

特發性肺纖維化

吳常璋 張皓鈞 陳天華 黃信端 劉家榮 王鶴健

國立台灣大學醫學院附設醫院 內科部

摘要

特發性肺纖維化是一種慢性、漸進性纖維化的間質性肺炎，其成因不明，主要發生於年長者，疾病範圍僅限於肺臟，且此疾病在組織病理學及影像型態上會出現一個特別的變化：尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP)。要診斷特發性纖維化，病人必須在影像學或組織病理學上符合尋常性間質性肺炎，且已排除其他可能造成間質性肺炎的原因，像是環境因子暴露、結締組織疾病或藥物等等。過去一旦診斷特發性肺纖維化，預後非常不好，在台灣自己的報告中，存活期中位數大約只有 0.9 年。隨著近年來對疾病機轉的了解，治療策略及藥物發展逐漸有了進展，抗纖維化藥物 nintedanib 和 pirfenidone 的大型研究都顯示可減緩病人肺功能的惡化程度，目前仍有更多臨床研究在進行中，期待能改善病人的預後。

關鍵詞：肺纖維化 (Lung fibrosis)
間質性肺病 (Interstitial lung disease)

引言

特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是最常見的不明原因間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP)。IPF 的定義為一種特定型式、成因不明的慢性漸進性纖維化的間質性肺炎、病灶只局限於肺部、好發於老人族群且符合尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 的病理學及 / 或影像學特徵¹。此疾病會造成病人漸進性的呼吸困難、肺功能惡化且預後極差。過往在診斷及治療上並沒有國際共識，因此美國胸腔醫學會與歐洲呼吸醫學會於 2000 年共同發布 IPF 的國際診療指引，針對 IPF 的診斷做出明確的定義且根據實證醫學對治療訂出指引，2011 及 2015 年也與日本胸腔醫學會和拉丁美洲胸腔醫學會發

表了更新之診療指引¹⁻³，而台灣則在 2015 年由台灣胸腔重症加護醫學會制定了 IPF 的實證診斷及處置指引⁴。

流行病學

總體而言，各國統計 IPF 的發生率約為每十萬人 2~10 例，盛行率約為每十萬人 14~43 例⁵。IPF 好發人口為老年人及男性族群，發生率及盛行率會隨著年紀提高，以美國的資料來看，小於 35 歲的族群不論男女發生率都小於每十萬人 1 例，而大於 75 歲的男性族群發生率則上升至每十萬人 38.5 例，盛行率為每十萬人 87.9 例，大於 75 歲的女性族群發生率為每十萬人 19.5 例，盛行率為每十萬人 48.4 例⁶。與歐美國家相比，南美洲及亞洲地區的發生率及盛行率較歐美國家低，或許與種族、研究設計的

不同與診斷標準有關。台灣方面，使用健保資料庫統計了 1997-2007 年間的 IPF 流行病學，2007 年之發生率為每十萬人 1.2 例，盛行率為每十萬人 4.9 例，遠低於歐美國家，然而此研究收案之病人為使用過呼吸器之 IPF 病人，因此真正之發生率及盛行率尚須進一步的研究與探討⁷。另外，台灣與各國的研究也顯示發生率及盛行率逐年提升，是否與醫師及病人對 IPF 的警覺性增加，醫療普及化、空氣汙染等原因有關，還需進一步研究去釐清⁵⁻⁷。

危險因子

雖然 IPF 是一種病因不明的疾病，但過往研究已找出數個潛在危險因子。抽菸，尤其是菸齡超過 20 包年的病人，目前已證實與 IPF 有高度相關⁸。此外，胃食道逆流也是擁有較多證據的獨立危險因子，其他如環境中的懸浮物（金屬粉塵、木屑、植物性 / 動物性粉塵等）、感染（Epstein-Barr virus, influenza virus, cytomegalovirus, hepatitis C virus）乃至空氣汙染、遺傳因素等都是可能的危險因子，目前尚無定論⁹。

致病機轉

IPF 的致病機轉迄今不明，家族性 IPF 最可能的遺傳模式為體染色體顯性 (autosomal-dominant)，可能與 ELMOD2 (ELMO Domain Containing 2) 基因、維持端粒酶之人類端粒酶反轉錄酶 (hTERT, human telomerase reverse transcriptase) 或人類端粒酶 RNA (hTR, human telomerase RNA) 等有關¹⁰。

在偶發性 IPF 族群中，推測致病機轉與表面張力素 surfactant protein A, surfactant protein C、人類端粒酶 (hTERT, hTR) 及呼吸道上皮 (DSP, DPP9) 等相關基因之異常有關，然而因 IPF 具有很大的異質性，並沒有在所有 IPF 病人中找到共通之基因表現^{11,12}。目前認為 IPF 之產生與第二型肺泡上皮細胞之人類端粒酶縮短有關，導致第二型肺泡上皮細胞轉化為第一型肺泡上皮細胞，而造成肺泡上皮再生異常，釋放各種纖維化生長因子 (fibrogenic growth

factor) 並吸引發炎細胞 (macrophages, T-cells, NK cells, etc.) 聚集釋放細胞激素 (cytokines)，再藉由 transforming growth factor β (TGF β), platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR), Alpha-v-beta-6 integrin ($\alpha\beta 6$), Sonic Hedgehog (SHh) 等各種機轉活化纖維母細胞 (fibroblasts) 及肌纖維母細胞 (myofibroblasts) 於肺泡壁造成細胞外基質蛋白累積、纖維化破壞正常的肺泡結構並影響氣體交換，周而復始，最後造成病人疾病惡化、死亡¹³⁻¹⁵。

臨床特徵

IPF 的病人最常見的臨床表現為慢性乾咳，另外隨著疾病的進展，會逐漸出現活動性呼吸困難的症狀。在身體檢查上最重要的特徵為雙下肺葉在吸氣期會出現像摩擦包裝紙聲的爆裂音 (Velcro crackles)；而有二到五成的病人會出現杵狀指 (clubbing finger)。當疾病進展到中後期，病人逐漸產生肺高壓，進而出現右心衰竭的症狀，例如周邊水腫。

診斷

要診斷 IPF，第一步必須先排除其他因素造成的間質性肺炎 (interstitial lung disease)，像是自體免疫疾病、藥物、環境因子暴露或放射線治療等原因引起的肺纖維化。並且病人必須要有符合尋常性間質性肺炎 (UIP) 的病理學及 / 或影像學特徵¹。

目前並沒有任何實驗室抽血檢查可以幫助診斷 IPF，抽血檢查的目的最主要是幫助排除其他可能的診斷。特別需要注意的是，IPF 的病人有時也會出現 C-reactive Protein (CRP)、erythrocyte sedimentation rate (ESR)、lactic dehydrogenase (LDH)、antinuclear antibody (ANA) 或 rheumatoid factor (RF) 等數值升高的情形，而這些指數又剛好是自體免疫疾病的指標，因此除了抽血檢查以外，臨床症狀、病史評估及身體檢查顯得更為重要，需綜合所有的臨床證據來排除可能是自體免疫疾病造成的間質性肺炎。此外，若針對懷疑 IPF 的病人做

支氣管鏡肺泡灌洗術 (bronchoalveolar lavage, BAL)，其結果通常不具特異性，因此無法幫助我們診斷 IPF，只能拿來排除其他可能的診斷。

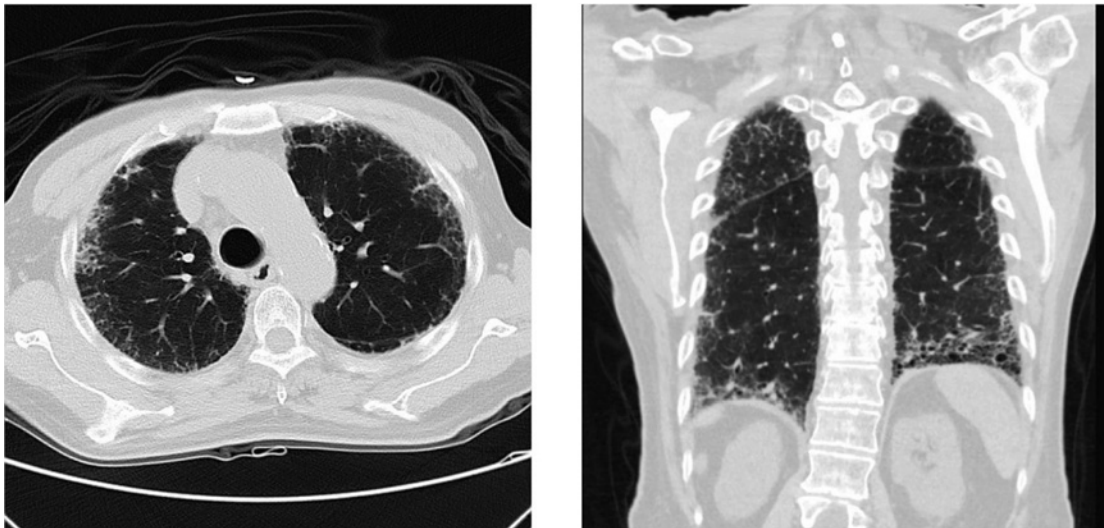
IPF 是一種侷限型的肺部疾病 (restrictive lung disease)，因此肺功能檢查可能會發現 total lung capacity (TLC)、functional residual capacity (FRC)、和 residual volume(RV) 會下降，隨著疾病持續進展，病人的 forced vital capacity (FVC) 和 forced expiratory volume-one second(FEV1) 也會下降；diffusing capacity of lung for carbon monoxide(DLco) 也會比正常人差。

要診斷 IPF，最重要的檢查是胸部高解像度的電腦斷層掃描 (HRCT, high-resolution computed tomography)，在電腦斷層下要辨認所謂的 UIP 影像學所見來診斷 IPF，影像學上的典

型 UIP 所見需符合以下四點⁴ (圖 1)：

- 一、病灶主要在肋膜下和下肺葉。
- 二、病灶呈現網狀分布。
- 三、蜂窩狀的纖維化 ± 牽扯式支氣管擴張。
- 四、沒有任何不符合 UIP 之特徵，如表一所示。

過去的研究顯示，當電腦斷層呈現典型的 UIP 所見時，病理上也幾乎都會呈現典型 UIP 病理變化，所以當電腦斷層的影像呈現 UIP 型態，且病人在臨床上已排除其他原因造成的間質性肺炎時，IPF 的診斷即可確立，不須讓病人再接受肺部切片的病理學檢驗；若是 HRCT 上顯示為可能的 UIP 或不符合 UIP 的型態，而臨床上又懷疑病人是 IPF，下一步則建議做外科手術切片，來幫助得到最終診斷⁴。



圖一：軸向和冠狀切面的肺部高解像度的電腦斷層 (high-resolution computed tomography, HRCT) 顯示分布在肺底部及週邊的網狀異常，且合併蜂窩現象。

引用自台灣胸腔重症加護醫學會。特發性肺纖維化實證診斷及處置指引。2015。

表一：Usual interstitial pneumonia (UIP, 尋常性間質性肺炎) 的電腦斷層影像判定

UIP (四項特徵全數符合)	可能為 UIP (三項特徵全數符合)	不符合 UIP (滿足下列七項特徵的任一項)
1. 病灶集中在肋膜下和下肺葉 2. 病灶呈現網狀分布 3. 蜂窩狀的纖維化 ± 牽扯式支氣管擴張 4. 未出現不符合 UIP 的特徵 (見第三欄)	1. 病灶集中在肋膜下和下肺葉 2. 病灶呈現網狀分布 3. 未出現不符合 UIP 的特徵 (見第三欄)	1. 病灶集中在上肺葉或中肺葉 2. 病灶集中在氣管或大血管周圍 3. 大量的毛玻璃狀異常 4. 大量的微結節 5. 界限明確的囊泡 6. 廣泛馬賽克衰減 (mosaic attenuation) 或氣體滯留 (air-trapping) 7. 支氣管肺節 / 肺葉中有實質化現象

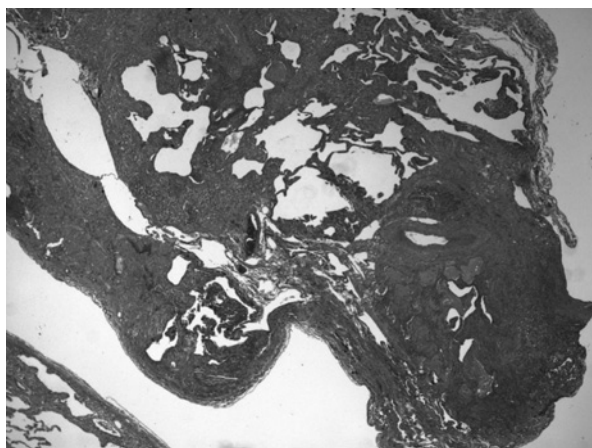
引用自台灣胸腔重症加護醫學會。特發性肺纖維化實證診斷及處置指引。2015。

IPF 病理特徵

IPF 之組織病理學的 UIP 專屬特徵如圖二所示⁴，在低倍率下呈現分布區域 (geographic heterogeneity) 及時序的異質性 (temporal heterogeneity)。此外，病理學診斷須符合以下四點⁴：

- 一、明顯的纖維化 / 結構變形的情形 ± 主要分布在肋膜下 / 肺泡中膈旁 (subpleural/paraseptal) 之蜂窩現象 (honeycombing)
- 二、肺實質片狀纖維化 (patchy involvement)。
- 三、纖維母細胞病灶 (fibroblast foci)。
- 四、沒有任何不支持 UIP 診斷之特徵，如表二所示。

若只有部份條件符合，根據情況可分



圖二：肺部病理切片顯示 1. 分布區域異質性 (geographic heterogeneity)：正常肺組織與已經纖維化的肺組織交錯排列及 2. 時序的異質性 (temporal heterogeneity)：切片下可同時看到正在纖維化和已經纖維化的肺組織。

引用自台灣胸腔重症加護醫學會。特發性肺纖維化實證診斷及處置指引。2015。

為 probable UIP 或 possible UIP 兩種型態 (表二)。當影像學和病理上皆僅有可能的 UIP 型態造成但沒有定論時，應該安排包含臨床胸腔科醫師、病理科醫師、影像科醫師共同組成的多專科團隊會議 (multidisciplinary discussion, MDD)，透過多科專家們的討論，決定病人的診斷是否為 IPF (圖三)⁴。

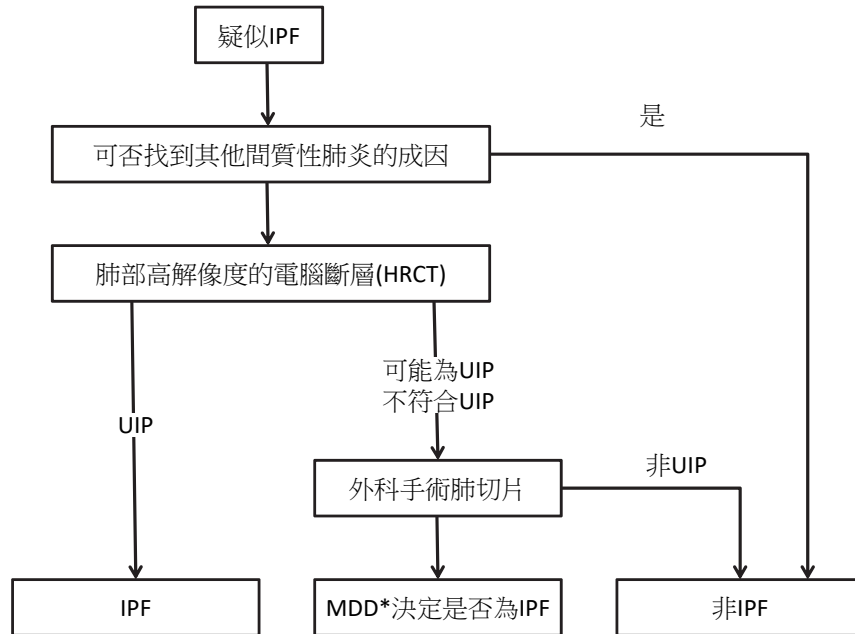
疾病病程

IPF 異質性之特色也造成疾病病程在不同病人身上都不盡相同，大致可分為穩定型、緩慢惡化型及快速惡化型之病程，而偶發之 IPF 急性惡化 (acute exacerbation) 常造成病情快速的惡化甚至死亡²。台灣 1996-2007 年使用健保資料庫之統計，自診斷日起病患之平均餘命只有 0.9 年，然而此研究收案之病人為使用過呼吸器治療之 IPF 病人，在疾病嚴重度上比其他國家收案病人還嚴重，因此尚須更進一步之研究來驗證^{5,7}。此外目前也有很多研究在統計 IPF 相關之預後因子，其中較好的預後因子包含戒菸、肺功能測驗 (DLco, FVC, TLC) 在診斷時較好或惡化速度較慢，身體質量指數 (Body Mass Index, BMI) 大於 23、六分鐘行走測試表現較好 (>320 公尺)、有進行心肺復健等等；而不好的預後因子包含曾出現過 IPF 急性惡化、肺高壓、肺氣腫、電腦斷層出現明顯的蜂窩現象、血液中較高之 Krebs von den Lungen-6 (KL-6)、matrix metalloproteinase-7 (MMP-7)、surfactant proteins A 和 D (SP-A, SP-D) 等指數。然而目前並無單一預後因子可以準確推估病人之預後，亟待後續更多的研究¹⁶。

表二：Usual interstitial pneumonia (UIP, 尋常性間質性肺炎) 的組織病理學判定

UIP (四項特徵全數符合)	很可能是 UIP (Probable UIP)	可能是 UIP (Possible UIP) (三項特徵全數符合)	不符合 UIP (滿足下列六項特徵的任一項)
1. 明顯的纖維化 / 結構變形的情形 ± 主要分布在肋膜下 / 肺泡中膈旁之蜂窩現象	1. 明顯纖維化 / 結構變形的情形 ± 蜂窩現象	1. 纖維化塊狀或瀰漫分布於肺實質內 (± 間質發炎)	1. 透明膜
2. 肺實質片狀纖維化	2. 缺少塊狀分布或纖維母細胞病灶，但並非兩者皆無	2. 未滿足其他的 UIP 標準 (見第一欄)	2. 器質性肺炎
3. 纖維母細胞病灶	3. 沒有任何支持 UIP 診斷之特徵 (見第四欄) 或	3. 沒有任何不支持 UIP 診斷之特徵 (見第四欄)	3. 肉芽腫
4. 沒有任何不支持 UIP 診斷之特徵 (見第四欄)	4. 僅有蜂窩變化		4. 遠離蜂窩現象的間質內有明顯的發炎細胞浸潤
			5. 以呼吸道為中心的變化
			6. 有其他支持別種診斷的特徵

引用自台灣胸腔重症加護醫學會。特發性肺纖維化實證診斷及處置指引。2015。



*MDD: 多專科團隊會議 (Multidisciplinary discussion)。

圖三：特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 的診斷流程。

引用自台灣胸腔重症加護醫學會。特發性肺纖維化實證診斷及處置指引。2015。

治療

一、過去的藥物研究

過去的假說認為 IPF 的成因是由肺部一連串發炎反應進而導致後續的纖維化，因此在研究治療藥物的發展史上，早期都是關注在如何減少發炎反應。類固醇自然而然成為一開始研究藥物的重點對象，但經過研究證實，類固醇並沒有明顯的治療效果，在長期大劑量的使用下反而會有害，因此目前已建議不作為處方考量¹⁷；單方免疫抑制劑的使用像是 cyclosporine、cyclophosphamide、everolimus 也無治療效果，且副作用過於明顯而不建議使用。此外，也有學者探討口服類固醇及免疫抑制劑的合併使用，2012 年 PANTHER trial 納入肺功能 FVC $\geq 50\%$ 及 DLCO $\geq 30\%$ 的 IPF 病人族群，比較病人接受 prednisone、azathioprine、N-acetylcysteine 或安慰劑後的療效，結果發現使用 prednisone、azathioprine、N-acetylcysteine 的病人非但沒有延緩肺功能惡化，反而增加死

亡率及住院率。隨後上述抗發炎藥物不再做為治療 IPF 的首要標的，2015 年的治療指引已不建議上述口服類固醇或免疫抑制劑使用^{3,18,19}。

近年來認為肺部失控的纖維增生是導致 IPF 的主因，爾後治療標的轉向阻斷纖維化、扭轉異常的傷口修復機轉，例如試著減少發炎後肺泡內的高凝血環境及不正常的微小血栓，以減少後續纖維化；或減少肺部上皮細胞損害；或針對肺泡內異常的膠原蛋白堆積代謝¹⁸等機轉做治療。但，在後續幾個隨機分派臨床試驗中，使用抗凝血藥物如 warfarin、acetylcysteine 抗氧化、或是內皮素受體拮抗劑 (endothelin receptor antagonist) 來阻斷纖維化，並無顯著治療效果。值得注意的是，在研究中發現，使用制酸劑對 IPF 病人會有幫助，在 2013 年集合三個臨床試驗所作的事後比較檢定，顯示使用制酸劑可延緩肺功能的惡化、並且減少 IPF 急性惡化的發生，但無法改善病人的存活率^{20,21}。因此在過去能改善 IPF 存活率的治療，只有肺臟移植，移植後五年存活率可達到 50%²。

二、新的抗纖維化藥物

直到近十年，對 IPF 有了更深入的認識，啟發新型藥物開發的可能性。目前已證實對 IPF 病患有幫助的兩個新的抗纖維化藥物：pirfenidone 及 nintedanib。

Pirfenidone 是一種苯吡啶酮 (phenyl pyridone) 類的化合物，細胞實驗以及動物實驗顯示其作用機轉包含減少組織間的氧化壓力，減少發炎反應，以及透過抑制 TGF- β 的訊號傳遞路徑，以減少下游的纖維化因子的產生²²。Pirfenidone 早期重要的臨床試驗為日本所進行的 Shionogi phase II trial 及 Shionogi phase III trial。Shionogi phase II 為一個收納 107 個病人的雙盲性隨機對照試驗。首要目標 (primary endpoint) 為六分鐘行走測試後的最低血氧飽和度 (SpO₂) 的變化量。經過使用九個月的 pirfenidone 後，pirfenidone 組的病人有較佳的最低血氧飽和度 (SpO₂) 變化量 (pirfenidone versus placebo 0.46% versus -1.59%, $p=0.03$)。值得注意的是，這個試驗的兩項次要目標 (secondary endpoint)：肺活量變化量以及急性惡化發生率，pirfenidone 組較佳且有顯著差異²³。在 Shionogi phase III trial 中，使用 pirfenidone 1800mg/day 的組別與對照組相較，肺活量退化幅度分別為 90 毫升以及 160 毫升，兩組有達到統計上顯著差異 ($p=0.03$)。此外在此第三期臨床試驗中也發現使用 pirfenidone 可改善無惡化存活期 (progression-free survival)²⁴。根據以上兩個臨床試驗的結果，pirfenidone 於 2008 年率先於日本核准使用於特發性肺纖維化的治療。

而 pirfenidone 大型的跨國性雙盲隨機對照試驗為 CAPACITY trial 以及 ASCEND trial。此二大型臨床試驗的納入條件皆要求 IPF 患者有一定程度以上的用力肺功能 (FVC >50% of predicted; DLco > 30% of predicted; 6 minute walking test >150 meters)。CAPACITY 004 以及 CAPACITY 006 trial 為兩個同時進行且設計相似的第三期臨床試驗，分別納入 435 以及 344 人，primary endpoint 為使用藥物後第 72 周患者肺活量的變化量 (Δ forced vital capacity, Δ FVC)。在此二試驗中，使用 pirfenidone 2403mg/day

的組別與對照組相較，CAPACITY 004 中肺活量的變化量於第 72 周有達到統計上顯著的改善 (-8.0% versus -12.0%, $p=0.001$)，但在 CAPACITY 006 中並沒有發現明顯的差異 (-9.0% versus -9.5%, $p=0.5$)。此外，CAPACITY 004 以及 006 trial 對於 pirfenidone 是否能延長無惡化存活期和減緩六分鐘行走試驗的惡化未能達成結論，而對於喘的主觀感受評分 (University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire, SOBQ) 則未見到顯著的改善。若將 CAPACITY 004 及 006 的資料合併起來分析，死亡率 (All-cause mortality) 有下降的趨勢但未達到顯著差異 (HR 0.77, 95% CI 0.47-1.28, $p=0.3$)²⁵。

由於 CAPACITY 004 以及 006 trial 無法達成一致的結論，因此在美國食品藥物管理局的要求下進行的第二個第三期跨國臨床試驗：ASCEND trial。ASCEND trial 共納入了 555 個病人，primary endpoint 為使用藥物後第 52 周肺活量的變化量。在此試驗中，使用 pirfenidone 2403mg/day 的組別與對照組相較，肺活量的變化量於 52 周有達到統計上顯著改善 (-258mL versus -423mL, $p<0.001$)。次要目標包含六分鐘行走試驗以及無惡化存活期也都有顯著的改善。All-cause mortality 在 ASCEND trial 中有下降的趨勢但也未能達到顯著 (4.0% versus 7.2%, $p=0.1$)，但若將 CAPACITY 004/006 以及 ASCEND 三個臨床試驗的資料作合併分析，All-cause mortality 在 pirfenidone 組有顯著的下降 (3.5% versus 6.7%, $p=0.01$)。根據上述結果，pirfenidone 於 2014 年被美國食品藥物管理局核准使用於 IPF 的治療²⁶。使用 pirfenidone 需注意的副作用包含食慾不振 (28%)、噁心 (8%)、光敏感性 (photosensitivity, 14%) 以及肝功能異常 (3%)，但因嚴重副作用導致停藥的比例相當少 (1%)²⁷。根據 2015 年美國 / 歐洲 / 日本 / 拉丁美洲治療指引建議 pirfenidone 可以有條件的使用於特發性肺纖維化的治療，證據強度為中等³。

另外一個抗纖維化藥物 nintedanib，是一種酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor)，其作主要作用的機轉為抑制血小板衍生生長因

子受體 (platelet derived growth factor receptor, PDGFR)、纖維芽細胞生長因子受體 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 以及血管內皮細胞生長因子受體 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)²⁸。Nintedanib 的大型跨國性雙盲隨機對照試驗為 TOMORROW trial 以及 INPULSIS trial。此二大型臨床試驗收錄的 IPF 患者有一定程度以上的用力肺功能 (FVC >50% of predicted; DLco 30-80% of predicted)。TOMORROW trial 為一納入 432 個病人的跨國二期臨床試驗中，當中將所有病人分成五組來進行比較 (nintedanib 50mg/day, 100mg/day, 200mg/day, 300mg/day, placebo)，主要目標為使用藥物後第 52 周肺活量的變化量。在所有組別中，只有 nintedanib 300mg/day 的組別與對照組相比有達到顯著改善 (Δ forced vital capacity: -60mL versus -190mL, $p=0.01$)。次要目標包含急性惡化發生率 (2.4 versus 15.7 per 100 patient year, $p=0.02$) 以及症狀與活動能力損害程度評估 (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ; -0.66 versus 5.46 points, $p=0.007$) 也都有達到顯著改善，但是在六分鐘行走測試以及 all-cause mortality，任何劑量組別與對照組相較都沒有顯著的改善²⁹。

根據 TOMORROW trial 的結果，確立 nintedanib 一天 300mg 的劑量。後續所進行的 INPULSIS-1 以及 INPULSIS-2 trial 為兩個同時進行且設計相似的第三期臨床試驗，分別納入 515 以及 551 個病人。主要目標為使用藥物後第 52 周肺活量的變化量。在此二試驗中，使用 nintedanib 300 mg/day 的組別與對照組相較，肺活量的變化量於 52 周皆有達到統計顯著的改善 (INPULSIS-1 trial: -115mL versus -239mL, $p<0.001$; INPULSIS-2 trial: -114mL versus -207mL, $p<0.001$)。次要目標如急性惡化的發生率僅在 INPULSIS-2 trial 中發現有顯著的改善，而在症狀與活動能力損害程度評估 (SGRQ) 此二試驗皆未顯示出顯著的改善。INPULSIS-1 以及 INPULSIS-2 trial 合併後結果顯示，使用 nintedanib 300mg/day 的組別與對照組相較，all-cause mortality 有下降的趨勢 (Hazard

ratio 0.70, 95% confidence interval 0.43- 1.12, $p=0.14$)³⁰。由於 TOMORROW trial 及 INPULSIS trial 皆一致的顯示 nintedanib 具有減緩肺活量惡化速度的效果，因此於 2014 年被美國食品藥物管理局核准使用於特發性肺纖維化的治療。使用 nintedanib 的副作用依照發生頻率多寡，依序為：腹瀉、噁心、嘔吐、食慾不振。因嚴重的副作用而需停藥者小於 5%³¹。根據 2015 年美國 / 歐洲 / 日本 / 拉丁美洲治療指引建議 nintedanib 可以有條件的使用於特發性肺纖維化的治療，證據強度為中等³。

結 論

要診斷 IPF，病患必須在影像學或組織病理學上符合 UIP，且排除其他可能造成間質性肺炎的原因。過去一診斷 IPF，預後非常不好，但隨著近年來對疾病機轉的了解，治療策略及藥物發展都逐漸有了進展，抗纖維化藥物 nintedanib 和 pirfenidone 的大型研究顯示，都可有效減緩病人肺功能的惡化程度，目前仍有更多臨床研究在進行，期待能進一步改善病人的預後。

參考文獻

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
3. Raghu G, Rochberg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19.
4. 台灣胸腔重症加護醫學會。特發性肺纖維化實證診斷及處置指引。2015。
5. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 46: 795-806.
6. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810-6.
7. Lai CC, Wang CY, Lu HM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 106: 1566-74.

8. Ekstrom M, Gustafson T, Boman K, et al. Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *BMJ Open* 2014; 4: e004018.
9. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet (London, England)* 2017; 389: 1941-52.
10. Pulkkinen V, Bruce S, Rintahaka J, et al. ELMOD2, a candidate gene for idiopathic pulmonary fibrosis, regulates antiviral responses. *FASEB J* 2010; 24: 1167-77.
11. Selman M, Pardo A, Barrera L, et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 188-98.
12. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, et al. Association between the muc5b promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA* 2013; 309: 2232-9.
13. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis--a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 1138-49.
14. Rock JR, Barkauskas CE, Cronic MJ, et al. Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108: E1475-83.
15. Horowitz JC, Thannickal VJ. Epithelial-mesenchymal interactions in pulmonary fibrosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2006; 27: 600-12.
16. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-40.
17. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002880.
18. Ruffi R, Juarez MM, Albertson TE, Chan AL. A review of current and novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Dis* 2013; 5: 48-73.
19. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Raghu G, Anstrom KJ, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968-77.
20. Johansson KA, Strambu I, Ravaglia C, et al. Antacid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: more questions than answers? *Lancet Respir Med* 2017; 5: 591-8.
21. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-42.
22. Schaefer CJ, Ruhmundt DW, Pan L, Seiwert SD, Kossen K. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 85-97.
23. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-7.
24. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-9.
25. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-9.
26. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-92.
27. Ogura T, Azuma A, Inoue Y, et al. All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2015; 53: 232-41.
28. Fukihara J, Kondoh Y. Nintedanib (OFEV) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 1247-54.
29. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-87.
30. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82.
31. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS((R)) trials. *Respir Med* 2016; 113: 74-9.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Chang-Wei Wu, Hao-Chun Chang, Tien-Hua Chen,
Hsin-Tuan Huang, Chia-Jung Liu, and Hao-Chien Wang

Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, progressive, fibrotic, and idiopathic interstitial pneumonia. It's prone to elderly, and the disease involvement is confined to the lungs. There has a unique pathological findings called usual interstitial pneumonia (UIP) that can be found in both histology and images on computer tomography (CT). To make the diagnosis of IPF, all known-cause of interstitial lung diseases such as environmental factors, medications, connective tissue diseases should be excluded first. In the past, IPF is considered as a poorly prognostic disease, while the median survival time was 0.9 year in Taiwan. However, as the pathogenesis is being studied, anti-fibrotic drugs (nintedanib and pirfenidone) have been developed. They were proved to be effective to decrease lung function decline in some large-scale studies. Moreover, there are more ongoing studies among IPF trying to improve prognosis of IPF patients. (J Intern Med Taiwan 2018; 29: 283-291)