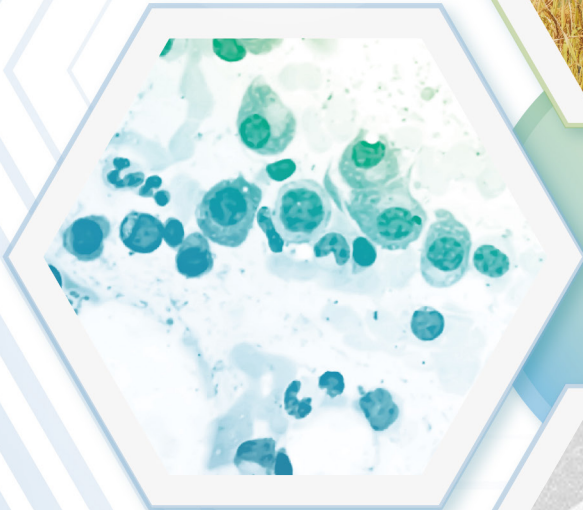
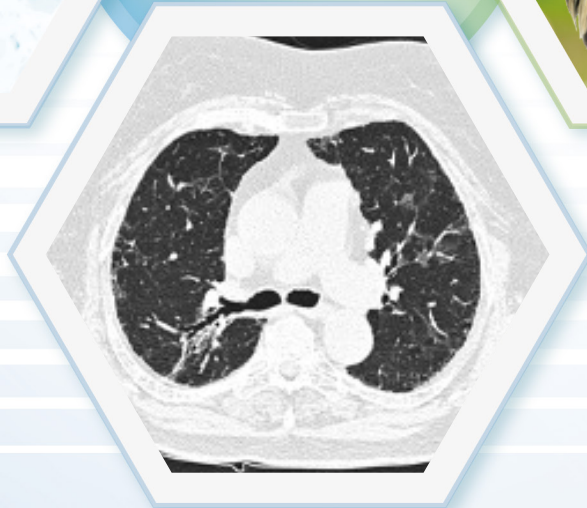




台灣胸腔暨重症加護醫學會



HP



2023 過敏性肺炎台灣專家共識

2023 Taiwan Consensus for
the Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis

2023 過敏性肺炎台灣專家共識

2023 Taiwan Consensus for the Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis

編輯名單

發行人

王鶴健

台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長

國立臺灣大學醫學院附設醫院癌醫中心分院 副院長

總編輯

林慶雄

台灣胸腔暨重症加護醫學會 間質性肺病與罕見疾病委員會 召集人

彰化基督教醫院 副院長

審閱委員

郭炳宏

國立臺灣大學醫學院附設醫院胸腔內科 主治醫師

執行編輯

林聖皓

彰化基督教醫院胸腔內科 主任

編輯團隊 (依筆劃排序)

第一章 過敏性肺炎簡介

吳玟叡 馬偕紀念醫院胸腔內科 主治醫師

林俊維 彰化基督教醫院胸腔內科 主治醫師

彭忠衍 三軍總醫院內科部胸腔內科 科主任

曾嘉成 高雄長庚紀念醫院胸腔內科 主治醫師

第二章 過敏性肺炎的表徵

吳俊漢 三軍總醫院內科部胸腔內科 主治醫師

林俊維 彰化基督教醫院胸腔內科 主治醫師

柯信國 臺北榮民總醫院胸腔部呼吸治療科 科主任

陳鍾岳 義大醫院呼吸胸腔內科 科主任

編輯名單

第三章 過敏性肺炎的診斷

王耀東 中山醫學大學附設醫院胸腔內科 主任

林莞欣 國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院胸腔內科 主治醫師

翁敬堯 臺北榮民總醫院放射線部 主治醫師

陳家閔 高雄醫學大學附設中和紀念醫院胸腔內科 主治醫師

葉奕成 臺北榮民總醫院病理檢驗部 主治醫師

第四章 過敏性肺炎的鑑別診斷

莊政皓 高雄醫學大學附設中和紀念醫院胸腔內科 主治醫師

許超群 高雄醫學大學附設中和紀念醫院內科部 部長

鄭至宏 高雄市立小港醫院胸腔內科 主治醫師

第五章 過敏性肺炎的治療

林炯宏 林口長庚紀念醫院胸腔內科系 主治醫師

高國晉 林口長庚紀念醫院內科部 副部長

黃韻如 林口長庚紀念醫院風濕過敏科 主治醫師

第六章 職業性過敏性肺炎

陳啟信 國立臺灣大學醫學院附設醫院環境及職業醫學部 主治醫師

第七章 台灣過敏性肺炎案例說明

涂智彥 中國醫藥大學附設醫院胸腔內科 主任

張可昀 臺中榮民總醫院內科部胸腔內科 主治醫師

張嘉凌 國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院胸腔內科 主治醫師

陳鼎翰 中國醫藥大學附設醫院胸腔暨重症系 主治醫師

索引

導讀	05
名詞中英對照	06
序言	12

第一章 過敏性肺炎簡介 15

第一節 本章重點	15
第二節 過敏性肺炎的定義與分類	16
第三節 過敏性肺炎的流行病學	18
第四節 過敏性肺炎的致病因子	22
第五節 過敏性肺炎的致病機轉	23

第二章 過敏性肺炎的表徵 26

第一節 本章重點	
第二節 過敏性肺炎的臨床表徵	26
第三節 過敏性肺炎的肺功能和嚴重程度評估	27
第四節 過敏性肺炎的自然病程和預後因素	28
	30

第三章 過敏性肺炎的診斷 32

第一節 本章重點	32
第二節 問卷及血清學檢查	33
第三節 影像學表徵 (HRCT)	41
第四節 支氣管肺泡沖洗 (BAL) 的角色	44
第五節 支氣管鏡切片的角色	46
第六節 手術肺切片的角色	47
第七節 病理組織表徵	47
第八節 診斷流程建議	52

索引

第四章 過敏性肺炎的鑑別診斷 54

第一節 本章重點	54
第二節 非纖維化過敏性肺炎的鑑別診斷	55
第三節 纖維化過敏性肺炎的鑑別診斷	60

第五章 過敏性肺炎的治療 66

第一節 本章重點	66
第二節 初級預防	67
第三節 非藥物治療	68
第四節 藥物治療	69
第五節 肺移植	72
第六節 治療流程	73

第六章 職業性過敏性肺炎 74

第一節 本章重點	74
第二節 流行病學	75
第三節 病史評估	75
第四節 職業暴露與病因	77
第五節 職業相關性診斷原則	80
第六節 結論	81

第七章 台灣過敏性肺炎案例說明 82

第一節 本章重點	82
第二節 案例一	83
第三節 案例二	90
第四節 案例三	94
第五節 案例四	101

參考文獻	105
------	-----

2023 過敏性肺炎台灣專家共識

2023 Taiwan Consensus for the Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis

導讀

過敏性肺炎是一種因吸入過敏原，引發過敏反應，進而導致肺部發炎的疾病。由於疾病表現異質性高，且過敏原辨識不易，所以其診斷和治療對臨床醫師而言是很大的挑戰。近來過敏性肺炎的分類出現重大變革，國際指引建議依肺部纖維化與否，將過敏性肺炎分為纖維化和非纖維化兩類。爲了與國際接軌，本會決定發行台灣第一本過敏性肺炎診斷治療手冊，內容除了囊括最新實證，也提供國內過敏性肺炎的典型案例供大家參考，希望有助於加深會員們對過敏性肺炎的認識。

名詞中英對照

A	
active inflammatory	活性發炎
acute exacerbation	急性惡化
acute lupus pneumonitis	急性狼瘡相關肺炎
AE-ILD	間質性肺病急性惡化
air trapping	氣體滯留
alternative diagnosis	鑑別診斷
ambulatory oxygen	從事日常活動時使用氧氣
anaerobic threshold	無氧呼吸閾值
anti-citrullinated antibody	高抗環瓜氨酸抗體
anti-citrullinated protein antibodies (ACPAs)	抗瓜胺酸抗體
anti-double-stranded DNA	抗雙鏈 DNA
anti-endothelial cell antibodies	抗內皮細胞抗體
anti-Smith autoantibodies	抗史密斯抗體
anti-synthetase syndrome (ARS)	抗合成酶症候群
anti-topoisomerase I antibodies	抗拓撲異構酶 I
autoimmune disease	自體免疫疾病
automated textural analysis	自動化分析
B	
basal	基底部
bibasilar inspiratory crackles	雙側肺部基底吸氣時囉音
blinding of assessment	盲法評估
breathless and activities scores	呼吸困難與活動分數
bronchiolitis obliterans	阻塞性細支氣管炎
C	
calcineurin inhibitor	鈣調磷酸酶抑制劑
cardiopulmonary exercise testing (CPET)	心肺運動功能
C-C motif chemokine ligand-18 (CCL-18)	CC 趨化因子配體 18
cellular pattern	細胞型
centrilobular nodules	小葉中心結節
chest symptoms score	胸腔症狀分數
chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP)	慢性過敏性肺炎
chronic obstructive pulmonary disease	慢性肺阻塞疾病

名詞中英對照

chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	慢性肺阻塞疾病
clinically amyopathic dermatomyositis , CADM	無肌肉症狀之皮肌炎
clubbing finger	杵狀指
computed tomography (CT)	電腦斷層
computed tomography angiography (CTA)	電腦斷層血管攝影術
connective tissue disease associated interstitial lung disease (CTD-ILD)	結締組織疾病相關之間質性肺病
connective tissue growth factor (CTGF)	結締組織生長因子
consolidation	肺實變
crackles	爆裂音
critical outcome	關鍵結果
cumulative incidence	累積發生率
cytotoxic agents	細胞毒性藥物
D	
daily home spirometry	居家肺功能量計
dermatomyositis(DM)	皮肌炎
diffuse alveolar hemorrhage (DAH)	瀰漫性肺泡出血
diffuse cutaneous systemic scleroderma	廣泛性全身硬皮症
diffuse parenchymal lung diseases	瀰漫性肺實質病變
disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)	風濕病修飾藥物
DLCO	一氧化碳肺瀰散量
do-not-intubate order	決定不接受插管
E	
emphysema (EMP)	肺氣腫
eosinophilic pneumonia	嗜酸性球性肺炎
exercise capacity	運動能力
extra-articular manifestations (EAM)	關節外症狀
extracellular matrix	細胞外基質
F	
farmer' s lung	農夫肺
fatigue	疲勞
fibroblast	纖維母細胞
fibrosing ILD	纖維化間質性肺病

名詞中英對照

forced vital capacity (FVC)	用力呼氣肺活量
functional capacity	功能能力
G	
ground-glass opacification/opacity (GGO)	毛玻璃狀斑
H	
health-related quality of life (HRQL)	健康相關的生活質量
high resolution computed tomography , HRCT	高解析電腦斷層
high-flow nasal cannula (HFNC) oxygen therapy	經鼻導管高流量氧氣治療
honeycombing	蜂窩狀變化
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	醫院焦慮憂鬱量表
hypersensitivity pneumonitis (HP)	過敏性肺炎
I	
idiopathic	特發性
idiopathic inflammatory myopathy	特發性發炎性肌肉病變
idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (iNSIP)	特發性非特異性間質性肺炎
idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)	特發性肺纖維化
immune-mediated necrotizing myopathy	免疫介導壞死之肌肉病變
impact and symptoms scores	影響與症狀分數
inclusion body myositis	包涵體肌炎
indeterminate for UIP	不確定是 UIP
interobserver variability	不同判讀者之間的差異
interstitial lung disease (ILD)	間質性肺病
interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAFs)	具自體免疫特徵之 ILD
invasive mechanical ventilation (IMV)	侵襲性機械通氣
K	
known interstitial lung disease (kF-ILD)	已知原因所導致的纖維化間質性肺病
L	
Langerhans cell histiocytosis	蘭格罕細胞肉芽腫病
limited type	限制型
lower lobe subpleural reticular changes	雙側下肺葉肋膜下的網狀變化
lung perfusion scan	肺臟血流灌注掃描
lymphangiomyomatosis	淋巴管平滑肌增生症

名詞中英對照

M	
machine-learning methods	機器學習
matrix metalloproteinase	基質金屬蛋白酶
median predicted	中位數預測
mild disease	輕度疾病
minimal clinically importance difference (MCID)	最小臨床重要差異值
moderate to severe disease	中度至重度疾病
more severe disease	更嚴重的疾病
mosaic attenuation	馬賽克形態
mosaic attenuation , MOS	馬賽克狀放射衰減
multi-disciplinary assessment (MDD)	多科團隊評估
myofibroblast	肌纖維母細胞
myositis-associated autoantibodies (MAA)	肌炎相關性自體抗體
myositis-specific antibodies (MSA)	肌炎特異性自體抗體
myxovirus resistance protein 1 (MX1)	拮抗黏液病毒蛋白
N	
nail-fold capillaroscopy	甲摺鏡檢查
non-caseating granuloma	非乾酪性的肉芽腫
non-invasive ventilation (NIV)	非侵襲性通氣
nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)	非特異性間質性肺炎
O	
obstructive sleep apnea (OSA)	阻塞性睡眠呼吸中止
open-label	開放式標記
organizing pneumonia (OP)	組織化肺炎
overlap syndrome	重疊症候群
overnight oximetry	夜間血氧飽和度測定
oxygen consumption	最大耗氧量
P	
parenchymal nodules (NDL)	實質化結節
peak exercise capacity	尖峰運動能力
physical activity in daily life	日常身體活動
pivotal study	樞紐試驗

名詞中英對照

platelet-derived growth factor (PDGF)	血小板衍生性生長因子
pleural rubs	肋膜摩擦音
pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)	胸膜實質纖維母細胞瘤
pneumocystis jirovecii pneumonia	肺囊蟲肺炎
polymyositis (PM)	多發性肌炎
polysomnography	睡眠多項生理檢查
positive end expiratory pressure (PEEP)	呼氣末正壓
post-marketing	上市後
predictors of prognosis	預測其預後
probable UIP	可能是 UIP
progressive fibrosing- interstitial lung disease (PF-ILD)	漸進性纖維化間質性肺病
progressive massive fibrosis	漸進性大塊纖維化
promotor	啟動子
psychological symptoms score	精神症狀分數
pulmonary alveolar proteinosis	肺泡蛋白質沉著症
pulmonary arteriography	肺動脈攝影檢查術
pulmonary function test (PFT)	肺功能測試
pulmonary hypertension	肺高壓
pulmonary vascular disease	肺血管疾病
pulse oximetry	脈動式血氧儀
R	
radiation pneumonitis (RP)	放射性肺炎
radiological scoring systems	影像學之分數
rapidly progressive-interstitial lung disease (RP-ILD)	進展快速之 ILD
Raynaud phenomenon	雷諾氏現象
RCT	隨機對照試驗
real world data	實世界數據
relapse	復發
restrictive ventilation defects	侷限性通氣障礙
reticulation	細密網狀型態
Rheumatoid arthritis (RA)	類風濕關節炎
rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD)	類風濕關節炎間質性肺病

名詞中英對照

rheumatoid factor (RF)	類風濕因子
S	
sarcoidosis	類肉瘤病
secondary	次發性
severe exertional room air hypoxemia	活動時發生嚴重低血氧
sham device	假設備
shrinking lungs with clear lung fields	肺縮小
single-nucleotide polymorphism (SNP)	特定單一核苷酸多型性
site spirometry	試驗中心用肺功能量計
six-minute walking distance	六分鐘行走距離
six-minute walking test (6MWT)	六分鐘行走測試
Sjögren' s disease	修格蘭氏疾病
St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)	聖喬治呼吸道問卷
stereotactic body radiotherapy (SBRT)	身體立體定位放射治療
subpleural	肋膜下
subpleural sparing	肋膜下未被侵犯
surveillance data	監控數據
systemic lupus erythematosus (SLE)	紅斑性狼瘡
systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD)	全身性硬皮症相關間質性肺病
T	
total fibrotic score (TFS)	總體纖維化分數
traction bronchiectasis	牽拉性支氣管擴張
traction bronchiolectasis	牽拉性細支氣管
transforming growth factor-beta (TGF-β)	轉化生長因子 -β
U	
unclassifiable interstitial lung disease (uILD)	無法分類間質性肺病
unknown interstitial lung disease (uF-ILD)	未知原因所導致的纖維化間質性肺病
upper lung or peribronchovascular predominance	上肺部或在支氣管血管周圍分佈為主
usual interstitial pneumonia (UIP)	尋常性間質性肺炎
V	
Velcro crackles	爆裂性囉音

序言

過敏性肺炎 (Hypersensitivity pneumonitis, HP) 是間質性肺病 (Interstitial lung disease, ILD) 家族的一員，也就是屬於知道原因的間質性肺病 (ILD of known causes)。它是一種過敏反應所引發的肺部發炎疾病，臨床表現嚴重時可進展至肺部纖維化。過敏性肺炎的診斷和治療對臨床醫師而言是一大挑戰，因為必須找出肺部發炎反應與過敏原暴露之間的關聯性，進一步隔絕與過敏原的接觸；有研究指出，若能在早期就隔絕過敏原接觸，有機會阻止肺部纖維化的發生。不過能引發過敏性肺炎的過敏原種類繁多，可以是有機或無機物質，不同地區在不同時期盛行的過敏原也有所變化，不易辨識；此外，接觸到過敏原的量、時間長短及頻率也會影響後續臨床症狀及影像學表現，所以需要多專科團隊討論，綜合臨床症狀、暴露史和影像學表現，仔細推敲，甚至有時需要病理的幫忙，方能做出正確的診斷，給予適切治療。

雖然國際間對於過敏性肺炎的診斷和治療已逐漸形成共識，但是不同國家間仍存在地域性差異，台灣有必要建立屬於自己的診斷和治療模式。胸重學會在成立間質性肺病委員會後，經由多年的努力，從特發性肺纖維化症入手，逐步推展 ILD 的相關疾病的會員教育和疾病認知，已有很豐碩的成果。過敏性肺炎，對於胸重會員來說是大家都有興趣，但是臨床經驗卻不多。有鑑於此，在現任主委林慶雄教授的號召下，學會邀請胸腔、影像醫學、病理及職業醫學科的專家們，參考最新的實證，集思廣益，建構出適用於台灣的診斷和治療流程，方便醫師們在臨床上查閱；也藉由手冊中大量本土案例的分享，協助臨床醫師在短時間內熟悉過敏性肺炎的診斷流程，有效率地學習相關知識。這本台灣過敏性肺炎診斷治療共識手冊 (H.P. consensus book)，確實為本會所發行 ILD 相關書籍群中，加入了最重要的一塊拼圖。

在此衷心感謝每一位參與共識手冊編輯的專家，在繁重的臨床工作之餘，仍貢獻寶貴的時間出席會議、提供意見和參與編寫。希望這份共識手冊除了作為醫師們臨床工作時的參考，也能起拋磚引玉之效，辨識台灣特有的過敏原，建立台灣本土過敏性肺炎的相關診斷工具和流行病學資料庫，使得過敏性肺炎在臨床與研究上的發展齊頭並進，迎頭趕上美日的水準，為病人提供更好的醫療服務。

台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長
台灣過敏性肺炎診斷治療共識 發行人 王鶴健

序言

過去由於缺乏清楚的定義和分類，過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis, HP) 的診斷率並不高。不過隨著對疾病的認識加深，世界各國對於診斷過敏性肺炎的態度益發積極；尤其是亞洲國家，過敏性肺炎的診斷率有增加的趨勢。例如，在印度間質性肺病的登錄資料庫研究中發現，有高達五成的間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 是過敏性肺炎所造成，在日本從 1999 年起就對國內各種類型的過敏性肺炎展開整理，也發現了特屬於日本本土的 summer-type hypersensitivity pneumonitis。爲了與國際接軌，讓更多醫師熟悉過敏性肺炎這個疾病，提升台灣過敏性肺炎的診斷率，自 2022 年 4 月起就開始籌備這份共識手冊的撰寫。

經過 8 月 13 日和 9 月 4 日兩場研討會後擬定大綱，再依章節分組進行編纂。過程中不僅小組內，小組間也多次舉辦會議。診斷部分的章節編排更是煞費苦心，是按照臨床上實際使用時序介紹不同的診斷工具，並加上建議診斷流程圖，統整內容也有利於臨床查閱。最後的案例分享是這份手冊的亮點，精心挑選各醫學中心具代表性的過敏性肺炎案例，詳細陳述診斷和治療細節之外，每位案例的主治醫師也分享自己做臨床決策時的思路，對於尚未熟悉過敏性肺炎的醫師，是很好的模擬訓練。

要完成這樣從實用角度出發但兼顧學術性的共識手冊實屬不易，尤其過敏性肺炎的診斷需要多專科團隊的合作，所以這份手冊是集結胸腔、影像、病理及職業醫學專科醫師努力的成果。目前是台灣過敏性肺炎共識手冊的第一版，未來將持續更新，屆時希望各界不吝指導，嘉惠醫師，也造福病人。

間質性肺病與罕見疾病委員會 召集人
台灣過敏性肺炎診斷治療共識 總編輯 林慶雄

序言

過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis) 是一種因吸入過敏抗原所導致的肺部發炎疾病，主要影響肺實質及小呼吸道。最新國際指引建議將此疾病分成非纖維化 (non-fibrotic) 與纖維化 (fibrotic) 兩種類型。該病的具體致病機轉目前仍不清楚，並且有高達 60% 的病人無法確定致病抗原。此外，過敏性肺炎的臨床表現異質性相當高，診斷不易，通常需要綜合多項檢查與多專科團隊討論才能確診，治療策略目前也未有共識，因此相當具有挑戰性。然而，隨著近年來的醫學實證以及國外醫學會相關診斷指引之出版，此病在全世界的診斷率逐年上升，在某些國家的盛行率甚至已經接近或超越特發性肺纖維化 (IPF)。有鑑於此，增進台灣醫師對這個疾病的瞭解的確有其必要性。

近年來，台灣胸腔暨重症加護醫學會已經陸續出版特發性肺纖維化與漸進性纖維化間質性肺病 (PF-ILD) 共識與案例手冊，都深獲好評。在學會間質性肺病與罕見疾病委員會的倡議與主導下，我們邀請胸腔、影像、病理以及職業醫學相關專家，於 2022 年 8 月 13 日以及 9 月 24 日舉辦了兩場 HP 疾病研討會議，後續又舉辦數次線上會議來確定編輯方向與內容。本共識手冊內容涵蓋了過敏性肺炎的流行病學、臨床表徵、致病機轉、實驗室檢查、診斷流程、治療建議與案例分享等方面。值得一提的是，本編輯團隊成員多為年輕的主治醫師，由各大醫院資深醫師所推薦，一起參與文獻回顧，再經由與資深醫師的深入討論與腦力激盪而達成共識。放眼全世界，目前應該很難找到如此鉅細靡遺，兼具學術性與臨床實用價值的相關著作。

本手冊能夠順利完成，要特別感謝王鶴健理事長與林慶雄召委的倡議與指導，還有參與編輯工作的每一位專家與編輯成員所付出的心血。仰賴他們於醫務繁忙中大力支持，使手冊內容能夠與時俱進。我們衷心期望本手冊能提升此病之早期診斷，也祈請各界賢達不吝賜教，惠與建言，一同提升過敏性肺炎之診療水準，以造福病人。謹此誌謝！

間質性肺病與罕見疾病委員會 委員
台灣過敏性肺炎診斷治療共識 總審閱委員 郭炳宏

第一章 過敏性肺炎簡介

第一節 本章重點

第二節 過敏性肺炎的定義與分類

第三節 過敏性肺炎的流行病學

第四節 過敏性肺炎的致病因子

第五節 過敏性肺炎的致病機轉

第一節 本章重點

過敏性肺炎是一種過敏反應引起的肺部疾病，它也被稱為外源性肺泡發炎。這種疾病通常是由吸入或暴露於某些過敏原物質（稱為致敏原）所引起的。在台灣發生率相對較低，了解此疾病的定義、分類與其流行病學、盛行率，進而認識其致病因子將有助於臨床醫師診斷與治療之。

第二節 過敏性肺炎的定義與分類

過敏性肺炎的定義

臨床問題：過往，過敏性肺炎並未有統一的定義或診斷條件，導致過敏性肺炎診斷困難及研究難以進展^{1,2}。

實證基礎：過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis, HP) 是一種過敏反應所導致的肺部發炎疾病，可進展至肺部纖維化，主要影響肺實質及小呼吸道。常見於是易感性個體 (susceptible individuals) 因吸入過敏抗原所導致²。

過敏性肺炎以前被稱為外源性肺泡發炎 (extrinsic alveolitis)，著重其外因性及肺泡發炎之特徵²。然而，此描述並無法完整涵蓋過敏性肺炎之範疇。雖然傳統上認為過敏性肺炎與吸入性抗原造成之免疫反應有關，但並非所有的病人都能找到對應的吸入性抗原。即使經過詳細的病史詢問，仍有高達 60% 的病人未能找到致病的吸入性抗原²⁻⁵。這些病人，究竟是找不到吸入性抗原 (unidentified exposure) 或是有其他的致病機轉，目前不得而知。

此外，過敏性肺炎所影響的不只是肺泡，小呼吸道也是其影響的重要結構；且其臨床表現多樣，發炎及纖維化都是重要的病因機轉，於不同個體間的嚴重程度可能都不相同。不同個體對抗原的敏感性 (susceptibility) 不同，亦會有不同的反應。基本上，雖然幾乎所有的疾病都發生於易感性個體，對於過敏性肺炎而言，強調個體對抗原的「過敏化 (sensitization)」之過程，故將其放入定義之中。

由於過敏性肺炎之臨床表現異質性很高，不同病人可能於症狀、臨床表徵、胸腔影像乃至於病理等表現皆不相同^{2,3}。其次，建立個別病人之吸入性抗原與疾病的因果關係並不容易。可能於病人的環境中檢測出常見的吸入性抗原，但是實際致病的吸入性抗原另有其他；也可能病人臨床表現很像是過敏性肺炎，但是卻無法找到可能的致病性抗原。因此，過敏性肺炎於實際臨床上診斷不易，單一檢查多不能診斷或排除其可能性。常需要綜合許多方面，方能由疾病定義做到實際的診斷²。

過敏性肺炎的分類

臨床問題：舊有的過敏性肺炎分類無法符合臨床之需求

實證基礎：以往，過敏性肺炎分類為：急性、亞急性與慢性⁶。

- 急性過敏性肺炎被描述為：暴露於過敏原後約 2-9 個小時開始出現發燒、寒顫、噁心、頭痛等類似流感之症狀。呼吸道症狀如咳嗽、呼吸急促等亦是常見症狀，但並不一定都會發生。通常症狀於 6-24 小時後達到高峰，並可能持續數小時至數日。
- 亞急性過敏性肺炎則可能持續數日至數週，症狀以咳嗽、呼吸急促等呼吸道症狀為主。
- 慢性過敏性肺炎發病過程較為緩慢，可於數個月內出現越來越嚴重的咳嗽及呼吸喘促。此外，疲倦或是體重減輕也可能是明顯的症狀。

然而，此種分類於實際臨床使用時較為模糊，並無清晰且嚴謹的區分，於使用上常出現困擾。更重要的是，這樣的分類與實際的病人預後關聯性不大^{2,7}。舉例來說，Lacasse 等人收納了 169 位過敏性肺炎之病人⁸，並詳細記錄病史、症狀、臨床表徵、抽血報告、影像檢查與支氣管鏡肺泡沖洗檢查 (broncho-alveolar lavage, BAL) 結果。發現過往的分類 (急性、亞急性、慢性) 方式與病人實際的表現並不相符，病人常難以被清晰的歸類。尤其是亞急性過敏性肺炎，更是模糊。

以實際的病人表現為依據，以群集分析 (cluster analysis) 進行分類後，可發現過敏性肺炎可分為兩群。其中一群病人胸腔 X 光較為正常，且其症狀為反覆寒顫或酸痛；另一群病人胸腔電腦斷層影像常出現纖維化之現象，如：缺氧、杵狀指 (clubbing finger) 以及侷限性通氣障礙 (restrictive ventilation defects)⁸。

實際上，肺部是否出現纖維化，是過敏性肺炎預後之重要指標。出現肺部纖維化的病人，死亡率較肺部沒有纖維化的病人高出很多。以 Hanak 等人的研究為例，肺部有纖維化的過敏性肺炎病人，其死亡風險是無肺部纖維化病人的 4.6 倍⁹。此外，肺部纖維化的嚴重程度 (指：纖維化之範圍)，也是預後的重要因子，纖維化的範圍越大，死亡或是肺移植的風險也越高¹⁰。

因此，新的分類將過敏性肺炎分為：纖維化 (fibrotic) 和非纖維化 (non-fibrotic) 兩類，其根據是病人的肺部是否出現明顯纖維化之證據。若過敏性肺炎病人胸腔影像或肺部病理出現明顯的纖維化，就將其歸類為纖維化過敏性肺炎；反之則為非纖維化過敏性肺炎^{2,7}。

第三節 過敏性肺炎的流行病學

臨床問題：過敏性肺炎在不同地區的發生率有著極大的差異，建立在地化的流行病學資料，可以協助建立符合該地區的治療指引與診斷。

實證基礎：過敏性肺炎是一種罕見疾病，發生的對象橫跨孩童至老年人，年紀越大發生率越高¹¹，平均診斷年齡為 50-60 歲，大致上男女性別比例相近，但若區分成人與青少年 / 孩童 (<18 歲) 兩組可發現，成人罹患過敏性肺炎女性較多，而青少年 / 孩童則以男性較多，青少年 / 孩童罹患過敏性肺炎占整體約 9% [圖 1.]。

孩童過敏性肺炎平均診斷年齡約 10 歲，主要引起的過敏原大多與居家環境或嗜好相關，據調查 25% 罹患過敏性肺炎的孩童具有家族性的過敏性肺炎病史¹²⁻¹⁴。由於男、女性別的不同，所從事的工作與常暴露的過敏原也不一樣，男性的過敏原多與工作相關，例如：農夫肺 (farmer's lung)、香菇工人肺 (mushroom worker's lung) 和楓樹皮工人肺 (maple bark-tripper's lung)，而女性在飼養鳥禽所導致的過敏性肺炎較多^{11,15}。

不同的過敏原也可能與之後是否產生慢性或纖維化的過敏性肺炎有關，鳥禽類與居住相關的過敏原常造成慢性纖維化過敏性肺炎的發生 [圖 2.]。另外，根據研究顯示，過敏性肺炎較少發生在有抽菸或會抽菸的人，推測可能與抽菸會抑制肺內巨噬細胞活化、淋巴細胞分化及 T 細胞功能有關¹⁶。

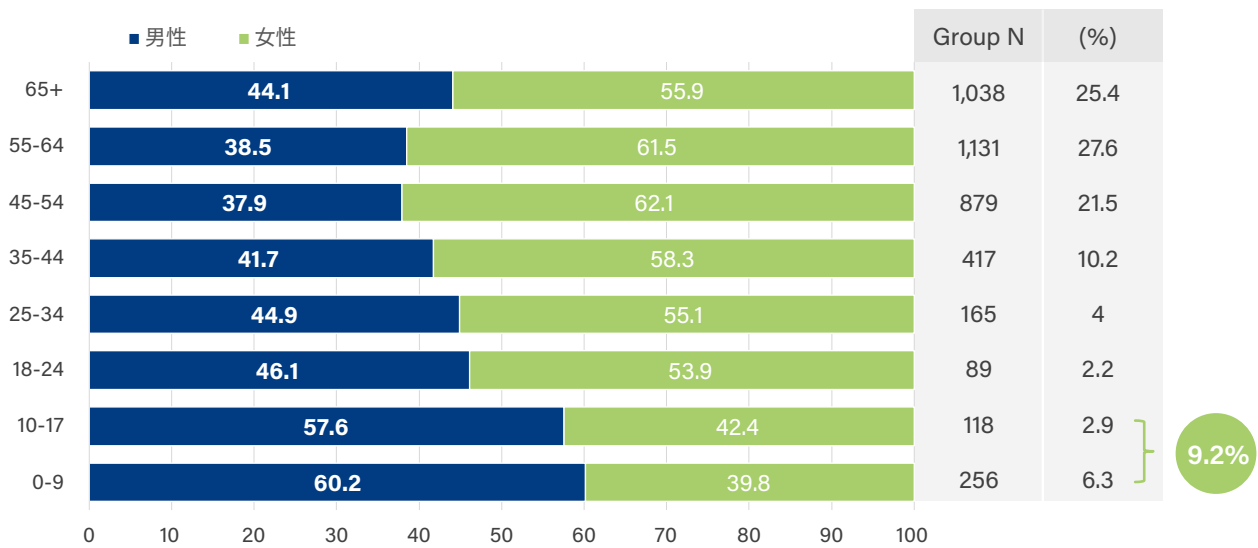
過敏性肺炎的平均發生率約每十萬人中有一例¹⁷，但不同區域的盛行率與發生率可能會有很大差異，這與當地的氣候、職業暴露、環境暴露、風俗習慣與調查方式的差異有關 [圖 3.]。以國別來看，美國的發生率較高 (每十萬人有 1.28-1.94 例)，西班牙的發生率較低，每十萬人只有 0.5 例。即使同一國家，美國西部的發生率比東部高，夏威夷的發生率還高達每十萬人 16.55 例。

過敏性肺炎在間質性肺炎的占比在不同國家也有相當大的差異，根據印度的調查，過敏性肺炎的占比可以高達 47.3%，希臘的占比卻僅有 2.7% [圖 4.]。即使是同一國家，Dhooia 針對印度北部三個城市所做的調查結果，過敏性肺炎占整體間質性肺炎的 14.2%，與 2017 年 Singh 調查全印度的占比 47.3% 有著相當大的差距¹⁸。除了區域、環境與調查的方式差異外，缺少了多專科團隊評估 (MDD) 的間質性肺炎診斷，會導致有很多過敏性肺炎的病人被歸類到特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 和非特異性間質性肺炎 (Non-specific interstitial pneumonia, NSIP)。由此可知 MDD 在間質性肺病診斷的重要性 [表 1.]。

英國的研究顯示，過敏性肺炎的病人相對於一般民衆的死亡風險會增加 3 倍¹⁹；在丹麥，過敏性肺炎也有兩倍死亡風險的上升²⁰。分析過敏性肺炎病人的死因可發現，因過敏性肺炎而直接造成死亡的比例不高，在美國是 12%，而丹麥僅 6.8%^{20,21}。過敏性肺炎的病人常同時罹患多種共病症，在美國過敏性肺炎最常見的共病症依序是：急性支氣管炎 / 肺炎、高血脂症和胃食道逆流，病人在接受治療時，若發現有其他共病症存在，應該同時予以治療 [圖 5.]。

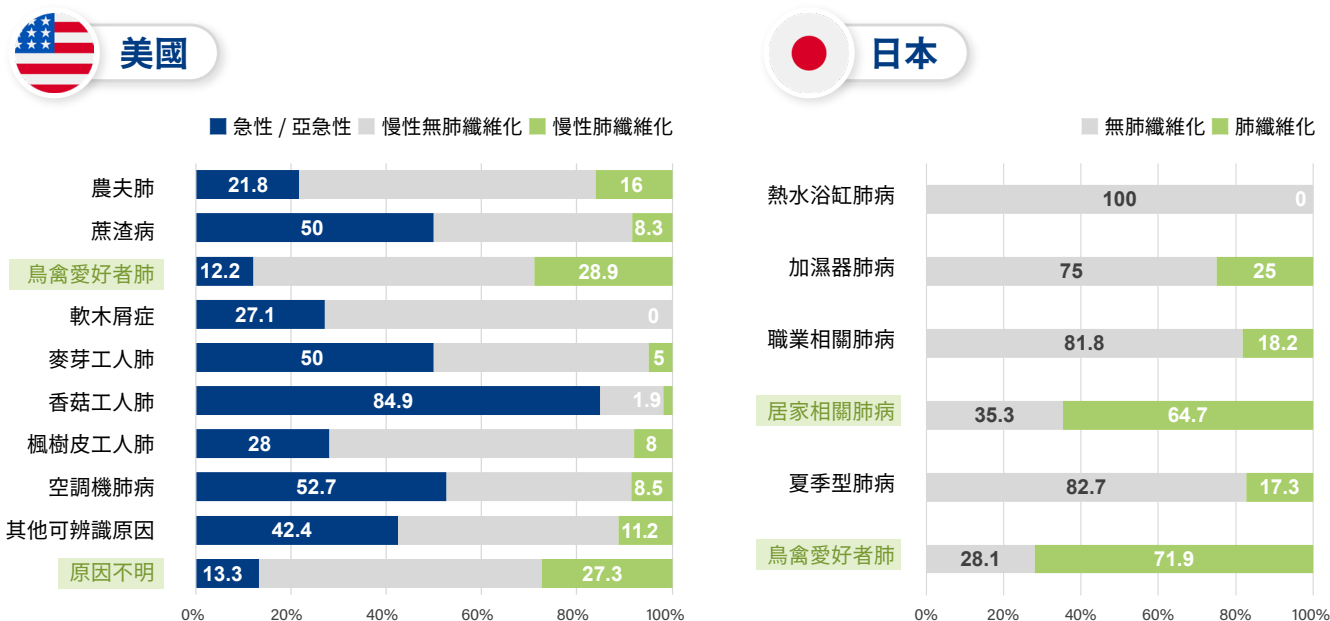
美國過敏性肺炎的死亡分析中顯示，男性、年紀大與白人爲主要的危險因子，死亡率自 1988 年到 2016 年，由百萬分之 0.12 上升至百萬分之 0.68，年齡校正後的死亡率爲百萬分之 0.19²¹，而此死亡率的上升可能反應出人口老化與過敏性肺炎診斷率的提升。近幾年，人類對過敏性肺炎的關注度逐漸上升，也建立了許多診斷與治療的指引，這有助於提高過敏性肺炎的診斷率，儘早發現過敏原予以阻斷及治療。

[圖 1.] 過敏性肺炎性別比例與年齡的關係¹¹



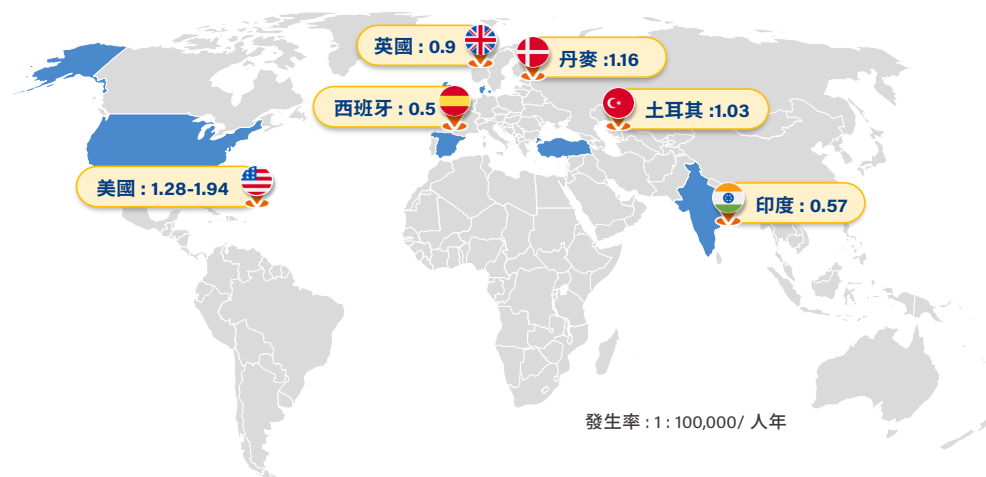
Fernandez Perez, Ann Am Thorac Soc, 2018, 15(4): p. 460-469

[圖 2.] 過敏性肺炎的進展與過敏原的相互關係^{11, 22}



Fernandez Perez, Ann Am Thorac Soc, 2018, 15(4): p. 460-469; Nishida T, et al. ERJ Open Res. 2021
 疾病英文全名：農夫肺 (Farmer's lung)、蔗渣病 (Bagassosis)、鳥禽愛好者肺 (Bird fancier's lung)、軟木屑症 (Suberosis)、麥芽工人肺 (Malt worker's lung)、香菇工人肺 (Mushroom worker's lung)、楓樹皮工人肺 (Maple bark-stripper's lung)、空調機肺病 (Ventilation pneumonitis)、其他可辨識原因 (Other identified pneumonitis)、原因不明 (Unspecified pneumonitis)、熱水浴缸肺病 (Hot tub)、加濕器肺病 (Humidifier)、職業相關肺病 (Occupation)、居家相關肺病 (Home)、夏季型肺病 (Summer type)

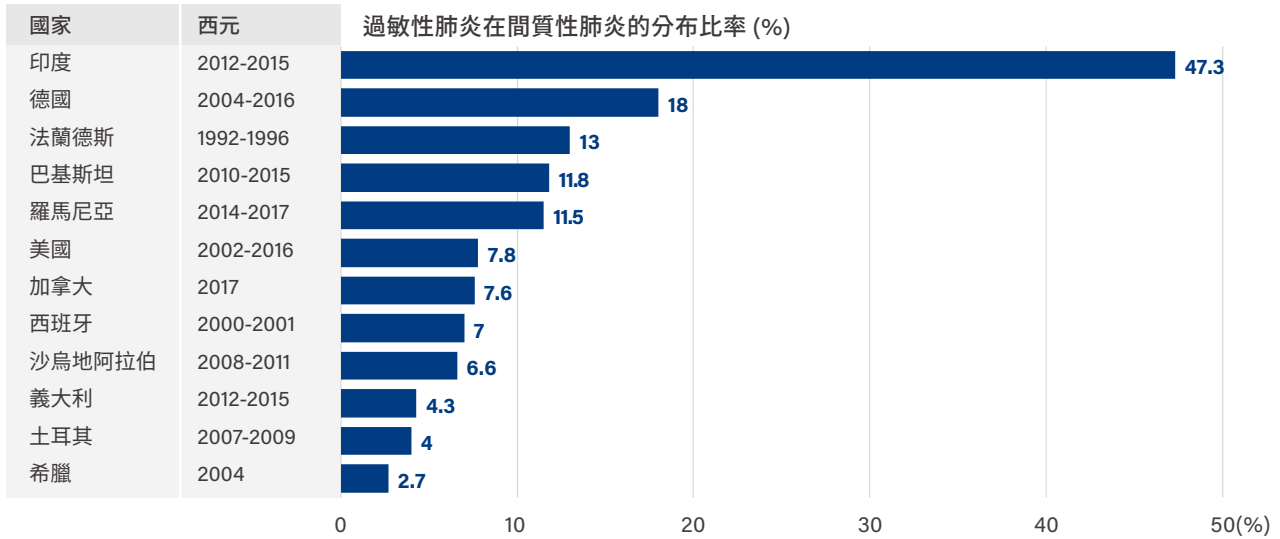
[圖 3.] 各個國家過敏性肺炎的發生率^{11, 18-20, 23-25}



國家	資料來源	人數	盛行率 #	發生率 #	平均年齡	女性比率
美國, 2004-2013[1]	醫療保險就醫資料	7,498	1.67-2.71	1.28-1.94	52	58%
英國, 1991-2003[9]	家庭醫師就醫資料	271		0.9		49.6%
印度, 2012-2015[13]	間質性肺病登入系統	513			56.4	59.5%
印度, 2015-2020[8]	印度北部三城市	288	2.46	0.57	51.2	51%
土耳其, 2007-2009[14]	胸腔醫學會	82		1.03	51.8	47.6%
西班牙, 2000-2001[15]	多醫學中心問卷調查			0.5		
丹麥, 1998-2010[10]	國家病人資料庫	753		1.16		43.3%

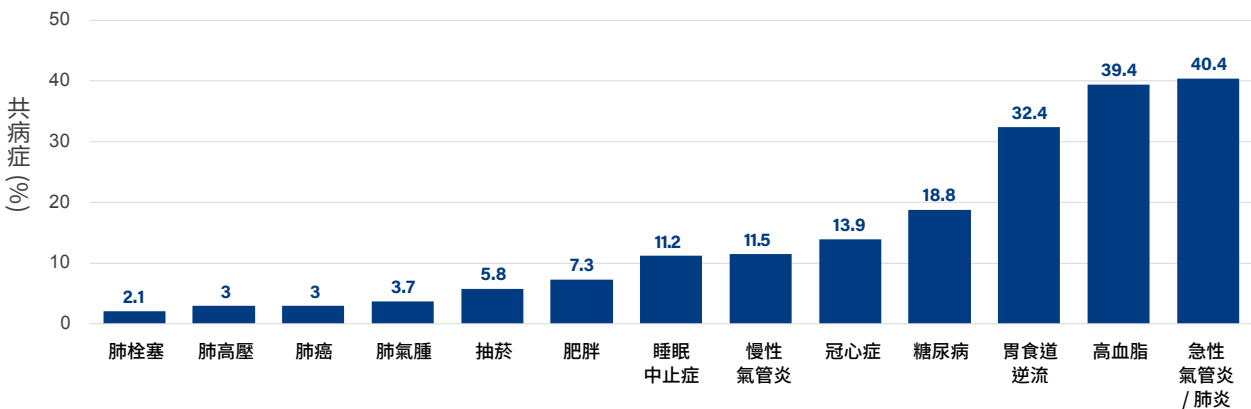
發生率：1:100,000

[圖 4.] 過敏性肺炎在整體間質性肺炎的分布比率



Raghu G, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2020

[圖 5.] 過敏性肺炎的常見共病症¹¹



Fernandez Perez, Ann Am Thorac Soc, 2018, 15(4): p. 460-469

[表 1.] 醫師與多專科團隊評估 (MDD) 對於間質性肺炎診斷的差異²³

Site PI CILD	過敏性肺炎	結締組織疾病相關之間質性肺病	特發性肺纖維化	自發性非特異性間質性肺炎	類肉瘤病	塵肺病	其他	總計 (人數)
過敏性肺炎	154	22	136	88	16	11	86	513
結締組織疾病相關之間質性肺病	6	75	20	25	3	1	21	151
特發性肺纖維化	7	1	103	13	0	1	23	148
自發性非特異性間質性肺炎	3	7	28	32	1	1	20	92
類肉瘤病	3	1	4	1	67	1	8	85
塵肺病	0	0	1	1	0	27	4	33
其他	3	2	14	7	1	0	35	62

Site PI (site principal investigator) : 區域的計畫主持人未經 MDD 討論的初步間質性肺炎診斷

CILD (center for ILD): 美國波士頓間質性肺炎的專家經 MDD 所確定的診斷

第四節 致病因子

臨床問題：關於過敏性肺炎致病因子，著作常提及誘發物，過敏性病原的複雜度，而較少提及易感性宿主的免疫失調情形，及相關基因型。

實證基礎：過敏性肺炎的致病因子，與過敏性病原的接觸及易導致過敏體質的宿主具有極大的相關性，進而引發一連串的過敏性反應，造成肺部過敏性發炎傷害。相關致病因子分述如下：

過敏性病原

文獻中記載可引發過敏性肺炎的過敏性病原相當多，最廣泛討論的包括：鳥禽類過敏原、黴菌和嗜熱菌；其次，動物性蛋白、植物性蛋白、無機的化學物質、重金屬以及藥物，也曾有文獻指出是可能過敏性病原^{2,26-27}；除此之外，許多不及備載的物質，也可能導致過敏性肺炎的發生。臨床上一旦病人符合過敏性肺炎的診斷標準，都需細細推敲是由何種過敏性病原誘發，因為透過避免反覆接觸，方可阻斷過敏性肺炎的進展。

文獻指出，許多引發過敏性肺炎的細菌菌種，也可能是造成院內感染的常見菌種，諸如：綠膿桿菌屬 (*Pseudomonas spp.*)、克雷伯氏菌屬 (*Klebsiella spp.*) 和非結核性分支桿菌 (*Nontuberculous mycobacteria*)，因此常難以區分細菌性肺炎與過敏性肺炎，造成診斷和治療上的困難^{2,27}，需要進行BAL，了解淋巴細胞和嗜中性白血球的比例，才能判定該菌種在肺部引起的是過敏反應還是感染。這也突顯了辨識過敏性病原的重要性，因為避免後續接觸過敏原，才能進一步阻止肺纖維化的發生。

易感性宿主

會引發過敏性肺炎，除了反覆接觸過敏原外，另一個因素為宿主的易感基因所導致的免疫失調。過敏性肺炎易感基因部分，多數研究都專注於第二型主要組織相容性複合物 (major histocompatibility complex)，如：*HLA-DR* 和 *HLA-DQ* 的基因多型性 (polymorphism)。近來有研究指出，若 *SFTPA1* 和 / 或 *SFTPA2* 基因突變，會增加發生過敏性肺炎的風險；而帶有 *SFTPB* 和 *SFTPC* 基因的人，則有較低風險發生過敏性肺炎。

有研究觀察到，帶有 *MUC5B* (mucin 5B)、*TERT*、*RTEL1*、*PARN* 和 *YKL-40* 基因的病人，比較容易進展成纖維化過敏性肺炎；若病人帶有 *KL-6/MUC1* 基因，則很有可能快速惡化為纖維化過敏性肺炎。低濃度的 *CXCL9* (Th1 chemokine) 合併高濃度的 *CCL17* (Th2 chemokine) 也較容易引發過敏性肺炎的快速惡化。因此或許可以透過篩檢，辨識出帶有這些基因的病人，來預測病情發展²⁸⁻³⁰。茲將各類的基因進一步詳述於下：

- **單核苷酸多型性相關基因 (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) :**

這類的基因型與非特異性肺部纖維化的預後基因多有重複。根據研究，*MUC5B* (rs35705950) 及 *TOLLIP* (rs5743890) 較為常見。這兩個基因的存在，與纖維化過敏性肺炎的進展具相關性，且 *MUC5B* rs35705950 的相關性更為重要³¹。

研究也發現周邊血中白血球的端粒 (telomere) 長度與過敏性肺炎的預後有關³¹。端粒的長度越短，肺部纖維化範圍就越大，病人的存活時間長度也越短。若病人帶有影響端粒的基因，諸如：*TERT* (telomerase reverse transcriptase)、*TERC* (telomerase RNA component)、*DKC1* (dyskerin 1)、*RTEL1* (regulator of telomere elongation helicase 1)、*PARN* (poly[A]-specific ribonuclease) 及 *TINF2* (TRF1 [telomere repeat binding factor 1]-interacting nuclear factor 2)，也會有較差的臨床預後，尤其是 *TERT*、*RTEL1* 和 *PARN* 基因³²，會導致纖維化進展快速³³。

- **基質金屬蛋白酶單核苷酸多型性相關基因 (metalloproteinase SNPs) :**

這類的基因常會導致病人進展至慢性纖維化過敏性肺炎。常見的兩個基因為 *MMP1* (rs7125062) 及 *MMP2* (rs11646643)，會引發過多的細胞外基質沉積和肺部結構的重塑，增加纖維化過敏性肺炎的發生率³³。

- **細胞介質多型態基因 (cytokine polymorphisms) :**

研究發現，這類基因引發的細胞介質 (cytokine) 包括：腫瘤壞死因子- α (TNF- α)、介白素-10 (IL-10)、轉化生長因子- β (TGF- β) 及介白素-6 (IL-6)，與過敏性肺炎形成相關³⁴。

- **人類免疫系統之白血球抗原多型性相關基因 (HLA polymorphisms) :**

HLA polymorphisms 與過敏性肺炎相關性的研究，截至目前為止還不完整。帶有 *HLA-DR3* 等位基因 (alleles) 的人，較容易罹患鴿子繁殖者肺 (pigeon-breeder's lung)；帶有 *HLA-DQ3* 等位基因者，則較容易有日本夏季型 (Japanese summer-type) 過敏性肺炎；而帶有 *HLA-A*、*HLA-B* 及 *HLA-C loci* 等位基因的病人，也比較容易有農夫肺。另外 *HLA-DRB1*04:07*、*DRB1*04:05*、*DRB1*11:01* 和 *DRB1*13:01* 等位基因，也與過敏性肺炎相關³⁵。

第五節 過敏性肺炎致病機轉

臨床問題：關於過敏性肺炎的致病機轉，查詢相關文獻，常只有片段文字，未有較完整的論述。

實證基礎：過敏性肺炎是一種因吸入的過敏性抗原微粒，導致肺實質及小呼吸道發炎，最後進展至肺部纖維化的疾病，致病機轉是一連串的免疫反應所致²，其過程可分下列三個階段 [圖 6、圖 7]：

1. 誘導前期 (type I hypersensitivity reaction，第一型過敏反應)：

吸入過敏原後，CD4+ 幫手 T 細胞 (Th1 cells) 在肺部堆積，造成肺局部發炎，形成發炎前期。大部分的人可透過調節 T 細胞 (regulatory T cell, Treg) 來抑制 Th1 cells 的堆積，阻止發炎反應的發生；但過敏性肺炎病人因體質因素，其 Treg 功能往往失常，導致 Th1 cells 過量堆積，進一步促使 B 細胞分化成漿細胞 (plasma cell)，引發一連串的急性免疫發炎反應；然而此時不具有過敏性肺炎易感基因的人，可能只是引發第一型過敏急性反應，可在短時間內緩解^{27,37}。

2. 急性期 (type III immune-complex mediated hypersensitivity reaction，第三型過敏反應)：

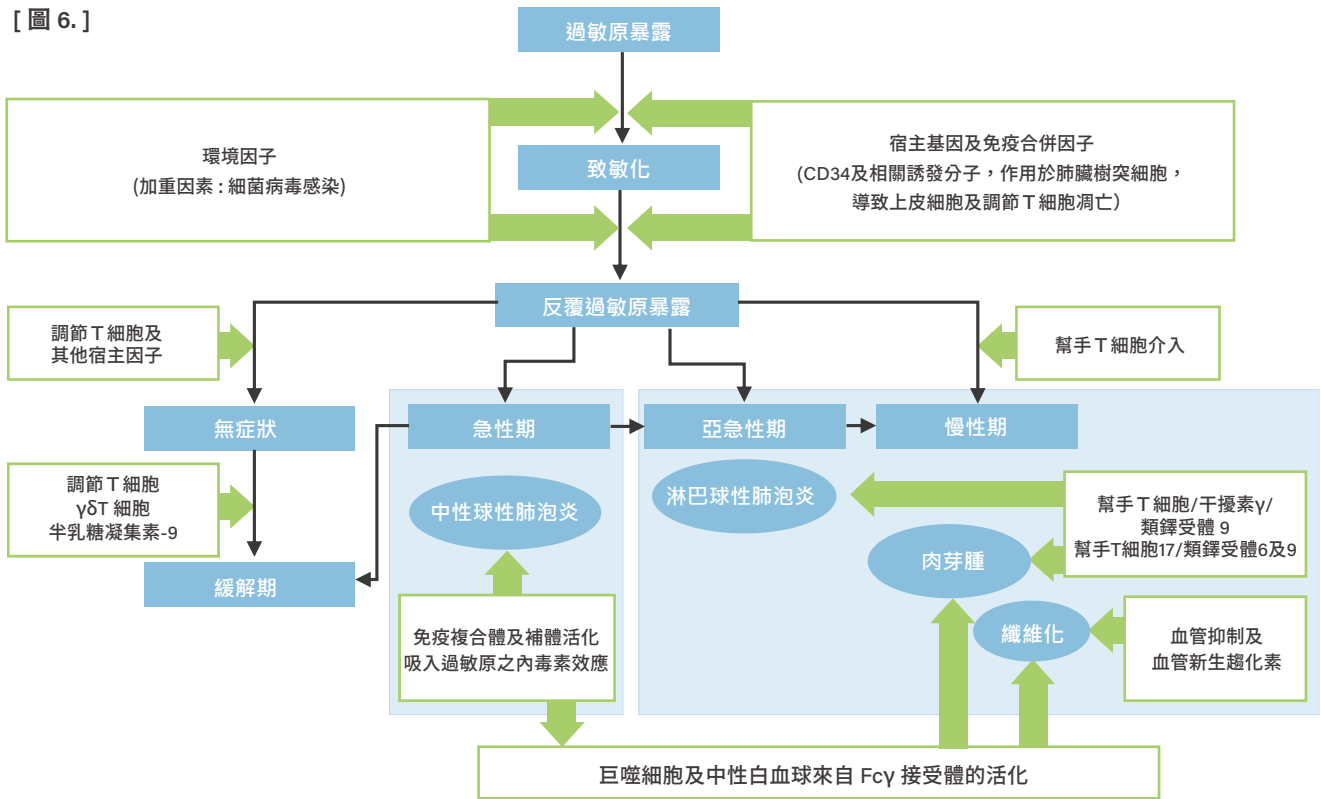
帶有過敏性肺炎易感基因的人在初次吸入過敏原後，會致敏化 (sensitization)，形成免疫記憶 (immune memory)；當再次接觸到過敏原時，就會發生 Type III 過敏反應，釋放 IgG 和 IgM 抗體，與抗原結合形成免疫複合體 (immune complex)，堆積在肺實質、肺泡和細支氣管，造成急性期的發炎反應；後續更刺激補體的產生，進而引來更多的嗜中性白血球 (neutrophil) 及巨噬細胞 (macrophage)，促使嗜中性白血球和巨噬細胞破壞肺部組織^{27,37-38}。

3. 亞急性及慢性期 (type IV delayed hypersensitivity reaction，第四型過敏反應)：

倘若病人持續反覆接觸過敏原，就可能進展為亞急性及慢性過敏性發炎狀態，發生 Type IV 過敏反應，促使干擾素- γ (IFN- γ) 和腫瘤壞死因子- β (TNF- β) 等細胞介質的分泌；而這些細胞介質會使得巨噬細胞累積、活化和聚集，當遇到相同抗原時，巨噬細胞就吞噬這些抗原，並呈現給 T 細胞，促使 T 細胞分泌更多細胞介質和趨化素 (chemokines) 這類發炎媒介物質，導致肺部出現肉芽腫 (granuloma)，甚至纖維化 (fibrosis)^{27,37-40}。

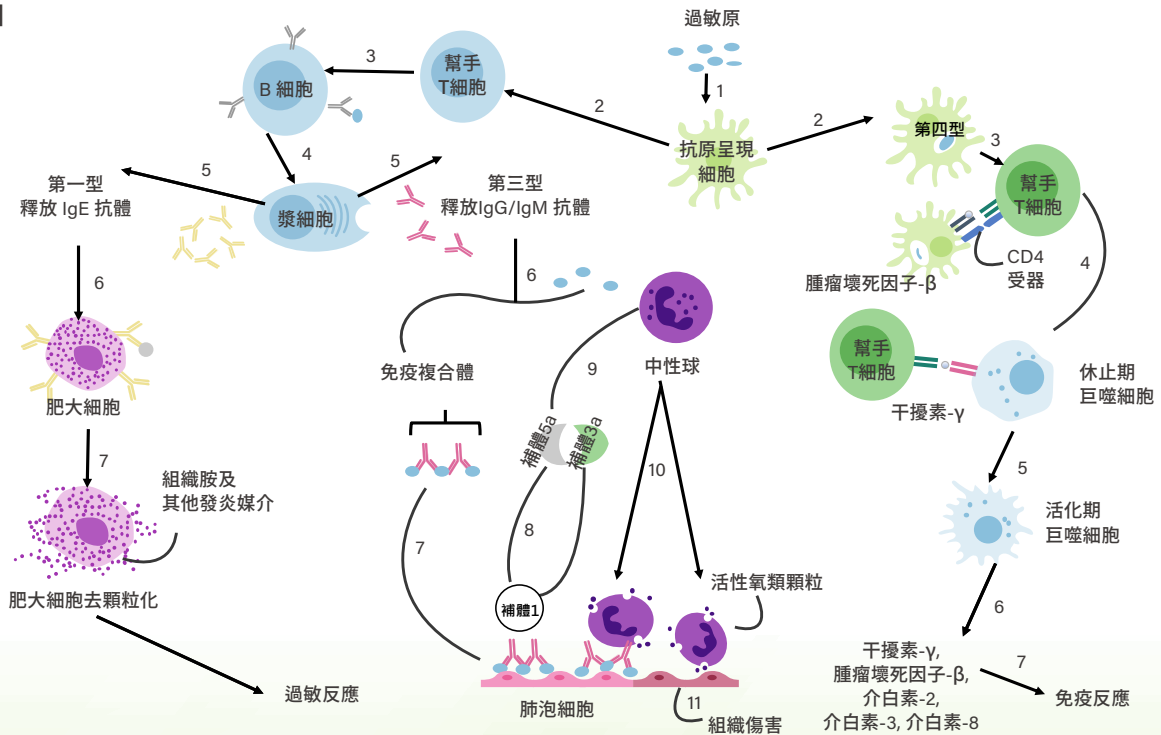
會進展到纖維化過敏性肺炎的最主要因素，可歸諸於反覆的過敏原暴露，肺部感染、菸害及宿主易感基因都具有相關性。纖維化過敏性肺炎的發展過程中，介白素 -4 (IL-4) 和介白素 -13 (IL-13) (由 Th2 cell 分泌) 佔有極重要的地位。IL-4 及 IL-13 均會刺激 TGF- β 訊息傳遞途徑，進而活化纖維母細胞，導致肺部纖維化。了解致病機轉中的重要趨化因子，將有助於精準醫療標靶藥物的研發^{29,39-41}。

[圖 6.]



Adapt from Agache, I.O. and L. Rogozea, Clin Transl Allergy, 2013. 3(1): p. 5

[圖 7.]



Adapt from Pfavayi, L.T., E.N. Sibanda, and F. Mutapi, Int Arch Allergy Immunol, 2020. 181(4): 257-269.

第二章

過敏性肺炎的表徵

第一節 本章重點

第二節 過敏性肺炎的臨床表徵

第三節 過敏性肺炎的肺功能和嚴重程度評估

第四節 過敏性肺炎的自然病程和預後因素

第一節 本章重點

藉由了解過敏性肺炎的臨床症狀、肺功能變化與疾病嚴重度相關因子，臨床上能夠儘早進行過敏性肺炎的相關診斷流程。

第二節 過敏性肺炎的臨床表徵

臨床問題：病人罹患過敏性肺炎所表現出不同臨床類型的症狀，是否可用來預測疾病的預後？

實證基礎：過敏性肺炎臨床上個體間的表現差異很大，症狀的異質性與暴露的環境、接觸的過敏原種類及自身的免疫反應有關。當病人於短時間內吸入大量的過敏原，造成的過敏性肺炎（如：農夫肺）常表現出急性的症狀，以發燒和身體反覆不適為主（如：畏寒、全身疼痛）；但有時因自身免疫反應不同，部分病人症狀輕微，甚至無症狀。

若是長期且少量的吸入過敏原造成的過敏性肺炎（如：鳥禽愛好者肺）則以慢性症狀、慢性咳嗽與漸進式活動性呼吸困難為主，可進展到低血氧或肺部纖維化^{42,43}。因此，早期的 Richerson' s classification 依據疾病發生的時間，將過敏性肺炎分成急性、亞急性、慢性三種病程 [圖 8.]⁸。但這個疾病有時很難知道確切的發病時間，若進展到慢性肺部纖維化則通常預後不佳。急性病人若能早期停止過敏原的暴露和給予適當的治療，都有不錯的預後，但也有部分病人仍會進展到呼吸衰竭或死亡。所以此分類也無法有效地預測疾病的預後。由於上述關係，Richerson' s classification 目前較少人使用。

過敏性肺炎常見的症狀依序為：呼吸困難 (98%)、咳嗽 (91%)、症狀反覆發生 (44%) 及體重減輕 (42%) [圖 9A.]⁴⁴。身體檢查部分，常可發現吸氣末囉音 (87%)、發紺 (32%)、杵狀指 (21%)、發燒 (19%) 及哮喘聲 (16%) [圖 9B.]。杵狀指在慢性過敏性肺炎較常看到，急性的病人鮮少發生⁸。

理學檢查方面，有時可聽到類似哮喘聲 (wheezing) 的「squawks」聲音。Squawks 是一種吸氣末期連續性的異常呼吸音，主要是因周邊氣管震動所導致。與哮喘聲最大的不同點，是哮喘常發生在呼氣期⁴⁵。大約 10% 過敏性肺炎的病人在理學檢查時可聽到 squawks，尤其是胸部高解析度電腦斷層掃描影像 (HRCT) 合併有馬賽克形態 (mosaic pattern) 或纖維化病徵的病人，有較高的機率聽到 squawks⁴⁶。值得注意的是，squawks 並非過敏性肺炎的獨特現象，其他間質性肺炎 (約 3%) 或一般肺炎的病人也可能聽到^{46,47}。

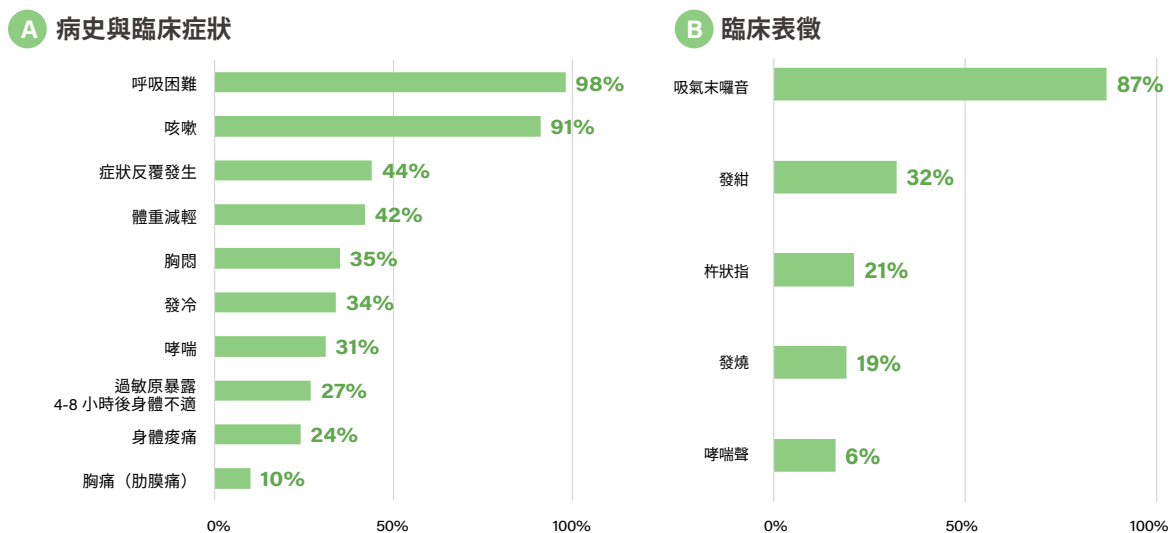
搜尋文獻發現，台灣目前並沒有大規模過敏性肺炎的流行病學研究，僅有少數零星的案例報告。在台北榮總，針對 82 位病人因為間質性肺病合併急性呼吸衰竭後，轉至加護病房治療的研究中，僅有 5 位病人被診斷為過敏性肺炎，占比低 (6%)，死亡率也低於其他間質性肺病⁴⁸。未來還需要更多的研究與流行病學調查，才能了解台灣過敏性肺炎常見的成因，這些資料有助於制定符合台灣特色的治療指引。

[圖 8.] 過敏性肺炎依據症狀發生時間可分成急性、亞急性、慢性三種病程^{8,42-43}

分期	急性	亞急性	慢性
抗原暴露	◆ 高濃度過敏原，間歇性暴露 (如農夫肺)。	◆ 低濃度過敏原，長時間暴露。	◆ 低濃度過敏原，長時間暴露 (如飼養禽鳥或羽絨製造)。
臨床症狀	◆ 症狀常發生於接受過敏原刺激 2-9 小時後，症狀可持續數小時到數天。 ◆ 咳嗽和呼吸困難是常見的呼吸道症狀。 ◆ 可能表現出類感冒症狀，如發燒、畏寒、盜汗、肌肉痠痛、頭痛、噁心。	◆ 接觸過敏原後症狀較不顯著，但經過數天至數週後，慢慢的會產生咳嗽、呼吸困難...等症狀，甚至最後可演變成嚴重呼吸困難及發紺，而須住院治療。	◆ 接觸過敏原後較無明顯症狀，長達數月後的暴露，病人開始產生咳嗽、活動性呼吸困難、身體倦怠、體重減輕等情形。
臨床表徵	◆ 肺功能：限制性肺病，某些病人可能以阻塞性肺病表現。 ◆ 停止過敏原接觸，有部分可自行緩解，但也可能持續惡化。	◆ 肺功能：限制性肺病、限制性與阻塞性混合型、DLCO 下降。	◆ 肺功能：限制性肺病、DLCO 下降、活動性低血氧。 ◆ 預後差，可進展到肺部纖維化。

J Allergy Clin Immunol. 1989;84:839-44; Int Arch Allergy Immunol. 2009;149(2):161-6; JRCCM. 2012;186:314-24; J Investig Allergol Clin Immunol. 2015

[圖 9.] 過敏性肺炎常見的臨床症狀與表徵



Lacasse Y, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2003

第三節 過敏性肺炎的肺功能和嚴重程度評估

肺功能檢查

過敏性肺炎在肺功能檢查中無專一性的表現，可能出現阻塞性 (obstructive) (1-19%)、侷限性 (restrictive) (53-77%) 或混合型 (1-4%) 的通氣障礙，其中又以侷限性通氣障礙和一氧化碳肺彌散量 (DLCO) 的下降最為常見^{4,44,49-50}。依據 2009 年過敏性肺炎分類準則，依疾病的發生時間分為急性期 (acute phase)、亞急性期 (subacute phase) 和慢性期 (chronic phase)⁸，三個時期皆呈現上述肺功能的變化。相較亞急性期及慢性期，急性期有較高的比例，病人的肺功能是位於正常範圍之內⁵⁰。另外，農夫肺造成的過敏性肺炎，常出現阻塞性通氣障礙，推測和肺氣腫 (emphysema) 的因素相關¹⁷。

當過敏性肺炎出現纖維化的表徵時，病人的死亡率明顯提升⁵¹⁻⁵²。2020年ATS/JRS/ALAT的新版臨床指引，將過敏性肺炎重新分類為非纖維化(non-fibrotic)和纖維化(fibrotic)²。非纖維化過敏性肺炎病人的用力呼氣一秒量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)和用力呼氣肺活量(forced vital capacity, FVC)的比值，較纖維化過敏性肺炎的病人低，但未達到阻塞性的程度⁵⁰⁻⁵¹；相比於非纖維化過敏性肺炎的病人，纖維化過敏性肺炎的病人則有較低的FVC和肺總量(total lung capacity, TLC)，且達到輕度以上的侷限性通氣障礙。無論是否出現纖維化，過敏性肺炎病人的DLCO皆呈現明顯下降；如有纖維化的表徵，DLCO下降的幅度更為嚴重⁵⁰⁻⁵²。

藥物治療方面，類固醇用於非纖維化過敏性肺炎的治療，能夠提升FVC和延緩DLCO下降。但若已進展至纖維化過敏性肺炎，FVC和DLCO則無明顯變化⁵²。免疫抑制劑治療過敏性肺炎的證據強度仍然不足，部分回溯性文獻顯示給予mycophenolate mofetil和azathioprine或許能改善FVC或DLCO⁵³⁻⁵⁴，但無法延緩肺功能下降及減少死亡率⁷。目前用於治療特發性肺纖維化的藥物nintedanib和pirfenidone，是否有助於纖維化過敏性肺炎的治療，尚需進一步的研究。INBUILD trial納入了663位漸進性纖維化間質性肺病的病人，其中173位(26%)為慢性纖維化過敏性肺炎，發現相較於安慰劑，nintedanib可有效地減緩FVC的下降速度，治療52週後的差異達107.0 mL (95% CI: 65.4 - 148.5)；進一步以間質性肺病診斷類別進行次族群分析，發現纖維化過敏性肺炎病人以nintedanib治療後，其FVC數值與安慰劑組的差異為73.1 mL (95% CI: -8.6 ~154.8)，組間交互作用P值為0.41，顯示nintedanib用於不同類型的間質性肺病療效一致⁵⁶。

預後方面，過敏性肺炎的病人若合併較低的FVC、TLC、DLCO、六至十二個月內FVC下降10%以上、或未知暴露過敏原時，病人的預後相對不佳⁵⁷⁻⁵⁸。如果能夠避免過敏原的持續暴露，則有助於FVC和DLCO的改善⁵²。肺功能檢查雖然無法用於過敏性肺炎的診斷，但卻是重要的評估追蹤工具。

六分鐘行走測試

六分鐘行走測試(six-minute-walk test, 6MWT)常用於評估呼吸道疾病病人的運動能力，但針對過敏性肺炎的著墨甚少。過去零星的研究顯示，過敏性肺炎病人的六分鐘步行距離(six-minute walking distance)約為371公尺(±109公尺)^{54,59}。根據2020年ATS/JRS/ALAT的新版過敏性肺炎臨床指引，依纖維化的有無來分類，在單一研究中，六分鐘步行距離為263公尺(±67公尺)，其中非纖維化和纖維化過敏性肺炎病人的六分鐘步行距離，分別為283公尺(±53公尺)和184公尺(±59公尺)⁶⁰。

動脈血液氣體分析

動脈血液氣體分析(arterial blood gas analysis)是用來評估肺部氣體交換的情形。過敏性肺炎病人的氧氣分壓(PaO₂)較正常人低，大約為70 mmHg⁴⁴，而二氧化碳分壓(PaCO₂)則無明顯異常。依纖維化的有無來分類，非纖維化過敏性肺炎病人的PaO₂為74-85 mmHg；而纖維化過敏性肺炎病人的PaO₂則更低，為51-72 mmHg^{17,60}。

總結

肺功能檢查、六分鐘行走測試和動脈血液氣體分析，雖無法用於過敏性肺炎的診斷，卻都是重要的評估追蹤工具，尤其是病人出現纖維化的表徵時，各項數值下降的情況會更為明顯。

第四節 過敏性肺炎的自然病程和預後因素**臨床問題：過敏性肺炎的疾病進程？何種因子會影響疾病預後？****實證基礎：****過敏性肺炎的疾病進程**

過敏性肺炎的疾病進程非常分歧，從改善到逐漸惡化，甚至呼吸衰竭或死亡皆有可能。非纖維化過敏性肺炎的病人，在避免持續暴露於誘發因子後，可望穩定病情，甚至完全康復，預後較為理想。約 30-50% 的病人無法確認造成過敏性肺炎的過敏原，尤其是纖維化過敏性肺炎病人，相較於非纖維化過敏性肺炎，有較高的比率無法確認過敏原 (28.4% vs 10.8%)^{5,52}。

若病人為纖維化過敏性肺炎，且無法避免或辨識出過敏原，預後最差^{5,58}。如果停止接觸過敏原，非纖維化過敏性肺炎病人的 FVC 及 DLCO 有機會顯著改善⁵²。根據 2013 年 CHEST 雜誌研究，預後最好 (非纖維化且有辨識出過敏原) 和最差 (纖維化且無法辨識出過敏原)，兩組病人的存活時間中位數，分別為 14.5 年 (95% CI 12.33-NA) 和 4.88 年 (95% CI 2.82-12.3)⁵。相較於非纖維化過敏性肺炎病人，纖維化過敏性肺炎病人的年齡較大 (61 ± 13 歲 vs 52 ± 13 歲)，症狀開始超過一年的比率也較高 (74% vs 50%)⁵¹。

影響疾病預後的因子

預後不佳的因素，除了纖維化 (HR = 2.43, 95% CI 1.36-4.35) 和無法避免過敏原 (HR = 1.76, 95% CI 1.01-3.07) 之外，還包括：年齡較大 (HR = 1.04, 95% CI 1.01-1.07)、FVC 較差 (HR = 1.36, 95% CI 1.10-1.68)、BAL 中淋巴球的比例偏低、以及抽菸 (HR = 2.01, 95% CI 1.15-3.50)^{51,61-62}。六至十二個月內 FVC 下降幅度超過 10%，也會顯著增加死亡風險 (HR = 4.13, 95% CI 1.96 to 8.70)⁵⁸。

密西根大學發表於 2019 年 CHEST 雜誌的研究顯示，病理組織及臨床表現符合過敏性肺炎的病人中，存活預後最差、肺功能下降最快的族群，是 HRCT 影像出現蜂窩狀纖維化 (honeycomb fibrosis) 的病人；這些病人肺功能下降的趨勢甚至比 IPF 的病人更顯著 (十二個月內 FVC 降幅：-6.8% vs -4.13%)⁶³。

HRCT 影像呈現尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 型態的病人，DLCO 顯著較 non-UIP 型態的病人差 (29.5% VS 63%)⁶⁶。此外，HRCT 若出現嚴重牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis)，和死亡亦為正相關 (HR = 1.10, 95% CI 1.04-1.16)⁶⁷。

除了 HRCT 影像上的變化，病理組織若呈現纖維化，尤其是 UIP-like pattern，則存活率較差^{5,51,63-65}。病理組織若呈現較高比例的纖維母細胞病灶 (fibroblastic foci)，除了 DLCO 較差之外，過敏性肺炎急性發作的風險也較高 (HR = 2.36, 95% CI 1.018-5.479)⁶⁴。另外，無論病人是纖維化或非纖維化過敏性肺炎，使用全身性皮質類固醇均無法改善存活⁵²。

第三章

過敏性肺炎的診斷

第一節 本章重點

第二節 問卷及血清學檢查

第三節 影像學表徵 (HRCT)

第四節 支氣管肺泡沖洗 (BAL) 的角色

第五節 支氣管鏡切片的角色

第六節 手術肺切片的角色

第七節 病理組織表徵

第八節 診斷流程建議

第一節 本章重點

鑑別過敏性肺炎與其他間質性肺病須依靠臨床表現、病史詢問、過敏原問卷調查、血清學檢查、影像學檢查，甚至支氣管肺泡沖洗檢查 (BAL) 和病理組織結果，並透過多專科團隊評估 (MDD) 做出診斷，本章將著重於診斷流程與各項介入措施之探討。

第二節 問卷及血清學檢查

臨床問題：

1. 當新發現間質性肺病，且鑑別診斷包含過敏性肺炎時，是否要用問卷來詢問暴露史？
2. 當新發現間質性肺病，且鑑別診斷包含過敏性肺炎時，是否要檢測抗原特異性 IgG？

實證基礎：

(一) 過敏原與過敏性肺炎

過敏性肺炎為一種因吸入性過敏原引起免疫反應，導致肺部發炎的間質性肺病。過敏原的來源五花八門，從常見的環境微生物、到特定職業相關的化合物，都會被報導過能引起過敏性肺炎。自人們開始了解此疾病以來，已有上千種的過敏原被記錄 [表 2]²；但超過半數 (約 60%) 的病例即使經過詳細的病史詢問，也無法辨識出特定的過敏原暴露^{5,68}。

(二) 過敏原辨識的重要性

由於過敏性肺炎，特別是纖維化過敏性肺炎，與其他纖維化間質性肺病的臨床表現常難以區分，需憑藉暴露史、影像、BAL 甚至病理切片檢驗來做鑑別診斷。

2003 年的跨國前瞻性觀察研究分析，過敏性肺炎病人檢測到抗原特異性 IgG (antigen-specific IgG) 的機率為對照組族群的 5.3 倍 (OR = 5.3, 95% CI 2.7-10.4)，而這群病人大多有特定過敏原的暴露史 (114/116, 98%)⁴⁴。在這個研究族群中，血清學檢驗的敏感性與特異性分別是 78% 和 69%。在另一個西班牙的病例研究中，針對特發性肺纖維化的病人做結構性問卷調查，發現有 34% 的病人有羽絨被或羽毛枕的暴露史；而在後續追蹤期間，相較於無暴露的病人，該族群有較高比率修改診斷成慢性過敏性肺炎 (63% vs. 33%)⁶⁹。根據以上兩篇及其餘觀察性研究可以發現，過敏原的辨識能輔助診斷，提高診斷過敏性肺炎的可能性。而在慢性 / 纖維化過敏性肺炎病人組群中，無法辨識出過敏原是一個不好的預後因子。如果避免過敏原暴露後臨床上有改善的族群，預後比無改善的病人更好，達到統計上顯著的差異⁵。

由於過敏原辨識能協助診斷，並且在避免過敏原暴露後有機會改善臨床症狀、甚至是預後，因此 2020 年 ATS/JRS/ALAT 過敏性肺炎臨床指引亦建議，只要新發現的間質性肺病人，鑑別診斷包含過敏性肺炎或纖維化過敏性肺炎，都應詳細詢問暴露史，並根據可能的暴露，做過抗原特異性 IgG 測試。

(三) 過敏原辨識的方法

由於可能導致過敏性肺炎的物質有上千種，因此需先詳細詢問病史，了解暴露的種類、暴露程度、時間長短、以及暴露跟出現症狀之間的先後順序。而懷疑有暴露但不確定過敏原為何時，亦可請環境醫學或職業醫學專家介入調查，例如：自環境中取樣做微生物培養、分析化學物質等⁷⁰。

但環境中存在該物質不代表有暴露，而有暴露也不代表一定會引起免疫反應，故實驗室檢測就扮演了重要角色。檢驗抗原特異性 IgG 能證實病人曾接觸過過敏原，而誘發測試則能進一步證實該過敏原是過敏性肺炎的致病原。每個地區因物種、氣候、文化等差異，盛行的過敏原都不盡相同，故在診治疑似過敏性肺炎病人時，也須發展因地制宜的策略來尋找過敏原。以下是常用的過敏原辨識方法：

(A) 問卷

對於新發現間質性肺炎的病人，要詳細地詢問病史，包含：用藥、職業、旅遊、興趣、家族史等；而懷疑過敏性肺炎時，醫師也應加強詢問暴露史，但部分病人雖有暴露而不自知，例如：加濕器或冷氣的水受到汙染、住家環境潮濕發霉、蓋的被子有羽絨成分等。有鑑於此，標準化結構式問卷可助於醫師或病人去仔細回想是否曾有暴露經驗^{69,71-72}。

(B) 血清學檢驗

過敏原被吸入肺部後，會引起第三型(免疫複合體)及第四型(細胞媒介)過敏反應，造成肺部發炎。由於過敏原暴露後在血液中會出現抗原特異性 IgG，故透過實驗室血清學檢測，能夠佐證懷疑過敏性肺炎的病人是否有暴露。

檢測抗原特異性 IgG 有多種方式，包含沉降法(precipitins)或是酵素結合免疫吸附分析法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)，各有其優缺點。文獻分析也發現抗原特異性 IgG 檢測陽性能輔助診斷，提高診斷過敏性肺炎的可能性，但區分過敏性肺炎與其他間質性肺炎的鑑別度就表現得不夠好，敏感性與特異性分別是 83% 與 68%⁷³⁻⁷⁴。

血清學檢驗的限制之一是無標準化的檢測方式，也沒有明確的閾值(cut-off value)，不同實驗室之間的檢測結果無法相比較，檢測再現性也不高。另一需注意的問題是可能造成過敏性肺炎的過敏原有太多種，不可能全部檢測，所以目前只能作為輔助診斷的工具。

(C) 誘發測試

除了有明確的暴露和暴露與症狀的時序性外，誘發測試是最能證明過敏原與肺炎因果性的檢測。但誘發測試需要製備純化的過敏原讓病人吸入，且測試結果該如何判定也無統一標準，因此需在專業醫療團隊的指導下進行。較簡化的方法是將病人帶回懷疑暴露的場域，觀察症狀是否復發(relapse)；或是移除疑似過敏原後症狀是否改善，以此驗證過敏原與疾病的關係^{70,75}。

(四) 結語

過敏性肺炎的診斷包含相當多面向，而過敏原的辨識是非常重要的一環；它能提高診斷可能性，且與預後相關。但辨識過敏原無單一有效方法，而是要蒐集多方的資訊，包含詳細的病史詢問、問卷調查、環境或職業醫學專家的介入等，抽絲剝繭找尋可能的暴露。

血清學檢測是否有抗原特異性 IgG 也可提供線索，不論是驗證環境中的物質是否真的引起過敏反應，還是建立常見抗原模組 (panel) 檢測，再反向去尋找環境中是否存在該過敏原，都是能實際應用在臨床的方式 [圖 10.]⁷⁵。但由於各地區盛行的過敏原差異性很大，且血清學檢測還缺乏標準化作法，故根據不同地區的族群去發展適合的問卷、抗原檢測模組是未來仍需繼續研究發展的課題。

(五) 指引建議

1. 當新發現間質性肺病，且鑑別診斷包含過敏性肺炎時，可考慮使用結構性問卷，協助病人去仔細回想是否曾有暴露經驗。

ATS/JRS/ALAT 2020 年的臨床指引對於問卷無特別建議；CHEST 2021 年臨床指引則建議，可使用適合本土流行病學的問卷，內容可以開放性問題或勾選單的方式，且至少要包含職業、居住環境及興趣相關的暴露。不同地區、不同醫院所使用的問卷內容都不盡相同 [表 3-5.]，需因地制宜選擇合適的版本使用。

2. 當新發現間質性肺病，且鑑別診斷包含過敏性肺炎時，可考慮檢測抗原特異性 IgG；但不能只仰賴抗原特異性 IgG 來確認或排除過敏性肺炎的診斷。

抗原特異性 IgG 檢測雖能證實病人曾暴露該物質，但無法建立暴露與肺病的因果關係。抗原特異性 IgG 檢測也不夠標準化，臨床上還未被廣泛使用；目前只有少數廠商提供放線菌、黴菌和禽鳥相關的抗原特異性 IgG 檢測套組，大部分病例報告都是使用醫院實驗室自行檢測的結果 [表 6.]。

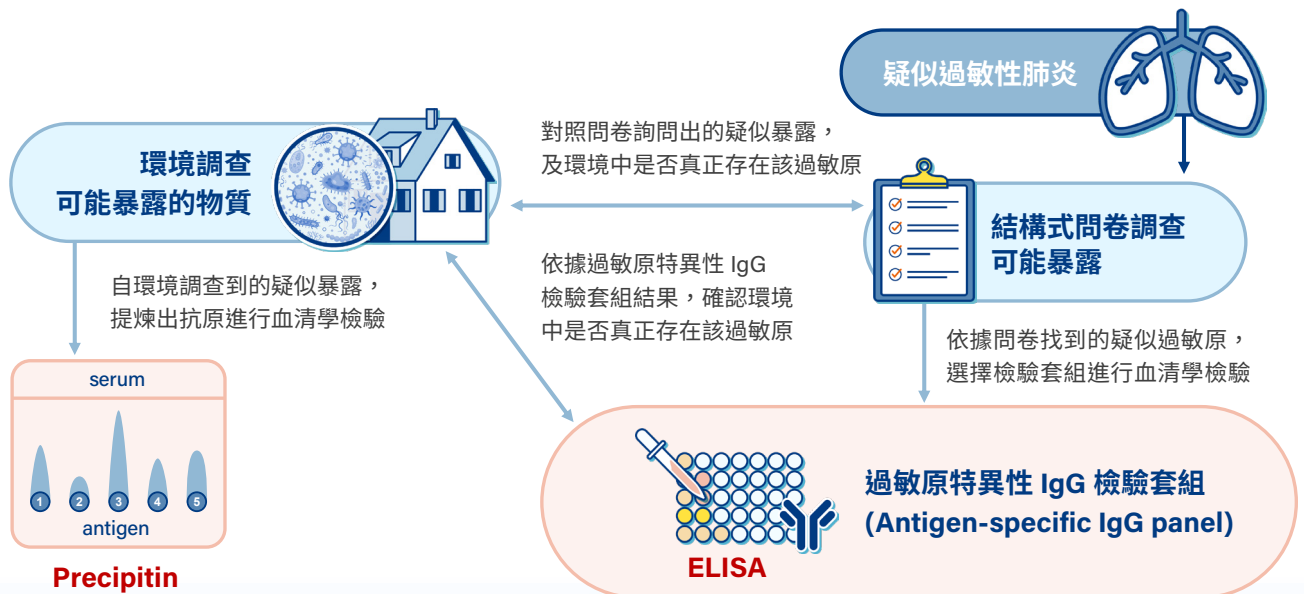
[表 2.] 已知會引起過敏性肺炎的過敏原

物質	過敏性肺炎“別名” / 常見來源
黴菌	
<i>Aspergillus spp.</i> 麴菌	Farmer's lung 農夫肺 (發霉的植物、污染的土壤)
<i>Alternaria alternata</i> 交錯黴菌	Humidifier's lung 加濕器肺 (污染的噴霧和加濕器)
<i>Botrytis cinerea</i> 灰葡萄孢菌	Malt worker's lung 麥芽工人肺
<i>Cephalosporium spp.</i>	Compost lung 堆肥肺
<i>Cladosporium spp.</i>	Domestic lung 家庭過敏性肺炎 (污染的房屋、通常是淹水後；軟墊家具)
<i>Fusarium spp.</i>	Mushroom grower's lung 蘑菇種植工肺
<i>Mucor spp.</i>	Suberosis 軟木塞肺病 (發霉的木材)
<i>Penicillium spp.</i>	Baker's lung 烘焙師肺 (烘焙材料中的黴菌酵素、污染的食品加工原料)
<i>Rhizopus spp.</i>	Sauna taker's lung 三溫暖肺 (污染的通風、冷卻系統)
<i>Trichoderma spp.</i>	Waste sorter's lung 廢料分類工肺病 (有機廢料)
	Wine grower's lung 葡萄酒工人肺 (灰霉病 / 葡萄發霉)
	Wind instrument lung 管樂器演奏肺病 (污染的管樂器)
	Sequoiosis 伐木工肺 (發霉的木材)
	Salami producer's lung 義大利香腸肺 (污染的食材原料)
	Cheese washer's lung 起司清潔工肺 (污染的起司)
	Peat worker's lung 泥炭工肺 (泥炭)

物質	過敏性肺炎“別名” / 常見來源
酵母菌 <i>Candida spp.</i> 念珠菌 <i>Geotrichum candidum</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Saccharomonospora viridis</i> <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> <i>Torulopsis glabrata</i> <i>Trichosporon cutaneum</i>	Farmer's lung 農夫肺 Humidifier's lung 加濕器肺 Domestic lung 家庭過敏性肺炎 (污染的房屋和游泳池) Yeast-powder alveolitis 酵母粉肺肺炎 (烘焙、釀酒用酵母) Thatched-roof lung 茅草屋頂肺 (污染的房屋) Wind instrument lung 管樂器演奏肺病 Summer-type HP 夏季型 HP (乾燥的草、樹葉, <i>Trichosporon cutaneum</i>)
細菌 <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Bacillus spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Nontuberculous mycobacteria</i> <i>Phoma spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Stenotrophomonas spp.</i> <i>Streptomyces spp.</i> <i>Thermoactinomyces spp.</i> Endotoxins in the water	Machine operator's lung 機械操作工肺 (機械液受 NTM 污染) Humidifier's lung 加濕器肺 Woodworker's lung 木工肺 (潮濕的木材) Wind instrument lung 管樂器演奏肺病 Farmer's lung 農夫肺 Hot-tub lung 按摩浴缸肺 (污染的水, NTM) Whirlpool alveolitis 洗衣機肺肺炎 (污染的洗衣機、清潔劑) Summer-type HP 夏季型 HP Domestic lung 家庭過敏性肺炎 Bagassosis 蔗渣病 (蔗渣, <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>) Compost lung 堆肥肺
原蟲 <i>Amoebae</i>	Humidifier's lung 加濕器肺
塵蟎 <i>Acarus siro</i>	污染的起司
動物性蛋白質 皮毛、毛屑	Furrier's lung 毛皮加工肺 (動物皮毛)
禽鳥排泄物、血清、羽毛	Bird fancier's disease, bird breeder's disease, pigeon breeder's lung, chicken breeder's lung (禽鳥類) Feather-duvet lung 羽絨製品肺
蝙蝠	—
胭脂蟲	Dyer's lung 染工肺
牛奶	Heiner syndrome (乳製品)
魚飼料 魚肉 貽貝類	Fish-feed alveolitis, Fish-meal alveolitis Shellfish alveolitis
齧齒類尿液、血清、毛髮	—
蠶蛋白	Silkworm rearer's lung 養蠶工肺
植物性蛋白質 海藻酸	海草
摩洛哥堅果蛋白	化妝品
兒茶素	綠茶粉
穀物粉	穀物粉塵
麥芽	食品加工
莢豆類	豆莢粉塵
匈牙利紅椒	紅椒粉
除蟲菊	植物性殺蟲劑
木材	木材粉塵

物質	過敏性肺炎“別名”/ 常見來源
化合物	
Acid anhydrides (pyromellitic and trimellitic anhydrides)	聚氨酯棉、噴漆、黏膠、附著劑、床墊、鞋子、人造皮革、橡膠製品、合成彈性纖維
Acrylate compounds (methyl methacrylate)	牙科材料、漆、樹脂、黏膠
Copper-sulfate	Bordeaux mixture 波爾多液 (殺真菌劑)
Chloroethylene	除油劑、清潔劑、萃取劑
Dimethyl phthalate and styrene	工業溶劑、塑化劑
HFC-134a 四氟乙烷	(雷射除毛裝置用) 冷媒
Isocyanates	聚氨酯棉、噴漆、黏膠、附著劑、床墊、鞋子、人造皮革、橡膠製品、合成彈性纖維
Tetrachlorophthalic and hexahydrophthalic acid	環氧樹脂硬化劑
Sodium diazobenzene sulfate	實驗室試劑、層析法
Triglycidyl isocyanurate	聚酯粉末顏料
金屬	
Cobalt 鈷	合金
Zinc 鋅、Tungsten 鎢	金屬霧氣
Zirconium 鋯	鋯石
Beryllium 鈹	電池、電腦、精密儀器
Trimethylindium 三甲基錒 (TMI)	半導體

[圖 10.] 過敏原偵測—問卷及血清檢驗策略



[表 3.] 不同地區使用問卷格式—西班牙研究⁶⁹

INTERSTITIAL LUNG DISEASE: QUESTIONNAIRE AND STANDARIZED RECORDS

FIRST NAME: **LAST NAME:**

Clinical History: Referred from: Telephone number:

E-mail:

First visit (Year):

Patient: smoker/ex-smoker/non-smoker (years):

Medical Conditions:

Occupational History:

Long-term drug use: Contact with feathers, birds, feather duvet or feather pillow:

Inhalations (wall fungus/humidifier), sprays, steam from iron, hot tub, swimming pool, spa):

Physical examination: Lung auscultation: Clubbing:

Morell F et al.Lancet Respir Med 2013;1:685-694

[表 4.] 不同地區使用問卷格式—美國密西根研究⁷²

Work environment questionnaire:

1. previous employment history	9. length of time lived in the home
2. length of time at current job	10. age of structure
3. job classification	11. type (i.e. ranch style, bi-level, etc.)
4. task description	12. construction (i.e. brick, wood, etc.)
5. types of chemical materials utilized	13. history and location(s) of water damage/leaks
6. type of ventilation	14. types of HVAC systems utilized (i.e. forced heat, air conditioner, etc.)
7. knowledge of other worker complaints	15. use of a humidifier
8. availability of industrial hygiene and medical monitoring results	16. type(s) of flooring
	17. ventilation preferences
	18. rural or urban environment
	19. description of landscaping
	20. hobbies performed at residence
	21. hobbies performed elsewhere
	22. number and type(s) of pets.

Millerick-May et al.Respir Med2016;112:97-105

[表 5.] 不同地區使用問卷格式—CHEST Guideline²

Chronic Hypersensitivity Pneumonitis Exposures Questionnaire

Part A: This table lists some environmental exposures that can lead to lung disease in some people. Think about places you regularly spend time and place a tick in the boxes below if you have been exposed to these on a regular basis. Places to think about are your home, workplace and any other places you regularly spend time (such as your car or basement)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Visible or significant mold or mildew | <input type="checkbox"/> Birds (pets, hobby, other) bird dropping/ feathers |
| <input type="checkbox"/> Musty smells | <input type="checkbox"/> Farming/ hay/ silage |
| <input type="checkbox"/> Water damage, moisture or leaks (tamp carpet, leaky plumbing) | <input type="checkbox"/> Compost/ mulch or similar organic matter |
| <input type="checkbox"/> Humidifiers/ air conditioners with water reservoir/ swamp coolers | <input type="checkbox"/> Isocyanates (i.e. paint spraying, polyurethane foam, varnishes etc.) |
| <input type="checkbox"/> Hot tubs/pools/spas | <input type="checkbox"/> Metalworking fluids (coolants, lubricants, machine operation) |
| <input type="checkbox"/> Down or other products (down comforters pillows, furniture) | <input type="checkbox"/> Vegetable production (i.e. mushroom growing, onion sorting etc.) |
| <input type="checkbox"/> Significant vapors or gases or fumes | <input type="checkbox"/> Food manufacturing (e. salami, cheese, etc) |
| <input type="checkbox"/> Musical wind instruments (e.g. saxophone/ bagpipes) | <input type="checkbox"/> Wood cutting/ wood dust/ Moldy wood (e.g. cork, maple, other) |

Have you been exposed to anything else which you think is important?

Part B: For each exposure you indicated in Part A, please fill in the following details:

Exposure			
Date of onset of exposure (monthly/ year)	___/___	___/___	___/___
Date of onset of exposure (monthly/ year)	___/___	___/___	___/___
Do symptoms improve on avoidance of this exposure?	Yes/No	Yes/No	Yes/No
How long have you been/ were you exposed?	<input type="checkbox"/> < 1 month <input type="checkbox"/> 1-3 months <input type="checkbox"/> 3-6 months <input type="checkbox"/> 6-12 months <input type="checkbox"/> 1-5 years <input type="checkbox"/> >5 years	<input type="checkbox"/> < 1 month <input type="checkbox"/> 1-3 months <input type="checkbox"/> 3-6 months <input type="checkbox"/> 6-12 months <input type="checkbox"/> 1-5 years <input type="checkbox"/> >5 years	<input type="checkbox"/> < 1 month <input type="checkbox"/> 1-3 months <input type="checkbox"/> 3-6 months <input type="checkbox"/> 6-12 months <input type="checkbox"/> 1-5 years <input type="checkbox"/> >5 years

[表 6.] 各地病例報告所檢測的抗原特异性 IgG

Study	Type of HP	Antigens tested	Testing method
Andersen et al. 1982	Pigeon breeder's lung (鴿子繁殖者肺)	Whole pigeon serum, pigeon dropping extract	ELISA and precipitins
Hébert et al. 1985	Farmer's lung (農夫肺)	<i>Micropolyspora faeni</i>	ELISA and precipitins
Boiron et al. 1987	Bagassosis (蔗渣症)	<i>Thermoactinomyces sacchari</i>	ELISA
Aznar et al. 1988	Farmer's lung (農夫肺)	<i>Micropolyspora faeni</i>	ELISA
Sandoval et al. 1990	Pigeon breeder's lung (鴿子繁殖者肺)	Pigeon serum	ELISA
Simpson et al. 1992	Pigeon breeder's lung (鴿子繁殖者肺)	Pigeon dropping extract	ELISA and precipitins
Ando et al. 1995	Summer-type HP (夏季型HP)	<i>Trichosporon cutaneum</i>	NA
Rodrigo et al. 2000	Bird fancier's lung (禽鳥愛好者肺)	Pigeon serum, pigeon bloom	ELISA
Reboux et al. 2007	Farmer's lung (農夫肺), mold-related HP (黴菌相關HP)	<i>Absidia corymbifera</i> , <i>Eurotium amstelodami</i> , <i>Wallemia sebi</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , <i>Streptomyces mesphilic</i> , Moldy hay extract	Precipitins
Reboux et al. 2007	Farmer's lung (農夫肺)	<i>Absidia corymbifera</i> , <i>Eurotium amstelodami</i> , <i>Wallemia sebi</i> , <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	ELISA and precipitins
Roussel et al. 2010	Farmer's lung (農夫肺)	<i>Eurotium amstelodami</i>	ELISA
Tillie-Leblond et al. 2011	Metal worker HP (金屬工作者肺)	<i>Mycobacterium immunogenum</i> , <i>Fusarium solani</i> , <i>Bacillus simplex</i>	ELISA and precipitins
Morell et al. 2013	NA	<i>Avian sera</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i> extracts, extracts of duvet or pillows patients had exposed to	ELISA
Barrera et al. 2014	Farmer's lung (農夫肺)	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	ELISA
Millerick-May et al. 2016	NA	<i>Penicillium notatum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Alternaria alternata</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> (formerly <i>Micropolyspora faeni</i>) and pigeon's excrements	Precipitins

第三節 影像學表徵 (HRCT)

臨床問題：

1. 對於疑似過敏性肺炎的病人在診斷的過程中，肺部高解像度的電腦斷層掃描 (high-resolution computed tomography, HRCT) 在診斷上的角色為何？必要的採用的影像資訊或參數為何？
2. 過敏性肺炎的影像診斷特徵為何？參考國外學會的指引如何對於電腦斷層影像結果做分類？

實證基礎：

◆ HRCT 在過敏性肺炎的角色

(一) HRCT 的影像結果不應作為唯一的診斷標準。其角色在於作為支持性證據並且辨別是否屬於纖維化疾病

因應過敏性肺炎的複雜性，學會建議不應依賴單一臨床資訊或檢查 / 檢驗結果作診斷，因此肺部 HRCT 僅被建議用來作為臨床診斷的支持性證據，而非單一的診斷標準。現有的文獻資料所展示對於過敏性肺炎的 HRCT 特徵，是基於觀察性研究，使其證據能力並不強；然而合併病史與影像提供較高的診斷機率⁷⁰。基於研究指出肺部有無纖維化為影響過敏性肺炎病人的預後的因子之一^{20,51,76}，建議可利用 HRCT 來初步分類過敏性肺炎。

(二) HRCT 影像的電腦掃描參數

對於 HRCT 的掃描參數建議如下。無顯影劑的肺部電腦斷層檢查，多探頭電腦斷層攝影，準直儀 (collimator) 在理想上應該要次毫米，旋轉及掃描時間越短越好，且以容積掃描 (volumetric scan)；雖不建議超低劑量技術 (ultra-low-dose, <1 mSv)，但建議使用電流調整 (current modulation) 等降低輻射劑量的技術。理想上單次吸氣的掃描輻射劑量在 1 至 3 的毫西佛 (mSv)，以達到對於輻射劑量的合理降低。

通常設定的電壓在 120 kVp，電流則小於或等於 240 mAs，對於體型較瘦小者，降低電壓加上電流調整是適合的。重組的電腦演算法 (algorithm) 參數應該選擇重組厚度小或等於 1.5 釐米，建議使用中性 (moderate) 邊界加強 (edge-enhancing) 加權的演算法以減少雜訊，具有此項技術的廠商例如：Siemens B45f、GE Bone、Philips D or YB 和 Toshiba Lung Std。另外相對於濾波反投影 (filter back projection, FBP) 重建法，建議優先選擇疊代重建法 (iterative reconstruction, IR)，期望在相同劑量參數之下提升影像品質。除了吸氣的影像外，基於對於氣體滯留判斷的需求，呼氣期的 HRCT 影像在過敏性肺炎的評估上也是必要的^{2,77}。

◆ 過敏性肺炎的 HRCT 影像

(一) 高解析電腦斷層的影像分析

整理歐美學會指引中對影像檢查診斷的建議。就影像表現以幾點討論：(A) 分布的傾向性 (包含顛尾及水平的兩個軸向)、(B) 肺實質變化的證據以及 (C) 小呼吸道疾病的影像證據。將在下面段落分別做討論。

(A) 分布傾向

- ◆ 以顛尾分布 (craniocaudal) 來說，通常是瀰漫性的 (diffuse)，若非，則至少是具有分布在中上肺野的傾向。
- ◆ 以水平軸向 (axial) 的分布上則通常瀰漫的或是隨機 (random) 的。

(B) 肺實質 (parenchyma) 結構

- ◆ 毛玻璃狀斑 (ground glass opacity, GGO) 的浸潤 (infiltration)。
- ◆ 在吸氣 (inspiratory) 影像上有馬賽克狀放射衰減 (mosaic attenuation, MOS)。

(C) 小呼吸道 (small airway) 相關的影像

- ◆ 邊界不清的 (ill-define) 的小葉中心性 (centrilobular) 的陰影。
- ◆ 在呼氣 (expiratory) 的影像上有氣體滯留 (air trapping) 的阻塞性 (obstructive) 表現。

(二) 纖維化變化

(A) 影像依據在於是否有以下表現：

- ◆ 不規則、粗細不拘的網狀變化 (irregular fine or coarse reticulation)。
- ◆ 肺結構扭曲 (architectural lung distortion)。
- ◆ 毛玻璃狀斑合併牽拉性支氣管擴張或細支氣管擴張 (ground glass opacity associated traction bronchiectasis/ bronchioectasis)。
- ◆ 蜂窩狀變化 (honeycombing)。
- ◆ 肺容積縮小 (lobar volume loss)。

(B) 具有特異性的影像表現

三密度徵象 (three-density sign)，或者過去所認知的肉塊徵象 (headcheese sign)，呈現出在肺葉中同時存在三種不同衰減密度的肺小葉的影像特徵：高密度的肺小葉表現出肺實質的浸潤，低密度的肺小葉表現出氣體滯留的阻塞性問題，而密度在前兩者中間者，是表現出相對正常的肺小葉。被認為是對於纖維化過敏性肺炎最具特異性者的影像徵象。對於各種影像特徵表述可以參考 ATS/JRS/ALAT 2020 年的臨床指引² 或 Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging⁷⁸。

(三) 非纖維化過敏性肺炎與纖維化過敏性肺炎

有鑒於纖維化與否是影響過敏性肺炎預後的重要因子，我們在影像探討上也以纖維化的證據分別探討，以非纖維化過敏性肺炎和纖維化過敏性肺炎兩大方向進行陳述，與上述三點特徵符合的程度，在非纖維化過敏性肺炎分成「典型」和「相符」，在纖維化過敏性肺炎在「典型」和「相符」之外，還有另一個「其他」的分類 [表 7]。

(A) 非纖維化過敏性肺炎的影像變化⁷⁹

- ◆ 「典型」非纖維化過敏性肺炎 (typical non-fibrotic HP)：
以非纖維化過敏性肺炎而言，最典型的影像表現，至少各在實質上或是小呼吸道疾病有影像上的證據，且分布上符合兩個軸向上的特徵，即是瀰漫性的。具上述影像特徵且不具纖維化特徵者為之。
- ◆ 「相符」非纖維化過敏性肺炎 (compatible with non-fibrotic HP)：
若影像上其實質或呼吸道的變化是偏向實質化 (consolidation) 表現，或其毛玻璃狀斑不顯著 (subtle GGOs)，甚至是以囊泡化 (cyst) 作為表現，或若是分布上表現不典型，如下肺野較顯著或是沿著支氣管血管束 (peribronchovascular bundle) 分布。

(B) 纖維化過敏性肺炎的影像變化⁸⁰⁻⁸³

典型纖維化過敏性肺炎與其他纖維化肺炎不同之處在於小呼吸道疾病的證據，因此在纖維化過敏性肺炎的分類下，小呼吸道疾病影像表現是必要條件。

- ◆ 「典型」纖維化過敏性肺炎 (typical fibrotic HP)：
在有小呼吸道疾病的表現下，其疾病影響範圍及纖維化在兩個軸向的分布傾向皆以瀰漫性呈現者，若是分布以中肺野到中下肺野為主或有典型的三密度徵象者亦可。
- ◆ 「相符」纖維化過敏性肺炎 (compatible with fibrotic HP)：
纖維化特徵符合其他間質性肺炎的診斷，如：UIP，或表現為大範圍 GGOs 但纖維化不是那麼顯著者，或纖維化分布以上肺野為主或是沿著支氣管血管束分布，同時具有小呼吸道疾病特徵者。
- ◆ 「非明確」的纖維化過敏性肺炎 (indeterminate fibrotic HP)：
不能符合以上兩個分類的纖維化肺炎者，如：纖維化非特異性間質性肺炎 (fibrotic NSIP) 或組織化肺炎 (organizing pneumonia) 等。

[表 7.]

	非纖維化		纖維化		
	典型	相符	典型	相符	其他
描述 (影像變化描述請參考下各欄位)	同時有肺實質變化及小呼吸道疾病的影像變化	非特異性的間質性肺炎但無纖維化之證據。具有肺實質變化特徵但其表現及分布皆非典型非纖維化過敏性肺炎的表現	纖維化肺炎且有小呼吸道疾病的影像證據，分布上除了兩軸向的瀰漫性外以中肺野為主要變化的亦可	纖維化肺炎，有小呼吸道疾病的傾向但纖維化的分布不似典型的位置 例：符合尋常性間質性肺炎的纖維化疾病	1. 符合或疑似尋常性間質性肺炎 2. 纖維化非特異性間質性肺炎 3. 組織化肺炎間質性肺炎不具有過敏性肺炎特色者其診斷應考慮非過敏性肺炎
肺實質變化	1. 毛玻璃狀斑浸潤 2. 馬賽克狀放射衰減	1. 實質化 2. 不明顯的毛玻璃變化 3. 囊泡	1. 小葉中心性陰影 2. 氣體滯留 3. 三密度徵象	1. 小葉中心性陰影 2. 氣體滯留 3. 三密度徵象	
小呼吸道疾病	1. 小葉中心性陰影 2. 氣體滯留				
纖維化	無	無	1. 不規則、粗細不拘的網狀變化 2. 肺結構扭曲 3. 毛玻璃狀斑合併牽拉性支氣管擴張或細支氣管擴張 4. 蜂窩狀變化 5. 肺容積縮小	1. 不規則、粗細不拘的網狀變化 2. 肺結構扭曲 3. 毛玻璃狀斑合併牽拉性支氣管擴張或細支氣管擴張 4. 蜂窩狀變化 5. 肺容積縮小	
分布 (cranio-caudal)	瀰漫性	1. 瀰漫性 2. 呈現下肺野為主亦可	瀰漫性	上肺野	
分布 (axial)	瀰漫性	1. 瀰漫性 2. 沿著支氣管血管束分布	瀰漫性	沿著支氣管血管束分布 肋膜下	

第四節 支氣管肺泡沖洗 (BAL) 的角色

臨床問題：診斷過敏性肺炎是否需要常規做支氣管肺泡沖洗液檢查？

實證基礎：2012年美國ATS的間質性肺病指引曾提及BAL的應用。正常人的BAL fluid的細胞組成爲：巨噬細胞約佔85%、淋巴細胞約10%-15%、嗜中性白血球小於3%以及嗜酸性白血球小於1%。不同的間質性肺病其BAL fluid的細胞組成有所差異，若嗜中性白血球大於3%，需考慮特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、急性呼吸窘迫症候群、結締組織疾病和石棉肺。嗜酸性白血球大於1%，需考慮嗜酸性肉芽腫多發性血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)、嗜酸性球性肺炎 (eosinophilic pneumonia)、藥物引起肺炎、骨髓移植後狀和過敏性支氣管性麴菌病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)。淋巴細胞大於15%需考慮：類肉瘤病 (sarcoidosis)、NSIP、放射性肺炎、隱源性實質性肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia, COP) 以及過敏性肺炎⁸⁴。

執行 BAL 時，支氣管鏡應進入到次段支氣管 (subsegmental bronchus) 直到管腔被阻塞，也稱為楔形位置 (wedge position)。可透過輕輕抽吸使呼吸道稍微塌陷，來確認是最佳楔形位置；過度楔入支氣管鏡會造成氣道傷害，並減少沖洗液回收量；而楔入不足會導致沖洗液外漏引發咳嗽。總沖洗入的生理食鹽水量多寡尚未標準化，一般建議介於 100-240 ml，每次可注入 40-60 ml 並回收，共執行三次；注入回收前可以讓病人進行幾次呼吸，以提高回收之內容物產量。執行肺泡沖洗的時間應在 5-10 分鐘內，如果沖洗量超過回收量 100 ml，或病人無法承受，發生劇烈咳嗽或血氧降低等現象，則應該停止沖洗程序⁸⁵。

在一個 HRCT 顯示尚無法確定為 UIP 型 (indeterminate UIP) 病人的回溯性世代研究中，診斷是過敏性肺炎的病人，其 BAL 中的淋巴細胞比例 (24.06%) 顯著比 IPF (11.42%) 或其他肺纖維化疾病 (13.9%) 要高⁸⁶。然而 BAL 中的淋巴細胞比例，會隨著過敏性肺炎病人肺部纖維化的程度，而有所差異。在一個單中心回溯性研究中，經過 MDD 確診的非纖維化過敏性肺炎病人，其 BAL 中的淋巴細胞比例，較纖維化過敏性肺炎病人高 (46% vs 19%)⁸⁷。另一個回溯性研究是將纖維化程度分為：第零級 (無纖維化)、第一級 (網狀變化與牽拉性支氣管擴張) 與第二級 (第一級變化加上蜂窩狀變化)，研究發現 BAL 中的淋巴細胞比例，會隨纖維化程度越嚴重而遞減 (第零級：62.3%；第一級：42.7%；第二級：39.4%)，淋巴細胞比例大於 40% 之病人比例，亦隨纖維化程度遞減 (第零級：90%；第一級：51%；第二級：45%)⁸⁸。

在一篇統合分析研究中針對不同肺部纖維化疾病人的 BAL 淋巴細胞比例，做合併估計，慢性過敏性肺炎為 42.8%、IPF 為 10.0%，非特發性肺纖維化之特發性間質性肺炎 (non-IPF IIP) 為 23.1%、結締組織疾病相關之間質性肺病 (connective tissue disease associated interstitial lung disease, CTD-ILD) 為 23.4% 和類肉瘤病為 31.4%。若以淋巴細胞比例大於 20% 當作閾值，其敏感性為 68.1%，特異性為 64.8%；隨著閾值的提高，敏感度下降，特異性提高。若病人年紀較高或有吸菸會有較低的淋巴球比例⁸⁹。

另一篇系統分析研究顯示，纖維化或非纖維化過敏性肺炎病人的 BAL 淋巴細胞比例，皆比 IPF 病人高 (nonfibrotic vs IPF: mean difference 34.21%；fibrotic vs IPF: mean difference 20.81%)；若是和類肉瘤病比較，結果亦相同 (nonfibrotic vs sarcoidosis: mean difference 24.58%；fibrotic vs sarcoidosis: mean difference 15.68%)。若以 BAL 淋巴細胞比例大於 20% 作為閾值，診斷纖維化過敏性肺炎的敏感性為 69%，診斷非纖維化過敏性肺炎的敏感性為 95%；而針對 IPF 之特異性為 61%、針對類肉瘤病之特異性為 26%，因此 BAL 淋巴細胞比例低於 20%，可作為排除非纖維化過敏性肺炎之閾值；但由於 BAL 淋巴細胞比例高於 20% 無法排除類肉瘤病，因此無法直接確診非纖維化過敏性肺炎。

若以 BAL 淋巴細胞比例大於 30% 作為閾值，診斷纖維化過敏性肺炎的敏感性為 55%，診斷非纖維化過敏性肺炎之敏感性為 88%。若以 BAL 淋巴細胞比例大於 40% 作為閾值，診斷纖維化過敏性肺炎的敏感性為 41%，診斷非纖維化過敏性肺炎之敏感性為 76%；但針對 IPF 之特異性則提升至 93%，針對類肉瘤病之特異性提升至 61%，所以將 BAL 淋巴細胞比例 40% 作為診斷閾值，會遺漏多數纖維化過敏性肺炎，但若 BAL 淋巴細胞比例大於 40%，可以有信心地排除 IPF⁹⁰。

目前最新版本的美國 ATS² 與歐洲 ERS 的過敏性肺炎臨床指引⁷ 皆建議以 30% 作為 BAL 淋巴細胞比例之閾值，因此學會建議無論疑似纖維化或非纖維化之過敏性肺炎病人，應常規接受 BAL。

第五節 支氣管鏡切片的角色

臨床問題：診斷過敏性肺炎是否需要接受支氣管鏡切片

實證基礎：在一個十年的回溯性研究中，332 位間質性肺病人接受支氣管鏡切片檢查，診斷率為 38%⁹¹。在一個將支氣管鏡切片應用於瀰漫性肺實質病變 (diffuse parenchymal lung disease) 診斷的前瞻性研究中，支氣管鏡切片的診斷率可達 78%，而最終診斷包含：71% 發炎性疾病 (例如：組織化肺炎、NSIP 和過敏性肺炎)、19% 惡性腫瘤和 10% 感染症⁹²。另一個關於瀰漫性肺實質病變的前瞻性研究中，支氣管鏡切片的診斷率為 85.7%，其中 NSIP、類肉瘤病和肺結核為最常見的診斷⁹³。一個單中心回溯性研究中，155 位接受 MDD 診斷為過敏性肺炎的病人，使用 20-40% 不等的 BAL 中淋巴細胞比例作為診斷之閾值 (20-40%)，診斷率為 23-34%，若加上支氣管鏡切片，診斷率可以提升至 52-58%⁸⁷。

美國胸腔醫學會 (ATS) 委員會認為，非纖維化過敏性肺炎以支氣管鏡切片診斷，診斷率會高於纖維化過敏性肺炎，若需鑑別診斷為非纖維化過敏性肺炎時，可考慮支氣管鏡切片²。

在一個納入 699 位瀰漫性肺實質病變病人的回溯性研究中，支氣管鏡冷凍切片的診斷率為 87.8%；在纖維化肺病人中，取兩處檢體的診斷率比取一處檢體的診斷率高 (93.4% vs 65.5%)⁹⁴。在 COLDICE 前瞻性研究中，比較支氣管鏡冷凍切片與手術切片之準確性。兩者在組織病理學之一致性為 70.8%，MDD 診斷的一致性為 76.9%；其中在 MDD 中屬於高或明確診斷信心 (diagnostic confidence) 的支氣管鏡冷凍切片診斷，有 95% 與手術切片診斷一致⁹⁵。

在一項以支氣管鏡切片與支氣管鏡冷凍切片來診斷間質性肺病的統合分析中發現，兩者的診斷率分別為 37% 與 82%；以支氣管鏡切片診斷無法確定罹患過敏性肺炎的病人，在改以支氣管鏡冷凍切片後，發現有 13.4% 的病人為過敏性肺炎⁹⁶。在一篇研究支氣管鏡冷凍切片診斷間質性肺病準確度的研究中，使用冷凍切片合併病史與影像學來診斷過敏性肺炎的敏感性為 80.8%，其中診斷纖維化過敏性肺炎與非纖維化過敏性肺炎之敏感性分別為 81.1% 和 80.0%，與診斷 IPF 之敏感性 (86.0%) 相當⁹⁷。

至於支氣管鏡冷凍切片的安全性，根據先前瀰漫性肺實質病變病人的回溯性研究發現，術後產生氣胸比例為 19.2%，嚴重出血比例為 0.7%，三十天死亡率為 0.3%⁹⁴。在另一篇針對瀰漫性肺實質病變病人的回溯性研究發現，接受透視導引 (fluoroscopic guidance) 的術後氣胸比例顯著較低 (5.9% vs 20.9%)，術中使用閉塞球囊 (occluded balloon) 發生中重度出血的比例較低 (1.8% vs 35.7%)⁹⁸。而在 COLDICE 前瞻性研究中發生輕中度出血比例為 22%，90 天死亡率為 2%⁹⁵。

因此學會建議，若臨床上懷疑是纖維化過敏性肺炎，可考慮使用支氣管鏡冷凍切片來協助診斷，病人可能因此而免除接受手術切片。

第六節 手術肺切片的角色

臨床問題：診斷過敏性肺炎是否需要接受手術肺切片

實證基礎：在一個 224 位間質性肺病接受手術肺切片的前瞻性研究中，診斷率為 87%，其中最多者為 IPF，佔 26%，手術切片部位與檢體取樣數量與診斷率的提升並無顯著相關⁹⁹。在另一個 161 位的間質性肺病研究中，接受手術切片的診斷率為 95.7%，術後產生漏氣比例為 5.0%，30 天死亡率為 3.1%，與術後死亡率相關之獨立因素為：術前使用氧氣 (OR= 5.21) 以及病理診斷為 UIP (OR = 5.67)¹⁰⁰。在一個比較胸腔內視鏡影像輔助手術肺切片，與支氣管鏡冷凍切片的統合分析中，診斷率分別為 98.7% 與 82.8%，平均住院天數分別為 6.1 天與 2.6 天，死亡率分別為 2.7% 與 0.3%¹⁰¹。

美國胸腔醫學會 (ATS) 委員會認為，手術肺切片仍有較高診斷率之優勢，不良事件比例不甚高；儘管其醫療成本與負擔稍高²，但若以其他診斷方式無法確定纖維化或非纖維化過敏性肺炎之診斷時，學會建議應接受手術肺切片以確立診斷。

第七節 病理組織表徵

臨床問題：過敏性肺炎的病理組織表徵相當多樣化，而且其病理表徵常與其他間質性肺病重疊，造成鑑別診斷的困難¹⁰²。近年 ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 分別制定了過敏性肺炎的診斷指引^{2,103}，將過敏性肺炎區分為非纖維化過敏性肺炎與纖維化過敏性肺炎，並依據診斷的信心程度訂出病理診斷類別。本節將簡介過敏性肺炎的病理組織表徵，並聚焦於以下的臨床問題：

1. 過敏性肺炎有哪些重要的病理變化？
2. 過敏性肺炎的病理鑑別診斷有哪些？有什麼特徵可助於鑑別診斷？
3. ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 指引的病理診斷類別有哪些？兩份指引有什麼相同或相異之處？
4. ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 指引的病理診斷類別在臨床上如何應用？

◆ 非纖維化過敏性肺炎的病理組織表徵與病理診斷

(一) 非纖維化過敏性肺炎的病理變化

依據 ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 指引，非纖維化過敏性肺炎的病理變化有下列三個最重要的特徵

[圖 11.]^{2,103}：

1. 病灶以小呼吸道 (small airway) 為中心分佈：

非纖維化過敏性肺炎通常在低倍率下可觀察到病變的位置以小呼吸道，包括細支氣管 (bronchiole) 及肺泡管 (alveolar duct) 為中心的分佈，離小呼吸道較遠的肺臟組織通常病理變化很輕微或無顯著異常。

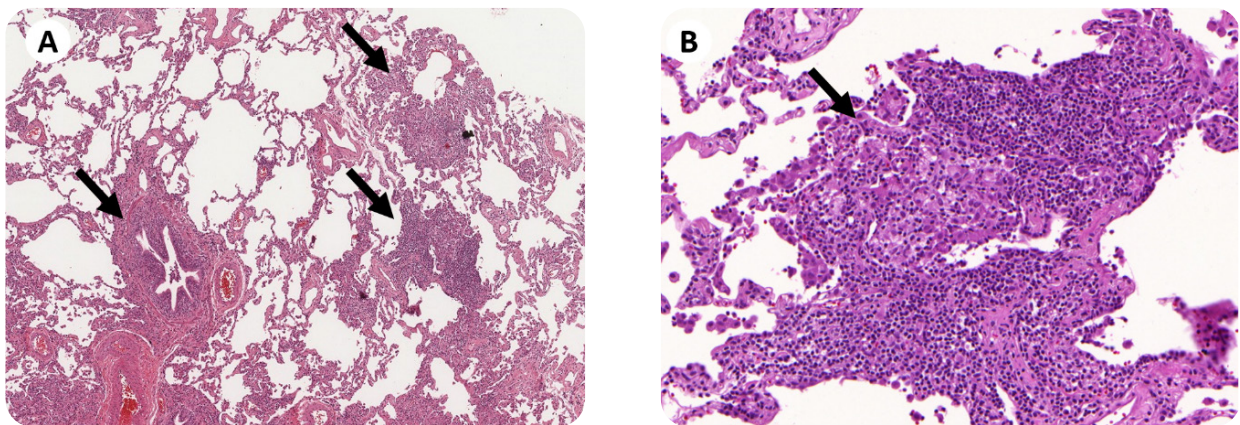
2. 以淋巴球為主的間質性肺炎及細支氣管炎：

非纖維化過敏性肺炎會在細支氣管壁或肺泡壁之間質出現發炎細胞浸潤，這些發炎細胞以淋巴球為主，帶有少量的漿細胞，偶爾也可能會出現嗜酸性白血球 (eosinophil)。

3. 肉芽腫變化 (granulomas)：

非纖維化過敏性肺炎會出現的肉芽腫通常由一小群結構鬆散的巨噬細胞所組成，也可出現多核的巨噬細胞。肉芽腫的界線較為模糊，且不會出現壞死。這些肉芽腫在細支氣管及附近的肺泡壁間質最為常見，並且常在細胞內觀察到膽固醇裂 (cholesterol clefts)、Schaumann bodies 和草酸鈣結晶等變化。

除了上述三個重要的病理特徵之外，非纖維化過敏性肺炎也可伴隨出現組織化肺炎，或者由於局部小呼吸道阻塞而出現泡沫巨噬細胞 (foamy macrophages)。



[圖 11.] 非纖維化過敏性肺炎的病理變化：(A) 病灶小呼吸道 (箭頭所指處) 為中心分佈。(B) 以淋巴球為主的間質性肺炎及細支氣管炎，並可發現界線模糊、非壞死性的肉芽腫變化 (箭頭所指處)。

(二) 非纖維化過敏性肺炎的病理鑑別診斷

非纖維化過敏性肺炎需要與其他可能出現相似病理變化的疾病做鑑別診斷，例如：CTD-ILD、類肉瘤病、感染性肉芽腫 (granulomatous infection)、外物吸入 (aspiration) 及塵肺症 (pneumoconiosis) 等。這些疾病有一些病理特徵能幫助鑑別診斷，例如：若發炎細胞中的漿細胞數量多於淋巴球，或是出現大量淋巴組織增生時，需考慮 CTD-ILD；若出現大量界線清楚、類肉瘤樣的肉芽腫 (well-formed sarcoïdal granulomas)，需考慮類肉瘤病；若出現壞死性的肉芽腫，需考慮感染性肉芽腫；若出現吸入性微粒 (aspirated particulates)，則需考慮外物吸入。

(三) ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 指引關於非纖維化過敏性肺炎的病理診斷類別

ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 指引都訂定了依照病理變化的發現，來區分非纖維化過敏性肺炎的病理診斷類別標準。[表 8.] 為兩份指引所訂定的病理診斷類別標準摘要及比較表，較主要的差異是兩份指引所訂定的類別用語有異。ATS/JRS/ALAT 指引使用的用語是「HP」、「Probable HP」和「Indeterminate for HP」，而 ACCP 指引則使用「Typical non-fibrotic HP」、「Compatible with non-fibrotic HP」及「Indeterminate for non-fibrotic HP」，除此之外兩份指引的病理診斷類別標準大致相同。

[表 8.] 非纖維化過敏性肺炎的病理診斷：ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 指引類別綜整摘要

ATS/JRS/ALAT 指引的類別	HP	Probable HP	Indeterminate for HP	Alternative diagnosis
ACCP 指引的類別	Typical non-fibrotic HP	Compatible with non-fibrotic HP	Indeterminate for non-fibrotic HP	Alternative diagnosis
病理診斷標準	符合下列所有條件： 1. 病灶以小呼吸道為中心分佈 2. 以淋巴球為主的間質性肺炎及細支氣管炎 3. 界線模糊、非壞死性的肉芽腫變化 4. 未出現 Alternative diagnosis 的病理特徵	符合下列所有條件： 1. 病灶以小呼吸道為中心分佈 2. 以淋巴球為主的間質性肺炎及細支氣管炎 3. 未出現 Alternative diagnosis 的病理特徵	病理變化為間質性肺炎或細支氣管炎，但不符合其他三個類別的診斷條件	病理特徵傾向於其他病理診斷，例如： ◆ 漿細胞數量多於淋巴球 ◆ 大量淋巴組織增生 ◆ 大量界線清楚、類肉瘤樣的肉芽腫 (well-formed sarcoïdal granulomas) ◆ 壞死性的肉芽腫 ◆ 吸入性微粒 (aspirated particulates) ◆ 其他間質性肺病的病變

◆ 纖維化過敏性肺炎的病理組織表徵與病理診斷

(一) 纖維化過敏性肺炎的病理變化

相較於非纖維化過敏性肺炎，纖維化過敏性肺炎的病理診斷更為困難，不僅經常不易與其他纖維化間質性肺炎區分，而且不同病理醫師之間的診斷一致性也較低¹⁰⁴。依據 ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 指引，纖維化過敏性肺炎的病理變化有下列三個主要特徵 [圖 12.]^{2,103}：

1. 以小呼吸道為中心的纖維化病變：

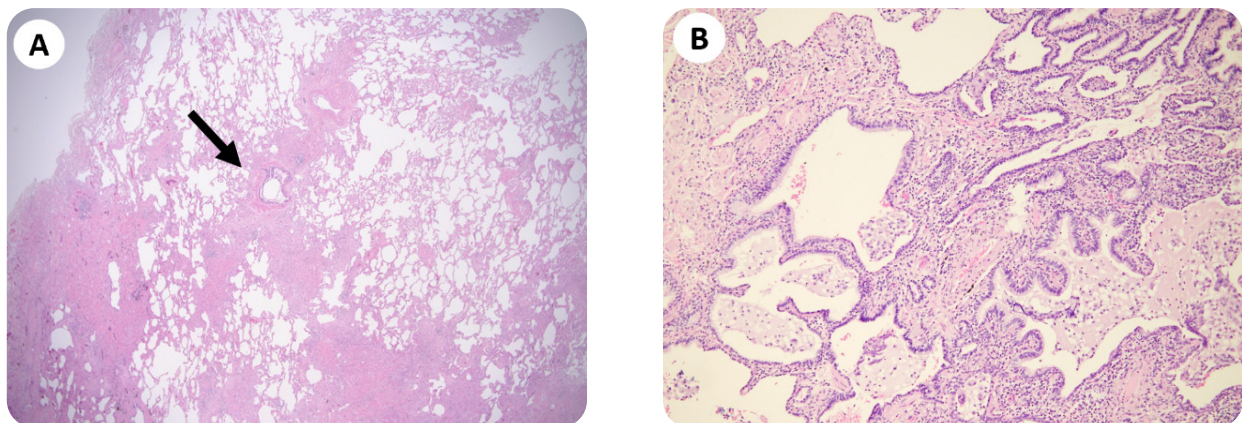
纖維化過敏性肺炎可觀察到以小呼吸道為中心的纖維化病變，而且經常伴隨著明顯的細支氣管周圍化生 (peribronchiolar metaplasia) 變化。此外亦可出現從細支氣管相連到肋膜或肺小葉中膈 (interlobular septa) 的橋樑式纖維化 (bridging fibrosis)。

2. 纖維化間質性肺炎：

纖維化過敏性肺炎可出現各種不同型式的纖維化間質性肺炎變化，例如：與 UIP 或纖維化非特異性間質性肺炎 (fibrosing nonspecific interstitial pneumonia) 雷同的纖維化病變。

3. 肉芽腫變化：

纖維化過敏性肺炎出現的肉芽腫變化病理特徵與非纖維化過敏性肺炎相似，同樣屬於界線模糊、非壞死性的肉芽腫變化。但是相較於非纖維化過敏性肺炎，肉芽腫變化在纖維化過敏性肺炎較不容易發現¹⁰²。



[圖 12.] 纖維化過敏性肺炎的病理變化：(A) 以小呼吸道為中心的纖維化病變 (箭頭所指處)。 (B) 纖維化病變處可見到細支氣管周圍化生 (peribronchiolar metaplasia) 變化。

(二) 纖維化過敏性肺炎的病理鑑別診斷

纖維化過敏性肺炎需要與其他可能出現相似病理變化的疾病做鑑別診斷，例如：CTD-ILD、纖維化類肉瘤病 (fibrosing sarcoidosis)、外物吸入伴隨纖維化 (aspiration with fibrosis)、塵肺症等等。此外，纖維化過敏性肺炎與 IPF 也有可能呈現極為相似的病理變化，兩者均可出現 UIP 型態的纖維化病變，有些案例單靠病理特徵無法區分，此時需透過 MDD 討論，綜整臨床、影像與病理的發現，共同決定最終的共識診斷 (consensus diagnosis)¹⁰⁵⁻¹⁰⁶。

(三) ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 指引關於纖維化過敏性肺炎的病理診斷類別

ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 指引針對纖維化過敏性肺炎的病理診斷類別標準摘要及比較表如下 [表 9]。兩份指引除了類別用語略有不同之外，病理診斷標準也有小幅的差異。與 ATS/JRS/ALAT 指引相比，ACCP 指引除了考慮與纖維化過敏性肺炎相關的纖維化病變之外，也將非纖維化過敏性肺炎的病理變化一併納入診斷時的考量。例如：在 ACCP 指引中，若一個肺葉呈現纖維化間質性肺炎，而另一個肺葉呈現非纖維化過敏性肺炎的典型病理變化，便已符合 Typical fibrotic HP 的診斷標準。

[表 9] 纖維化過敏性肺炎的病理診斷：ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 指引類別綜整摘要

ATS/JRS/ALAT 指引的類別	HP	Probable HP	Indeterminate for HP	Alternative diagnosis
ACCP 指引的類別	Typical non-fibrotic HP	Compatible with non-fibrotic HP	Indeterminate for fibrotic HP	Alternative diagnosis
病理診斷標準	<p>符合下列所有條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 以小呼吸道為中心的纖維化病變 2. 纖維化間質性肺炎 3. 界線模糊、非壞死性的肉芽腫變化 4. 未出現 Alternative diagnosis 的病理特徵 <p>ATS/JRS/ALAT 指引診斷要件：1 + 2 + 3 + 4</p> <p>ACCP 指引診斷要件：符合下列任一條件： (a) 1 + 2 + 3 + 4 (b) 2 + 另一肺葉符合 Typical non-fibrotic HP 的診斷要件</p>	<p>符合下列所有條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 以小呼吸道為中心分布的纖維化病變 2. 纖維化間質性肺炎 3. 未出現 Alternative diagnosis 的病理特徵 <p>ATS/JRS/ALAT 指引診斷要件：1 + 2 + 3</p> <p>ACCP 指引診斷要件：符合下列任一條件： (a) 1 + 2 + 3 (b) 2 + 另一肺葉符合 Compatible with non-fibrotic HP 的診斷要件</p>	<p>病理變化為間質性肺炎或細支氣管炎，但不符合其他三個類別的診斷條件</p>	<p>病理特徵傾向於其他病理診斷，例如：</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 漿細胞數量多於淋巴球 ◆ 大量淋巴組織增生 ◆ 大量界線清楚、類肉瘤樣的肉芽腫 (well-formed sarcoidal granulomas) ◆ 壞死性的肉芽腫 ◆ 吸入性微粒 (aspirated particulates) ◆ 其他間質性肺病的病變

◆ ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 指引在過敏性肺炎病理診斷類別的臨床應用

ATS/JRS/ALAT 及 ACCP 指引依照病理變化的發現，將非纖維化過敏性肺炎及纖維化過敏性肺炎區分為數個病理診斷類別，例如：Typical fibrotic HP、Compatible with fibrotic HP 和 Indeterminate for fibrotic HP，這些病理診斷類別的意義在於反映檢體中所見的病理變化能夠支持過敏性肺炎診斷的信心程度，其主要的臨床用途是應用於 MDD 討論。在病理報告中並不建議直接套用這些類別做為病理診斷的用語，較合適的做法是詳述檢體中的病理變化，列出需考慮的鑑別診斷，並評估過敏性肺炎診斷的可能性以提供臨床醫師參考¹⁰²⁻¹⁰³。

第八節 診斷流程建議

臨床問題：臨床上懷疑病人診斷是過敏性肺炎是否需要經過多專科團隊評估 (MDD) 討論？

實證基礎：

鑑別過敏性肺炎與其他間質性肺病是相當具挑戰性的，非纖維化過敏性肺炎須考慮感染、惡性腫瘤等鑑別診斷，纖維化過敏性肺炎則須與 IPF 做鑑別。診斷過敏性肺炎需要依靠臨床表現、過敏原接觸史、影像學表現 (HRCT) 和 BAL 結果，困難個案甚至需要加上病理組織的結果才足以診斷。過去的觀察性研究顯示 MDD 正確診斷間質性肺病比率高達 80.5%，針對臨床醫師無法診斷的個案，經過 MDD 討論後有 79.5% 的病人得到確定診斷，經臨床醫師診斷的個案透過 MDD 則有 41.9% 的病人會更改診斷¹⁰⁷。因此針對懷疑為過敏性肺炎之間質性肺病，應經由 MDD 來確認診斷。

非纖維化過敏性肺炎與纖維化過敏性肺炎的臨床表徵有許多差異，前者大多可以找出過敏原接觸史，症狀較為急性，HRCT 容易表現小葉中心結節 (centrilobular nodule)，BAL 有淋巴細胞增多 (lymphocytosis) 現象；後者症狀較為慢性，不容易找出過敏原，BAL 的細胞分析結果較無特異性，HRCT 呈現纖維化，但可能無過敏性肺炎特異表徵。不過兩者初步的診斷流程是通用的，參考 2020 年版 ATS/JRS/ALAT 過敏性肺炎臨床指引² 中的診斷流程 [圖 13.]。病史詢問建議可使用問卷來釐清暴露史 [表 10.]，並可利用過敏原檢測試劑偵測是否有抗原特異性之 IgG [表 11.]。過敏性肺炎的臨床表徵、影像學、病理組織變化相當大，也常與其他間質性肺病特徵重疊，臨床醫師在面對間質性肺病診斷時，須將過敏性肺炎也列入鑑別診斷之一，透過本章之診斷流程，可增加提高診斷過敏性肺炎之診斷信心。

[圖 13.] 過敏性肺炎診斷流程圖



[表 10.] 過敏性肺炎問卷調查

表一：過敏性肺炎問卷調查

第一部分

請回想您需要長時間身處的環境如家中、工作場所、地下室、車內是否可能有下列之暴露史，若有請打勾

- | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> 可見或明顯的黴菌 | <input type="checkbox"/> 蒸氣、氣體、煙霧 | <input type="checkbox"/> 噴漆、聚氨酯泡沫 |
| <input type="checkbox"/> 霉味 | <input type="checkbox"/> 管樂器 | <input type="checkbox"/> 金屬加工液(冷卻液、潤滑液) |
| <input type="checkbox"/> 環境潮濕(濕地毯、漏水) | <input type="checkbox"/> 鳥類、鳥糞、羽毛 | <input type="checkbox"/> 蔬菜產品(蘑菇、洋蔥) |
| <input type="checkbox"/> 帶儲水的空調 | <input type="checkbox"/> 農作、乾草 | <input type="checkbox"/> 食品加工(起司) |
| <input type="checkbox"/> 浴缸、泳池、水療池 | <input type="checkbox"/> 堆肥 | <input type="checkbox"/> 木材切割、木屑 |
| <input type="checkbox"/> 羽絨製品 | | |

或是您曾經長時間暴露其他環境或物質 _____

第二部分

依第一部分之暴露史詳細填寫以下表格

暴露史			
接觸開始日期(月/年)	___/___	___/___	___/___
症狀開始日期(月/年)	___/___	___/___	___/___
避免接觸會改善症狀嗎?	是/否	是/否	是/否
暴露的時間多久了	<input type="checkbox"/> < 1個月 <input type="checkbox"/> 1-3個月 <input type="checkbox"/> 3-6個月 <input type="checkbox"/> 6-12個月 <input type="checkbox"/> 1-5年 <input type="checkbox"/> > 5年	<input type="checkbox"/> < 1個月 <input type="checkbox"/> 1-3個月 <input type="checkbox"/> 3-6個月 <input type="checkbox"/> 6-12個月 <input type="checkbox"/> 1-5年 <input type="checkbox"/> > 5年	<input type="checkbox"/> < 1個月 <input type="checkbox"/> 1-3個月 <input type="checkbox"/> 3-6個月 <input type="checkbox"/> 6-12個月 <input type="checkbox"/> 1-5年 <input type="checkbox"/> > 5年

[表 11.] 過敏性肺炎過敏原檢測試劑

ImmunoCAP Allergen Epidermals and animal proteins
 英尤凱表皮及動物蛋白類過敏原檢測試劑衛署醫器輸字第 01537 號

Product	產品名稱	Product	產品名稱
Budgerigar droppings	長尾鸚鵡糞	Guinea pig epithelium	天竺鼠上皮
Budgerigar feathers	長尾鸚鵡羽毛	Hamster epithelium	倉鼠上皮
Canary bird feathers	金絲雀羽毛	Horse dander	馬皮毛屑
Cat dander	貓皮毛屑	Mouse epithelium	小鼠上皮
Chicken droppings	雞糞	Mouse epithelium, serum proteins and urine proteins	小鼠上皮, 血清蛋白及尿蛋白
Chicken feathers	雞羽毛	Mouse serum proteins	小鼠血清蛋白
Cow dander	牛皮毛屑	Mouse urine proteins	小鼠尿蛋白
Dog dander	狗皮毛屑	Parrot feathers	鸚鵡羽毛
Duck feathers	鴨羽毛	Pigeon feathers	鴿羽毛
Goat epithelium	山羊上皮		
Goose feathers	鵝羽毛		

第四章

過敏性肺炎的鑑別診斷

第一節 本章重點

第二節 非纖維化過敏性肺炎的鑑別診斷

第三節 纖維化過敏性肺炎的鑑別診斷

第一節 本章重點

在過敏性肺炎的鑑別診斷上，最重要的觀念是在面對任何疑似間質性肺病的病人都要考量是否有過敏性肺炎的可能性⁷。從症狀上來看，過敏性肺炎可能出現呼吸困難、咳嗽等非特異性的呼吸道症狀¹⁰⁸。發燒、倦怠及體重減輕等全身症狀往往也和許多感染、發炎甚至惡性腫瘤等疾病的症狀相重疊⁴⁴。連理學檢查上常被提及的 midinspiratory squeaks 事實上也常在其他間質性肺炎疾病，例如：CTD-ILD、胸膜實質纖維母細胞瘤 (pleuroparenchymal fibroelastosis, PPFE)、組織化肺炎、類肉瘤病及 IPF 中被記錄到⁴⁶。若能從結構化的病史詢問中探得可能的過敏原與相對應的時序性變化確實能增加診斷的信心，可惜在過去的研究中真正能確認過敏原的病人往往不到一半⁵。

因此，從 HRCT 的影像變化來做適當的鑑別診斷再加上臨床資訊的輔佐，往往是診斷過敏性肺炎的重要關鍵。本章將依據非纖維化過敏性肺炎及纖維化過敏性肺炎兩個現今認為和預後最相關的分類方式，討論個別的鑑別診斷¹⁰，從 HRCT 的影像特色出發，並佐以臨床線索、BAL 甚至病理組織型態，來比較各個鑑別診斷與過敏性肺炎的差異，最後將之整理成表格，以便臨床醫師查閱。

第二節 非纖維化過敏性肺炎的鑑別診斷

在非纖維化過敏性肺炎的 HRCT 影像上，典型的表現應該包含至少一個肺間質浸潤及至少一個小呼吸道病變的影像特徵；同時這兩種影像特徵應該是廣泛的分佈在雙側，而非侷限在特定的肺野，這種雙側多肺葉同時出現病灶的特色，在鑑別診斷過敏性肺炎和其他疾病上十分重要¹⁰⁹。其中肺間質浸潤的影像包括 GGOs 和馬賽克形態，小呼吸道病變則包括小葉中心結節及氣體滯留²。

在非纖維化過敏性肺炎中，這些 HRCT 的影像特色往往比纖維化過敏性肺炎的病人來的更為顯著⁷⁰。然而非纖維化過敏性肺炎的 HRCT 也可能出現較不具特異性的變化，這些變化包含：分布與程度較輕微的 GGOs 或合併 airspace consolidation 及 cyst formation，從而混淆醫師的判斷¹⁰⁹。當影像上合併部分 airspace consolidation 時，要特別注意是否同時合併感染或過敏性肺炎急性惡化的情況¹¹⁰。稀疏且薄壁的 cyst 也可能出現在部分過敏性肺炎的病人影像上，且常常同時合併其他非典型的影像表現；在過去的研究中，甚至高達 15% 的過敏性肺炎病人合併有 cyst formation¹¹¹。即使是從未抽菸的過敏性肺炎病人，也高達 20~30% 可能會出現肺氣腫的變化¹¹²。也因此，最容易在 HRCT 影像上產生混淆需要詳加鑑別診斷的，正是會出現類似的肺間質浸潤與小呼吸道病變，但又同時合併其他影像特色的疾病。

可能以 GGOs 及 micronodules 表現的疾病包括：呼吸性細支氣管炎 (respiratory bronchiolitis)、類肉瘤病、感染、肺出血 (pulmonary hemorrhage)、嗜酸性肉芽腫多發性血管炎 (EGPA)、顯微性多血管炎 (microscopic polyangiitis)、紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE)、肺部轉移性鈣化 (metastatic pulmonary calcification) 和嚴重 Group 1 肺動脈高壓^{70, 113-114}。其中呼吸性細支氣管炎大多與吸菸相關，且相較過敏性肺炎，其 GGOs 及 micronodules 表現通常更輕微，數量更少也較不廣泛；雖然同樣有 micronodules 的表現，但其分布主要以沿淋巴管周圍 (perilymphatic) 為主，包含：bronchovascular bundle、septal 及 subpleural interstitium，相較於過敏性肺炎的結節以小葉中心性分佈，是截然不同的。臺灣可能會遇到的粟粒性結核病 (miliary tuberculosis) 同樣會有 micronodules 的表現，但因其為血行性散布的特性，在影像上是以隨機分布的 micronodules 為主，而非過敏性肺炎的小葉中心性分佈¹¹⁵。

當馬賽克形態合併典型的三密度徵象時，診斷過敏性肺炎的特異性是很高的^{2, 81}。但當沒有合併典型三密度徵象，特異性即明顯下降，且在不同評估者間存在顯著落差¹⁰⁷。臨床上要鑑別診斷的重點是阻塞性細支氣管炎 (obliterative bronchiolitis)，其影像上會出現馬賽克形態、甚至 GGOs，但通常不具有小葉中心結節，也可能可以從臨床上找到一些阻塞性細支氣管炎相關的線索，包括：感染及骨髓 / 器官移植等^{111, 116-118}。馬賽克形態也可能出現在一些血管病變的肺部影像上，因為血液灌流的不同，造成 HRCT 影像上密度不均的馬賽克形態變化，和過敏性肺炎因為小呼吸道病變而產生馬賽克形態是完全不同的病理機轉，在鑑別診斷上呼氣期的 HRCT 就扮演重要的角色；在小呼吸道產生病變的過敏性肺炎病人身上，呼氣期 HRCT 因氣體滯留的增加，導致馬賽克形態更為明顯甚至出現三密度徵象；反之若是因血管病變導致的馬賽克形態，呼氣期並不會影響正常與異常肺部血液灌流的密度差異²。

另外要注意的是，單純且局部的 lobular air-trapping 也可能在健康人的吐氣影像上出現，不宜因為出現這樣的影像表現而過度診斷過敏性肺炎⁸³。如果病人求醫的時間相當早，非纖維化過敏性肺炎早期的病人在出現症狀時，也有可能尚未有 HRCT 上的異常，因此不能用沒有影像學變化來完全排除非纖維化過敏性肺炎的可能性¹¹⁹。

非纖維化過敏性肺炎在病理上主要特徵為圍繞著小呼吸道及肺泡 (bronchiolocentricity) 的均質性淋巴球浸潤 (lymphocyte predominant cellular bronchiolitis)，同時合併有非壞死性的肉芽腫組織或多核巨細胞⁶¹。過敏性肺炎在病理的鑑別診斷上是相當具有挑戰性的，因為它的組織學型態會隨疾病的不同階段而有不同的特色，且可能會與其他形式的間質性肺炎，包括：CTD-ILD、吸入性嗆傷 (inhalation injury) 及藥物引起的間質性肺炎 (drug-induced lung injury) 的病理組織出現的重疊的變化^{61, 120-123}。

非纖維化過敏性肺炎在病理上最需要與 CTD-ILD 做鑑別診斷。沒有單一形態特徵可用於區別過敏性肺炎與 CTD-ILD；但當顯微鏡下看到廣泛的支氣管周圍上皮化生 (extensive peribronchiolar metaplasia)，會提高診斷為過敏性肺炎診斷的可能性。相反的，病理組織切片上看見生發中心 (germinal center) 的存在、大量淋巴樣聚集物 (lymphoid aggregates) 或漿細胞 / 淋巴細胞比值上升 (high plasma cell to lymphocyte ratio)，則偏向 CTD-ILD 的診斷¹²⁴。但在鑑別診斷的過程中，透過適當的病史詢問與血清學檢查，往往能夠協助我們辨別病人是否存在有自體免疫疾病，也能初步排除可能的吸入性嗆傷與藥物副作用。

診斷非纖維化過敏性肺炎的過程中，常見需考慮的鑑別診斷整理於 [表 12.]，內容敘述如下：

呼吸道支氣管炎

呼吸道支氣管炎 (respiratory bronchiolitis) 相關的間質性肺疾病 (RB-ILD) 是一種少見的發炎性肺部疾病，幾乎只發生在重度吸菸者中，好發年齡通常在 30-50 歲左右；由於好發於抽菸者，所以男性病人略多。症狀通常以漸進性的慢性咳嗽、呼吸困難及運動耐受度下降為主。部分 RB-ILD 的病人也可能在沒有任何症狀下，意外於肺功能檢查中或 HRCT 出現異常而被發現¹²⁵。在 HRCT 影像上呼吸道支氣管炎很容易和過敏性肺炎混淆，因此是影像上重要的鑑別診斷之一。呼吸道支氣管炎最常見的影像變化包括：central and peripheral bronchial wall thickening (分別為 90% 和 86% 的病人) 以及小葉中心結節 (71%)¹²⁶，部分病人也可能出現 GGOs (67%)¹²⁷。這些影像異常的分佈在大部分文獻中都以上肺葉為主^{126, 128}。

由於小呼吸道發炎及病變，centrilobular emphysema (~50%) 和 patchy mosaic pattern (38%) 也是可能出現的影像異常^{126, 129}。在組織學上，RB-ILD 的特徵是在呼吸道支氣管和肺泡管腔內積聚含黃褐色色素的巨噬細胞，伴隨著粘膜下和支氣管周圍慢性發炎。嚴重的個案也可能出現支氣管和支氣管周圍肺泡壁纖維化，因為這些終末氣道結構變化導致 centrilobular emphysema¹²⁵。反映於 BAL 檢查結果，RB-ILD 病人的 BAL 細胞分析通常會有典型的 pigmented macrophage，和過敏性肺炎的淋巴細胞增多有所不同。肺功能通常顯示阻塞性或混合型以爲主的異常，常伴有型氣體滯留，且 DLCO 下降¹³⁰。在治療上，RB-ILD 對皮質類固醇和戒菸有良好的反應¹²⁵。

類肉瘤病

類肉瘤病是一種多系統侵犯的發炎性疾病，其病因不明，特徵是在各種器官形成肉芽腫；好發年齡是 30-50 歲。類肉瘤可以影響任何器官，發生頻率因種族、性別和年齡而異。胸腔器官侵犯在病人中高達 90%，以對稱的雙側肺門淋巴結增生和 / 或散在的微小肺結節爲主，主要沿著受影響最大的淋巴結構。在其他部位的表現中，皮膚病變、葡萄膜炎、肝臟或脾臟發炎、腹部淋巴結增生和關節炎是最常見的，患病率爲 25% 至 50%。最後，心臟和神經系統的病變也可能出現在少數的病人身上 (10%)¹³¹。這種多器官的侵犯的特性在和過敏性肺炎做鑑別診斷時是相當重要的臨床資訊。類肉瘤病在 HRCT 影像上可能出現 micronodules pattern，所以需要和過敏性肺炎做鑑別診斷。兩者不同的是，類肉瘤的 micronodules 約 1-3 mm，且沿著淋巴周圍分布 (perilymphatic distribution)，典型分布型態包括：支氣管血管分布 (peribronchovascular distribution)、肋膜下區域 (subpleural regions) 和肺小葉間隔 (interlobular septum)¹³²。這種沿著淋巴管周圍區域分布的型態 (perilymphatic micronodules pattern) 和過敏性肺炎的小葉中心性分布型態 (centrilobular nodules pattern) 是截然不同，更是影像判斷上鑑別診斷的重要參考。

除此之外，類肉瘤病的病人也常同時出現縱膈腔及雙側肺門的淋巴結腫大，當出現這樣的特色時務必要將類肉瘤病列入考慮¹³³⁻¹³⁴。類肉瘤病的組織病理學特徵，是由類上皮組織細胞 (epithelioid histiocyte) 和多核巨細胞 (multinucleated giant cell) 所圍繞而成的非壞死性肉芽腫組織 (non-necrotizing granuloma)，周圍同時出現淋巴細胞、漿細胞以及纖維母細胞 (fibroblast) 浸潤。和影像特色相同的是，這些肉芽腫也是沿著淋巴回流方向分布，和過敏性肺炎中肉芽腫主要圍繞在小呼吸道旁 (bronchiolocentricity) 的分佈情形大不相同，這當然也是病理上鑑別診斷的重要指標¹³³。

阻塞性細支氣管炎

阻塞性細支氣管炎為一系列疾病引起小呼吸道發炎所引起的病理特徵的總稱，特色是小呼吸道上皮細胞和上皮細胞下層，因發炎反應引發不適當的異常組織修復，纖維組織過度增生，並導致小呼吸道阻塞。常見引起阻塞性細支氣管炎的疾病包括：吸入性嗆傷、感染和自體免疫疾病，還有近年來越來越常發生的肺臟移植引起的慢性排斥 (chronic allograft rejection) 及血液幹細胞移植後發生的慢性移植抗宿主反應 (chronic graft versus host disease)¹³⁵。臨床上主要是以慢性乾咳、呼吸困難及肺功能出現阻塞性病變為主。影像上的特色是會出現馬賽克形態，和過敏性肺炎略有不同的是，在阻塞性細支氣管炎病人身上觀察到的馬賽克形態，除了因為小呼吸道阻塞而導致的氣體滯留外，也有可能看到該區域小血管管徑變小的影像變化 (reduced vascular caliber)，在嚴重的阻塞性細支氣管炎病人身上，甚至會看到顯著支氣管擴張的影像表現。通常不會在阻塞性細支氣管炎病人身上看到 GGOs，micronodules 也不是典型的影像特徵¹³⁵⁻¹³⁶。

病理組織方面，阻塞性細支氣管炎的表現為小呼吸道，包括 terminal bronchiole 及 respiratory bronchiole，有明顯的發炎細胞浸潤、平滑肌細胞增生、支氣管腔內黏液積聚及纖維化。但在阻塞性細支氣管炎的病理切片上，肺泡和肺實質並沒有顯著病理變化，這點和過敏性肺炎非常不同；過敏性肺炎病人會因吸入性物質到達肺泡，而引起肺泡周圍同樣有淋巴性浸潤的過敏性發炎反應，甚至波及肺實質也產生病變，這是我們在病理組織上可以留意的鑑別診斷線索。此外，在嚴重的阻塞性細支氣管炎病人身上，這些小呼吸道發炎性纖維化甚至會完全阻塞支氣管腔¹³⁷。

特發性肺部出血

特發性肺部出血 (idiopathic pulmonary hemorrhage) 臨床特色包括：咳血、缺鐵性貧血及影像上出現肺部浸潤，且沒有可辨識的系統性原因引起出血。兒童的好發年齡在通常在 10 歲前，成人則常見在 30 歲前¹³⁸⁻¹³⁹。在 HRCT 上，急性期的特發性肺部出血可能會表現出廣泛的肺泡狀陰影 (alveolar infiltration) 和 GGOs，特別以下肺葉最為顯著。在慢性期，當出血被吸收後這些毛玻璃狀的陰影也會改善，留下 interstitial reticular pattern 或 micronodules 的表現。慢性反覆出血的病人，也可能出現肺纖維化的影像病灶¹³⁸。雖然在影像上和過敏性肺炎同樣都可能出現瀰漫性 GGOs 或 micronodules，但特發性肺部出血較少表現氣體滯留和馬賽克形態變化，同時在病史上也會有顯著的咳血症狀，因此是一個於影像上可能混淆、但應不至於太難區分的鑑別診斷。

BAL 細胞分析對於協助鑑別診斷過敏性肺炎與特發性肺部出血有相當好的鑑別力。特發性肺部出血的病人，BAL 細胞分析除了會看到典型的帶有血鐵質沉積的巨噬細胞 (hemosiderin-laden macrophages)，在同一部位做一系列的沖洗，會看到沖洗液中紅血球比例逐漸上升，巨觀上會看到每次的沖洗液呈現一樣或是更加鮮紅的顏色，這和一般咳血病人或醫源性傷害導致的出血是截然不同的表現。一般咳血或醫源性傷害導致的出血，經過一系列的沖洗後，沖洗液的顏色會逐漸變乾淨；而在過敏性肺炎的病人身上，並不會看到沖洗液有逐漸變乾淨的表現，也不會在沖洗液中看到帶有血鐵質沉積的巨噬細胞¹⁴⁰。

在病理上特發性肺部出血的特徵包括：血鐵質沉積的巨噬細胞、纖維蛋白沉積 (fibrin deposition)、第二型肺泡上皮增生 (type II pneumocyte hyperplasia)、急性發炎細胞浸潤及組織化肺炎的病理表現。相較於血管炎引起的肺出血，特發性肺部出血不會出現微血管炎的變化，相反的，肺泡微血管膜會增厚但維持完整。在嚴重的個案，由於帶有血鐵質沉積的巨噬細胞的積聚，巨觀病理上肺部甚至會呈棕色¹⁴¹。

轉移性鈣化

轉移性鈣化 (metastatic calcification) 是一種代謝性肺部疾病，通常與末期腎病或惡性腫瘤導致的鈣磷不正常沉積在肺泡上皮基底膜相關。高達 60-75% 的末期腎臟病人可以在解剖上發現轉移性鈣化病灶；這樣的病灶通常沒有症狀，不過在嚴重的個案也可能因為影響肺生理與氣體交換而導致呼吸衰竭¹¹⁴。典型的轉移性鈣化在 HRCT 上的特色是上肺野為主高密度融合性的肺泡實質化 (confluent airspace opacity) 與鈣化，同時合併主動脈、大血管或胸壁血管的管壁鈣化，這樣的影像特色相當容易和過敏性肺炎做區分。不過在轉移性鈣化較早期的 HRCT 可能呈現 centrilobular ground-glass nodular opacities，當尚未有明顯鈣化時，很可能與同樣會出現於上肺葉的過敏性肺炎相混淆¹⁴²。鑑別診斷上應留意是否同時出現馬賽克形態變化、氣體滯留等過敏性肺炎的特徵，配合病人是否有腎臟疾病、高血磷或惡性腫瘤合併高血鈣等病史，應可做初步排除。

病理切片上輕微的轉移性鈣化會出現鈣沉積物，堆積於肺泡上皮細胞基底膜及肺泡微血管壁，隨著疾病惡化會出現肺泡壁的纖維性增厚，同時合併間質的多發性鈣化區域和淋巴細胞浸潤；肺泡中通常充滿滲出液或鈣化物，有時更可以看到周圍會有纖維母細胞增生，甚至是鈣沉積的異物反應 (foreign-body giant cell reaction)¹⁴³⁻¹⁴⁴。這種有鈣質沉積伴隨發炎及異物反應的病理特徵，可以與過敏性肺炎做適當的鑑別。

第三節 纖維化過敏性肺炎的鑑別診斷

纖維化過敏性肺炎的表現，包含單純的纖維化或是綜合發炎以及纖維化的結果，於臨床表徵、影像學、及病理特徵都可能有所變化。典型纖維化過敏性肺炎在 HRCT 影像上最常見的異常為：不規則的線性陰影或粗的網狀病灶，合併肺結構扭曲（牽拉性支氣管擴張和蜂窩狀病灶可能存在，但不是主要表現），且須有至少一項小呼吸道病變的影像特徵，包含：(1) 邊界不清的小葉中心結節和 / 或 GGOs；(2) 馬賽克狀放射衰減、三密度徵象；且 / 或有 (3) 氣體滯留²。纖維化過敏性肺炎的 HRCT 也有可能出現 UIP pattern，此時須小心地與 IPF 以及部分 CTD-ILD 作鑑別診斷。當 HRCT 以 GGO 及網狀變化為主時，呈現 NSIP pattern，需與多數的 CTD-ILD 或特發性非特異性間質性肺炎 (idiopathic non-specific interstitial pneumonia, iNSIP) 作鑑別診斷。

纖維化過敏性肺炎病人的 BAL 中的淋巴細胞比例通常大於 25-30%¹⁴⁵，需與其鑑別診斷的包含：淋巴樣間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia, LIP) 及纖維化類肉瘤病 (fibrotic sarcoidosis)。

纖維化過敏性肺炎的主要病理特徵包含：以小呼吸道為中心的纖維化病變合併有明顯的細支氣管周圍化生、與 UIP 或 fibrosing NSIP 相似的纖維化病變，少數尚可發現界線模糊非壞死性的肉芽腫變化^{2,70}。與 IPF 類似，纖維化過敏性肺炎的組織切片上經常可見纖維母細胞病灶 (fibroblast foci)，而 IPF 較不會出現 peribronchiolar metaplasia¹⁰²。細支氣管周圍化生亦可見於類風溼關節炎間質性肺病 (rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD) 的組織病理切片¹⁴⁶ 及少數的吸入性肺炎合併纖維化¹⁴⁷，而幾乎不可見於纖維化類肉瘤病¹⁰²。

診斷纖維化過敏性肺炎的過程中，常見需考慮的鑑別診斷整理於 [表 13.]，內容敘述如下：

特發性肺纖維化

特發性肺纖維化 (IPF) 好發於男性，年紀大於 55 或 60 歲和抽菸為其危險因子，肺底部之呼吸音經常有如撕魔鬼氈之爆裂音 (velcro crackles)，約 30-50% 的病人有杵狀指，肺功能顯示為限制性肺疾病，且氣體交換能力出現障礙 (DLCO 下降)^{145,148-149}。HRCT 的典型表現為 UIP pattern，包含細密網狀型態 (reticulation)、蜂窩狀變化和牽拉性細支氣管擴張，病灶主要分佈於肋膜下和肺基底，且不均勻，部分可能有輕微 GGO¹⁴⁹⁻¹⁵⁰。BAL 中淋巴細胞比例通常小於 20%¹⁴⁵。典型的 UIP 組織病理特徵包含：經常可見纖維母細胞病灶、纖維化增厚的間質區域僅含少量的細胞 (paucicellular)、偶爾可見細支氣管周圍化生、幾乎不會發現淋巴樣聚集物 / 生發中心 / 肉芽腫或巨細胞 (giant cells)¹⁰²。

結締組織病相關の間質性肺病

結締組織病相關の間質性肺病 (CTD-ILD) 好發於女性，年齡通常是 40-60 歲¹⁵²，經常有肺部之外的症狀，包含：關節腫、關節僵硬、關節疼痛、皮疹、肌肉疼痛、肌肉無力、雷諾氏症等¹⁵⁰。HRCT 的表現，除了 RA-ILD 較常看到 UIP 之外，大部分為 NSIP，以 GGO 及網狀變化 (reticular abnormalities) 為主。分佈區域主要在支氣管血管周圍，且通常不會侵犯肋膜下區域 (subpleural sparing)^{150, 153}。也可能出現組織化肺炎或 LIP¹⁵⁵。Fibrotic NSIP 病人的 BAL fluid 中通常以嗜中性白血球為主¹⁵⁴⁻¹⁵⁵。病理特徵包含：間質發炎區域含少量至中量的細胞 (漿細胞數量通常多於淋巴細胞)、通常會發現淋巴樣聚集物 / 生發中心，但少數有肉芽腫或巨細胞¹⁰²。

塵肺症

塵肺症 (pneumoconiosis、hard metal lung disease) 為暴露於職業相關之無機物或金屬物質，例如：石棉、矽、煤炭、鉍、鐵等，所導致的肺部疾病，好發於男性，年紀多大於 65 歲¹⁵⁶。HRCT 和組織病理的表現因暴露物質不同而有所差異，例如：石棉肺症 (asbestosis) 通常可見 pleural plaques，纖維化病灶以下肺葉為主¹⁵⁷，且可能發現 round atelectasis¹⁵⁸；病理切片可能會發現石棉小體 (asbestos bodies)。矽肺症 (silicosis) 通常於 HRCT 影像上可見以上肺野為主的小結節，以及肺門淋巴結的 eggshell calcifications；組織病理切片於偏光顯微鏡下可能可發現二氧化矽顆粒 (silica particles)¹⁵⁹，BAL 細胞分析通常以巨噬細胞為主^{84,154}。

纖維化類肉瘤病

纖維化類肉瘤病 (fibrotic sarcoidosis)，依影像學表現的分類，合併肺纖維化為第四期之類肉瘤病，平均發生年齡約為 48 歲，抽菸為其保護因子¹⁶⁰，兩性間之發生率無明顯差異，可能同時合併多器官，例如：皮膚、眼睛、心臟、肝臟、淋巴結等部位之侵犯¹⁴⁹。類肉瘤病影像學上的特徵為：沿淋巴管周圍分佈 (perilymphatic distribution) 之 (小) 結節，且經常合併雙側肺門和縱膈腔之淋巴結病變¹⁰⁶。纖維化類肉瘤病的影像學特徵包含：肺門周圍緻密的纖維化或空洞化之腫塊病灶、網狀纖維化和牽拉性細支氣管擴張，幾乎不會出現 UIP pattern¹⁴⁹。根據過去的研究，約 40% 的纖維化類肉瘤病人以牽拉性細支氣管擴張以及 airway angulation 為主要表現，以蜂窩狀病灶為主要表現的約占 26%，而以線性纖維化病灶為主的約占 14%¹⁶¹。BAL 組成以淋巴細胞為主，其 CD4/CD8 細胞的比值大於 3.5^{84,162}。類肉瘤病的組織病理切片可發現許多的肉芽腫或巨細胞，經常合併界線清晰的 concentric fibrosis，很少出現纖維母細胞病灶、淋巴樣聚集物 / 生發中心及細支氣管周圍化生¹⁰²。

吸入性肺炎合併纖維化

急性吸入性肺炎以細支氣管炎及肺實質化 (consolidation) 為主要表現。慢性吸入型肺炎可能會導致肺部纖維化。影像上，與過敏性肺炎的瀰漫性的肺部病灶相比，吸入性肺炎的病灶為局部性 (focal) 或多發性 (multifocal)，通常分布於下肺葉或背側區域 (dependent lung)¹⁰⁶。其 BAL fluid 中細胞組成以嗜中性白血球為主⁸⁴。組織病理切片的特徵包含：可能發現異物 (foreign material)、支氣管周圍間質淋巴球浸潤、經常伴有巨細胞或組織細胞 (hystocyte) 反應⁷⁰，部分病人身上可觀察到纖維母細胞病灶和細支氣管周圍化生¹⁴⁷。

[表 12.] 非纖維化過敏性肺炎的鑑別診斷

	Non-fibrotic HP	Respiratory bronchiolitis	Sarcoidosis
Sex	No difference	Male > Female	No difference
Smoking	Protective	Risk factor	Protective
Age	No predilection	Typically 30-50s	Typically 30-50s
Exposure	Allergen (organic)	Smoking	Possible
Systemic disease features (fever, joint pains, fatigue)	Often	Less	Multisystem disease in any organ, especially skin, eye, heart, liver, and lymph nodes; pulmonary involvement in 90% of cases; wide range of clinical phenotypes
Findings on Chest Imaging	Typical: Profuse poorly defined centrilobular nodules of GGO affecting all lung zones / Inspiratory mosaic attenuation with three-density sign	Minor patchy ground glass opacities and ill-defined centrilobular nodules	Micronodular/nodular opacities in a perilymphatic distribution. Usually associated bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy; UIP-like pattern rare
Distribution	Diffuse (with or without some basal sparing)	Upper lung predominant	Upper-lobe, peribroncho-vascular, and lymphatic distribution
Mosaic attenuation	Frequent	Limited	Limited
Nodules	Frequent (centrilobular)	Frequent (centrilobular)	Micronodular/nodular opacities
Bronchocentricity	Frequent	Frequent	
Consolidation	Rare	Rare	Rare
Bronchoalveolar lavage	Lymphocytosis > 25-30%	Pigmented macrophage	Lymphocytes predominant, CD4/CD8 ratio: > 3.5
Histological	Cellular interstitial pneumonia, cellular bronchiolitis, poorly formed non-necrotizing granulomas, absence of features in any biopsy site to suggest an alternative diagnosis	Lightly pigmented (smoker's) macrophages limited to distal airspaces and peribronchiolar airspaces. Pigment within macrophage cytoplasm is yellow to light brown and finely granular	

	Obliterative bronchiolitis (Constrictive bronchiolitis)	Idiopathic pulmonary hemorrhage	Metastatic calcification
Sex	No difference	Male > Female	No difference
Smoking	Possible association with e-cigarettes	No known association	No known association
Age	No predilection	Usually before 30	No predilection
Exposure	Absent	Absent	Absent
Systemic disease features (fever, joint pains, fatigue)	Less, but possible when combined with autoimmune disease or graft-versus-host disease	Less	Usually associated to underlying disease like ESRD, liver transplant or malignancy
Findings on Chest Imaging	Sharply defined, areas of decreased lung attenuation associated with vessels of reduced caliber.	Ground-glass opacities, consolidations, and interstitial reticular and micronodular opacities with varying degrees of fibrosis	Multiple calcified nodules in diffuse or localized distribution, diffuse or patchy GGO
Distribution	Diffuse	Diffuse, may be lower lobe predominant GGO in acute phase	Typically, most marked in the upper lobes
Mosaic attenuation	Frequent	Not present	Not present
Nodules	Less	Micronodular opacities may present	Calcified nodules, small dense centrilobular nodules
Bronchocentricity	Frequent		
Consolidation	Rare	Sometimes	
Bronchoalveolar lavage	Elevated neutrophil count, interleukin-8, alpha defensins and MMP-9	Increasing red blood cell count in subsequent aliquots from the same location	Non-specific
Histological	Submucosal and adventitial scarring, smooth-muscle hypertrophy, distortion of the airway lumen, bronchiolectasis, mucostasis and bronchiolarization of adjacent alveolar spaces	Hemosiderin-laden macrophages, fibrin deposition, pneumocyte hyperplasia (type II), features of acute inflammation, and organizing pneumonia	Abnormal deposition of calcium salts in alveolar epithelial basement membrane. Along with calcium salts, small amounts of magnesium, iron and other mineral salts are also deposited

* 縮寫：GGO: ground glass opacity

[表 13.] 纖維化過敏性肺炎的鑑別診斷

	Fibrotic HP	IPF	CTD-ILD
Sex	No difference	Male > Female	Female > Male
Smoking	Protective	Risk factor	
Age	No predilection	More frequent > 55-60 years	40s - 50s
Exposure	Allergen (organic)	Absent	Absent
Systemic disease features (fever, joint pains, fatigue)	Often	Absent	Often Joint pain, stiffness, or swelling; skin thickening or tightening; rash; dry eyes; dry mouth; heartburn; muscle pain or tenderness; Raynaud's phenomenon
Findings on Chest Imaging	Typical: Profuse poorly defined centrilobular nodules of GGO affecting all lung zones / Inspiratory mosaic attenuation with three-density sign	Typical UIP	NSIP > UIP May noted OP, LIP; *Exception: RA-ILD (UIP > NSIP)
Distribution	Upper lobe predominance; Basal lung sparing	Subpleural and basal predominant / Often heterogeneous / May be asymmetric	NSIP: peribronchovascular predominance, subpleural sparing
Mosaic attenuation	Frequent	Absent/Limited	
Nodules	Frequent (centrilobular)	Absent	
Interlobular septal thickening	Often	Irregular thickening of interlobular septa	
Honeycombing	Often (may up to 60% of cases)	Frequent (typical for UIP pattern)	If UIP pattern
Bronchocentricity	Frequent	Absent	May noted in RA
Consolidation	Rare	Absent	May noted (OP)
Bronchoalveolar lavage	Lymphocytosis > 25-30%	Lymphocytosis < 20%	Fibrotic NSIP: Neutrophilic; LIP: Lymphocytic; OP: Mixed
Histological	UIP-like / Fibrotic NSIP-like / Purely bronchiolocentric / Mixture of bronchiolocentric and UIP-like	UIP	
Fibroblast foci	Often	Always present	Variable, not always present
Interstitial inflammation (predominant cell)	Paucicellular to moderately cellular (lymphocytes > plasma cells)	Paucicellular (lymphocytes)	Paucicellular to moderately cellular (often plasma cells > lymphocytes)
Lymphoid aggregates/ germinal centers	Few to none/ Rare to nonexistent	Few to none/ Rare to nonexistent	Often numerous/ Common
Granulomas or giant cells	Minority of cases	Not present	Minority of cases generally few if present
Peribronchiolar metaplasia	> 50% of bronchioles affected favors fibrotic HP	Occasional foci may be present	Occasional foci may be present (RA-ILD)

	Pneumoconiosis	Fibrotic Sarcoidosis	Aspiration with fibrosis
Sex	Male > Female	No difference	
Smoking		Protective	
Age	Frequent > 65 years	Average: 48	
Exposure	Inorganic dust / metal	Absent	
Systemic disease features (fever, joint pains, fatigue)	Absent	Multisystem disease in any organ, especially skin, eye, heart, liver, and lymph nodes; pulmonary involvement in 90% of cases; wide range of clinical phenotypes	
Findings on Chest Imaging	Depend on the inhaled dust	Dense perihilar fibrotic or cavitated masses; bronchial distortion, reticular opacities, and traction bronchiectasis; UIP-like pattern rare	May be more localized or multifocal in contrast to HP which tends to be diffuse; Lower lobe and dependent lung predilection
Distribution	Asbestosis: lower lobe. silicosis & coal worker's pneumoconiosis: upper lobes.	Upper-lobe, peribroncho-vascular, and lymphatic distribution	
Mosaic attenuation			
Nodules		Micronodular/nodular opacities in sarcoidosis	
Interlobular septal thickening	Asbestosis / silicosis / coal worker's pneumoconiosis	Often	
Honeycombing		~26%	
Bronchocentricity			
Consolidation			
Bronchoalveolar lavage	Macrophages predominant; Asbestosis: Neutrophilic; Silicosis: Lymphocytic	Lymphocytes predominant, CD4/CD8 ratio: >3.5	Neutrophilic
Histological	Depend on the inhaled dust		Foreign material; Bronchiolitis / organizing pneumonia / diffuse alveolar damage
Fibroblast foci	Uncommon	Uncommon	May be noted
Interstitial inflammation (predominant cell)		Paucicellular	Peri-bronchiolar interstitial lymphocytic infiltrates
Lymphoid aggregates/germinal centers		Few to none / Rare to nonexistent	
Granulomas or giant cells		Numerous, well-defined often with concentric fibrosis	Frequently with giant cell or histiocytic reaction
Peribronchiolar metaplasia		Very uncommon	May be noted

* 縮寫：CTD-ILD: Connective tissue disease-related interstitial lung disease; GGO: ground glass opacity; HP: hypersensitivity pneumonitis; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; LIP: lymphocytic interstitial pneumonia; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; OP: organizing pneumonia; RA: rheumatoid arthritis; RA-ILD: rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease; UIP: usual interstitial pneumonia.

第五章

過敏性肺炎的治療

第一節 本章重點

第二節 初級預防

第三節 非藥物治療

第四節 藥物治療

第五節 肺移植

第六節 治療流程

第一節 本章重點

過敏性肺炎是一種複雜的疾病，治療需要多專科團隊評估 (MDD) 討論。治療包括：非藥物的支持性治療、免疫抑制藥物治療、抗纖維化藥物治療和肺移植。

第二節 初級預防

避免接觸過敏原

過敏性肺炎的治療最重要的是在一開始就避免接觸過敏原。對於肺部還沒出現纖維化的病人來說，徹底隔絕與過敏原接觸 (complete antigen avoidance) 甚至可以完全避免肺部纖維化或症狀復發；至於肺部已經出現纖維化的過敏性肺炎病人，如果沒有避免與過敏原接觸，也是造成病人死亡的重要風險因子²²。由此可見避免接觸過敏原對過敏性肺炎治療的重要性。

如何做到徹底避免與過敏原接觸？首先臨床醫師要詳細詢問病史。詢問病史時，除了病人目前和過去的職業史，也要了解病人的居家環境狀況、平時的生活習慣、常從事的休閒活動、用藥史和家族史，是否頻繁接觸常見的過敏性肺炎過敏原，如：鳥禽類。如果臨床醫師熟悉那哪些職業可能接觸哪些過敏原，就能加快辨識過敏原的腳步。再來就是和病人商量，如何做到完全避免與過敏原接觸。根據美國胸腔醫學會 (ATS) 在 2021 年發表的過敏性肺炎病人衛教文章特別強調，如果過敏原是鳥類，不能只是把鳥移到家中另一個房間飼養，最好能徹底移除或者是乾脆搬家。不過若無法完全避免過敏原，至少也要減少暴露的機會¹⁶³。

據統計有高達六成的過敏性肺炎是無法辨識出過敏原的。為何無法辨識過敏原？據研究，醫師之所以無法辨識過敏原，主要是不清楚辨識過敏原的重要性，其次是缺乏過敏性肺炎相關知識及無法進行相關檢測；而病人無法徹底避免過敏原的主因則是經濟考量或缺乏資源，其次是病人個人信仰以及情感依附因素，導致無法徹底斷開與過敏原的接觸。因此強化醫師們對過敏性肺炎的認識其實相當重要，這也是學會出版過敏性肺炎共識的目的。

戒菸

戒菸是治療過敏性肺炎的另一個要點，因為香菸煙霧會加劇和惡化病情，且會使病人有較差的預後。而戒菸可以提高藥物如類固醇治療的有效性。醫療專業人員應為嘗試戒菸的病人提供教育和支持，包括諮詢、尼古丁替代療法和其他戒菸輔助工具¹⁶⁴。

疫苗接種

患有慢性肺部疾病的人較易受到流感病毒、新冠病毒和肺炎鏈球菌感染，且併發症的風險與嚴重度皆會上升。雖然目前的資料大多來自於慢性阻塞性肺病等呼吸道疾病，而較沒有間質性肺病本身的資料，定期接種疫苗仍被建議。故過敏性肺炎病人應該每年接種流感疫苗，且還應該接種新冠肺炎與肺炎鏈球菌疫苗¹⁶⁴。

第三節 非藥物治療

氧氣治療

缺氧是纖維化過敏性肺炎的常見併發症，而氧氣治療可以改善低血氧。目標是維持血液中足夠的氧氣飽和度，這樣可以降低呼吸衰竭、肺動脈高壓和心臟衰竭等併發症的風險。在某些慢性過敏性肺炎 (chronic hypersensitivity pneumonitis, CHP) 病例中，會推薦使用長期氧氣治療 (long-term oxygen therapy, LTOT) 以提高生存率和生活品質。LTOT 可以改善呼吸困難、疲勞和認知障礙等症狀，並降低併發症發生的風險。然而目前有些資料是推斷自慢性阻塞性肺病，並無證據支持氧氣治療能改善過敏性肺炎病人的存活率。總而言之，在休息和 / 或運動時低血氧的病人仍是建議給予氧氣治療¹⁶⁴。

肺復原

根據隨機對照試驗 (RCT)，肺復原在纖維化間質性肺病中，可改善六分鐘行走距離、喘的症狀以及生活品質。而根據回溯性世代研究，肺復原可改善間質性肺病病人的存活率與行走距離。對於過敏性肺炎病人，運動訓練是肺復原的關鍵部分。有氧運動可以幫助改善心血管健康，減少呼吸急促，並增加運動耐力。阻力訓練還可以幫助提高肌肉力量和耐力，這對因缺乏運動或慢性疾病而失去肌肉量的病人特別有幫助。然而目前並沒有隨機對照試驗證實肺復原能增加存活率，且肺復原帶來的好處可能會隨著時間過去而減低。總括而言，考量肺復原所能帶來的持續助益，肺復原在全面性照護過敏性肺炎病人中扮演重要的角色¹⁶⁴。

安寧緩和治療

安寧緩和治療是末期過敏性肺炎治療的一個重要面向，因為它改善因病情而預期壽命有限的病人的生活品質。安寧緩和治療旨在控制症狀並為病人及其家人提供情感和精神支持。晚期過敏性肺炎病人經歷的一些常見症狀包括：呼吸困難、咳嗽、疲勞、疼痛、焦慮和抑鬱。安寧緩和醫療團隊通過藥物管理、氧氣治療、呼吸技巧等措施來處理這些症狀。較常使用的藥物為口服或是針劑的鴉片類藥物以控制喘與咳嗽的症狀。安寧緩和治療還涉及關於臨終照護和預立醫療決定的討論，這些是病人表達一旦未來發生因病情無法做出決定時想接受的醫療意願，而事前預先寫下來的法律文件。總體而言，安寧緩和治療通過改善症狀管理、加強情感和精神支持以及幫助病人及其家人做出臨終關懷決策，在治療晚期過敏性肺炎方面發揮重要作用¹⁶⁴。

第四節 藥物治療

皮質類固醇

皮質類固醇 (corticosteroid) 在過敏性肺炎的治療中，是避免接觸過敏原後的第一線藥物治療。主要作用機轉是藉由阻斷 nuclear factor kappa B (NF- κ B) 和 activator protein 1 (AP-1) 這兩個轉錄因子，抑制引起發炎的細胞激素合成，進而抑制發炎。不過皮質類固醇用於過敏性肺炎的研究結果不是很一致。

用於非纖維化過敏性肺炎病人，根據納入 35 人的雙盲研究結果，使用 prednisolone (一開始每日 40 mg，並在之後八週內逐漸調降) (n=19) 和安慰劑組 (n=16) 相比，一個月後雖然 DLCO 明顯改善了，但在使用 5 年後 DLCO、FVC 和 FEV₁ 都沒有進步。使用 prednisolone 的農夫肺病人甚至更常復發，但統計上無顯著差異³⁹。

但在較大型、納入 202 位過敏性肺炎病人的研究卻顯示，皮質類固醇可逆轉非纖維化過敏性肺炎病人的 FVC 下降趨勢，從每個月下降 0.35% 到每個月增加 0.84% ($p < 0.01$)；但針對纖維化過敏性肺炎病人，無論是以治療時間六個月或療效與 prednisolone 40 mg 相當作為切點進行分析，皮質類固醇都無助於肺功能的改善⁵²。在另外一個納入 86 位過敏性肺炎病人，追蹤 60 個月的研究裡，使用 prednisolone 後只有 7% 的病人過敏性肺炎進展到纖維化。而在針對 60 位纖維化過敏性肺炎病人的世代研究中，接受 prednisolone 治療的病人其死亡率、肺活量下降絕對值與影像學上惡化，皆較未使用 prednisolone 者少⁷⁰。另外，在納入 91 位纖維化過敏性肺炎病人數據的回溯性研究顯示，若 BAL 中的淋巴細胞增多，會使病人對於類固醇治療的反應較好¹⁶⁵。

至於兒童過敏性肺炎病人，類固醇確實能改善臨床症狀和影像學表現。觀察 23 位平均年齡十歲的過敏性肺炎病童，在大多數病童都有使用全身性類固醇的情況下 (共 20 位，平均使用 34 ± 22 週)，17 位恢復健康狀態，5 位有改善，僅有一位惡化。如果是用每個月高劑量 methylprednisolone 的脈衝治療 ± 免疫抑制劑，在 19 位非纖維化過敏性肺炎病童身上，除了看到肺功能的改善 ($p < 0.05$)，更有 80% 病童的 HRCT 影像恢復正常⁷⁰。

儘管缺乏高品質的證據，但有些病人，尤其是仍有發炎活性的病人，確實能在短期的類固醇治療中獲得顯著的改善。

類固醇節用藥物

目前在過敏性肺炎的治療中，最常被使用的類固醇節用藥物 (steroid-sparing agents) 是 azathioprine (AZA) 和 mycophenolate mofetil (MMF)。這兩種藥物都能抑制 B 細胞和 T 細胞的增生，此外兩者都還有其他治療過敏性肺炎的機轉；AZA 能阻止 T 細胞與抗原呈現細胞 (antigen presenting cell, APC) 結合以及抑制 CD28，MMF 則是具有抗纖維化的特質³⁹。在臨床試驗中，AZA 和 MMF 大多與皮質類固醇合併使用，用於纖維化或慢性過敏性肺炎的治療，且多數能看到肺功能的改善。

以 131 位纖維化過敏性肺炎病人的研究為例，其中 93 位接受免疫抑制療法，無論是使用 prednisolone、AZA 或 MMF，都能延緩每個月 FVC 的下降速度 ($p=0.001$)，且使用 AZA 與 MMF 能夠減少使用類固醇的副作用；不過在減緩肺功能下降速度上和類固醇治療組並沒有差異。在 70 位慢性過敏性肺炎病人的研究中，FVC 雖然沒有因為 AZA 或 MMF 加類固醇的治療而有所改善，但在治療一年後病人的 DLCO 平均增加 4.2% ($p < 0.01$)¹⁶⁴。

Rituximab 是近年來被嘗試應用於難治性過敏性肺炎治療的藥物。rituximab 是透過與 B 細胞表面的 CD20 結合，造成 B 細胞的死亡；此外，rituximab 還可以抑制 T 細胞的共同刺激 (co-stimulation)。由於是幾近年才用於過敏性肺炎的治療，所以相關研究與證據並不多。在一個小型、僅 20 位慢性過敏性肺炎的回溯性研究中，病人在使用 rituximab 後肺功能不再惡化⁷¹⁶⁵。

抗纖維化藥物：Nintedanib 和 Pirfenidone

Nintedanib 和 pirfenidone 是用於特發性肺纖維化治療的藥物。近年來隨機對照試驗也證實其在纖維化間質性肺病的療效。INBUILD trial 納入了 663 位漸進性纖維化間質性肺病的病人，其中 173 位 (26%) 為慢性纖維化過敏性肺炎，發現相較於安慰劑，nintedanib 可有效地減緩 FVC 的下降速度，治療 52 週後的差異達 107.0 mL (95% CI: 65.4 - 164.5)；進一步以間質性肺病診斷類別進行次族群分析，發現纖維化過敏性肺炎病人以 nintedanib 治療後，其 FVC 數值與安慰劑組的差異為 73.1 mL (95% CI: -8.6 ~154.8)，組間交互作用 P 值為 0.41，顯示 nintedanib 用於不同類型的間質性肺病療效一致⁵⁶。Pirfenidone 的 RELIEF trial 納入 127 位漸進性纖維化間質性肺病的病人，其中 57 位 (45%) 為慢性纖維化過敏性肺炎，發現 pirfenidone 對於減緩肺功能惡化亦可能有幫助；相較於安慰劑，治療 48 週後，兩組的 FVC 差異為 80.0 mL (95% CI: -40.0 ~210.0, $p = 0.21$)，由於收案速度太慢，觸發無效性，而提早終止試驗⁷。

另一個臨床試驗納入 253 位無法歸類的間質性肺病 (unclassifiable ILD, uILD) 病人，使用 pirfenidone 治療，雖因居家肺功能資料品質問題，無法進行統計分析，以致於主要療效指標未達預設目標；但在次要療效指標中發現，pirfenidone 對傳統肺功能和六分鐘行走距離 (six-minute walking distance) 雖有幫助，但未達統計上意義¹⁶⁴。

而從希臘一個追蹤 30 位纖維化過敏性肺炎三年的回溯性研究顯示，儘管在使用 nintedanib (n=16) 或 pirfenidone (n=14) 後，病人的肺功能還是會下降，但惡化的速度會變慢，FVC 每年平均下降 7.5%，DLCO 每年平均下降 5.8%；而且沒有觀察到太多副作用，耐受性良好¹⁶⁶。

英國一項追蹤 nintedanib 用於 126 位漸進性纖維化間質性肺病病人的回溯性研究¹⁶⁷，亦顯示 nintedanib 有效減緩肺功能惡化的效果；使用 nintedanib 一年後，與一年前相比，FVC 相差 151.2 mL (95% CI: 47.5 - 255.0)，DLCO 相差 3.93% (95% CI: 1.3 - 6.6%)；依間質性肺病種類進行次族群分析，觀察到慢性纖維化過敏性肺炎病人族群 (共收入 44 位) 使用 nintedanib 後 FVC 相差 125.4 mL (95% CI: -18.4 ~ 269.1)，DLCO 相差 5.0% (95% CI: 1.1% - 8.9%)，亦顯示用於不同類型的間質性肺病療效上的一致性。

另外由美國胸腔醫學會 (ATS)、歐洲呼吸醫學會 (ERS)、日本呼吸醫學會 (Japanese Respiratory Society, JRS) 及拉丁美洲胸腔醫學會 (Asociación Latinoamericana del Tórax) 共同發表對於漸進性肺纖維化 (progressive pulmonary fibrosis, PPF) 使用抗纖維化藥物的系統性文獻回顧及統合分析顯示¹⁵¹，相較於安慰劑，nintedanib 用於 PPF 族群可顯著延緩 FVC 下降速度平均 107 mL/年，次族群分析結果也顯示可延緩纖維化過敏性肺炎 FVC 的下降¹⁶⁸；至於 pirfenidone，綜合分析 RELIEF trial 及其用於無法分類之間質性肺病病人的第二期臨床試驗，以 pirfenidone 治療 24 週後，雖可延緩 PPF 族群的 FVC 下降速度至平均 100 mL/年，但在六分鐘行走距離部分，pirfenidone 組與安慰劑組的差異未達統計上意義¹⁶⁹。

因此，ATS/ERS/JRS/ALAT 於 2022 年更新的成人 IPF 及 PPF 臨床指引中，關於這兩個抗纖維化藥物的使用，委員會做出以下建議¹⁵¹：

(1) Nintedanib：

對於患有 IPF 以外纖維化間質性肺病，且經標準治療失敗的病人，提議使用 nintedanib。34 位委員的投票結果中，10 位 (29%) 委員強烈建議使用 nintedanib，21 位 (62%) 認為有條件地建議使用；有 3 位棄權，其中一位認為證據不足，另外兩位自認專業不夠充分，無法作出妥善判斷；

(2) Pirfenidone：

委員們普遍認為應進一步探討 pirfenidone 用於 PPF 的療效與安全性。在 34 位委員中，21 位 (62%) 同意有條件地建議使用 pirfenidone，其餘 13 位 (38%) 則在表決中棄權，棄權的原因是認為 pirfenidone 相關證據仍不夠充分。

更新版指引的最後也提到，由於證據有限，同一藥物用於不同類型間質性肺病的療效可能有所不同，未來仍需要針對不同病人族群進行的臨床試驗，才能找出最可能受益於該藥物的特定病人族群。

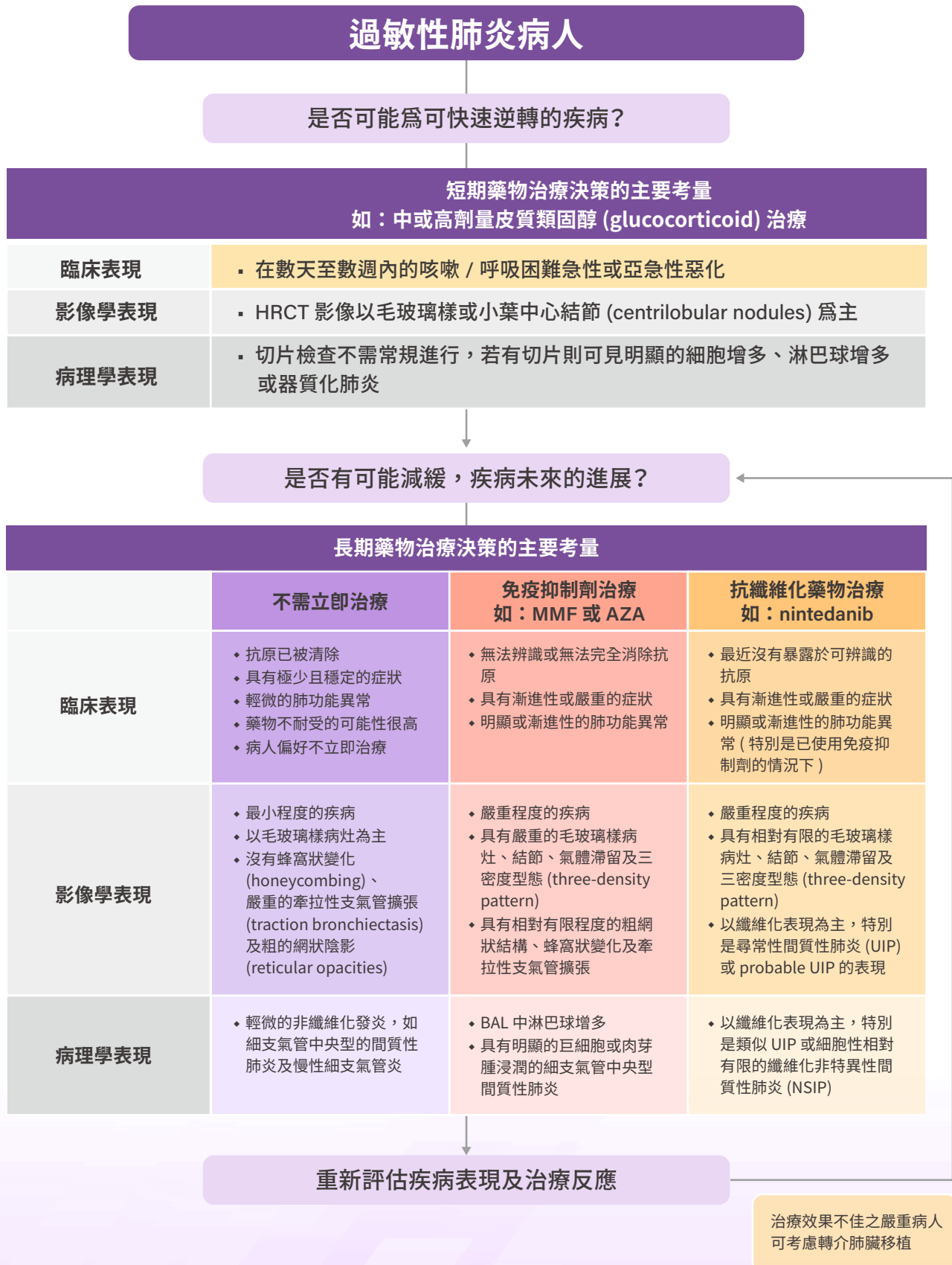
綜合目前臨床證據與國際指引建議，基本上支持過敏性肺炎病人在使用標準療法後仍進展成纖維化時使用抗纖維化藥物，但仍需謹慎評估整體治療效益。

第五節 肺移植

肺移植可增進末期過敏性肺病病人的生活品質與存活率。美國加利福尼亞大學舊金山分校收集了 31 位過敏性肺炎和 91 位 IPF 接受肺移植的病人，其在移植後一年、三年及五年的移植後的存活率分別為 96% vs 89%、89% vs 86% 及 67% vs 49%，可以發現過敏性肺炎病人接受肺移植後存活率較 IPF 病人為佳⁷。另一個在歐美九個醫學中心的回溯性研究，納入 114 位過敏性肺炎接受肺移植的病人，其中只有 25% 的病人有辨識出過敏原，其移植後一年、三年及五年的移植後存活率分別為 85%、75% 和 70%；移植後一年內發生急性細胞排斥反應也較少；追蹤起來只有兩例被懷疑可能有移植後過敏性肺炎復發¹⁷⁰。因此建議，若過敏性肺炎進展到末期時要轉介做肺移植評估。

第六節 治療流程

[圖 14.] 過敏性肺炎的治療流程



第六章

職業性過敏性肺炎

第一節 本章重點

第二節 流行病學

第三節 病史評估

第四節 職業暴露與病因

第五節 職業相關性診斷原則

第六節 結論

第一節 本章重點

本章透過介紹職業暴露史詢問要點，常見職業暴露病因與途徑，以及職業相關性診斷原則，闡述職業性過敏性肺炎之診斷方法。

職業場所暴露有機粉塵、微生物粉塵或少數化學物質可引起勞工體內產生過敏反應，引起肺部發炎與纖維化。診斷職業性過敏肺炎有助勞工病人移離致病作業環境，亦可作為事業單位改善作業環境之參考。

第二節 流行病學

過敏性肺炎是罕見的肺部疾病，發生率約在每 10 萬人有 0.3-0.9 人之間。而工作勞工罹患職業性過敏性肺炎的發生率約為每百萬工作人口出現 1-3 例¹⁷¹。但可能隨著不同國家與時代變遷而有所不同，例如：芬蘭於 1991 至 2010 年間職業性過敏性肺炎的發生率從每百萬工作人口 36 例，下降至 20 例。英國於 1996 至 2015 年間職業性過敏性肺炎大致在每百萬工作人年 1.4 例，其中農夫相關肺病所佔比例從 44% 下降至 12%，而金屬加工液相關肺病比例從 2% 增加至 45%，整個研究期間所報導的案例 35% 歸因於金屬加工液暴露、17% 為農業暴露、11% 為禽鳥類暴露¹⁷²。

但如果考量全部過敏性肺炎病因（包括職業與非職業），最常見的因素仍是禽鳥類相關暴露，例如：日本曾報導 2001 至 2010 年間 165 例過敏性肺炎案例，其中 52% 歸因於禽鳥類暴露，20% 歸因於黴菌暴露，10% 找不到病因¹⁷³；另一項中國大陸報導 2002 至 2011 年間 101 例過敏性肺炎案例，其中 50% 歸因於禽鳥類暴露，6% 歸因於農業，14% 歸因於黴菌暴露，28% 找不到病因¹⁷⁴。但需要注意的是，不同的年代、地區、診斷方式、調查與通報方式都可能影響到所觀察到的疾病發生率。

第三節 病史評估

臨床上，病人通常在接受過肺部 HRCT 檢查後，因影像學上的變化被懷疑過敏性肺炎，進而開始接受詳細的環境與職業暴露史的評估。常見的疾病相關職業暴露，例如：農夫、鳥類飼養者或金屬加工工作者，較容易被懷疑或確診過敏性肺炎。但在罕見的或未被報導過的致病過敏原，則需要更仔細的評估，包括症狀發生的時序性、作業工序 / 工法與吸入性暴露途徑等，如能加上工作與居家環境的現場訪視，更有助於暴露評估。

過敏性肺炎的發生通常需要一段時間暴露來誘導過敏免疫反應產生，且有時候疾病可能發生在數年暴露之後，例如：鳥類接觸者。抽菸史的詢問除了有助於評估抽菸相關的肺部疾病外，持續抽菸者發生過敏性肺炎比例較低，但卻有可能於戒菸後不久發病。有些時候暴露與肺病的相關性很明顯，例如：同一個工作地點有許多罹患類似疾病症狀（群聚）；但不少情況下很難找出誘發的因子，例如：會有個案因為金絲雀羽毛蛋白造成的過敏性肺病，但最後才知道暴露的來源是同住家人身上沾有過去朋友家中因養殖金絲雀而殘留的抗原¹⁷⁵，這樣間接式的暴露即便是進行了居家訪視都很難察覺，因此當偵測到特定專一性 IgG 反應後，最好將間接暴露的可能性都進行評估。

問診評估暴露與疾病症狀發生的時序性時，需要考量不同樣態的過敏性肺炎，有的病人臨床表現比較快速，在接觸可能的暴露後數小時產生發燒、全身性症狀與呼吸道症狀等；但有些病人接觸低濃度的慢性暴露，可能是在很長一段時間暴露後逐漸發生肺部纖維化的表現，但卻沒有急性暴露後發作的病史線索。另外，症狀因為離開工作而改善也是一個病史詢問重點，臨床反應較快速的個案，可於周末假日感覺到症狀改善，但通常可留意於一段二至三週離開工作或居住場所時間後的症狀改善情形¹⁷⁶。

在評估潛在性過敏原時，可先仔細了解居家與工作環境中可能出現的常見過敏原，例如鳥類、黴菌、或容易孳生病菌的積水環境。接下來詢問接觸可吸入性危害物質的情形，如粉塵、霧滴、氣體、燻煙等。以下列出幾項國際上常用來篩檢過敏性肺炎的病史詢問項目¹⁷⁴，但亦可因為各地區風險因子而進行調整：

1. 臨床疾病史：症狀與其發展的時序
2. 過去病史：其他疾病，特別如免疫風濕相關疾病、與可造成持續吸入性肺炎相關疾病，用以釐清肺部病因。
3. 長期用藥史：排除用藥相關間質性肺病
4. 抽菸史
5. 職業史：盡可能完整，包括過去所有職業，以及實際作業內容。
6. 吸入性危害暴露風險評估：此項可詢問過去各項工作或居住環境是否有接觸粉塵、霧滴、氣體、燻煙等可吸入性危害型態的物質。
7. 居家與職場常見過敏原接觸情形：鳥類、鳥類排泄物、羽絨被、羽絨枕頭、室內潮濕 / 牆面漏水 / 發霉或有黴菌氣味、空調設備、水冷扇、加濕器使用、蒸汽熨斗、霧化器、桑拿、熱水 / 溫泉泡澡設備之清洗、防水噴霧劑的使用 (含有 fluorocarbon)、金屬加工液 (metalworking fluid)、游泳池等。

第四節 職業暴露與病因

目前已知可造成過敏性肺炎的環境與職業暴露因子有非常多，主要以有機粉塵暴露為主，可以大致區分為幾大類：第一類為微生物相關，包括細菌與黴菌；第二類為非微生物相關，通常為蛋白質，包括動物性、植物性、昆蟲性等；第三類為化學性物質，包括低分子量有機化合物與部分重金屬等。[表 14.] 整理目前國際報告中主要的職業相關過敏性肺炎疾病與暴露因子^{171, 176-178}。

隨著產業的變化，有些致病因子會逐漸減少，例如：農夫肺，但有些暴露則逐漸受到重視，例如：金屬加工業使用的水性金屬加工液，因為回收使用且內部增生微生物，隨著機台噴灑與衝撞產生的霧滴，造成機台操作工人吸入性危害。值得注意的是，低分子量的化學物質亦可引起過敏性肺炎，尤其是分子結構內具有兩個以上活性基的化學物質，可於體內產生交叉連結 (cross-linking) 引起免疫反應。

[表 14.] 潛在職業性風險與致病因子

疾病名稱	暴露來源	病因(抗原)
微生物相關有機粉塵		
空氣調節器肺炎 (Air conditioner, humidifier and ventilator lung)	受汙染的水被轉為飄散氣霧	細菌 (<i>Thermophilic actinomycetes</i> 、 <i>Klebsiella oxytoca</i>)、黴菌 (<i>Alternaria alternata</i> 、 <i>Rhodotorula</i> 、 <i>Aureobasidium sp.</i> 、 <i>Aspergillus sp.</i> 、 <i>Aspergillus fumigatus</i> 、 <i>Cladosporium sp.</i> 、 <i>Penicillium sp.</i> 、 <i>Rhizopus sp.</i> 、 <i>Slime mould</i> 、 <i>Candida sp.</i> 、 <i>Cephalosporium sp.</i> 、 <i>Sporothrix schenckii</i>)
蔗渣病 (Bagassosis)	發霉的蔗渣	細菌 (<i>Thermophilic actinomycetes</i>)
加工肉類工人肺病 (Chacinero's lung; Salami lung)	風乾香腸表面黴菌粉塵	黴菌 (<i>Aspergillus fumigatus</i> 、 <i>Penicillium sp.</i>)
乳酪工人肺症 (Cheese washers' lung)	生產或清理發霉的乳酪	黴菌 (<i>Penicillium sp.</i>)
農夫肺 (Farmer's lung)	發霉的稻草、穀類、稻草	細菌 (<i>Thermophilic actinomycetes</i> 、 <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>)、黴菌 (<i>Aspergillus sp.</i>)
溫室工人肺病 (Greenhouse lung)	翻動土壤或沉積植物	黴菌 (<i>Aspergillus sp.</i> 、 <i>Penicillium sp.</i> 、 <i>Cryptostroma corticale</i>)
熱水浴缸肺症 (Hot tube lung)	清洗過程吸入汙染水產的水霧	細菌 (<i>Mycobacterium avium complex</i>)
救生員肺症 (Lifeguard lung)	受汙染的水，經水柱和噴灑產生的水霧	細菌 (<i>Pseudomonas sp.</i>)
麥芽工人肺病 (Malt-worker's lung)	受汙染與發霉的大麥、麥芽、或麥糟	黴菌 (<i>Aspergillus sp.</i>)
楓樹剝皮者肺病 (Maple bark strippers' lung)	發霉楓樹皮處理時產生的灰塵	黴菌 (<i>Cryptostroma corticale</i>)

疾病名稱	暴露來源	病因(抗原)
機器操作員肺病 (Machine operator's lung) 金屬工人肺病 (Metal worker's lung)	水性金屬加工液 (Water-based metalworking -fluid)	細菌 (<i>Gram-negative bacteria</i> 、 <i>Acinetobacter</i> 、 <i>Ochrobactrum</i> 、 <i>Pseudomonas sp.</i> 、 <i>Bacillus pumilus</i> 、 <i>Rhodococcus sp</i> 、 <i>Staphylococcus capitas</i> 、 <i>Environmental mycobacteria</i>)、黴菌 (<i>Aspergillus sp.</i>)
菇類種植工人肺症 (Mushroom workers' lung)	菇類培養床之堆肥與 菇類產品	細菌 (<i>Thermophilic actinomycetes</i>)、黴菌 (<i>Mushroom spores</i> 、 <i>Aspergillus glaucus</i> 、 <i>Penicillium citrinum</i> 、 <i>Trichosporon cutaneum</i>)
辣椒加工工人肺病 (Paprika splitters' lung)	辣椒粉塵	黴菌 (<i>Mucor stolonifer</i>)
泥炭苔蘚肺症 (Peat moss lung)	發霉的泥炭苔蘚	黴菌 (<i>Penicillium and Monocillium spp.</i>)
馬鈴薯篩選者肺症 (Potato riddler's lung)	馬鈴薯或洋蔥加工業 (馬鈴薯或洋蔥周圍的 發霉皮屑與殘留物)	細菌 (<i>Thermophilic actinomycetes</i>)、黴菌 (<i>Penicillium, Aspergillus, Fusarium spp.</i>)
吹奏樂器演奏者肺病 (Wind instrument lung)	樂器 (如Bagpipes、 Saxophone、Trombone) 內部滋生的細菌和真菌等 微生物	細菌 (<i>Mycobacterium chelonae/abscessus</i>)、黴菌 (<i>Fusarium</i> 、 <i>Penicillium, Aspergillus, Cladosporium, Trichoderma, Phoma, Ulocladium spp.</i>)
杉木症 (Sequoiosis)	伐木業或鋸木工吸入 發霉紅木或杉木鋸屑	黴菌 (<i>Aureobasidium, Graphium spp.</i>)
醬油製造工人肺症 (Soy sauce brewers' lung)	醬油發酵	黴菌 (<i>Aspergillus oryzae</i>)
蒸汽熨斗肺 (Steam iron's lung)	蒸汽熨斗時使用污染 的水	細菌 (<i>Sphingobacterium spiritivorum</i>)、 黴菌 (<i>Aspergillus fumigatus</i>)
埃斯巴託病 (Espartosis/Stipatosis)	接觸 esparto 草類編織織 維上含有黴菌的粉塵	細菌 (<i>Sphingobacterium spiritivorum</i>)、黴菌 (<i>Aspergillus, Penicillium, Mucor sp.</i>)
軟木屑症 (Suberosis)	發霉的軟木塞木屑	黴菌 (<i>Aspergillus, Penicillium, Mucor sp.</i>)
菸草工人肺 (Tobacco worker's lung)	菸草製作過程中吸入菸草 業上的黴菌	黴菌 (<i>Aspergillus spp.</i>)
酒類製造者肺症 (Wine maker's lung/Wine growers' lung)	葡萄種植者、釀酒師和葡 萄酒生產工人吸入葡萄皮 和種子在發酵過程中產生 的有機粉塵與黴菌	黴菌 (<i>Botrytis cinerea</i>)
木材工作者/木材切削工 人/木材纖維提取與紙漿 製造工人 (Wood workers'/Wood trimmers'/Wood pulp workers' lung diseases)	接觸發霉的木屑	細菌 (<i>Thermoactinomyces vulgaris</i>)、黴菌 (<i>Alternaria</i> 、 <i>Aspergillus</i> 、 <i>Paecilomyces</i> 、 <i>Penicillium sp.</i> 、 <i>Rhizopus icrospores</i> 、 <i>Trichoderma koningii</i>)

疾病名稱	暴露來源	病因(抗原)
非微生物相關有機粉塵		
鼠類動物飼養員肺 (Rodent-handler's lung)	接觸鼠類動物皮毛或其排泄物粉塵	血液或尿液蛋白
蝙蝠肺炎 (Bat lung)	長期接觸蝙蝠或其排泄物	蝙蝠血清蛋白
鳥類飼養員/鴿友和羽絨被相關肺病 (Bird breeders'/fanciers' and feather duvet lung)	接觸雞、鴿子、鸚鵡、鴨子、鵝、火雞等禽類毛屑或排泄物	鳥類的唾沫、腸道黏膜、血清或羽毛相關蛋白
兒茶素引起的過敏性肺炎 (Catechin-induced hypersensitivity pneumonitis)	吸入霧化綠茶萃取物	綠茶中兒茶素
咖啡工作者肺症 (Coffee-worker's lung)	咖啡豆粉塵	咖啡豆中蛋白
魚飼料工人肺症 (Fish meal worker's lung)	魚食加工業，長期吸入魚粉和魚類飼料製造過程產生的粉塵	魚類蛋白
魚飼料工人肺症 (Furriers' lung)	毛皮加工工人，吸入處理動物皮毛時粉塵	動物毛皮蛋白
蒟蒻製造工人肺症 (Konnyaku manufacturer's lung)	暴露魔芋製造相關粉塵	魔芋根部粉末、藻類 (<i>Huzikia fusiforme</i>)
麵粉工人肺症 (Miller's lung)	麵粉加工業，暴露長蟲之穀物粉	麥象蛋白 (Wheat weevil protein)、粉蟎 (Flour mite/ <i>Acarus siro</i>)、黴菌 (<i>Aspergillus fumigatus</i>)
蠶絲工人肺 (Sericulturists' lung)	來自蠶幼蟲和繭的灰塵有機塵埃	蠶蛋白
貝殼工人肺 (Seashells worker's lung)	貝殼粉	珍珠貝蛋白
化學物質相關		
化學工人肺 (Chemical worker's lung)	膠水、泡棉、油漆、塑料、樹脂、清漆等涉及硬化劑使用	異氰酸 (Isocyanate, ex: HDI, MDI, TDI)、酸酐 (TMA, Trimellitic Anhydride)
環氧樹脂肺 (Epoxy resin lung)	環氧樹脂使用的硬化劑	鄰苯二甲酸酐 (Phthalic anhydride)、二酸酐 (Dianhydride) 類化學物質
牙科技工肺症 (Dental technician's lung)	假牙製作	甲基丙烯酸酯 (Methacrylate)

疾病名稱	暴露來源	病因(抗原)
葡萄園噴藥工人肺症 (Vineyard sprayer lung)	葡萄園噴藥工人使用防黴噴霧 (Bordeaux mixture；一種 fungicide)	硫酸銅 (Copper sulfate)
除毛設備相關肺症 (Epilator lung)	雷射除毛冷卻劑	1,1,1,2-tetrafluoroethane (一種 Hydrofluorocarbons)
寵物美容師肺症 (Pet Groomer's Lung)	殺蟲劑噴霧	除蟲菊精 (pyrethrin)
鋅燻煙相關肺症 (Zinc lung)	操作焊接或金屬熔煉	鋅相關燻煙

第五節 職業相關性診斷原則

職業性過敏性肺炎的診斷可依據一般職業病診斷原則，只是過敏性肺炎的確診仍較具有挑戰性，暴露評估亦為疾病確診之重要考量因素，以下依序說明各項診斷原則：

(一) 疾病證據：

綜合實驗室檢查、胸部影像、細胞學、病理等臨床資訊，判斷過敏性肺炎診斷之可能性。一般其他職業病的評估通常需要先將疾病診斷確定 (大於 90% 以上的把握診斷疾病)，爾後再依據疾病進行暴露評估。但過敏性肺炎的診斷卻需要仰賴暴露評估，或許可先整合暴露史以外的臨床資訊依據診斷過敏性肺炎的信心程度進行分類，如：不大可能 (less likely)、可能 (possible, $\geq 30\%$ probability)、很可能 (probable, $\geq 50\%$ probability)、確定 (definite, $\geq 90\%$ probability)。

(二) 暴露證據：

- (A) 病史詢問：工作場所具有曾經報導過造成過敏性肺炎之可吸入性危害物質 (參考 [表 14.])。作業的方法是否可造成粉塵、霧滴、氣體、燻煙等物質型態。
- (B) 免疫學反應：藉由專一性 IgG 檢測，評估對於常見或懷疑的過敏原之免疫反應，但沒有檢測出並無法排除職業暴露相關。

(三) 符合時序性：

- (A) 病史詢問：疾病發生於職業暴露之後。反覆職業暴露加重症狀，或離開職業暴露改善症狀。
- (B) 作業場所或專一性物質誘發測試：可於病人症狀緩解後，嘗試回復疑似致病的作業環境，並於工作前後進行症狀、體溫、血氧、血球、肺功能等量測，如體溫增加 1 度以上、白血球數增加 30% 以上、血氧下降 3% 以上、FVC 下降 15% 以上、DLCO 下降 20% 以上等為常用的測試陽性反應指標¹⁷¹。

(四) 排除其他病因：

(A) 鑑別診斷：

- ◆ 特發性肺間質纖維化症 (idiopathic interstitial fibrosis, IPF)
- ◆ 穀倉填充工人肺 (silo-filler's lung)
- ◆ 嗜酸性球性肺炎 (eosinophilic pneumonitis)
- ◆ 類肉瘤病 (sarcoidosis)
- ◆ 毒性有機塵症候群 (toxic organic dust syndrome)
- ◆ 過敏性支氣管與肺麴菌症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis)
- ◆ 慢性鉍疾病 (chronic beryllium disease)
- ◆ 淋巴球性白血病 (lymphocytic leukemia)
- ◆ 其他肺纖維化疾病 (pulmonary fibrosis)

(B) 非職業暴露：

非職業場所暴露與居家環境暴露需要仔細評估，如：禽鳥類暴露、黴菌、空調系統、潮濕設備、能產生水霧的設備系統（如加濕器、水冷扇、蒸汽熨斗、霧化器、桑拿）熱水浴槽、防水噴霧劑等使用狀況，還需要仔細排除間接暴露。

(五) 綜合評估：

診斷職業過敏性肺炎之可能性，可分類為：無相關 (not related)、可能相關 (possible related, $\geq 30\%$ 職業可歸因性)、具有顯著相關 (probable related, $\geq 50\%$ 職業可歸因性)。經評估為「可能相關」，就有環境調整必要性，盡可能降低環境中粉塵、氣霧、煙煙、與化學氣體的暴露，並且持續追蹤。如診斷為「顯著相關」，則可診斷為執行職務相關疾病（亦即：職業病），後續進行原工作環境移離。

第六節 結論

避免過敏原持續暴露是改變過敏性肺炎預後最重要的方法。職業相關性評估的過程中，職業與非職業暴露情境均需要仔細評估，診斷職業相關性可幫助病人獲得保險給付之申請與法定職場工作調整之保障。此外，診斷非職業相關過敏性肺炎，可以讓病人安心維持原本工作，亦可作為居家生活環境改善的依據。

第七章

台灣過敏性肺炎案例

第一節 本章重點

第二節 案例一

第三節 案例二

第四節 案例三

第五節 案例四

第一節 本章重點

臨床上要診斷過敏性肺炎是一大挑戰，往往須配合影像學及病理學檢查；常常也很難找到引發過敏性肺炎的過敏原，再加上台灣過敏性肺炎案例數有限，因此集合幾家醫院診斷之過敏性肺炎案例分享以及其診斷和處置的經驗，讓大家對過敏性肺炎有更深一層的了解，做為大家臨床上的參考。

第二節 案例一

病人概況

病人為 71 歲女性平常務農，同時家裡也有養雞，平時健康狀況大致良好。自述兩週前開始有爬樓梯喘和暈的問題伴隨輕微咳嗽，此外並無發燒或關節痛 (arthralgia)，也無皮疹 (skin rash)、臉部蝴蝶斑 (malar rash) 或技工手 (mechanic's hand) 等表現。到住家附近醫院檢查，因疑似有間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD)，於 2022 年 3 月轉診至本院胸腔科門診。

疾病史 (Personal and Past Histories)

- ◆ 無抽菸史、無藥物濫用史
- ◆ 無過敏史、無特殊家族病史
- ◆ 高血壓服用 Valsartan 80mg 1# QD
- ◆ 卵巢瘤 10 幾年前開過刀，目前追蹤狀況良好
- ◆ 右手遠端橈骨骨折於 2017 年 3 月開刀

理學檢查 (physical examination)

- ◆ 心跳：規則，每分鐘 80 下 (bpm)
- ◆ SpO₂：無使用氧氣下為 96% (Room Air)
- ◆ 呼吸音：bilateral clear breath sounds, no wheezing or rales
- ◆ 無杵狀指、無四肢水腫 (no edema)
- ◆ 無關節痛、無皮疹、無臉部蝴蝶斑、無技工手
- ◆ Right wrist op scar, left elbow op scar

實驗室檢驗結果 (laboratory findings)

- ◆ Normal CBC and biochemistry values
- ◆ Negative bacterial, mycobacterial, and fungal culture results

自體免疫相關檢查 (Autoimmune titers)			
ANA	1:320 fine speckled	CENP Ab	Negative 0.4 EliA U/ml
RF	<14	Sm Ab RNP Ab	Negative, 2.7 EliA U/ml Negative, 1.1 EliA U/ml
ANCA	positive 1:20 Atypical p-ANCA	Anti-RNA Polymerase III Ab	Negative < 0.7 EliA U/ml
SSA Ab SSB Ab	Negative 0.5 EliA U/ml Negative 0.4 EliA U/ml	Scl-70 Ab	Negative, 0.9 EliA U/ml
Anti-PM-Scl Ab	Negative 2.1 EliA U/ml	CENP Ab	
Myositis specific Ab			
Mi-2 α	Negative	PM-Scl75	Negative
Mi-2 β	+, positive	Jo-1	Negative
TIF1	Negative	SRP	Negative
MDA5	Negative	PL-7	Negative
NXP2	Negative	PL-12	Negative
SAE1	Negative	EJ	Negative
Ku	Negative	OJ	Negative
PM-Scl100	+/-, borderline	Ro-52	Negative
Mi-2 Ab	Negative		

肺功能檢查 (Pulmonary function test)

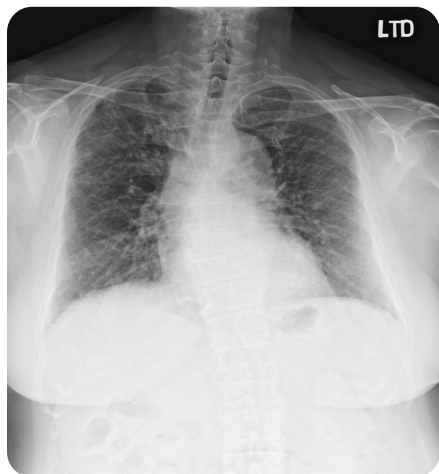
治療前	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (%)	FVC (L)	FVC (%)	FEV ₁ /FVC (%)	TLC (L)	TLC (%)	DLCO (%)
2022/03/04	1.51	72	1.61	62	93	3.26	77	70
Conclusion: Mild reduction of TLC and Mild reduction of DLCO								

過敏原檢測 (Allergen test)

項目	結果	參考值
House dust 家塵蟎 (kU/L)	0.03	Absent or undetectable 未發現 : < 0.35 KU/L Low 低 : 0.35 - 0.7 KU/L
<i>Penicillium notatum</i> 青黴菌 (kU/L)	0.02	Moderate 中 : 0.7 - 3.5 KU/L High 高 : 3.5 - 50 KU/L
Cat dander 貓毛皮屑 (kU/L)	<0.01	Very high 非常高 : > 50 KU/L
Dog dander 狗毛皮屑 (kU/L)	<0.01	
Cockroach 蟑螂 (kU/L)	0.02	
<i>Aspergillus fumigatus</i> , IgG 煙麴黴 (mgA/L)	11.7	<i>A. fumigatus</i> -IgG : < 84.36 mgA/l
<i>Aspergillus niger</i> , IgG 黑麴黴 (mgA/L)	16.4	<i>A. niger</i> -IgG : < 54.3mgA/l
<i>Aspergillus fumigatus</i> , IgE 煙麴黴 (kU/L)	0.01	<i>A.fumigatus</i> -IgE and <i>A. niger</i> -IgE : Absent or undetectable 未發現 : <0.35 KU/L Low 低 : 0.35-0.7 KU/L
<i>Aspergillus niger</i> , IgE 黑麴黴 (kU/L)	< 0.01	Moderate 中 : 0.7-3.5 KU/L High 高 : 3.5-50 KU/L Very high 非常高 : > 50 KU/L

影像學檢查

胸部 X 光片 Chest radiograph



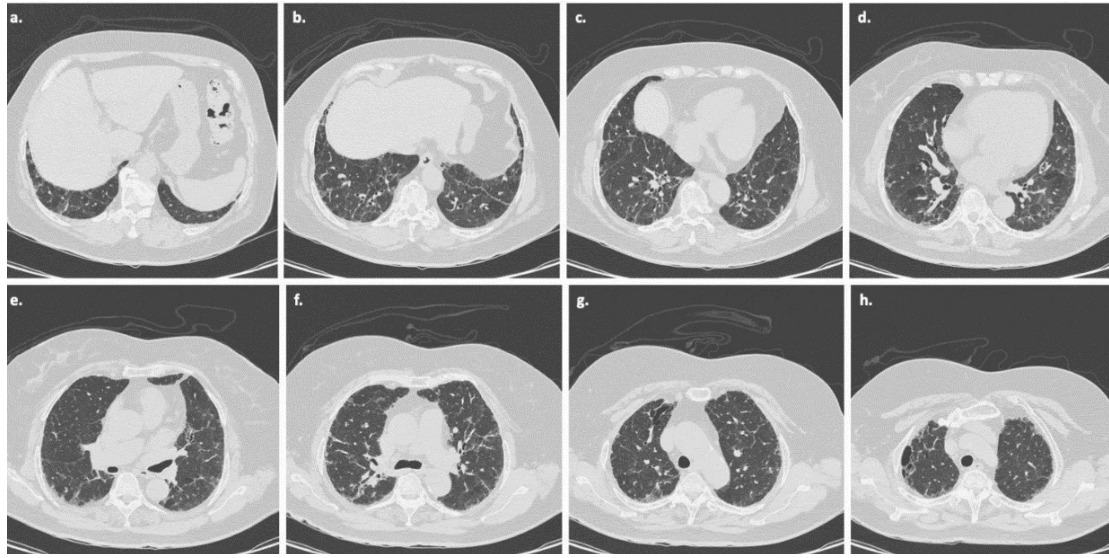
[Case 1- 圖 1] 胸部 X 光片 (2022/03)

脊椎側彎 (scoliosis)

雙側有肺間質 (interstitial pattern)

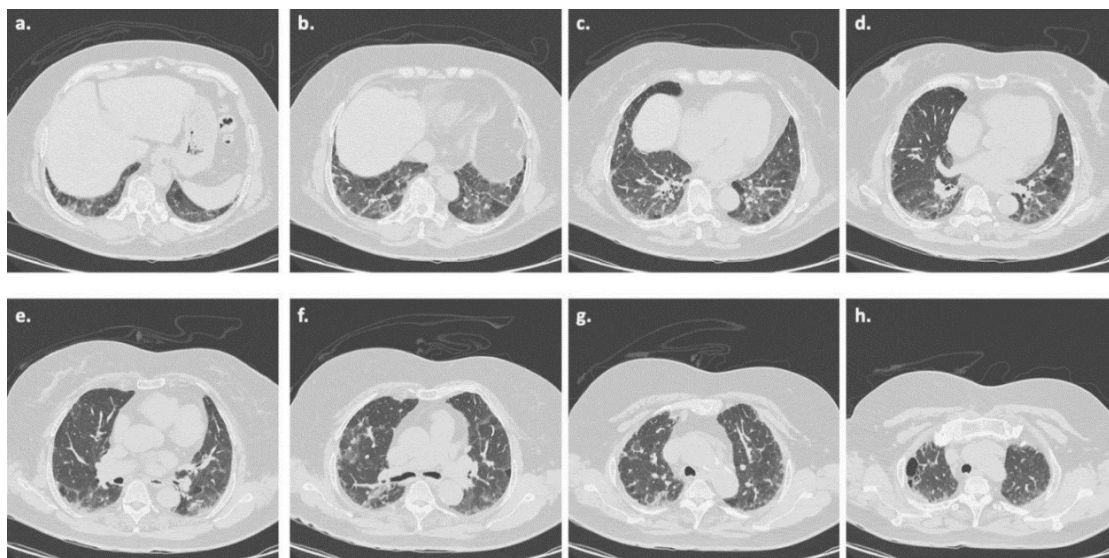
和網狀變化 (reticular pattern)

高解析度電腦斷層掃描 (high-resolution computed tomography, HRCT)



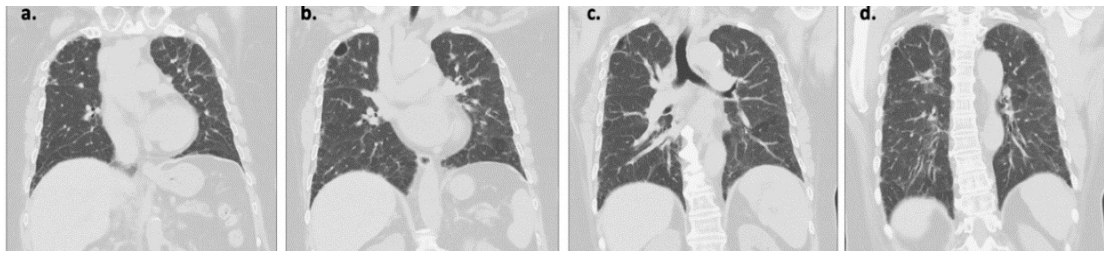
[Case 1- 圖 2.] 吸氣期的 HRCT 影像 [圖 2a-2h]

觀察到 GGO、馬賽克狀放射線衰減和三密度徵象。此外，也觀察到典型纖維化過敏性肺炎的細密網狀型態 (reticulation)，這些表現與美國 ATS 臨床指引中 HRCT 的 compatible with HP 條件相符²。



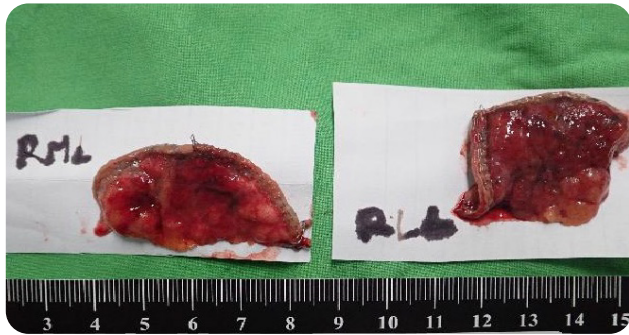
[Case 1- 圖 3.] 呼氣期的 HRCT 影像 [圖 3a-3h.]

雙肺氣體滯留 (bilateral air-trapping) 現象



[Case 1- 圖 4.] HRCT coronal view [圖 4a-4d.]

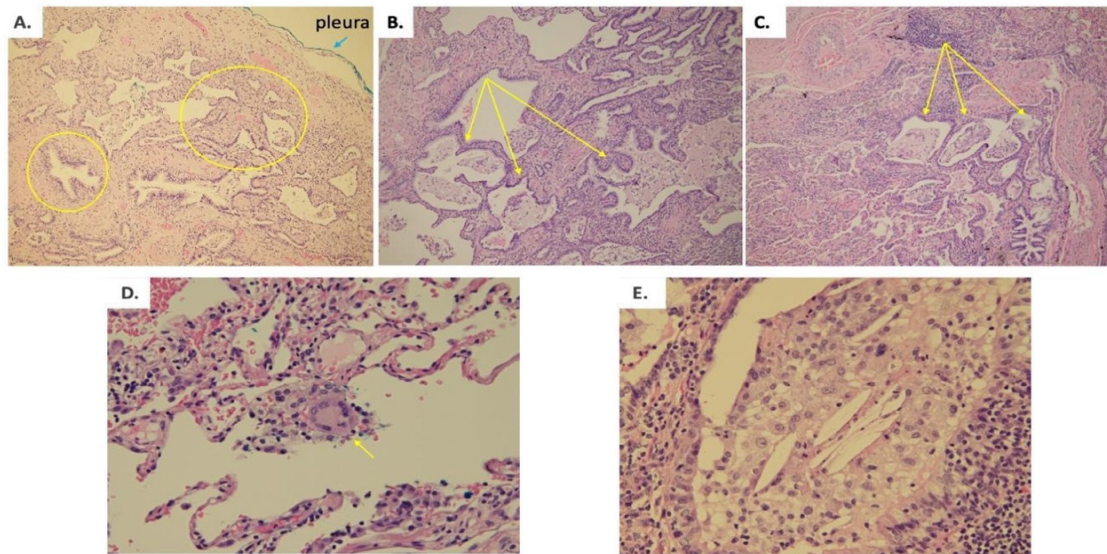
雙上肺葉細密網狀型態 (bilateral upper lobe reticulation) , 三密度徵象



[Case 1- 圖 5.]

2022/04/12

影像輔助胸腔鏡手術
(video-assisted thoracic
surgery-VATS)



[Case 1- 圖 6.] 組織病理學結果

6A. Peribronchiolar fibrosis with peribronchiolar metaplasia; 6B, 6C: 蜂窩狀變化 (honeycombing); 6D. 巨細胞 (giant cell); 6E. 肉芽腫伴隨膽固醇裂 (cholesterol cleft)

在切片上看到細支氣管週邊出現纖維化的組織及組織化生 (metaplasia)、巨細胞、帶有膽固醇裂的肉芽腫及蜂窩狀浸潤，符合 ATS 臨床指引中纖維化過敏性肺炎的組織病理學診斷條件²

診斷過程 (Diagnostic process)

- ◆ 影像上，因在胸部 X 光片上看到雙側肺有肺間質 (interstitial pattern) 和網狀變化 (reticular pattern)，疑似為 ILD，因此安排 HRCT 檢查和自體免疫檢測。
- ◆ 自體免疫檢測部分，雖然抗核抗體 (antinuclear antibody, ANA)、抗嗜中性白血球細胞質抗體 (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) 和 Mi-2 β 數值都偏高，但 Mi-2 antibody (-)，且病人無自體免疫疾病臨床症狀，風濕免疫科醫師建議可以再追蹤這些數值就好。
- ◆ HRCT [Case1- 圖 2-4.] 上觀察到 GGO、馬賽克狀放射衰減、三密度徵象及呼氣時有氣體滯留現象；此外，也觀察到典型纖維化過敏性肺炎的細密網狀型態 (reticulation)，這些表現與美國 ATS 臨床指引中 HRCT 的 compatible with HP 條件相符²。
- ◆ 當時因考量即便進行 BAL 也無法確認診斷。若淋巴細胞數值偏高無法確認，偏低也無法排除，因此病人未進行 BAL 檢查。與病人討論後，病人接受影像輔助胸腔鏡手術 (video-assisted thoracic surgery, VATS) 取得切片。在切片上看到細支氣管週邊出現纖維化的組織及組織化生 (metaplasia)、巨細胞、帶有膽固醇裂 (cholesterol cleft) 的肉芽腫及蜂窩狀變化 (honeycombing)，這也符合 ATS 指引中纖維化過敏性肺炎的組織病理學診斷條件²。
- ◆ 儘管無法辨識出過敏原，但綜合 HRCT 和病理切片結果，根據 ATS 臨床指引²，確定病人最終的診斷是纖維化過敏性肺炎。

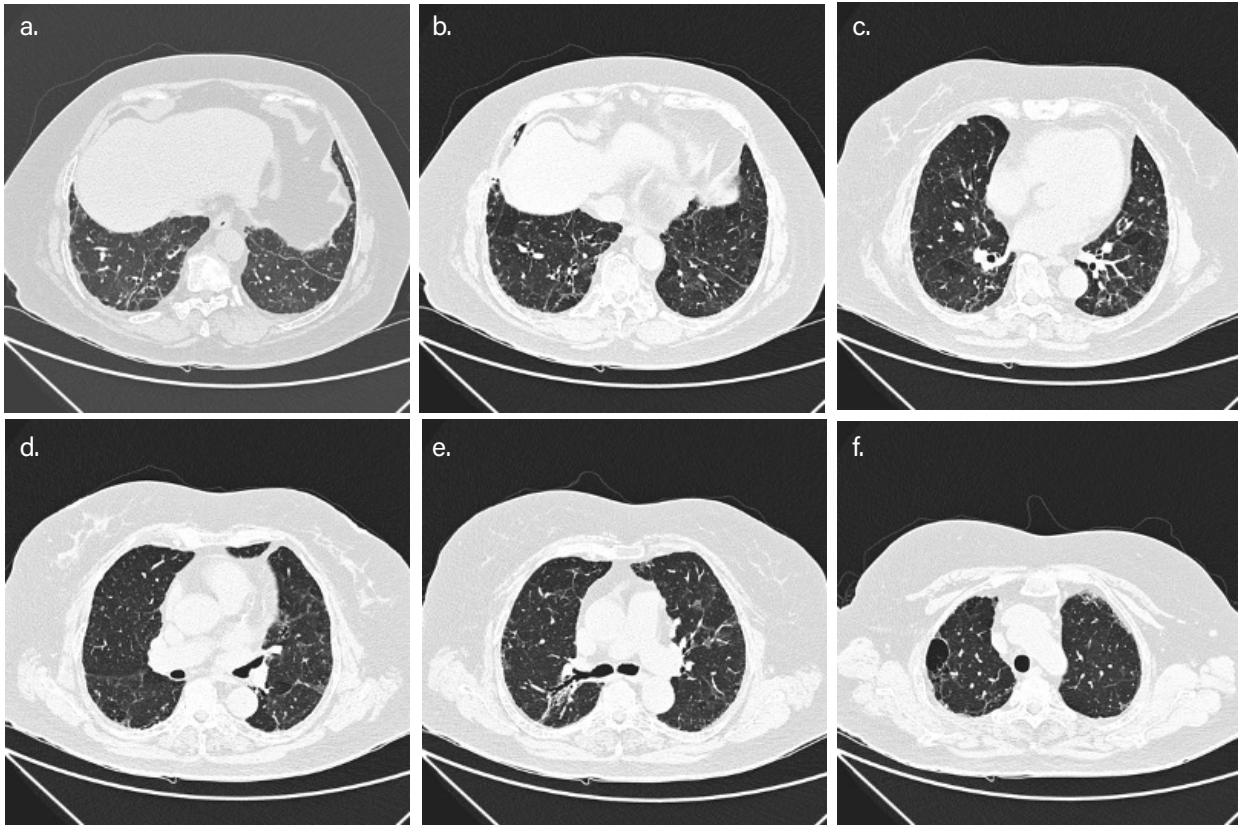
纖維化過敏性肺炎的治療與追蹤

- ◆ 根據 Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 書上建議¹⁷⁹，治療過敏性肺炎的第一步是要避免過敏原，再來依照病人影像學表現是偏發炎性疾病或纖維化疾病以及臨床症狀的嚴重度來選擇治療。
- ◆ 如果是纖維化過敏性肺炎，建議使用口服皮質類固醇治療，如：prednisolone 0.5-1 mg/kg/d x 4-6 週後慢慢調降，共使用 3 個月；或是 azathioprine 或 mycophenolate mofetil 等類固醇節用藥物，治療三個月後追蹤。
- ◆ 不過也有文獻告訴我們，以皮質類固醇治療農夫病，雖能在短期內看到症狀和 DLCO 的改善，但對長期預後沒有幫助¹⁸⁰⁻¹⁸¹。
- ◆ 此病人一開始是以 prednisolone 0.8 mg/kg/d 治療 7 天，之後每 14 天調降劑量，由 0.53 mg/kg/d 慢慢降到三個月後回診時，使用 prednisolone 5 mg QD，並安排 HRCT 追蹤。HRCT 影像顯示 GGO 有改善。除此之外，在 prednisolone 治療期間，每個月都為病人進行肺功能檢查，雖然 TLC 還是顯示有侷限性通氣障礙，DLCO 也是慢慢下降，但病人自述在治療後症狀明顯改善，爬樓梯時不會喘了，表示對治療感到滿意。

肺功能檢查

治療前	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (%)	FVC (L)	FVC (%)	FEV ₁ /FVC (%)	TLC (L)	TLC (%)	DLCO (%)
2022/03/04	1.51	72	1.61	62	93	3.26	77	70
Conclusion: Mild reduction of TLC and Mild reduction of DLCO								
類固醇治療後								
2022/05/27	1.67	79	1.91	73	87	3.37	78	76
2022/07/15	1.54	75	1.79	69	86	3.27	77	61
2022/08/12	1.43	68	1.66	62	86	2.86	63	56

類固醇治療後 3 個月 HRCT 追蹤：



[Case 1- 圖 7a-7f.] 類固醇治療後，毛玻璃狀斑 (GGO) 與治療前比較有改善。

第三節 案例二

病人介紹

60 歲女性於 2014 年底開始發燒及咳嗽，經抗生素治療後改善。但是 4 個月後又開始發燒及咳嗽，此時還伴隨活動喘及體重減輕，多處求診治療都未改善。於 2015 年至本院求診。

疾病史

- ◆ 家庭主婦。
- ◆ 因為丈夫為外交官，經常出國。但無特別的暴露及接觸病史。
- ◆ 無任何慢性病。
- ◆ 無使用任何藥物。
- ◆ 無抽菸史。
- ◆ 家族史有特發性肺纖維化 (IPF)。

理學檢查

- ◆ SpO₂ : 96% (無使用氧氣)。
- ◆ 心跳規律。
- ◆ 雙下肺葉有爆裂聲 (crackles)，無喘鳴。
- ◆ 四肢無水腫。

實驗室檢驗結果 (與診斷日期最接近的資料)

血球及生化檢查皆正常。

自體免疫相關檢查

項目	結果	標準值	項目	結果	標準值
抗核抗體 (ANA)	1:40 (-)	1:40 (-)	ESR 1hr (mm/hr)	22	<20
類風濕性因子 (RF) (IU/mL)	<9.5	<15.9	IgG (mg/dL)	1330.0	700-1600
Anti-SSA (U/mL)	<0.3	<7	IgE (IU/mL)	334	<100
Anti-SSB (U/mL)	<0.3	<7	P-ANCA	陰性	
Anti-Scl 70 (U/mL)	<0.6	<7	C-ANCA	陰性	
Anti-Jo 1 Ab (U/mL)	<0.6	<7	Anti-TPO (IU/mL)	<3.0	<5.61
Anti-RNP (U/mL)	<0.3	<7	DRVVT	陰性	
Anti-SM (U/mL)	<0.6	<5	IgM anticardiolipin(MPL)	<6.1	<12.5
Anti-CENP (U/mL)	<0.4	<7	IgG anticardiolipin(GPL-U/mL)	1.36	<10
C3 (mg/dL)	115	90-180	Anti-B2 GP1(U/mL)	0.86	<7
C4 (mg/dL)	22.4	10-40			

過敏原檢測

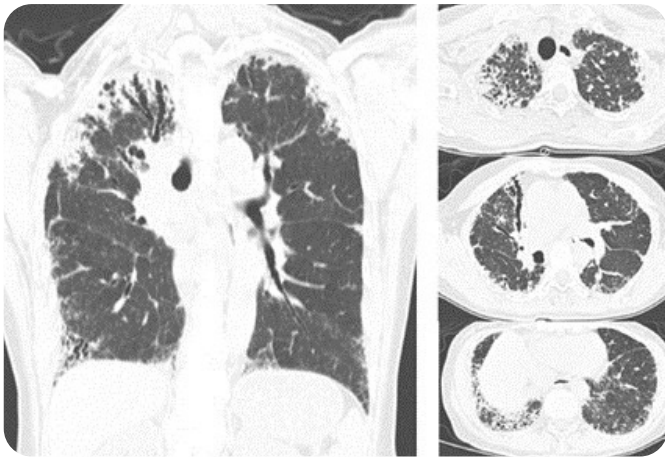
Der p 屋塵蟎 (kU/L)	1.90(Class=2)	Mixes (grass) 混合草類花粉 (kU/L)	0.01(Class=0)
Der f 粉塵蟎 (kU/L)	1.81(Class=2)	Mixes (fungus) 混合黴菌 (kU/L)	0.10(Class=0)
混和家禽羽毛 (kU/L)	0.00(Class=0)	鵝羽毛	0.04(Class=0)
SEB 金黃色葡萄球菌腸毒素 B (kU/L)	0.05(Class=0)	鸚鵡羽毛	0.08(Class=0)
Mixes (animal) 混合動物毛皮 (kU/L)	0.31(Class=0)	鴿羽毛	0.00(Class=0)
Cockroach 蟑螂 (kU/L)	0.99(Class=2)	混合鳥類羽毛	0.08(Class=0)

影像學檢查 (與診斷日期最接近的資料)



[Case 2- 圖 1.]

胸部 X 光顯示雙肺葉 subpleural reticular and patchy opacities，以右上肺葉較為嚴重；obscured right lateral costophrenic angle；relatively decreased right lung volume。



[Case 2- 圖 2.]

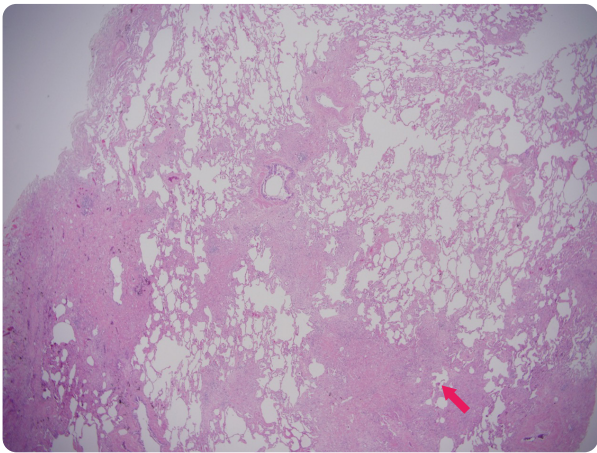
電腦斷層顯示 bilateral upper lobe predominant subpleural consolidation，伴隨有細密網狀型態與牽拉性支氣管擴張。此外，兩側肺葉亦有 diffuse ill-defined centrilobular nodules。雙下肺葉周邊可見蜂窩狀之表現。

肺功能檢查 (與診斷日期最接近的資料)

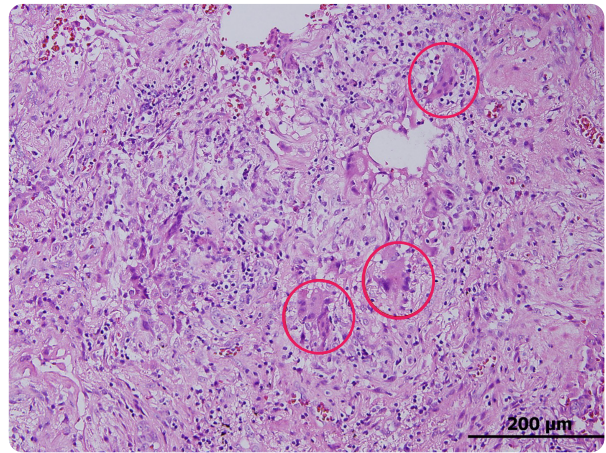
FVC (L)	FVC (%)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC (%)	TLC (L)	TLC (%)	DLCO (%)
0.9	38.9	0.89	47.5	98.9	1.94	48.74	Inadequate tracing for DLCO for small VC

細胞學與病理學檢查

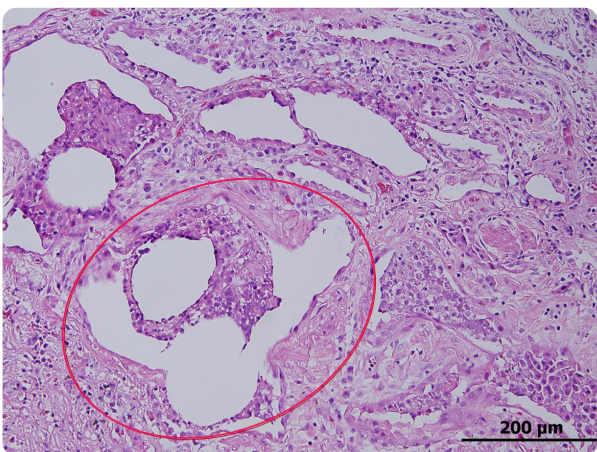
- ◆ 因為病人太喘無法配合，所以未進行 BAL 檢查。
- ◆ 右中及右下肺葉經胸腔鏡開刀切片，病理結果：



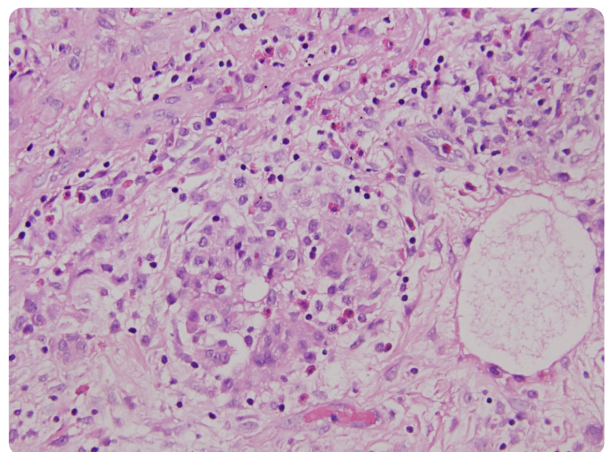
[Case 2- 圖 3.]
Peribronchiolar (centrilobular) fibrosis 和
橋樑式纖維化 (bridging fibrosis).



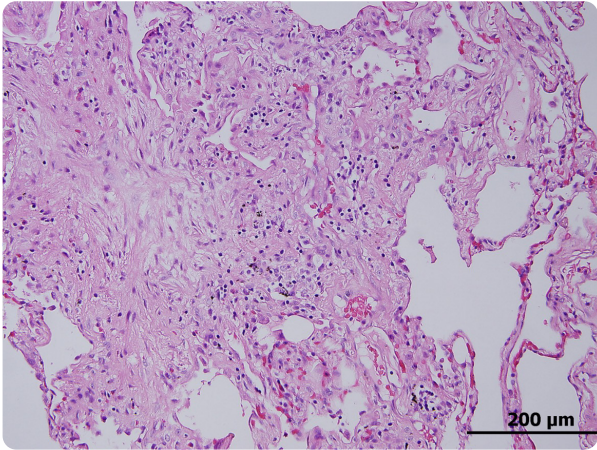
[Case 2- 圖 4.]
Giant cell (紅圈處) 和 granulomatous
inflammation.



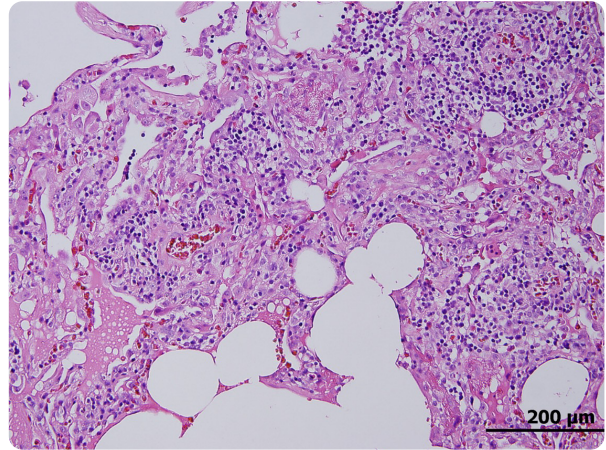
[Case 2- 圖 5.]
蜂窩狀變化 Honeycombing (紅圈處)



[Case 2- 圖 6.]
Chronic inflammation including noncaseating
granulomatous inflammation and eosinophils.



[Case 2- 圖 7.]
Interstitial fibrosis.



[Case 2- 圖 8.]
Interstitial fibrosis with lymphocyte infiltration.
Interstitial pneumonia.

診斷過程

因為病人臨床症狀及胸腔 X 光顯示為 subpleural reticular and patchy opacities，懷疑是 ILD，因此安排了胸部 HRCT、肺功能及自體免疫檢測。HRCT 顯示懷疑為纖維化過敏性肺炎，這些表現與美國 ATS 臨床指引中 HRCT 的 compatible with HP 條件相符，肺功能顯示為侷限性通氣障礙，自體免疫結果為陰性。經結構式問卷評估，並無發現明確過敏原暴露 (exposure)。因為病人太喘無法配合，所以未進行 BAL 檢查。病人接受右中及右下肺葉經胸腔鏡開刀切片，病理結果符合 ATS 指引中纖維化過敏性肺炎的組織病理學診斷條件。病人最終診斷為纖維化過敏性肺炎。

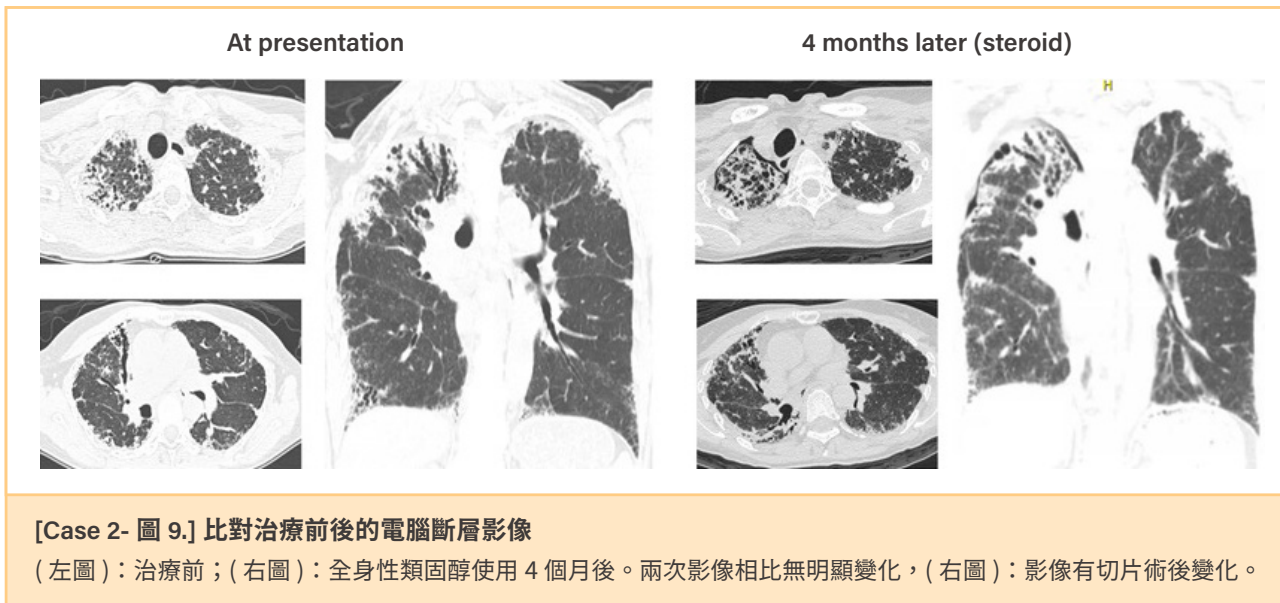
最終的診斷

纖維化過敏性肺炎

治療過程

- 使用全身性類固醇 (prednisolone 0.7 mg/kg/day)。
- 全身性類固醇使用 4 個月後，症狀、影像及肺功能持平，與病人討論後加上抗纖維化藥物 nintedanib。

治療後追蹤



肺功能檢查

	FVC (L)	FVC (%)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC (%)	TLC (L)	TLC (%)
治療前	0.9	38.9	0.89	47.5	98.9	1.94	48.74
全身性類固醇治療4個月後	0.94	40.7	0.87	46.5	92.6	2.07	52.01

第四節 案例三

病人概況

69 歲男性，症狀為慢性咳嗽數年及活動喘，外院診斷懷疑肺阻塞，在抗生素及類固醇治療下症狀會改善，但是症狀反覆持續 4~5 年。

疾病史

- ◆ 無過往慢性疾病史。
- ◆ 已戒菸 3 年，菸齡 40 包年。
- ◆ 以前工作為板模工，退休 4~5 年，退休後種菜及養雞。
- ◆ 無特殊家族病史。

理學檢查

- ◆ 室氧下，SpO₂ ≥ 95%。
- ◆ 心跳規律。
- ◆ 雙下肺葉有爆裂聲。
- ◆ 無雙下肢水腫。

實驗室檢驗結果 (與診斷日期最接近的資料)

血球及生化檢查皆正常。

自體免疫相關檢查

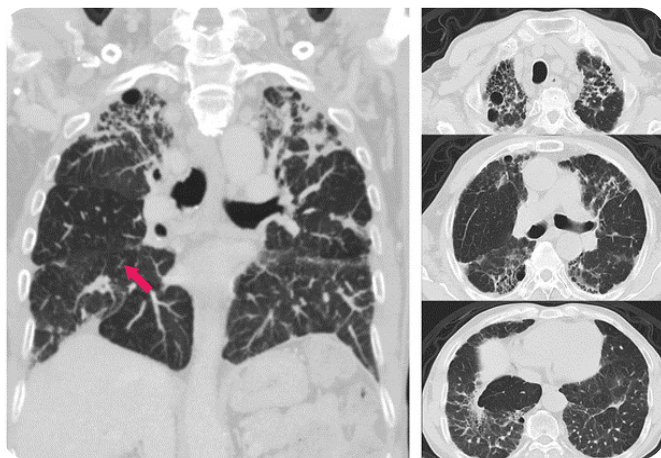
項目	結果	標準值	項目	結果	標準值
抗核抗體 (ANA)	1:40 + Speckled, Cytoplasmic +	1:40 (-)	Anti-Jo 1 Ab (U/mL)	<0.3	<7
Anti-ENA	0.16	<0.7	Anti-CENP (U/mL)	<0.4	<7
Anti-SSA (U/mL)	<0.3	<7	C3 (mg/dL)	100	90-180
Anti-SSB (U/mL)	<0.3	<7	C4 (mg/dL)	20.1	10-40
Anti-Scl 70 (U/mL)	<0.6	<7			

影像學檢查 (與診斷日期最接近的資料)



[Case 3- 圖 1.]

雙側肺葉 reticular pattern、ill-defined patchy opacities、pleural thickening；bilateral diaphragmatic tenting。雙上肺葉有纖維化病變，上肺葉容積減小，雙側橫膈向上提高，雙肺葉 reticular pattern，毛玻璃狀浸潤增加。



[Case 3- 圖 2.]

電腦斷層顯示雙肺葉為 irregular reticular opacity with traction bronchiectasis、subpleural cystic airspace、patchy ground glass opacities and lucent regions with three-density pattern (↖)；右上肺葉有 ill-defined, centrilobular nodules；The distribution of lung fibrosis is random both axially and craniocaudally。

肺功能檢查 (與診斷日期最接近的資料)

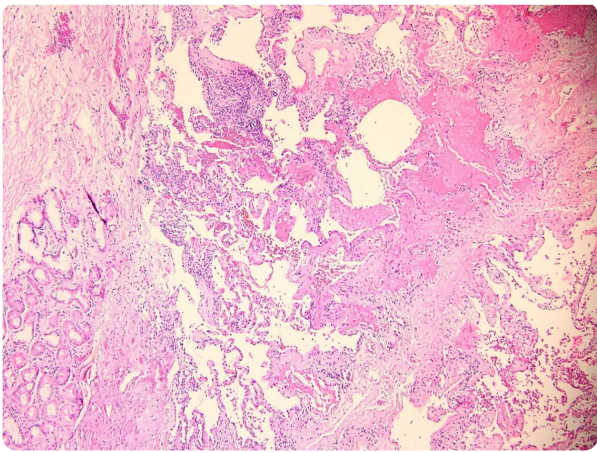
FVC (L)	FVC (%)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC (%)	TLC (L)	TLC (%)	DLCO (%)
1.16	36	1.00	42	86.2	-	-	-

細胞學與病理學檢查

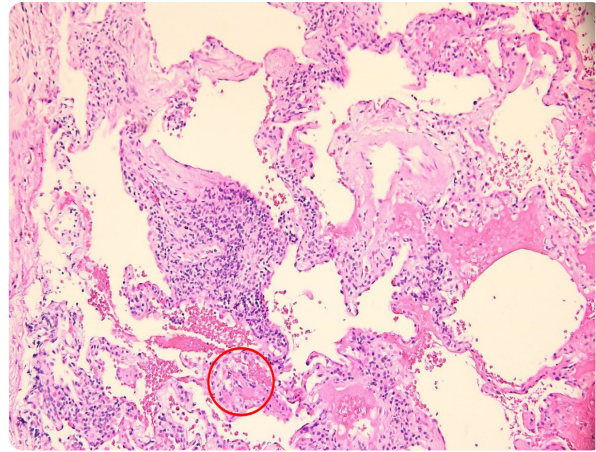
◆ 左下肺葉 (LB10) 的 BAL 細胞分析結果

Lymphocytes	36.8%	Eosinophils	2.7%
Macrophage	45.8%	Epithelial cells	9.0%
Neutrophils	5.7%	CD4/CD8	not available

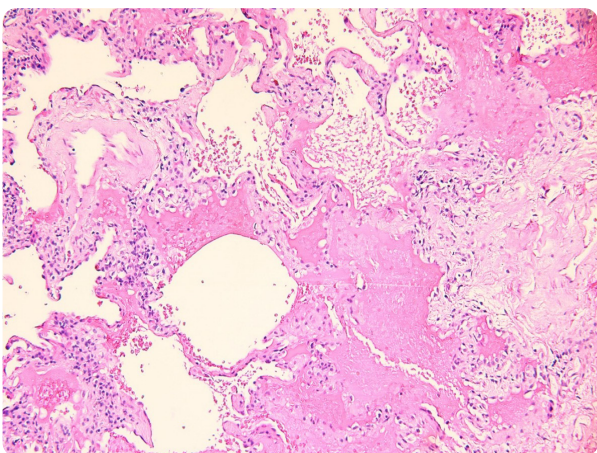
◆ 左下肺葉 (LB10) 支氣管鏡冷凍切片，病理結果：



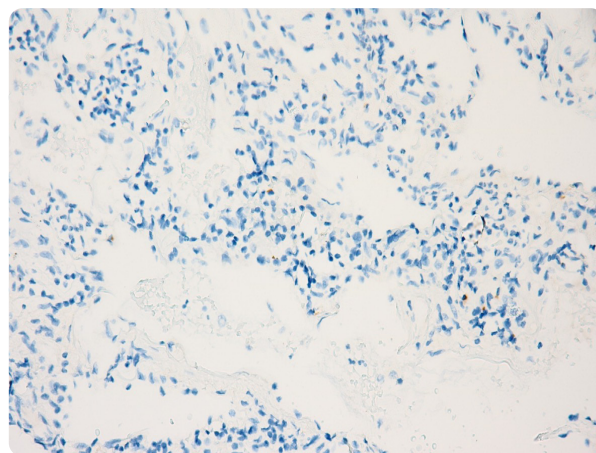
[Case 3- 圖 3.]
Focal interstitial fibrosis and moderate lymphoplasmal infiltration.



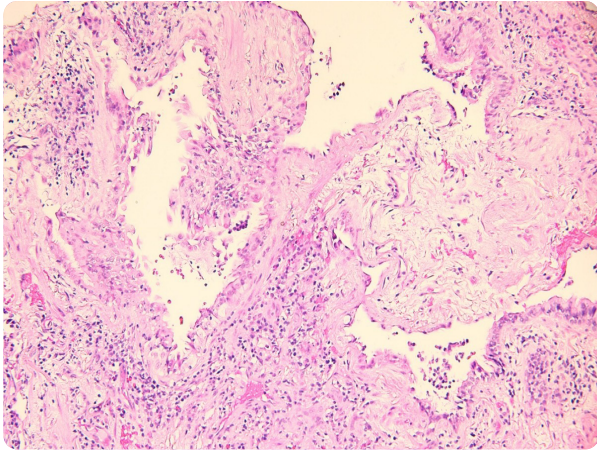
[Case 3- 圖 4.]
Focal eosinophilic deposits.



[Case 3- 圖 5.]
Focal alveolar proteinosis.



[Case 3- 圖 6.]
CMV 陰性



[Case 3- 圖 7.]
Squamous metaplasia of bronchial epithelium.

診斷過程

因為病人臨床症狀及胸腔 X 光顯示為 reticular pattern 和 ill-defined patchy opacities，懷疑 ILD，因此安排了胸腔電腦斷層、肺功能及自體免疫檢測。胸部 HRCT 顯示懷疑纖維化過敏性肺炎，肺功能顯示為侷限性通氣障礙，自體免疫結果為陰性。經結構式問卷評估，並無發現明確的過敏原暴露。左下肺葉 BAL 檢查結果顯示淋巴細胞的比例為 36.8%。病人接受左下肺葉支氣管鏡冷凍切片，病理結果懷疑纖維化過敏性肺炎。綜合以上檢驗結果，初步診斷為纖維化過敏性肺炎。

初步的診斷

纖維化過敏性肺炎。

治療過程

- ◆ 給予全身性類固醇治療 (prednisolone 0.5 mg/kg/day)，經 4~5 個月類固醇後，症狀無明顯改善，胸部 X 光及肺部電腦斷層影像追蹤無明顯改善 ([Case3- 圖 8-9.])，但肺功能 FVC 有上升。
- ◆ 與病人討論後，再次接受 BAL 檢查及支氣管鏡冷凍切片。

治療後追蹤

胸部 X 光

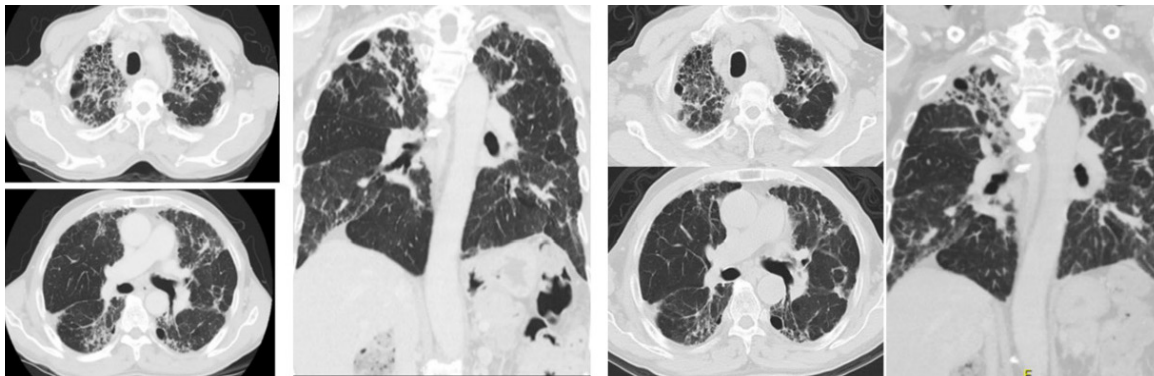


[Case 3- 圖 8.]

(左圖)：為治療前；(中間圖)：為全身性類固醇治療 66 天；(右圖)：為全身性類固醇治療 177 天。三次影像無明顯變化。

At presentation

5 months later (steroid)



[Case 3- 圖 9.] 電腦斷層

(左圖)：為治療前；(右圖)：為全身性類固醇治療 5 個月後。兩次影像無明顯變化。

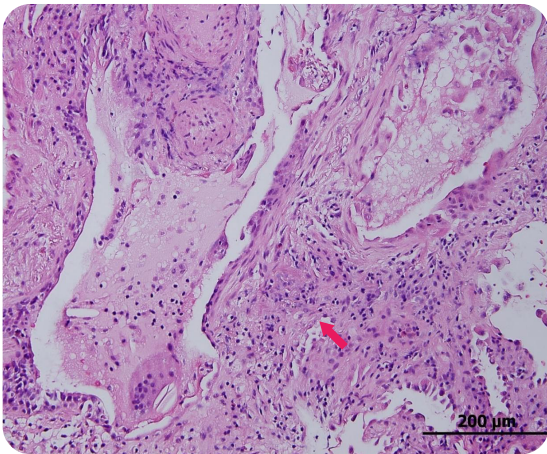
肺功能檢查

	FVC (L)	FVC (%)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC (%)	DLCO (%)
治療前	1.16	36%	1.00	42%	86.2%	-
全身性類固醇治療4個月後	1.39	47.7%	0.87	39.3%	62.6%	Poor tracing

細胞學與病理學檢查

- ◆ 右下肺葉 (LB10) 的 BAL 細胞分析結果

	治療前	治療後		治療前	治療後
Lymphocytes	36.8%	9.4%	Eosinophils	2.7%	11.6%
Macrophage	45.8%	55.2%	Epithelial cells	9.0%	4.2%
Neutrophils	5.7%	19.6%	CD4/CD8	not available	not available



[Case 3- 圖 10.]

右下肺葉 (RB10) 支氣管鏡冷凍切片，
病理結果：

Foreign body giant cell reaction with
cholesterol clefts (箭頭標示處)

診斷過程

病人以全身性類固醇治療 4-5 個月後症狀無明顯改善，影像異常處無明顯變化，肺功能 FEV_1/FVC 變差。與病人討論後再次進行侵入性檢查。此時右下肺葉 BAL 檢查結果顯示淋巴細胞的比例為 9.4%，與治療前 36.8% 相比有改善。右下肺葉支氣管鏡冷凍切片病理顯示 foreign body, giant cell reaction with cholesterol clefts，在 ILD 多專科會議中，病理科醫師表示病理看到 foreign body 更能支持肺部有過敏原的暴露 (exposure)。綜合以上檢查結果，診斷仍為纖維化過敏性肺炎。

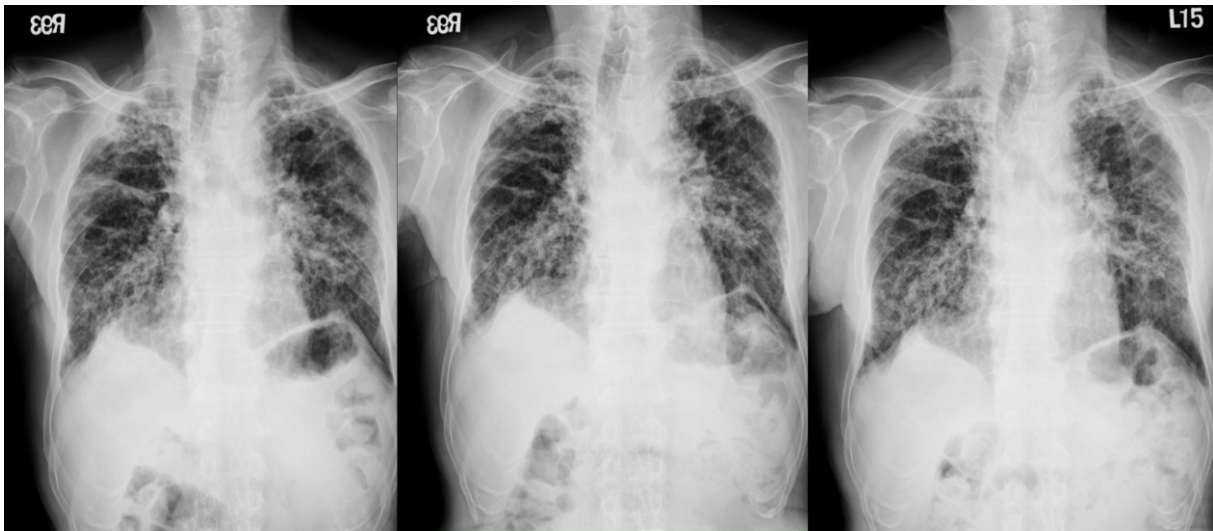
最終的診斷

纖維化過敏性肺炎。

治療過程

- ◆ 第二次切片後開始使用 pirfenidone，使用八個月後，因為皮疹和噁心副作用，而停藥；改使用 nintedanib 一週，但仍因為皮疹和噁心副作用停藥。
- ◆ 爾後持續使用全身性類固醇 (prednisolone 0.5 mg/kg/day) 治療，因症狀逐漸改善而逐漸調低劑量至 prednisolone 0.25 mg/kg/day。

治療後追蹤



[Case 3- 圖 11.] 胸部 X 光

(左圖)：全身性類固醇治療 6-7 個月 (無使用 pirfenidone)；(中間圖)：全身性類固醇治療 7-8 個月及 pirfenidone 使用 1 個月；(右圖)：全身性類固醇治療 12-13 個月及 pirfenidone 使用 5 個月。三次影像無明顯變化。



[Case 3- 圖 12.]

(左圖)：全身性類固醇治療 15-16 個月及 pirfenidone 使用 8 個月；
(右圖)：全身性類固醇治療 18-19 個月及 pirfenidone 停用 3 個月。
兩次影像無明顯變化。

肺功能檢查

	FVC (L)	FVC (%)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC (%)	DLCO (%)
治療前	1.16	36	1.00	42	86.2	-
全身性類固醇治療4個月後	1.39	47.7	0.87	39.3	62.6	Poor tracing
全身性類固醇治療 13-14 個月及 pirfenidone 6 個月後	1.21	37	1.07	46	88.4	-

第五節 案例四

病人介紹

病人為 61 歲的家庭主婦，2016 年開始出現手指關節與腕關節的腫痛，2017 年因為症狀加重所以至風濕免疫科就診，經理學檢查與實驗室檢查診斷混合型結締組織疾病 (mixed connective tissue disease, MCTD)，之後持續於風濕免疫科追蹤與治療。2018 年初開始出現咳嗽與活動性呼吸困難 (dyspnea on exertion) 等症狀，偶有伴隨咳痰。因為上述症狀至胸腔科就診。

過去疾病史與個人史

- ◆ 家庭主婦。
- ◆ 無任何慢性病。
- ◆ 無使用任何藥物。
- ◆ 無抽菸史，家中亦無人抽菸。
- ◆ 約半年前，家中開始飼養一隻鸚鵡。

理學檢查

- ◆ SpO₂: 94-96% (無使用氧氣)。
- ◆ 心跳規律，無明顯心雜音。
- ◆ 雙側下肺葉呼吸音為爆裂音 (crackles)，無喘鳴。
- ◆ 雙側手指雷諾氏現象為陽性，四肢無水腫。

實驗室檢驗結果 (與診斷日期最接近的資料)

項目	結果	標準值	項目	結果	標準值
血球			血液生化檢驗		
白血球 (k/ μ L)	6.90	3.6-11.2	尿素氮 (BUN) (mg/dL)	19	5-26
嗜中性白血球 (%)	62.7	43.3-76.6	肌酸酐 (Crea) (mg/dL)	0.89	0.4-1.1
嗜酸性白血球 (%)	8.1**	0.6-7.9	鈉 (Na) (mmol/L)	136	135-147
嗜鹼性白血球 (%)	0.6	0.2-20.2-1.4	鉀 (K) (mmol/L)	4.2	3.5-4.9
單核細胞 (%)	10.0	4.5-12.5	CRP (mg/dL)	0.99**	<0.8
淋巴細胞 (%)	18.6	16-43.5	CPK (IU/L)	229	38-234
血紅素 (g/dL)	10.0	11.1-15.0			
血小板 (k/ μ L)	262	130-400			
紅血球沉降速率 (ESR, mm/hr)	77**	<20			

自體免疫相關檢查

項目	結果	標準值	項目	結果	標準值
抗核抗體 (ANA)	Speckled >1:2560**	Negative	C3 (mg/dL)	45**	79-152
類風濕性因子 (RF) (IU/mL)	238**	<20.0	C4 (mg/dL)	9.39**	16-38
Ani-CCP (U/mL)	1.8	<7	IgG (mg/dL)	2000**	751-1560
Ani-nDNA (U/mL)	88.969	<92.6	IgE (IU/mL)	25.2	<87
Anti-SSA (U/mL)	21.0**	<7	Anti-TPO (IU/mL)	<10.0	<35
Anti-SSB (U/mL)	0.9	<7	Anti-Cardiolipin:IgG(GPL-U/mL)	2.8	<10
Anti-Scl 70 (U/mL)	<0.6	<7	Anti-Cardiolipin:IgM (GPL-U/mL)	1.25	<10
Anti-Jo 1 Ab (U/mL)	0.4	<7	Beta2- 醣蛋白 IgG(U/mL)	2.3	<7
Anti-RNP (U/mL)	167.711**	<20	Beta2- 醣蛋白 IgM(U/mL)	<2.9	<7
Anti-SM (U/mL)	62.929**	<20			

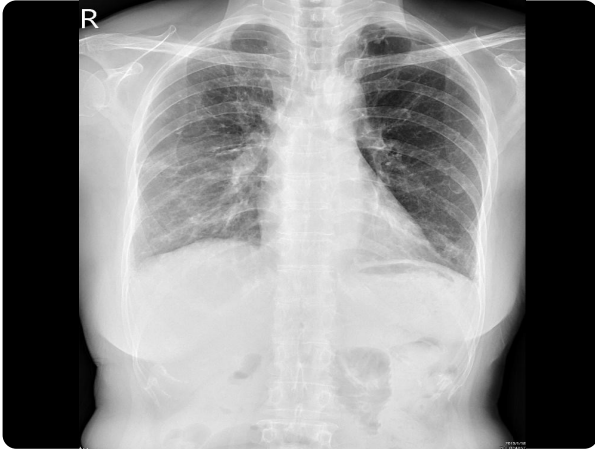
過敏原檢測

Chicken Feathers 雞毛 (LU)	0.0(Class=0)	Mite DF 美洲塵蟎	2.0 (Class=0)
Willow, Black 黑柳	5.0(Class=0)	Mite DP 歐洲塵蟎	0.0 (Class=0)
Eucalyptus 尤加利	3.0(Class=0)	Bermuda grass 狗牙根草	5.0 (Class=0)
White Mulberry 白桑	2.0(Class=0)	Japanese cedar 日本杉	6.0 (Class=0)
Pigweed 莧科	0.0(Class=0)	<i>Aspergillus</i> 煙角麴菌	1.0 (Class=0)
Ragweed Mix I 豚草混合	0.0(Class=0)	<i>Alternaria tenuis</i> 交錯黴菌	4.0 (Class=0)
Timothy Grass 牧草	0.0(Class=0)	<i>Penicillium</i> 青黴菌	9.0 (Class=0)
<i>Cladosporium</i> 芽枝菌屬	9.0(Class=0)	Cat dander 貓毛皮屑	0.0 (Class=0)
House dust 家塵蟎	0.0(Class=0)	Dog dander 狗毛皮屑	9.0 (Class=0)
Cockroach Mix 蟑螂混合	1.0 (Class=0)		

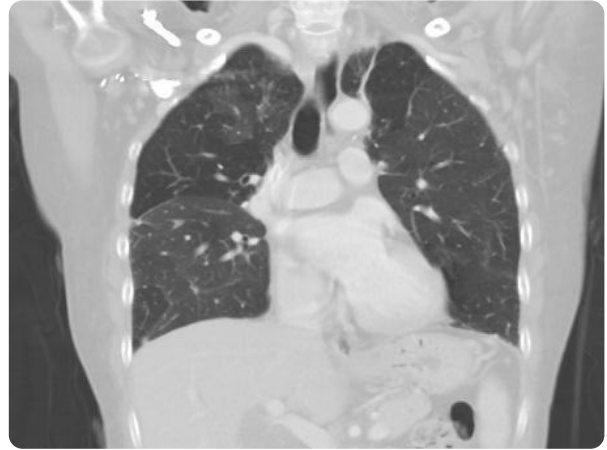
肺功能檢查

	FVC (L)	FVC (%)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (%)	TLC (L)	TLC (%)	DLCO (%)
2018/ 02/ 17	1.55	69	1.04	55	2.95	70	44
2018/ 04/ 19	1.81	81	1.22	70	3.66	84	59

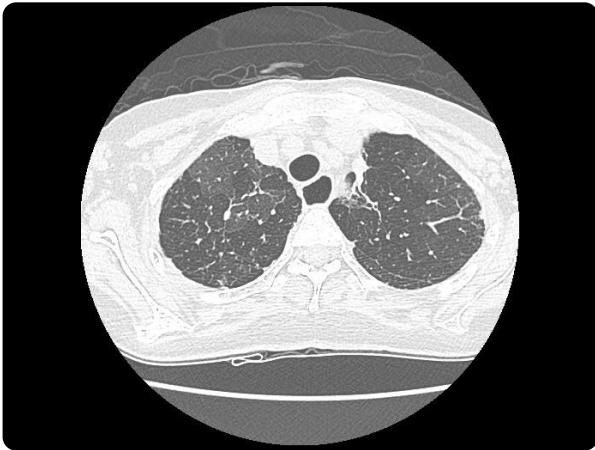
影像學檢查 (與診斷日期最接近的資料)



[Case 4- 圖 1.]
胸部 X 光顯示雙肺葉毛玻璃狀斑 (GGO)，右肺葉為主。



[Case 4- 圖 2.]



[Case 4- 圖 3.]



[Case 4- 圖 4.]

胸腔電腦斷層 ([Case 4- 圖 2-4.]

1. 雙側肺葉馬賽克狀放射衰減 (mosaic attenuation)，上肺為主
2. 雙側小葉中心結節 (centrilobular nodules)

細胞學與病理學檢查

- ◆ 因為病人與家屬拒絕侵入性檢查與手術，所以無法呈現細胞學與病理學檢查結果

最終的診斷與診斷流程

- ◆ 過敏性肺炎
- ◆ 診斷流程：
 - ◇ 病人本身患有混合型結締組織疾病 (mixed connective tissue disease, MCTD)，在長期治療維持穩定進步的狀況下 (症狀、實驗室檢查與影像學)，出現了慢性進展咳嗽與呼吸喘促等新的症狀；因為胸腔電腦斷層出現馬賽克狀放射線衰減與小葉中心結節，加上病人有明確過敏原 (近期鸚鵡持續飼養史)，典型的影像學表現、症狀始於長期接觸鳥類與明確過敏原來源，可以高度懷疑是過敏性肺炎。
 - ◇ 移除過敏原 (將鸚鵡委託外地親屬照顧，並委託清潔公司大掃除)，且接受全身性口服類固醇治療四週後，呼吸喘促與咳嗽等症狀明顯改善，可恢復正常生活，同時肺功能也呈現明顯進步。綜合以上證據與治療反應，過敏性肺炎為最接近的診斷。後經過院內 MDD 評估，認為病人的病程、影像與臨床表現可診斷為過敏性肺炎。

治療過程

- ◆ 維持風濕免疫科治療 MCTD 的藥物。
- ◆ 移除過敏原：將鸚鵡委託外地親屬照顧，並委託清潔公司大掃除。
- ◆ 使用全身性類固醇四週後，症狀明顯改善，並漸進式減少全身性類固醇劑量。

參考文獻

1. Fink, J.N., et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Apr 1;171(7):792-8. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis.
2. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Aug 1;202(3): e36-e69. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.
3. Vasakova, M., et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:680- 689. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management.
4. Hanak, V., et al. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:812- 816. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis.
5. Fernandez Perez, E.R., et al. *Chest.* 2013; 144:1644-1651. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis.
6. Richerson, H.B., et al. *J Allergy Clin Immunol.* 1989 Nov;84(5 Pt 2):839-44. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis.
7. Hamblin, M., et al. *Eur Respir Rev.* 2022 Feb 9;31(163):210169. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis.
8. Lacasse, Y., et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 149: 161- 166. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis.
9. Hanak, V., et al. *Chest.* 2008 Jul;134(1):133-8. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis.
10. Mooney, J.J., et al. *Chest.* 2013 Aug;144(2):586-592. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis.
11. Fernandez Perez, E.R., et al., *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(4): 460-469. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis.
12. Buchvald, F., et al., *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46(11): 1098-107. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis.
13. Mastroilli, C., et al., *Ital J Pediatr.* 2022; 48(1): 51. Pediatric hypersensitivity pneumonitis: literature update and proposal of a diagnostic algorithm.
14. Venkatesh, P. and L. Wild, *Paediatr Drugs.* 2005; 7(4): 235-44. Hypersensitivity pneumonitis in children: clinical features, diagnosis, and treatment.
15. Okamoto, T., et al., *Respir Investig.* 2013; 51(3): 191-9. Nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan.
16. Depierre, A., et al., *Thorax.* 1988; 43(6): 429-35. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province.

參考文獻

17. Costabel, U., et al., *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 65. Hypersensitivity pneumonitis.
18. Dhooria, S., et al., *PLoS One*. 2022; 17(7): e0271665. Incidence, prevalence, and national burden of interstitial lung diseases in India: Estimates from two studies of 3089 subjects.
19. Solaymani-Dodaran, M., et al., *QJM*. 2007; 100(4): 233-7. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population.
20. Rittig, A.H., et al., *ERJ Open Res*. 2019; 5(4): 00259-2018. Incidence, comorbidity and survival rate of hypersensitivity pneumonitis: a national population-based study.
21. Fernández Pérez, E.R., et al., *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199(10): 1284-1287. Increasing hypersensitivity pneumonitis-related mortality in the United States from 1988 to 2016.
22. Nishida, T., et al., *ERJ Open Res*. 2022; 8(1): 00474-2021. Antigen avoidance and outcome of nonfibrotic and fibrotic hypersensitivity pneumonitis.
23. Singh, S., et al., *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(6): 801-813. Interstitial lung disease in India. Results of a prospective registry.
24. Musellim, B., et al., *Clin Respir J*. 2014; 8(1): 55-62. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey.
25. Xaubet, A., et al., *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004; 21(1): 64-70. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain.
26. Nogueira, R., et al. *Pulmonology*. 2019; 25(2): 97-108. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications.
27. Pfavayi, L.T., et al. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020; 181(4): 257-269. The Pathogenesis of fungal-related diseases and allergies in the African population: the state of the evidence and knowledge gaps.
28. Bourke, S.J., et al. *Eur Respir J Suppl*. 2001; 32: 81s-92s. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts.
29. Mikolasch, T.A., et al. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17(2): 146-153. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease.
30. Naz, M., et al. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021; 30(6): 735-736. Hypersensitivity pneumonitis in a pediatric patient.
31. Ley, B., et al. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(8): 639-647. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study.
32. Ley, B., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(9): 1154-1163. Rare protein-altering telomere-related gene variants in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis.

參考文獻

33. Blach, J. and B. Mackiewicz. *Ann Agric Environ Med.* 2022; 29(2): 306-308. How much do we know about genetic predisposition of hypersensitivity pneumonitis?
34. Santiago-Ruiz, L., et al., *Biomolecules.* 2019; 9(10). MMP2 Polymorphism affects plasma matrix metalloproteinase (MMP)-2 levels, and correlates with the decline in lung function in hypersensitivity pneumonitis positive to autoantibodies patients.
35. Kondoh, K., et al. *J Med Dent Sci.* 2006; 53(1): 75-83. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in hypersensitivity pneumonitis.
36. Furukawa, H., et al. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015; 9(Suppl 1): 1-7. Genetics of interstitial lung disease: Vol de Nuit (Night Flight).
37. Agache, I.O. and L. Rogozea. *Clin Transl Allergy.* 2013; 3(1): 5. Management of hypersensitivity pneumonitis.
38. Naz, M., et al. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021; 30(6): 735-736. hypersensitivity pneumonitis in a pediatric patient.
39. Barnes, H., et al. *Allergy.* 2022; 77(2): 442-453. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment.
40. Jinta, T., et al. *Am J Clin Pathol.* 2010; 134(4): 613-20. The pathogenesis of chronic hypersensitivity pneumonitis in common with idiopathic pulmonary fibrosis: expression of apoptotic markers.
41. Glazer, C.S. *Curr Opin Pulm Med.* 2015; 21(2): 171-7. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease.
42. Selman, M., et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(4): 314-24. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology.
43. Spagnolo, P., et al. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25(4): 237-50; quiz follow 250. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review.
44. Lacasse, Y., et al., *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(8): 952-8. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis.
45. Pramono, R.X.A., et al. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0177926. Automatic adventitious respiratory sound analysis: a systematic review.
46. Pereira, C.A.C., et al., *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(29): e16419. Squawks in interstitial lung disease prevalence and causes in a cohort of one thousand patients.
47. Paciej, R., et al., *Thorax.* 2004; 59(2): 177-8. Squawks in pneumonia.

參考文獻

48. Lain, W.L., et al. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14: 1753466620926956. Outcome and prognostic factors of interstitial lung disease patients with acute respiratory failure in the intensive care unit.
49. Lacasse, Y., et al. *Chest.* 2012 Jul; 142:208-217. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis
50. Morell, F., et al. *Medicine (Baltimore).* 2008 Mar; 87:110-130. Bird fancier's lung: a series of 86 patients.
51. Vourlekis, J.S., et al. *Am J Med.* 2004 May 15;116:662-8. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis.
52. De Sadeleer, L.J., et al. *J Clin Med.* 2018 Dec 21; 8:14. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: a single-centre cohort study.
53. Morisset, J., et al. *Chest.* 2017 Mar; 151:619-625. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis.
54. Alexandre, T. A., et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020 Feb; 60:101878. Impact of azathioprine use in chronic hypersensitivity pneumonitis patients.
55. Flaherty, K.R., et al. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381:1718-1727. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases.
56. Wells, A.U., et al. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8:453-460. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial.
57. Ojanguren, I., et al. *Allergy.* 2019 May; 74:944-952. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis.
58. Gimenez, A., et al. *Thorax.* 2018 Apr; 73:391-392. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis.
59. Alberti, M.L., et al. *Pulmonology.* 2020 Jan-Feb; 26:3-9. Comparative survival analysis between idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis.
60. Elnady, M.A., et al. *BMC Pulm Med.* 2023 Feb 9; 23:61. Predictors of pulmonary hypertension in patients with hypersensitivity pneumonitis.
61. Wang, P., et al. *Chest.* 2017;152(3): 502–509. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis
62. Ohtsuka, Y., et al. *Intern Med.* 1995;34 (10):966–971. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome.
63. Salisbury, M.L., et al. *Chest.* 2019; 155 (4):699–711. Hypersensitivity pneumonitis: radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory.

參考文獻

64. Chiba, S., et al. *Chest* 2016;149 (6):1473–1481. Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern: correlation between histopathologic and clinical findings.
65. Kern, R.M., et al. *Chest*. 2015;147(6): 1558–1565. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis.
66. Sahin, H., et al. *Radiology*. 2007 Aug;244(2):591-8. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival.
67. Walsh, S.L.F., et al. *Eur Radiol*. 2012; 22(8): 1672–1679. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants.
68. Inase, N., et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96 (1):98–104. A clinical study of hypersensitivity pneumonitis presumably caused by feather duvets.
69. Morell, F., et al. *Lancet Respir Med*. 2013;1 (9):685–694. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study
70. Pérez, E.R.F., et al. *Chest*. 2021; 160(2): e97-e156. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report.
71. Jenkins, A.R., et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Jan;18(1):130-147. Questionnaires or serum immunoglobulin G Testing in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis among patients with interstitial lung disease.
72. Millerick-May, M.L., et al. *Respir Med*. 2016; 112:97–105. Hypersensitivity pneumonitis and antigen identification--an alternate approach.
73. De Giacomi, F., et al. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2017; 34 (2):149-155. Utility of precipitating antibody testing in the diagnostic evaluation of chronic hypersensitivity pneumonia.
74. Fenoglio, C.M., et al. *Eur Respir J*. 2007;2 9(4):706-712. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis.
75. Bellanger, A.P., et al. *Respir Med*. 2019; 150: 101–106. Hypersensitivity pneumonitis: a new strategy for serodiagnosis and environmental surveys.
76. Pérez, E.R.F., et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Apr; 15(4):460-469. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis.
77. Hobbs, S., et al. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021; 3(1): e200279. Practical imaging interpretation in patients suspected of having idiopathic pulmonary fibrosis: official recommendations from the radiology working group of the pulmonary fibrosis foundation.
78. Hansell, D. M., et al. *Radiology*. 2008; 246(3): 697-722. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging.
79. Hansell, D. M., et al. *Radiology*. 1996; 199(1): 123-128. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities.

參考文獻

80. Chung, J. H., et al. *European Radiology*. 2017; 27(12): 5127-5135. CT findings associated with survival in chronic hypersensitivity pneumonitis.
81. Chung, M. H., et al. *J Thorac Imaging*. 2001 Apr;16(2):69-75. Mixed infiltrative and obstructive disease on high-resolution CT: differential diagnosis and functional correlates in a consecutive series.
82. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(5): e44-e68 (2018). Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.
83. Kligerman, S. J., et al. *RadioGraphics* 2015; 35(5): 1360-1380. Mosaic attenuation: etiology, methods of differentiation, and pitfalls.
84. Meyer, K.C., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):1004-14. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease.
85. Talmadge, E. and King, J. Basic principles and technique of bronchoalveolar lavage. In: Kevin R Flaherty MGC, editor. UpToDate. Waltham, MA. (Accessed on March 03, 2023.).
86. Tzilas, V., et al. *Eur Respir J*. 2019;54(5). Diagnostic value of BAL lymphocytosis in patients with indeterminate for usual interstitial pneumonia imaging pattern.
87. Adams, T.N., et al. *Lung*. 2018;196(5): 617-22. Utility of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in patients with hypersensitivity pneumonitis.
88. Szturmowicz, M., et al. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(3):276-82. Correlation of bronchoalveolar lavage lymphocyte count with the extent of lung fibrosis and with plethysmographic lung volumes in patients with newly recognized hypersensitivity pneumonitis.
89. Adderley, N., et al. *Eur Respir J*. 2020;56(2). Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis.
90. Patolia, S., et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(11): 1455-67. Bronchoalveolar lavage lymphocytes in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis among patients with interstitial lung disease.
91. Morell, F., et al. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(4): 185-91. Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease.
92. Casoni, G.L., et al. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2008; 69(2): 59-64. The value of transbronchial lung biopsy using jumbo forceps via rigid bronchoscope in diffuse lung disease.
93. Sindhwani, G., et al. *Lung India*. 2015;32(5): 453-6. Transbronchial lung biopsy in patients with diffuse parenchymal lung disease without 'idiopathic pulmonary fibrosis pattern' on HRCT scan - Experience from a tertiary care center of North India.
94. Ravaglia, C., et al. *BMC Pulm Med*. 2019; 19(1):16. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients.

參考文獻

95. Troy, L.K., et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2):171-81.
96. Chami, H.A., et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18(1): 148-61. Transbronchial biopsy and cryobiopsy in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis among patients with interstitial lung disease.
97. Zaizen, Y., et al. *Sci Rep.* 2022; 12(1):22037. Sensitivity of transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of different interstitial lung diseases.
98. Dhooria, S., et al. *Clin Respir J.* 2018;12(4):1711-20. The safety and efficacy of different methods for obtaining transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung diseases.
99. Fibla, J.J., et al. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(3):81-5. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a prospective, multi-center study in 224 patients.
100. Rotolo, N., et al. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015;32(3):251-8. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy.
101. Ravaglia, C., et al. *Respiration.* 2016;91(3):215-27. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature.
102. Churg, A. *Mod Pathol.* 2022; 35 (Suppl 1):15-27. Hypersensitivity pneumonitis: new concepts and classifications.
103. Pérez, E.R.F., et al. *Chest.* 2021;160 (2):595-615. Executive summary diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report.
104. Walsh, S.L.F., et al. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):557-565. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study.
105. Marinescu DC, et al. *Chest.* 2022 Sep;162(3):614-629. Integration and application of clinical practice guidelines for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic hypersensitivity pneumonitis.
106. Yang SR, et al. *Am J Surg Pathol.* 2022;46(4): e71-e93. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: review and summary of American College of Chest Physicians statement.
106. Yang SR, et al. *Am J Surg Pathol.* 2022;46(4): e71-e93. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: review and summary of American College of Chest Physicians statement.
107. De Sadeleer, L.J., et al. *Chest.* 2018;153(6):1416-23. Diagnostic ability of a dynamic multidisciplinary discussion in interstitial lung diseases: a retrospective observational study of 938 cases.
108. Reich, J.M. *Chest* 1993;104(1):326-7. Chirping rales in bird-fancier's lung.
109. Magee, A.L., et al. *Radiol Clin North Am.* 2016;54(6):1033-46. Imaging of hypersensitivity pneumonitis.

參考文獻

110. Olson, A.L., et al. *Chest*. 2008;134(4):844-50. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series.
111. Franquet, T. and Muller, N.L. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24(4): 437-44. Disorders of the small airways: high-resolution computed tomographic features.
112. Cormier, Y., et al. *Eur Respir J*. 2000;16(1):56-60. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up.
113. Okada, F., et al. *Chest*. 2007;132(6):1939-48. Clinical/pathologic correlations in 553 patients with primary centrilobular findings on high-resolution CT scan of the thorax.
114. Belem, L.C., et al. *Respir Med*. 2014;108(5):668-76. Metastatic pulmonary calcification: state-of-the-art review focused on imaging findings.
115. Oh, Y.W., et al. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18(6):862-6. High-resolution CT Appearance of miliary tuberculosis.
116. Suhas, H.S., et al. *Lung India*. 2019 Jul-Aug;36(4):313-18. The clinico-radiological profile of obliterative bronchiolitis in a tertiary care center.
117. Kennedy, V.E., et al. *Am J Transplant*. 2013;13(3):552-61. Bronchoalveolar lavage as a tool to predict, diagnose and understand bronchiolitis obliterans syndrome.
118. Markopoulo, K.D., et al. *Eur Respir J*. 2002;19(1):20-30. Obliterative bronchiolitis: varying presentations and clinicopathological correlation.
119. Lynch, D.A., et al. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159(3):469-72. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study.
120. Vourlekis, J.S., et al. *Am J Med*. 2002;112(6):490-3. Nonspecific interstitial pneumonitis as the sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis.
121. Churg, A. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(12):1509-16. Centrilobular fibrosis in fibrotic (chronic) hypersensitivity pneumonitis, usual interstitial pneumonia, and connective tissue disease-associated interstitial lung disease.
122. Ryerson, C.J., et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(9):1323-7. Fibrosing bronchiolitis evolving from infectious or inhalational acute bronchiolitis. A reversible lesion.
123. Camus, P., et al. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):479-519, vi. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease.
124. Churg, A, et al. *Am J Surg Pathol*. 2017; 41(10):1403-09. Pathologic separation of chronic hypersensitivity pneumonitis from fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease.
125. Sieminska, A. and Kuziemski, K. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:106. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease.

參考文獻

126. Park, J.S., et al. *J Comput Assist Tomogr.* 2002; 26(1):13-20. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation.
127. Ryu, J.H., et al. *Chest.* 2005;127(1):178-84. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease.
128. Heyneman, L.E., et al. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(6):1617-22. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process?
129. Moon, J., et al. *Thorax.* 1999; 54(11):1009-14. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease.
130. Portnoy, J., et al. *Chest.* 2007;131(3):664-71. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome.
131. Seve, P., et al. *Cells.* 2021;10(4). Sarcoidosis: A clinical overview from symptoms to diagnosis.
132. Dhagat, P.K., et al. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(2):TC15-TC18. Thoracic sarcoidosis: imaging with high resolution computed tomography.
133. Belperio, J.A., et al. *JAMA.* 2022;327(9):856-67. Diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis: a review.
134. Ors, F., et al. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):8. HRCT findings of pulmonary sarcoidosis; relation to pulmonary function tests.
135. Barker, A.F., et al. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1820-8. Obliterative bronchiolitis.
136. Devouassoux, G., et al. *Eur Respir J* 2009;33(5):1053-61. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis.
137. Krishna, R., et al. Bronchiolitis Obliterans. [Updated 2022 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441865/>
138. Ioachimescu, O.C., et al. *Eur Respir J.* 2004;24(1):162-70. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited.
139. Madu, A. and Siddiqui, A.H. Idiopathic Pulmonary Hemorrhage. [Updated 2023 Feb 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557515/>
140. Zhang, Y., et al. *J Int Med Res* 2019;47(1):293-302. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients.

參考文獻

141. Lara, A.R. and Schwarz, M.I. *Chest*. 2010;137(5):1164-71. Diffuse alveolar hemorrhage.
142. Marchiori, E., et al. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(1):273-82. Diffuse high-attenuation pulmonary abnormalities: a pattern-oriented diagnostic approach on high- resolution CT.
143. Justrabo, E., et al. *Thorax*. 1979;34(3):384-8. Pulmonary metastatic calcification with respiratory insufficiency in patients on maintenance haemodialysis.
144. Sanders, C., et al. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(5):881-7. Metastatic calcification of the heart and lungs in end-stage renal disease: detection and quantification by dual-energy digital chest radiography.
145. Kouranos, V. et al. *J Clin Med*. 2017 Jun 15; 6(6):62. Fibrotic hypersensitivity pneumonitis: key issues in diagnosis and management.
146. Groner, L.K., et al. *Radiographics*. 2021; 41(1):32-55. Thoracic Manifestations of rheumatoid arthritis.
147. Yousem, S.A. and Faber, C. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(3):426-431. Histopathology of aspiration pneumonia not associated with food or other particulate matter: a clinicopathologic study of 10 cases diagnosed on biopsy.
148. Cottin, V., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(3):247-259. Integrating clinical probability into the diagnostic approach to idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group perspective.
149. Wijsenbeek, M. and Cottin, V. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958-968. Spectrum of fibrotic lung diseases.
150. Lederer, D.J. and Martinez, F.J. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811-1823. Idiopathic pulmonary fibrosis.
151. Raghu, G., et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9): e18-e47. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.
152. Demoruelle, M.K., et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):39-52. Connective tissue disease-related interstitial lung disease.
153. Ruano, C.A., et al. *Clin Radiol*. 2021;76(2):88-98. Multimodality imaging in connective tissue disease-related interstitial lung disease.
154. Costa, E.S.M. and Rolo, R. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2017 Nov-Dec;23(6):360-362. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases.
155. Tomassetti, S., et al. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13: 1759720X211059605. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in connective tissue diseases, to do or not to do?
156. Shi, P., et al. *Occup Environ Med*. 2020;77(6):407-414. Trends in global, regional and national incidence of pneumoconiosis caused by different aetiologies: an analysis from the global burden of disease study 2017.

參考文獻

157. DeLight, N. and Sachs, H. Pneumoconiosis. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555902/>
158. Cugell, D.W. and Kamp, D.W. Chest. 2004;125(3):1103-1117. Asbestos and the pleura: a review.
159. Chong, S., et al. Radiographics. 2006;26(1):59-77. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings.
160. Llanos, O. and Hamzeh, N. Med Clin North Am. 2019;103(3):527-534. Sarcoidosis.
161. Patterson, K.C. and Streck, M.E. Ann Am Thorac Soc. 2013;10(4):362-370. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes.
162. Darlington, P., et al. Eur Respir J. 2020 Jan 30;55(1):1901450. Subpopulations of cells from bronchoalveolar lavage can predict prognosis in sarcoidosis.
163. Janssen, B., et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 204:7-8. What Is hypersensitivity pneumonitis?
164. Mullin, M.L., et al. Curr Opin Pulm Med. 2022; 28:421-31. Management of fibrotic hypersensitivity pneumonitis.
165. Moua, T., et al. J Clin Med. 2022;11. Challenges in the diagnosis and management of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a practical review of current approaches.
166. Tzilas, V., et al. ERJ Open Res. 2020;6. Clinical experience with antifibrotics in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a 3-year real-life observational study.
167. Raman, L., et al. ERJ Open Res. 2023; 9: 00423-2022. Nintedanib for non-IPF progressive pulmonary fibrosis: 12-month outcome data from a real-world multicentre observational study.
168. Ghazipura, M., et al. Ann Am Thorac Soc. 2022;19:1040-9. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis.
169. Ghazipura, M., et al. Ann Am Thorac Soc. 2022;19:1030-9. Pirfenidone in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis.
170. Nosotti, M., et al. Transpl Int. 2022;35: 10450. Survival after lung transplantation for chronic hypersensitivity pneumonitis: results from a large international cohort study.
171. Barber, C.M., et al., Occup Environ Med. 2017. 74(7): 528-530. Epidemiology of occupational hypersensitivity pneumonitis; reports from the SWORD scheme in the UK from 1996 to 2015.
172. Dobashi, K., et al., Allergology International. 2014. 63(3): 421-442. Japanese guideline for occupational allergic diseases 2014.

參考文獻

173. Xu, J.F., et al., *The Clinical Respiratory Journal*. 2014. 8(3): 297-304. Lung biopsy-proved hypersensitivity pneumonitis without known offending antigen: characteristics and follow-up.
174. Ohtani, Y., et al., *Chest*. 2000. 118(5): 1382-1389. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung.
175. Barber, C.M., et al. *Extrinsic Allergic Alveolitis*. Parkes' occupational lung disorders, Anthony Newman Taylor, CRC Press, 2017, fourth edition, p. 277-291.
176. Morell, F., et al, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019. 19(2): 105-110. Diagnosis of occupational hypersensitivity pneumonitis.
177. Kongsupon, N., et al. *Occupational Medicine*. 2021. 71(6-7): 255-259. Occupational causes of hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and compendium.
178. Johannson, K.A. and Pérez, E.R.F. Ch19 Hypersensitivity pneumonitis. In: Murray & Nadel's *Textbook of Respiratory Medicine*, 7th ed. Elsevier. 2021. P1248-1261. e4.
179. Kokkarinen, J.I., et al. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145(1):3-5. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung.
180. Mönkäre S and Haahtela T. *Clin Allergy*. 1987; 17(2):143-51. Farmer's lung--a 5-year follow-up of eighty-six patients.



Value through
innovation
透過創新展現價值

*Improving the health
of people and animals.
This is our goal.*

以增進人類與動物健康為職志

Family-owned since 1885, Boehringer Ingelheim is one of the pharmaceutical industry's top 20 companies worldwide. Some 50,000 employees create value through innovation in the business areas human pharma and animal health. In our role as partner of our patients we concentrate on researching and developing innovative drugs and health care therapies that can improve and extend their lives.

成立於西元1885年的家族企業「百靈佳殷格翰」現為全球前20大製藥公司之一。全球五萬名同仁在人類用藥與動物健康上，持續創新以產生更多價值。專注於研究與開發能改善與延長生命的創新藥物與治療方法，和病患們合夥前行。

感謝台灣百靈佳殷格翰股份有限公司公益贊助

2023 過敏性肺炎台灣專家共識

2023 Taiwan Consensus for
the Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis



台灣胸腔暨重症加護醫學會