽²⁰¹⁵⁾	有條件地建議使用 ^{#2}	II
制酸劑(H2 blockers & Proton pump inhibitors) ⁽²⁰¹⁵⁾	有條件地建議使用 ^{#3}	IV
使用皮質類固醇治療急性惡化患者 ⁽²⁰¹¹⁾	有條件地建議使用 ^{#4}	IV

⁽²⁰¹¹⁾治療建議參考 2011 年指引，因為 2015 年指引未提及；⁽²⁰¹⁵⁾ 參考 2015 年指引。

^{#1}目前證據顯示：長期使用可顯著減少肺功能的下降，可能可以減少死亡率與急性惡化發生率。

^{#2}目前證據顯示：低劑量下無治療效果，高劑量長期使用則可顯著減少肺功能的下降，增加六分鐘行走測試距離，可能可以減少死亡率與急性惡化發生率。

^{#3}目前陸續有證據顯示：在IPF合併胃食道逆流的患者身上，使用對減緩肺功能下降、降低急性惡化與死亡率沒有幫助。

^{#4}皮質類固醇適用於多數急性惡化患者，但對於少數患者，不使用皮質類固醇亦為合理選擇。



美國/歐洲/日本/拉丁美洲胸腔協會對特發性肺纖維化不建議使用的藥物治療 2011,2015		
藥物	不建議使用	證據等級
Sildenafil ⁽²⁰¹⁵⁾	有條件地不建議使用 #1	II
Imatinib ⁽²⁰¹⁵⁾	強烈不建議使用 #2	II
選擇性內皮素受體拮抗劑(ambrisentan) ⁽²⁰¹⁵⁾	強烈不建議使用 #2	III
抗凝血劑(warfarin) ⁽²⁰¹⁵⁾	強烈不建議使用 #3	III
Prednisone、azathioprine和N-acetylcysteine併用療法 ⁽²⁰¹⁵⁾	強烈不建議使用 #3	III
內皮素受體(ER-A 和ER-B) 雙重拮抗劑(macitentan,bosentan) ⁽²⁰¹⁵⁾	有條件地不建議使用 #4	III
N-acetylcysteine ⁽²⁰¹⁵⁾	有條件地不建議使用 #4	III
使用皮質類固醇於穩定患者 ⁽²⁰¹¹⁾	強烈不建議使用	IV

#1 2018年因為Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSTAGE)的發表，在合併考量Sildenafil Trial of Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (STEP-IPF)的情況之下，不建議使用，除非有其他適應症。⁴⁵

#2 目前證據顯示對預後無幫助，還有可能增加相關副作用。

#3 目前證據顯示可能會增加死亡率，不建議使用除非有其他適應症。

#4 目前證據顯示對預後無幫助。

Nintedanib

是一種細胞內酪胺酸激酶 (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形成有關，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 (TOMORROW) 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 150mg 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; $P = 0.06$)⁴⁶。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%)⁴⁶。後續兩項第三期的隨機重複臨床試驗(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發生的效果，兩項試驗結果合併分析顯示可有效延後第一次急性惡化發生達 68% ($P = 0.001$)，證實可有效降低急性惡化發生風險⁴⁷。

上述的IPF相關試驗多以FVC作為治療指標，先前美國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能減緩FVC下降及降低死亡率。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⁴⁸。由於上述臨床試驗結果，2014年nintedanib已獲美國食品藥物管理局FDA (Food and Drug Administration)、歐洲藥物管理局EMA (European Medicine Agency) 與英國 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 核准用於治療IPF患者。另外，一項統合性研究 (network meta-analysis) 整合了多項臨床試驗的結果，亦證實 nintedanib 降低急性惡化發生之風險。此篇研究亦顯示服用 nintedanib 的患者，其整體存活與安慰劑相比有較佳的趨勢(OR: 0.70)⁴⁹。此外，從第三期臨床試驗INPULSIS 次分析結果顯示，不論患者起始治療時的肺功能為何 (FVC 預測值百分比無論是 > 80%或50-80%或<50%)，或是否有無併用其他共病治療藥物(如支氣管擴張劑、皮質類固醇等)⁵⁰，或有無合併肺氣腫⁵¹，nintedanib 一樣都可以有效延緩 FVC 下降與減少急性惡化發生。近期 nintedanib 發表觀察期長達 68 個月的開放性試驗 INPULSIS-ON 最終結果，顯示持續使用 nintedanib 不僅可持續延緩FVC下降，一樣也可以減少急性惡化發生，其效果與INPULSIS一致，且沒有發生新安全性事件⁵²；另一項藉由統計方法來預測患者存活期的研究結果顯示，使用 nintedanib 治療組的患者比安慰組多出約 7.9 年的平均存活期⁵³。

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，也可能導致患者的肝指數上升(約5%)。副作用發生時間大多在服藥後的三個月之間，多屬輕至中度，可經由調降使用劑量或暫停使用來處理副作用^{54,55}。

儘管 IPF 患者變異性很大，但 nintedaib 的臨床研究證據證實對大多數 IPF 患者都是有效的，其開放性試驗亦證實 nintedanib 長期使用的療效與安全性，存活期預測結果也顯示長期持續使用的好處。未來 nintedanib 治療方面應著重在輕度病患早期治療及提升患者的服藥順從度，以確保患者有最佳的治療結果。

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- β 的作用。一項在日本比較 pirfenidone 和安慰劑的隨機對照試驗 (SP2)發現 pirfenidone 組的 52 週內 VC 衰退速率明顯較低 (-90 ml vs. -160 ml, P = 0.0416)，無惡化存活時間(惡化定義為死亡或 VC 衰退大於 10% 以上)方面也以 pirfenidone 組較佳(P = 0.00280)⁵⁶。深入分析發現，對於某些族群患者 (%VC \geq 70%和基準期SpO₂ < 90%)，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⁵⁷。此外亦發現治療的第三個月 VC 下降 5% 以上者，一年死亡率明顯較高⁵⁸。

美國 FDA 回顧了另外兩項國際性第三期 pirfenidone 隨機對照試驗 (CAPACITY-004, CAPACITY-006) 的結果，pirfenidone 在 CAPACITY-004 達到了「FVC %預測值相較於基準期的變化量」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



CAPACITY-006 則未達到。另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。而在治療期間的所有原因死亡方面，pirfenidone 之存活效益並未確立⁵⁹。由於上述兩項試驗進行整合式分析(pooled analysis)後，發現接受pirfenidone治療相較於安慰劑組，有較長疾病無惡化存活期(Progression free survival)(疾病惡化定義為FVC %預測值下降10%以上、DL_{CO} %預測值下降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 ≥ 50%預測值且DL_{CO} ≥ 35%預測值)須接受pirfenidone治療⁵⁹⁻⁶¹。

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隨機對照試驗(ASCEND)於2014年發表。試驗結果發現接受pirfenidone治療，可有效減緩FVC下降(52週時發生FVC %預測值下降10%以上或死亡的人數比例，FVC %預測值未下降的人數比例和FVC下降的絕對值)，並延長無惡化存活時間(惡化之定義為 FVC % 預測值下降 10% 以上、六分鐘行走距離縮短 50 公尺以上、或死亡)。然而在所有原因死亡率(P = 0.16)或因IPF所導致之死亡率(P = 0.23)則沒有差別。雖然死亡率在ASCEND未有明顯改善，但在與CAPACITY進行預先指定的整合式分析(pre-specified pooled analysis) 後發現，接受pirfenidone治療在追蹤至52週時可明顯降低死亡率: (1)所有原因死亡率, pirfenidone vs. placebo: 3.5% vs. 6.7%, HR = 0.52 (95% CI 0.31-0.87), P = 0.01; (2)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%, HR = 0.32 (95% CI 0.14-0.76), P = 0.006⁶²。

Pirfenidone的副作用包括胃腸道不良事件(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的主要代謝是透過CYP1A1，所以和CYP1A1抑制劑如fluvoxamine和ciprofloxacin一起服用時需要降低pirfenidone劑量，而CYP1A1誘導物如omeprazole和香菸則會增加pirfenidone的代謝，應於治療前及治療期間禁菸。肝腎功能嚴重異常者亦不可使用^{63,64,65}。

由於pirfenidone臨床試驗中所收案的對象多排除具阻塞性呼吸道疾病或具肺氣腫共病症患者；此外，不同劑量的治療效果之臨床研究數據也較少，未來研究應朝這方向發展。

併用nintedanib和pirfenidone

在一項為期12的開放性試驗中 (INJOURNEY)，使用標準劑量的 nintedanib (150 mg, 每天兩次)合併 pirfenidone (可增加至pirfenidone標準劑量 801 mg, 每天三次)，相較於只使用標準劑量的nintedanib 腸胃道副作用發生的比例較高 (69.8% vs. 52.9%)，但整體的安全性和病人對副作用的耐受性是可以接受的；此外，相較於只使用標準劑量的nintedanib, 接受合併治療的患者在第12週時自基準期開始有較少的平均 FVC 絕對值下降(-13.3 (17.4) ml vs -40.9 (31.4) ml)⁶⁶。但是根據此項早期試驗的結果，目前尚無法給出合併 nintedanib 和 pirfenidone 治療 IPF 的適用病人族群與時機的建議。



併用nintedanib和sildenafil

隨機對照試驗STEP-IPF發現在 $DL_{CO} < 35\%$ 預測值的IPF患者，經過為期12週的sildenafil治療之後並未較安慰劑組有較多六分鐘行走距離增加20%的病人，但是發現sildenafil對於 DL_{CO} ，休息時血氧含量，呼吸困難和SGRQ總分數都有益處⁶⁷。目前在IPF病人sildenafil是屬於「有條件地不建議使用」²。

然而在STEP-IPF的事後分析 (post-hoc analysis) 中，似乎右心室收縮功能有異常的病患sildenafil的好處會較明顯⁶⁸。另外， $DL_{CO} < 35\%$ 預測值的病人過去大多被IPF的臨床試驗排除收案，因此無從得知這類氣體交換有嚴重障礙的病人使用nintedanib的療效(且在此之前也沒有合併有效抗纖維藥物與sildenafil的臨床試驗)。隨機對照試驗INSTAGE因此被設計來回答這個問題，試驗結果雖然顯示合併nintedanib和sildenafil治療 $DL_{CO} < 35\%$ 預測值的IPF病人並未比單獨使用nintedanib組能有意義地降低SGRQ分數(-1.28 vs -0.77, $P = 0.72$)，但是整體來說未發現新的藥物安全警訊。此外也發現在這群相較於INPULSIS試驗FVC和 DL_{CO} 都較差的病人，使用nintedanib時病人FVC的變化與在INPULSIS試驗的病人相似。此意味著nintedanib適用的病人族群可能較原先更廣，不過這仍需要進一步驗證⁶⁹。

制酸劑 (H₂受器阻斷劑和氫離子幫浦阻斷劑)

胃食道逆流在IPF病人中盛行率高，且高達一半的病人沒有症狀。胃食道逆流可能造成肺部慢性發炎及纖維化。兩項回溯性個案系列研究曾描述胃食道逆流經內科和外科處置後，肺功能和氧氣需求均達到穩定的案例。2015年的國際指引為有條件地建議使用，但此後陸續在抗纖維化藥物的大型臨床試驗的事後分析中發現使用制酸劑的病人，以及接受腹腔鏡抗逆流手術的病人未有較好的預後(詳見『共病症』章節)⁷⁰⁻⁷²。本指引建議若IPF病人有逆流症狀或接受內視鏡確診後，可以制酸劑治療(有條件地建議使用，證據等級IV)。至於藥物的衍生費用和可能增加的肺炎和骨質疏鬆症風險較不是使用制酸劑時的主要考量。

抗纖維藥物副作用的處理

Nintedanib^{54,55}

根據INPULSIS-1和INPULSIS-2的整合資料，服用nintedanib最常見的是的腸胃道的副作用，包括腹瀉(62.4%)，噁心(24.5%)或嘔吐(11.6%)。腹瀉多數發生在開始治療的前三個月(67.1%)，因為腸胃道副作用需要調降劑量時並不會影響nintedanib的效果。大多數副作用經處理之後都可以有效緩解。Nintedanib副作用的預防與處理策略摘要如下表10：



(表10) Nintedanib相關副作用的預防與處理策略

副作用	預防策略	處理策略
一般	選擇較緩慢的劑量調整模式。	調降劑量。中斷服藥。
腸胃道 (常見)	建議餐中或餐後服用藥物。	腹瀉：出現初步的徵象時，應適當補充水分與服用止瀉藥（例如：loperamide）治療腹瀉。如果腹瀉持續不退，可考慮調降劑量（一天兩次100毫克）或暫時中斷本藥物的治療直到症狀穩定或緩解。重啟nintedanib治療時，可採用完整的劑量（一天兩次150毫克）或調降的劑量，之後再增加至完整的劑量。 噁心嘔吐：可使用dopamine (D2)拮抗劑(如metoclopramide)，5-HT _{2c} 受器拮抗劑或5-HT ₃ 受器拮抗劑(如odansetron)，若可緩解的話則繼續服用原劑量而不需調整劑量；若無法緩解的話可考慮調降至低劑量直到症狀穩定或緩解，再視情況回復至完整劑量的nintedanib。
肝臟 ^{#1}	使用前須抽血檢驗AST，ALT和bilirubin。治療期間的前三個月需每月檢驗肝功能，之後可延長至每三個月1次或臨床所需。	監測期間如發現AST或ALT>3倍至<5倍正常值上限，且無肝損傷之徵象或症狀，可以調降劑量或中斷服藥直到數值正常。若調降劑量至每天兩次100毫克的nintedanib數值即正常的話可考慮在穩定之後返回每天兩次150毫克；若中斷服藥後數值才正常則建議改為每天兩次100毫克的nintedanib。 若AST或ALT大於5倍正常值上限，或者大於3倍正常值上限且有肝損傷之徵象或症狀，應停用nintedanib。 肝臟酵素值和膽紅色素值的增加在調整劑量或暫停用藥後是屬於可恢復的情況。
重要需 注意的 藥物交 互作用	與P-gp ^{#2} 及CYP3A4 抑制劑或誘導劑併用時須密切監控	Nintedanib是P-gp的受質，同時也是CYP3A4的受質（但較為次要）。與口服的P-gp及CYP3A4抑制劑ketoconazole併用時，會增加60%的nintedanib暴露量。P-gp兼CYP3A4抑制劑（例如：erythromycin）與nintedanib併用時，可能會增加nintedanib的暴露量，發生此類情況時，應密切監測病人的nintedanib耐受性。在處理不良反應時，可能需要中斷、調降或停用nintedanib的治療劑量。

^{#1}根據INPULSIS-1和INPULSIS-2試驗的整合資料，肝功能異常(AST和/或ALT超過正常值上限3倍以上)並不常見(5.0%)，且根據 nintedanib 上市後資料，超過 80% 發生在開始治療的前三個月。

^{#2} P-gp: P-glycoprotein，P-醣蛋白

Pirfenidone^{62,63,64}

服用pirfenidone最常見的是腸胃道與皮膚的副作用。腸胃道副作用如噁心，嘔吐與腹瀉，一般在服用的前六個月較可能發生，特別是在調整藥物劑量時期(peri-titration period); 而皮膚的副作用如皮疹和光敏感(photosensitivity)，則發生的時間較不固定，但一般較常發生在開始服藥的兩三個月內。Pirfenidone相關副作用的預防與處理策略摘要如下表11：

副作用	預防策略	處理策略
一般	選擇較緩慢的劑量調整模式。	調降劑量。中斷服藥。
腸胃道 (常見)	餐後服用，可在餐後一次服用全劑量或者是分散在進食中服用。	減少劑量或是中斷服藥後以更緩慢的劑量調整模式返回完整劑量。 如果早晨服用時有噁心感可降低早餐後的劑量。 服用氫離子幫浦阻斷劑。
皮膚 (常見)	適當衣著和使用防曬係數超過50的防曬油持續保護皮膚。 避免合併使用會造成光敏感的其他藥物。	如果有嚴重的光敏感可在患部使用類固醇軟膏或磺胺嘧啶銀(silver sulfadiazine)。 在調降劑量再以緩慢的劑量調整模式返回完整劑量後皮疹仍然持續的話可考慮中斷服藥。 如果發生對pirfenidone的過敏反應需中斷服藥。
肝臟	使用前須抽血檢驗AST，ALT和bilirubin。 開始服用pirfenidone的前六個月需每月檢驗肝功能，之後可延長至每三個月1次或按臨床所需。	監測期間如AST或ALT>3 倍至 <5倍正常值上限，沒有症狀且未合併高膽紅素血症的話可以調降劑量或中斷服藥直到數值正常。 監測期間如AST或ALT>5倍正常值上限，或者>3倍正常值上限但合併高膽紅素血症的話則需要永久停止pirfenidone使用。
重要需 注意的 藥物交 互作用	與CYP1A2 抑制劑併用時，需調降劑量並密切監控	如與強效CYP1A2抑制劑(例如：fluvoxamine、enoxacin)併用時，需調降至1錠一天三次。 若與中效CYP1A2抑制劑(例如：750 mg Ciprofloxacin 一天兩次)併用時，需調降至2錠一天三次。

Pirfenidone劑量的調整模式一般建議以四週模式進行如下表:

	早餐後(錠)	中餐後(錠)	晚餐後(錠)	全天(錠)
第1-14天	1	1	1	3
第15-28天	2	2	2	6
第29天起	3	3	3	9



非藥物治療與其他

美國/歐洲/日本/拉丁美洲胸腔協會對特發性肺纖維化建議使用的非藥物治療 ²⁰¹¹		
非藥物治療	建議使用	證據等級
長期氧氣療法治療曾發生休息時顯著低血氧患者 ⁽²⁰¹¹⁾	強烈建議使用	IV
肺臟移植治療在符合條件的患者 ⁽²⁰¹¹⁾	強烈建議使用	III
肺復原治療 ⁽²⁰¹¹⁾	有條件地建議使用 ^{#1}	III

⁽²⁰¹¹⁾治療建議參考 2011 年指引，因為2015年指引未提及。

^{#1} 肺復原治療適用於多數患者，但對於少數患者，不使用肺復原治療亦為合理選擇。

美國/歐洲/日本/拉丁美洲胸腔協會對特發性肺纖維化不建議使用的非藥物治療 ²⁰¹¹		
非藥物治療	不建議使用	證據等級
使用機械通氣治療因IPF而發生呼吸衰竭之患者 ⁽²⁰¹¹⁾	有條件地不建議使用 ^{#1}	III
伴隨IPF而出現的肺動脈高壓 ⁽²⁰¹¹⁾	有條件地不建議治療 ^{#2}	IV

⁽²⁰¹¹⁾治療建議參考 2011 年指引，因為2015年指引未提及。

^{#1} 機械通氣不適用於多數IPF 患者，但對於少數患者則為合理選擇。

^{#2} 對於多數 IPF 患者不應治療肺動脈高壓，但對於少數患者，治療肺動脈高壓則為合理選擇。

其他相關治療或藥物	無法給予建議	證據等級
IPF引起肺高壓的藥物選擇 ⁽²⁰¹⁵⁾	目前仍無足夠證據做出建議	-
選擇單肺或雙肺移植 ⁽²⁰¹⁵⁾	目前仍無足夠證據證明單肺或雙肺移植何者較佳	-

長期氧氣療法

目前無直接證據支持病人應否接受長期氧氣療法。一項回溯性研究針對一群IPF患者(其中有7%病人接受氧氣療法)評估其存活時間，多變項分析的結果顯示，氧氣治療並未帶來存活效益，但此項研究的限制在於採用回溯性設計。在休息時血氧過低的病人中，氧氣治療可改善運動能力的證據也相當有限。2011年的國際指引建議休息時血氧顯著過低的 IPF 病人，應接受長期氧氣療法¹。另外，一項針對僅有運動時血氧過低情形的纖維化間質性肺炎病人的隨機臨床試驗 (AmbOx試驗) 顯示，在兩週期間活動時使用氧氣 (ambulatory oxygen) 相較於未使用氧氣可以增進健康相關的生活品質(health-related quality of life, HRQoL)，不過該試驗的結果仍待後續其他研究的進一步證實⁷³。



肺臟移植

IPF患者接受肺臟移植後的5年存活率估計為50-56%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。

IPF患者接受肺臟移植的適應症可以參考國內『器官捐贈移植作業手冊(2011年4月27日修訂)』，包括：(1)肺活量或全肺量 $<60\sim65\%$ 預測值；(2)休息狀態血氧不足；(3)引起繼發性肺動脈高壓；(4)病人以內科治療，情況仍逐漸惡化。在出現有效的抗纖維藥物如nintedanib和pirfenidone的今日，也許會調整移植的時機與適應症，且根據國內『器官捐贈移植作業手冊(2011年4月27日修訂)』IPF患者等候時間需再加上90天。建議臨床醫師在診斷時即應與合適的患者討論是否接受肺臟移植，並在開始出現客觀疾病惡化徵象時(objective deterioration)，即時進行詳細的肺臟移植評估。不同肺臟移植計畫間移植資格和列入移植候選名單的時機各不相同是可被理解的^{74,75}。

目前尚無明確資料可精準定出最佳的移植時機。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。建議符合條件的IPF病人應接受肺臟移植(強烈建議使用，證據等級III)。

肺復原治療

內容包括有氧運動、肌力和柔軟度訓練、衛教課程、營養介入，以及心理社會支持。近期曾有ILD病人接受肺復原的研究。過去針對IPF病人接受肺復原的對照試驗結果顯示，肺復原可改善行走距離以及症狀或生活品質；其他的無對照組研究也得到類似的結果。對於基準期功能狀態較差的病人，肺復原的效果可能更為明顯。建議大多數IPF病人應接受肺復原，但對少數病人可能並不適宜。肺復原的長期效益仍不明，故本指引建議肺復原，必須為IPF病人族群量身訂做。



急性惡化治療

由於IPF急性惡化(AE-IPF)之變異性相當大，至今醫界尚無一致的IPF急性惡化之處理方式。IPF急性惡化的預後大多不好且致死率極高，因此臨床醫師都認為處理IPF急性惡化須非常謹慎小心。然而2017年歐洲胸腔學會所整理的IPF急性惡化治療共識建議(表12,13)，仍可以讓臨床醫師有所參考與依循。該內容除了建議IPF急性惡化發生時可能有幫助的治療方式之外，亦建議預防IPF急性惡化發生的可能有效藥物與方法，同時並指出在目前無任何有效的IPF急性惡化治療方式之下，預防IPF急性惡化發生似乎是最有效的治療策略⁴。

(表12) AE-IPF可能採取的預防措施

預防	建議
• 流感和肺炎球菌疫苗接種	+
• 洗手，避免病源接觸	+
• 減少胃食道逆流	+/-
• 避免空氣中的刺激物和污染物	+
• 當需要機械通氣時，應盡量減少呼吸機引起的肺損傷	+/-
低潮氣量呼吸器	
非侵襲性呼吸器	
高流量鼻套管氧氣治療	
• Nintedanib	+/-
• P	-/+
• 避免合併使用 與	+
+: 會考慮在大多數患者中使用，因為潛在的好處似乎超過了潛在的危害。 +/-: 會考慮在選定的患者中使用，因為利益和風險的平衡因臨床而異。 -/+: 由於利益和風險的平衡會改變臨床情況，因此不會考慮在大多數患者中使用。 -: 不會考慮在大多數患者中使用，因為缺乏支持臨床獲益的證據。	



(表13) AE-IPF 治療

處理方式	建議
機械通氣治療	
• 低潮氣量呼吸器	+
• 非侵襲性呼吸器	+
• 高流量鼻套管氧氣治療	+/-
藥物	
• C	+
•	+/-
•	-/+
•	-/+
肺移植	+/-
其他	
• 體外循環維生系統 葉克膜	- [§]
• P	-/+
•	-
• 非類固醇治療方法	-
<p>+: 會考慮在大多數患者中使用，因為潛在的好處似乎超過了潛在的危害。</p> <p>+/-: 會考慮在選定的患者中使用，因為利益和風險的平衡因臨床而異。</p> <p>-/+ : 由於利益和風險的平衡會改變臨床情況，因此不會考慮在大多數患者中使用。</p> <p>-: 不會考慮在大多數患者中使用，因為缺乏支持臨床獲益的證據。</p> <p>#: Cyclophosphamide, cyclosporine, tacrolimus.</p> <p>[¶]: 非類固醇治療方法：立即停止免疫療法(如果有施行任何免疫治療者)、最佳支持治療、廣效抗菌藥物。(Non-steroid approach: Immediate cessation of immunosuppression (if any), best supportive care, broad-spectrum antimicrobials.)</p> <p>[§]: 考慮作為準備肺移植的銜接性治療。</p>	



併發症與共病症

IPF的預後非常差，存活期估計為3-5年，甚至比許多癌症還差（這部分的資料或許會在抗纖維藥物問世後有所改變，不過目前仍待近一步研究），能預測生存率對於IPF患者因此相當重要。GAP指數其中包括性別、年齡及生理學參數的用力肺活量百分比(FVC)和肺部一氧化碳彌散能力的變量(DL_{CO})等因子是目前預測IPF死亡率最廣泛使用的模型。但GAP能用來預測的IPF的死亡率，卻也缺乏評估呼吸系統以外可能影響的死亡原因，從過去的臨床研究得知，只有60-70%的IPF患者死於與IPF直接相關的病因，其餘的死亡原因可能與這些老年人患者族群容易存在的其他共病有關。目前醫界對IPF常出現的併發症和共病症，已有較多的瞭解，包括糖尿病、高血壓、肺動脈高壓、嚴重抑鬱症、肺癌、心臟瓣膜病、胃食道逆流、房性心律不整、冠狀動脈疾病、腦血管疾病、血栓栓塞、睡眠呼吸中止、血脂異常、腎功能衰竭及肝功能衰竭等。目前雖不清楚治療這些共病症是否會影響臨床預後，但有幾種共病被證實與IPF的存活有關，包括肺癌、肺動脈高壓和心血管疾病。但其他共病迄今尚無相關資料可建議，包括是否應治療IPF病人的肥胖、肺氣腫和阻塞性睡眠呼吸中止症。我們必須對這些共病更進一步地了解與因應。有關於IPF病人的共病症整理如圖19。⁷⁶



肺動脈高壓 (Pulmonary Arterial Hypertension)

肺動脈高壓已證實與間質性肺病的相關性，且具有預測死亡率的重要意義，肺動脈高壓亦是評估肺移植手術的重要依據之一，證實肺動脈高壓的存在和探討其重要性的多數研究資料，皆源自於接受肺臟移植評估的IPF患者族群，IPF患者評估肺移植時有20%至40%同時診斷存在肺動脈高壓。但IPF患者其肺動脈高壓的比率並無法精準的研究，原因包括：(1)IPF常被診斷於肺動脈高壓後；(2)肺動脈高壓診斷的黃金標準為右心導管，右心導管屬侵入性且昂貴的診斷工具故造成診斷率不佳；(3)不同肺動脈高壓的定義標準，也是導致低估或高估肺動脈高壓發生率的原因。雖然如此還是有IPF患者肺動脈高壓發生率為20%到31.6%的相關研究發表⁷⁷。

研究顯示IPF患者罹患肺動脈高壓時(定義為休息時平均肺動脈壓>25mmHg)，其於休息時動脈血氧與運動耐受性均較低，運動時動脈血氧下降速度也較快，死亡風險也較高(一年死亡率有肺動脈高壓之患者為28%，相較於沒有肺動脈高壓患者死亡率為5.5%)。在另一項納入70名IPF患者的系列研究中，receiver operating characteristic (ROC) 曲線分析顯示17mmHg的平均肺動脈壓是評估死亡率的最佳分界值。這些數據之效度仍有待確立。以心臟超音波評估肺動脈收縮壓的結果，與右側心導管檢查的結果之間並無良好相關性。研究曾顯示肺血管阻力上升與較差的存活情形具有關聯性。目前並不清楚IPF併發肺動脈高壓是否為一項獨立的臨床表現型(IPF-PH)。





心血管疾病 (Cardiovascular disease)

心血管疾病的發生率通常隨年齡而增加，但是在IPF患者的發生率卻高於其他間質性肺病或肺阻塞患者。IPF患者發生急性冠狀動脈症候群(acute coronary syndrome, ACS)及深層靜脈栓塞(deep vein thrombosis, DVT)的風險較高(OR分別為1.53與1.98)；另一項來自丹麥的資料庫研究顯示，有心血管疾病的患者未來發生IPF的風險也較高，尤其是過去有肺栓塞病史的病人(HR:2.4)⁷⁸。其背後的致病機轉目前尚未清楚，普遍認為與凝血因子異常導致易形成血栓(prothrombotic state)或慢性缺氧有關。預後方面，一項研究顯示在準備接受肺移植而執行心導管檢查的IPF患者中，發現同時患有冠狀動脈疾病的IPF患者預後較差(HR 4.83)。另有研究發現IPF患者接受肺移植時有68%同時患有心血管疾病。

胃食道逆流(Gastroesophageal reflux disease, GERD)

胃食道逆流在不同研究中的盛行率從0%到94%不等。但是，GERD對IPF的致病機轉是否有直接影響目前尚不清楚。目前研究對於肺功能下降、IPF急性惡化、存活率的影響結論正反不一，投以GERD藥物治療對於能否延長患者存活目前也未有定論，稍早前曾有數項臨床研究指出使用制酸劑治療的IPF患者肺功能下降速度較慢、急性發惡化機會較低、存活時間也較長^{79,80}。但是，近期一項來自CAPACITY與ASCEND trials的事後分析研究，卻顯示制酸劑治療對預後沒有幫助⁷⁰。另外一項來自INPULSIS的事後分析研究也發現基準期有無使用制酸劑，肺功能下降速度都沒有顯著差異⁷¹。抗逆流腹腔鏡手術(Laparoscopic anti-reflux surgery)治療對於IPF患者的效果，在近期第二期臨床試驗(WRAP-IPF)顯示對多數患者的安全與耐受性佳，急性發作、住院與死亡率均有減少但卻未達統計顯著差異⁷²，因此仍有待未來更多臨床試驗加以探討。

肺癌

肺癌的發生率在IPF的患者中顯著增加從4.4%到48%皆有相關研究發表。Chest雜誌也曾發表IPF肺癌的罹病率為13%，其他回溯性文獻研究發現，在IPF後續一年、五年和十年的肺癌累積發生率分別為3.3%、15.4%和54.7%。由此可知肺癌在IPF的病人隨著疾病時間的增加而提高發生率。根據亞洲的回溯性研究顯示，IPF患者罹患肺癌的比例為20%到23%，比一般族群高出五倍。除了與抽菸史、男性與年紀等因子相關之外，兩者也被認為均有特定表觀遺傳學(epigenetics)或基因變化、調節訊號反應異常(altered response to regulatory signals)、小分子核糖核酸(microRNA)表現不正常等共同機轉⁸¹。鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma)與腺癌(adenocarcinoma)為最常見的癌型，較常以接近纖維化區域的肺結節來表現⁸²。其預後相關的研究受到追蹤時間、疾病嚴重程度、與癌症治療方式不同或有干擾，



但多數研究顯示同時患有肺癌與IPF的患者的存活率(19-38.7個月)比沒有罹患肺癌的 IPF 患者(48-63.9個月)明顯較差(HR: 2.4-5)^{83,84}。

阻塞性睡眠呼吸中止症 (Obstructive Sleep Apnea, OSA)

阻塞性睡眠呼吸中止症在身體質量指數(body mass index, BMI)高(> 33kg/m²)的IPF病人盛行率超過一半，而肥胖與OSA嚴重程度(apnea-hypopnea index, AHI)也有正相關。夜間睡眠缺氧(sleep oxygen desaturation)程度越嚴重的IPF病人，也被發現存活率較低⁸³。但利用持續性正壓呼吸(continuous positive pressure)治療對於有OSA的IPF患者預後是否有益目前尚未清楚。

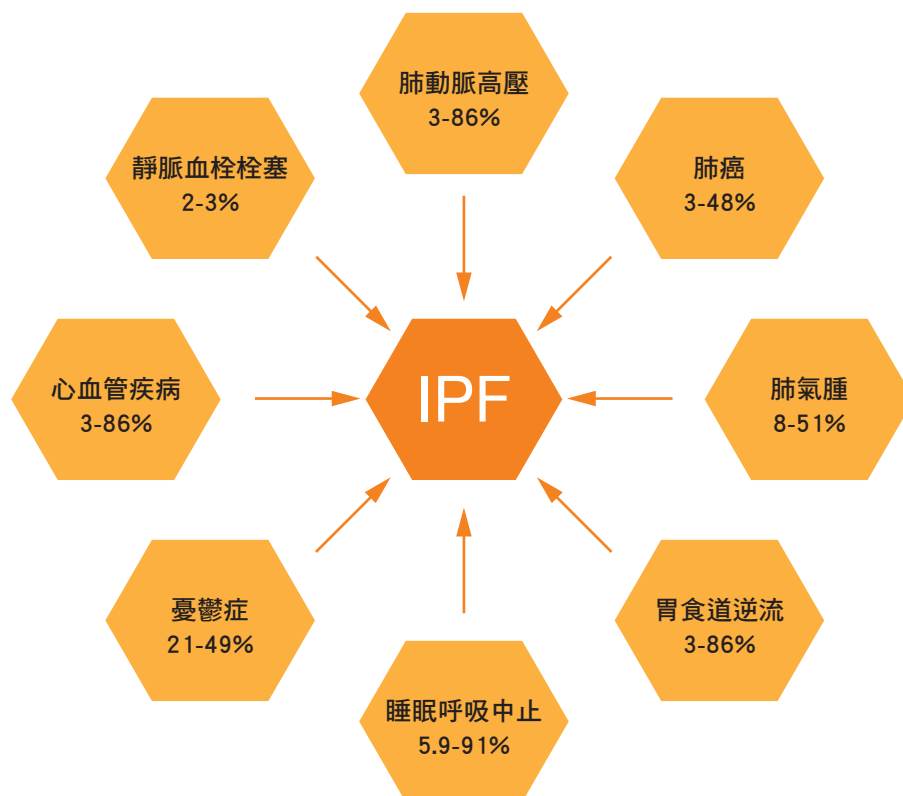
肺氣腫

近期的回溯性資料顯示，同時患有肺氣腫的 IPF 患者 (combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome, CPFE)，常見於男性、重度抽菸史，肺功能常見單純性 DL_{CO} 降低，而無明顯限制型肺病。其預後比未罹患肺氣腫者來得差，平均存活時間從2.1年到8.5年不等。同時患有IPF和肺氣腫的病患，其兩項病症可能都需要治療。有限資料顯示很可能會需要長期氧氣治療，而且可能罹患明顯的肺動脈高壓(盛行率47%到90%)⁸⁶。目前並不清楚IPF和肺氣腫的合併存在是否代表一種獨特臨床表現型；亦或在這類案例中，肺氣腫單純只是一項共病症。由於目前尚未有專門針對此類病人的臨床試驗，因此沒有具體的治療方法，但根據INPULSIS試驗的次族群分析發現nintedanib的療效並不受到emphysema的影響。然而，由於缺乏隨機臨床試驗的數據，是否合併使用COPD的藥物治療這群病人目前仍無法給出具體的建議。臨床上目前專家共同的意見是建議戒菸，氧氣治療和肺復原等措施。

憂鬱症

憂鬱與焦慮在IPF患者中發生率為24.3-49.2%，研究顯示與氣促、咳嗽以及肺功能的嚴重程度相關。但是，憂鬱症對於 IPF 患者預影響的研究甚少，目前零星研究尚未發現對存活率有顯著影響⁷⁶。

圖19



監測併發症和共病症

IPF病人可出現肺動脈高壓、肺栓塞、肺癌及冠狀動脈疾病等共病症。雖然這些共病症可能影響病人存活，但針對IPF病人進行常規篩檢以找出併發症的做法(例如每年進行一次HRCT以監測是否發生肺癌)，其效益仍不明確，因此無法做出應進行常規篩檢的建議。在疾病進展的病人中，新發現的肺動脈高壓可能不利於肺臟移植的資格，因此有必要進行此項評估。纖維化肺病病人無法以心臟超音波準確估算肺部血行動力學狀況，因此不應依賴其作為肺動脈高壓及其嚴重度的評估工具。腦利鈉勝肽(brain natriuretic peptide, BNP)的濃度與是否罹患中至重度肺動脈高壓具有相關性，但仍未完全被確認可作為篩檢工具。也有學者提出一套臨床預測模型，但仍需進行獨立的效度評估。目前右側心導管檢查是確認肺動脈高壓的必要檢查項目。

某些結締組織疾病的病人(例如較年輕的女性)，在出現全身性病徵前可能僅以IPF特有的肺部異常表現，這類病人在症狀出現時，應考慮進行適當的結締組織疾病血清學監測。



對有急性呼吸功能惡化的病人，應考慮IPF急性惡化的可能性，且應立即評估是否有導致急性惡化的其他病因，例如肺栓塞、氣胸、呼吸道感染或吸入現象。必須針對各種藥物已知的副作用監測藥物治療可能導致的併發症。

併發症和共病症的治療

目前尚不清楚併發症與共病症的治療是否有助於IPF的臨床預後。有關於IPF急性惡化的治療則另述於該章節。

問題：IPF 病人是否應治療其肺動脈高壓？

針對目前有關IPF 病人治療肺動脈高壓 (一般定義為右側心導管檢查時之平均肺動脈壓 > 25 mmHg) 的資料相當有限。一項對 8 名同時患有 ILD 和肺動脈高壓的病人(其中1人患有IPF)施用靜脈注射型和噴霧型 epoprostenol 的單次劑量試驗顯示，肺部血行動力學狀況可獲得改善，但分流量 (shunt flow) 和氧合能力則有所惡化⁸⁷。一項針對 19 名同時患有 ILD 和肺動脈高壓病人(其中8人患有IPF)的回溯性研究發現，長期接受靜脈注射型epoprostenol或口服型 bosentan治療的病人，6個月內之六分鐘行走距離和生活品質獲得改善⁸⁸。給予單次劑量之 sildenafil可改善肺部血行動力學狀況，同時不會提升分流量或導致氧合能力惡化；其兩項在同時罹患IPF和肺動脈高壓的病人中進行的小型無對照組前瞻性研究顯示，接受sildenafil治療後的行走距離和肺部血行動力學狀況可於8-12週內獲得改善^{87,89}。

建議：大多數IPF病人不應治療其肺動脈高壓，但對少數患者而言，治療則為合理的選擇(有條件地不建議使用，證據等級IV)。

問題：IPF病人若併有肺氣腫該如何治療？

根據INPULSIS試驗的後分析發現nintedanib對每年FVC下降的絕對值，急性惡化的發生率和SGRQ總分數的好處並不受到病患是否有肺氣腫，或FEV₁/FVC比值落在 ≥ 0.7 且 ≤ 0.8 或 > 0.8 的影響⁵¹。然而在治療起點時肺氣腫與纖維化的定義與分佈範圍是否會影響研究結果則尚待進一步研究結果始能得知。Pirfenidone目前則沒有類似的研究。雖然尚未有針對這類病人合併使用COPD治療藥物的隨機分派試驗，但大多數的專家會同時使用吸入劑治療病人，並且建議病人戒菸並參加肺復原計畫。

建議：使用nintedanib治療IPF並不受病患是否有肺氣腫影響(有條件地建議使用，證據等級II)。大多數的專家會合併使用吸入劑治療這類病人，建議病人戒菸與參加肺復原計畫(有條件地建議使用，證據等級IV)。



問題：IPF病人若併有肺癌則該如何治療？

當IPF病人診斷有肺癌時的最佳治療方式目前仍未有共識。分期上能夠手術的肺癌，以手術切除與持續以低劑量電腦斷層追蹤相較是否有較好的預後仍不清楚⁹⁰。抗纖維藥物或肺癌藥物的臨床試驗基本上排除IPF併有肺癌的病人參與，因此無法得知在這類病人的療效與安全性。分析小型回溯性研究的結果顯示：(1)大範圍的手術是有害的；(2)應盡量避免放射治療因可能誘發急性惡化；(3)化學治療可能誘發急性惡化(但在為數不多的文獻中這類病人使用carboplatin 的副作用似乎較少)；(4)當IPF病人診斷有肺癌時不應該停用抗纖維藥物，因其可能有抗腫瘤效果⁹¹。在LUME-Lung 1試驗中發現作為非小細胞肺癌的第二線治療藥物，併用nintedanib 與 docetaxel 相較於安慰劑與 docetaxel 的組合有較長的無惡化存活期 (median 3.4 months vs 2.7 months; HR = 0.79, P= 0.0019)。若以整體存活期看，則併用 nintedanib 與 docetaxel 在腺癌有益處 (median 12.6 months vs 10.3 months ; HR = 0.83, P= 0.0359)，在全體非小細胞肺癌則沒有差別 (median 10.1 months vs 9.1 months ; HR = 0.94, P= 0.2720) ⁹²。因為此試驗的結果，nintedanib併用docetaxel已經被歐洲藥物管理局EMA核可作為腺癌的第二線治療⁹³。

建議：當IPF病人診斷有肺癌時不應該停用抗纖維藥物(有條件的建議使用，證據等級IV)。目前極需隨機分派試驗的結果來佐證此類病人的診斷與治療，在此之前任何積極診斷與治療的干預都應該先審慎評估過病患IPF的嚴重度與日常生活功能，並且最好經過多專科團隊針對個案討論後進行。



緩和療護

緩和療護著重於減緩症狀及提升病人的舒適感，而非治療疾病。緩和療護特別著重於減輕病人身體和情感上的痛苦，並且給予病人及照護者心理及精神上的支持。此種醫療照護需求因人而異，因此須量身訂做。緩和療護應與疾病導向的照護措施相輔相成。

IPF 病人常出現咳嗽和呼吸困難症狀的惡化且不易治療。長期使用鴉片類藥物可減緩重度呼吸困難及咳嗽，但應仔細監測副作用的發生。所有 IPF 病人(尤其是有重度生理障礙及共病症者)皆應在仍能下床活動時 (ambulatory setting) 與門診醫師討論預立醫療指示 (advanced directives) 及臨終照護的議題，而對因 IPF 而臥病在床的病人，則應考慮給予安寧療護¹。





監測疾病的臨床病程

對IPF病人進行監測有助於掌握病人的疾病進展、氧合能力及症狀惡化的程度、是否有疾病或治療引發之併發症。此外，仔細的臨床病程評估也有助於協助病人瞭解自身的病況，並能及時施予適當的治療措施，包括肺臟移植¹。

監測疾病進展

疾病的惡化可能會導致呼吸症狀的增加、肺功能檢測結果的惡化、HRCT顯示纖維化程度增加，或急性呼吸功能衰退。

若無其他成因，則下列任一項變化皆表示疾病惡化：

- 漸進性呼吸困難(使用客觀量表評估)。
- 與基準期相較，FVC 絕對值漸進性地持續下降。
- 與基準期相較，DL_{CO} 絕對值(依血紅素值校正)漸進性地持續下降。
- HRCT 顯示纖維化程度較基準期惡化。
- 急性惡化。
- 因呼吸衰竭而死亡。

上述表示疾病惡化的參數皆依據臨床試驗數據而來(參見「分期和預後」)。儘管漸進性呼吸困難是一項重要的主觀型變量，但仍鼓勵以客觀標準對呼吸困難進行評估(如呼吸困難指數，或以加州大學聖地牙哥分校呼吸困難問卷(UCSD-SOBQ)等效度已確立之工具評估呼吸困難的程度)。由數個世代性試驗得到的結果顯示，FVC絕對值出現10%的變化(有/無伴隨DL_{CO}變化)，或DL_{CO}絕對值出現15%的改變(有/無伴隨FVC變化)為死亡率的一項重要性指標。若無其他原因，亦可作為疾病惡化的證據。FVC小幅(5-10%)但漸進且持續的變化也是疾病惡化的徵象之一。目前仍無法明確訂出FVC及DL_{CO}於判定疾病惡化時所需之絕對值最低變化幅度，但如果FVC的變化幅度< 5%且 DL_{CO}僅有< 10%的變化幅度時需特別注意，此種幅度的變化可能與肺功能檢測本身的內在變異程度重疊。平均而言，疾病惡化須持續監測3到6個月才能判定，但如果在更短的時間內出現症狀、生理學及影像學上的持續變化，亦可作為疾病惡化的判定標準。

在上述參數中，肺功能檢測是量化及客觀監測疾病惡化最為標準化的方式。有證據顯示，漸進性的肺部纖維化會導致肺功能逐漸衰退以及症狀的惡化。數個針對IPF病人進行的大型隨機對照治療試驗顯示：在納入試驗時為輕至中度肺功能異常的安慰劑組別IPF病人中，其FVC 年平均降低量約為200毫升；FVC降低速率於不同病人中有極大的變異性。



儘管肺部血管及共存之肺動脈高壓的變化也會導致DL_{CO}絕對值的下降，但在無其他可解釋的原因下，DL_{CO}絕對值的下降可做為疾病進展的診斷依據。就現有技術而言，縱斷性(longitudinal)地測量其他臨床和生理學變項(如TLC、P(A-a)_{O₂})以及6MWT有顯著的限制，因此現階段並不建議用於疾病進展的常規性監測。然對於明顯運動不耐(exercise intolerance)的病人，監測6MWT期間的血氧飽和度下降現象可協助評估病人對於氧氣補充療法的需求。目前仍不清楚共病症(如共存之肺氣腫)的生理性變化對肺功能預測值連續變化的影響，但很可能是一項干擾因子。明顯的肺氣腫會影響FVC的測量值，因此單獨觀測FVC的變化可能無法作為疾病惡化的可靠指標。在此種情況下，同時觀測FVC和DL_{CO}的數值可能有助於疾病惡化的評估。

本指引建議FVC及DL_{CO}應依ATS/ERS的標準測量間隔進行。一般來說每3到6個月測量一次FVC和DL_{CO}作為常規的病程監測相當合適，但有些病情進展快速或發生急性惡化的病人可能不會於上述頻率的檢測中及時觀察到疾病的進展。目前尚無正式研究顯示測量FVC和DL_{CO}的最佳頻率為何。若患者出現漸進性呼吸困難或其他病程進展較為迅速的特徵時，應採較為彈性的監測方式，並且降低提前重複檢測的閾值。Russel et al.發現IPF患者每日在家測量肺功能(daily home spirometry)的結果具有高度臨床價值，並且在大多數患者可行。使用此法，在三個月時FVC下降的幅度可能可以預測死亡率，此意味著每日測量FVC的結果可能是IPF在探討死亡率的一個有價值的數值⁹⁴。

監測症狀惡化

病人呼吸症狀(如呼吸困難)的惡化為相當重要的處置依據。呼吸症狀惡化的病人應接受疾病惡化、休息及運動時氧合能力的評估，並及時檢測出續發性併發症(如深部靜脈栓塞及肺栓塞的形成)。也有部分病人可由症狀導向的療法獲益。目前已有數項研究工具可對呼吸困難進行量化，但並不清楚其中任何一項工具是否具有臨床效用。

監測氧合能力惡化

針對所有病人，無論有無症狀，均應在基準期及追蹤評估期間，以脈搏血氧計(pulse oximetry)測量其休息時和運動時的血氧飽和度，以確保病人具有充足的氧合能力，並判定其對氧氣補充療法的需求。須仔細注意脈搏血氧計的描圖(tracing)和訊號，才能克服循環不佳和訊號品質不足的相關潛在問題。一般而言，在做6MWT時(或相類似之測試)血氧飽和度低於 88%，可作為開立氧氣補充療法的依據。此一測量應於基準期進行，並於追蹤期間每3到6個月進行一次。正式的心肺運動檢測不具有明確的地位，因此不建議作為常規監測項目。

IPF臨床處置總結

將上述建議整合成一張臨床處置路徑圖(圖20)。

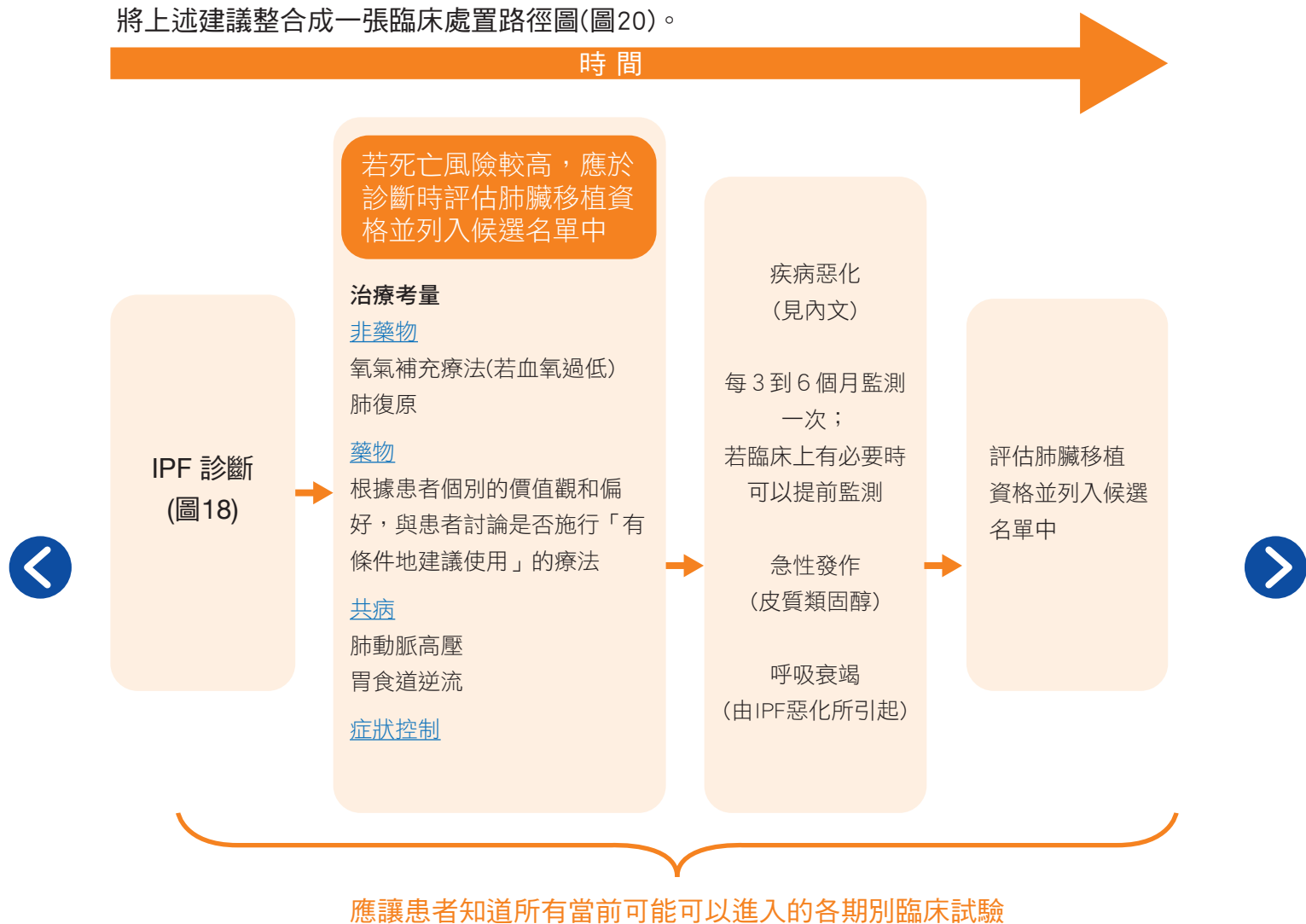


圖20：IPF患者臨床處置路徑圖。臨床醫師必須花費充分的時間與患者討論其價值觀、偏好及預後。所有患者均應知悉所有當前可能可以進入的臨床試驗。針對死亡風險較高的患者，應考慮肺臟移植。Nintedanib及Pirfenidone是建議使用的治療藥物(兩者皆為有條件地建議使用)；關於藥物療法的具體建議，請參見內文。氧氣補充療法(若血氧過低)及肺復原是建議施行的非藥物療法(兩者皆獲贊成使用，但前者強烈建議使用，後者有條件地建議使用)。所有患者均應每3到6個月監測是否發生疾病進展並鑑定併發症；臨床上有必要時可以提前監測。皮質類固醇是急性惡化時的合適治療選項(有條件地建議使用)。針對多數因疾病進展而發生呼吸衰竭的患者，不建議施行機械通氣(有條件地不建議使用)。症狀控制(緩和療護)著重於減少症狀(例如咳嗽和呼吸困難)以及使病患感到舒適，而非著重於治療病患的疾病。務必在門診環境下討論預立醫療指示的問題。更多細節請參見內文。



未來研究方向

目前因為新藥物的進展，使得我們愈來愈重視IPF的疾病診斷與治療。相較於過去，現在的治療已經有很大的進展，但是仍然有許多未知的部分，有賴未來更多的研究與資料來解決目前困境，例如下列幾點是目前仍未知的範疇：

1. 對於疾病進程的預知：現在並沒有辦法預測哪類 IPF 的病人惡化或疾病進展是比較快的，哪些人是比較慢的，未來研究的方向應朝此努力，也應找到相對應的biomarkers來預測 IPF的疾病進展與預後。
2. 治療的藥物目前也無法預測哪類的 IPF 病患用藥反應良好，哪類病患用藥效果較差，未來應從基因，蛋白體學，代謝體學等研究來挑選出治療反應好的病患。
3. 目前的研究方向僅止於肺功能的延緩，特別是 FVC 的數值，但 IPF 的面向應該很多也應更細心評估，故未來研究重點應著重在IPF治療的多面向評估與探討，以更清楚釐清IPF治療的綜合反應。
4. 除IPF疾病以外，胸腔科醫師面臨的會是更多其他ILD疾病的病人，最常見的包括自體免疫疾病導致ILD或其他PF-ILD等，這些肺部纖維化的表現與進展，又跟IPF不同，尤其是自體免疫的疾病，其肺部的變化並沒有跟其他器官影響有相關聯性，未來仍需更多研究來了解及闡述。
5. 共病的相關題材與研究也應是未來IPF研究的重點，過去我們都著墨於心血管疾病，肺癌，肺動脈高壓等，在肺部的微生物叢(microbiomes)與IPF的關聯性，甚至台灣常接觸到的TB或NTM的關聯性過去都甚少研究，未來亦應是研究的題材與方向。
6. IPF 的聯合治療效益也是未來研究的重點，目前僅只有兩種抗纖維化之藥物，且缺乏長期治療的研究資料，未來將有更多的新藥，而且與其他免疫抑制劑的聯合使用療效，也是未來研究的方向。



參考文獻

1. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183: p. 788-824. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management.
2. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. 192: p. e3-e19. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline.
3. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018. 198, Iss 5, pp e44-e68. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.
4. Yasuhiro K., et al. *Eur Respir Rev* 2017; 26. Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.
5. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174: p. 810-6. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis
6. Raghu, G., et al. *Lancet Respir Med*, 2014. 2: p. 566-72. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11.
7. Kolek, V. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med*, 1994. 137: p. 49-50. Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia.
8. Karakatsani, A., et al. *Respir Med*, 2009. 103: p. 1122-9. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece.
9. Navaratnam, V., et al. *Thorax*, 2011. 66: p. 462-7. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK.
10. Natsuizaka, M., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 190: p. 773-9. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Clinical Manifestations.
11. Lai, C.C., et al. *Respir Med*, 2012. 106: p. 1566-74. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - A population-based study.
12. Ley, B., et al. 2012 *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 183. pp 431-440, 2011. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
13. Spagnolo, P., et al. *Fibrosis. Front. Med.* 2018;5:148. The Management of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
14. SONG, J.W., et al. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-363. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome.
15. Collard, H.R., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 1;194(3):265-75. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An International Working Group Report.
16. Hutchinson, J.P., et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Oct;11(8):1176-85. Increasing Global Mortality from Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Twenty-First Century.
17. du Bois, R.M., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Aug 15;184(4):459-66. Ascertainment of Individual Risk of Mortality for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
18. Wells, A.U., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Apr 1;167(7):962-9. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Composite Physiologic Index Derived from Disease Extent Observed by Computed Tomography.
19. Morisset, J., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):1036-1044. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey
20. Graney, B.A., et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 May;16(5):525-533. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features.
21. Lentz, R.J., et al. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(7):2186-2203. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges.
22. Ravaglia, C., et al. *Respiration*. 2017;93(4):285-292. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments – Diagnostic Yield and Complications.
23. Kropski, J.A., et al. *PLoS One*. 2013 Nov 12;8(11):e78674. Bronchoscopic Cryobiopsy for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease.
24. Berim, I.G., et al. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017 Apr;24(2):170-173. Radial Probe Ultrasound-Guided Cryobiopsy.
25. Claudia Ravaglia, et al. *BMC Pulm Med*. 2019; 19: 16. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients.
26. Troy, L.K., et al. *BMJ Open Respir Res*. 2019 Jun 21;6(1):e000443. Cryobiopsy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease (COLDICE): protocol of a multicentre study.
27. David, A.L., et al. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-153. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper.
28. Richeldi, L., et al. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00209-2018. The characterisation of interstitial lung disease multidisciplinary team meetings: a global study.
29. Walsh, S.L.F., et al. *Lancet Respir Med*. 2016 Jul;4(7):557-565. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diff use parenchymal lung disease: a case-cohort study
30. Inchingolo, R., et al. *Expert Rev Respir Med*. 2019 Jan;13(1):39-51. Existing and emerging biomarkers for disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis.
31. Chiba, H., et al. *Respir Investig*. 2018 Sep;56(5):384-391. Significance of molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review



32. Drakopanagiotakis, F., et al. *Matrix Biol.* 2018 Aug;68-69:404-421. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis.
33. Guiot, J., et al. *Lung.* 2017 Jun;195(3):273-280. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
34. Cabral, D., et al. *Arthritis Rheum* 2005;53(1):61-6. Development and Assessment of Indicators of Rheumatoid Arthritis Severity: Results of a Delphi Panel
35. Westwood, O.M., et al. *Rheumatology* 2006;45(4):379-385. Rheumatoid factors: what's new?
36. Hayahara, C., et al. *Rinsho Byori.* 2010 Mar;58(3):211-5. Incidence of serum rheumatoid factors in elder non-rheumatic individuals.
37. David, L., et al. *J Clin Invest.* 2001 Nov 15; 108(10): 1417-1422. Autoantibodies as predictors of disease.
38. Kavanaugh, A., et al. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(1):71-81. Guidelines for Clinical Use of the Antinuclear Antibody Test and Tests for Specific Autoantibodies to Nuclear Antigens.
39. Hayashi, N., et al. *Clin Chem* 2001;47(9):1649-59. Detection of Antinuclear Antibodies by Use of an Enzyme Immunoassay with Nuclear HEp-2 Cell Extract and Recombinant Antigens: Comparison with Immunofluorescence Assay in 307 Patients
40. Didier, K., et al. *Front Immunol.* 2018;26;9:541. Autoantibodies Associated with Connective Tissue Diseases: what Meaning for Clinicians?
41. Wang, K.Y., et al. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011 Jun;44(3):222-8. The initial manifestations and final diagnosis of patients with high and low titers of antinuclear antibodies after 6 months of follow-up.
42. A Guenther, et al. *Respiratory Research* (2018) 19:141. The European IPF registry (eurlPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.
43. Helen E. Jo, et al. *Eur Respir J*, 2017. 49: 1601592. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry.
44. Helen E Jo, et al. *BMC Pulmonary Medicine* (2018) 18:19. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis with mild physiological impairment: analysis from the Australian IPF registry.
45. Kolb, M., et al. *N Engl J Med.* 2018 Nov 1;379(18):1722-1731. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
46. Richeldi, L., et al. *N Engl J Med*, 2011. 365: p. 1079-87. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
47. Richeldi, L., et al. *N Engl J Med*, 2014. 370: p. 2071-82. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
48. Karimi-Shah, B.A, et al. *N Engl J Med*, 2015. 372: p. 1189-91. Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis — FDA Review of Pirfenidone and Nintedanib.
49. 2016 NICE guideline for Nintedanib in IPF
50. Costabel, U., et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Jan 15;193(2):178-85. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS.
51. Cottin, V., et al. *Eur Respir J.* 2019 Apr 18;53(4). Therapeutic effects of nintedanib are not influenced by emphysema in the INPULSIS trials.
52. Crestani, B., et al. *Lancet Respir Med.* 2019;7:1 60-68. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON.
53. Lancaster, L., et al. *BMJ Open Resp Res* 2019;6:e000397. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials.
54. Bebdstrup, E., et al. *Respiration*, 2019. 97: p. 173-184. Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Practical Management Recommendations for Potential Adverse Events.
55. Nintedanib 台灣仿單
56. Taniguchi, H., et al. *Eur Respir J*, 2010. 35: p. 821-9. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
57. Azuma, A., et al. *Respir Res*, 2011. 12: p. 143. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment.
58. Taniguchi, H., et al. *Respir Res*, 2011. 12: p. 93. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial.
59. Nobel, P.W., et al. *Lancet*, 2011. 377: p. 1760-9. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials.
60. Xaubet, A., et al. *Arch Bronconeumol.* 2013 Aug;49(8):343-53. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
61. Cottin, V., et al. *Eur Respir Rev*, 2014. 23: p. 193-214. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines.
62. King, T.E., Jr., et al. *N Engl J Med*, 2014. 370: p. 2083-92. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis
63. Lancaster, L.H., et al. *Eur Respir Rev*, 2017. 26: 170057. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis.
64. Lederer, D.J., et al. *New Engl J Med* 2018. 378: p. 1811-23. Idiopathic Pulmonary Fibrosis.



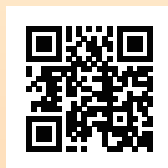
65. Pirfenidone 台灣仿單
66. Vancheri, C., et al. Am J Respir Crit Care Med, 2018. 197: p.356-363. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Results of the INJOURNEY Trial.
67. de Andrade, J. et al. N Engl J Med, 2010. 363: p. 620-8. A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
68. MeiLan K. Han, et al. CHEST 2013; 143(6):1699–1708. Sildenafil I Preserves Exercise Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right-sided Ventricular Dysfunction.
69. Kolb, M., et al. N Engl J Med, 2018. 379: p. 1722-31. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
70. Costabel, U., et al. Respir Res, 2018. 19: 167. Anti-acid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS® trials.
71. Raghu, G. et al. Lancet Respir Med, 2018. 6: p. 707-14. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial.
72. Michael Kreuter, et al. Lancet Respir Med 2016; 4: 381–89. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis.
73. Visca, D., et al. Lancet Respir Med, 2018. 6: p. 759-70. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial.
74. 台灣器官捐贈移植作業手冊(2011年4月27日修訂)
75. Peter M George et al. Lancet Respir Med 2019;7: 271–82. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis.
76. Sebastiano Emanuele Torrisi et al. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2018. 53. 6-11. Comorbidities of IPF: How do they impact on prognosis.
77. Christopher J. Lettieri. et al. Chest. 2006 Mar;129(3):746-52. Prevalence and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis
78. Brigitte, F.S., et al. Am. J. Respir. Crit.Care Med. 181 (2010) 1085-1092. Venous Thromboembolism and Risk of Idiopathic Interstitial Pneumonia.
79. Lee, J.S., et al. Am. J. Respir. Crit.Care Med. 184 (2011) 1390-1394. Gastroesophageal Reflux Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis
80. Lee, J.S., et al. Lancet Respir. Med. 1 (2013) 369-376. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials.
81. Carlo Vancheri. Eur Respir Rev, 2013 22: 265-272. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer.
82. Caliò, A., et al. Histopathology. 2017 Nov;71(5):725-735. Increased frequency of bronchiolar histotypes in lung carcinomas associated with idiopathic pulmonary fibrosis.
83. Lee, K.J., et al. Thorac Cancer 2012; 3: 150-155. Prevalence, risk factors and survival of lung cancer in the idiopathic pulmonary fibrosis.
84. Kreuter, M., et al. PLoS One. 2016 Mar 29;11(3):e0151425. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
85. Kolilekas, L., et al. J Clin Sleep Med. 2013 Jun 15;9(6):593-601. Sleep Oxygen Desaturation Predicts Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
86. Christopher J. Ryerson, et al. CHEST 2013; 144(1):234–240. Clinical Features and Outcomes in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema in Idiopathic Pulmonary Fibrosis
87. Hossein Ardeschir Ghofrani. Et al. Lancet 2002 Vol 360:895–900. Clinical Features and Outcomes in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
88. Minai OA., et al. Respir Med 2008 Jul;102(7):1015-20. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease.
89. Harold R. Collard, et al. Chest. 2007 March ; 131(3): 897–899. Sildenafil Improves Walk Distance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
90. Tzouvelekis, A., et al. Lancet Respir Med, 2018. 6: p. 86-88. Patients with IPF and lung cancer: diagnosis and management.
91. Tzouvelekis, A., et al. Chest, 2019. 156: p. 383-91. Common Pathogenic Mechanisms Between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer.
92. Reck, M., et al. Lancet Oncol, 2014. 15: p. 143–55. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial.
93. Reck, M., et al. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):849-861. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.
94. Russell, A.M., et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Oct 15;194(8):989-997. Daily Home Spirometry: An Effective Tool for Detecting Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.



目録



首頁



台灣胸腔暨重症加護醫學會 主編