



2023

台灣PPF診治共識

Progressive  
Pulmonary Fibrosis

漸進性肺纖維化

## 共識手冊編輯名單

### 出版者：

台灣胸腔暨重症加護醫學會、社團法人中華民國風濕病醫學會、中華民國放射線醫學會

### 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

鄭添財 社團法人中華民國風濕病醫學會 理事長 / 長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院風濕過敏免疫科 主任

邱宏仁 中華民國放射線醫學會 理事長 / 臺北榮民總醫院 放射線部 主任

### 總編輯：

林慶雄 台灣胸腔暨重症加護醫學會間質性肺病及罕見肺疾病委員會 召委  
彰化基督教醫療財團法人彰化基督教醫院 副院長

謝松洲 社團法人中華民國風濕病醫學會 常務理事  
國立臺灣大學醫學院附設醫院免疫風濕過敏科臨床副教授兼科主任

張允中 國立臺灣大學醫學院附設醫院影像醫學部 教授  
國立臺灣大學醫學院附設醫院心肺影像診斷科 主任

### 審閱委員：

許正園 台灣胸腔暨重症加護醫學會間質性肺病及罕見肺疾病委員會 委員  
臺中榮民總醫院胸腔內科 特約主治醫師

蘇維鈞 台灣胸腔暨重症加護醫學會間質性肺病及罕見肺疾病委員會 委員  
中國醫藥大學附設醫院臺北分院胸腔內科 教授兼主治醫師

### 編輯團隊 (依姓氏筆劃排列)：

余光輝 長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院風濕過敏免疫科 主任

呂政勳 國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部過敏免疫風濕科 主治醫師

李克仁 國立臺灣大學附設醫院內科部過敏免疫風濕科 主治醫師

李忠恕 新北市立土城醫院胸腔內科 主治醫師

林炯宏 長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院胸腔內科系呼吸道疾病科 主治醫師

胡漢忠 長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院呼吸胸腔科系肺感染及免疫性肺疾科 助理教授級主治醫師

孫易暄 臺北榮民總醫院過敏免疫風濕科 主治醫師

徐先和 三軍總醫院放射診斷部 部主任

陳彥甫 國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院門診部 主任

陳相成	三軍總醫院內科部風濕免疫過敏科 主任
陳資濤	衛生福利部雙和醫院內科加護病房 主任
曾敬閔	振興醫療財團法人振興醫院胸腔內科 主治醫師
黃俊凱	國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部胸腔科 主治醫師
黃昱森	國立臺灣大學醫學院附設醫院心肺影像診斷科 主治醫師
黃韻如	長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院風濕過敏科 主治醫師
楊聰明	長庚醫療財團法人嘉義長庚紀念醫院呼吸照護中心 主任
劉志偉	新北市淡水區加惠診所 醫師
劉佳鑫	三軍總醫院胸腔內科 主治醫師
劉峰誠	三軍總醫院內科部風濕免疫科 主治醫師
蔡志文	臺中榮民總醫院放射線部 部主任
蔡英明	高雄醫學大學附設中和紀念醫院內科部胸腔內科 主治醫師
黎子豪	新光吳火獅紀念醫院過敏免疫風濕科 主治醫師
賴建志	臺北榮民總醫院過敏免疫風濕科 主治醫師
謝祖怡	臺中榮民總醫院過敏免疫風濕科 主治醫師

### 2023 年更新版審閱委員 (依姓氏筆畫排列):

方文豐	長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院胸腔內科 主治醫師
林聖皓	彰化基督教醫療財團法人彰化基督教醫院胸腔內科 主任
柯信國	臺北榮民總醫院胸腔部呼吸治療科 主任
高國晉	長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院胸腔科系呼吸道疾病科 教授級主治醫師
郭炳宏	國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部胸腔科 主治醫師
陳 煒	戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院 副院長
陳家弘	中國醫藥大學附設醫院內科部胸腔暨重症系主治醫師暨肺復原 主任
彭忠衍	三軍總醫院胸腔內科暨高壓氧治療中心 主治醫師
黃堂修	國立成功大學醫學院附設醫院胸腔內科 主治醫師
溫岳峯	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
鄭世隆	亞東紀念醫院胸腔內科 主任
藍青進	佛教慈濟醫療財團法人臺北慈濟醫院內科部副部長暨胸腔內科 主任

## 目錄

前言	05
<b>第一章 定義與流行病學</b>	<b>08</b>
第一節 本章重點	
第二節 定義	
第三節 發生率與盛行率	
第四節 臨床表現	
一. 病理生理學	
二. 肺功能與症狀	
三. 影像特徵	
四. 自體免疫性間質性肺病各論	
第五節 潛在危險因子	
一. 預測的危險因子	
二. 預後的危險因子	
三. 影像變化	
<b>第二章 鑑別與診斷流程</b>	<b>35</b>
第一節 本章重點	
第二節 臨床問題	
<b>第三章 藥物治療</b>	<b>41</b>
第一節 本章重點	
第二節 全身性硬化症相關之間質性肺病 (SSc-ILD)	
第三節 類風濕關節炎相關之間質性肺病 (RA-ILD)	
第四節 其他結締組織相關之間質性肺病 (CTD-ILD)	
第五節 過敏性肺炎 (HP)	
第六節 類肉瘤病 (Sarcoidosis)	
第七節 特發性非特異性間質性肺炎 (iNSIP)	
第八節 無法分類之間質性肺病 (uILD)	
<b>第四章 非藥物治療</b>	<b>72</b>
第一節 本章重點	
第二節 漸進性肺纖維化的氧氣治療	
第三節 漸進性肺纖維化的肺復原治療	
第四節 漸進性肺纖維化的肺移植治療	
第五節 漸進性肺纖維化末期的緩和醫療	
<b>第五章 監測疾病臨床進程</b>	<b>103</b>
第一節 本章重點	
第二節 監測疾病與評估工具	
第三節 監測治療反應	
第四節 監測共病	
第五節 急性惡化的定義與處置	
第六節 整合照護	
<b>第六章 總結</b>	<b>113</b>

## 引言

間質性肺病 (Interstitial Lung Disease,ILD)，又稱為瀰漫性肺病 Diffuse Parenchymal Lung Disease DPLD)，係指是一群主要侵犯肺泡上皮細胞、肺微血管內皮細胞、基底膜以及肺內血管及淋巴周圍組織的疾病。多數的間質肺病末期時會產生肺纖維化，而其最具代表性的疾病為特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis,IPF)。雖然特發性肺纖維化的盛行率偏低，但由於過去無有效的治療藥物，患者一旦確診，因無良好的治療對策，常常讓胸腔科醫師感到相當棘手。近年因醫藥發達，醫學界已累積了大量 IPF 臨床資料，推動 IPF 的診斷與治療，同時也改善了患者預後。

而除了 IPF 之外臨床上仍有一群雖不是 IPF，但其疾病進展與 IPF 相近，亦需臨床醫師立即介入並給予適切治療的間質性肺病，漸進性肺纖維化 (Progressive Pulmonary Fibrosis,PPF)。在臨床上 PPF 被稱為「不是癌症的癌症」，足見對病患來說此項疾病的壓力與威脅性。為了讓臨床醫師對 PPF 的診斷與治療有更多了解，2021 年學會有幸與社團法人中華民國風濕病醫學會、中華民國放射線醫學會彙整國內外相關臨床研究證據，同時考量台灣本土情形共同編輯出版「台灣 PF-ILD 診斷與治療共識手冊」，不僅是台灣呼吸道臨床醫療的一大里程碑，更是臨床醫師們努力的心血結晶。

同時，國際學者專家為了更明確界定 PF-ILD 疾病範疇，經過多次專家會議討論之後，2022 年美國胸腔醫學會 (ATS)、歐洲胸腔醫學會 (ERS)、日本胸腔醫學會 (JRS)、拉丁美洲胸腔醫學會 (ALAT) 四大學會共同賦予 PF-ILD 明確的臨床定義—Progressive Pulmonary Fibrosis (PPF)，並推出 PPF 臨床診斷與治療指引，本指引係依據此指引進行內容修訂，讓臨床醫師對於疾病診斷有更清楚明確的依循。

台灣胸腔暨重症加護醫學會間質性肺病及罕見肺疾病委員會秉持學術精進不懈，亦著手進行「台灣 PF-ILD 診斷與治療共識手冊」之內容更新，在諸多委員的協助下，「台灣 PPF 診斷與治療共識手冊—2023 更新版」於日前完成，期許本手冊對本會員醫師於 PPF 疾病診治有所助益。

台灣胸腔暨重症加護醫學會  
間質性肺病及罕見肺疾病委員會

林慶雄

台灣胸腔暨重症加護醫學會  
理事長

王鶴健

# 第一章 定義與流行病學

## 第一節 本章重點

## 第二節 定義

## 第三節 發生率與盛行率

## 第四節 臨床表現

- 一. 病理生理學
- 二. 肺功能與症狀
- 三. 影像特徵
- 四. 自體免疫性間質性肺病各論

## 第五節 潛在危險因子

- 一. 預測的危險因子
- 二. 預後的危險因子
- 三. 影像變化

## 第一節 本章重點

- 此章為一概論，旨在提供臨床醫師對於漸進性肺纖維化 (progressive pulmonary fibrosis) 相關的概念和臨床上的照護。同時，整合風濕免疫科和放射診斷科專家們的意見，以對這類疾病有更全面性的探討和處置。
- PF-ILD 的定義在過去並無一個絕對的標準，大致就是在臨床上觀察到症狀惡化、影像顯示病程進展與生理狀況顯示病程進展等，且無其他合理解釋者。直到 2022 年，ATS/ERS/JRS/ALAT 在五月的美國胸腔醫學會年會共同發表有關 PF-ILD 之成人診斷治療建議，將 PF-ILD 正名為 PPF (progressive pulmonary fibrosis)，同時給予明確定義，並根據現行臨床實證提供治療建議。
- PPF 的盛行率依照目前文獻資料推估約為每十萬人大於 8 人。

## 第二節 定義

### ◆ 本節重點說明

瀰漫性肺實質病變 (diffuse parenchymal lung diseases) 包含多種病症，其肇因、臨床表現、影像與病理特徵以及預後皆各異。儘管這類疾病具有內在的異質性，但其中大多數疾病，肺泡壁出現各種發炎細胞浸潤 (infiltration)、纖維化，及構成正常某些肺泡壁的細胞會增生。由於這些病理變化主要發生在肺間質中，因此將這類疾病稱為間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD)。

ILD 可以分為五大臨床類別 (圖一)：與各種原發性疾病 (例如類肉瘤病 (sarcoidosis)、蘭格罕組織細胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH)、嗜酸性球性肺炎 (eosinophilic pneumonia)、淋巴管平滑肌增生症 (lymphangiomyomatosis) 與肺泡蛋白質沉著症 (pulmonary alveolar proteinosis) 有關的 ILD；與環境接觸有關的 ILD，包括因吸入無機物質引起的塵肺病 (pneumoconiosis) 以及主要與吸入有機顆粒有關的過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis, HP) (例如家中或職場的黴菌、鳥類或其他接觸)；由藥物、非法藥物或放射線引起的 ILD；與結締組織疾病相關之間質性肺病 (connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD)，包括類風溼關節炎相關之間質性肺病 (rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD) 與全身性硬化症相關之間質性肺病 (systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, SSc-ILD)、特發性發炎性肌肉病變 (idiopathic inflammatory myopathies) 與原發性修格蘭氏症候群相關之間質性肺病 (Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease, SjS-ILD)；以及特發性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP)，包括特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、特發性非特異性間質性肺炎 (idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, INSIP)，及其他較罕見的疾病。

目前在纖維化間質性肺病 (fibrosing ILD) 中，特發性肺纖維化 (IPF) 為原型且最常見的 fibrosing ILD，其特徵是具有 UIP 的影像與病理學模式，肇因不明，也未伴隨已知與肺纖維化有關的疾病。IPF 為慢性且不可逆的疾病。未經治療之 IPF 的自然病程具有一個特點：幾乎每位確診病人都會惡化至呼吸衰竭 (從診斷至死亡的時間中位數為 3 年)。反之，其餘 non-IPF fibrosing ILD 的病人中，超過半數有穩定的慢性疾病或可透過免疫調節療法獲得改善。

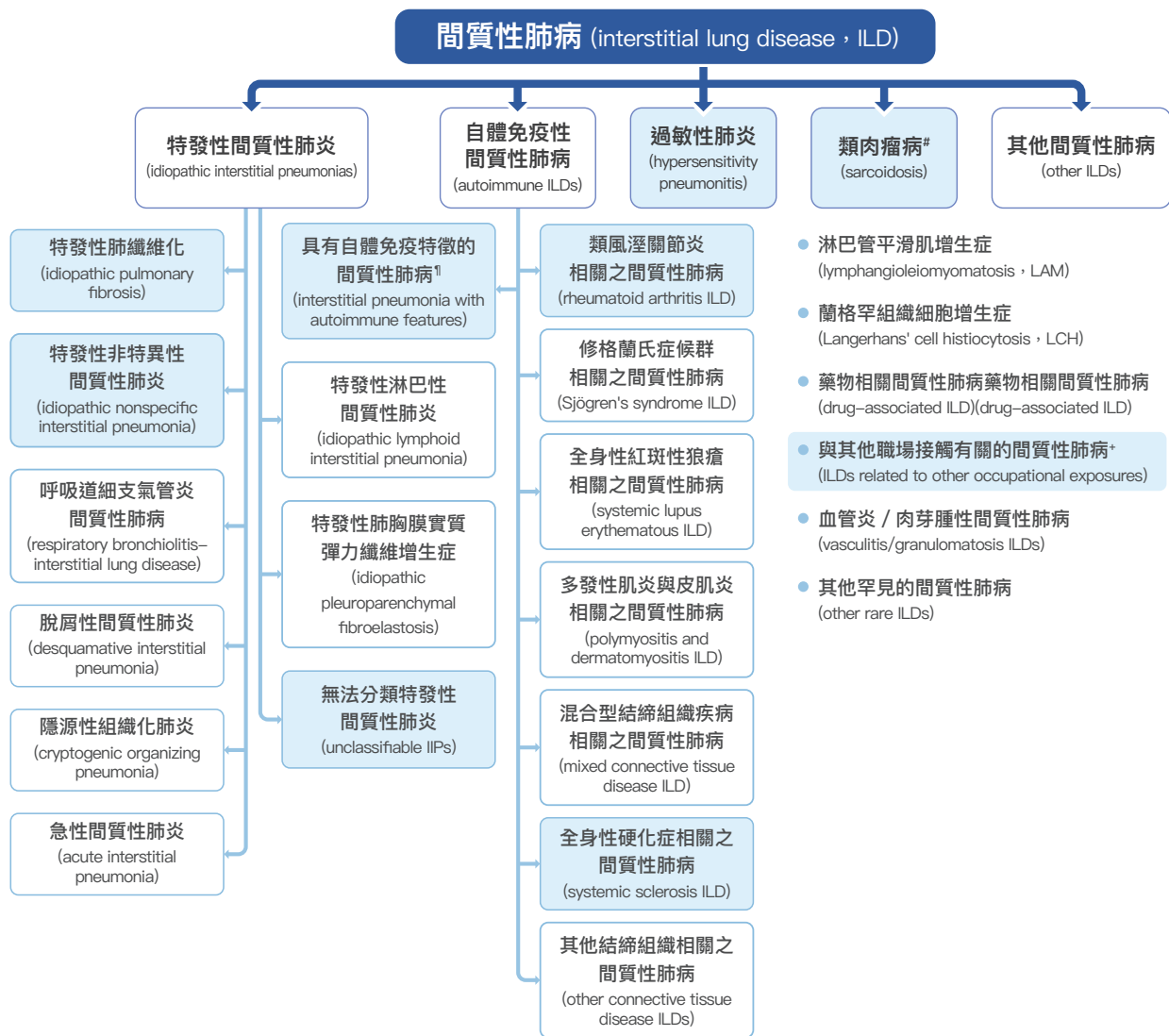
儘管已經接受適當的治療，無論是哪一類別的 ILD，仍有一部分病人會發生 progressive fibrosing (PF)，並伴隨呼吸道症狀惡化、肺功能下降、生活品質下降以及早逝的風險。其預後可能與 IPF 相似，尤其是具有 UIP 模式的病人，例如 RA-ILD 病人與某些慢性過敏性肺炎 (chronic hypersensitivity pneumonitis, CHP) 病人<sup>2</sup>。

對於 PPF 之疾病型態敘述，主要包含一群具有共同臨床表現型態的病人。這裡必須強調的是，「漸進性表現型」一詞表示，儘管已接受最先進的治療（包括在許多情況下使用皮質類固醇與 / 或免疫抑制療法），疾病仍持續惡化。因此對於 PPF 之疾病診斷，應著重在病人的臨床病程監測或罹病風險之評估，不應拘泥於文字定義。由於 FVC 下降是 IPF 病人死亡的預測因子，因此在抗纖維化藥物的樞紐試驗 (pivotal study) 中被用作評估治療 PPF 之指標。在一項評估抗纖維化療法對 PPF 病人之療效的臨床試驗中<sup>7</sup>，病人在篩選前 24 個月內必須符合至少一項以下疾病惡化標準：1. FVC 較預測值相對下降至少 10%、2. FVC 較預測值相對下降 5–10% 且症狀惡化或胸部 CT 顯示疾病加重，或 3. 症狀惡化且胸部 CT 顯示疾病加重。亦有其他標準曾被使用，例如病人自我報告的結果、影像特徵、急性惡化事件、死亡、運動能力，以及健康相關生活品質等評量指標，常被當作次要評估指標<sup>1,2</sup>。

為讓臨床醫師對 PF-ILD 之疾病定義認定更加清楚，2022 年 ATS/ERS/JAS/ALAT 提出一版較為明確的治療診斷建議，除了將 PF-ILD 改以 PPF (progressive pulmonary fibrosis) 來更具體的表達疾病型態，並將疾病定義設定為前一年期間出現下列三項條件中至少兩項且無其他解釋者\*：

1. 呼吸症狀惡化
2. 病程進展之生理學證據 ( 下列任一項 ) :
  - a. 在一年的追蹤期間內，用力肺活量 (FVC) 的絕對數值降低  $\geq$  5% 預測值。
  - b. 在一年的追蹤期間內，DLco( 經血紅素修正 ) 的絕對數值降低  $\geq$  10% 預測值。
3. 病程進展之影像學證據 ( 下列一項以上 ) :
  - a. 牽拉性支氣管擴張和細支氣管擴張的程度或嚴重程度增加。
  - b. 新出現的毛玻璃樣斑伴隨牽拉性支氣管擴張。
  - c. 新出現的細網狀變化。
  - d. 網狀異常的範圍增加或變粗。
  - e. 新出現或增多的蜂窩狀變化。
  - f. 肺葉容積損失增多。



【圖一】<sup>2</sup>

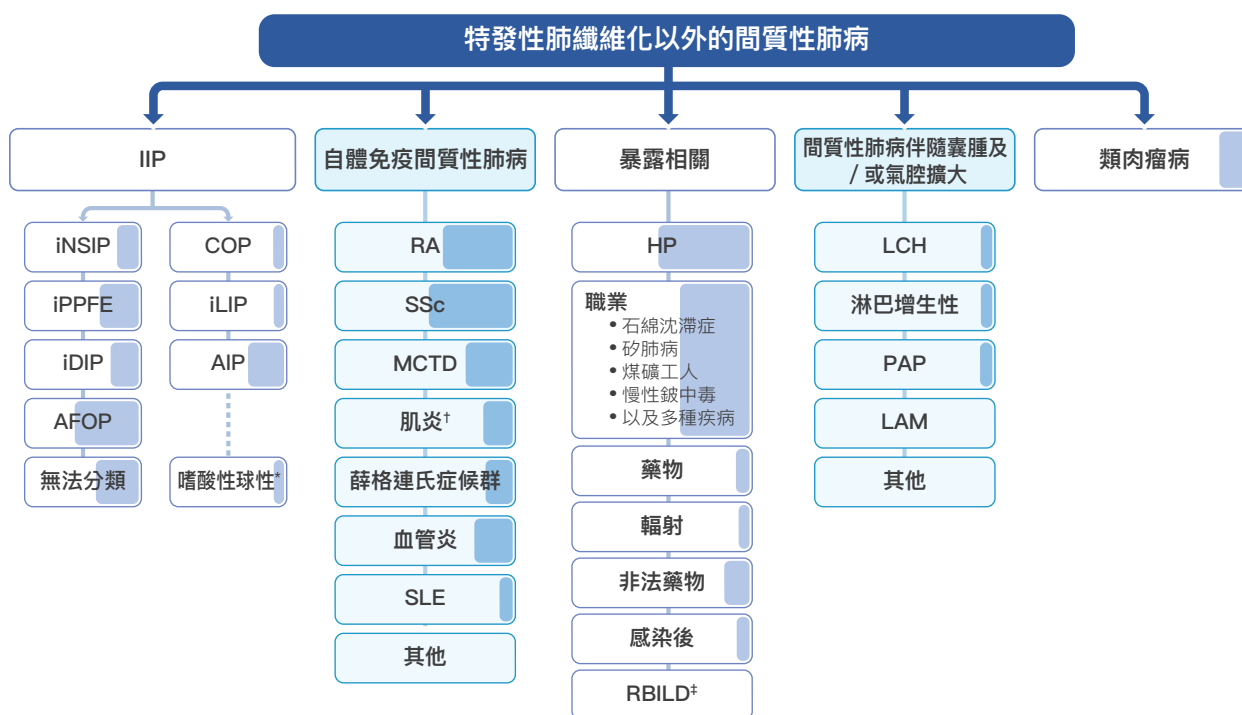
藍色區塊 ( ) 為最可能具有漸進性纖維化表現型的間質性肺病 (ILD) 類型。#：僅第四期類肉瘤病；：非確立的臨床診斷；+：例如石棉沉着症、矽肺。

另外，治療診斷建議中，指引委員會特別強調四件事情：第一點，漸進性肺纖維化的定義與特發性肺纖維化不同 (圖二)。第二點，漸進性肺纖維化並非一種診斷，其定義隨潛在病症而異。可能表現出漸進性肺纖維化的代表性纖維化肺病列於表一。第三點，漸進性肺纖維化的標準參考自多項臨床試驗，原因在於專家認為不應以單一試驗引導抗纖維化藥物治療。雖然這些試驗採用不同的標準，找出的病程進展族群大致相似。最後，漸進性肺纖維化的標準僅與預後有關，目前仍未得知是否可找出最適合接受抗纖維化藥物治療的病人。

特發性肺纖維化的病程進展往往會以橫切面和冠狀面的 UIP 形態幅度增加為表現。隨著病程進展，蜂窩狀變化囊腫的大小和數量通常會增加。牽拉性支氣管和細支氣管擴張為特發性肺纖維化死亡率的獨立且高度預測因子。對於特發性肺纖維化以外的間質性肺病，病程進展並無固定形態，可能包括形成毛玻璃狀斑異常乃至細密網狀型態異常、細密網狀型態異常發展為蜂窩狀變化，及 / 或牽拉性支氣管 / 細支氣管擴張增加。

臨床上懷疑纖維化惡化時，應執行追蹤用高解析度電腦斷層掃描。目前仍未知追蹤用高解析度電腦斷層掃描的最佳間隔。有限數據指出對於全身性硬化症病人，自基期起每 12–24 個月重複執行一次胸腔高解析度電腦斷層掃描有助於即時偵測病程進展，並可能影響預後。此外，可考慮每年執行一次高解析度電腦斷層掃描作為併發症篩檢，特別是肺癌。<sup>457</sup>

\* 為疑似出現病程進展、疾病特徵惡化的病人排除其他解釋相當重要，對於出現呼吸症狀惡化及 / 或一氧化碳肺瀰散量降低的病人更是關鍵，其原因在於漸進性肺纖維化的特徵在特异性上不如用力肺活量和胸腔電腦斷層掃描。



【圖二】

間質性肺病以漸進性肺纖維化為表現，經討論共識而得。陰影部分為據估計表現漸進性肺纖維化的各種間質性肺病類型病人所佔比例。由於漸進性肺纖維化的定義中排除特發性肺纖維化，圖中未予列出。雖然幾乎所有特發性肺纖維化的病人都會出現與漸進性肺纖維化類似的病程進展，非特發性肺纖維化間質性肺病的病人中，表現漸進性肺纖維化的比例均以共識意見和國際委員會觀點為依據。目前並無數據可提供非特發性肺纖維化間質性肺病的病人中，表現漸進性肺纖維化者的精確或估算比例。\* 委員會確認未知原因嗜酸性球形肺炎並未導入至特發性間質性肺炎分類中。† 肌炎包括多發性肌炎 / 皮肌炎 / 抗合成酶症候群，其可能表現為無肌變。‡ 雖然呼吸支氣管炎型間質性肺病 (RBILD) 已確認幾乎都是由香菸暴露引起，該肺病常與脫屑性間質性肺炎一併出現。對於大多數病人，脫屑性間質性肺炎與香菸暴露有關，該疾病也曾見於無香菸暴露的結締組織疾病患者且無已知原因。抗纖維化治療可用於經診斷患有特發性肺纖維化的病人 (3)。本指引針對患有其他類型間質性肺病、表現漸進性肺纖維化的病人，給予使用抗纖維化治療的提議 / 建議。AFOP：急性纖維化器質性肺炎；AIP：急性間質性肺炎；COP：隱源性器質性肺炎；DM：皮肌炎；HP：過敏性肺炎；iDIP：特發性脫屑性間質性肺炎；IIP：特發性間質性肺炎；iLIP：特發性淋巴樣間質性肺炎；iNSIP：特發性非特異性間質性肺炎；iPPFE：特發性肋膜肺實質彈性纖維增生；LAM：淋巴管平滑肌增生症；LCH：蘭格罕細胞肉芽腫病；MCTD：混合型結締組織疾病；PAP：肺蛋白沉著症；PM：多發性肌炎；RA：類風濕性關節炎；SLE：全身性紅斑性狼瘡；SSc：全身性硬化症。

【表一】可能表現漸進性肺纖維化的纖維化肺病

可能為纖維化間質性肺病	組織學形態
纖維化非特異性間質性肺炎 (F-NSIP)	纖維化特發性非特異性間質性肺炎 (F-iNSIP)
肋膜肺實質彈性纖維增生 (PPFE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肺泡內纖維化和肺泡中隔彈力纖維增生症 (IAFE)</li> <li>• 可能與其他形態同時存在，如 UIP 見於具其他共存間質性肺病（如特發性肺纖維化）的病人。</li> </ul>
纖維化器質性肺炎 (FOP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 癥痕性器質性肺炎</li> <li>• 器質性肺炎同時伴隨間質性纖維化（有時為次發性，由瀰漫性肺泡損傷 / 急性間質性肺炎引起）。</li> </ul>
脫屑性間質性肺炎 (DIP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 脫屑性間質性肺炎</li> </ul>
纖維化結締組織疾病相關間質性肺病	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 纖維非特異性間質性肺炎 (F-NSIP)、纖維化器質性肺炎 (FOP)、尋常性間質性肺炎（採特發性疾病之組織病理學標準）。</li> </ul>
纖維化過敏性肺炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 過敏性肺炎與可能是過敏性肺炎</li> <li>• 纖維化得由 UIP、F-NSIP 或細支氣管中心纖維化。</li> </ul>
纖維化職業性間質性肺病	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 取決於職業性肺病（石棉沉滯症、纖維化過敏性肺炎、矽肺病、肺塵病或其他）</li> </ul>
纖維化蘭格罕細胞肉芽腫病	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 纖維化蘭格罕細胞肉芽腫病 (F-LCH)</li> </ul>
纖維化類肉瘤病	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 獨立存在的非壞死性肉芽腫，其呈淋巴分佈且與纖維化同時存在</li> </ul>
無法分類的纖維化間質性肺病	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 案例應先經跨專業討論後，再認定為「無法分類」。大多數案例為多種可分類間質性肺炎的形態融合或重疊，且應如實報告。</li> </ul>
其他	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 纖維化與遺傳性代謝缺陷、表面活性蛋白異常、全身性病變肺侵犯或其他因素有關</li> </ul>

縮寫的定義：CTD：結締組織疾病；DIP：脫屑性間質性肺炎；F-LCH：纖維化蘭格罕細胞肉芽腫病；F-iNSIP：纖維化特發性非特異性間質性肺炎；F-NSIP：纖維化非特異性間質性肺炎；FOP：纖維化器質性肺炎；HP：過敏性肺炎；IAFE：肺泡內纖維化和肺泡中隔彈力纖維增生症；ILD：間質性肺病；IPF：特發性肺纖維化；LCH：蘭格罕細胞肉芽腫病；PPFE：肋膜肺實質彈性纖維增生；UIP：尋常性間質性肺炎。

\* 纖維化間質性肺炎伴隨類脫屑性間質性肺炎特徵仍具爭議，原因在於其與纖維化非特異性間質性肺炎相重疊。

## 第三節 發生率與盛行率

### ◆ 本節重點說明

雖然每一種 fibrosing ILD 都不常見，但加起來的病人總數卻不少，造成極大的疾病負擔。歐洲的 ILD 整體盛行率估計為每 10 萬人有 76.0 例，在美國則為每 10 萬人有 74.3 例。與類肉瘤病、CTD-ILD 以及 IPF 是最常見的纖維化 ILD，盛行率估計分別為每 10 萬人 30.2、12.1 與 8.2 例<sup>1</sup>。

過去文獻統計，在 IPF 以外的所有 fibrosing ILD 病人中，有 13–40% 具有 PF 表現型。如 SSc-ILD 大約 40% 病人產生漸進性纖維化；RA-ILD 約為 32%；而類肉瘤病則為 13% 左右<sup>1</sup>。

此外，肺纖維化 (pulmonary fibrosis) 的盛行率在世界各地，因人種、地理環境等因素不同，而也有所差異。IPF 的盛行率估計為每 10 萬人 8 至 60 例，在北美與歐洲的盛行率高於世界其他地區，而類肉瘤病在北歐與黑人的盛行率較高，在日本較低<sup>1</sup>。台灣除了一篇 IPF 1997 年至 2007 年間的本土流病分析之外，目前尚未有 PPF 相關本土資料，但若從較容易發展出漸進性肺纖維化之疾病來估算台灣 PPF 之罹病人數 (如類風濕關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)、全身性硬化症 (systemic sclerosis, SSc)、修格蘭氏症候群 (Sjögren's syndrome)、皮肌炎 (dermatomyositis) 等)，其 PPF 之罹病人數可能會超過 IPF 之盛行率。

## 第四節 臨床表現

### ◆ 本節重點說明

#### (一) 病理生理學

纖維化 (fibrosing) 是正常器官或組織因受到嚴重損傷後，受損處轉化為由纖維母細胞 (fibroblast) 與含有膠原蛋白 (collagen)、細胞外基質 (extracellular matrix) 構成的纖維化組織的過程。在肺纖維化的病人，具疾病特異性的各種觸發因子通常會引起擴大的系列發炎性與纖維化反應，導致下游纖維化組織重塑及細胞外基質堆積，進而形成永久性的纖維化。關於特定疾病類型的病理生理學性質，以及區別是否為正常傷口修復或會惡化為纖維化的因子，目前所知有限。雖然不同疾病的觸發因子、易感性與起始的發炎反應各異，但目前認為，在後期階段，有一些共同機制扮演一定角色。

各種遺傳學研究已確認與肺纖維化易感性升高有關的一些常見與罕見變異體，家族性 IPF 與其他 fibrosing ILD 之間具有顯著相似性。例如，參與呼吸道清潔與宿主對細菌之防禦作用的 MUC5B 基因啟動子上常見的多型性，皆與 IPF、RA-ILD 及 CHP 的風險增加有關，與 SSc-ILD、類肉瘤

病或抗合成酶症候群 (anti-synthetase syndrome, ASS) 則無關。已在 IPF、RA-ILD 與 CHP 病人觀察到染色體端粒縮短與端粒相關基因突變 (TERT、TERC、RTEL1 與 PARN)。一些罕見的遺傳變異 (例如端粒 telomere 相關基因突變) 顯然與漸進性疾病有關<sup>1</sup>。

除了共有的遺傳風險因子外，不同的 ILD 也具有異質性且重疊的起始途徑。在 IPF 病人，肺泡上皮細胞完整性受到某種尚待確認的損害，可能是透過上皮細胞與肌纖維母細胞之間的交互作用引發疾病。在少部分類肉瘤病人，由推定、持續性、目前未知的觸發因子所引發的肉芽腫性發炎 (granulomatous inflammation) 會發展為纖維化。於 SSc-ILD 的情況下，發炎、內皮功能異常與血管病變加總起來會在大多數病人導致肺纖維化，因而影響預後。探討特定病症的研究顯示，各種發炎反應可能導致促纖維化環境與細胞激素環境的形成 (尤其包括轉化生長因子  $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )、結締組織生長因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、血小板衍生性生長因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)，以及 Wnt 與 Hedgehog 訊號傳遞)。共有的下游途徑可能活化並維持一種複雜的交互作用，導致纖維母細胞活化且分化為肌纖維母細胞，並進一步造成纖維化的生成。一旦發生，結構組織將變化成促纖維化環境，並形成正回饋迴路，持續造成纖維化。

## (二) 肺功能與相關症狀

PPF 診斷，應著重在病人的臨床病程監測或罹病風險之評估，同時，對於「漸進性」的判斷也是重要的。在實際臨床中，對於 fibrosing ILD 病程的監測通常涵蓋多個部分，包括症狀與運動能力、FVC 下降與肺臟對於一氧化碳肺瀰散量 (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO)，以及較不常進行之 HRCT 掃描的纖維化特徵惡化評量 (表二)。健康品質的惡化對病人而言意義重大，但實際評估時缺乏客觀性。緊急住院、呼吸急促的急性惡化以及開始機動性或長期性的氧氣補充皆與病人直接相關，可用以預測 IPF 病人的長期死亡率，並可用以評估疾病惡化狀況與治療效果。

整體而言，FVC 的變化是評估疾病惡化狀況、察覺病人是否發展成 PPF 的主要工具。臨床上除了 FVC 檢測值之外，也可輔以 HRCT 影像或症狀上的變化，尤其是當肺功能變化不大且可能因測量誤差而受到混淆時。FVC 的監測也可能受同時罹患的肺氣腫 (emphysema, EMP) 混淆。過去在缺乏共同接受之定義的情況下，各臨床試驗中有不同的病人收案標準 (表三)。在 INBUILD 試驗中，在 24 個月內，FVC 相對降幅  $\geq 10\%$  的預測值、或 FVC 相對下降  $\geq 5\%$ – $<10\%$  預測值加上 HRCT 上的纖維化程度增加、或 FVC 相對降幅  $\geq 5\%$ – $<10\%$  的預測值加上呼吸症狀惡化、或僅呼吸道症狀惡化與在 HRCT 上的纖維化程度增加等標準，根據病程評估和疾病惡化狀況，篩選出參與試驗的資格；在 RELIEF 試驗，則是在 6 個月內，採用 FVC 預測值 % 的年下降仍至少 5% (絕對值)<sup>1,3</sup>。

上述這些臨床試驗收案標準，雖未盡相同，但其意義是相同的，均著重在病人不論在肺功能或影像上皆具有漸進性、持續性的疾病惡化進展，雖然 FVC、DLOC 或影像方面 等收案數值或條件沒有完全相同，但這樣的肺功能變化，早已被證實與疾病預後不佳或死亡有關，因此被當作 PPF 臨床試驗的受試者納入條件。2022 年 ATS/ERS/JRS/LALT 所發表的 PPF 定義，也是參考諸多 PPF 相關臨床試驗的收案條件與疾病進展預後相關文獻，來彙整歸納出一套讓臨床醫師更容易辨識與診斷的疾病定義。

FVC 降低、DLCO 降低、FVC 觀察值下降、HRCT 顯示的蜂窩狀變化 (honeycombing) 以及 IPF 病人使用的評分系統皆可預測 PPF 的疾病惡化，但仍需進一步研究。未來，生物標記的使用 (在 fibrosing ILD 病人皆尚未獲得驗證) 或可促使精準醫療的概念在 PPF 病人實現<sup>4</sup>。

【表二】在實際臨床中可能用於評估肺纖維化之疾病惡化的標準

可能為纖維化間質性肺病	組織學形態
肺功能	FVC 下降率 (mL / 年) FVC 的絕對或相對變化 (mL 或 % 預測值) 預測的 DLCO% 的絕對或相對變化
運動能力	六分鐘步行測試距離的絕對變化 六分鐘步行測試時血氧飽和度最低點的變化最大運動能力的變化
症狀與病人自我報告的結果	六分鐘步行測試距離的絕對變化 六分鐘步行測試時血氧飽和度最低點的變化最大運動能力的變化
急性惡化	纖維化之急性加重 (特發性或觸發性) 因呼吸原因而緊急住院
HRCT	HRCT 上之纖維化特徵的程度或結構上的變化 HRCT 上之定量纖維化分數的變化 #
支持性照護之需求	取決於職業性肺病 (石棉沉滯症、纖維化過敏性肺炎、矽肺病、肺塵病或其他)
血清生物標記	尚無經過驗證者 尚未適用於實際臨床上

由於這些標準旨在指引實際臨床中的個案決策，因此可能不同於臨床試驗中使用的評估指標。大多數臨床醫師會同時根據各種變數作出治療決策。HRCT：高解析電腦斷層；FVC：用力肺活量；DLCO：肺臟對於一氧化碳的擴散能力。#：尚未常規使用。

【表三】在針對 PPF 病人進行中的一些主要試驗對於疾病惡化的定義

試驗名稱 與登記編號	考慮進行 惡化評估的期間	
INBUILD, NCT02999178	篩選前 24 個月 (符合其中一項)	1. 肺功能 FVC 預測值相對下降至少 10% 2. 肺功能 FVC 預測值相對下降 5–10%，伴有呼吸道症狀惡化或 HRCT 掃描肺纖維化區域增加 3. 呼吸道症狀惡化合併有 HRCT 掃描肺纖維化區域增加
uILD, NCT03099187	篩選前 6 個月	1. FVC 相較於預測值的絕對降幅 >5% 2. 非由心臟、肺臟(既有的 uILD 惡化除外)、血管或其他原因(由試驗主持人判定)引起的症狀嚴重惡化
RELIEF, DRKS00009822	納入試驗前 6 個月	從至少有三個數值計算的斜率證明，儘管已進行正統治療，FVC 預測值 % 的年下降仍至少 5%(絕對值)

### (三) 影像特徵

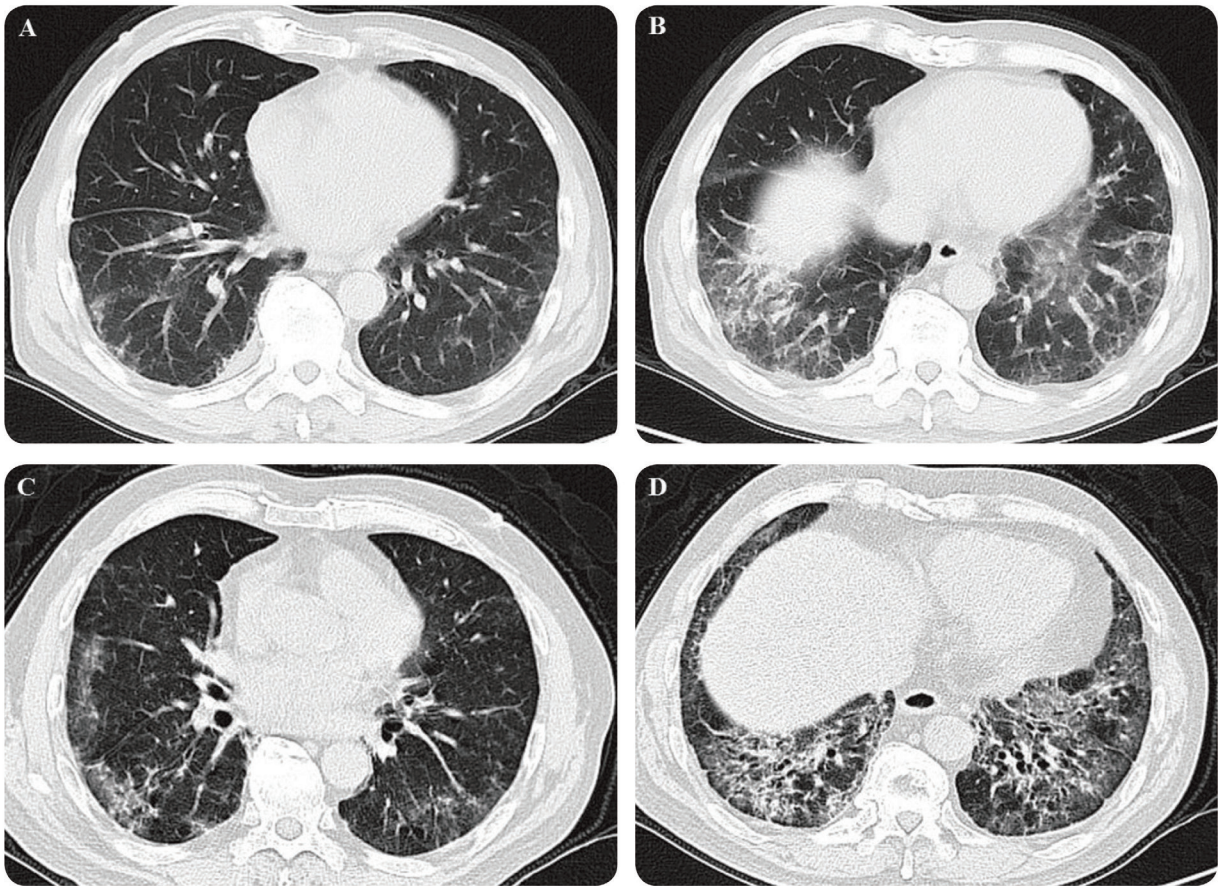
HRCT 可以用來評估肺部病變的型態與嚴重程度，是常見檢測肺部細微變化的影像學檢查，HRCT 在評估 ILD 的病人，甚至是近年提到以一定速度或更快進展的 PPF，都扮演核心角色，並且在許多情況下都可以進行診斷。當在鑑別診斷中考慮到 IPF 時，放射科醫師必須指出是否存在 UIP 型態，如果存在，則其可信度是多少。由於 CT 對於評估 IPF 的重要性，對於疑似 UIP 的病人進行胸腔 CT 的系統性評估是必要的步驟，這些評估方法包括看是否有好的影像品質、是否使用標準術語對於特定疾病特徵進行精確評估、以及是否確定疾病的分佈和範圍程度。放射科醫師可依據 2018 年 IPF 國際診斷治療指引之 HRCT 型態定義將病人的影像分為四類(表四)，對照 2011 年舊版僅有的三類，2018 年版本多了「尚無法確認為 UIP (indeterminate for UIP)」這一項分類，「可能為 UIP (probable UIP)」定義接近舊稱的 possible UIP，兩版的 UIP 影像定義大致相同，2022 年修訂版本亦延續 2018 版本之影像型態定義<sup>5,6,456</sup>。UIP 中常見的 HRCT 特徵包括蜂窩狀變化、牽拉性支氣管擴張(traction bronchiectasis) 和牽拉性細支氣管擴張(traction bronchiolectasis)，這些特徵可能與毛玻璃狀斑影(ground-glass opacification/opacity, GGO) 和細密網狀型態(reticulation) 同時存在。根據指引的內容，UIP 的病灶主要分布於肺底部(basal) 與肋膜下(subpleural)，會有蜂窩狀變化出現，可能合併牽拉性支氣管擴張或牽拉性細支氣管擴張和網狀表現，可允許出現少許毛玻璃狀斑影<sup>6</sup>。若影像出現上述所有特徵但只缺少蜂窩狀變化時，就歸類為 probable UIP，以下圖三為例，D 圖乍看似有肋膜下蜂窩狀變化出現，但放大看只是牽拉性支氣管擴張，此時就符合 probable UIP 的條件。新增的 indeterminate for UIP 病灶主要還是分布於肺底部和肋膜下，但網狀表現程度輕微，整體看來肺部纖維化不明顯，可能還會合併些許 GGO (圖三)。最後一項另類的診斷(alternative diagnosis) 則包括多種可能性，例如病灶類型或出現位置與 UIP 差異極大、影像表現符合其他疾病診斷等<sup>6</sup>。

【表四】 2018 年新版國際 IPF 指引將病人的 HRCT 影像分為四類型態

典型 UIP (UIP)	可能為 UIP (probable UIP)	尚無法確認為 UIP (indeterminate for UIP)	另類的診斷 (alternative diagnosis)
肋膜下和肺底部為主；分佈通常是異質的 #	肋膜下和肺底部為主；分佈通常是異質的	肋膜下和肺底部為主	<p>提示另一種診斷的發現，包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● CT 影像特徵：                             <ul style="list-style-type: none"> <li>★ 肺部囊泡</li> <li>★ 顯著的馬賽克狀明暗變化型態</li> <li>★ 主要呈現毛玻璃狀斑影</li> <li>★ 廣泛分佈之眾多微小結節</li> <li>★ 肺小葉中心結節 (centrilobular nodules)</li> <li>★ 肺結節</li> <li>★ 肺實變</li> </ul> </li> <li>● 主要分佈：                             <ul style="list-style-type: none"> <li>★ 支氣管血管周圍</li> <li>★ 淋巴管周圍</li> <li>★ 中上肺部</li> </ul> </li> <li>● 其它：                             <ul style="list-style-type: none"> <li>★ 胸膜斑 (pleural plaques)( 考慮石綿沈著病 )</li> <li>★ 食道擴張 ( 考慮 CTD)</li> <li>★ 鎖骨遠端侵蝕 ( 考慮 RA)</li> <li>★ 廣泛的淋巴結腫大 ( 考慮其它病因 )</li> <li>★ 肋膜積水，肋膜增厚 ( 考慮 CTD/ 藥物引起 )</li> </ul> </li> </ul>
蜂窩狀變化且有合併或沒有合併周邊的牽拉性支氣管擴張或牽拉性細支氣管擴張 †	細密網狀型態合併有牽拉性支氣管擴張或牽拉性細支氣管擴張	輕微的網狀型態；可能有輕度的毛玻璃狀斑影或結構扭曲 (“早期的 UIP 型態”)	
	可能有輕度的毛玻璃狀斑影	肺纖維化的 CT 影像特徵和 / 或分佈不建議任何特定病因 (“確實不確定是 UIP”)	

縮寫的定義 :CT= computed tomography 電腦斷層 ;CTD= connective tissue disease 結締組織疾病 ;RA= rheumatoid arthritis 類風濕關節炎 ;UIP= usual interstitial pneumonia 尋常性間質性肺炎 .# 變異的分佈：有時候呈瀰漫性，可能不對稱。† 可能重疊的 CT 特徵：輕度的毛玻璃狀斑影、網狀型態、肺骨化 (pulmonary ossification).





【圖三】

一名 62 歲男性具有自體免疫特徵的 PPF。(A、B) 分別在右下肺靜脈 (A) 和肝圓頂 (B) 水平獲得的 CT 掃描肺窗圖像顯示雙側下肺部肋膜下及周邊出現網狀結構和 GGO 合併輕度的牽拉性支氣管擴張。病人血清學檢測呈陽性；螢光抗核抗體 (fluorescent antinuclear antibodies, FANA, 1:320) 和核周抗嗜中性白血球細胞質抗體 (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody, pANCA, 1:320) 升高，病理組織學型態與 UIP 一致。(C、D) 於 14 個月後追蹤 CT，在與之前 A 和 B 相似水平的 CT 影像顯示明顯的肺纖維化進展。

在 INBUILD 試驗中<sup>7</sup>，PPF 其 HRCT 上纖維化肺病的影像學特徵 (表五) 為網狀異常並有牽拉性支氣管擴張、伴有或不伴有蜂窩狀變化、和纖維化範圍程度影響 >10% 肺野，並且可以接受以下共存的影像學發現：GGO、上肺部或在支氣管血管周圍分佈為主 (upper lung or peribronchovascular predominance)、馬賽克狀放射衰減 (mosaic attenuation)、氣體滯留 (air trapping)、小葉中心結節 (centrilobular nodules)，但不允許出現廣泛肺實變 (consolidation of lung) 或漸進性大塊纖維化 (progressive massive fibrosis)。而從 PPF 的定義可知，根據 CT 影像觀察到有臨床意義的肺纖維化並其程度會在過去 24 個月內增加是重要的影像學標準 (圖三)，PPF 的影像特徵為具有一定程度的纖維化肺病變 (多數試驗以 >10% 作為標準)，CT 纖維化的影像學發現包括出現 UIP-like 或其他纖維化型態 (a pattern of UIP or other fibrotic patterns；也有人提到 IPF、PPF 或 non-IPF PPF)，即前述的纖維化 CT 影像特徵，簡單來講就是出現蜂窩狀變化、網狀表現、牽拉性支氣管擴張和牽拉性細支氣管擴張、和 / 或合併牽拉性支氣管擴張的毛玻璃狀斑影等變化，以肺基底部和周邊為主，並且不存在非典型特徵，特別是結節 (nodules) 和肺實變<sup>7-9</sup>。

【表五】在 INBUILD 試驗中，依照 HRCT 結果將病人分類為類似 UIP 纖維化型態或其他纖維化型態

A	Definite honeycomb lung destruction with basal and peripheral predominance. 明確的蜂窩狀變化之肺破壞，以肺基底部和周邊為主。
B	Presence of reticular abnormality and traction bronchiectasis consistent with fibrosis with basal and peripheral predominance. 存在網狀異常和牽拉性支氣管擴張，與以肺基底和周邊為主的纖維化一致。
C	Atypical features are absent, specifically nodules and consolidation. Ground glass opacity, if present, is less extensive than reticular opacity pattern. 不存在非典型特徵，特別是肺結節和肺實變。GGO( 如果存在 ) 不如網狀變化廣泛。

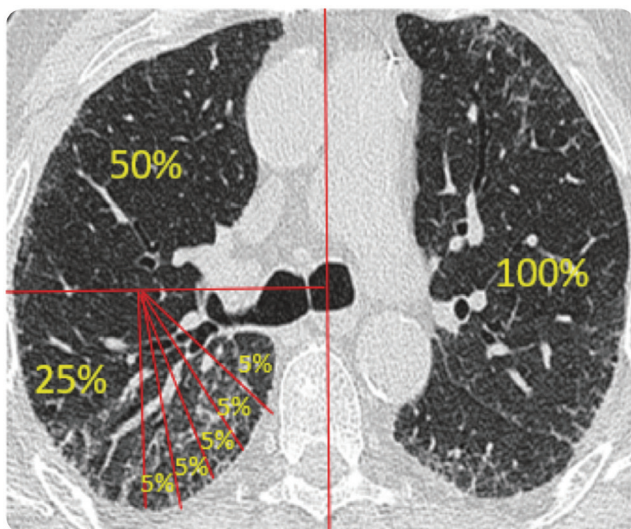
HRCT 型態可將病人分類為類似 UIP 纖維化型態或其他纖維化型態：若病人符合 A、B、和 C 的標準；符合 A 和 C 的標準；或符合 B 和 C 的標準，會被歸類在 HRCT 上具有類似 UIP 纖維化型態。若不符合這些標準的病人在 HRCT 上會被歸類為具有其他纖維化型態。

CT 可用於證明纖維化的存在和程度，還能夠用於識別疾病的進展 ( 圖三 )<sup>7,10</sup>，很多臨床試驗都將 CT 影像列為納入條件或治療指標，其重要性不言而喻。最新 2022 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 之 PPF 指引亦載明，如有觀察到下列任一情況，即可當作 PPF 疾病進展之證據：牽拉性支氣管 / 細支氣管擴張增加、新發毛玻璃狀斑伴隨牽拉性支氣管擴張、新發細密網狀型態、細密網狀異常變粗、新發蜂窩狀變化或增多，以及肺葉容積損失增多等<sup>456</sup>。然而影像上的複雜型態會隨著時間而改變，病變的範圍程度或外觀可能會有變化而難以評估；手動分類和用肉眼來評估範圍程度不僅乏味且結果再現性低，況且在 ILD 的診斷中觀察者間差異和觀察者本身導致的差異性，與判讀者之間的看法都會造成判讀結果的差距，使評估變得更複雜。即使透過多位專家的共識進行診斷，並利用持續性學習技術，能在一定程度上提高一致性，但仍不能保證得到可靠的結果。有文獻報導對於 2011 年與 2018 年 ATS/ERS/ JRS/ALAT 等學會共同國際 IPF 指引的兩個分類系統，放射科醫師評分者之間的共識度只是中等，而應用新修訂的 2018 年國際 IPF 指引標準時，共識度也沒有明顯更高。

用於確認 IPF 或者的下降，特別是 FVC 病人臨床惡化的公認黃金標準是肺功能 (pulmonary function test, PFT) 下降的測量，PFT 標準可明確地評估疾病的進展、穩定度或者改善狀況。

HRCT 也扮演重要的角色，HRCT 和 PFT 兩者是診斷、監測和評估預後的重要工具。但是，HRCT 報告通常僅限於病變位置和放射學型態的描述，並沒有提供有關影像學發現受影響的程度及量化的訊息。目前放射學上對於哪一些 non-IPFILD 容易惡化或者前瞻性識別未來纖維化疾病進展風險高的病人，尚無明確客觀的認定，在考量目前各試驗皆以 10% 作為納入條件且過去研究顯示 10% 與疾病預後有高度相關性<sup>7,11,15</sup>，因此可以 10%(CT 上纖維化範圍影響肺容積 >10%) 作為 PPF 疾病界定的標準，而如何準確地界定出達 10% 與否，為影像上尚待解決的問題。許多臨床研究運用不同的評估與定量方法，如使用肺部影像的半定量評估方法，選擇數個截面位置，分別計算各個截面位置異常纖維化的覆蓋率後取其平均值。而截面位置的選擇會影響到最終覆蓋率的計算，例如

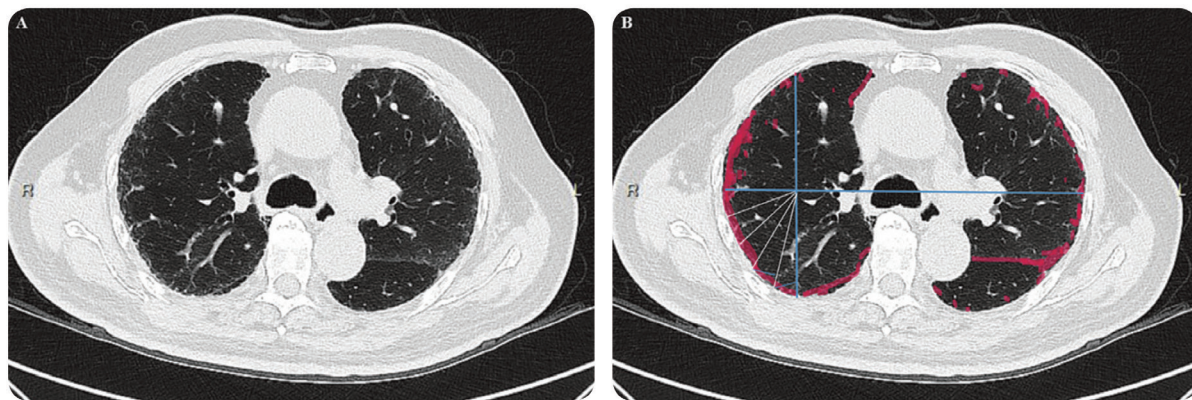
心臟附近的截面會有大面積的心臟佔據，肺部面積相對較小，異常覆蓋率的計算往往容易高估；此外，ILD 的病變位置大多位於下肺部區域，不同截面位置與數量的選擇也會直接影響視覺評估數值的大小。因此 2020 年牛津大學醫院建議取六個特定水平截面做檢測<sup>12</sup>，當中有較多截面位於下肺部，以增加對於下肺部整體評估的權重，所取六個水平位置分別為：(1) 主動脈弓 (aortic arch)、(2) 氣管分叉處 (氣管隆凸 carina) 以下 1 cm、(3) 右肺靜脈匯合處、(4) 在水平 3 和水平 5 的中點、(5) 右橫膈圓頂上方 1 cm、(6) 右橫膈圓頂下方 2 cm。異常涵蓋率的計算一般是以 5% 作為級距，進行視覺評估時，可以先將肺部分成數個區塊，以便估計各區塊的覆蓋分數。方法如圖四，首先畫一條橫線將每個水平切面劃分成各一半，每一半各佔 50% 的面積；然後畫第二條垂直線垂直於水平線將其再等分；然後把每個 25% 的區域以放射延伸的分隔線把它均分為五份，則每個部分對應的面積為 5%。以此分區推估肺部的總體纖維化分數 (total fibrotic score, TFS)，再將各截面的覆蓋率平均計算，推估出病人的 ILD 嚴重程度。影像分數的計算，是在每張 CT 切片中 ILD 的程度 (所有的 CT 纖維化型態) 估算至最接近的 5%，然後將六個不同切片部位的分數取其平均值，則產生每位病人的總計疾病分數。



【圖四】

先假設左右肺滿分各為 100% (為了小扇形面積 5% 運算方便)，最後才左右肺算出來的 % 相加除以二，為此橫截面的 %。1

每個截面位置（右邊和左邊）中的蜂窩狀變化（honeycombing，“H”）、網狀表現（reticulation，“R”）、牽拉性支氣管擴張（traction bronchiectasis，“TB”）和合併牽拉性支氣管擴張的毛玻璃狀斑影（ground-glass opacity with TB，“GGO with TB”）的比例，即表示纖維化的比例。值得注意的是若 GGO 沒有合併牽拉性支氣管擴張就不包括在纖維化異常評分的分數計算中，而計算牽拉性支氣管擴張所佔的比例是估算每張代表性 CT 切片上包含支氣管擴張的肺部百分比，把每張 CT 切片中纖維化的比例估算至最接近的 5%。總計纖維化分數（total fibrotic score，TFS）是把每種纖維化成分（H，R，TB 和 GGO with TB）的評分總和而得的分數，如圖五所示。肺實質型態的描述定義是根據 Fleischner Society 規範的胸腔影像術語進行評估：(1) 毛玻璃狀斑影：意指肺部實質輕微的增加陰影，並保留肺部血管及支氣管的紋路結構（保留了支氣管和血管的邊緣），因此在影像上表現出薄霧樣的半透明斑影，可帶有或沒有非常細的紋理但沒有明顯的網狀結構；(2) 網狀結構（網狀變化，網狀表現）：細或粗的交叉直線陰影（包括小葉間間隔增厚或小葉內間隔增厚）合併相關的肺部結構扭曲；(3) 蜂窩狀變化：在 HRCT 上表現為聚集成群的囊狀氣室，各個囊泡的直徑通常一致（3–10 mm，但有時可達 2.5 cm），其位置通常位於肋膜下，而且囊泡會有界線明確的外壁，是聚集多處肺小葉纖維化合併肺泡脹大的結果；(4) 肺實變：肺實質陰影均勻增加的緻密影像，致使通過其中的血管模糊不清；以及 (5) 肺氣腫：為末端細支氣管遠端的氣腔永久性擴大，並破壞了肺泡壁。



【圖五】

(A) 一名 55 歲男性為 SSc-ILD 病人，軸向高解析電腦斷層影像在氣管隆凸水平位置顯示兩側肋胸膜下有 GGO 合併牽拉性支氣管擴張的肺纖維化。  
(B) 按照將肺細分為數個區域的估算方法，得到該水平的評分：總疾病範圍程度（total disease extent）= 8%。

#### (四) 自體免疫性間質性肺病各論

- 結締組織疾病相關之間質性肺病

- (connective tissue diseases-associated interstitial lung disease, CTD-ILD)

CTD 常常會影響到肺部，而其中 ILD 是最常見的表現之一，而且對病人的預後有明顯影響。因此，早期發現並診斷可以減少演變成肺部不可逆的纖維化階段。

一般而言，與 IIP 相比，CTD-ILD 病人者可能是年輕、女性和非吸煙者居多。然而不同研究的疾病發生率有所不同，多數的結締組織疾病患者在一生中都有可能影響到肺部。肺部表現的類型可能因潛在的結締組織疾病診斷而異。每種 CTD-ILD 發生率和死亡率不同，如紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE) 為 1% 至 15%，RA 為 6.5% 至 33%，皮肌炎約 19.9% 至 86%，全身性硬化症約 40% 至 91%<sup>46</sup>。

CTD-ILD 的臨床表現包括全身性症狀和呼吸道症狀，但這些大多是非特異性的症狀。常見的全身症狀包括疲勞、發燒和體重減輕。最常見的呼吸道症狀包括呼吸困難、運動耐受度不佳和咳嗽，隨著時間的進展緩慢。其他伴隨症狀可能包括胸痛、心悸、呼吸急促和咳血。除肺部表現外，CTD-ILD 還可影響到皮膚黏膜、肌肉骨骼、神經系統、胃腸道系統。

CTD-ILD 的診斷和治療方面有幾個挑戰：(1) CTD 確切影響肺部造成 ILD 的生理機制仍不清楚、(2) 肺部有受到影響但初期無明確免疫或血清學上表現的病人不容易被發現、(3) 無有效的方法或抽血檢查來確定病人的病情惡化是由於 ILD 的進展還是其他例如感染或藥物引起的 (4) CTD-ILD 目前難以治療。

然而，CTD-ILD 的預後比 IIP 更好，因為它可以用類固醇和免疫抑制劑來治療。但是這些藥物的副作用、治療劑量可能因病人而異。此外，一旦病人進展為肺纖維化，預後就變得更差。因此為 CTD-ILD 制定個人化精準治療，需要多專科合作 (multidisciplinary discussion, MDD)，包括胸腔科與影像科甚至病理科醫師的密切合作。

- 全身性硬化症相關之間質性肺病

- (systemic sclerosis -associated interstitial lung disease, SSc-ILD)

全身性硬化症是一種表現在皮膚以及小血管的自體免疫疫病，又稱「硬皮症」。硬皮症還會影響胸部和腹壁的皮膚以及肌肉，其中受影響最大的主要是肺部。有肺部影響的病人常常會表現抗 Scl-70 抗體陽性，並表現為 ILD、NSIP 和較少見的 UIP 型的肺部纖維化<sup>13</sup>。

在硬皮症的病人中，發生 SSc-ILD 的比例並不少見。ILD 往往發生在硬皮症病程的初期。在 EUSTAR 研究顯示，695 名硬皮症病人的分析中，大約三分之一硬皮症的病人發生雷諾氏現象 (Raynaud phenomenon) 後，在三年內會逐漸演變成 DLCO 小於 50% 的情形<sup>14</sup>。此外，ILD 是硬皮症造成死亡的主要原因之一。透過 HRCT 觀察，肺部纖維化的程度於死亡率具有高度相關。在

一項研究中顯示，肺部纖維化超過 30% 的硬皮症病人與 10–30% 肺部纖維化病人相比，死亡風險高出三倍以上 (hazard ratio(HR) 3.46)<sup>15</sup>。

SSc-ILD 之肺部臨床最初表現，很多是無症狀的。研究指出，活動時呼吸喘、乾咳、身體疲勞是最常見的症狀。在身體檢查方面通常除了皮膚表現外，聽診時會聽到肺部的爆裂性囉音 (Velcro®-type crackles)<sup>16</sup>。在 SSc-ILD 早期，肺功能表現可以是正常的。肺功能檢查會看到限制性肺疾病，雖然限制性肺疾病也可能是因為嚴重的皮膚表現所導致，病人伴隨肌肉方面的表現引起呼吸肌無力，病人的 DLCO 也會減少。

全身性硬化症的病人發生 ILD 的危險因子有廣泛性全身硬化症 (diffuse cutaneous systemic sclerosis)、甲摺鏡 (nail-fold capillaroscopy) 檢查有異常、指尖潰瘍、發病時間與疾病過程較長的病人，以及有合併有肺高壓 (pulmonary hypertension, PH) 的病人<sup>17</sup>。

預測哪些病人在五年內 FVC 會下降快速的因子，包括男性病人，modified Rodnan 皮膚分數高的以及有 GERD 的病人等<sup>18</sup>。

【表六】SSc-ILD 與特發性肺纖維化病人的比較

兩者差別	全身性硬化症相關之間質性肺病	特發性肺纖維化
肺部影響	約 80% 的病人有肺部纖維化，其中有 25–30% 的人會演變成 PPF	所有的病人都會演變成 PPF
肺部症狀	運動中呼吸困難，乾咳，並且在聽診時可以聽到吸氣時有爆裂音 (crackles)	運動中呼吸困難，乾咳，並且在聽診時可以聽到吸氣時有爆裂音 (crackles)
肺部以外表徵	硬皮症的各種表現。(皮膚，血管病變，雷諾氏現象，GERD)	杵狀指
臨床過程	進展速度不同 (有些進展快速，有些因為本身疾病控制良好反而會進步 存活期中位數約 5–8 年	肺功能漸進式下降而且不會改善，對免疫抑制劑沒有反應，存活期中位數約 2–3 年。

- 類風溼關節炎相關之間質性肺病  
(rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD)

肺部是 RA 最容易出現關節外症狀 (extra-articular manifestations, EAM) 之處，據統計約有 30–40% 的病人會產生相關症狀，而其中有 10–20% 的病人甚至肺部比關節早出現症狀<sup>19</sup>。ILD 是肺部病變最常見的形式<sup>20</sup>；其盛行率依各研究族群與診斷方式不同，報導為 4–68% 不等，且易有被忽視之可能<sup>21</sup>。有異於 RA 一般出現於女性，RA-ILD 較常出現於男性病人，而年紀於 50–60 歲發生較為典型，且隨年紀或患病時間增加，其嚴重度亦較高<sup>21–24</sup>。過去文獻指出，RA-

ILD 的風險因子，除前述年紀與男性外，亦包括抽菸史、類風濕因子 (rheumatoid factor, RF) 與抗瓜胺酸抗體 (anti-citrullinated protein antibodies, ACPAs) 血清陽性<sup>21,25-31</sup>；此外，也有文獻提及肥胖可能與 RA-ILD 發生風險有關，而疾病活動度則在些許文獻微弱之關聯性<sup>21,28,32</sup>。近年來，隨著基因研究漸趨普及，不同人種的風險基因陸續被提出<sup>33,34</sup>。

RA-ILD 有時即便出現影像上的異常，病人可能仍無明顯症狀<sup>35</sup>；一般而言，易出現的臨床症狀與其他 ILD 相似，如乾咳或活動後呼吸急促，但此現象可能因為重度關節炎導致活動量下降，而不易被發現<sup>35</sup>。身體檢查則會見到心搏過速 (tachycardiac)、雙側肺部基底吸氣時爆裂音 (bibasilar inspiratory crackles)，有時有肋膜摩擦音 (pleural rubs)，且隨疾病進展可能出現發紺 (cyanosis)、周邊水腫，及其他 PH 相關之徵象<sup>20</sup>；在 UIP 病人身上，相較於其他形式，更容易出現杵狀指 (clubbing)<sup>36</sup>。RA-ILD 發生的時間點，雖有文獻指出診斷後中位數 4.9 年會被發現，然而有些族群肺部病變甚至早於關節出現症狀之前<sup>36,37</sup>。

RA-ILD 可表現成多種不同型態，如 UIP、非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)、阻塞性細支氣管炎 (bronchiolitis obliterans)、組織化肺炎 (organizing pneumonia, OP)、淋巴樣間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia, LIP)、脫屑性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia, DIP)、彌漫性肺泡損傷 (diffuse alveolar damage, DAD) 等<sup>20</sup>。不同於其他 CTD-ILD 最常表現為 NSIP，RA-ILD 則以 UIP 比例最高<sup>20,38,39</sup>，表現為 UIP 者與其他型態 (老年、男性、抽菸) 相比較多比例，住院次數較頻繁，預後亦較差<sup>27,36,37,39</sup>。與 IPF 相較，RA-ILD 之 UIP，其年紀、性別分布及抽菸與否，以及預後因子均無明顯差異<sup>40-42</sup>；同樣此 UIP 也會經歷類似於 IPF 的急性惡化 (acute exacerbation, AE) 事件<sup>40</sup>。

約有 1/3 的 RA-ILD 表現為 NSIP，是第二常見的表現型態；症狀多為持續數週以上的慢性咳嗽，有時此變化出現於關節症狀確診為 RA 之前<sup>43,44</sup>。相較於 UIP，NSIP 大多疾病進程較為緩慢，治療反應相對較好，存活時間較長，另外此族群患病時程一般較久<sup>27,36,37,39,41,45</sup>；然而，仍有少數比例的病人可能進展急遽<sup>40</sup>。其他的表現型態相對比例較少，但無論何種型態，臨床上 RA-ILD 容易因病人活動減少，或是併存肺阻塞 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的情境，而被忽略或低估<sup>19</sup>。

- 修格蘭氏症候群相關之間質性肺病

(Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease, SjS-ILD)

修格蘭氏症候群是一種緩慢進展的自體免疫疾病，會影響外分泌功能與上皮發炎，其特徵是會產生自體免疫抗體，例如：Ro(SSA) 和 La(SSB) 核糖核蛋白和 RF 的抗體，以及會導致外分泌腺的細胞 (主要是眼部和唾液腺) 被淋巴細胞所浸潤，導致這些外分泌腺體減少分泌物，造成眼睛乾澀，口腔乾燥等臨床症狀<sup>13</sup>。

病人會有相關肺部影響的問題。過去研究顯示，從 10–51% 的病人在確切診斷修格蘭氏症前就有 ILD 的發生。也有大約 10% 的病人，是在疾病晚期才表現出來<sup>47</sup>。修格蘭氏症候群的肺部表現包括氣道異常、ILD 和淋巴組織增生。ILD 和氣道異常經常共存。在臨床評估方面應先考慮並排除感染和藥物引起的 ILD。修格蘭氏症候群在呼吸系統呈現多種不同表現，嚴重程度各不相同，具有相當大的變異性。

ILD 在修格蘭氏症相當常見。在 41–61% 的修格蘭氏症合併有 ILD 病人中有咳嗽的症狀<sup>48</sup>。除了咳嗽，修格蘭氏症合併有 ILD 病人常常會呼吸喘，研究發現約 30–50% 修格蘭氏症候群合併有 ILD 病人有這兩個症狀，而且影響到生活品質。尤其是乾咳，在確切診斷出修格蘭氏症候群前，乾咳可能早就存在。修格蘭氏症候群合併有 ILD 病人會產生咳嗽的原因，包括氣道乾燥、黏液纖毛清除能力變差、合併有支氣管或細支氣管炎症、支氣管敏感和胃食道逆流。咳嗽的嚴重程度可能與修格蘭氏症候群嚴重性有關。但是有的病人也會有發燒，胸痛，咳血以及肺部感染。修格蘭氏症候群合併有 ILD 病人症狀的嚴重度不一，從無症狀到嚴重的呼吸喘都有可能發生<sup>49</sup>。而 ILD 的嚴重程度和影響範圍，不一定和修格蘭氏症候群的疾病活性有正相關<sup>50</sup>。

在身體檢查方面，臨床表現似乎很輕微。杵狀指不太常發生，但是呼吸較快且聽診時在兩邊肺葉可以聽到吸氣期有爆裂音的聲音<sup>48</sup>。

在一些修格蘭氏症候群合併有 ILD 的病人接受外科切片的研究中，發現有不同種類的 ILD。包括纖維性的 NSIP，細胞性的 NSIP、UIP、隱源性實質性肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia, COP) 以及肺部的類澱粉沉積症 (amyloidosis) 和 LIP，比較容易被我們發現的是產生 fibrosisILD 的病人<sup>13</sup>。

- **全身性紅斑狼瘡相關之間質性肺病病**  
(systemic lupus erythematosus–associated interstitial lung disease, SLE–ILD)

SLE 是一種侵犯多重器官與系統的自體免疫疾病 (autoimmune disease)，好發於女性居多，其特徵包括肺部和腎臟等許多重要器官會受影響。多數 SLE 病人出現自體免疫抗體，如抗雙鏈 DNA (anti–double–stranded DNA) 和抗史密斯自體抗體 (anti–Smith autoantibodies)<sup>51</sup>。這個疾病有可能因為自體抗體和免疫複合物的結合，造成組織損傷。在 SLE 病人身上常見呼吸道症狀，主要是感染性肺炎、胸部肋膜積水發炎和肺部血管血栓。另外包括肺腎症候群 (pulmonary–renal syndrome)、急性肺毛細血管炎 (acute pulmonary capillaritis)，甚至發展成瀰漫性肺泡出血 (diffuse alveolar hemorrhage, DAH)。除了以上幾種表現，也可能發生不同形式的 ILD、小氣道的問題和橫膈肌功能障礙，我們稱為肺縮小 (shrinking lungs with clear lung fields)<sup>13</sup>。

急性狼瘡相關肺炎 (acute lupus pneumonitis) 是用於定義表現為發燒和影像學上肺部產生浸潤的情形。但是急性狼瘡相關肺炎是一個會造成狼瘡病人肺部產生急性的肺部損傷，病人會有呼吸喘、發燒，甚至有咳血的狀況發生，嚴重的病人甚至會發展到呼吸衰竭，造成相當高的死亡率。除了急性狼瘡相關肺炎外，還有狼瘡間質性肺病，在 SLE 病人中並不常見，發生率約 3–9%<sup>52,53</sup>，主



要發生在合併有其他自體免疫疾病<sup>54</sup>，或病程較久的全身性紅斑狼瘡病人。在一項研究顯示，SLE 同時伴有 ILD 的危險因子包括年紀較大的病人，疾病病程較長，有雷諾氏現象，或是合併有全身性硬化症的病人<sup>55</sup>。在一個中國大陸針對 505 個 SLE 病人的回溯性研究發現，年紀較大的族群（大於 60 歲的病人），病程超過一年，有雷諾氏現象，或是有發生呼吸急促的病人，會發生 ILD 的風險會上升<sup>56</sup>。

在狼瘡間質性肺病中，UIP 型肺纖維化，纖維性 NSIP、COP 和 LIP 有過相關病例報告而且治療上用藥選擇也不同。COP 對類固醇有反應，而 LIP 對類固醇和莫須癭；UIP 型肺纖維化，纖維性 NSIP 對類固醇和免疫抑制劑效果不佳，雖然兩者都是臨床上常用的選擇<sup>13</sup>。慢性狼瘡間質性肺病的發生和抗 SSA 自體免疫抗體有關<sup>57</sup>。

- **特發性發炎性肌肉病變相關之間質性肺病**  
(idiopathic inflammatory myopathies–associated interstitial lung diseases)

特發性發炎性肌肉病變 (idiopathic inflammatory myositis, IIM) 是一組自體免疫反應造成肌肉發炎的臨床疾病，其中最廣為人知的是多發性肌炎 (polymyositis, PM) 與皮肌炎 (dermatomyositis, DM)，另有免疫導致肌肉壞死之病變 (immune-mediated necrotizing myopathy)、包涵體肌炎 (inclusion body myositis, IBM) 等；此族群除肌肉發炎外，肺部症狀相當常見，且 ILD 佔其大宗，也是造成預後不良的重要併發症<sup>58,59</sup>。基於目前對疾病的認識，ILD 除可能出現於肌肉症狀之前，臨床上有所謂「無肌肉症狀之皮肌炎 (clinically amyopathic dermatomyositis, CADM)」，此群病人尤其容易出現急性重度的 ILD<sup>60</sup>。

ILD 是 IIM 侵犯肺部的主要表現，過去依研究族群及偵測方式不同，所報導盛行率為 20–78% 不等<sup>61</sup>。現階段對 IIM 的認知，是一組包含有許多肌炎特異性自體抗體 (myositis-specific autoantibodies, MSA) 而表現型異質性高的疾病，且不同的表現型出現 ILD 的機率亦不等<sup>62</sup>；另外，過去文獻指出有將近兩成的 ILD 早於肌炎發生，在此時出現的 ILD 多半會被定位為具自體免疫特徵之 ILD (interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAFs)，視其未來自體免疫症狀之進展<sup>63</sup>。因此，相較於臨床肌炎表現分型，出現的 MSA 種類更可能與 ILD 的表現有所關連<sup>64</sup>。

雖說依研究不同，盛行率歧異較大，但大部分的臨床研究指出 DM/PM 有 ILD 者，盛行率為 17–36%<sup>58,65–69</sup>；幼年型肌炎發生 ILD 比率較低，為 8–13%<sup>70,71</sup>。ILD 可說是 IIM 僅次於肌肉發炎外，最容易出現的症狀<sup>67</sup>；而出現 ILD 的風險因子，目前研究顯示包括 HLA 表型的基因、臨床症狀如關節炎、技工手，及我們現在認知的各種不同血清 MSA 表現<sup>67,72–76</sup>。單就 ILD 的症狀與徵象而言，IIM 造成的 ILD 與其他病因所致者並無不同，如乾咳或活動後呼吸急促，活動功能下降，出現杵狀指等；然而，ILD 的出現常預示不佳的預後，尤其當 ILD 出現相當急性且重度時，即使積極治療其效果可能也不甚理想<sup>68,69</sup>。

如前述，不同的 MSA 關聯著不同的表現型，例如：以出現 anti-Jo-1 抗體為主的抗合成酶症候群 (anti-synthetase syndrome, ASS)，典型症狀包括：關節炎、雷諾氏現象、技工手、發燒

以及 ILD<sup>62</sup>。ASS 的族群，相較於血清無特殊抗體的病人而言，其 ILD 發生率較高；而抗體中，非 anti-Jo-1 的其他抗合成酶抗體（如 anti-PL7、anti-PL12 等），出現 ILD 的比率可增加二到三成，並有可能 ILD 較肌肉表現更早出現且更明顯<sup>62,77</sup>。同時合併出現 anti-U1 RNP 者，多半會有雷諾氏現象<sup>77</sup>。

Anti-MDA5 (anti-melanoma differentiation-associated gene 5) 是一項近年備受重視的 MSA，過去文獻指出此抗體較易出現於 DM，成人族群約有 7%–13% 的陽性率，幼年族群約有 7%，而此抗體陽性者僅 20% 可能出現臨床的肌炎症狀<sup>78–82</sup>。Anti-MDA5 除常發生皮膚症狀外，發燒、雷諾氏現象、技工手也不少見，但臨床上更容易出現快速進展的 CADM 與 RP-ILD<sup>83,84</sup>；因此，此抗體的存在更應被視為 ILD 的高風險族群，且亞洲人種尤其日本人，其風險增加更鉅<sup>83,85</sup>。

就其餘 MSA 而言，anti-SRP 抗體臨床上與壞死性肌炎相關，肌肉功能預後較差，臨床上偶有 ILD 的報導，而剩餘的 MSA 針對 ILD 相關文獻則更少<sup>86</sup>。Anti-PM/Scl 在分類上屬於肌炎相關性自體抗體 (myositis-associated autoantibodies, MAA)，常出現於合併有全身性硬化症的重疊症候群 (overlap syndrome)，因此臨床症狀常包含 ASS 的關節痛、發燒、雷諾氏現象、技工手、ILD，以及肢端硬化與皮肌炎的表現<sup>62,87</sup>。

IIM 相關的 ILD 影像表現型態，與其他 CTD-ILD 型態，各種型態都有被報導；其中 NSIP、OP，或此兩種 (NSIP、OP) 混合的型態較常見，UIP 相較之下比例稍少<sup>88</sup>。此外，在急性或亞急性的 ILD 時，HRCT 可能同時並存塊狀的肺實變與細網狀表現，也更指向是 IIM 相 ILD 的變化<sup>89</sup>；而肺實變的病灶，文獻中指出對免疫治療會有較好的效果與預後<sup>90–92</sup>。至於影像表現的特點，另有專章闡明，此處不多贅述。

## ◆ 臨床問題

### 問題一、如何辨別出相關的症狀，提早發現漸進性肺纖維化並及早治療？

若病人是屬於易有 PPF 的表現型（如：IPF、iNSIP、IPAF、RA-ILD、SSc-ILD 等），則更應該多加小心。ILD 病人的呼吸喘症狀加劇，也有可能是因為產生了 PPF。最後是影像上，HRCT 建議可半年安排一次，進行良好的追蹤和評估 UIP pattern 的範圍。

## 第五節 潛在危險因子

### ◆ 本節重點說明

對於具有 PPF 病人，雖然臨床表徵為重要之診斷依據，生物標記亦有助於疾病診斷，且對於病程變化、治療效果與預後評估皆可讓臨床醫師當作次要參考指標。我們根據推測的病理生物學機制，總結目前對於推斷此狀況下存在之血清、支氣管肺泡沖洗檢查 (broncho-alveolar lavage, BAL) 與遺傳生物標記的了解：亦即上皮細胞功能障礙 (例如 Krebs von den Lungen 6, KL-6 抗原)、纖維母細胞增生與細胞外基質生成或轉換 (例如基質金屬蛋白酶 -1 matrix metalloproteinase-1, MMP-1) 或免疫調節異常 (例如 CC 趨化因子配體 18 C-C motif chemokine ligand 18, CCL-18) 的證據。儘管大多數現有資料來自特發性肺纖維化，但仍可從更廣泛的慢性肺纖維化病人族群取得資料。許多這些生物標記皆顯示具有前景，但尚未經過確證。在本節內容中，我們評估具漸進性表徵之慢性纖維化肺病的相關生物標記在預測疾病風險或易感性、診斷、預後與治療反應上的狀態，並提供 IPF 與其他慢性肺纖維化疾病之間直接比較。對於具有研究方向<sup>93</sup>。

#### (一) 易感性及診斷性風險因子

目前有一些易感性風險的生物標記是與慢性肺纖維化相關，尤其是 IPF 病人。研究發現 MUC5B 基因的啟動子中，若有出現 polymorphism rs35705950，對於產生 IPF 或 RA-ILD 的風險是會提升的；其他相關的生物標記包含：和 TGF- $\beta$  訊號相關的 TOLLIP 基因、與端粒酶相關的 TERT 及 TERC 基因、端粒的縮減等，研究指出都是提高發生 IPF 風險的生物標記。

近期在一項試驗中，透過基因定序比對 3,624 位 IPF 病人及 4,442 位正常人，發現 FAM13A 及 RTEL1 兩個與表皮細胞功能相關基因的變異，與發生 IPF 的風險相關 (表七)<sup>93</sup>。

此外，在人類白血球抗原 (HLA) 中，具有 HLA-A\*02-DRB1\*04 的單倍體 (haplotype)，與 IPF 發生的風險有關；HLA-DRB1\*1501/HLA-DQB1\*0602、HLADRB5\*01:05、HLA-DRB1\*1502，則各別與類肉瘤病、全身性硬化症、類風濕關節炎相關之 ILD 發生風險有關<sup>93</sup>。

在診斷性的生物標記中，MMPs 的表現與 IPF 及 non-IPFILD 的診斷有著密切關係；MMP-1 及 MMP-7 在 IPF 病人的血清、BAL 和痰液中，具有明顯提升；相較於 RA 而沒有 ILD 的病人，RA-ILD 的病人血清中，發現 MMP-7 的表現有顯著提升；MMP-2 在 iNSIP 病人的肺沖洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 裡表現量，高於 IPF 的病人；而在類肉瘤病的病人中，MMP-12 的表現量更是與病況呈現正相關的現象。因此，諸多研究發現 MMP 家族的表現，不論在 IPF 或其他慢性肺纖維化診斷中，具有一定的參考性。而在 IIP、HP、CTD-ILD 及類肉瘤病病人的血清及 BAL 中，KL-6 已經被證實具有顯著提高，並且發現與 S100A9(calgranulin B) 會同時高度表現在纖維化 iNSIP 及 IPF 之 BAL<sup>93</sup>。

而在免疫相關的診斷性生物標記中，不論是在血清、BALF 或是肺部組織中，SSc-ILD 或是其他 PPF，CCL18 都具有較高的表現，尤其是類肉瘤病 ILD 的病況，過去發現與 CCL18 的表現具有一定的關係；其餘免疫相關的診斷性生物標記，凡舉 CCL15 之於類肉瘤病、C-X-C motif chemokine ligand 10，CXCL10 之於 RA-ILD 等。Interlukin-6、7、8、12、18(IL6、7、8、12、18) 等，目前也被證實在診斷 PPF 中，也扮演著重要角色 (表八)<sup>93</sup>。

此外，在血清中自體免疫的抗體，如抗拓樸異構酶 I (anti-topoisomerase I antibodies)、抗 U1 RNP、抗 U3 RNP、抗 -U11/U12 RNP、抗內皮細胞抗體 (anti-endothelial cell antibodies) 的表現，都與 SSc-ILD 相關；而在 iNSIP，則是發現拮抗黏液病毒蛋白 (myxovirus resistance protein 1, MX1) 也能是診斷依據<sup>93</sup>。

【表七】風險與易感性生物標記

疾病	機制途徑	生物標記	疾病子類別 a
IPF	上皮細胞功能障礙與 ECM 重塑	MUCB5、TERT、TERC、FAM13A、RTEL1	
	免疫調節異常	TOLLIP、HLA	
具有漸進性表徵的慢性肺纖維化	上皮細胞功能障礙與 ECM 重塑	MUCB5	RA-ILD
	免疫調節異常	HLA	類肉瘤病、SSc-ILD、RA-ILD

HLA = 人類白血球抗原；ILD= 間質性肺病；IPF = 特發性肺纖維化；

RA-ILD= 與類風濕關節炎相關的 ILD；SSc-ILD= 與全身性硬化相關的 ILD。

a 適用於具有漸進性表現型的慢性肺纖維化。

【表八】診斷性生物標記

疾病	機制途徑	生物標記	疾病子類別 a
IPF	上皮細胞功能障礙與 ECM 重塑	MMP-1、MMP-7 與其他 MMPs IGFBP-2、VEGF 骨膜蛋白、PAI-1	-
	免疫調節異常	CXCL13 S100A8、S100A9	-
具有漸進性表現型的慢性肺纖維化	上皮細胞功能障礙與 ECM 重塑	KL-6	IIP、HP、CTD-ILD、類肉瘤病、石綿沈著病、iNSIP
		SP-A、SP-D	HP、iNSIP、SSc-ILD
		CC16	SSc-ILD、類肉瘤病、石綿沈著病
		MMP-1、MMP-7、MMP-12	SSc-ILD
		TIMP-1	類肉瘤病、RA-ILD、SSc-ILD
		骨膜蛋白	NSIP、隱源性組織化肺炎
			類肉瘤病、SSc-ILD、RA-ILD
	免疫調節異常	CCL15、CCL18	sarcoidosis、iNSIP、SSc-ILD
		S100A8、S100A9	RA-ILD、類肉瘤病
		CCL18、CCL2、CXCL10、抗-拓樸異構酶 I、抗-U1 RNP、抗-U3 RNP、抗-U11/U12 RNP、抗-內皮細胞抗體	SSc-ILD
		IL-4、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-18、sIL-2R、CRP、SAA	類肉瘤病
		抗-MX1	iNSIP

CC16 = 16-kDa Clara 細胞分泌蛋白；CCL = C-C 模體趨化因子配體；CRP = C 反應蛋白；CTD-ILD = 與結締組織疾病相關的ILD；CXCL = C-X-C 模體趨化因子；HP = 過敏性肺炎；IGFBP = 胰島素樣生長因子結合蛋白；IIP = 特發性間質性肺炎；iNSIP = 特發性非特異性間質性肺炎；KL-6 = Krebs von den Lungen-6；MMP = 基質金屬蛋白酶；MX1 = 黏液病毒抗性蛋白 1；PAI-1 = 胞漿素原活化物抑制劑 -1；RNP = 核糖核蛋白；S100 = S100 鈣結合蛋白；SAA = 血清類澱粉蛋白 A；sIL-2R = 可溶性 IL-2 受體；SP-A = 表面張力蛋白 A；SP-D = 表面張力蛋白 D；TIMP-1 = 組織金屬蛋白酶 -1 抑制劑；VEGF = 血管內皮生長因子。更多其他縮寫字詳見表 1 的說明。

a 適用於具有漸進性表現型的慢性肺纖維化。

## (二) 預後潛在風險因子

關於可以利用的預後潛在因子 (表九)，血清中肺表面活性物質相關蛋白 (surfactant protein A, SP-A) 和 SP-D 的表現量，也可以用來評估預後的情況；過去研究發現，不論是 IPF 或是在其餘的 PPF 病人，血清中 SP-A 與 SP-D 表現量提升都可能會導致病人的 FVC 及 DLCO 數值下降，進一步可能造成病人死亡；另外，在 SSc-ILD 病人中，預後幾丁質酶 3 類似蛋白 (chitinase-3-like protein 1、YKL-40) 的上升與氣管阻塞、DLCO 下降及致死率息息相關。在前述診斷時有提及的 MMPs 家族，時也可以作為預後評估的重要生物標記。MMP-7 的升高，已經被證實與 HP 病人生存率的下降有關；MMP-12 及 TIMP-1 (tissue inhibitor of MMP-1) 也被證實分別與 SSc-ILD 病人 FVC 的下降及 DLCO 下降有關<sup>93</sup>。

有關於免疫相關預後因子，在一項多中心的分析研究發現，可以由血清中 CXCL4 (與促發炎急促纖維化的因子)，作為在 SSc-ILD 病人接受免疫抑制治療後追蹤時有用的預後觀察因子，此外，CX3CL1 (fractalkine) 的高表現也可以作為 SSc-ILD 病況惡化因子<sup>93</sup>。

療效相關的生物標記，目前在 IPF 已有部分的研究成果，然而，其他 PPF 還有待更進一步的研究。IPF 病人在使用了抗纖維化藥物 nintedanib 或 pirfenidone 後，透過血清發現 IGFBP-2 (insulin like growth factor binding protein 2) 的臨床表現量有顯著的低於未接受上纖維化治療的病人；反之，cell-free nucleosomes 5-methylcytosine 和 mH2A1.1 的表現，則是在接受抗纖維化藥物後的病人中顯著的提升表現量。關於前述提及的 MMPs，在 INMARK 試驗中，比較使用 nintedanib 和使用安慰劑 12 週後的 IPF 病人血清變化，結果顯示 MMP-1 及 MMP-8 的表現並沒有顯著的變化，然而後續其他的結果，有待更多的試驗釐清 (表九)<sup>93</sup>。

【表九】預後生物標記

疾病	機制途徑	生物標記	疾病子類別 a
IPF	上皮細胞功能障礙與ECM重塑	KL-6 MMP-7 SP-A, SP-D YKL-40 ICAM-1, VCAM-1 MUCB5, TOLLIP TERT, TERC CA 19-9 CA-125 Tenascin C	-
	免疫調節異常	CCL18 IL-6, IL-8 LOXL2 S100A12	-
具有漸進性表現型的慢性肺纖維化	上皮細胞功能障礙與ECM重塑	KL-6	iNSIP、HP、CTD-ILD、SSc-ILD
		SP-A、SP-D	iNSIP、HP、SSc-ILD
		YKL-40	HP、SSc-ILD、類肉瘤病
		MMP-7	HP
		MMP-12、TIMP-1、CC16	SSc-ILD
		Tenascin C	SSc-ILD、類肉瘤病、HP
		CA 19-9、CA-125	CTD-ILD、SSc-ILD
		VCAM-1	CTD-ILD、HP
	免疫調節異常	S100A9	iNSIP
		CCL2、CCL18	SSc-ILD
		IL-6、IL-2	SSc-ILD
		CRP	SSc-ILD、RA-ILD
		IFN-g	SSc-ILD
		CXCL4、CXCL10、CXCL13	CTD-ILD, HP
		抗-MX1 抗體	iNSIP
		抗瓜氨酸蛋白抗體	RA-ILD
		幾丁三糖酶	類肉瘤病

CA = 癌胚抗原；CX3CL1 = fractalkine；ICAM-1 = 細胞間黏附分子 1；IFN-g = 干擾素  $\gamma$ ；LOXL2 = 離氨基氧化酶樣蛋白 2；VCAM-1 = 血管細胞黏附分子 1；YKL-40 = 幾丁質酶 3 樣蛋白 1。更多其他縮寫字詳見表 1 與表 2 的說明。

a 適用於具有漸進性表現型的慢性肺纖維化。

【表十】療效生物標記

疾病	機制途徑	生物標記
IPF	上皮細胞功能障礙與 ECM 重塑	KL-6、IGFBP-2、CRPM-1、CRPM-8、C3M、C1M、5mC、mH2A1.1、TOLLIP、MUC5B

5 mC = 5- 甲基胞嘧啶；C1M = 被 MMP-2/9/13 分解之膠原蛋白 1；C3M = 被 MMP-9 分解之膠原蛋白 3；CRPM-1/8 = 被 MMP-1/8 分解之 CRP。

### (三) 影像學變化

在 ILD 中，哪些影像學之變化，可以讓我們預測其之後可能進展至 PPF 除了臨床上肺功能下降、症狀和生活品質惡化，在影像學上是否有哪些特別變化？一般而言，PPF 會在高解析電腦斷層影像中觀察到纖維化範圍程度增加<sup>12</sup>。

然而，影像學之分數 (radiological scoring systems) 來預測其預後 (predictors of prognosis) 目前仍未可行<sup>94</sup>。

有些影像學之型態，例如符合 UIP (特別是蜂窩狀變化和牽拉性支氣管擴張<sup>95</sup>) 可以預期有較差預後<sup>3</sup>，現下 UIP 型態是較有共識的預測因子；至於纖維化程度 (extent of fibrosis) 雖然有道理，但實務上比 UIP 尚難執行。另外，CT 判讀存在著不同判讀者之間的差異 (interobserver variability)，所以 quantitativeCT 或機器學習 (machine-learning methods) 可能可以減少人為之誤差<sup>96</sup>。有研究指出，ILAs (interstitial lung abnormalities) 可定義成在肋膜下成細密網狀型態並會和牽拉性支氣管擴張相關；若 ILAs 以下肺葉為主，則相對有 6 倍之機會進展至惡化<sup>96</sup>。若病人纖維化範圍較大 (extensive lung fibrosis；可定義為 fibrosis >30% of lung volume on HRCT or >10% fibrosis with an FVC < 70% predicted)，預後就較差，另外，也要考慮病人一系列時序之 HRCT 變化<sup>95</sup>。

以影像學來看，有些型態比較偏向非發炎 / 纖維化 (non-inflammatory/fibrotic)，例如：細密網狀型態 / 蜂窩狀變化、牽拉性支氣管擴張和 emphysema；有些偏向活性發炎 (active inflammation)，例如：肺實變、GGO、實質化結節和馬賽克狀放射衰減 (mosaic attenuation, MOS)<sup>97</sup>。將來可能可運用自動化分析 (automated textural analysis) 加上機器學習去發展預測系統之模組<sup>12</sup>。



## ◆ 臨床問題

### 問題一、如何判斷出相關的危險因子，適當地評估漸進性肺纖維化的變化及療效？

實驗研究中有許多生物標記被找來當作危險因子，但臨床上只有像 carbohydrate antigen-199(CA-199) 或 CA-125 實務上較易取得和操作。影像上的危險因子以 HRCT 中 UIP 型態為主，範圍變大或是蜂窩狀變化增加都是病情惡化的象徵。

PPF 有一部份族群屬於 CTD-ILD，不同於其他次族群，這類病人常合併有全身性器官症狀影響，而 CTD-ILD 從輕微到嚴重皆有，符合 PPF 定義的 CTD-ILD 常見於 RA、SLE、修格蘭氏症候群、發炎性肌肉病變(多發性肌炎 / 皮膚炎)、SSc<sup>98</sup>。本身患有 CTD 會併發 PPF 的風險因子包括年紀大、疾病持續時間長、抽菸、BAL 或血中 KL-6 上升<sup>93,99,100</sup>，不同的 CTD 又各自有特定的風險因子，例如：SLE-ILD 是臨床表現具有雷諾氏現象，帶有 anti-U1 RNP 抗體<sup>55,101</sup>。RA-ILD 常見於男性、高類風濕因子表現、高抗環瓜氨酸抗體(anti-citrullinated ab)，血中較高 CXCL10、MMP-1、MMP-7<sup>30,31,93,102</sup>。修格蘭氏症候群是血中較高 carbohydrate antigen-153(CA-153) 和 carcinoembryonic antigen (CEA)<sup>103</sup>。發炎性肌肉病變是帶有 anti-MDA5 抗體和 anti-synthetase antibody(PL-7, PL-12, KS, EJ, OJ, Ro52)<sup>104,105</sup>。全身性硬化症中，限制型(limited type)約有三成會形成ILD，瀰漫型(diffuse type)有六成會有ILD，血中 SP-A、SP-D、Clara cell protein (CC16)、MMP-1、MMP-7、CCL18、CCL2 濃度上升，BAL 中 CC16、CCL18、IL-6、CCL2 上升，或帶有抗拓撲異構酶 I、抗核糖核酸蛋白(anti-RNPs)自體免疫抗體(anti-U1, -U3 and -U11/U12 RNPs)<sup>93,105</sup>。特別要注意的是許多治療 CTD 的藥物本身也有機率造成肺毒性甚至ILD，例如 methotrexate(MTX) 和 anti-TNF $\alpha$  inhibitor<sup>102,106,107</sup>。有 PPF 的 CTD 皆比沒有 PPF 的 CTD 預後來的差，SSc-ILD 更為近年來的主要死亡原因，血中 CA-199 和 CA-125 較高者、UIP 死亡率較高<sup>4,99,108</sup>。

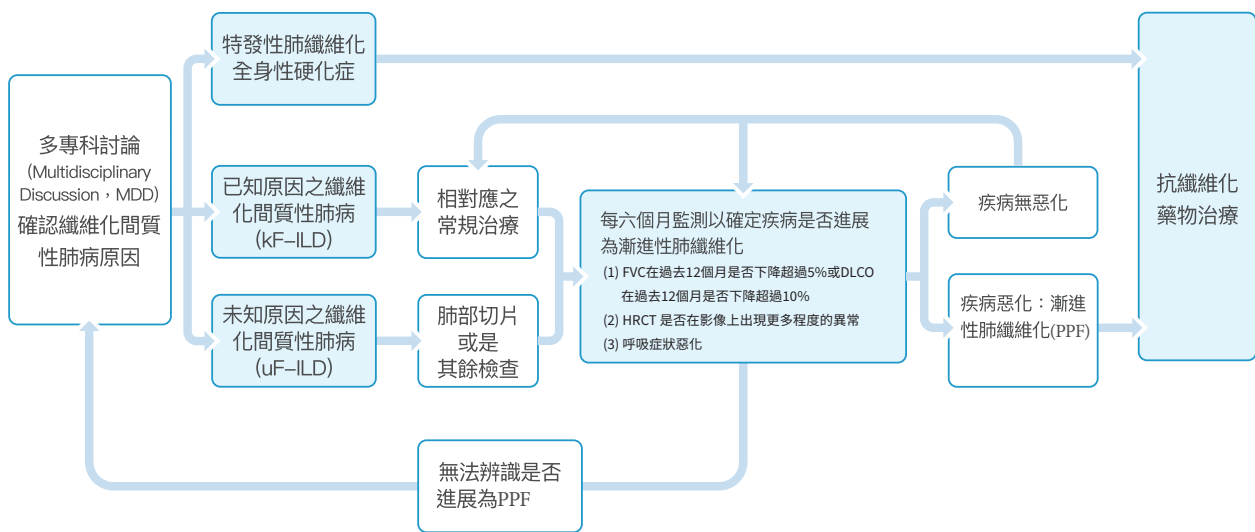
## 第二章 鑑別與診斷流程

第一節 本章重點

第二節 臨床問題

### 第一節 本章重點

- 面臨 fibrosing ILD，我們建議需採用多專科討論 (multidisciplinary discussion, MDD) 的方式確定其 fibrosing ILD 的原因。
- 若確定為 IPF 時，建議開始抗纖維化藥物的治療；若是為已知原因所導致的纖維化間質性肺病，即需評估病人目前是否有受到相對應充分之常規治療。
- 若是未知原因所導致的纖維化間質性肺病，則應考慮是否應接受肺部切片或是其餘檢查來判定其肺部纖維化的主因。
- 不論是已知或是未知原因的 fibrosing ILD，建議每六個月定期監測以確認疾病狀態。
- 當病人症狀出現變化時，建議安排相關檢查以確定疾病是否進展為 PPF，本共識參考 2022 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 之 PPF 指引<sup>456</sup>，建議監測的指標包括：
  - (1) FVC 在過去 12 個月是否下降超過 5% 或 DLCO 在過去 12 個月是否下降超過 10%
  - (2) HRCT 是否在影像上出現更多程度的異常。
  - (3) 呼吸症狀惡化
- 若出現上列三種指標中的任兩項，代表出現漸進性肺纖維化的變化，便應該開始抗纖維化藥物的治療。
- 若是無法藉由三種指標來判定病人是否出現漸進性的變化，則建議回到 MDD 方式來決定病人目前是否有需要接受抗纖維化藥物的治療 (圖六)。



【圖六】

疾病診斷流程與相關檢查措施建議流程圖

## 第二節 臨床問題

### 問題一、對於有 Fibrosing ILD 的病人，什麼時候需懷疑其已進入 PPF?

罹患 ILD 的病人，不論是特發性 (idiopathic) 或次發性 (secondary)，(如結締組織疾病相關...等)，在追蹤和接受常規治療 (不包括抗纖維化藥物) 之下，如果病人主觀症狀 (包括喘、咳嗽、虛弱、活動耐受力降低...等) 或客觀檢查 (理學檢查徵候如聽診時爆裂性囉音範圍、發紺或肺高壓與右心衰竭徵候、或是肺功能參數如 FVC、DLCO、六分鐘走路測試...等) 仍持續惡化時，診治醫師即需警覺，在鑑別可能導致惡化之各種可能原因時，亦需評估病人是否符合 PPF 的診斷標準<sup>109,110</sup>。尤其當病人具有下列危險因子者，則有更高的風險發生 PPF：仍在吸菸、胃食道逆流 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 控制不佳、確診 ILD 時年齡較高、起始 CT 影像即有較大範圍之纖維化表徵、起始肺功能即已經較差、皮膚硬化表徵進展快速 (針對全身性硬化症病人)、無法找到明確誘發過敏原者 (針對 CHP 病人)<sup>39,109,111-116</sup>。之所以需確認病人是否屬於 PPF，主要是因為近來愈多實證顯示，除了 IPF 與 SSc-ILD 之外，對於其它型態或其他原因導致之 fibrosing ILD，若進展至 PPF，適時加上抗肺纖維化藥物治療，可以延緩病情惡化<sup>1,7,109,110,117-121</sup>。

### 問題二、當 Fibrosing ILD 的病人病情惡化時，除了 PPF，有哪些鑑別診斷需要考慮？哪些病史與身體理學檢查的重點或是檢驗 / 檢查，可以協助我們鑑別診斷？

診治醫師首先需重新檢視病人診斷之正確性；這個過程中結合其他領域專家、採 MDD 是很重要的。ILD 往往未必在一開始就可以明確做出診斷，初步的診斷也可能會隨著時間、隨著病人表徵變化或是後續其它檢驗 / 檢查結果而修正。例如，一開始診斷為 iNSIP，可能因後續病

人逐漸出現肺部以外之皮膚或關節肌肉表徵，以及相關血清學抗體效價攀升，而確診為 CTD-ILD；亦或者，一開始診斷為無法分類間質性肺病 (unclassifiable interstitial lung disease, uILD) 者，因後續進一步影像變化、或是因病人接受了肺部切片與病理組織分析，顯示實際上為 IPF。檢視診斷之適切性，才能及時修正治療策略、控制病情。

確立診斷正確性之後，診治醫師即需評估，病人目前是否有受到相對應充分之常規治療。罹患 CTD-ILD 的病人，是否有接受足夠之免疫調節相關治療？其本身結締組織疾病的活性是否受到良好的控制？例如，患有特發性發炎性肌肉病變 (idiopathic inflammatory myopathies, IIMs) 這類 CTD 且併有間質性肺病 / 肺纖維化的病人，其喘、活動耐受力與肺功能變差，除了可能是肺部發炎或纖維化加劇，亦可能是 CTD 本身之肌炎控制不佳、肢體或甚至呼吸相關肌力退化導致<sup>1</sup>。此外，某些型態之特發性間質性肺病 (如 INSIP、COP、類肉瘤病...等)，以免疫調節藥物治療可能有不錯之效果，這些病人是否已接受相應之治療<sup>1</sup>？診斷為 CHP 病人，是否有找到可能致病之過敏原並予以移除或避免重複暴露<sup>122</sup>？若已知為藥物毒性 (如 MTX、amiodarone...等) 造成之間質性肺病 / 肺纖維化，則該肇因藥物是否已更換或至少調整劑量<sup>123</sup>？病人呼吸症狀與肺功能惡化之速度、是否有其它慢性共病病史與用藥史、以及是否合併其它症狀與徵候 (如發燒、濃痰、咳血 (hemoptysis)、胸痛、聽診雙邊呼吸音不一致、異常心音、皮下氣腫 (subcutaneous emphysema)、肢體水腫或不對稱腫脹...等)，也是鑑別診斷之重要考量。如果惡化發生於數週或甚至數日之內，則須留意急性、病程進展快速之鑑別診斷，如：下呼吸道感染 (lower respiratory tract inflammation, LRTI)/ 肺炎 (pneumonia) (除了常見或流行之病原體，接受免疫調節治療的病人，亦需小心伺機性感染)<sup>114,124</sup>、氣胸 (pneumothorax)、急性肺動脈栓塞 (acute pulmonary embolism)、廣泛性肺泡出血 (diffuse alveolar hemorrhage, DAH)...等，或是本身其它心血管 (例如瓣膜性 (valvular) 或缺血性 (ischemic) 心臟病、心衰竭) 或呼吸道 (例如肺阻塞 (pulmonary embolism, PE)、氣喘 (asthma) 等) 之共病症控制不良而急性發作。此外，許多 ILD (不論是特發性或次發性) 也會有急性惡化 (acute exacerbations, AE)，尤其當藥物劑量調整時，這也是鑑別考量之一<sup>20,114,125-129</sup>。再者，藥物的肺部毒性有時也會呈較急性的表現，因此病人的用藥 (尤其是最近新增或調整劑量之藥物) 亦須仔細詢問與檢視<sup>20,123</sup>。若病人雖持續惡化但速度較慢、時程跨距較長 (如數個月至 1-2 年)，鑑別診斷則包括慢性 PE<sup>128</sup>、非栓塞性肺高壓 (non-thromboembolic pulmonary hypertension) 加劇 (尤其有 CTD 的病人)、藥物之肺部毒性<sup>20,123</sup>、其它心血管或呼吸系統共病症之惡化...等所導致。此外，許多研究顯示肺部纖維化病變之分生機轉與肺癌生成機轉有共通之處<sup>20,123,125,126</sup>，一些 CTD 也與惡性腫瘤之發生有關<sup>114</sup>，因此，鑑別診斷也需將惡性腫瘤 (肺癌、淋巴癌、其它部位癌症併肺部轉移) 列入考慮，如下：

【表十一】間質性肺病患者症狀惡化時之常見鑑別診斷

1	本身之間質性肺病未接受適當治療	
2	本身之間質性肺病急性惡化	
3	其它慢性共病症疾病惡化所引發之症狀	心血管共病症（如瓣膜性或缺血性心臟病、心衰竭）
		肺部或呼吸道共病症（如肺阻塞、氣喘）
4	下呼吸道感染 / 肺炎	
5	氣胸	
6	廣泛性肺泡出血 (diffuse alveolar hemorrhage, DAH)	
7	急性或慢性肺動脈栓塞	
8	非栓塞性肺高壓	
9	藥物的肺部毒性	
10	併發肺癌或其他惡性腫瘤（淋巴瘤、其它部位癌症併肺部轉移）	

詳細的病史探詢與身體檢查仍然是鑑別診斷過程最重要的步驟！依據病史與身體檢查所獲致的線索，可確立初步鑑別方向，進而安排相應的檢驗 / 檢查，爭取時效且避免醫療浪費。例如，一位仍在吸菸的 ILD 病人，呼吸系統症狀與功能在很短時間內惡化，合併胸痛，身體檢查發現呼吸音與胸壁觸、叩診異常，則簡單的胸腔超音波或 X 光檢查即可確立氣胸為導致病人惡化的主因。再如，確診有 CTD-ILD 的病人，本身即有較高的栓塞性併發症風險<sup>128</sup>，若病人呼吸喘急促惡化，合併有胸痛、咳血、肺高壓與右心衰竭加劇等徵候，加上血液 D-dimer 檢驗數值顯著升高，則可以考慮安排 CT 肺動脈攝影檢查術以鑑別是否發生 PE。侵襲性檢查（如支氣管鏡查併診斷性肺泡沖洗 (BAL) 或切片、外科肺切片等），並無法直接診斷 PPF，其角色仍在於輔助鑑別診斷之用<sup>129,130</sup>，應依照病人的症狀、病史、身體檢查、與其它非侵襲性檢驗 / 檢查之結果，依據實際診斷的需要再排檢，且排檢時亦需慎選病人（對於肺功能已經不好的病人尤需特別小心）。近年越來越多研究顯示，某些血液中可測得之蛋白質或非蛋白質分子（如 KL-6、surfactant proteins、MMPs、特定化學趨化因子 (chemokines) 等），亦或某些基因之特定單一核苷酸多型性 (single-nucleotide polymorphism, SNP，如 MUC5B、TOLLIP、TERT、TERC、FAM13A、RTEL1 等基因），對於數種 ILD（包括 IPF、數種 CTD 相關及類肉瘤病相關 ILDs 等）之發病風險、診斷、病情嚴重度、病程變化與預後之評估等方面可能有角色，或可成為潛在之生物性指標<sup>93,131-134</sup>，但這些生物指標是否可實際應用於協助 PPF 診斷，目前尚未有定論<sup>93,114</sup>。

### 問題三、哪些病史與身體理學檢查的重點，以及哪些重要的檢驗 / 檢查，可以協助我們鑑別診斷？

【表十二】

合併之臨床表現 ( 相關病史、症狀 或身體檢查發現 )	鑑別診斷	可能有幫助的進一步檢查
短時間內呼吸道症狀 ( 例如呼吸困難、咳嗽 ) 加劇 (<30 天)，可能合併發燒 +/- 濃痰	間質性肺病急性惡化 (acute exacerbation-ILD, AE-ILD)	放射影像 (chest x-ray(CXR)、HRCT) 痰液鏡檢與培養、其他微生物相關之血清或快速檢查、血液感染指數 (procalcitonin... 等) 必要時執行支氣管鏡檢查及肺泡灌洗術 (BAL)( 需考慮病人耐受度 )
	感染性肺炎 ( 接受免疫抑制者須考慮伺機性感染 )	
咳血	感染性肺炎 ( 接受免疫抑制者須考慮伺機性感染 )	放射影像 (CXR、HRCT)、痰液鏡檢與培養、其他微生物相關之血清或快速檢查、血液感染指數 (procalcitonin... 等)、必要時 BAL( 需考慮病人耐受度 )
	瀰漫性肺泡出血 ( 免疫相關，或各種原因導致之出血傾向 )	放射影像 (CXR、HRCT)、血球數與血紅素檢測、BAL、凝血功能檢測、檢視是否使用可能導致出血之藥物
	肺動脈栓塞	血中 D-dimer、Electrocardiography(EKG)、心臟超音波、CT- 血管造影 (angiography)、肺臟血流灌注掃描 (lung perfusion scan)
	呼吸道 / 肺部腫瘤	放射影像 (CXR、HRCT)、支氣管鏡
胸痛	氣胸	放射影像 (CXR、HRCT)、胸部超音波
	肺動脈栓塞	血中 D-dimer、EKG、心臟超音波、CT- 血管造影、肺臟血流灌注掃描
	心因性 ( 冠心病、心衰竭、嚴重瓣膜性心臟病 )	相關血液檢查 ( 心肌酵素、B-type Natriuretic Peptide(BNP)/NTproBNP)、EKG、心臟超音波、心導管或心臟科其他相關檢查
	( 非栓塞性 ) 肺動脈高壓	EKG、相關血液檢查 (BNP/NTproBNP)、心臟超音波、心導管或心臟科其他相關檢查
	呼吸道 / 肺部腫瘤	放射影像 (CXR、HRCT)、支氣管鏡
	感染性肺炎 ( 接受免疫抑制者須考慮伺機性感染 )	痰液鏡檢與培養、其他微生物相關之血清或快速檢查、血液感染指數 (procalcitonin... 等)、必要時執行支氣管鏡檢查及 BAL( 需考慮病人耐受度 )
	心包膜積液	放射影像 (CXR、HRCT)、EKG、心臟超音波

合併之臨床表現 ( 相關病史、症狀或身體檢查發現 )	鑑別診斷	可能有幫助的進一步檢查
呼吸音變小、胸部扣診濁音 (dullness)、胸廓起伏不一致	肋膜積液	放射影像 (CXR、HRCT)、胸部超音波、肋膜積液抽吸併檢驗 +/- 肋膜切片或肋膜腔鏡或胸腔鏡
呼吸音變小、胸部扣診超共振鼓音 (hyper-resonant)、皮下氣腫、胸廓起伏不一致	氣胸	放射影像 (CXR、HRCT)、胸部超音波
肢體水腫、寡尿、頸靜脈怒張、端坐呼吸 (orthopnea)、異樣心音 (murmur、gallop)	心衰竭惡化	相關血液檢查 ( 心肌酵素、BNP/NTproBNP)、EKG、心臟超音波、心導管或心臟科其他相關檢查
肢體水腫、寡尿、頸靜脈怒張、異樣心音 (prominent P2)、發紺	肺高壓惡化	EKG、相關血液檢查 (BNP/NTproBNP)、心臟超音波、心導管或心臟科其他相關檢查
身體異常腫塊 ( 頸部、鎖骨上下...等 )	肺原發腫瘤、或惡性腫瘤併肺部轉移	腫塊切片 / 取樣、放射影像 (CXR、HRCT)、及依據其它可疑症狀推測腫瘤源頭做進一步取樣或安排相關檢查
藥物史 – 最近更改或新增藥物	藥物相關肺毒性 / 肺炎	詳細詢問藥物史 ( 如 :amiodarone、methotrexate、immune check point inhibitors、biological agents、methotrexate、cyclophosphamide...等 )
藥物史 – 服藥遵醫囑性不佳	本身ILD或CTD控制不佳	放射影像 (CXR、HRCT)、CTD疾病活性相關指標 ( 依不同CTD而異, 如 ESR、CK、LDH、RF、ferritin、immunoglobulins...等 )
接觸暴露史 ( 職業 / 環境致過敏物質、電子菸...等 )	已知為之病人仍持續暴露在致病之過敏原。即使ILD病人本身不是慢性過敏性肺炎者, 也可能因特異感受性引起過敏性肺部炎性反應	放射影像 (CXR、HRCT)、血液血球檢測、必要時執行支氣管鏡檢查及BAL ( 需考慮病人耐受度 )
( 已知有CTD的病人 ) 皮膚、肌肉、關節症狀 / 表徵惡化	本身CTD控制不佳或活性急性惡化	CTD疾病活性相關指標 ( 依不同CTD而異, 如 ESR、CK、LDH、RF、ferritin、immunoglobulins...等 )
已知合併有其他慢性呼吸道疾病者 ( 如氣喘、肺阻塞 / 肺氣腫 ) 出現呼吸困難、喘鳴、咳嗽、或膿痰	所合併之慢性呼吸道疾病控制不佳或發生急性惡化	放射影像 (CXR、HRCT)、肺功能 ( 包括呼吸道誘發試驗 )、相關血液參考數值 (IgE、嗜酸性球...等 )

## 第三章 藥物治療

### 第一節 本章重點

#### 第二節 全身性硬化症相關之間質性肺病 (SSc-ILD)

#### 第三節 類風溼關節炎相關之間質性肺病 (RA-ILD)

#### 第四節 其他結締組織相關之間質性肺病 (CTD-ILD)

#### 第五節 過敏性肺炎 (HP)

#### 第六節 類肉瘤病 (Sarcoidosis)

#### 第七節 特發性非特異性間質性肺炎 (iNSIP)

#### 第八節 無法分類之間質性肺病 (uILD)

## 第一節 本章重點

- 目前關於 CTD-ILD 相關的治療，僅有 SSc-ILD 有比較多的隨機分派臨床試驗，其他 CTD-ILD 僅有小型隨機分派臨床試驗或回溯性研究。
- 目前 SSc-ILD 臨床治療選擇有免疫抑制劑 (immunosuppressants)，如：cyclophosphamide(CYC)、mycophenolate mofetil(MMF)、生物製劑 tocilizumab(Actemra<sup>®</sup>) 和 rituximab(Mabthera<sup>®</sup>) 以及抗纖維化藥物 nintedanib(Ofev<sup>®</sup>) 等藥物，其中 tocilizumab(Actemra<sup>®</sup>)，以及 nintedanib(Ofev<sup>®</sup>) 已經拿到美國 FDA 適應症。目前 nintedanib(Ofev<sup>®</sup>) 已取得台灣適應症及健保給付，而上述免疫抑制劑藥物只有 CYC 有健保給付。
- INBUILD 試驗為第三期臨床試驗，收錄了許多 PPF 的次分類族群，包含 HP、自體免疫相關間質性肺炎 (autoimmunelDs，包含 RA-ILD、SSc-ILD、mixedCTD-ILD 等)、idiopathic NSIP(iNSIP) 以及 uILD。對於各個次族群分析，nintedanib 都顯示相較於對照組可以有效地減緩 FVC 衰退，因此美國 FDA 已經核准 nintedanib 的 PPF 適應症\*，為目前唯一有 PPF 適應症的抗纖維化藥物；台灣已於 112 年 12 月 1 日通過健保給付，用於治療 PPF 病患。
- RELIEF 試驗為第二期臨床試驗，收錄了包含 CTD-ILD、fibrotic NSIP、CHP 以及 asbestos-induced lung fibrosis 等 PPF 的次分類族群。此試驗對於 PPF 的定義與 INBUILD 試驗不同，

\* 因 2022 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 指引才將 PF-ILD 修正為 PPF，故台灣核准適應症以及健保仍為 PF-ILD



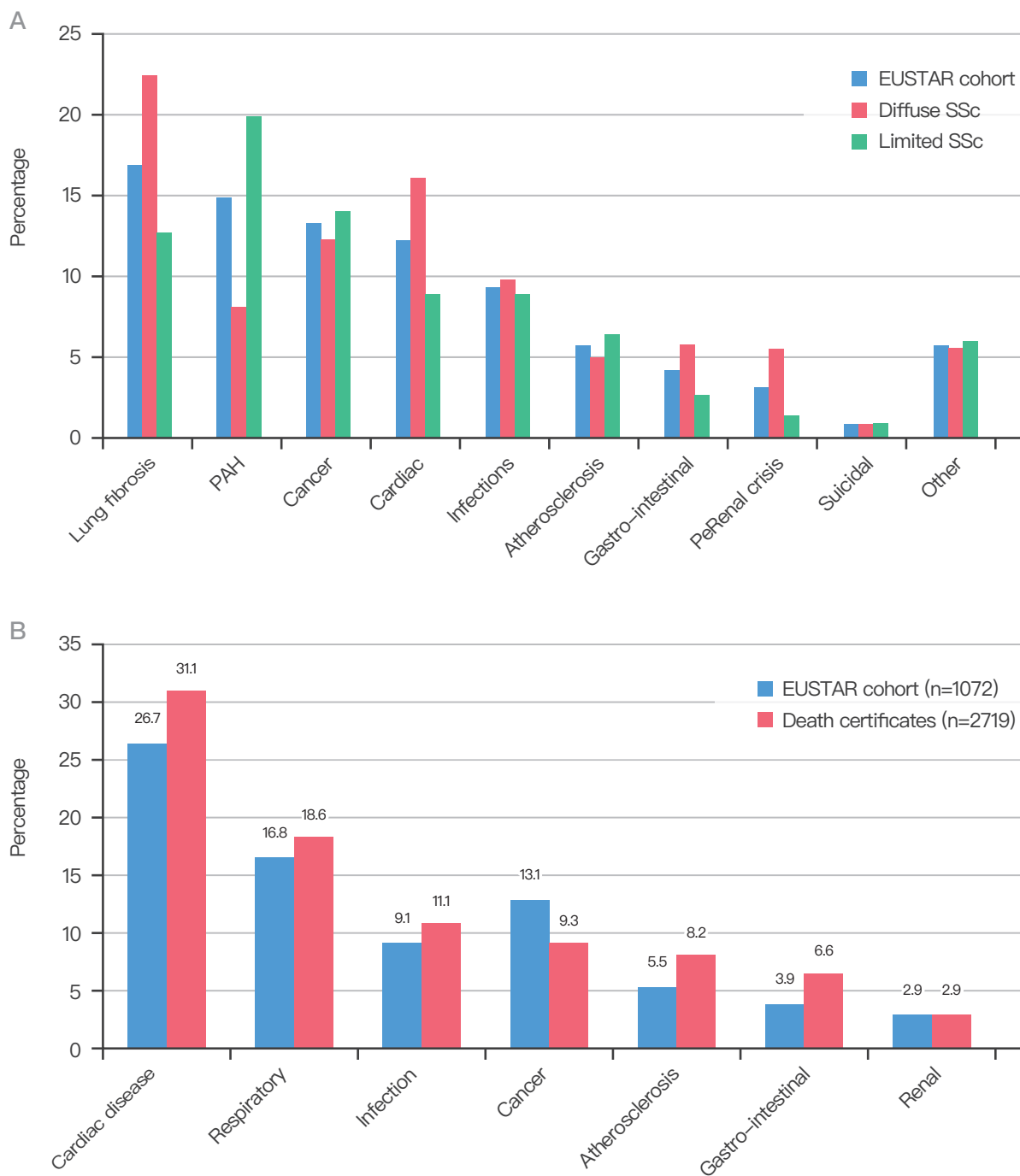
全部病人族群分析可發現 pirfenidone 相較於對照組可以有效減緩 FVC 衰退，但本試驗由於收案速度太慢提早終止試驗，而且此研究並沒有特別針對各個次族群的藥物效果進行分析。

- 在另一個試驗族群為具有符合 PPF 定義的 uILD 病人的第二期臨床試驗中，pirfenidone 相較於對照組在主要目標上 (24 周後使用居家肺功能量計量測 )FVC 並無明顯差別，而在次要目標 (24 周後使用試驗中心用肺功能量計量測 ) 才能看出有效的 FVC 衰退減緩，需注意的是此試驗對於 PPF 的定義與 INBUILD 試驗不同且主要目標也並未達標。
- 詳細各 PPF 次分類族群的治療以及臨床試驗證據將會於各小節詳述。
- 根據 2022 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 所發表的 PPF 臨床實務指引建議內容，若 PPF 病人經標準治療仍無法有效控制疾病進展，建議可使用 nintedanib 作為治療用藥；Pirfenidone 則因為目前臨床證據不夠充分，故不建議以 perfenidone 作為 PPF 治療用藥<sup>456</sup>。

## 第二節 全身性硬化症相關之間質性肺病 (SSc-ILD)

### ◆ 本節重點說明

近幾年來 ILD 已經成為全身性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 患者最主要的死因，約三分之一的患者會因為肺纖維化而死亡。而歐洲大型登錄試驗顯示硬皮症患者的 ILD 侵犯多在早期，因此早期發現並立即給予藥物治療以延緩肺功能惡化為主要治療方向。過去臨床藥物治療以免疫抑制藥物為主，現在則多了抗纖維化藥物供臨床醫師選擇。本節重點旨在介紹 SSc-ILD 臨床治療藥物、使用時機、以及最適之藥物併用策略。



【圖七】

(A)EUSTAR 所有樣本以及局限性與瀰漫性皮膚表現形式（硬皮症）的死因。

(B)EUSTAR 與死亡證明樣本的死因比較。結果以死亡百分比來表示。EUSTAR: 歐洲硬皮症和研組;PAH: 肺動脈高壓;SSc: 系統性硬皮症。

(Seibold JR, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:1478–1484. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217331)

## 問題一、何時該開始治療？

符合 SSc 分類標準並且胸腔 HRCT 或是肺部切片證實有合併肺纖維化之病人均應開始接受治療。一個 826 位 SSc-ILD 資料庫顯示，27% 病人在 12 個月追蹤 ILD 有持續進展，因此等到 FVC 下降時再進行治療往往肺部已經有所傷害<sup>18</sup>。因此 SSc 病人在初診斷合併有呼吸道症狀時，可以考慮肺功能以及 HRCT 檢查來評估是否合併有 SSc-ILD，然而是否所有病人在初診斷 SSc 時均需做 HRCT 或是定期接受 HRCT 檢查以早期發現 SSc-ILD，目前尚無定論也有待後續研究探討，因此需要臨床醫師依病人情況決定。肺功能檢查較為便宜且無輻射線，建議 SSc 病人可以定期追蹤。

## 問題二、治療藥物的選擇，是否該併用藥物？

目前隨機分派臨床試驗證實有效果的藥物為 cyclophosphamide (CYC)、mycophenolate mofetil (MMF)，生物製劑 tocilizumab 和 rituximab (RTX) 以及抗纖維化藥物 nintedanib (Ofev®)。以下為各藥物的臨床試驗介紹。

### (一) CYC 與 MMF

2006 年 Scleroderma Lung Study (SLS) 探討口服 CYC 治療 SSc-ILD 的研究，收案病人條件主要為瀰漫型 (diffuse) 或是侷限型 (limited) 的 SSc 併 BAL 有急性肺泡炎 (active alveolitis) 發現或 HRCT 有 GGO 且其 FVC 預設值為 45–85%。排除收案條件主要為 DLCO 預設值 <30%、近六個月抽煙史、肺部構造異常、需要藥物治療的 PH、prednisone 每日使用超過 10mg、先前使用超過四周的口服 CYC 或是接受過兩次以上的靜脈注射 CYC、以及最近有接受過免疫調節藥物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)。研究收案了 158 位病人，發現接受每日口服 1–2mg/kg CYC 治療組別相較於安慰劑組在第 12 個月調整後的平均 FVC 多了 2.53% (95% CI 0.28–4.79;  $p < 0.03$ )。除此之外喘、皮膚厚度以及生活品質也有一定程度改善，然而就 DLCO 而言兩組沒有統計上的顯著差異<sup>135</sup>。在 SLS 次分析的研究也發現 CYC 組比起安慰劑組有效改善纖維化，但對於 GGO 以及蜂窩狀囊腫 (honeycomb cysts) 兩組之間並無顯著差異<sup>136</sup>。另一個 SLS 次分析研究顯示一開始 HRCT 有較嚴重的網狀浸潤 (reticular infiltrates) 以及較嚴重的皮膚表現對於 CYC 反應較好<sup>137</sup>。

Rachel K. Hoyles 等人發表在 2006 年的一篇探討靜脈注射 CYC 對於 SSc-ILD 的隨機分派臨床試驗，收案條件為 18–75 歲病患和符合全身性硬化症診斷且其有 HRCT 或肺部切片證實之肺纖維化病人。收案排除條件為先前接受超過 3 個月的 AZA 或 CYC 治療、先前接受過超過三個月的高劑量口服類固醇治療 (30mg prednisolone/day 以上) 或是收案前三個月接受過每天口服 10mg 以上的口服 prednisolone 治療。值得注意的無論是 CYC 組或是對照組，其起始平均 FVC 預設值都超過 80%，而前述 SLS 研究收案的病人平均 FVC 預設值則為 68.1%。病患接受低劑量口服類固醇 (20mg QOD) 加上連續六次每四週一次靜脈注射 CYC

(600mg/m<sup>2</sup>，平均劑量 1050mg)，之後使用 AZA (2.5mg/kg/day，最大劑量 200 mg/day) 當作維持治療，結果實驗組比起安慰組未達到主要試驗指標 (primary endpoint) 也就是 FVC 以及 DLCO 預設值改善未達統計上顯著差異 (P=0.08)，但是把起始 FVC 做調整後 (如疾病活性等)，兩組間 FVC 預設值則有 4.19% 的差異 (95% CI 0.57– 8.95 ; p = 0.08)<sup>138</sup>。2016 年歐洲抗風濕病聯盟 (European League Against Rheumatism, EULAR 發表的 SSc 的治療指引也根據前面兩個臨床試驗結果把 CYC 納入治療指引<sup>139</sup>。然而 CYC 可能會增加感染、骨髓抑制 (myelosuppression)、性腺衰竭 (gonadal failure) 和出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis) 機會，使得 CYC 在臨床上使用受到限制。

由於 CYC 的副作用，新的替代藥物也陸續被研究。2016 SLS-II 研究發現每日口服兩次 MMF 1500mg 2 年與口服 CYC 2mg/kg/day 12 個月後改安慰劑相比，MMF 跟 CYC 有相似的療效，都可以顯著改 SSc-ILD 24 個月 FVC 預設值，但 MMF 相對 CYC 有較佳的耐受性<sup>140</sup>。

## (二) Tocilizumab

在 2020 年抑制 IL-6 受體的生物製劑 tocilizumab 在 SSc 的隨機分布臨床試驗中，雖然研究的主要試驗指標對於皮膚的改善沒有達到統計上的顯著差異，但是其次要試驗指標顯示 tocilizumab 可以改善 FVC<sup>141</sup>。值得注意的是，比起先前其他針對 ILD 為主要試驗指標的 SSc-ILD 臨床試驗，此研究原先設計主要是針對皮膚硬化改善，所以收案的病人大多 ILD 都比較輕微，其平均 FVC (SD) 在對照組以及 tocilizumab 組分別為 83.9(15.0) 和 80.3(14.4)，DLCO 則為 76.8(18.6) 和 74.4(19.2)。收案病人其受影響的肺部範圍也較輕微，平均 quantitative interstitial lung disease-whole lung 在對照組以及 tocilizumab 組分別為 14.1 以及<sup>16.9141</sup>。由於目前 SSc-ILD 其藥物非常稀少，因此該研究雖然利用次要試驗指標結果去申請適應症，美國 FDA 目前也已經核准 tocilizumab 用來治療 SSc-ILD，但台灣尚未取得治療 SSc-ILD 之適應症。

## (三) Nintedanib

Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) 是一種 tyrosine kinase inhibitor，具有抗纖維化以及抗發炎的效果。在 2019 發表在新英格蘭雜誌的隨機分派雙盲研究 (SENSCIS trial) 中，收納病人條件為符合 SSc 診斷之病患並且在近 12 個月內有接受 HRCT 檢查且至少有超過 10% 的纖維化，FVC 預設值 40% 以上且 DLCO 預設值 30~89%。值得注意的是病患在收案前如果每天服用 10mg 以內 prednisone 或是有穩定使用 MMF 或 MTX 超過六個月是可以納入研究。研究主要排除條件為肝指數異常 (超過 1.5 倍正常值上限)、Ccr < 30ml/min、第一秒用力呼氣量 (forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)/FVC<0.7、嚴重 PH、收案前近兩周使用每天超過 10mg prednisone、收案前八週使用過 azathioprine(AZA)、hydroxychloroquine(HCQ)、colchicine、D-penicillamine 或 sulfasalazine 等藥物、收案前六個月使用過 CYC、rituximab、tocilizumab、abatacept、leflunomide、tacrolimus、tofacitinib、cyclosporine A(CsA) 或是

potassium para-aminobenzoate。研究結果發現在第 52 周接受每日兩次 150mg nintedanib 比起安慰劑組可以有效的減少 adjusted FVC 下降 (-52.4ml/ 年 vs. -93.3ml/ 年；兩組差別 41.0ml/ 年；95% CI 2.9 - 79.0; p=0.04)<sup>10</sup>。然而本研究的次要試驗指標顯示對於皮膚 modified Rodnan skin score(mRSS)(兩組差別 -0.21; 95% CI - 0.94 - 0.53 p=0.58) 以及聖喬治呼吸問卷 (the St. George's respiratory questionnaire, SGRQ)(1.69; 95% CI - 0.73 - 4.12), nintedanib 與安慰劑組相比並無顯著差異。至於 nintedanib 副作用部分, 兩組間的任何副作用以及嚴重副作用 (serious adverse event) 均相似。Nintedanib 相較安慰劑組有較多腹瀉 (75.7% vs 31.6%), 噁心 (31.6% vs 13.5%) 以及嘔吐 (24.7% vs 10.4%) 等副作用。

關於副作用方面較特別的是, 一項針對 SENSICIS 研究進行的次分析顯示, 為減少以胃腸副作用為主而進行的 nintedanib 劑量調整可明顯減少副作用、增進全身性硬化症病患持續使用抗纖維化藥物比例, 而且對主要治療目標肺功能穩定結果沒有影響, 這項研究明顯提供臨床醫師於日常處置中對藥物劑量調整的處方信心。

目前台灣健保局 nintedanib 在 SSc-ILD 的使用規範為: 若病人有符合 (1). 經由免疫風濕科醫師確診之 SSc (2).HRCT 經胸腔內科及放射科醫師證實具有肺部纖維化且肺纖維化侵犯至少 10% 肺野, 並符合間質性肺病之診斷 (3). 胸腔內科及免疫風濕專科醫師確診為 SSc-ILD, 且病人的 FVC  $\geq$  40% 且 DLCO 為預估值之 30-89%, 病歷須清楚記載病人之相關臨床症狀 (如呼吸困難、喘或咳嗽等) (4). 使用 CYC 或 AZA 或 MMF 6 個月最高可耐受劑量後治療失敗, 符合以上條件且事前審查核准後即可使用。值得注意的是, 目前 AZA 沒有研究證實單獨使用可以改善 SSc-ILD, MMF 無健保適應症必須自費, 而 CYC 有較多的副作用, 因此臨床醫師如需申請 nintedanib 在事前藥物選擇上需要根據病人臨床以及經濟狀況, 以病人為中心施行臨床醫療決策, 來達成醫病共享決策 (shared decision making, SDM) 的理念。

#### (四) 藥物合併治療: Nintedanib + MMF

目前臨床試驗大多為單一用藥, 較少合併其他藥物, 只有 nintedanib 的臨床試驗中有合併使用 MMF。SENSICIS trial 研究有 48.4% 病患有合併使用 MMF, 但研究中並未分析病人使用 MMF 是否會影響研究結果, 在 2021 年 SENSICIS trial 次分析研究中有特別把病人分成有無使用 MMF 來比較差別, 結果發現 288 位使用 nintedanib 病患, 有 139 位 (48%) 一開始有使用 MMF, 而對照組 288 位病人也有 140 位 (49%) 病患一開始有使用 MMF, 兩組間平均 MMF 使用劑量皆為 2000 mg。使用 MMF 病患合併使用 nintedanib, 調整後平均 FVC 下降 40.2 ml/ 年, 而未使用 nintedanib 則下降 66.5 ml/ 年 (兩組差別 26.3/ 年, 95% CI -27.9-80.6)。相反的未使用 MMF 組別, 使用 nintedanib 調整後 FVC 下降 63.9 ml/ 年, 而未使用 nintedanib 則下降 119.3 ml/ 年 (差異 55.4 ml, 95% CI 2.3-108.5), 統計上 nintedanib 在治療效果上不會受到 MMF 影響 (p=0.45 for treatment-by-time-by subgroup interaction), 但似乎併用 MMF 有最佳的療效。至於 mRSS 以及 SGRQ 統計上則無受到 MMF 影響。關於副

作用方面，併用 MMF 並無增加副作用以及嚴重副作用。因此 nintedanib 併用 MMF 似乎對於 SSc-ILD 是個安全且有效治療選擇，但仍需更多的臨床試驗來證實<sup>142</sup>。

### 問題三、若病人對治療反應不佳，還有其他藥物治療方法嗎？

生物製劑 RTX 在一些的小型臨床試驗也顯示具有療效。在一開放式標記收納 60 位 SSc-ILD 的病人隨機分派臨床研究，RTX 組別在第 0 天以及第 15 天接受 1000mg RTX 治療相較於每四周接受靜脈注射 CYC500 mg/m<sup>2</sup> 總共接受 24 週治療 CYC 組別，在第六個月時，RTX(平均 FVC 預設值治療後從 61.30% [SD-11.28] 到 67.52% [13.59]) 比起 CYC 組別(平均 FVC 預設值治療後從 59.25%[12.96] 到 58.06 [11.23]) 有更佳之療效且有統計上顯著差異 (p=0.003)。皮膚方面 RTX 比 CYC 有更多的 mRSS 的進步且有統計上差異 (p=0.001)。最後 RTX 相較於 CYC 組也有較少的副作用<sup>143</sup>。

在 2011 年收納 19 位病人的第二期臨床試驗中顯示接受非骨髓根除性自體造血幹細胞移植 (autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation) 比起接受每月一次共六次靜脈注射 1.0g/m<sup>2</sup>CYC 在一年後有較多 FVC 以及 mRSS 進步，且統計上有顯著差異，然而 DLCO 改變相較於對照組則無統計上顯著差異<sup>144</sup>。2014 年的第二期 Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) 臨床研究收納了 156 位病人，發現移植組比起每月接受一次 CYC 750 mg/m<sup>2</sup>/month 共 12 次的治療，移植組有較多的 mRSS(-19.9 vs -8.8)，FVC(6.3% vs -2.8%) 和 total lung capacity，TLC(5.1% vs -1.3%) 的進步，且有統計上顯著差異，然而 DLCO 則無顯著差異<sup>145</sup>。2018 年的第二期骨髓根除性自體造血幹細胞移植在 75 位病人研究顯示，接受移植治療比起接受 CYC(第一個月 500 mg/m<sup>2</sup>，然後 11 個月的 750mg/m<sup>2</sup>) 治療，在第 54 個月時有較高的存活率 (79% vs 50%，p=0.002)，研究雖未直接比較兩組 FVC，但似乎移植組有較高比率的 FVC 穩定以及進步，但 FVC 相關數據論文則無提供。由於幹細胞移植目前尚未有第三期的臨床試驗數據，因此其安全性及有效性仍待後續更多臨床研究來探討。

### 問題四、疾病主要為影響肺部，藥物治療方式是否不同？

以目前臨床流行病學資料而言，SSc-ILD 較常出現在廣泛皮膚侵犯的 diffuse cutaneous scleroderma 病患<sup>146</sup>，而原本皮膚硬化問題也是相關藥物臨床試驗的重點，因此在兩者間治療方向差異不大。目前用於治療 SSc-ILD 的藥物除了 nintedanib 以及 tocilizumab 對於皮膚效果較無臨床試驗支持的證據外，其他藥物如 CYC、MMF、RTX 甚至是骨髓移植均可以同時改善 mRSS。

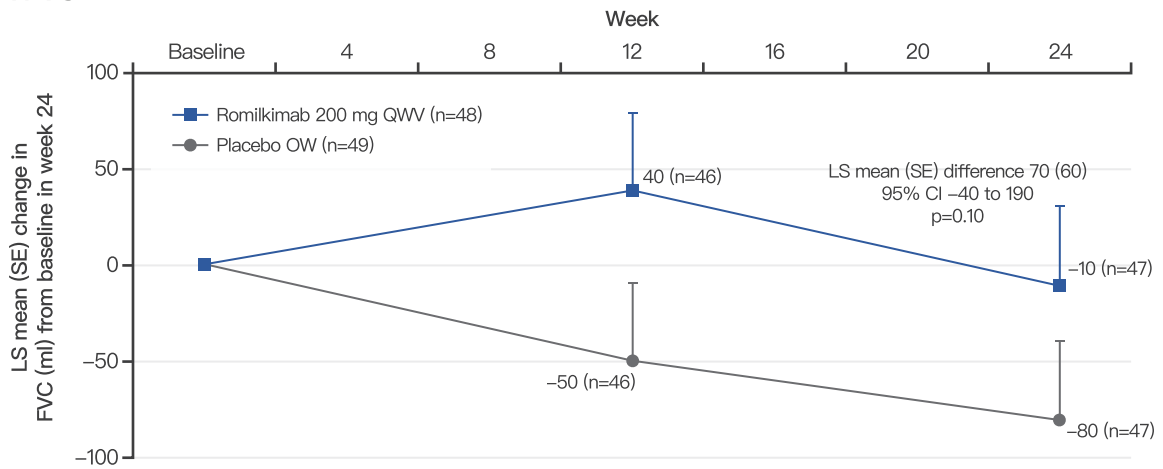
但如果經治療後臨床上皮膚硬化很穩定、但肺部纖維化仍持續進展，考量對 SSc-ILD 對病患存活及生活品質的衝擊幅度遠大於皮膚硬化狀況，則不應受皮膚既有療效侷限、應以 SSc-ILD 為主要目標器官進行治療調整。

## 問題五、是否有新的藥物正在臨床試驗中？

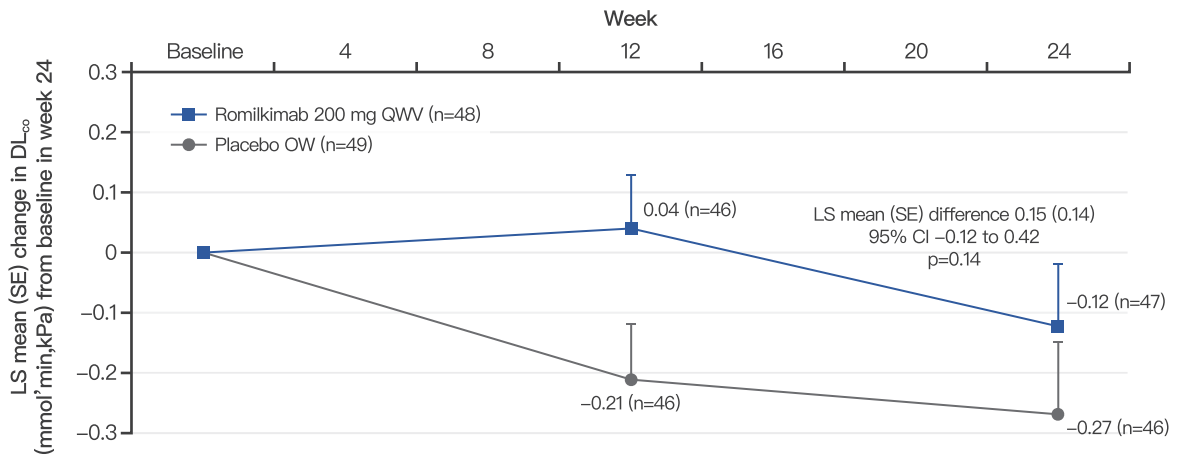
目前臨床試驗網站 (clinicaltrials.gov) 正在進行的臨床試驗有第一和二期的 ACE-1334( 抑制 TGF- $\beta$ 1 和 3) (NCT04948554)，第二期的 ixazomib (proteasome inhibitor) (NCT04837131)。另一肺纖維化藥物 pirfenidone 在先前的第二期臨床試驗只有提及其安全性及耐受度，但並無提及其療效，而合併使用 MMF 以及 pirfenidone 的第二期臨床試驗則在進行中 (NCT03221257)<sup>147</sup>。

一項非常特別且值得繼續關注的新藥研究，來自於抑制 IL-4/IL-13 單株抗體 romilkimab 於早期廣泛性全身性硬化症病患的第二期臨床研究結果，在這個 romilkimab 組 48 位、對照組 49 位受試者的第二期人體試驗中，除了非常突出地以這麼少量的受試者達成減少皮膚硬化的 primary endpoint。更特別的是，相較於 placebo，romilkimab 前 12 週可以有效穩定 FVC/DLCO 等等肺功能參數 (FVC 在數值上甚至是提昇)，也可顯示出對 IL-4/IL-13 接受體活化具有關鍵角色的生物標記 thymus and activation-regulated chemokine (TARC) 的有效抑制。雖然這個肺功能穩定的效果在使用 12 週之後會逐漸降低 (皮膚硬化進步則持續)，但考量抗纖維化藥物在全身性硬化症病患開始使用的前 12 週之內、即使併用免疫抑制藥物 CYC/MMF 也暫時無法抑制肺功能的惡化，romilkimab 則可能為病患爭取到寶貴時間讓抗纖維化藥物生效前維護肺功能，因此 romilkimab 及與抗纖維化藥物具有值得密切觀察後續發展的必要。

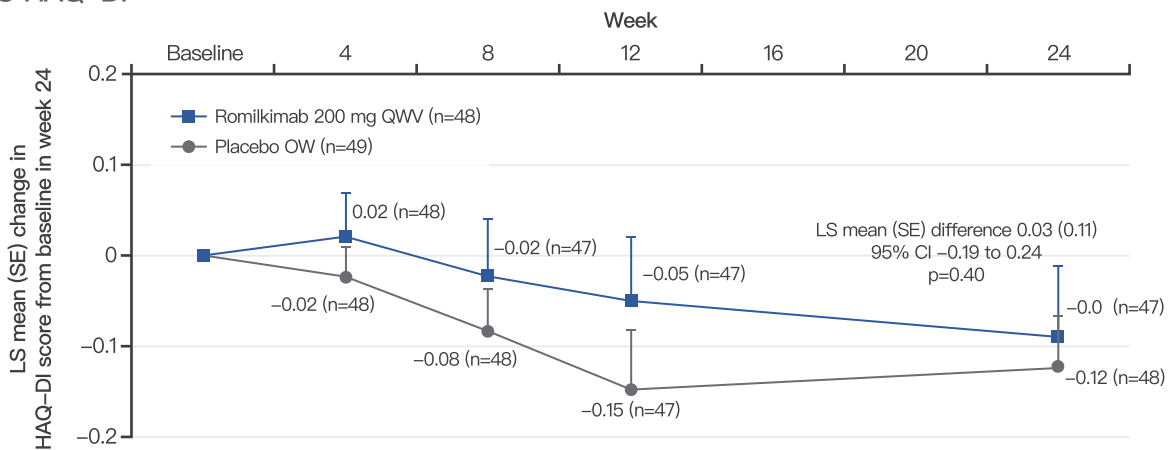
### A FVC



### B DLCO



### C HAQ-DI

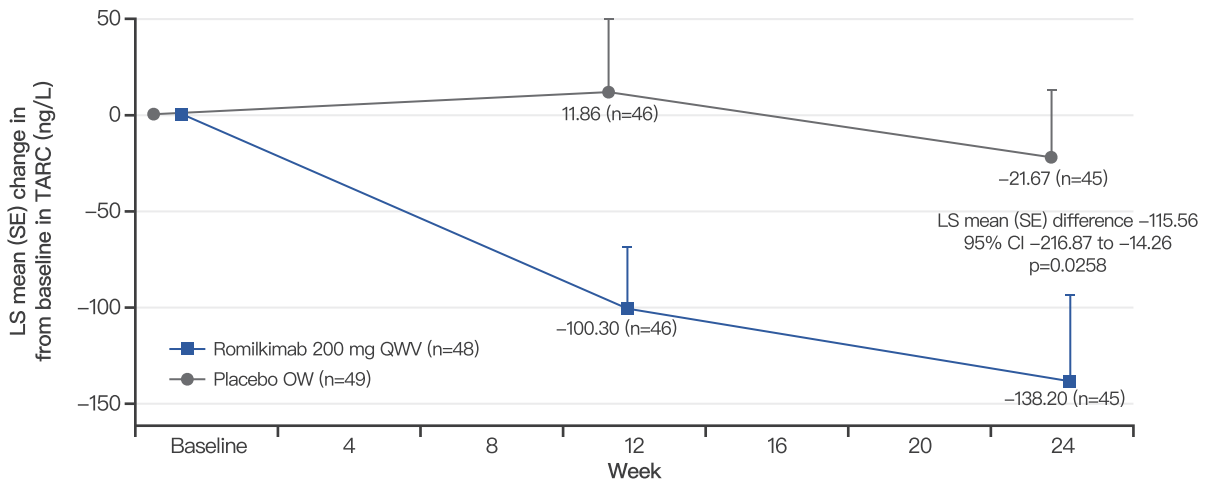


【圖八】

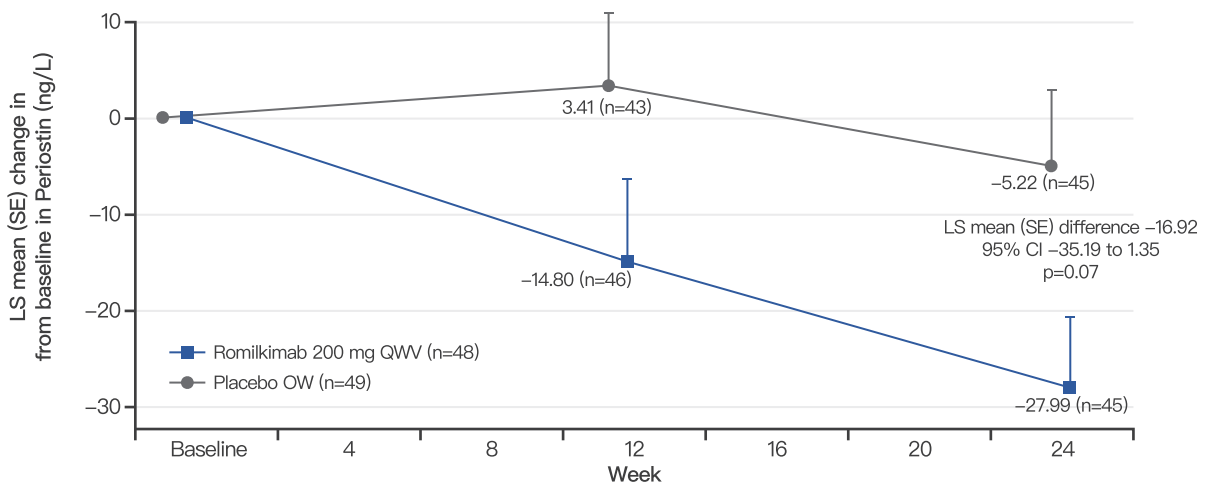
用 romilkimab 與安慰劑治療的 ITT 人群中 (A)FVC(mL)、(B)DLCO 和 (C) HAQ-DI 從基線到第 24 週的平均變化。DLCO，一氧化碳肺滲散量；FVC，用力肺活量；HAQ-DI，健康評估問卷 - 殘疾指數；ITT，意向治療；LS，最小平方方法；QW，每週一次。



## A TARC



## B Periostin



## 【圖九】

使用 romilkimab 與安慰劑治療的患者中 (A) TARC 和 (B) 骨膜素從基線到第 24 週的平均變化。DLCO，一氧化碳肺瀰散量；LS，最小平方方法；QW，每週一次；TARC：胸腺和活化調節趨化因子 (CCL17)。

(Allanore Y, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:1600–1607. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218447 )

### 第三節 類風溼性關節炎相關之間質性肺病 (RA-ILD)

#### ◆ 本節重點說明

類風濕關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 為慢性侵蝕性發炎性關節炎的代表性疾病，亦屬易致殘致命的健保重大傷病範圍，在臺灣健保資料庫中登錄超過 5 萬名領有重大傷病 RA 患者。雖以關節為主要表現器官，但 RA 其實是包括肺部在內的典型多器官全身性慢性發炎疾病。

RA 病患出現肺部病變其實相當常見，但是並不是出現肺部病變就代表病患是 RA-ILD 病患，從氣道、肋膜、肺部血管等都可能出現病變，ILD 隸屬的肺實質疾病僅佔有具肺病變 RA 病患中約 10%，並不是太高<sup>20</sup>。而且其中還要把吸煙、空污職業暴露等環境毒害、感染、治療藥物副作用、甚至包含淋巴瘤等惡性腫瘤考量在內，佔比上就更小<sup>20,108</sup>。

確認 RA-ILD 的出現存在，對 RA 病患具有關鍵臨床重要性。在今日生物製劑已廣泛使用 15 年以上，RA 已被以一種追求疾病長期緩解的慢性病進行診療。丹麥國家健康資料庫的研究指出，相較於沒有 ILD 的配對後 RA 對照病患族群，RA-ILD 病患從確診起的十年內，其逐年的死亡風險是對照 RA 族群的 2-10 倍。而且在具有越來越多生物製劑治療的 2004 到 2016 年間，RA-ILD 發生率並無太大改變<sup>148</sup>。

另一項特色是在 HRCT 影像上的表現，RA-ILD 與其他 CTD-ILD、如 SSc-ILD、Dermatomyositis-ILD、mixed connective tissue disease 不同，於確診常以 UIP 型態來呈現<sup>54,108</sup>。而且 UIP 型態的 RA-ILD 具有較 NSIP 型態更不好的預後<sup>16</sup>。若未經妥善診治，研究顯示 UIP 型態的 RA-ILD 在三年死亡率可達約 50%，與 IPF 相當，甚至超越許多惡性腫瘤。尤其對男性 RA 病患、診斷 RA-ILD 時 DLCO 值較低、較晚才確診 ILD、併有 GERD 等病患，更須列入 RA-ILD 高風險對象提高注意<sup>39,149</sup>。

很可惜的是，目前並無特別以 RA-ILD 為主要族群之隨機分派臨床試驗結果來證實療效，皆以回溯型研究及開放式標記研究結果為主，考量 RA-ILD 對 RA 病患的高衝擊性，希望將來可以很快看見隨機分派臨床試驗結果。

另一項核心問題則是 RA 治療藥物也可能引發 ILD。目前被世界各國 RA 治療指引公推為“治療礎石”的 MTX，在 1970 年代由癌症化療開始導入 RA 治療之時，就發現有時會引起可能嚴重到致命的 HP<sup>20,108</sup>。而開創 RA 及後續風濕病生物製劑治療盛世的腫瘤壞死因子拮抗劑 (TNF inhibitor, TNFi)，更在上市後數年間就被報告有引發 ILD 的風險<sup>150</sup>。近期的綜合回顧也指出，已有 RA-ILD 的病患使用 TNFi (臨床醫師已可能避用在某些病患)，還有 15.5% 病患可能出現 ILD 惡化的問題<sup>108</sup>。因此如要進行 RA-ILD 的研究，如何界定這些關鍵治療藥物的角色及影響，確實是一個難題。

但在臨床上運用上，或許可以更宏觀地看待 DMARDs 治療可能引發 ILD 這個議題。首先是肺部纖維化仍可能是 RA 全身性多器官發炎的其中一項目標器官損傷，因此在排除感染風險後病理活性仍屬活動期狀態的 RA 病患，若能好好控制本病（原發疾病，RA），肺部器官損傷也可望改善或不再惡化，這也是即使 MTX 存在潛在肺部毒性、近期多篇大規模研究顯示 MTX 的使用對 RA-ILD 整體是沒有增加，甚至是有相當程度的減少，正是這樣的道理。但是 MTX/TNFi 對特定病患仍有其風險，更密切追蹤影像學、肺功能檢查、必要時儘早進行 HRCT 檢查及跨團隊討論，隨時調整 DMARDs 則極為必要<sup>151,152</sup>。

對肺外的疾病活性屬低活動度或緩解狀態的 RA 病患，如有 RA-ILD 的懷疑，先行調降或暫停使用具潛在肺部毒性 DMARDs(MTX, Leflunomide, TNFi)<sup>108,150</sup>，或者轉換其他肺部毒性風險低、甚至改用以 RA-ILD 治療效果的 DMARDs(如 abatacept, tocilizumab 或 rituximab) 也是很有意義的臨床考量<sup>108,149</sup>。

總之，DMARDs 引起的 ILD 是一項潛在風險，只要正視、密切追蹤、多方考量鑑別診斷，就能以風險管理策略有效減少 DMARDs-induced ILD，又能讓 RA 治療達標，不會落入「怕藥不怕病」，最後 RA/ILD 都惡化、兩頭落空的困境。

## ◆ 臨床問題

### 問題一、何時該開始治療？

針對無症狀之 RA-ILD 病人，一般而言以肺功能檢查定期追蹤。針對臨床、肺功能或影像快速進展或有症狀之病人，則應立即開始治療<sup>153</sup>。以下將根據藥理機轉，將治療藥物區分為抗發炎治療與抗纖維化治療兩部分說明。

#### ● 抗發炎治療

##### (一) MMF 與 RTX

現有的 RA-ILD 治療的證據多來自小規模試驗回溯性研究。一份來自英國的研究，收錄 700 位使用 RTX 治療的 RA 病人，其中 56 位有 RA-ILD，FVC 的中位數相對改變量 (median relative change) 由 RTX 治療前的 -2.4% 進步到治療後的 +1.2%( $p=0.025$ )，DLCO 也從 RTX 治療前的 -4.4% 進步到 +1.3%( $p=0.045$ )，使用 RTX 治療後有 52% 的 RA-ILD 病人肺功能穩定，16% 的 RA-ILD 病人肺功能進步，32% 的 RA-ILD 病患肺功能惡化，16% RA-ILD 病患因 ILD 持續進展導致死亡<sup>156</sup>。另一份來自英國多中心長達 25 年的報告，收錄 290 位 RA-ILD 病人，分析他們因為 ILD 導致的死亡因素，發現這 25 年藥物治療的進步，使得死亡的年齡中位數由 63 歲延長到 78 歲，傳統的 DMARDs 對死亡率沒有影響，額外使用 RTX 或 MMF 治療 ILD 之病人，死亡的相對風險略微降低 (RR: 0.52(95% CI 0.1-2.1) vs RR: 0.65(95% CI 0.2-2)。整體來說，使用 MMF 或 RTX 治療 RA-ILD 的病人，其存活時間較使用 anti-TNF 治療的病人為長<sup>157</sup>。

## (二) abatacept 與 tocilizumab

另一份來自西班牙的研究，進一步分析 ILD 惡化的危險因子，發現吸菸 (odd ratio, OR: 6.9; 95% CI 1.38–4.90) 與類風濕關節炎疾病活性 (DAS28) 指標數值 (OR: 1.97; 95% CI 1.01–3.86) 會增加 ILD 惡化的風險。另一方面，使用 abatacept、tocilizumab 與 RTX 治療 RA-ILD，會讓 ILD 惡化風險下降 (OR: 0.10; 95% CI 0.02–0.69)<sup>7</sup>。這個研究推薦 RA-ILD 的生物製劑治療，優先選擇非 anti-TNF 的藥物，包括 abatacept、tocilizumab 與 RTX，並需要病患戒菸，以減少 ILD 惡化的風險。

### • 抗纖維化治療

INBUILD 試驗收錄各種疾病引發之 PPF，比較 nintedanib 150 mg BID (twice daily) 或安慰劑在治療 52 週之後的 FVC 下降程度。結果發現 nintedanib 的 FVC 下降幅度為 80.8 ml/year，相較於安慰劑組之 FVC 下降 187.8 ml/year，兩者之差異為 107.0 ml/year (95% CI 65.4–148.5,  $p < 0.001$ )。UIP 型態之 ILD，nintedanib 與安慰劑組的差異更高達 128.2 ml (95% CI 70.8–185.6,  $p < 0.001$ )，證實 nintedanib 能有效抑制肺功能下降。值得注意的是，在 INBUILD 試驗 663 個受試者當中，有 170 位 (26%) 為自體免疫引起之 ILD (其中 89 位 RA-ILD)，使用 nintedanib 相較於安慰劑組之 FVC 下降差異達 104 ml/year (95% CI 21.1–186.9)<sup>158</sup>。使用 nintedanib 要注意腹瀉 (發生率 66.9%)、噁心 (28.9%)、嘔吐 (18.4%)、體重減輕 (12.3%)、及肝功能上升等副作用。

目前世界各國多已核准 nintedanib 治療 PPF，2022 ATS/ERS/JRS/ALAT PPF 臨床實務指引也把 nintedanib 列為建議用藥<sup>456</sup>，雖然 INBUILD 試驗並非專門針對 RA-ILD 設計，但若 RA-ILD 病人其肺部纖維化進展符合 PPF 的定義，可以考慮使用 nintedanib。目前 RA-ILD 病患且符合 PPF 定義之病人，nintedanib 已於 112 年 12 月 1 日取得健保給付，用於治療 PPF 病患。

## 問題二、治療藥物的選擇，是否該併用藥物？

新診斷或近期惡化加劇的 RA-ILD，第一線治療藥物首選為類固醇合併免疫抑制藥物，包括 AZA、CsA、CYC 甚至是 MTX 也在考慮之列<sup>154</sup>。由於 MTX 與 HP 與 pulmonary fibrosis 有關，近期的研究較推薦使用副作用較少之 MMF 合併類固醇治療<sup>155</sup>。Hydroxychloroquine (HCQ) 與鈣調磷酸酶抑制劑對 RA-ILD 的肺臟疾病活性而言則沒有影響。

## 問題三、若病人對治療反應不佳，還有其他藥物治療方法嗎？

若上述第一線治療效果不佳，可考慮進階使用生物製劑治療 RA-ILD，包括 abatacept (APRIL)、tofacitinib (PULMORA)、RTX+ MMF (EVER-ILD) 及 RTX (RITUX-IP) 等 randomized controlled trial (RCT) 目前仍在進行中。

#### 問題四、RA-ILD 疾病主要為影響肺部，藥物治療是否不同？

相較於類風濕關節炎但沒有ILD的病人，RA-ILD病人在學理上應將MTX、leflunomide等與HP或PF相關的藥物放在較後線，優先選擇其他與上述副作用無關之其他傳統風濕病修飾藥物(DMARDs)。一篇研究顯示使用anti-TNF藥物治療RA-ILD一年後，病患的咳嗽、喘、運動能力以及關節炎都有所進步，病患的肺功能在使用anti-TNF藥物的治療下也呈現穩定<sup>159</sup>。近期的長期追蹤研究顯示使用nonanti-TNF的生物製劑型風濕病修飾藥物(biologic DMARDs, bDMARDs, 例如RTX)治療RA-ILD會比使用anti-TNF藥物有更長的存活時間<sup>153</sup>。雖然目前仍缺乏大規模臨床試驗的驗證，以現有的觀察型研究證據顯示，針對RA-ILD病患推薦優先使用nonanti-TNF之生物製劑或標靶型風濕病修飾藥物(targeted-synthetic DMARDs, tsDMARDs)作為第一線藥物療效不彰之下的第二線治療，但anti-TNF藥物仍然為治療RA-ILD可行之選項。臨床醫師在選定bDMARDs或tsDMARDs之後，需要定期追蹤病患關節炎活性與ILD的進展，做為持續治療或更換藥物之依據。

#### 問題五、是否有新的藥物正在臨床試驗中？

Pirfenidone同樣為抗纖維化的治療，藥理作用為抗發炎(anti-TGFβ1、anti-IL-12p40等)、抗纖維化及抗氧化等複合機轉，針對RA-ILD病患的RCT(TRAIL1)正在進行中，現已收案完畢(NCT02808871)。另一個臨床試驗檢測pirfenidone合併免疫抑制藥物(DMARD)來治療CTD-ILD，驗證該療法的有效性、安全性、以及預測ILD惡化因子的試驗目前正在進行中(NCT04928586)。Tofacitinib合併MTX治療RA-ILD的療效與安全性探討(PULMORA)目前正在招募受試者(NCT04311567)。

## 第四節 其他結締組織相關之間質性肺病 (CTD-ILD)

### ◆ 本節重點說明

- 多發性肌炎 / 皮膚炎相關之間質性肺病  
(polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease)

皮膚炎 (dermatomyositis, DMitIs) 與多發性肌炎 (polymyositis, PMitIs) 為橫紋肌肌肉炎、多發性關節炎 / 肌腱鞘炎、皮膚炎及包含 ILD 在內的內臟侵犯、的全身性慢性發炎性自體免疫疾病，其中某些病患甚至為潛藏腫瘤之臨床症候群<sup>67</sup>。

除了相對病患數較少，DMitIs/PMitIs 其臨床表徵、目標器官侵犯、尤其是 ILD 發生比例、嚴重度、對治療反應都差異甚大<sup>58,67,160</sup>，診斷及治療複雜度相當高，因此推薦對 DMitIs/PMitIs-ILD 病患的診斷治療、盡可能於 MDD 會議中討論及共同決策。

DMitIs/PMitIs-ILD 的治療方式，必須就當下 ILD 進展惡化風險、肺部目前纖維化狀況，及對之前藥物治療反應三大面向來思考，才能做出最正確的決策<sup>160-163</sup>。而進行檢查如六分鐘步行距離評估時，更須留心可能同時合併關節問題與肌肉炎而對數據發生影響、尤其是用以評估藥物療效時宜以及病患自身用藥前後的差距、而非絕對值較能正確評量不致低估<sup>164,165</sup>。

而進行 DMitIs/PMitIs-ILD 之 ILD 的可能性及進展惡化風險時，目前除與其他 PPF 類似以影像學及 FVC 下降速率考量之外，另外可依不同的 myositis specific Ab 皮膚炎 / 多肌炎特有自體抗體進行大致分類<sup>58,67,160,161</sup>。其中 anti-Melanomadifferentiation-associated gene-5 antibody (anti-MDA-5, 舊名 Anti-CADM-140) 病患是最容易出現 rapidly progressive ILD (RP-ILD) 有時惡化狀況甚至於快到數日內即進展至死亡<sup>160,166</sup>。

而具有 anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody (如 anti-Jo1) 過去統稱為 antisynthetase syndrome (ASS) 則臨床變化則較如 Scl-70 Ab positive SSc-ILD 或一般 PPF<sup>58,160-163</sup>。

- 修格蘭氏症候群相關間質性肺病  
(Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease)

目前修格蘭氏症候群相關間質性肺病 (SjS-ILD) 均無隨機分派臨床試驗，僅有些許的回溯性研究和個案報告表示 CYC 以及 MMF 可能對於 SjS-ILD 有幫助，而 AZA、鈣調磷酸酶抑制劑、MTX 以及抗纖維化治療較少文獻報告。此外也有些文獻表示生物製劑 RTX 也可能對於 SjS-ILD 有效。

【表十三】 Myositis specific Ab 皮膚炎 / 多肌炎特有自體抗體與併有 ILD 風險

ILD 風險	自體抗體種類
高，RP-ILD	anti-MDA-5( 同時易併有疼痛皮膚潰瘍、易有氣胸 )
高，PPF	anti-aminoacyl-tRNA synthetase(ARS: anti-Jo1、anti-PL7、anti-PL12、anti-EJ、anti-OJ)
中，PPF	anti-PM/Scl-75/100，anti-Kut
低	anti-Mi2，anti-SRP，anti-TIF1- Y，anti-NXP2

台中榮總風濕免疫科 - 謝祖怡 醫師整理

## ◆ 臨床問題

### 問題一、以 RP-ILD 表現之 anti-MDA-5 DMitis-ILD 治療藥物的選擇

以 RP-ILD 為表現之 anti-MDA-5 DMitis-ILD 雖然個案數不多，但高達 50% 之機率會產生 ILD，特色為 RP-ILD 且相當嚴重，高達 40% 病人在診斷 6 至 12 個月便無法存活<sup>164</sup>；需要使用呼吸器及加護治療之病人中，以皮膚炎為主要表徵的 anti-MDA5 病人的住院死亡率明顯高於同時表現多發性肌炎之病人 (76.6% vs 56.8%， $p < 0.001$ )<sup>166</sup>。因此，早期診斷並積極治療為病人存活的關鍵。

一份來自日本的多中心前瞻性研究顯示，針對 anti-MDA5 陽性之 ILD，同時合併使用高劑量類固醇 (1 mg/kg/day for 4 weeks 之後逐漸減量)、tacrolimus (維持 10-12 ng/ml for 12-h trough level) 與 IV CYC (500-1000 mg/m<sup>2</sup> Q2W x 6 times) 三種免疫抑制藥物，再加上血漿置換術之選擇性備援治療，相較於傳統先給予高劑量類固醇之後再逐漸累加免疫抑制藥物，或同時給予多種免疫抑制劑但不用血漿置換術 (plasmapheresis) 作備援的歷史對照組療法，發現新的療法能明顯提高 6 個月之病人存活率 (89% vs 33%， $p < 0.0001$ )，但需留意巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染<sup>167</sup>。針對快速進展之 ILD，來自西班牙的專家們也認同早期合併類固醇、鈣調磷酸酶抑制劑以及 CYC 三種免疫抑制藥物之療法。若合併療法無效，考慮加上 RTX、MMF 或 tofacitinib 等藥物，或使用 polymyxin B hemoperfusion、血漿置換術或給予 IVIG 治療作為救援療法；至於 AZA、MTX、leflunomide、infliximab 與抗纖維化治療在快速進展之 ILD 的角色不明，以目前的證據不建議使用<sup>168</sup>。

## 問題二、以 non-RP-ILD 表現之 DMitis-ILD 治療藥物的選擇

本類病患主要是 myositis-specific Ab 如 anti-Jo1 或者 anti-PM/Scl-75/100, anti-Ku 病患族群<sup>160</sup>，於 ILD 疾病活動期，尤其是肺部之外的 DMitis/PMitis 依然活躍時，等同 induction therapy 的基本藥物治療為高劑量皮質類固醇<sup>160,169</sup>。可以使用等同每日口服 prednisolone 0.75–1 mg/kg 之劑量，之後隨病情進步穩定可逐漸調降。如為減少副作用及加速生效，期間內可採用每日靜脈注射 methylprednisolone(MTP) 500–1000 mg 連續三日的脈衝治療方式，也有助於加快減少每日口服皮質類固醇至最低維持劑量<sup>169,170</sup>。加用免疫抑制劑通常可對皮質類固醇無效或無法減量之 DMitis/ PMitis-ILD 病患增進臨床療效或減少每日口服皮質類固醇劑量<sup>171</sup>。臨床證據都來自非隨機分派、open-labeled 人體試驗，其中可顯示出可能有助於提高存活率為加用 cyclosporine( 僅一項研究 )<sup>172</sup>。可協助改善肺功能者的免疫抑制劑有 cyclophosphamide (CTX)<sup>173</sup>，mycophenolate mofetil (MMF)<sup>174</sup>，tacrolimus (FK506)<sup>175–177</sup> 及 (rituximab)RTX<sup>178–180</sup>。此 CTX/MMF/FK506/RTX 四項藥物同時也顯示對肌肉炎的療效。而 azathioprine (AZA) 則有穩定肺功能及減少主觀呼吸困難效果<sup>160</sup>。對於上述治療反應不佳或者出現嚴重併發症病患，intravenous immunoglobulin (IVIG) 也可列入使用考量<sup>181</sup>。

## 問題三、多發性肌炎 / 皮膚炎是否有新的藥物正在臨床試驗中？

長期使用 tacrolimus 治療多發性肌炎 / 皮膚炎 -ILD 之療效與安全性之試驗 (NCT02159651)，以及 tacrolimus 合併 0.6–1.0mg/kg/day 之 prednisolone 用於治療多發性肌炎 / 皮膚炎 -ILD 之療效與安全性之臨床試驗皆已經完成受試者招募 (IMPPACT, NCT00504348)。一個利用 tofacitinib 探索 clinical amyopathic dermatomyositis 合併 RP-ILD 的周邊血液淋巴球組成的探索試驗正進行中 (NCT04613219)。使用 tofacitinib 5 mg BID 合併 prednisolone 0.8–1.0 mg/kg/day 用於治療 MDA-5 陽性之皮膚炎 -ILD 之療效與安全性的臨床試驗正在進行中 (NCT04966884)。

## 問題四、修格蘭氏症候群相關間質性肺病 (SjS-ILD) 治療藥物的選擇？

目前修格蘭氏症候群相關間質性肺病 (SjS-ILD) 均無隨機分派臨床試驗，僅有些許的回溯性研究和個案報告表示 CYC、MMF 以及 RTX 可能對於 SjS-ILD 有幫助。

## 問題五、若修格蘭氏症候群相關間質性肺病病人對治療反應不佳，還有其他藥物治療方法嗎？

目前有僅有小規模的研究發現 RTX 在 SjS-ILD 的療效。一個觀察型研究收錄 78 位具有多器官侵犯的 SjS-ILD 病人族群，其中 8 位為 ILD 病人，使用 RTX 治療後有 6 位符合醫師判定之改善，但這個研究的 RTX 劑量並未統一 (1g × 2 或 375 mg/m<sup>2</sup>)，且改善的判定並未使用客觀的影像或肺功能指標<sup>158</sup>。另一個台北榮民總醫院發表的小規模的 SjS-ILD 研究觀察 10 位 SjS-ILD 病人施



打 RTX 六個月之後，發現平均預測之 DLCO、DLCO/alveolar volume (VA) 等數值有改善，但預測之 FVC 及 HRCT 分數並無統計差異<sup>159</sup>。較大規模的隨機分派使用 RTX 之臨床試驗所收錄的病人，並未限定 SjS-ILD 之病人，除了未刺激之唾液分泌略有增加之外，無法在主觀之疲倦、眼乾或客觀的淚液分泌方面看到療效<sup>160</sup>。

綜合現有的臨床資料，針對 SjS-ILD 的治療，使用傳統系統性類固醇及免疫抑制藥物或 CYC 後療效不彰的病人，再使用 RTX 作為二線治療為合理的療法，但這個建議尚須等待隨機分派之臨床試驗的資料來證實。

## 問題六、是否有新的藥物正在臨床試驗中？

Novartis 的新藥 MHV370( 機轉未公開 ) 用於治療 SjS-ILD 與 MCTD-ILD 的安全性、耐受性與療效的臨床試驗即將於 2022 年 1 月開始招募受試者 (NCT04988087)。

## 第五節 纖維化過敏性肺炎 (Fibrotic HP)

### ◆ 本節重點說明

Fibrotic HP 是一種發炎且 ( 或 ) 造成肺部纖維化的疾病，由於易感病人短期或長期暴露環境、職業等外來抗原，造成肺部免疫反應導致疾病發生，根據疾病的病程可以分為急性、亞急性或慢性。HP 不良預後與肺部是否出現纖維化有關，因此目前認為影像學上或病理上出現 fibrotic HP 的病人，臨床醫師需要特別追蹤注意。治療 HP 首要為避免致病過敏原暴露，藥物方面包括類固醇、免疫抑制藥物是過往治療主流，近期則有抗肺纖維化藥物研究並得到相當的效果。

### ◆ 臨床問題

#### 問題一、何時該開始治療？

HP 過往沒有診斷或治療準則指引，因此臨床上如何確診 HP 都有困難，2020 年八月 Raghu 等人發表「ATS/JRS/ALAT 過敏性肺炎診斷指引」<sup>122</sup>，Fernández 等人於 2021 年根據統合文獻分析與專家討論於 Chest 發表「過敏性肺炎評估與診斷指引」<sup>182</sup>，讓臨床醫師在診斷上有較好的參考依據。

兩份指引都建議把病人分出 fibrotic HP，由於過往文獻<sup>122</sup>，指出此疾病不良預後因子包括年紀大、抽菸、暴露致病過敏原、共病症等，而影像學或病理上出現纖維化亦為影響預後的重要關鍵，建議對於 fibrotic HP 的病人臨床上要特別注意與介入。

何時治療可參考 INBUILD 裡 PPF 定義<sup>7</sup>，包括診斷為 fibrosing ILD，且兩年內追蹤期間出現

- (一) 肺功能 FVC 預測值相對下降至少 10%
- (二) 肺功能 FVC 預測值相對下降 5–10%，伴有呼吸道症狀惡化或 HRCT 掃描肺纖維化區域增加
- (三) 上呼吸道症狀惡化合併有 HRCT 掃描肺纖維化區域增加

若是病人符合臨床進展惡化的 HP，可以進行藥物治療。

## 問題二、治療藥物的選擇，是否該併用藥物？

過往治療 HP 以類固醇或免疫抑制劑為主，而抗肺纖維化藥物包括 nintedanib 與 pirfenidone 近年對於 HP 治療進行研究。Nintedanib 進行 52 周的 INBUILD 研究<sup>7</sup>，總共收案 663 人中，26% 病人為 HP，為最常見的 PPF 診斷，在所有族群分析中，肺功能 FVC 矯正衰退速率在 nintedanib 是每年  $-80.8$  ml，安慰劑組則為每年  $-187.8$  ml，兩組差異是每年  $107.0$  ml(95% CI 65.4–14.86)，具有顯著差異；次族群分析中，84 位 HP 病人接受 nintedanib 與 89 位接受安慰劑組比較，兩組每年 FVC 差異為  $73.1$  ml(95% CI 8.6–154.8)。Nintedanib 是目前美國 FDA 認證可治療 PPF 唯一藥物，也是 2022 ATS/ERS/JRS/ALATPPF 臨床實務指引唯一的建議用藥<sup>456</sup>。

Pirfenidone 針對 CHP 進行開放式概念驗證的第二期臨床試驗<sup>183</sup>，對於使用免疫抑制藥物治療的病人加上 pirfenidone，兩組共 22 位病人，經過一年治療後兩組的 FVC 並沒有差異，兩組 FVC 減少不具臨床意義 ( $3.91$  ml 比上  $1.25$  ml)，但 pirfenidone 加上免疫抑制藥物這組病人的 SGRQ 則有顯著進步 ( $-2.36 \pm 2.29$  比上  $1.50 \pm 4.5$ ,  $p=0.02$ )，藥物耐受性與安全性兩組沒有差異。另一個 48 周、多中心雙盲隨機 2b 試驗 RELIEF<sup>184</sup>，評估 pirfenidone 在 PPF 的病人的療效，此研究 PPF 的定義是每年 FVC 預測值降低 5% 以上，收案 127 位病人中有 57 位 (45%) 是 CHP，全部病人族群分析發現在接受 pirfenidone 治療這組有效減緩 FVC 衰退 ( $p=0.043$ )，pirfenidone 組 FVC 在 48 周後是  $-36.3$  ml，安慰劑組則為  $-114.4$  ml，兩組相差 80 ml；而 DLCO 在 pirfenidone 組也是有顯著改善，安全性兩組無差別，雖然由於收案速度太慢提早終止試驗，此研究結果表示 pirfenidone 可能在 HP 具有效果，然而，此研究沒有特別針對 HP 進行次族群分析。

目前對於 HP 的藥物合併治療在前面提到的小型試驗有使用類固醇加上免疫抑制藥物或再加上 pirfenidone<sup>183</sup>，然無明顯肺功能進步，兩種抗肺纖維化藥物使用於此疾病目前並無證據。

### 問題三、若病人對治療反應不佳，還有其他藥物治療方法嗎？

類固醇具有抗發炎效果，根據機轉可用於治療 HP，起始劑量建議為每公斤 0.5–1 g<sup>185</sup>；文獻上只有一篇小型的 36 位農夫肺 (farmer's lung) 病人的隨機對照試驗研究，使用類固醇治療八周，對於農夫肺病人一個月後的 DLCO 肺部一氧化碳擴散能力與對照組比較有意義的進步 ( $p=0.03$ )，追蹤五年後肺功能則無明顯差別<sup>186</sup>，觀察性研究認為類固醇對於急性 HP 似乎比較有幫助<sup>187</sup>，在一篇回溯性研究顯示類固醇對於 CHP 無改善<sup>188</sup>。目前對於類固醇使用多久、如何減量、最佳使用劑量都沒有大型臨床試驗給予證據，長期使用時必須注意其副作用。

免疫抑制劑治療包括 AZA(目標劑量每天每公斤 2 mg)、MMF(目標劑量每天 2–3 g) 或 mycophenolic acid(目標劑量 720 g 一天兩次)<sup>10</sup>，當作類固醇的替代療法，然而目前並無 RCT 研究證據。

一篇回溯性研究分析 70 位 CHP 病人，51 位接受 MMF 與 19 位接受 AZA 治療，發現雖然肺功能 FVC 經治療一年後無進步，但 DLCO 則是有意義的增加 4.2% ( $p<0.001$ )，並可減少類固醇使用<sup>189</sup>。另一篇回溯性研究 131 位病人，93 位接受免疫抑制藥物治療 (44% 類固醇使用，35% MMF、21%AZA)，使用 MMF 或 AZA 可有效減少因類固醇治療造成嚴重副作用，對於肺功能 FVC 改善或延長存活期跟單獨類固醇使用沒有差別<sup>12</sup>。而目前並不清楚類固醇合併免疫抑制劑治療是否有好處。

RTX 使用於免疫抑制劑治療無效或無法容忍副作用的病人僅止於小型案例報告<sup>190</sup>，目前並無法建議是否常規使用。

## 第六節 類肉瘤病 (Sarcoidosis)

### ◆ 本節重點說明

類肉瘤病是一種系統性發炎疾病，以非乾酪性的肉芽腫 (non-caseating granuloma) 表現，會侵犯全身多個器官，但以肺部為主。類肉瘤病的病因尚不清楚，然而遺傳 (HLA-DRB 03、12、14、15)<sup>191</sup> 和環境因素佔有重要角色。

盛行率歐洲 5–40/100000 人，日本 1–2/100000 人<sup>191</sup>。主要影響年輕成人 (20–40 歲) 出現，女性稍微比男性常見。有地區的差異性，以瑞典、丹麥、非裔美國人比較常見。有種族的差異性，白種人比較容易出現有 erythema nodosum，且較少有肺外表現 (extrapulmonary manifestations)，非裔美國人的疾病比較嚴重，且有較高的死亡率，而日本人出現心臟和眼科侵犯的機會較高<sup>192</sup>。合併 Lofgren's syndrome，在北歐為 30% 高於日本 1% (Lofgren's syndrome：關節炎 / 肺門淋巴腫大 / erythema nodosum)<sup>191</sup>。類肉瘤病的治療應依據臨床侵犯器官數及影像學分級決定。證據顯示及時治療有效降低類肉瘤病死亡率。

## • 抗發炎治療

皮質類固醇是治療實質肺部類肉瘤病的第一線治療<sup>193</sup>。起始劑量 20–40mg prednisolone 或其等效物。

長期使用類固醇可能導致糖尿病、高血壓、高血脂、骨質疏鬆的風險，需要每 1–3 個月對病人進行評估。根據病人的情況，可以逐漸減少劑量。3–6 個月後，劑量應逐漸減至生理水平。例如，每天 10mg prednisolone 或更少且低於個體毒性閾值。如果減量不成功，或者已產生皮質類固醇毒性，則應考慮添加 steroid-sparing agent，例如 MTX 或 AZA<sup>194,195</sup>。這兩種藥物可能需要長達 6 個月的時間才能達到治療效果，並且僅對大約三分之二的病人有效。

有一些證據表明合併兩種細胞毒性藥物 (cytotoxic agents) 有效，leflunomide 和 MTX 已可合併使用<sup>194,195</sup>。2019 年由 Judson M 等學者發表的研究表示 steroid 合併 steroid-sparing agent 使用有效降低肉芽腫 (granuloma) 形成與皮質類固醇產生的毒性<sup>196</sup>。目前 2020 年由 Kahlman 等學者的隨機分派臨床試驗比較 MTX 與 prednisolone 為第一線用藥有效性仍在進行中<sup>197</sup>。生物製劑 (anti-TNF) 為第三線治療藥物。Infliximab 已被廣泛研究，但較高劑量的 adalimumab 可能較有效。

這類藥物雖可有效抑制肺部發炎變化，但不能逆轉纖維化。通常在開始使用後的 2–6 個月內就能發揮治療效果<sup>195</sup>。

## • 新的治療機轉

研究指出抑制 JAK-STAT 途徑能有效抑制 T 細胞生長、增生，進而達到抗發炎以及抗纖維化的療效。當病人無法耐受第一、二線 prednisolone、MTX 等藥物副作用時，可考慮使用 JAK1/JAK2 blocker (baricitinib)<sup>198</sup>。

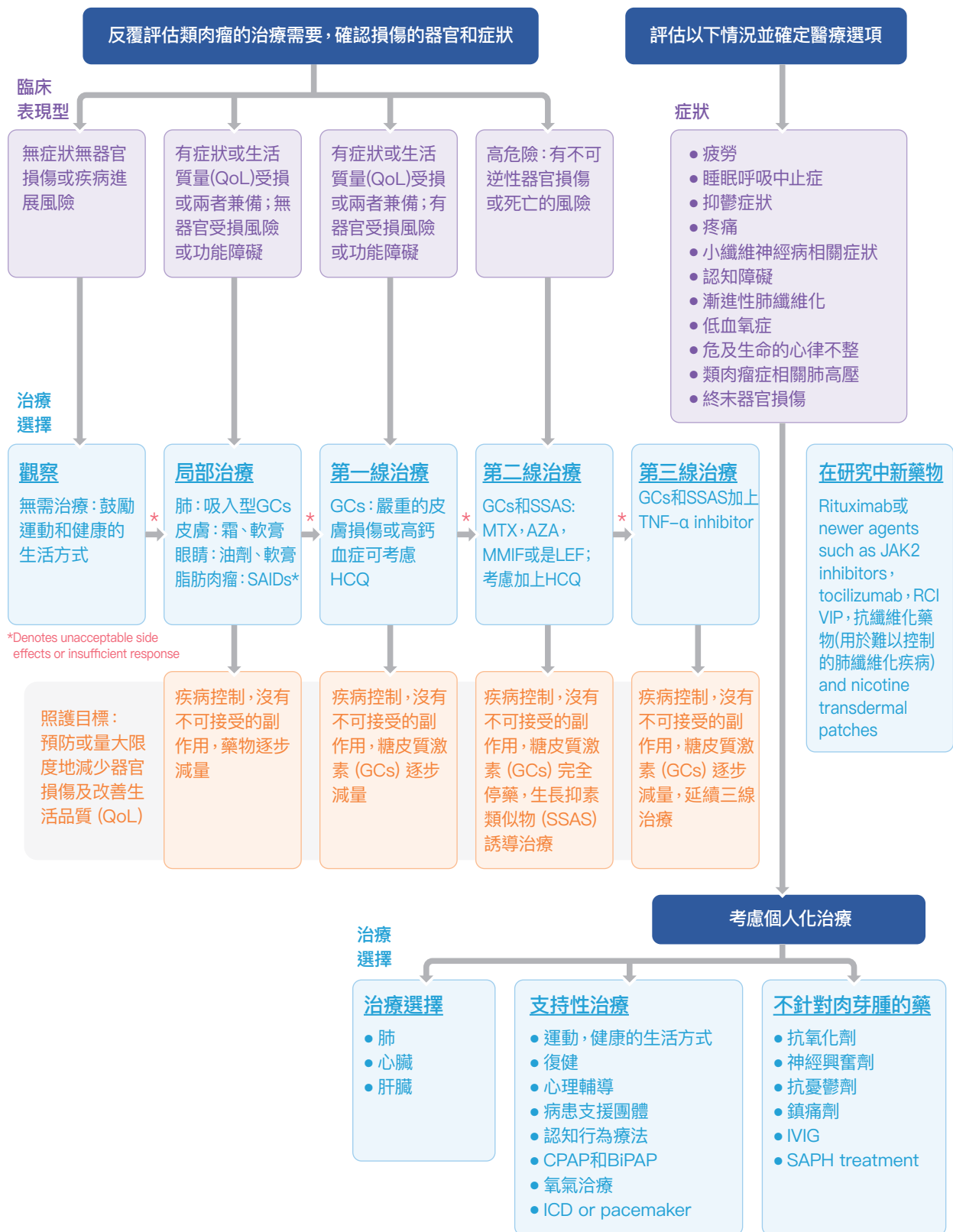
另一個研究中的藥物 humanIL-1B antibody (canakinumab)。第二期研究報告指出安慰組和 canakinumab 組 FVC% 分別為 +0.5% 和 -1.9%。FVC 治療後似乎有下降趨勢。嚴重副作用比率安慰組 20%、canakinumab 組 15%<sup>199</sup>。

有關 mTOR1 pathway 的藥物研究正在進行中。2019 一篇研究指出 mTOR1 參與 TH17 分化及凋亡並與類肉瘤疾病的進程有相關。此途徑亦被發現在 Lofgren's syndrome 病人中被抑制。而在 5 個家族性類肉瘤病中發現富含 mTOR 基因<sup>200</sup>。

## • 抗纖維化治療

目前並無足夠隨機分派臨床試驗證據，可支持抗纖維化治療在類肉瘤疾病全身及肺部侵犯中的治療角色，但在新英格蘭醫學期刊 2021 年 9 月回顧綜論中，已有專家留意到抗纖維化治療在對其他治療無效的肺部纖維化中可能扮演的角色，但由於尚待更進一步研究，應先行考慮第 3、4 線藥物治療<sup>180–183,473</sup>，再於專家諮詢意見下考量抗纖維化治療的加用與否。

充分告知並且採用醫患共享決策



【圖十】

Drent M, et al. N Engl J Med 2021; 385:1018–1032. DOI: 10.1056/NEJMr210155e 201–204。

## 第七節 特發性非特異性間質性肺炎 (iNSIP)

### ◆ 本節重點說明

- 流行病學：iNSIP 大概佔了 1/4 的 IIPs<sup>205</sup>。雖然 iNSIP 的致病原因不清楚，和 IPF 都是屬於主要的慢性纖維化 IIPs<sup>206,207</sup>，但和 IPF 相比起來，iNSIP 臨床上以女性病人居多 (female predominant)，而且大部分是無吸菸且診斷的年紀也比 IPF 年輕，大約在 50 多歲左右<sup>207,208</sup>。
- 臨床表現：iNSIP 的臨床表現是非特異性的，主要是有喘及咳嗽等相關症狀為主，症狀發作的時間也可以是急性、亞急性和慢性，且時間從數天到半年或數年不等<sup>206,207,209</sup>。iNSIP 理學檢查常常可以聽到 inspiratory crackles (和 IPF 類似)，但是比較少 (<10%) 有杵狀指<sup>207</sup>。病人典型的肺功能為侷限性通氣障礙 (restrictive ventilation defects)，且 DLCO 也會下降<sup>206-208</sup>。
- 影像學特色：iNSIP 的肺部 HRCT 顯示雙側下肺葉肋膜下的網狀變化 (lower lobe subpleural reticular changes)，是以 GGO 及牽拉性支氣管擴張為主的表現；有時甚至會有肋膜下未被侵犯 (subpleural sparing，iNSIP 的特點)，但是卻很少有蜂窩狀變化的表現 (<5%)<sup>2,207,208,210</sup>。
- 組織病理學表現：iNSIP 的主要組織病理學特徵是均勻的間質性浸潤，從細胞型 (cellular pattern) 到纖維化型 (fibrosing pattern) 的光譜變化都可以，且和 IPF 相比，iNSIP 肺部的組織結構經常為完整的<sup>206-208</sup>。然而相較於 IPF 在影像學上的診斷準確性，大部分的 iNSIP 往往還需要肺部病理切片資訊來排除是否為 IPF 或是 HP 等其他 ILDs，才能進一步確認 iNSIP 的診斷<sup>211</sup>。因此診斷 iNSIP 需要 MDD 的共同討論，包括胸腔科醫師、放射科醫師及病理科醫師來排除其他的 ILDs<sup>206,207,211</sup>。
- 藥物治療：目前 iNSIP 沒有很好的臨床試驗實證及治療指引，但通常以免疫抑制 (immunosuppression) 的方式來處理。然而目前尚未有標準化的治療，根據國外觀察性研究，在藥物治療選擇上包含類固醇治療、合併免疫抑制藥物<sup>212-215</sup> 以及近期抗纖維化藥物臨床試驗也發現有不錯的成果 (如 nintedanib)<sup>7,204,211</sup>。
- 臨床預後：iNSIP 的預後或許比 CTDs-associated NSIP 差一些<sup>216</sup>，但是相比於 IPF 來說，大部分的 iNSIP 的預後是比較好的，其 5 年的死亡率小於 18%<sup>2,207,217</sup>。此外，iNSIP 的預後可能會受到免疫抑制治療的影響<sup>17</sup>，而存活率似乎也與肺功能和 iNSIP 不同的病理表現有關<sup>218,219</sup>。進一步來說，同樣是 iNSIP 病人，其肺病理組織表現為細胞性的病人比那些已經出現纖維化症狀的病人有較高的 5 年存活率 (100% vs 90%) 以及 10 年存活率 (100% vs 35%)<sup>219</sup>。

## ◆ 臨床問題

### 問題一、何時該開始治療？

目前未經治療的 iNSIP 的自然病程並不清楚，而且也沒有針對 iNSIP 的隨機臨床試驗的研究，但是由於一些小型觀察研究發現，免疫抑制治療可以改善症狀和穩定生理變化，因此治療被認為是有益的<sup>209,217,220</sup>。然而，iNSIP 過往並沒有標準的治療指引，一般來說，在 iNSIP 輕度或無症狀及輕微的肺功能缺損的情況下，可以採用對症狀和肺功能的連續監測。但如果發現疾病進展，則應實施治療<sup>208,221</sup>。

哪些是有效的治療及預後評估工具呢？針對 iNSIP 病人的研究顯示，肺功能 (spirometry) 的變化是有用的生存指標，已發現 12 個月內 DLCO 下降 15% 與死亡率相關<sup>222</sup>。然而 DLCO 測量值是可變的，相比之下，FVC 是一種更可靠和可重複的測量方法，研究發現 6–12 個月內 FVC 下降 >10% 與死亡率獨立相關<sup>219</sup>。因此，病人出現無法解釋其他原因 (例如感染、PAH) 的 FVC 下降 >10% 或 DLCO > 15% 應考慮升級治療。重要的監測指標可以減少病人接受不必要的治療，從而減少病人暴露藥物副作用的風險<sup>208</sup>。

此外，開始治療原則也可參考 INBUILD 收案定義 (進展為 PPF 的定義)，包括診斷為 fibrosing ILD 的病人 (影像上至少有 10% 的 fibrosis extent)，其本身疾病已接受應有之治療下，但兩年內仍出現以下情形三種之一，則表示有漸進性的表徵 (progressive phenotype)：

- (一) 肺功能 FVC 預測值相對下降至少 10%
- (二) 肺功能 FVC 預測值相對下降 5–10%，伴有呼吸道症狀惡化或 HRCT 掃描肺纖維化區域增加
- (三) 呼吸道症狀惡化合併有 HRCT 掃描肺纖維化區域增加

若是病人符合臨床「漸進性」iNSIP，可以進行藥物治療。

### 問題二、治療藥物的選擇，是否該併用藥物？

目前治療 iNSIP，免疫抑制療法 (類固醇和免疫抑制劑) 仍然是治療的基石。其中皮質類固醇是主要、且通常是 iNSIP 的起始用藥<sup>208,221</sup>。然而並沒有明確的指導方針告訴我們 glucocorticoid 要用多少劑量或治療應該持續多久，一些研究報告指出起始日劑量範圍為 0.5–1 mg/kg 到 40–60 mg prednisone (in non-weight-based dosing) 是最常見的<sup>208,217,220</sup>。起始的類固醇使用會持續至少一個月才會考慮減少或拿掉。針對 iNSIP 使用類固醇的平均治療時間是 17.4 ± 12.1 個月<sup>217</sup>。在另外一篇文獻發現，疾病的復發和在停止類固醇使用前，病人接受較低的 prednisolone。通常來說，起始劑量 (0.5 mg/kg) 以及較短的治療期間 (4.7 compared with 7.7 months) 有關<sup>220</sup>。然而最佳治療時間應該多久尚未確定，也不知道長期或無限期治療是否有所助益。

除此之外，一些免疫抑制劑如 AZA、CYC、CsA 和 MMF 也可以考慮和類固醇合併使用，以加強皮質類固醇治療的效果<sup>4,9</sup>。然而對於何時應該合併使用免疫抑制劑，應是在 iNSIP 疾病診斷時就開始呢？還是在疾病進展時或產生皮質類固醇依賴時再開始使用？目前尚無共識<sup>223</sup>。最近針對 iNSIP 病人的治療研究發現，起始治療（不論是單獨使用皮質類固醇或皮質類固醇治療加上免疫抑制劑）有高達 81% 的反應率<sup>217</sup>。儘管如此，仍有 36% 的病人因復發而需要重新治療，且一部分病人（19%）雖經過 5 年的適當治療，仍然持續惡化。

總括來說，皮質類固醇免疫抑制劑是首選的治療方法，雖然最佳方案和持續時間還沒有定義，仍有學者提出治療取決於 iNSIP 疾病的病因和嚴重程度，給予不同的治療方式<sup>221</sup>：

（一）輕度疾病 (mILDdisease)：這些病人的肺功能通常損傷很小且症狀較輕微。

1. 處理方式：臨床密切觀察是否有疾病進展的證據可能就可以了。

（二）中度至重度疾病 (moderate to severe disease)：這些病人有中度至重度症狀，肺功能檢查有明顯的損傷，HRCT 胸部掃描顯示瀰漫性的浸潤變化。

1. 處理方式：通常以 0.5–1 mg/kg (IBW) prednisone 的劑量開始治療，最大劑量為每天 prednisone 60 mg，持續 1 個月，然後是 30–40 mg 至額外 2 個月。

2. 對於治療有反應 / 穩定的病人：prednisone 應在 6 至 9 個月內逐漸減量至每天 5–10 mg 的劑量或更少，目標是在 1 年後可能停止治療。通常在考慮使用第二種免疫抑制劑（如 AZA 或 MMF）之前，對病人進行 3 至 6 個月的 prednisone 治療反應監測，以評估對治療的反應和耐受性。

3. 對於起始疾病沒有反應 / 更嚴重的病人：臨床醫師可能會開始全身類固醇治療，同時使用第二種免疫抑制劑。

（三）、更嚴重的疾病 (more severe disease)：這類病人症狀更重，肺功能很差，很可能需要氧氣支持及住院醫療：

1. 使用 1000 mg/day 的 methylprednisolone 脈衝治療 3 天，然後進行如上所述的全身性 prednisone 治療。一般很少需要額外的脈衝治療。

另外，重要的是要注意類固醇治療的潛在副作用，並繼續評估類固醇治療的風險和益處。對於那些服用超過 20 mg/daily prednisone 超過 1 個月的病人，或服用多種免疫抑制劑的病人，應考慮預防肺囊蟲肺炎 (pneumocystis jirovecii pneumonia)，因為這種感染會顯著惡化肺功能<sup>221,224</sup>。此外，肺功能 FVC 和 DLCO 應進行監測以確定治療反應和疾病進展。仍有部分 iNSIP 病人儘管接受治療仍會進展，如果發生 FVC 有無法解釋的減少超過 10% 或 DLCO 下降 15% 以上，應該考慮升級治療方式或進一步肺移植評估。



### 問題三、若病人對治療反應不佳，還有其他藥物治療方法嗎？

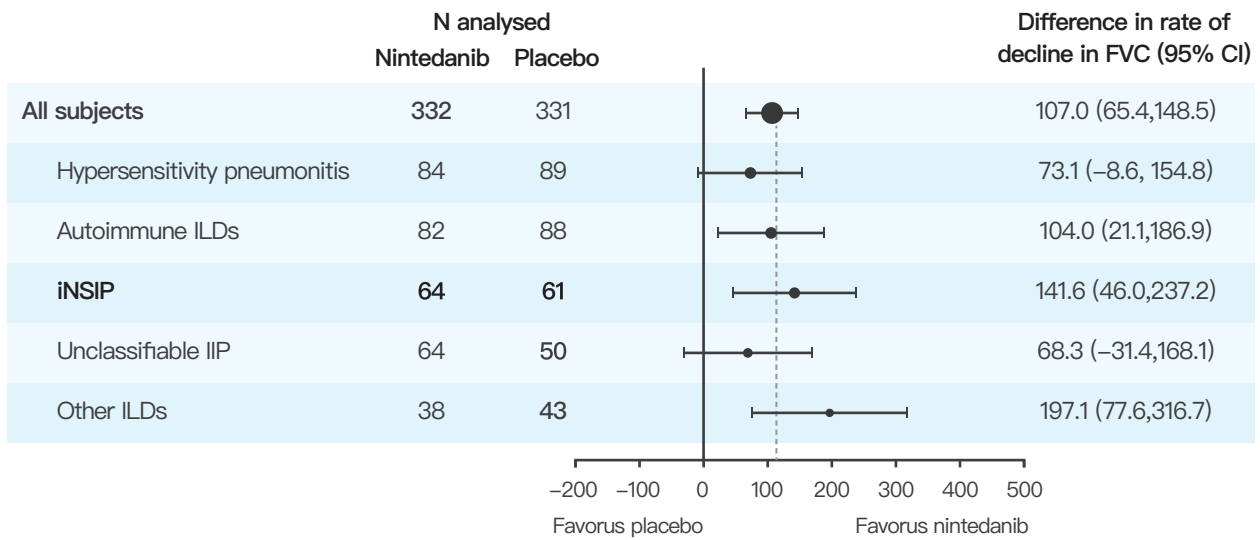
一般來說，在 iNSIP 的兩種表現型，對於治療的反應並不相同：

- (一) 細胞型 (cellular) iNSIP 病人：通常對皮質類固醇或其合併免疫抑制治療反應良好，他們的預期壽命將不會比較短。
- (二) 纖維化型 (fibrotic) iNSIP 病人：會表現出漸進性的型態 (progressive phenotype)，且其對不同的免疫抑制治療有很大程度的差異，大部分是反應比較差的<sup>206,225</sup>，因此 fibrotic iNSIP 病人有較高的比例會發生漸進性纖維化且預後較差<sup>219,225</sup>。

已使用替代免疫抑制劑治療，仍反應不佳的病人，有以下幾種藥物的選擇：

- (三) CYC：治療 iNSIP 仍會有不錯的效果，因此其他免疫抑制治療失敗之後，可以考慮<sup>212</sup>。
- (四) RTX：曾有病例報告發現 RTX 對 iNSIP 病人合併未分化結締組織病 (undifferentiated connective tissue disease, UCTD) 有不錯的療效<sup>208,215,221</sup>。綜合以上文獻，在全身使用類固醇和免疫抑制劑治療下但仍持續進展的 iNSIP，可考慮給予 CYC、RTX 或鈣調磷酸酶抑制劑。如無反應者，可再考慮進行肺部移植的評估<sup>221</sup>。
- (五) 抗纖維化藥物：對於已使用傳統免疫抑制劑治療但仍持續惡化的 iNSIP，近年來有一些抗肺纖維化藥物，包括 nintedanib 與 pirfenidone 的臨床研究。這些藥物除了對 IPF 的肺功能惡化有幫忙外，也發現可以有效的減少其他 PPF 的肺功能下降速度<sup>3,7,225</sup>。

在 nintedanib 進行 52 週的 INBUILD 研究中<sup>13</sup>，總共收案 663 個 PPFs 病人，其中 iNSIP 有 125 人 (18.9%)。次族群分析中，64 位 iNSIP 病人接受 nintedanib 與 61 位接受安慰劑組比較，兩組每年 FVC 差異為 141.6 ml (95% CI 46.0–237.2) (圖十一)<sup>204</sup>。進一步分析 HRCT 上有 UIP-like 纖維化型態的 71 位纖維化 iNSIP 病人對 nintedanib 治療反應，發現 34 位 iNSIP 病人接受 nintedanib 與 37 位接受安慰劑組比較，兩組每年 FVC 差異為 231.9 ml (95% CI 94.7–369.1) (圖十二)<sup>204</sup>。而另一個 48 週、多中心雙盲隨機 2b 試驗 RELIEF trial 3，進行評估 pirfenidone 在 PPF 的病人的療效，總共收案 127 個 PPFs 的病人，其中包含有 iNSIP 27 人 (21%)。此研究 PPFs 的定義是 6–24 月內 FVC 預測值降低 5% 以上。研究結果發現，在傳統的免疫抑制藥物治療下，額外接受 pirfenidone 治療，相對於安慰劑顯著減緩 FVC 衰退 ( $p=0.043$ )，pirfenidone 組其 FVC 48 週後是 36.6 ml，安慰劑組 FVC 則為 -114.4 ml，兩組相差 80 ml；而 DLCO 在 pirfenidone 組也是有顯著改善，但是安全性兩組無差別。此研究結果表示 pirfenidone 可能在 PPFs (包括 iNSIP) 具有效果。然而目前美國 FDA 認證可治療 PPF 唯一藥物只有 nintedanib<sup>226</sup>，而它也是 progressive fibrotic iNSIP 合併治療的另一個較佳的選擇<sup>28</sup>，最新 2022 ATS/ERS/JRS/ALATPPF 臨床實務指引也因此把 nintedanib 列為唯一建議用藥<sup>456</sup>。



Treatment-by-subgroup-by-time interaction p=0.41

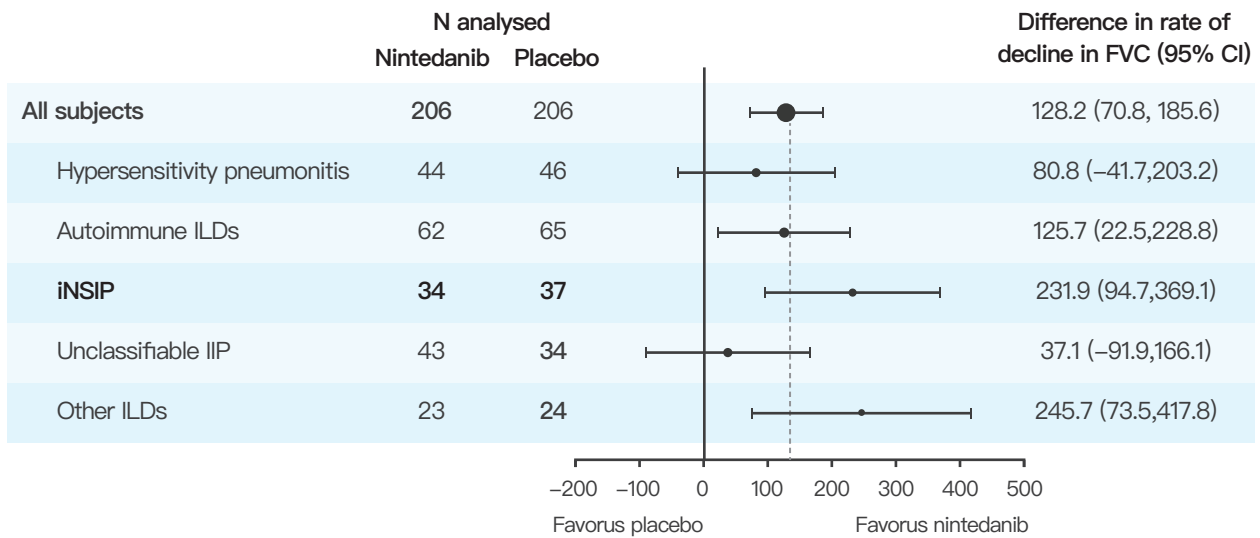
Autoimmune ILDs: RA-ILD, SSc-ILD, MCTD-ILD, plus autoimmune ILDs in "Other fibrosing ILDs" category of case report form.

Other ILDs: sarcoidosis, exposure-related ILDs and other terms in "Other fibrosing ILDs" category of case report form.

Data adopted from Wells AU et al. Lancet Respir Med 2020;8:453-460.

【圖十一】

分析不同種類ILD病人，在接受 nintedanib 或安慰劑組比較兩組每年 FVC 的差異。



Treatment-by-subgroup-by-time interaction p=0.17

Autoimmune ILDs: RA-ILD, SSc-ILD, MCTD-ILD, plus autoimmune ILDs in "Other fibrosing ILDs" category of case report form.

Other ILDs: sarcoidosis, exposure-related ILDs and other terms in "Other fibrosing ILDs" category of case report form.

Data adopted from Wells AU et al. Lancet Respir Med 2020;8:453-460.

【圖十二】

分析 HRCT 上有類 UIP 纖維化型態之ILD病人，在接受 nintedanib 或安慰劑組比較兩組每年 FVC 的差異。

#### 問題四、若疾病在合併藥物治療下仍然持續惡化，可以考慮哪些非藥物治療？

iNSIP 主要影響肺部，若是影像學或病理上出現 fibrotic iNSIP，為不良預後的重要關鍵，對 fibrotic iNSIP 的病人臨床上建議要積極介入，除了全身使用類固醇和免疫抑制劑治療外，早期給予抗纖維化藥物（如 nintedanib）是比較好的治療策略<sup>2,3,204</sup>。然而對於某些嚴重且持續惡化的 iNSIP 病人，低血氧及呼吸困難是主要的臨床表現，當病人對最佳藥物治療仍反應不好時，可考慮合併其他非藥物治療。例如，對於有出現低血氧 ( $SpO_2 \leq 88\%$ ，或動脈血液氣體分析之  $PaO_2 \leq 55\text{mmHg}$ ) 的病人，可以考慮給予長時間 (>15 小時) 的氧氣治療。對於出現呼吸困難的重度病人，肺復原的早期介入是很有助益的<sup>227</sup>，病人應參加肺復原治療，並在耐受範圍內接受運動訓練，可以改善生活品質及呼吸困難的症狀。當重度的病人無法以藥物和其他非藥物治療控制時，肺移植可能是目前唯一可用的選擇。(關於 PPF 的非藥物治療，詳見第四章 – 漸進性肺纖維化的非藥物治療)。

#### 問題五、是否有新的藥物正在臨床試驗中？

目前尚無針對 iNSIP 新的臨床試驗藥物，但是有一些針對 PPF 的一些臨床試驗仍在進行當中<sup>228</sup>，其中主要還是以觀察性研究為主<sup>228</sup>。尤其是針對 nintedanib 在上市 (post-marketing) 後的監控數據 (surveillance data) 探討 nintedanib 對於擁有不同原因且異質性相當高的 fibrosing ILD 合併 progressive phenotype 的病人，不論在其症狀、肺功能及長期治療的安全性上的影響，而這些真實世界數據 (real world data) 也分佈在不同國家、種族像中國大陸、日本、美國及德國等，持續探討 nintedanib 在 PPF 治療上的差異。

## 第八節 無法分類之間質性肺病 (uILD)

### ◆ 本節重點說明

uILD 為 ILD 臨床上經過 MDD 後無法分類至某一疾病族群框架的 ILD (可能是暫時的)，據統計約佔 ILD 族群的 20%<sup>148</sup>，但有多少比例 uILD 病人會進展為 PPF 目前仍不明確。由於屬於未分類的族群，目前沒有標準化的治療，根據國外觀察性研究<sup>229</sup>，在藥物治療選擇上包含類固醇治療、合併免疫抑制藥物以及抗纖維化藥物治療。

在進展至 PPF 的 uILD 病人中，目前有實證的藥物，皆為抗纖維化藥物。

Nintedanib，在 INBUILD trial<sup>7</sup>，uILD 病人佔了其中的 17.2% (N=114)，而在個別的次族群分析中<sup>11</sup>，對於 FVC 的年下降，使用 nintedanib 的 uILD PPF 病人相較於對照組有平均 68.3mL/year (95% CI -31.4 to 168.1) 的改善。

Pirfenidone，在一第二期臨床試驗中 (N=253)<sup>121</sup>，具有 PPF 的 uILD 病人使用 pirfenidone 相較於對照組在 24 周後使用試驗中心用肺功能量計 (site spirometry) 量測有平均 FVC95.3ml(95% CI35.9 to 154.6) 的改善，需注意的是這結果只是此研究的次要目標之一，而主要目標在 24 周後使用居家肺功能量計 (daily home spirometry) 量測則顯示研究組及對照組的中位數預測 (median predicted)FVC 並無明顯差別。

【表十四】另外需注意的是，兩個臨床試驗對 PPF 病人的臨床定義並不完全一致<sup>4</sup>。

	INBUILD(nintedanib)	Pirfenidone phase II trial
PPF 定義	兩年內追蹤期間出現以下其一 1. 肺功能 FVC 預測值相對下降至少 10% 2. 肺功能 FVC 預測值相對下降 5–10%，伴有呼吸道症狀惡化或 HRCT 掃描肺纖維化區域增加 3. 上呼吸道症狀惡化合併有 HRCT 掃描肺纖維化區域增加	六個月追蹤期間出現以下其一 1. 絕對肺功能 FVC 預測值衰退超過 5%。 2. 明顯症狀惡化且須排除因心臟、肺臟 (若為原先 uILD 惡化引起可接受)、血管或是其他因素所引起。

## ◆ 臨床問題

### 問題一、何時該開始治療？

目前並無研究確認何時介入治療有最好效果，但根據之前研究顯示肺功能的下降程度以及病人的症狀嚴重度都與病人的預後有所相關，而纖維化的進展通常為不可逆，因此若確認為 uILD 的 PPF，應及早給予藥物治療，尤其是抗纖維化藥物。

### 問題二、治療藥物的選擇，是否該合併使用治療藥物？

根據以上的臨床試驗，目前 nintedanib 較 pirfenidone 有較多的臨床證據在 uILD 的 PPF，但在藥物治療上，還可考慮類固醇治療或合併免疫抑制藥物。根據最新 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT PPF 臨床實務指引，如果患者符合 PPF 疾病進展定義，則可考慮開始使用 nintedanib 來治療患<sup>456</sup>。由於目前沒有標準化的治療，在藥物併用部分應依照個案作考慮，而兩種抗纖維化藥物的併用，目前亦沒有臨床實證。

### 問題三、若病人對治療反應不佳，還有其他藥物治療方式？

根據以上的臨床試驗，目前 nintedanib 較 pirfenidone 有較多的臨床證據在 uILD 的 PPF，但在藥物治療上，還可考慮類固醇治療或合併免疫抑制藥物。由於目前沒有標準化的治

療，在藥物併用部分應依照個案作考慮，而兩種抗纖維化藥物的併用，目前亦沒有臨床實證。uILD 患者主要以肺部表現為主，據過往研究估計<sup>4</sup>，約有 7% 的 uILD 患者可符合 IPAF 的診斷，這類患者可考慮治療其與 autoimmune feature 相關的潛在疾病。

#### 問題四、是否有新的藥物正在臨床試驗中？

目前未發現有新的藥物正在臨床試驗中。

## 第四章 非藥物治療

### 第一節 本章重點

### 第二節 漸進性肺纖維化的氧氣治療

### 第三節 漸進性肺纖維化的肺復原治療

### 第四節 漸進性肺纖維化肺移植治療

### 第五節 漸進性肺纖維化的安寧緩和醫療

## 第一節 本章重點

- 針對 PPF 的非藥物治療，提出氧氣治療、肺復原治療、肺移植治療以及安寧緩和治療等，各項治療重點說明。
- 在氧氣治療部分，休息狀態下有嚴重低血氧的 PPF 病人，建議每日應使用氧氣至少 15 小時；若在活動時發生嚴重低血氧，可在運動或從事日常活動中使用氧氣。對於發生急性呼吸衰竭的 PPF 病人，則可考慮使用非侵襲性通氣或經鼻導管高流量氧氣治療；病人在等待肺移植中發生急性呼吸衰竭時，可視個案狀況考慮插管接受侵襲性機械通氣治療。
- 在進行肺復原之前，需要對病人進行症狀、生活品質、運動耐力和日常身體活動的評估。肺復原包括呼吸訓練、運動訓練、患者教育、營養和心理支持，透過改善的機轉是改善胸壁彈性、肺順應性、血流與通氣的不匹配與呼吸肌力，讓病人減輕症狀（尤其是呼吸喘）、增加活動能力、改善健康相關的生活品質。
- 肺移植對於持續惡化的 PPF 患者，在藥物或肺復原持續治療無明顯改善後，應該是考量治療的選項之一。目前針對 ILD、IPF、甚至是 SSc-ILD 患者，執行肺移植後都有不錯的成果，臨床醫師應悉知肺移植的條件、介入時機以及須排除的條件，協助 PPF 患者接受較適當的治療。
- 緩和治療的主要目標是改善和維持病人生活品質，同時緩和照護是全面向的，除了考量到病人外，照護者和護理人員都應該接受有關疾病各個方面的務實教育。由於大多數纖維化 ILD 的病程是無法預測，因此基於病程變化的治療策略可能有助於識別病人的緩解需求，並反覆而動態的調整需求評估。面對所有明顯病情惡化或經治療病情仍持續進展的 ILD 病人應盡早提供高級護理計劃，包括病人的需求、喜好、文化、宗教信仰、治療限制和對死亡規劃的討論，並在整個病程和喪親過程中都應為家屬提供支持。

## 第二節 漸進性肺纖維化的氧氣治療

### ◆ 本節重點說明

低血氧是 PPF 病人在初診斷，以及後續接受追蹤與藥物治療時可能被忽視的問題，建議應針對個別病人發生低血氧的時機給予相對應的氧氣治療。

發生急性呼吸衰竭的 PPF 病人的最佳呼吸支持目前未有定論，以非侵襲性通氣或經鼻導管高流量氧氣治療 (high–low nasal cannula, HFNC) 是可以考慮的方案。一般來說，此類病人對 HFNC 治療接受度較高。若是已在等待肺移植的病人才視個案狀況考慮給予插管接受 (invasive mechanical ventilation, IMV)。

### ◆ 臨床問題

#### 問題一、休息狀態下有嚴重低血氧 (severe chronic resting room air hypoxemia) 的 PPF 病人是否建議長時間使用氧氣 (long-term oxygen)?

- (一) **背景** 根據美國胸腔醫學會 2020 年頒佈的指引，「休息時嚴重低血氧」定義為在休息狀態下以脈動式血氧儀 (pulse oximetry) 測得病人之  $SpO_2 \leq 88\%$ ，或動脈血液氣體分析之  $PaO_2 \leq 55\text{mm Hg}$ <sup>230</sup>。一項跨國性的研究根據上述定義蒐集了來自澳洲，加拿大和瑞士共五個前瞻性的 ILD 資料庫，顯示這些病人在一年，二年和五年的 Progressive Pulmonary 漸進性肺纖維化 台灣 PPF 診治共識 Fibrosis<sup>74</sup> 「休息時嚴重低血氧」累積發生率 (cumulative incidence) 分別為 2.4%，5.6% 和 16.5%<sup>231</sup>。另外根據英國胸腔醫學會 2015 年頒佈的指引，若病人合併有 PH，則此定義閾值提高為  $PaO_2 \leq 60\text{ mm Hg}$ <sup>232</sup>。「長時間使用氧氣」的定義是一天使用氧氣超過 15 小時以上<sup>230</sup>。除了肺移植外，使用氧氣是已接受最佳疾病治療但仍低血氧的 ILD 病人能改善低血氧的唯一方法。
- (二) **證據** 「死亡率」是回答此命題需要參考的關鍵結果 (critical outcome)；其他需要參考的重要結果還包括呼吸困難 (dyspnea)，疲倦 (fatigue)，與健康相關的生活品質 (health-related quality of life, HRQL)，日常身體活動 (physical activity in daily life)，醫療資源利用，運動能力 (exercise capacity) 和安全性<sup>230</sup>。
1. 目前沒有已發表的隨機分派試驗，針對此命題的建議來自於專家意見或推論自 COPD 的文獻，而長時間使用氧氣對於合併有休息時嚴重低血氧的 COPD 病人有降低死亡率的好處<sup>230,233,234</sup>。
  2. 缺乏研究評估長時間使用氧氣是否能改善呼吸困難、疲勞與健康相關的生活品質，身體活動或減少醫療資源利用<sup>230</sup>。

3. 關於 ILD 病人長時間使用氧氣的安全性資料很稀少。

- (三) **結論** 長期使用氧氣雖然對病人的身心負擔龐大且金錢花費可觀，但仍建議休息狀態下有嚴重低血氧的 PPF 病人應使用氧氣達每天至少 15 小時 [ 強烈建議 (strong recommendation)，極低證據效力 (very-low-quality evidence)]<sup>230</sup>。

## 問題二、活動時發生嚴重低血氧 (severe exertional room air hypoxemia) 的 PPF 病人是否建議在運動或從事日常活動時使用氧氣 (ambulatory oxygen)?

- (一) **背景** 活動時低血氧是 PPF 病人可能出現的代表症狀之一，FVC 低於 50% 預測值的 ILD 病人有八成以上會在活動時發生低血氧<sup>235</sup>。根據美國胸腔醫學會 2020 年頒布的指引，「活動時嚴重低血氧」定義為病人在六分鐘行走測試 (six-minutewalking test, 6-MWT) 中發生  $SpO_2 \leq 88\%$ <sup>230</sup>。一項根據上述定義的跨國性研究顯示這些病人在一年，二年和五年的「活動時嚴重低血氧」累積發生率分別為 6.1%，17.3% 和 40.1%<sup>231</sup>。活動時發生嚴重低血氧的病人，其死亡率在校正包括休息時低血氧等因素後是未發生之病人的四倍，並且可以預測病人是否有 PH，而 PH 本身可有效預測死亡率<sup>236-238</sup>。另外，活動時血氧下降幅度與病人的身體活動減少程度強烈相關<sup>239</sup>。
- (二) **證據** 與健康相關的生活品質是回答此命題時需要參考的關鍵結果；其他需要參考的重要結果還包括呼吸困難、疲勞、運動能力、身體活動、死亡率和安全性<sup>230</sup>。
- (三) AmbOx(ambulatory oxygen in fibrotic lung disease) 試驗<sup>240</sup>。此試驗評估僅在活動時發生嚴重低血氧 (isolated severe exertional hypoxemia) 的 ILD 病人 (n=84)，從事日常活動時使用氧氣是否會有益於與健康相關的生活品質<sup>240</sup>。此試驗使用多個量表進行評估，包括：
- (1) King's BriefILDQuestionnaire(KBILD)，其總分數的最小臨床重要差異值 (minimal clinically importance difference, MCID) 為<sup>3,9241,242</sup>。此試驗在總分數 (mean difference(MD)，3.7；95% CI 1.8 to 5.6)、呼吸困難與活動分數 (breathless and activities scores) 與胸腔症狀分數 (chestsymptoms score) 偏向應在從事日常活動時使用氧氣，但在精神症狀分數 (psychological symptoms score) 則沒有差異<sup>230</sup>。
  - (2) St George's Respiratory Questionnaire(SGRQ)，其總分數的 MCID 為 4U<sup>243</sup>。此試驗顯示使用氧氣可在總分數 (MD，-3.6；95% CI -6.7 to-0.6) 與活動分數 (activity score) 獲得顯著進步，但在影響與症狀分數 (impaCTand symptoms scores) 則沒有差異<sup>240</sup>。



(3) University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire，用以評估從事日常活動時呼吸困難的情形，其 MCID 為 5U244。此試驗顯示使用氧氣可獲得 8U 的進步 240。

本試驗使用氧氣瓶經由鼻導管供應病人氧氣，氧氣瓶的重量在 1.8 至 2.2 公斤之間，氧氣則參考病人接受六分鐘行走測試時所使用的流量<sup>11,16</sup>。值得注意的是本試驗為一隨機分派的兩週交叉試驗 (randomized 2-week cross-over trial)，試驗設計並未使用假設備 (sham device)，也未進行盲法評估 (blinding of assessment)<sup>230,240</sup>。此外，從本試驗仍無法得知這類病人從事日常活動時使用氧氣是否能獲得與健康相關的生活品質的中長期效益，也無法得知病人具有哪些特質可以預測適合使用氧氣<sup>230,240</sup>。即使如此該試驗結束的時候仍有 2/3 的受試者決定繼續使用氧氣<sup>240</sup>。此外，在 AmbOx 試驗之後已有針對上述試驗缺陷改進的研究，佐證後續為期更長的隨機分派試驗的可行性<sup>245</sup>。

1. 對三個採用六分鐘行走測試評估運動能力的研究進行統合分析 (meta-analysis) 發現，使用氧氣可以短期 (acutely) 增加 ILD 病人的六分鐘行走距離 (6-minute walking distance) 達 18.57 m (95% CI 11.14 to 25.99m, I<sup>2</sup> = 0%)，並且可以減少 6 分鐘行走測試結束時的 modified Borg dyspnea score (0.37 U; 95% CI 0.19 to 0.54 U; I<sup>2</sup> = 0%)<sup>230,240,246,247</sup>。
2. 除了 AmbOx 試驗評估使用氧氣對 ILD 病人日常身體活動的影響外，缺乏研究評估在運動或從事日常活動時使用氧氣是否能改善疲勞，長期運動能力，日常身體活動和死亡率<sup>230,240</sup>。
3. 少有研究報告 ILD 病人在運動或從事日常活動時使用氧氣的安全性資料。一篇發表在 2016 年的 Cochrane review 並未發現任何嚴重的不良事件和副作用<sup>248</sup>。

(四) **結論** 在運動或從事日常活動時使用氧氣或能改善 ILD 病人與健康相關的生活品質，但目前中長期的效應仍不明朗。建議「活動時發生嚴重低血氧」的 PPF 病人可在運動或從事日常活動時使用氧氣 [有條件的建議 (conditional recommendation)，低證據效力 (low-quality evidence)]<sup>230</sup>。

### 問題三、對發生急性呼吸衰竭的 PPF 病人，應該使用何種呼吸支持？

(一) **證據** 有關於發生急性呼吸衰竭的 PPF 病人的最佳呼吸支持目前未有定論。早期多個關於 IPF 的回溯性研究顯示插管接受 IMV 的病人預後不佳，院內死亡率甚至可能超過 90%<sup>249</sup>。後來 (特別是發表於 2008 年之後) 的研究雖然顯示院內死亡率下降，但仍接近 70%<sup>250</sup>。早期一包括 IPF 和 CTD-ILD 的小型 (n=20) 研究顯示若這些病人發生急性呼吸衰竭而插管接受 IMV，院內死亡率達到 100%<sup>251</sup>。較近期包括 IPF 和 fibrotic NSIP 的小型 (n=27) 研究則顯示雖然接受 IMV 的病人 85% 在院內

死亡，但少數有機會存活並接受到肺移植<sup>252</sup>。因此目前僅在個案有潛在可逆性原因或已在等待肺移植時才視狀況讓病人插管接受 IMV<sup>5,250,252,253</sup>。

使用非侵襲性通氣 (non-invasive ventilation, NIV) 或 HFNC oxygen therapy 是可以考慮的替代方案，但目前仍缺乏單以 PPF 病人組成的隨機分配試驗結果提供決定性的支持證據<sup>249</sup>。

一包含 IPF、CTD-ILD、藥物所致ILD病人發生急性呼吸衰竭時的單一中心回溯性研究顯示，儘早使用 NIV 者有較佳短期 (30 天) 存活<sup>254</sup>。多中心回溯性研究則顯示，若病人呼吸衰竭的原因是肺炎，則相較於ILD的急性惡化，使用 NIV 雖然改善氧合，但後來是否插管接受 IMV、使用葉克膜 (extra-corporeal membrane oxygenation, ECMO) 和院內死亡率則沒有差異<sup>255</sup>。此外，使用 NIV 的結果也和病人的影像型態沒有關係。值得注意的是，發生急性惡化的 IPF 病人即使是對 NIV 治療有反應，其一年的死亡率仍然超過 70%<sup>256,257</sup>。

【表十五】 PPF 病人使用非侵襲性通氣時可能會遭遇到的問題和解決方法摘要如下表<sup>249,258</sup>：

INBUILD(nintedanib)	Pirfenidone phase II trial
在有氣胸風險的纖維化肺病需要使用高延展壓力以達到理想的潮氣容積 (tidal volume)	調整成較低的潮氣容積和較快的呼吸速率以達到可接受的每分鐘通氣量 (minute ventilation)。
	採用低到中度的呼氣末正壓 (positive end expiratory pressure, PEEP)，以避免過度延展相對健康的肺區域。
過快的呼吸速率阻礙病人對呼吸器的適應	調整藥物控制呼吸速率，如鴉片類 (morphine 或 fentanyl) <sup>258</sup> 。
病人覺得呼吸特別困難，尤其在急性期的階段	調整藥物控制呼吸速率，如鴉片類 (morphine 或 fentanyl) <sup>258</sup> 。
	調整成快速的吸氣曲線。
	增加 FiO <sub>2</sub> 。

HFNC oxygen therapy 近來常被探討使用在急性呼吸衰竭的角色。一系統性文獻回顧及統合分析發現，相較於傳統氧氣治療 HFNC oxygen therapy 可以減少病人插管接受 IMV 的機會，但和使用 NIV 相比則沒有差異<sup>259</sup>。然而此研究並不只納入ILD病人，換言之是否適用在ILD病人仍待驗證。單一中心針對發生缺氧性呼吸衰竭而決定不接受插管 (do-not-intubate order) 的ILD病人所做回溯性研究顯示，相較於使用非侵襲性通氣 (n=30)，使用 HFNC oxygen therapy 病人 (n=54) 的 30 天存活 (HFNC 31.5% vs. NPPV 30.0% ; p = 0.86) 和院內死亡率 (HFNC 79.6% vs. NPPV 83.3% ; p = 0.78) 並沒有差異，但較少中斷和停止治療，也較少有不良事件，較能經口進食和持續交談到死亡前<sup>260</sup>。

- (二) **結論** 對於發生急性呼吸衰竭的 PPF 病人，可使用 NIV 或 HFNC oxygen therapy。已在等待肺移植的病人才視個案狀況考慮插管接受 IMV 治療 [ 有條件的建議 (conditional recommendation)，極低證據效力 (very-low-quality evidence)]。

### 第三節 漸進性肺纖維化的肺復原治療

#### ◆ 本節重點說明

歐洲呼吸學會 (European Respiratory Society, ERS)/ 美國胸腔學會 (American Thoracic Society, ATS) 官方聲明將肺復原 (pulmonary rehabilitation) 定義為「一項全面性的治療措施，其治療基礎是對病人進行徹底的評估，然後根據病人量身定制的治療的方式，治療內容包含運動訓練，教育和行為改變，目的在於改善生理、心理狀況，並促進他們長期遵守增強健康的行為以改善生活品質」，其目標是在於減輕症狀、增加活動能力、改善健康相關的生活品質等等。

在執行肺復原之前後，應該對病人進行完整的臨床症狀和功能評估，症狀評估包括 modified Medical Research Council (mMRC) 量表、聖喬治呼吸問卷 (SGRQ)、COPD 評估測試 (COPD assessment test, CAT)、健康調查簡表 (Short-Form 36, SF-36) 等等，功能的評估包含一般肺功能、肺容積 (lung volume, LV) 和 DLCO，運動能力評估可以使用六分鐘步行測試 (6-MWT)、心肺運動功能 (cardiopulmonary exercise test, CPET)，至於肺復原的執行項目則包括動訓練、病人教育、營養和心理支持，對無論哪種類型的肺復原都有其助益，且應該儘早開始執行。

肺復原的執行內容包括呼吸訓練、上下肢有氧運動、阻力運動等等。其中呼吸訓練包含橫膈呼吸與噁嘴呼吸訓練，這會增加胸部擴張，搭配運動訓練，可以鍛煉呼吸肌和骨骼肌的訓練，以增加病人的運動能力。運動訓練的主要目標是教病人如何進行一系列有組織的重複性訓練，以改善或保持其身體健康並減少呼吸不適。在院訓練的計劃，建議是以 6-12 週的計劃，每週進行 2-3 次的訓練療程，每次訓練時間 30-50 分鐘，一開始的運動強度以六分鐘步行測試上的步行速度的 70-80% 開始，或由 CPET 的最大運動瓦數的 50-60% 開始，或以 Borg 呼吸困難量表的症狀強度達到 4-6 分數，後續運動訓練的強度則依照病人的狀況再做調整。這些訓練可以搭配阻力訓練以增加肌肉力量，對於在訓練過程中出現  $SpO_2 < 85\%$  的病人，應補充氧氣以使  $SpO_2$  維持在 88-90% 以上。應在訓練 3-6 個月後重新評估每位病人的狀況。過往的研究研究支持肺復原可以減輕 PPF 病人的呼吸困難，提高運動能力，並有助於 PPF 病人去面對日常生活。

對於疾病已達重度之病人，無法以藥物和其他非藥物治療控制時，可能要考慮肺移植，對於這類非常重度的病人，肺復原仍有其助益，在肺移植前，病人應參加肺復原治療，並在耐受範圍內接受運動訓練。

## ◆ 臨床問題

### 問題一、對於 PPF 的病人，肺復原執行的內容：

- (一) 歐洲呼吸學會 (ERS)/ 美國胸腔學會 (ATS) 官方聲明將肺復原定義「肺復原是一項全面性的治療措施，其治療基礎是對病人進行徹底的評估，然後根據病人量身定制的治療的方式，治療內容包含運動訓練、教育和行為改變，目的在於改善生理、心理狀況，並促進他們長期遵守增強健康的行為以改善生活品質」<sup>261</sup>。
- (二) 全面性的肺復原治療，應從病人的教育開始，使病人了解疾病以及自身的需求，並提供有關疾病的性質和預期病程、症狀處理、藥物治療的益處和副作用的詳細信息。非藥物治療的氧氣使用、壓力管理、焦慮和抑鬱的處理技巧、戒菸以及改善健康相關生活品質的解決方式。病人教育課程通常在運動訓練課程之前，以確保病人與醫療團隊之間的最佳溝通，促進病人進行健康有關的行為，建立短期、中期和長期目標，以增加病人進行肺復原訓練的動力<sup>261</sup>。

### 問題二、執行肺復原在 PPF 病人的總體目標 (general goals)<sup>262</sup>：

- (一) 減輕症狀，尤其是呼吸困難
- (二) 增加活動能力
- (三) 改善健康相關的生活品質
- (四) 提高肌肉力量和耐力
- (五) 保持肌肉與關節的活動性
- (六) 改善心臟和呼吸功能，增加對日常生活的耐受力
- (七) 減輕憂鬱和焦慮
- (八) 增強病人之疾病的自我照顧能力

### 問題三、減輕症狀，尤其是呼吸困難

在進行肺復原前後，需要對病人進行臨床症狀和功能評估，包括症狀、生活品質、運動耐力和日常生活身體活動等等。此外，對合併症（如冠狀動脈疾病、高血壓、PAH、左右心室功能障礙等等），這些全面性的評估至關重要。例如心血管系統的損害會降低病人的運動能力，並使呼吸困難惡化<sup>6,263</sup>。

- (一) 症狀評估：呼吸困難是 PPF 病人最嚴重的症狀。可以在肺復原前後必須客觀地評估呼吸困難的情況，並可以依呼吸喘的狀況調節運動強度。在針對 PPF 的研究中，mMRC 量表是最常用的工具，它根據病人的身體活動耐受性，根據病人自述的呼吸喘狀況來評估呼吸困難的嚴重度。呼吸困難的嚴重程度似乎與肺功能參數和

SGRQ 相關<sup>263</sup>。mMRC 呼吸困難量表反映了日常活動，肺功能和生活品質受限的嚴重程度，並與死亡率相關<sup>264</sup>。

(二) 肺功能評估：肺功能檢查，包括 FVC、FEV<sub>1</sub>、總肺活量 (total lung capacity, TLC) 和 DLCO，這些都是評估 PPF 病人基本且必要的項目，肺功能障礙的嚴重程度，可能會影響運動訓練的強度，嚴重的肺功能異常可以提醒醫護人員病人發生的低氧血症的機率比較高。但是通常，肺復原不會顯著改善這些肺功能的參數<sup>6,265</sup>。

(三) 運動檢查評估：

1. 六分鐘步行測試 (6-MWT)：是用於 PPF 病人的一種簡單而安全的工具，它是根據 ATS 指引在 30 公尺長的走廊中執行的<sup>266</sup>。在六分鐘步行測試之前後，建議休息 20–30 分鐘，再開始走路測試。測試過程中，建議量測血壓、心率、呼吸頻率、血氧飽和度，至於呼吸困難和疲勞程度可以用 Borg 量表進行評估，在患有 PPF 的病人中，六分鐘步行測試可以提供病人在平時走路中是否有缺氧的情況，六分鐘步行測試的最小臨床顯著性差異 (MCID)，但在 PPF 病人中，大約 30 公尺的變化被認為是有意義的變化<sup>267</sup>。六分鐘步行測試距離對於存活率的預測性，優於 FVC 和 DLCO<sup>268</sup>。
2. 心肺運動功能檢查 (CPET)：心肺運動功能檢查可提供有關運動耐力不佳的可能機轉與原因的鑑別診斷，PPF 病人的運動生理變化常可見到低效通氣，氣體交換異常，循環和骨骼肌功能障礙<sup>269</sup>，這些變化會引起缺氧、運動能力下降、淺快呼吸模式<sup>270</sup>。在患有 PPF 的病人中，運動檢查可以提供病人在運動中是否有缺氧的情況。對於 PR 來說，無氧呼吸閾值 (anaerobic threshold)，最大耗氧量 (oxygen consumption) 和最大運動瓦數 (workload, watt) 的測量，對於設定運動訓練的強度很重要。

(四) 生活品質的評估包括健康相關生活品質與憂鬱量表，以下列出在台灣可以取得的健康相關生活品質問卷：

1. 聖喬治呼吸調查問卷 (SGRQ)：聖喬治呼吸問卷包含 50 個項目，涉及三個類別：症狀 (8 個項目)、活動 (16 個項目) 和影響 (26 個項目)<sup>271</sup>。總分從 0 到 100 分不等。較高的分數代表與健康有關的生活品質較差。聖喬治呼吸問卷得分與 FVC、FEV<sub>1</sub>、六分鐘步行測試和 mMRC 顯著相關<sup>272</sup>。然而，聖喬治呼吸問卷得分與 DLCO 或六分鐘步行測試過程中的缺氧情況並沒有顯著相關性<sup>272</sup>。
2. COPD 評估測試 (CAT) 是一個自我填寫的調查問卷，共有八項，每項的評分分數為 1 到 5，得分越高，表示與該項目狀況越差<sup>272</sup>，總分為 40 分，總分越高，表示病人與健康相關的生活品質越差。CAT 原本設計是使用在 COPD 病人，然而其問卷的問題也適用於其他疾病，因此有學者研究將 CAT 使用於 PPF 病人，並可以呈現出 PPF 病人的生活品質變化<sup>272,273</sup>。

3. 健康調查簡表 (SF-36) 是一份通用於大部分疾病，與健康相關的通用生活品質量表。它由八個面向組成，分別是總體健康、活力、身體機能、身體角色、身體疼痛、情緒角色、社會功能和心理健康。每個面向的得分都在 0 到 100 之間。得分越高，表示與健康相關的生活品質越好，SF-36 在 PPF 病人是有效評估生活品質的問卷<sup>274</sup>。
4. 醫院焦慮憂鬱量表 (hospital anxiety and depression scale, HADS): 可用於任何導致病人心理 / 情感狀態受損的疾病<sup>275</sup>，過去的研究顯示，PPF 病人有憂鬱和焦慮症狀分別佔 25.9% 和 21.4% (HADS 評分 $\geq$  8)<sup>275</sup>，儘管這個研究顯示在存活率和住院方面沒有顯著差異，但顯示憂鬱症和焦慮症會顯著影響 PPF 病人的生活品質。

#### 問題四、PPF 病人的肺復原的執行項目：

- (一) 肺復原包括運動訓練、病人教育、營養和心理支持<sup>261</sup>，無論哪種類型的肺復原都有其助益，且應該儘早開始執行。PPF 病人的肺復原包括幾種類型的訓練，例如呼吸訓練、有氧運動 (包含上下肢)、阻力運動、柔軟度訓練 (伸展)、平衡訓練<sup>262,265,276,277</sup>。
- (二) 呼吸訓練：由呼吸治療師從呼吸訓練開始，教導病人橫膈呼吸與噁嘴呼吸訓練，呼吸訓練會增加胸部擴張，搭配呼吸訓練和運動訓練，可以鍛煉呼吸和骨骼肌 (耐力或阻力) 的運動，以增加病人的運動能力<sup>277</sup>，因此呼吸肌肉訓練或呼吸運動極為重要，特別是對於晚期疾病病人，因為他們通過教導病人腹部呼吸技術來專注於橫膈肌訓練<sup>278</sup>。
- (三) 運動類型：不同的訓練類型，其目標都是教病人如何進行一系列有組織的重複性訓練，以改善或保持其身體健康並減少呼吸不適<sup>279</sup>。
  1. 有氧運動可以增加運動耐力，並可用於訓練不同的肌肉群，有氧運動可包括步行、爬樓梯、跑步機步行、上下肢腳踏車、半臥式自行車或適合下肢的測力計上的階梯式爬山<sup>280</sup>，一般在醫院的訓練大多以跑步機步行、上下肢腳踏車為主，居家執行的運動訓練種類可以取決於病人的喜好和資源。
  2. 阻力訓練是設計在增加肌肉力量，可以通過對上肢和下肢進行重複鍛煉，手臂抬高、膝蓋伸展、坐直站立和使用彈性帶來進行訓練。在這些類型的鍛煉中，肌肉抵抗來自施加的外力或抵抗自身的體重，以達到訓練的效果。
  3. 伸展運動是指在維持或增加關節活動度和肌肉放鬆的活動。
  4. 力量訓練的目標是上半身和下半身的主要肌肉群，大多由復健師進行多種訓練<sup>281</sup>。

- (四) 運動訓練的強度取決於功能障礙的嚴重程度，並盡可能針對每個病人進行個別化的設計。在 PPF 的病人，應根據其身體機能，安排可以進行的運動訓練，並教育病人如何追求積極的生活方式，根據幾項研究，運動訓練的計劃有建議以 6–12 週的計劃，每週進行 2–3 次運動訓練，每次訓練時間 30–50 分鐘。一開始的運動強度可以參考於病人運動測試的結果，以六分鐘步行測試上的步行速度的 70–80% 開始，或者由 CPET 的最大運動瓦數的 50–60% 開始，或 Borg 呼吸困難量表的症狀強度達到 4–6 數，後續運動訓練的強度再依照病人的狀況再做調整<sup>262,277</sup>。
- Progressive Pulmonary 漸進性肺纖維化 台灣 PPF 診治共識 Fibrosis
- (五) 對於在訓練過程中出現  $SpO_2 < 85\%$  的病人，應補充氧氣以使  $SpO_2$  維持在 88–90% 以上<sup>262</sup>。
- (六) 應在訓練 3–6 個月後重新評估每位病人的狀況。

### 問題五、肺復原對於 PPF 病人的助益：

- (一) 過往的研究研究支持肺復原在 PPF 病人的效果，肺復原可以減輕 PPF 病人的呼吸困難，提高運動能力，並有助於 PPF 病人去面對日常生活<sup>265,282,283</sup>，其助益有：提高功能性肺容量 (functional capacity)、改善六分鐘步行測試 35.63 公尺 (95% CI 16.02–55.23 公尺)、增加日常活動程度、明顯減少呼吸困難、改善與健康有關的生活品質、增強肌肉健康 (muscular fitness)。
- (二) 在 Dowman 等人在 2014 年提供關於肺復原於 IPF 病人效益的證據等級如下<sup>282</sup>：
1. 改變 6 分鐘的步行距離 – 中度
  2. 改善心肺運動試驗中最大氧氣消耗量的變化 – 低度
  3. 改善心肺運動試驗的最大通氣量 – 低度
  4. 改善呼吸困難評分 (mMRC 呼吸困難量表) 的變化 – 低度
  5. 生活品質變化 (CRQ 總分) – 低度
  6. 存活率 – 低度
- (三) Tonelli 等人於 2017 年發表在兩個中心研究關於肺復原的研究，研究對象是 IPF 和其他原因的 ILD 病人<sup>284</sup>，他們在肺復原之前和結束時記錄肺功能、六分鐘步行測試、mMRC、SGRQ 和 DLCO，結果顯示肺復原後運動能力上升、呼吸困難和腿部疲勞症狀改善、SGRQ 和 mMRC 顯著改善，其中 75.6% 的病人達到六分鐘步行測試最小臨床顯著性差異，80.3% 的病人達到 SGRQ 最小臨床顯著性差異。本研究進一步分析發現，基礎六分鐘步行測試較低的病人在六分鐘步行測試和 SGRQ 症狀方面表現出更大的改善的程度，疾病原因 (IPF 和其他原因的 ILD) 並不影響肺復原的效果。

## 問題六、PPF 病人在接受肺移植前後的肺復原訓練的角色與助益：

肺復原在 ILD 的角色近幾年來愈來愈受到重視。肺復原除了運動訓練之外，還包括營養的支持、患者教育、症狀治療及心理諮商，目前也發現對移植前的準備也是有幫助<sup>285</sup>。

(一) 當病人的肺部情況已經無法以藥物和其他非藥物治療控制時，若其符合肺移植的適應症，應在適當時機為其安排肺移植治療(在肺移植章節詳述)，由於移植醫學和外科手術的進步，接受肺移植的 PPF 病人的人數逐漸增加，肺復原在肺移植亦有重要的角色，它可以在肺移植前(等待肺移植的期間)執行，以改善運動耐力與生活品質，也可以促進肺移植後的恢復。肺移植後的肺復原治療則可以縮短病人術後的恢復期，改善其體力與生活品質<sup>286</sup>。

1. 肺移植前，病人應參加肺復原治療，並在耐受範圍內接受運動訓練。
2. 在移植後的早期階段，甚至建議在加護病房和住院期間進行早期活動，以促進其獨立功能的發展(移位、步行、自我保健、爬樓梯)。
3. 在下一階段(1-6 個月)中，他們應逐步接受平衡訓練、有氧運動、阻力訓練和柔軟性練習。可以補充氧氣以支持運動。
4. 在長期(>6 個月)內，應教導病人進行居家肺復原計劃，以維持和改善這種干預措施的益處。

(二) 在 2018 年，da Fontoura 等人收集 48 位因 IPF 等待移植的病人為研究對象<sup>287</sup>，為其執行每周 3 次，為期 12 周的肺復原訓練，結果發現這些重度病人中，64.5% 的病人可成功完成訓練療程，訓練完成後這些患者肺功能的變化不大，但是他們的運動能力及生活品質獲得明顯改善，其六分鐘步行測試和 SF-36 的都有顯著改善。Schneeberger et al. 回溯性分析 722 位患者於移植後一年內接受 6 週肺復原訓練，結果顯示不論六分鐘步行測試及 SF-36 均有明顯進步，而且不論患者是接受單肺或雙肺移植這種改善效果相同。但由於每家移植中心對於移植後肺復原的內容、強度及時間各不相同，也缺乏大型隨機試驗結果，因此未來仍需更多的佐證來協助定位肺復原於移植前、後之角色及其與預後的關聯性。

## 問題七、執行肺復原對 PPF 病人改善的機轉：

肺纖維化病人的呼吸模式是淺而快的呼吸，這個狀況在運動過程中會惡化<sup>269,283</sup>，此外 PAH 加重了活動喘的症狀。肺復原的改善機轉很多，一種可能的機轉是在運動訓練期間，重複呼吸刺激增加了胸腔擴張、改善胸膜彈性和肺順應性，同時還改善了 V/Q mismatch，增加了最大氧氣消耗量。同樣，深呼吸練習和伸展運動以及包括橫膈膜在內的呼吸肌肉的訓練可以增加呼吸肌力，幫助減輕呼吸困難<sup>265,289,290</sup>。



## 第四節 漸進性肺纖維化的肺移植治療

### ◆ 本節重點說明

PPF 一旦發生後即不可逆，病人的肺功能會逐漸喪失、反覆發作終至慢性呼吸衰竭需依賴氧氣甚至呼吸器，嚴重威脅生命及影響生活品質。而這些疾病種類雖多但是個案數相對較少，也多沒有 Progressive Pulmonary 漸進性肺纖維化 台灣 PPF 診治共識 Fibrosis 可控制甚至根治的藥物，因此在藥物、胸腔復原等治療效果不佳時，肺移植就應該列入病人治療的選項之一。

自 1983 年 Dr.Cooper 成功完成世界首例肺移植後，迄今全球每年進行約四千例的移植手術，台灣亦有多家醫學中心可執行此手術，但每年僅約有 20 例。纖維化間質性肺病中，以 IPF 病人較多且預後最差，也是目前接受移植最多的族群。早期移植後併發症多且 5 年存活率偏低，研究後發現可能與病人疾病嚴重度高、年紀大及單肺移植易有慢性排斥有關。美國於 2005 年使用肺分配分數系統後等待時間大幅降低，同時制定建議轉介評估及列入等待移植時機，以讓病人能及早接受移植手術。鑒於捐贈肺的得來不易，國際心肺移植學會同時也制定了肺移植的禁忌症供篩檢病人時之參考。另外，胸腔復原是近年來愈來愈受到重視的治療一環，雖無大規模隨機試驗的研究結果佐證，一般的結論是不論是在術前或術後給予病人復原訓練，均可對其運動能力及生活品質的持續改善是有幫助的。經過努力現在 ILD 肺移植的一年存活率已超過八成，IPF 病人術後 5 年存活率可達 53%，而全身性硬化症更可達 61%。基於此類病人疾病的不可逆性及藥物治療的侷限性，臨床醫師應該要清楚移植的條件及時機以幫助更多的病人改善其預後。

### ◆ 臨床問題

#### 問題一、PPF 病人接受肺移植的現況：

ILD 是肺泡壁及間質組織受到發炎細胞浸潤破壞而導致纖維化的病變<sup>1</sup>，其中部分疾病有相似的病程且肺功能會持續下降，若反覆發作不僅耗用醫療資源且肺功能會加速惡化，部分病人甚至會進展成慢性呼吸衰竭需長期仰賴氧氣治療或需使用呼吸器及長期臥床，嚴重影響生活品質且最終會危及生命，而且針對這群病人目前多無明確有效的治癒方法，因此若病情日漸惡化時，肺移植即為其可有的治療選項之一。這類疾病中最常見且預後最差者當屬 IPF，雖然對於 IPF 近幾年陸續有新藥物上市，但是根據臨床試驗結果藥物僅能減緩肺功能的惡化或減少急性發作次數<sup>291</sup>，而根據統計 IPF 病人在診斷後平均存活時間約 2-3 年，五年存活率僅約 20-30%<sup>5</sup>，表示這類病人可能較晚被診斷或疾病進展較為迅速，因此建議 IPF 病人應要早期轉介至專科評估移植的可能性。在器官分配模式改變後，至今 IPF 已是每年最多接受肺移植手術的疾病，據統計全球每年近四千名的移植病人中 IPF 約佔 23%，在美國更高達 33% 的移植病人為 IPF<sup>292</sup>。部分 iNSIP 可能和 CTD 相關，早期 CTD-ILD 病人因為往往有其他共病症，或需長期使用免疫抑制劑或反覆使用抗生素容易有抗藥菌產生，考量術後照護不易及擔心預後不佳，在 2005 年以前此類病人被轉介接受肺移植僅佔移植總數的不到 2%<sup>293</sup>。但是近幾年隨著觀念

的進展及術後照護的提升，CTD-ILD 病人移植後存活率與其他疾病相同，因此目前因 CTD-ILD 而接受肺移植的病人已增加至佔移植總數的 4%<sup>292</sup>。其他更少數之 ILD 如胸膜實質纖維母細胞瘤 (pleuroparenchymal fibroelastosis, PPFE) 是近幾年逐漸受到注意之慢性肺病，這類疾病目前並無治療之方式，因此當疾病至末期時肺移植是其主要治療選擇<sup>294</sup>。至於其他的 ILD 如 cryptogenic organizing pneumonia 或 desquamative interstitial pneumonia 則目前並不是肺移植的適應症。

## 問題二、PPF 病人接受移植的適應症與轉介時機：

隨著醫療觀念及技術的進步，肺移植手術愈趨成熟，因此近年來末期肺疾病的病人接受移植後不僅存活率已顯著提高，更能大幅增進生活品質。受限於每年可得到捐贈器官的數量有限，病人在決定接受移植後往往需數月的等待合適的捐贈者，部分病人更可能在等待過程中不幸過世。Lamas et al.<sup>295</sup> 等人曾回溯性收集 129 位 IPF、平均年齡 63 歲的病人，有 27 位在等待過程中去世，這些人平均等待時間為 1.1 年，太晚轉介會增加死亡的風險。為使病人能做最好的準備，各國醫學會均建議對於有需要且符合條件的病人應當及早轉介至移植團隊進行評估。以下為對於早期篩檢評估後適合列入等待移植名單之病人的建議：

(一) 下列情況應該要及早考慮接受手術<sup>286</sup>：

1. 若沒接受肺移植兩年內死亡率超過 50% 的病人。
2. 肺移植後至少存活超過 90 天的機率超過 80% 的病人。

(二) ILD 的病人若符合下列情形應考慮轉介給移植團隊接受評估<sup>286</sup>：

1. 病理組織或影像學顯示有 UIP 或 NSIP 型態。
2. 肺功能異常如 FVC 小於預期值 80% 或 DLCO 小於預期值 40%。
3. ILD 的病人在經過應有的內科治療後仍無法改善其喘的程度、對氧氣之需求及肺功能並致使日常生活功能受損者。

(三) ILD 的病人若符合下列任一情形時即可考慮將病人列入等待接受移植名單<sup>296</sup>：

1. 六個月內 FVC 下降超過 10%
2. 六個月內 DLCO 下降超過 15%
3. 六分鐘步行測試時血氧濃度會掉至 88% 以下或距離小於 250 公尺。或六個月內 6 分鐘走路測試距離減少超過 50 公尺
4. 已有 PAH
5. 因肺功能下降、氣胸或急性發作需住院者

(四) 每個國家國情不同，能獲得器官捐贈的數量也有所不同，因此各國有自行訂立之規則。

台灣對於 IPF 病人其建議列入移植名單的病人並符合下列任一條件者<sup>286</sup>：

1. 肺活量 (vital capacity, VC) 或 TLC < 60 ~ 65% 預測值
2. 休息狀態血氧不足
3. 引起繼發性 PAH
4. 病人以內科治療，情況仍逐漸惡化

雖然此為我們對於 IPF 病人的評估條件，但是也可以適用於其他比較少見之 ILD 如 CTD-ILD 和 PPFE 等病人。

### 問題三、PPF 病人接受移植的禁忌症為何？我的病人適合移植嗎？

肺移植的目的是延長生命及改善生活品質。每個移植肺均是大愛捐贈得來不易，考量其珍貴性，選擇受贈者時應更謹慎，且在納入等待名單前均應對其病史、身體、心理及家庭支持系統做完整評估，以讓捐贈肺能得到最好及最久的使用。為此國際心肺移植協會 (international society for heart and lung transplantation, ISHLT) 對於受贈者有以下之限制<sup>286,296</sup>：

#### (一) 絕對禁忌症

1. 最近被診斷為癌症病人。一般血液科腫瘤、肉瘤、黑色素瘤、乳癌、膀胱癌等腫瘤在治癒後至少要五年無復發 (5-year disease-free interval)
2. 其他重要器官 (心、肝、腎、腦) 有嚴重無法治癒之失能，又無法同時進行移植
3. 病人疾病仍在急性期需先處理，如敗血症、肝衰竭、心肌梗塞等
4. 有無法控制的感染者
5. 活動性肺結核病人
6. 嚴重胸壁或脊椎變型足以影響術後肺功能者
7. Body mass index(BMI)  $\geq 35.0$  kg/m<sup>2</sup>
8. 病人醫囑順從性不佳者
9. 心理或精神狀態不佳無法配合團隊照護者
10. 缺乏足夠家庭社會支持系統
11. 藥癮、酒癮、或仍抽菸者
12. 嚴重的腦血管或周邊血管病變，使日常生活無法自理，且無法接受重建手術者

#### (二) 相對禁忌症

1. 年紀大於 65 歲者
2. BMI 30.0–34.9 kg/m<sup>2</sup>

3. 呼吸器或體外維生系統使用者
4. B 或 C 型肝炎病人狀況穩定，無肝硬化或門脈高壓者
5. 愛滋病帶原者體內已偵測不到病毒且穩定治療中

(三) 國內對於受贈者的禁忌症與 ISHLT 所訂之條件類似<sup>286</sup>，惟其對於惡性腫瘤之規範較為明確可供參考：

1. Incidental renal carcinoma, in situ carcinoma(excluding bladder), Dukes' A colon cancer, basal cell carcinoma, 以上四者不影響肺臟移植
2. 惡性黑色素瘤、乳癌、消化道上皮細胞癌及肺癌，完全治療後，無癌症復發，未達五年者 (disease-free interval < 5 years)
3. 其他癌症，完全治療後，無癌症復發，未達兩年者 (disease-free interval < 2 years)。

#### 問題四、各類 PPF 接受肺移植的預後：

根據統計，IPF 的病人接受肺移植術後 1、3 及 5 年的存活率為分別為 81、64% 及 53%<sup>297,298</sup>。病人若年紀較輕及接受雙肺移植者其預後較佳<sup>299</sup>。反之若術前疾病嚴重度較高、使用 ECMO 和有 PH 者其術後的預後較差<sup>300,301</sup>。就術式而言，單肺移植較簡易、手術時間也短，但雙肺移植術後慢性排斥較少，平均存活率也較長 (65.2 months versus single 50.4 months)<sup>302</sup>。因此近年來接受雙肺移植比例逐漸增加，目前 IPF 病人接受移植者有 61% 為雙肺移植。接受雙肺移植者若無其他併發症則其 FVC 和 FEV<sub>1</sub> 約在一年後能達到預期值。病人在接受移植一年後，其日常功能均能恢復並擁有較舒適的生活，生活品質亦大幅提高<sup>303</sup>。另外大家有興趣但也擔憂的是移植肺是否日後會產生 IPF，目前追蹤研究也無證據顯示有此情形。至於 CTD-ILD 的病人因為擔心原本疾病的併發症會影響移植的預後，因此病人選擇相對謹慎，但最近 Pradère et al.<sup>304</sup> 研究 90 位 SSc 接受肺移植的病人資料顯示，這些病人術後 1、3 及 5 年存活率分別為 81%、68% 和 61%，此研究顯示 SSc-ILD 的病人接受肺移植後與其他肺疾病移植病人其預後相同。因此肺移植對於 CTD-ILD 的病人當藥物治療無效病情持續化時是另一種選擇，關鍵仍在於早期轉介及評估。

## 第五節 漸進性肺纖維化末期的緩和醫療

### ◆ 本節重點說明

本章針對 ILD 的緩和醫療做完整的回顧與整理。從常見的末期症狀開始，帶入目前臨床試驗對這些症狀的藥物治療結果，配合非藥物治療項目與實證 (扼要整理如表十六)，讓讀者有整體的認識與概念。最後用較長的篇幅介紹常見的問題與相關建議，附上查證的表單與整理表格，提供實用的緩和醫療指引。

【表十六】ILD 常見症狀的藥物與非藥物治療建議

	INBUILD(nintedanib)	Pirfenidone phase II trial
疲倦	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療次要的潛在因子，如：睡眠呼吸中止、貧血、靜脈栓塞、感染、脫水、甲狀腺低下症</li> <li>補充氧氣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺復原</li> </ul>
憂鬱和焦慮	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗憂鬱藥物</li> <li>抗焦慮藥物</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>提供良好的緩和醫療</li> <li>評估心裡的顧慮</li> <li>評估與重要關係人聯絡的品質</li> <li>促進與家庭成員之間的溝通</li> <li>考慮有明確且適當資源的自我幫助引導計畫</li> <li>考慮心理治療，問題解決療法或諮商</li> <li>肺復原</li> </ul>
體重下降	<ul style="list-style-type: none"> <li>低劑量 Prednisolone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>飲食評估，包含蛋白質的補充</li> <li>肺復原</li> </ul>
疼痛	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paracetamol</li> <li>Codeine</li> <li>低劑量嗎啡</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺復原</li> </ul>
其他方面		<ul style="list-style-type: none"> <li>病人衛教</li> <li>病友支持群體</li> <li>家庭慰藉</li> <li>必要時評估病人的應對策略：促進一些新的發展，幫助病人重新獲得控制（如：維持活動力、行走、參與社交、找尋事情的意義）</li> <li>建議病人與家屬尋找經濟支持（如：居住與就業議題、政府補助金）、行動上（如：身障停車補助、個人照護、清潔與購物）；專業照護人員應察覺到一些病人可能有心靈上的需求，必要時可協助安排適合的心靈支持人員（如：牧師）</li> <li>參與研究計畫</li> <li>個人化照護案例會議</li> </ul>

基於症狀的治療方式應與潛在的不良反應進行個案分析討論

\* 病人與專家觀點建議抗纖維化藥物可以減緩咳嗽

- **漸進性肺纖維化末期常見的症狀：**

根據 2018 年的系統性回顧<sup>305</sup>，PPF 常見的症狀有咳嗽 (59–94%)、呼吸困難 (54.7–98%)、焦慮 (22–58%)、憂鬱 (10–49.2%)、失眠 (6–46.6%)、疲倦 (7.6–29%)、噁心 (13%)、疼痛 (9%) 與腹瀉 (2%)。其中 mMRC grade 4 者占呼吸困難中的 9.3%；而目前已知 mMRC grade 3 與 4 的平均存活年限僅剩半年<sup>306</sup>。GERD 也常見，包括打嗝、酸水倒流、心灼熱、吞嚥疼痛、構音困難 (dysarthria) 與咳嗽 (83%) 都是相關的症狀。阻塞性睡眠呼吸中止也是常見的合併症，過去研究發現 IPF 病人中有高達 88% 罹患睡眠呼吸中止症 (sleep apnea)<sup>307</sup>。

- **漸進性肺纖維化末期常見症狀的藥物治療：**

- (一) Bosentan：在 154 名受試者為期 12 個月的研究 (BUILD-1) 中，顯示每天兩次口服 bosentan(62.5mg 至 125 mg 一天兩次) 在治療 12 個月期滿之 6-MWT、聖喬治呼吸問卷 (SGRQ) 的任何領域得分與安慰劑相比沒有益處<sup>308</sup>。然而，次分析卻發現有接受外科切片的 IPF 病人使用 bosentan 在 SGRQ 與 SF-36 比起安慰劑有顯著的治療效果；然而，這些發現都沒有得到更大規模的 BUILD-3 研究支持<sup>309</sup>。
- (二) Sildenafil：在 Bajwah 等人的回顧文章中<sup>310</sup>，每日三次服用 sildenafil 20–50mg 持續 12 週後，六分鐘行走測試中顯著地增加約 49 公尺。然而兩個隨機對照試驗並不支持這樣的結果，僅呈現些微減緩喘的惡化程度，但發現服用 sildenafil 組可以有效保持 SGRQ 與 SF-36 分數不惡化。
- (三) Riociguat：在 Hopeper 等人一項 22 位受試者的小型研究發現每天服用三次 riociguat，治療 12 週後，在六分鐘行走測試有些微增加，但未達統計意義<sup>313</sup>。NATHAN 等人進行了一個納入 147 名受試者的隨機對照試驗，發現在每天服用三次 riociguat，治療 26 週後，在六分鐘行走測試中相較於安慰劑組並未有顯著增加，反而因藥物副作用與較高的死亡率而提前終止臨床試驗<sup>314</sup>。
- (四) Corticosteroids：Fioucci 等人進行了納入 30 位輕到中度 IPF 受試者，分成三組，分別接受 prednisone 1mg/kg/day、prednisone 0.5 mg/kg/day plusCYC100mg/day、prednisone 0.5 mg/kg/day plus colchicine 1mg/day 治療共 18 個月，發現喘的症狀在 prednisolone and colchicine 治療組有明顯改善<sup>315</sup>。PAPIRIS 等人的世代研究發現發生過 IPF 急性惡化的病人中，不論是否曾經使用過類固醇治療，其六分鐘行走測試沒有差異<sup>316</sup>。
- (五) Proton pump inhibitor：在一項使用每天兩次 omeprazole 40mg 或 lansoprazole 30mg，加上夜間使用 ranitidine 300mg，治療 8 週的 18 位 IPF 病人試驗中 (已排除非 GERD 造成慢性咳嗽的受試者)，雖然 GERD 減少，但 24 小時內咳嗽次數並未降低，顯示 IPF 病人雖有 GERD 高盛行率，但 GERD 並非造成其慢性咳嗽的唯一原因<sup>317</sup>。

- (六) Thalidomide：Horton 等人發現每天服用 100–400mg thalidomide 在 11 位慢性咳嗽的特發性肺部纖維化病人中，治療三個月後有 10 位顯著獲得症狀改善，SGRQ 在咳嗽問題的得分從平均 4.9 分下降到 2.2 分<sup>318</sup>。他隨後進行了一項交叉設計 (crossover) 隨機對照試驗，服用每日 50mg thalidomide (若治療兩週後無效則劑量增至 100mg)，在治療 12 週後亦發現同樣有效的止咳效果，但治療組有高達 74% 的病人有便秘、頭暈與虛弱的藥物副作用<sup>319</sup>。
- (七) Cromolyn sodium：一項 24 位 IPF 病人的交叉設計隨機對照試驗中，每天三次使用高效率氣霧治療 cromolyn sodium 40mg 14 天後，日間咳嗽次數有明顯改善，但夜間咳嗽症狀、咳嗽相關生活品質指數與 KBILDtotal score 並無進步<sup>320</sup>。
- (八) Opioids：Allen 等人使用 2.5mg diamorphine 單次皮下注射後，再持續給予口服 morphine 治療，發現在 11 位不曾接受過鴉片類止痛劑治療的老年病人中有改善喘與焦慮的效果，而且沒有任何呼吸抑制的副作用<sup>321</sup>。在近期一篇文章回顧了七項使用全身性嗎啡與七項使用吸入嗎啡的研究，發現全身給藥的七項研究中有五項檢測到呼吸困難或運動能力的改善，而在任何使用吸入嗎啡的研究中均未檢測到對呼吸困難的有益影響。在任何研究中都沒有報告呼吸抑制等嚴重不良反應，而便秘是常見的共通副作用<sup>322</sup>。

● **漸進性肺纖維化末期常見症狀的非藥物治療：**

- (一) 肺復原：肺復原已證明對患有慢性呼吸道疾病的病人具有生理、症狀減輕、社會心理和健康方面的經濟效益<sup>323</sup>。ILD 病人因肺功能不足導致呼吸困難和運動引起的缺氧，可以經由轉介到肺復原中心進行運動訓練而改善，包括六分鐘行走測試、呼吸困難、健康相關的生活品質量表以及 ILD 病人的尖峰運動能力 (peak exercise capacity)<sup>324</sup>。在對 142 名患有不同 ILD (IPF、石棉塵肺症 (pneumoconiosis)、CTDILD 和其他原因) 參與者的研究中，參與者被隨機分配到 8 週的有監督運動訓練或常規照護。那些參加有監督運動訓練的參與者大大提高了他們的六分鐘行走測試距離和健康相關的生活品質，相較病情輕微的人更持久<sup>324</sup>。在北美 3 個肺復原中心進行的另一項研究中，肺復原改善了患有各種 ILD 病人的功能性肺容量和生活品質，其效益持續了至少 6 個月<sup>325</sup>。參與肺復原的障礙包括與病人至復原中心的通勤距離與醫療費用。病人可能也同時符合心臟復健的條件，同樣在監督下進行的安全運動能獲得同等效益。在另一項有關 ILD 病人參加肺復原的研究中，病人希望得到 ILD 相關的衛教內容並希望獲得有關臨終計劃的資訊，並且大多數人樂於在小組中進行討論。在同一項研究中，醫師支持有關後續照護計劃的討論，但不一定支持肺復原的進行<sup>323</sup>。這方面產生的歧異有待日後研究澄清。

- (二) 氧氣治療：在 1980 年代，在進行 NOTT( 夜間氧氣治療試驗 ) 和 MRC( 醫學研究委員會 ) 試驗中證明了對長期 PaO<sub>2</sub> 低於 55mm/Hg 的病人提供長期氧氣療法有提高存活的益處後，補充氧氣療法的使用顯著增加<sup>233,234</sup>。氧氣治療也是 ILD 和 IPF 病人最常使用的治療方法，用於治療低氧血症和停止病情惡化或預防由低氧引起的 PAH，心血管疾病或認知功能障礙<sup>5,326</sup>。Fibrosing ILD 病人的活動性缺氧血症尤其嚴重，其肺功能中的 DLCO 為重要預測因子<sup>327</sup>。氧氣補充治療使原本常待在家中的病人更具活動性，能外出工作、旅行、鍛煉或參加肺部復原，還改善了包括呼吸困難等症狀，最終改善了他們的生活品質<sup>328,329</sup>。然而氧氣設備龐大，隨著氧氣劑量的增加，病人選擇受到限制。在對 30 名臨床穩定，疾病嚴重程度不同的 ILD 病人的研究中，使用攜帶式氧氣設備比起使用固定式濃縮氧氣系統有更顯著的呼吸困難症狀，且定時測試的行走距離更短<sup>326</sup>。在美國胸腔醫學會最近對 1926 名使用氧氣的肺部疾病病人進行的一項調查中，患有 IPF 的病人很少接受超過 5 年的氧氣治療，而經常使用的氧氣 > 5LPM。接受過氧氣教育的病人在包括急診就診和住院治療的醫療資源耗用率較低<sup>330</sup>。
- (三) 緩和醫療：緩和醫療是對嚴重疾病的不適、症狀和壓力的綜合治療，應在診斷確定後立即開始。即使在輕度至中度疾病病人，症狀管理也很重要。傳統認知，緩和醫療或安寧療法取代了治癒性治療，但事實上應該在擬定治療計畫同時將這些治療方法一併納入<sup>331</sup>。在先前的研究中，患有晚期肺部疾病的病人（如 IPF 病人）與惡性疾病和其他慢性病，包括失智症相比，較少被納入緩和醫療<sup>332</sup>，其原因包括：預後不確定、醫療提供者缺乏討論緩和醫療的技巧、對慢性肺病病人使用鴉片類止痛藥物的恐懼、對希望減少的恐懼以及對吸菸相關肺病病人的偏見等<sup>333</sup>。ILD 病人的緩和醫療主要目標是改善和維持生活品質。最佳的生活照護包括症狀治療、支持性治療、以照護者為中心的管理、穩定疾病為目標的照護、以病人為中心的管理以及臨終照護<sup>334</sup>，旨在改善和優化患有漸進性疾病病人生活品質 (QoL) 的所有干預措施<sup>335</sup>，還包括通過優先選擇臨終照護的過程，幫助病人及其醫療人員進行事先照護計畫。在疾病的早期制訂照護目標有助於改善病人預後和臨終照護的強度<sup>336</sup>。緩和醫療可以由臨床治療團隊的成員提供，稱為初級緩和醫療，也可以由跨專科團隊提供，稱為二級或專科緩和醫療。對於諸如 ILD 之類的慢性肺部疾病病人，最佳緩和醫療應該同時包含初級與專科緩和醫療。特殊緩和醫療面臨的挑戰包括對有限資源的需求增加。臨終照護不同於緩和醫療，應在預期病人的生存期不超過 6 個月時提供<sup>337</sup>。緩和醫療的目標是預防和減輕痛苦，為面臨嚴重疾病的病人及其醫療人員提供最佳生活品質，並鼓勵就臨終偏好進行討論。研究報告顯示，即使病人及其醫療人員了解疾病的末期性質，他們也不認為症狀會迅速惡化並導致死亡<sup>338</sup>。由於 ILD( 尤其是 IPF ) 的不可預測性，應將緩和醫療的早期引入視為標準照護規範。對病人緩和醫療需求的識別和管理可能對臨床醫師構成挑戰。需求評估工具：ILD 中的漸進性疾病 (needs assessment tool(NAT)：PD-ILD) 是一個單頁指南 ( 如表



十七)，可提醒臨床醫師評估病人的健康狀況、照護人員的需求與相關訊息，以促進轉診至特殊機構進行緩和醫療<sup>339</sup>。

【表十七】 NAT：PPFGuide

項目 1a：警示 – 若有出現在此區塊的問題，須注意緩和照護有未被滿足的需求	是	否	可立即處置	轉介至其他團隊成員	轉介至SPCS
警示症狀					
經診斷證明具有右心臟衰竭					
具有體能狀態惡化					
病人或照護者有多次臨時聯繫醫院相關人員					
目前無法正常就診					
項目 1b： 為更多評估優先轉介	是	否	可立即處置	轉介至其他團隊成員	轉介至SPCS
無照護者					
病人或照護者須轉介至專業緩和照護服務					
您需要專業緩和照護服務的協助					

項目 2：病人的生 / 心理狀況 (病人是否有)	在意的程度			執行動作		
	無	一些 / 部分在意	非常在意	可立即處置	轉介至其他團隊成員	轉介至 SPCS
誰提供這些資訊？ <input type="checkbox"/> 病人 <input type="checkbox"/> 照護者 <input type="checkbox"/> 兩者						
未被解決的生理症狀 (包含呼吸急促、咳嗽、痰液、腿部水腫、心口灼熱、胃食道逆流、食慾不振、疲倦、嗜睡、白天困倦、便秘、疼痛、認知下降、沙啞、口腔瘡傷、移動力下降、自我幻想、性慾下降)						
未被解決的心理症狀 或 失去生活品質						
日常生活行動感到不便						
精神困擾或自我存在的質疑 (包含活著的意義及感到痛苦)						
工作、經濟或法律上的考量						
健康的認知、文化或社會上的因素造成照護上的困擾						
資訊的需求： <input type="checkbox"/> 疾病的預後 <input type="checkbox"/> 疾病的診斷 <input type="checkbox"/> 治療選項 <input type="checkbox"/> 經濟或法律上的協助 <input type="checkbox"/> 支持性服務 (社交上或心理上)						

評語： \_\_\_\_\_

項目 3：照護者或家人可照顧病人的能力評估（照護者或家人是否有）	在意的程度			執行動作		
	無	一些 / 部分在意	非常在意	可立即處置	轉介至其他團隊成員	轉介至SPCS
誰提供這些資訊？ <input type="checkbox"/> 病人 <input type="checkbox"/> 照護者 <input type="checkbox"/> 兩者						
對於病人的症狀感到沮喪						
對於病人生理上的照護感到困難						
對於應對病人心理上的症狀感到困難						
對於經濟或法律方面有考量						
目前正遭遇人際關係的維持與運作的問題，或過去曾有類似經驗						
健康的認知、文化或社會上的因素造成照護上的困擾						
資訊的需求： <input type="checkbox"/> 疾病的預後 <input type="checkbox"/> 疾病的診斷 <input type="checkbox"/> 治療選項 <input type="checkbox"/> 經濟或法律上的協助 <input type="checkbox"/> 支持性服務（社交上或心理上）						

評語： \_\_\_\_\_

項目 4： 照護者或家人的心理狀況	在意的程度			執行動作		
	無	一些 / 部分在意	非常在意	可立即處置	轉介至其他團隊成員	轉介至SPCS
有未被解決的心理社交問題或感覺（孤獨感、心情低落、憂鬱、挫折感），使得身心靈感到困擾						
面對未來病人的逝世感到悲傷						

評語： \_\_\_\_\_

若對於未來有再評估需求，請填寫下方內容

介至(姓名) \_\_\_\_\_ 病人是否被告知被轉介  是  否

專長 / 單位：

間質性肺病專科護理師  精神照護  心理治療  職能治療  物理治療  
 社會服務  專業緩和照護  當地 / 間質性肺病診所  其他

備份至診所  是  否

評估需求的急迫性  急迫(24 小時內)  部分急迫(2-7 日)  不急迫

轉介者(姓名) \_\_\_\_\_ 服務單位 \_\_\_\_\_ 簽名 \_\_\_\_\_

## ◆ 臨床問題

### 問題一、緩和醫療和與 ILD 和諧共處代表意義為何？

一般而言，緩和醫療是舒適治療、支持治療和症狀管理的代名詞，旨在改善病人和醫療人員整個疾病過程的生活品質<sup>340</sup>。不幸的是，以下觀點並不正確：緩和醫療僅包括生命週期終了照護，由一些衛生保健專業人員、公眾以及病人本身來加強與持續進行。臨終照護的負面含義是腫瘤疾病病人延誤獲得緩和醫療的重要原因<sup>341</sup>，也許可以解釋特別是針對 ILD 病人的緩和醫療專業知識運用不足。因此世衛組織建議早點開始緩和醫療以「透過早期發現、疼痛評估、治療疼痛與其他身心問題的方法來改善病人及其家人的生活品質」。

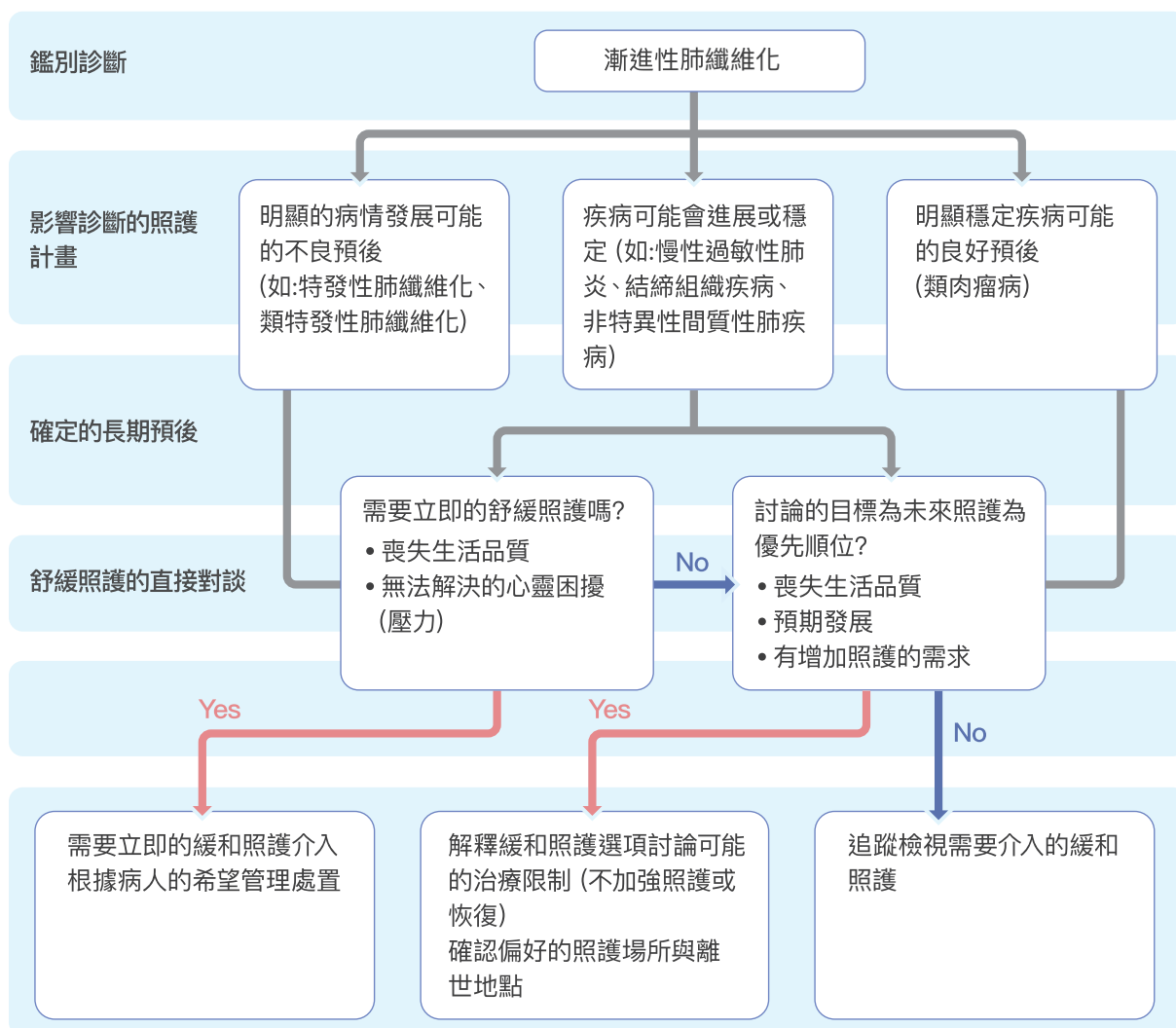
我們認為，與 ILD 和諧相處需要一種照護方式，讓接受者不僅可以改善生活品質和控制症狀，還可以感到受尊重、自信並能夠根據自己的價值觀和意志進行決策。促進 ILD 改善生活的目標要求醫療團隊在疾病惡化和生活品質下降的情況下盡一切可能提供希望，並有足夠的討論時間以使病人能夠在整個疾病過程中做出明智的自主決定。此外，應採取迅速而有效的措施來解決對生活品質產生重大影響的症狀，並且需要易於獲得緩和醫療專業知識的機會。有症狀的介入措施應被視為與延長預期壽命的介入措施分開的治療途徑。最後，重要的是要面對損害生活品質的關鍵心理問題。需要採取積極主動的方法來加強病人尊嚴並極力減少不安。在這方面，病人需要能夠以自己的方式面對氧氣療法和其他潛在的心理問題的需求，同時又不喪失自尊心和自主權。鑑於大多數病人和許多非專業醫療人員對 fibrosing ILD 的了解不足，這個問題尤其顯得重要。

## 問題二、誰需要緩和醫療？理由為何？

慢性 ILD 與沉重負擔，來自生活品質的急遽惡化和存活時間縮短。不論哪一種病因引起的 ILD，它們共通的特徵都是咳嗽、呼吸困難、疲勞和造成情緒危害，嚴重影響生活品質。隨著疾病的發展，症狀也越嚴重。與終末期肺癌病人相比，晚期 ILD 病人面臨更嚴重、更頻繁的呼吸困難<sup>342</sup>。

有症狀的 ILD 病人需要立即緩和醫療是不言而喻的。對於臨床醫師而言，更大的挑戰是確定即使治療起始病情不嚴重，但治療過程仍可能發生不可逆性疾病進展的那些 ILD 病人。在 IPF 病人中，應在剛診斷就考慮緩和醫療。相比之下，當病況長期穩定，如慢性症狀減少時，緩和醫療可能就沒有那麼重要了。對於那些未來難以接受緩和醫療的病人群來說，最困難的是患有不可逆性纖維化的非 IPF 的 ILD 病人。在這些病人中，疾病穩定與在治療過程中惡化的狀態都可能存在。

ILD 的不可預測的過程通常會給病人和醫療人員帶來心理困擾，他們必須忍受疾病隨時會惡化的風險。儘管採取了最佳醫療措施，但類似 IPF(漸進性)病程變得明顯，並且出現明顯的困擾或症狀頻繁，就應實施早期緩和醫療。一個以行為基礎的疾病處置流程可能為臨床醫師確定何時需要緩和醫療提供有用的參考(圖十三)<sup>334</sup>。



【圖十三】  
漸進性肺纖維化的緩和處置流程 (Kreuter M et al. Lancet Respir Med. 2017;5(12):968–980.)334

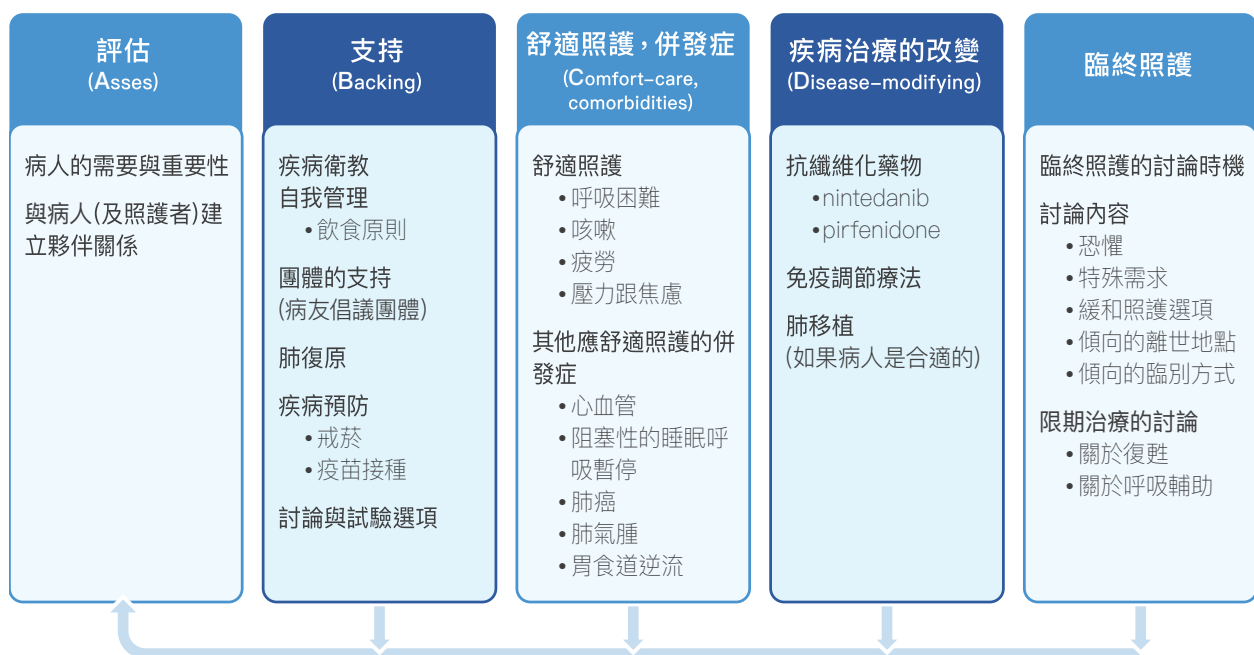
IPF 中可使用的疾病緩解療法為 ILD 病人帶來了希望。然而，儘管抗纖維化藥物延遲了肺功能的下降，但它們並不能逆轉肺纖維化或改善許多對病人有意義的結果，例如運動耐受性、症狀或生活品質。實際上，在某些情況下，副作用可能會反而導致生活品質下降。同樣的問題出現在其他 fibrosing ILD 中使用傳統療法（例如 prednisolone 或免疫抑制劑）。處理不可逆性疾病的副作用和症狀需要藥物和非藥物治療的專業知識。對減緩病程療法的過度重視反而容易忽視病人與其家人對緩和醫療的需求。

近年來，對於 ILD 病人及其照護人員的需求已獲得了許多重視。ILD 病人的共通點是需要獲得有關該疾病的相關資訊、更好的症狀緩解以及更好的緩和醫療和臨終照護。ILD 病人的個別需求和偏好存在很大差異，這可能會在整個疾病過程中發生變化<sup>343</sup>。以病人為中心的 ILD 照護方法至關重要。

有人認為，緩和醫療的提供應基於需要，而不是診斷或預後<sup>344</sup>。因此，儘管我們不主張對每位ILD病人常規開展緩和醫療，但應進行持續的監測和討論，而避免延遲緩和醫療的實施。在預後不良的ILD中(例如IPF或類IPF的fibrosingILD)，緩和介入措施可以幫助傳遞壞消息，並立即保證在整個疾病過程中將全面提供病人必要協助。

反覆地在整個疾病過程進行需求評估，可利用ABCDE完整ILD評估模組(圖十四)。但是，這些工具不能單獨使用或用來取代與病人進行照護計劃的溝通過程。雖然COPD評估測試(CAT)已被證明可有效評估IPF中的呼吸困難、缺氧和焦慮<sup>345</sup>，但是照護提供者與ILD病人之間的溝通可能會因疾病的頻繁變化而變得複雜。這種不可預測性和缺乏評估工具可能會導致在病程初期無法及時介入緩和醫療、不當地進行無效醫療、喪失病人與照護者的醫療決策自主權，與無法在疾病末期選擇適當的場所尊嚴的過世<sup>346,347</sup>。

### 間質性肺病照護ABCDE



【圖十四】

ABCDE 完整ILD評估模組 (van Manen MJ et al. Therapeutic advances in respiratory disease. Mar 2017;11(3):157-169.)<sup>348</sup>

ILD病人的整體緩和醫療不僅可以滿足病人的需求，而且還可以滿足照護者的需求<sup>332</sup>。照護者通常是家庭成員，但對於獨居的病人，此角色可能由朋友承擔<sup>349</sup>。與有症狀的慢性ILD病人一起生活並對其進行照護，會增加照護者身體和心理疾病的風險與死亡率<sup>350</sup>。與其他慢性病病人的照護者一樣，ILD病人的照護者面臨巨大的負擔和壓力；如果照護者生病或承受財務壓力，這種壓力會更加惡化<sup>351</sup>。

### 問題三、 哪些具體問題需要緩和醫療，以及如何在 ILD 中解決這些問題？

呼吸困難是一種常見且令人痛苦的症狀，可導致不願意活動、肌肉量減少和失調，進而惡化呼吸困難<sup>341</sup>。補充氧氣被視為低氧血症和呼吸困難病人的標準治療，並已被證實不論運動或休息時使用能緩解晚期肺病病人的呼吸困難<sup>352</sup>，且在日常活動中補充氧氣可以改善生活品質<sup>353</sup>。常見氧氣使用的障礙包括無法滿足晚期 ILD 病人的高流量氧氣需求，以及醫師擔心使用高濃度氧氣可能導致高碳酸血症 (hypercapnia) 或加重肺纖維化。在 ILD 中，以上疑慮都沒有獲得合理的證實。我們認為，呼吸困難的緩解應優先於這些理論上的考量，尤其是在晚期或末期疾病中，沒有延長生命的可能。在世界的某些地區，氧氣的使用存在侷限性：病人可能在家中沒有電，也無力負擔氧氣設備及相關的用電費用增加。

醫師經常開立鴉片類止痛劑以緩解呼吸困難，但一些病人可能害怕副作用或成癮性而不願使用。醫師也可能被勸阻不要開立這類藥物以避免呼吸抑制的副作用。關於 fibrosing ILD 的相關研究並不支持使用吸入性鴉片類止痛劑來治療呼吸困難；但口服或靜脈注射這類藥物，在低劑量使用下並不會影響血氧飽和度與換氣量，而能有效改善病人呼吸困難<sup>322</sup>。有研究證實 sildenafil 對 IPF 病人的生活品質與呼吸困難有益<sup>311</sup>。其他可用來緩解呼吸困難的非藥物治療還包括使用風扇<sup>354</sup> 與肺部復原 (PR)<sup>282</sup>。

無盡的咳嗽可能是令人不安的主要來源，並造成 ILD 病人生活品質的下降。沒有任何一種藥物在 ILD 中可以永保有效止咳，但是鴉片類藥物、小劑量類固醇和神經調節劑 (gabapentin) 可能對某些病人有幫助<sup>355</sup>。一項小型研究指使用 thalidomide 對 IPF 止咳有效<sup>319</sup>，但並沒有被廣泛採納。觀察性研究顯示 pirfenidone 有效，降低了 24 小時咳嗽次數與改善咳嗽有關的生活品質，但這些報告尚未得到證實<sup>356</sup>。Nintedanib 關於止咳的療效還有待研究。Sodium cromoglicate (PA101) 用於 IPF 病人可減少 31% 的慢性咳嗽，但仍待進一步研究以證實<sup>320</sup>。其他潛在致咳原因，如 GERD、ACEI 使用和鼻涕倒流，也應該一併獲得妥適治療。

病人衛教與同儕支持可以強化這些病人的情感支持<sup>356</sup>。莊嚴的臨終關懷意味著避免徒勞的無效醫療，例如氣管插管、使用 ECMO 和對瀕死病人進行急救；然而辨識出不同的宗教和文化價值觀、以及末期疾病病人與家屬的期望也要一併列入醫療決策的考慮。靈性的需求很複雜，常常與社會或心理上的需要重疊在一起<sup>357</sup>。

紀錄宗教信仰可能是醫療行政的例行公事，不一定會被拿來討論，但臨床醫師應該在必要時諮詢病人的心靈導師以參與緩和醫療的討論。

病人的死亡品質也需要提高。在癌症末期的研究中，在家接受緩和醫療減少了住院的需要，除了能在家過世，也呈現較長的存活期<sup>358</sup>。有鑑於 ILD 的不良預後（尤其是 IPF 病人）更應該比照辦理。病人常常未能順利表達他們選擇離世地點的意願。雖然大多數 IPF 病人希望死於家中，但仍有至少一半人死在醫院中<sup>359</sup>。緩和醫療並未隨著病人死亡後停止，多達 15% 的照顧者在親人去世後會出現複雜的悲傷反應，可表現為各種嚴重的心理問題，但沒有已知的危險因子



可以預測<sup>360</sup>。因此，醫療團隊應在病人死前與照護家屬建立聯繫，可以改進和更有效的追蹤喪親之痛，就像其他致命疾病的情況一樣。

ILD 病人經常受到合併症的影響，包括心血管疾病、PAH、肺氣腫、睡眠障礙、肺癌和情緒障礙，如焦慮和抑鬱<sup>307,361,362</sup>。這些合併症會增加呼吸困難的嚴重程度或產生自身獨特的症狀，從而降低預期壽命和生活品質。它們使ILD病人本已具有挑戰性的臨床管理複雜化。評估和治療合併症可能不適用於生命末期照護，然而在病程的早期，合併症的診斷和治療可能會導致症狀和生活品質的重大改善。

緩和醫療的多個目標需要廣泛的技能。臨床團隊中具有同情技能的任何成員都可以擔任領導者，但ILD的專家可能並不了解緩和醫療的重要，因為他們沒有接受過這方面的培訓，沒有足夠的時間來解決這些問題。相反，緩和醫療專家可能不熟悉ILD病人如何照護。因此，整合兩個領域的專家可以最好地滿足病人及其家屬的需求。如果可能，ILD的專科護理師可能會在緩和醫療中發揮重要作用。一項研究結果顯示了在ILD病人的照護中，由護理師主導的高級護理計劃的重要，並強調了專業ILD專科護理師和緩和醫療護理師的共同參與<sup>363</sup>。

然而，專科護理師和緩和醫療專業知識並不總是容易獲得的。在世界的某些地方，病人和家屬獲得各種專業醫療人員的支持，包括醫師、護理師、物理治療師、營養師、心理學家和社會工作者。一些計畫還包括基層醫師、社區緩和專科護理師和其他專職衛生人員。此類ILD團隊的最佳組成尚未確定，將取決於當地資源、文化因素和宗教信仰病人和護理人員的信念。在許多文化中，照護可能主要由家庭、社區工作者和傳統醫療治療師提供，並在可能的情況下由醫療保健專業人員提供支持。

#### 問題四、何時開始ILD的緩和醫療？

對ILD的緩和醫療應儘早開始，而不是延遲到疾病惡化，從而避免了緩和醫療是臨終醫療的誤解。在討論高級照護計劃時，早期緩和醫療尤為重要，因為在某些文化中，無論干預措施是否無效，生命的保護都高於所有其他考慮因素<sup>69</sup>。我們需要在IPF的治療中更敏感地了解病人的觀點。在某些情況下，病人和家屬傾向將臨終管理的討論推遲到疾病末期<sup>364</sup>。然而，許多肺纖維化病人在診斷後不久就對臨終管理進行了討論<sup>365</sup>。對各種嚴重程度ILD病人和家屬進行了深入的訪談，發現了一個共通未滿足的願望：他們希望臨床醫師在疾病早期，提供更多關於末期疾病的緩和措施和照護的資訊<sup>366</sup>。臨床醫師必須努力正確解讀病人和家屬的意願，提供不良預後訊息並在需要時討論末期疾病的治療計劃。一個常見的誤解是，積極的緩和醫療與旨在提高IPF或其他fibrosingILD預期壽命的持續干預措施不相容，例如抗纖維化治療或肺移植等待名單。我們強烈反對這一觀點：ILD中的緩和醫療旨在緩解症狀、提高生活品質、滿足末期疾病和生命末期的重要需求，而與其他干預措施無關。

ILD的急性或亞急性惡化需要快速做出治療決定，包括入住加護病房的問題，了解有限生存機會和可能需要臨終安排<sup>367</sup>。這一挑戰尤其適用於IPF急性惡化，但這可能發生在疾病的早

期<sup>368</sup>，是日本 IPF 病人最常見的死亡原因<sup>369</sup>，其一旦入住 ICU，住院死亡率為 50–70%<sup>370</sup>。由於急性惡化的預後影響很大，加上治療反應的不確定性，病人和照護家屬需要參與治療改變時緊急作決定的歷程。

當 ILD 病人入住 ICU 時，我們建議緩和醫療團隊的常規介入。在大多數情況下，這並不會改變病人在緊急醫療措施中死亡的可能性。如前所述，家庭或收容機構是大多數 ILD 病人的首選死亡地點，然而大多數人在醫院死亡，尤其常在 ICU 裡<sup>347</sup>。這種情況反映了一個事實，即很少有 IPF 病人在住進 ICU 之前被轉介接受緩和醫療。它還強調了及時討論治療限制的重要性，以避免無效醫療，並讓病人可以如願在家中或他們喜歡的地方過世<sup>367</sup>。

## 問題五、緩和醫療是否改善了 ILD 病人的預後？

雖然關於這個問題的研究很少，但惡性腫瘤和漸進性 ILD 的同質性可以借鏡。惡性腫瘤病人受益於早期緩和醫療介入，與生活品質的改善<sup>371</sup>。一項隨機對照試驗綜合緩和醫療和呼吸照護服務，納入 105 名慢性呼吸困難病人（包括 19 例 ILD 病人），呼吸困難和存活率明顯改善<sup>372</sup>。在一個對 53 名 ILD 病人的第二期臨床試驗中，社緩和醫療案例會議進行四週後，在晚期肺纖維化疾病病人的症狀、生活品質、與病人和照護者的焦慮和抑鬱狀態均獲得明顯改善<sup>373</sup>。

雖然存活率是一個強有力的研究指標，但評估病人與照護者症狀和生活品質的變化更複雜，需要使用哪些量表的共識。在重病或垂死的病人，應避免使用多次訪問或過長問卷；例如用於癌症病人緩和醫療評估的 Edmonton Symptom Assessment System–revised(ESAS–r)<sup>374</sup> 或 Palliative Care Outcome Scale (POS)<sup>375</sup>，但用於 ILD 病人的評估闕如。因此，需要研究驗證或修改現有量表以進行有意義地評估緩和醫療干預對不同嚴重程度 ILD 病人的影響，包括晚期或終末期疾病。

## 問題六、推行 ILD 的緩和醫療有哪些阻礙？

提供最佳緩和醫療的許多阻礙，包括來自個人的、政治的、經濟的、社會的、宗教的和文化的各方因素影響：

### （一）ILD 相關因素：

1. 不可預測的疾病進程產生不確定性
2. 某些情況下的診斷不確定性妨礙了照護流程
3. 一般民眾對 ILD 的認識很少
4. 缺乏 ILD 緩和醫療的證據
5. 只有少數已建立的工具可用於確定 ILD 病人是否需要緩和醫療
6. 已知可用來驗證 ILD 緩和醫療成果的指標很少

## (二) 一般民眾對緩和醫療的誤解

1. 病人和醫療專業人員將緩和醫療誤解為臨終照護
2. 一般民眾對緩和醫療知之甚少
3. 緩和醫療的文化和宗教限制
4. 建立病人健康信念和偏好的討論在治療過程中為時已晚

## (三) 照護者的障礙

1. 對ILD和緩和醫療認識不足
2. 沒有足夠的時間進行深入對談
3. 在與病人協商時提出緩和醫療話題的個人障礙
4. 缺乏ILD緩和醫療指南
5. 對病人的文化、宗教或靈性認識不足
6. 否認病人是自己疾病的專家

## (四) 與病人相關的障礙

1. 對疾病的嚴重性知之甚少，從而影響病人與照護者對疾病的警覺性
2. 個人信仰、靈性、種族、文化身份和傳統
3. 病人、照護者和醫療專業人員之間的溝通障礙
4. 否認並希望保護家人和親人
5. 害怕面對死亡

## (五) 衛生保健系統相關障礙

1. 緩和醫療資源不足
2. 獲得症狀治療的機會有限(例如，偏遠地區缺乏電力供給長期氧療的氧氣製造機)
3. 緩和醫療服務的健保給付不足
4. 臨床照護團隊和緩和醫療團隊之間缺乏合作
5. 醫院服務超載而無法負荷

在非癌症領域，很多國家的緩和醫療還在起步階段。例如，在印度，ILD的發病率與歐美相似<sup>376</sup>，但僅有七家小型醫院提供約0.4%的印度垂死病人臨終關懷<sup>377</sup>。雖然其他已開發國家擁有更多對緩和醫療的重視與專業團隊，但許多病人仍未及時得到適切的緩和醫療，與明顯缺乏相關治療指引。

## 第五章 監測疾病臨床進程

第一節 本章重點

第二節 監測疾病與評估工具

第三節 監測治療反應

第四節 監測共病

第五節 急性惡化的定義與處置

第六節 整合照護

### 第一節 本章重點

- 對 PPF 病人進行長期監測有助於識別疾病進程和後續的治療指引。
- 對 PPF 的監測通常包括臨床症狀、肺功能、運動功能及胸腔 HRCT，追蹤頻率約 3 至 6 個月，具體時間取決於疾病嚴重程度和進展速度。
- 定義 PPF 需參考多項參數，包括病人臨床症狀、肺功能和影像學上的發現。
- PE 和 PAH 是 ILD 常見的共病症，也是這些病人出現急性或亞急性呼吸惡化的重要影響因素。
- 目前沒有強力的證據證明對 PPF 病人需進行每年的肺癌篩檢。
- 對 PPF 病人，在懷疑有阻塞性睡眠呼吸中止症時，建議進行夜間血氧飽和度測定 (overnight oximetry) 和 / 或睡眠多項生理檢查 (polysomnography)。
- 間質性肺病急性惡化 (AE-ILD) 被定義為急性、臨床上顯著的呼吸惡化，通常持續時間不到 1 個月，同時 CT 顯示新的雙側 GGO 和 / 或肺實變區域存在於肺臟纖維化的背景影像中。
- 在 non-IPFILD 合併急性惡化通常使用皮質類固醇和經驗性廣效抗生素治療。
- 在對 CTD-ILD 病人做出治療決定時，建議採多科專業團隊合作方式 (MDD)，包括風濕免疫科專家以及胸腔科專家。

## 第二節 漸進性肺纖維化的氧氣治療

### ◆ 本節重點說明

監測 PPF 病人的主要目的是為評估可能促使治療改變的潛在疾病進展，並且辨識出共病症以及併發症來決定何時開始或終止抗纖維藥物治療、何時開始氧氣治療、何時轉介接受肺臟移植、何時開始緩和醫療等。

由於目前關於如何監測 PPF 病人的數據有限且沒有明確的共識，大多數建議都是基於推論證據和專家意見。具體的監測策略是根據臨床需求而隨疾病嚴重度調整。在臨床實務中，fibrosing ILD 的監測通常含多個項目，包括病人症狀、肺功能如 FVC 和 DLCO、運動能力以及較少情況下胸腔 HRCT 纖維化惡化<sup>4</sup>。

我們建議 PPF 病人應每 3 至 6 個月進行一次評估，具體時間及頻率取決於疾病的嚴重程度和進展速度。在診斷前後以及對於疾病進展中或進展風險高的個體進行需要更頻繁的監測。疾病進展的危險因子包括年齡較大、男性、FVC 和 DLCO 較低以及胸腔 CT 上出現 UIP 的影像<sup>3,4,45,378-380</sup>。

#### (一) 症狀和病人自述結果 (patient-reported outcomes)

每次就診時，都應評估 PPF 病人呼吸困難和咳嗽的嚴重程度、功能性肺容量和生活品質 (圖十五)，但是測量呼吸困難和功能性肺容量的最佳方法尚不清楚。mMRC 是一種快速且簡便的工具，可於問診時對呼吸困難程度進行評估。加州大學聖地亞哥分校呼吸急促問卷 (UCSD-SOBQ) 是特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)，病人的最佳檢測工具之一<sup>381,382</sup>，目前已用於評估 PPF 病人日常活動中的呼吸困難<sup>121</sup>。此外，在問診中常需評估的咳嗽嚴重程度，可使用萊斯特咳嗽問卷 (LCQ) 等咳嗽問卷。SGRQ 以及 KBILD 問卷 (King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire) 則常用於 PPF 醫療照護相關的生活品質的研究中<sup>7,121</sup>。這些病人自述結果可以幫助臨床醫師了解病人最關注問題，並幫助研究人員確定治療是否達到最佳效果。未來還需要進一步的研究現有的自述結果可否用於進展成 PPF 的病人。對接受抗纖維化或免疫抑制藥物治療的 PPF 病人，常規監測應包括藥物耐受性、副作用和併發症的評估。藥物引起的症狀通常是有特異性的，但有些藥物 pirfenidone、nintedanib 和一些非類固醇藥物如 AZA、CYC 和 MMF 也可能引起非特異性的症狀，如噁心、嘔吐、腹瀉、疲勞、體重減輕等。免疫抑制藥物如 prednisone 則有可能引發感染併發症。

#### (二) 肺功能

肺功能測試是對 PPF 疾病進展和治療反應監測的主要指標。在 PPF 中最常見的肺功能測試異常是 FVC 和 DLCO<sup>4,383</sup>。我們建議每 3 到 6 個月檢查 FVC 和 DLCO，以監測疾

病進展(圖十五)。因為它們與臨床症狀和死亡率密切相關，經常作為臨床試驗終點，並且是許多ILD藥物給付的必需報告。FVC的臨床測量對於監測病人的疾病進展情況至關重要，但是可能受到測試變異性的限制，及肺氣腫等合併症的混雜影響，所以可能還是需胸腔HRCT383以及臨床症狀的輔助。此外，過去的FVC下降並不是預測未來FVC下降的預測因子，但較低的FVC是IPF<sup>384</sup>、SSc-ILD17和RA-ILD<sup>20,385</sup>病人纖維化進展或死亡的危險因素。

### (三) 運動能力

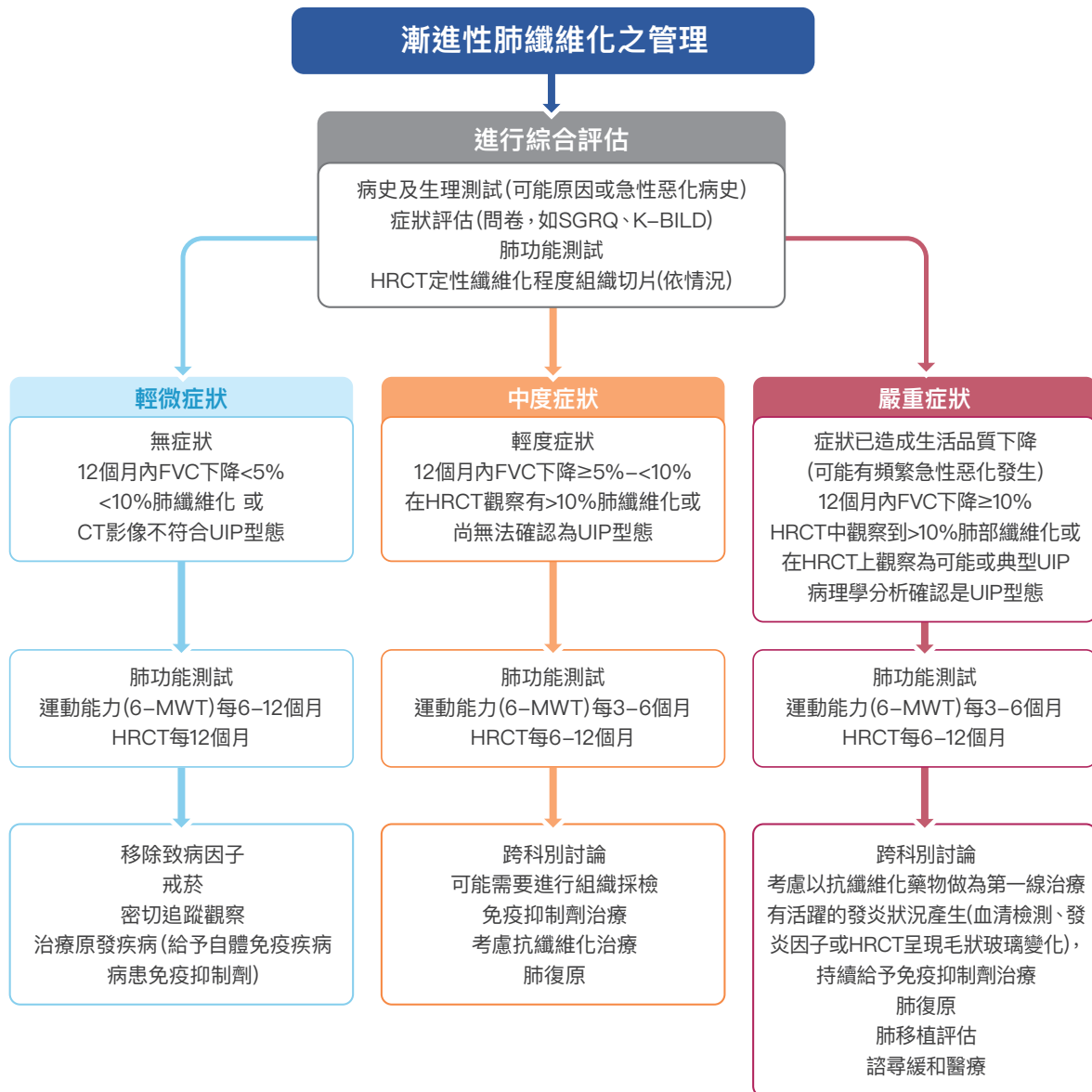
六分鐘步行測試是測量運動能力的最常用方法，已在慢性肺病中得到廣泛研究<sup>386,387</sup>。從六分鐘步行測試獲得的關鍵變量是行走距離和血氧飽和度。6個月內的基準和變化是死亡率強而有力的獨立預測因子<sup>268,388,389</sup>。血氧飽和濃度下降是預後較差的一項指標<sup>237,390</sup>。這些研究發現顯示，每6個月一次的六分鐘步行測試是預後的重要角色，尤其病情嚴重的病人。因此，建議每3-6個月進行六分鐘步行測試或步行血氧飽和度測定，但測試頻率可能會因可行性、疾病嚴重程度和進展速度而異(圖十五)。

### (四) 影像學

HRCT是ILD診斷流程不可或缺的一環，但在監測PPF進程方面的角色尚不清楚。在臨床實務中，胸腔HRCT主要用於定性評估以確認或排除明顯的疾病進程，特別是在症狀與生理機能表現不一致的病人中。我們建議進行定期胸腔HRCT以監測疾病進展並協助決定開始及加強治療的決策，通常在輕度病人中每12個月一次胸腔HRCT，在中度至重度病人中每6-12個月一次HRCT(圖十五)。

### (五) 實驗室抽血檢查

目前尚未確定實驗室抽血檢查在PPF疾病預後中的角色。實驗室抽血檢查的重點是為找出共病、急性惡化和藥物不良反應。建議對有新發現可能是結締組織相關疾病，但先前血清學陰性的病人重複自體免疫檢查。許多ILD藥物需要進行特定的藥Progressive Pulmonary 漸進性肺纖維化 台灣 PPF 診治共識 Fibrosis 物監控。例如，服用抗纖維化藥物需要定期檢測肝功能或一些免疫抑制劑藥物(例如AZA、MMF、CYC)也需要常規實驗室抽血檢查監測，其中通常包括全套血液檢查(CBC)、腎功能檢查(Cr)和肝功能檢查(ALT、AST、ALK-P、bilirubin)。



【圖十五】

漸進性肺纖維化之臨床管理建議 (Gibson CD et al. Lung. 2020;198(4):597–608.)391

## ◆ 臨床問題

### 問題一、對 PPF 的病人應多久一次到胸腔科門診進行檢查以提升後續醫療照護？

我們建議 PPF 病人通常應每 3–6 個月經胸腔科醫師檢查一次，輕度和 / 或病情穩定的病人監測間隔可較長。

### 問題二、對 PPF 的病人疾病監測的工具及追蹤頻率為何？

我們建議 PPF 病人通常應每 3–6 個月接受症狀評估 (SGRQ、K-BILD)、肺功能檢查及運動能力 (六分鐘步行測試)。此外，建議在輕度病人中每 12 個月一次胸腔 HRCT，在中度至重度病人中每 6–12 個月一次胸腔 HRCT。

## 第三節 監測治療反應

### ◆ 本節重點說明

使用 FVC 來評估肺功能是便捷且可重複的觀測 PPF 進程的工具。當有明確證據表明病人疾病進行中時應盡早考慮藥物治療。盡早開始抗纖維化治療目的在於穩定及減緩肺功能的下降。但在使用藥物治療後肺功能仍持續下降 (FVC 下降 $\geq$  10%) 的病人，很難確定是目前治療「失敗」，或者是病人本身的疾病進程正快速惡化中。這為臨床醫師在決定該繼續或者改變，甚至停止抗纖維化藥物治療時帶來了重大挑戰。

在 ASCEND 和 CAPACITY 研究顯示，FVC 下降 $\geq$  10% 病人中，pirfenidone 和安慰劑組相比，接受 pirfenidone 治療 FVC 下降率 (FVC 下降 $\geq$  10%) 以及六個月內死亡率皆較低 (5.9% 對 27.9%，相對差異 79.8%)<sup>392</sup>。這些結果表明，儘管有證據顯示疾病正進展中，仍應繼續療程。因此，除安全問題外，不應隨意停用抗纖維化藥物。而在無法耐受抗纖維化藥物而考慮停止起始治療的病人中，有些病人可能對他種抗纖維化藥物可耐受，並隨後穩定其肺功能，建議可考慮用不同機轉抗纖維化藥物治療<sup>393</sup>。但是當病人產生嚴重藥物引起的不良反應且疾病進程快速，主要治療目標是症狀緩解時，完全停止抗纖維化治療可能是合適的。

### ◆ 臨床問題

#### 問題一、應該如何確定 PPF 的疾病進程以指引後續治療？

為了確定 PPF 病人的疾病進程，我們建議臨床醫師整合多項參數，包括症狀、肺功能和影像學發現。在使用抗纖維化藥物治療後，肺功能仍持續下降 (FVC 下降 $\geq$  10%) 的病人，建議繼續用抗纖維化藥物或使用不同機轉藥物治療並觀察 12 週，再測 FVC 以及評估是否有嚴重藥物引起的不良反應，決定是否繼續使用藥物。



## 第四節 監測共病

### ◆ 本節重點說明

#### (一) 肺血管疾病 (pulmonary vascular disease)

根據一間美國大型醫療給付數據庫的數據，與年齡和性別的對照組相比，IPF 病人的肺栓塞 (PE) 和 (PAH) 風險分別增加了 7 倍和 16 倍<sup>394</sup>，其中，肺栓塞仍是呼吸急性 / 亞急性惡化的重要因子。電腦斷層血管攝影術 (computed tomography angiography, CTA) 是疑似肺栓塞且病情穩定病人的首選影像檢查。鑑於 PAH 與接受肺移植的病人日後死亡率有關，適合常規的心臟超音波；然而，除此特定族群外，常規心臟超音波檢查並不建議<sup>395</sup>。中重度 (PAH) 和 / 或右心室衰竭且僅有輕中度纖維化肺病且無明顯低氧血的特定病人應轉診至專門的 (PAH) 醫院，以進一步評估 PAH 的原因和治療選擇<sup>396</sup>；CTD 的病人，尤其是全身性硬化症病人，PAH 的風險增加，通常建議 DLCO<80% 的病人進行常規心臟超音波檢查<sup>397</sup>。

#### (二) 肺癌 (lung cancer)

在隨訪 1、5 和 10 年後，IPF 病人肺癌的累積發生率分別為 3.3%、15.4% 和 52.7%<sup>398</sup>。儘管與 IPF 相比證據不那麼有力，其他纖維化 ILD 的肺癌發病率也可能增加。與常人相比，長期服用免疫抑制藥物的結締組織疾病 (CTD) 病人和接受器官移植的病人罹患惡性腫瘤的風險略有增加<sup>399,400</sup>，長期服用免疫抑制劑的纖維化 ILD 病人罹患惡性腫瘤的風險亦可能增加。不論在各種因素下，包括年齡、性別、日常體能狀態、癌症類型和吸煙狀況後，與單獨罹患肺癌病人相比，同時患有 ILD 與肺癌的病人生存率較低<sup>401,402</sup>。此外，纖維化 ILD 病人接受肺癌的治療後罹患放射性肺炎 (radiation pneumonitis, RP)、產生化學治療相關副作用、手術併發症 (儘管手術治療有益於選擇性的早期癌症) 風險都會提高<sup>403</sup>。考慮到治療這類病人的許多挑戰，理論上，常規對纖維化 ILD 病人進行肺癌篩檢可以早期發現惡性腫瘤，使病人有更多治療選擇的，例如微創外科手術或身體立體定位放射治療 (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT)。然而，未來需要更多數據來決定常規篩檢可能性，並找出哪些病人最適合篩檢。目前國際 IPF 治療指引尚未定論肺癌篩檢在 ILD 中的角色<sup>5</sup>。

#### (三) 阻塞性睡眠呼吸中止 (obstructive sleep apnea, OSA)

一些小型回顧性研究顯示 OSA 在 ILD 病人中很常見，儘管大多數可用數據是針對 IPF 的，而且預估盛行率因人群和研究年數而異 (從 5.9% 到 88%)<sup>307,404-407</sup>。然而患有 OSA 的 IPF 病人，通常較少表現白天過度嗜睡，因此篩檢工具，如愛普沃斯嗜睡量表 (Epworth sleepiness scale, ESS) 和 STOP-BANG 評分在此類病人中幫助較小<sup>408,409</sup>。纖維化 ILD 病人睡眠品質差，睡眠周期異常和夜間睡眠缺氧<sup>407,410,411</sup>，會造成疲勞、生活品質下降，並可

能產生或惡化肺高壓 (PH) 進而使得死亡率增加<sup>406,412,413</sup>。OSA 引起的夜間睡眠缺氧與 IPF 相關的發病率和死亡率有關，但關聯性尚不清楚，需要進一步研究<sup>404</sup>。有限的證據顯示，在選擇性族群的中度至重度 OSA 的 IPF 病人使用持續性正壓呼吸器 (CPAP) 治療可能會改善生活品質，但病人可能需要額外的協助來習慣且持續治療<sup>407,414,415</sup>；針對 fibrosing ILD 病人進行 OSA 篩檢可以更早地找出潛在的可治療合併症；然而，需要更多的數據來證明這種方法的效用。因為 fibrosing ILD 病人可能不會有白天過度嗜睡的典型症狀，對於該類病人應高度懷疑同時患有 OSA 的可能性。

## ◆ 臨床問題

### 問題一、對 PPF 病人是否應該常規篩檢肺血管疾病以改善預後？

建議臨床醫師將中重度以上 PAH 和 / 或右心室衰竭且僅有輕中度纖維化 ILD 的病人轉診至 PAH 專業單位施行評估，尤其是在病人同時合併有 CTD 或慢性血栓栓塞性疾病的情況更應審慎考量。

### 問題二、對 PPF 病人是否常規進行肺癌篩檢？

對於 PPF 病人，目前不建議每年進行肺癌篩檢。需要有關 PPF 病人肺癌篩檢的證據來決定是否常規篩檢。

### 問題三、是否應對 PPF 進行 OSA 篩檢？

PPF 病人合併有阻塞性睡眠呼吸中止症的可能性相當高，我們建議臨床醫師對懷疑有 OSA 的病人進行夜間血氧飽和度測定 (overnight oximetry) 和 / 或睡眠多項生理檢查 (polysomnography)。

## 第五節 急性惡化的定義與處置

### ◆ 本節重點說明

ILD 急性惡化可以發生在疾病過程中的任何時候，其特徵是呼吸症狀快速惡化（呼吸困難和低氧血症顯著增加）與新發現的廣泛性肺泡異常<sup>368,416</sup>。根據研究顯示，IPF 中急性惡化的年發生率為 5–19%，而在較輕症的 IPF 中較少見<sup>5,9,417–422</sup>。在有些 ILD 病人會出現漸進性纖維化表現型，而在組織病理學或影像學上發現 UIP 的病人發生急性惡化比率最高，這可以在 NSIP、CTD-ILD、RA-ILD 和 SSc-ILD 病人身上觀察到。IPF 和 fibrosing ILD 中的急性惡化與不良預後和高死亡率相關，相對的高住院率這也造成了沉重的經濟負擔<sup>368,423–425</sup>。根據研究，ILD 急性惡化後死亡率為 33–83%，CTD-ILD 病人的住院死亡率為 50–100%，而過敏性肺炎病人的住院死亡率則為 75–100%<sup>426–429</sup>。有些專家認為，低肺功能基準值、氧合能力受損和高纖維化指數 / 廣泛的影像學上的表現可能會增加 IPF 病人急性惡化的死亡風險<sup>421,424,430–432</sup>。肺纖維化加速進行和肺功能的下降，會導致呼吸症狀（包括呼吸困難和低氧血症）的明顯惡化，嚴重影響和病人生活品質及日常生活能力<sup>433</sup>。

#### （一）診斷

間質性肺病急性惡化 (AE-ILD) 的診斷主要依賴臨床表徵和影像學發現。病人出現急性呼吸困難及症狀惡化，通常持續不到 1 個月。應先使用 CT 排除肺栓塞存在可能。急性惡化病人的 CT 影像應顯示雙側 GGO 和 / 或肺實變存在於肺臟纖維化的背景影像中且未能完全以心臟衰竭（或液體超負荷）解釋的惡化<sup>253</sup>。

#### （二）急性惡化的危險因子

IPF 回溯性研究的數據顯示，急性惡化在不吸煙、病程晚期的老年病人中更常見（例如 FVC 低和 / 或近期 FVC 下降、DLCO 低或需要氧氣治療的病人）<sup>368,421,429,434–436</sup>。然而，我們須保持警惕，因為急性惡化可能發生在所有年齡層生理及臨床狀態無異常的病人身上。在許多急性惡化的案例中，沒有明確的外部觸發因子<sup>368</sup>；然而，有些證據顯示，感染、顯微吸入、手術肺切片、手術肺葉切除、支氣管鏡檢查、BAL、冷凍切片、空氣污染、之前的誘發因子和藥物（例如 MTX 或 tocilizumab for RA-ILD 或  $\alpha$ -interferon）<sup>40,416,429,431,437–444</sup> 與急性惡化相關。此外，急性惡化在冬季也更常見，這也反映了病毒感染率在冬季增加相關<sup>445</sup>。

#### （三）治療處置

目前沒有隨機對照試驗的研究可作為 ILD 急性惡化最佳治療指引。在可能呈現漸進性纖維化表現型的 non-IPF ILD 中，有限的回顧性研究顯示，皮質類固醇可能對 IPF、CTD-ILD 的急性惡化以及類肉瘤病和 HP 的選擇性案例有益。然而，報告中的急性惡化後死亡率仍然很高，最佳治療處置尚未確定<sup>426,427,446,447</sup>。需特別注意在 SSc-ILD 病人使用大劑量

類固醇可能引起硬化症腎臟危機風險<sup>448,449</sup>。在疑似急性惡化的情況下，特別是在 HP 的情況下，建議根據具體情況找出和消除潛在的誘發因子。通常在高風險期間可以給予急性惡化病人廣效性抗生素和抗病毒治療，以排除較難識別的傳染性病原體（例如流感季節期間使用 oseltamivir）<sup>368</sup>。免疫抑制劑（如 CsA、CYC、tacrolimus 或 AZA）也可與皮質類固醇合併使用，但目前只在一些 IPF 的小型非對照研究中觀察到兩者合併使用有效，還沒有明確的證據支持療效<sup>436</sup>。

#### （四）疫苗注射

呼吸系統疾病是肺炎鏈球菌感染的危險因素<sup>450</sup>。多年來，一直建議對包括 COPD 在內的慢性呼吸道疾病患者接種肺炎鏈球菌疫苗<sup>451</sup>。過去的研究顯示，ILD 患者在接種 PCV13 和 PPSV23 疫苗後，無論是否使用皮質類固醇和免疫抑制劑，血中 19F 血清型的 IgG 濃度都顯著增加，而且接種肺炎鏈球菌疫苗後未觀察到間質性肺病急性惡化，表明肺炎鏈球菌疫苗對 ILD 患者的有效性和安全性<sup>452</sup>。施打流感疫苗不僅能減少 ILD 急性惡化，也可以降低併發重症及死亡的機率。綜合以上所述，我們建議 ILD 病人應接種肺炎鏈球菌疫苗及流感疫苗。

### ◆ 臨床問題

#### 問題一、AE-ILD 的診斷標準是甚麼？

- 以前或新診斷 ILD
- 呼吸困難的急性惡化持續時間通常少於 1 個月
- 電腦斷層上出現雙側 GGO 和 / 或肺實變存在於肺臟纖維化的背景影像中
- 心臟衰竭或體液超負荷不能完全解釋病情惡化

#### 問題二、non-IPF-ILD 急性惡化的處置？

在臨床上，non-IPF-ILD 病人的急性惡化通常採用皮質類固醇治療和廣效抗生素治療。

#### 問題三、PPF 病患是否需要接種肺炎鏈球菌疫苗及流感疫苗？

我們建議纖維化 ILD 患者接受肺炎鏈球菌疫苗及每年流感疫苗接種。

## 第六節 整合照護

### ◆ 本節重點說明

PPF 病人的醫療問題複雜，他們需要全人和多科專業醫療照護。例如，照護 CTD-ILD 病人需要風濕免疫科專家和胸腔科專家結合的多專業團隊合作方式以確保所選的藥物治療對於肺內及肺外症狀都有效。運動訓練 / 肺復原 (PR) 有助於改善病人的症狀和生活品質<sup>453</sup>。預防性氧氣給予可能對嚴重靜態低氧血症、運動誘發低血氧飽和或嚴重呼吸困難的病人有益<sup>454</sup>。衛教對於幫助病人了解他們自身的疾病和制訂對治療和進展的期望至關重要。病人經常上網查詢他們的疾病資訊，而獲得的資訊可能是不準確、具誤導性，且通常與他們的具體診斷無關，進而對此感到恐慌<sup>455</sup>。醫師在為病人提供準確疾病資訊和回答病人的問題方面發揮著關鍵作用。例如由台灣胸腔暨重症加護醫學會運營的自在呼吸健康網，提供民眾正確呼吸道疾病知識分享之環境及便民的搜尋平台，成為重要的病人支援系統。此外，支持治療和緩和醫療不應僅限疾病晚期，而是應該在病人整個病程中與藥物治療一起提供與病人<sup>334</sup>。

### ◆ 臨床問題

#### 問題一、CTD-ILD 病人的最佳治療方法是什麼？

建議臨床醫師在做出治療決策時，對 CTD-ILD 病人採用多專業團隊合作方式，包括風濕免疫學專家和胸腔科專家與病人共同參與治療決策。此外，由台灣胸腔暨重症加護醫學會運營的自在呼吸健康網，提供病人正確之疾病常識以及衛教，可以作為重要的病人支援系統。

## 第六章 總結

PPF 為肺部產生「漸進性型態」纖維化的疾病分類，造成原因眾多，可能由不同種自體免疫疾病引發 (SSc、RA 或其他 CTD) 或者肺部疾病 (HP、iNSIP、uILD)，因此對於 PPF 建議需採用多專科討論 (Multidisciplinary Discussion, MDD) 的方式確定其 fibrosing ILD 的原因。當病人症狀出現變化時，也建議安排相關檢查以確定疾病是否進展為 PPF，監測的指標包括：(1)FVC 在過去 12 個月是否下降 5–10%；(2)DLCO 在過去 12 個月是否下降 15%；(3)HRCT 是否在影像上出現更多程度的異常。

PPF 在藥物治療的臨床實務上，目前 SSc-ILD 常用治療選擇有 cyclophosphamide(CYC)、mycophenolate mofetil(MMF)、tocilizumab(Actemra®) 和 rituximab(Mabthera®) 以及抗纖維化藥物 nintedanib(Ofev®) 等藥物，其中 tocilizumab(Actemra®) 以及 nintedanib(Ofev®) 已經拿到美國 FDA 適應症，而目前 nintedanib 已取得台灣適應症及健保給付，上述免疫抑制劑藥物只有 CYC 有健保給付。此外，nintedanib 在 PPF 臨床試驗 INBUILDstudy 中，顯示 nintedanib 可有效延緩肺功能下降，且在各個不同的次族群分析結果也顯示一致有效的延緩肺功能惡化效果，因此美國 FDA 已經核准 nintedanib 的 PPF 適應症，也是目前唯一取得 PPF 適應症的藥物，台灣衛福部也在 2020 年九月核准 nintedanib 可用於 PPF，在最新 2022 ATS/ERS/JRS/ALATPPF 臨床實務指引也把 nintedanib 列為唯一建議用藥<sup>456</sup>，在 2023 年 12 月也取得台灣健保給付。RELIEF 試驗為第二期臨床試驗，收錄了包含 CTD-ILD、fibroticNSIP、CHP 以及 asbestos-induced lung fibrosis 等 PPF 的次分類族群。此試驗對於 PPF 的定義與 INBUILD 試驗不同，全部病人族群分析可發現 pirfenidone 相較於對照組可以有效減緩 FVC 衰退，但本試驗由於收案速度太慢提早終止試驗，而且此研究並沒有特別針對各個次族群的藥物效果進行分析，因此 2022 ATS/ERS/JRS/ALATPPF 臨床實務指引並不建議 pirfenidone 作為 PPF 用藥，因為現有證據等級太低<sup>456</sup>。除藥物治療外，非藥物治療對於 PPF 病人來說也是相當重要的，內容包含氧氣治療、肺復原、肺移植以及安寧緩和醫療。在氧氣治療方面，休息狀態下有嚴重低血氧的 PPF 病人，建議每日應使用氧氣至少 15 小時；活動時發生嚴重低血氧的 PPF 病人可在運動或從事日常活動時使用氧氣；若有發生急性呼吸衰竭的 PPF 病人，可考慮使用非侵襲性通氣或經鼻導管高流量氧氣治療。此外，當等待肺移植中的 PPF 病人發生急性呼吸衰竭時，可視個案狀況考慮插管接受侵襲性機械通氣治療。在肺復原中，治療項目包含呼吸訓練、運動訓練、病人教育、營養和心理支持，對 PPF 病人的治療目標是改善胸壁彈性、肺順應性、血流與通氣的不匹配 (V/Q mismatch) 與呼吸肌力，以達到減輕症狀 (尤其是呼吸喘)、增加活動能力、改善健康相關的生活品質。最後，緩和醫療的主要目標是改善和維持生活品質，然而，由於大多數 fibrosing ILD 的病程無法預測，以病程變化為考量的治療策略可有助於識別病人的緩解需求，因此應根據病人的個人需求和偏好，對病人和照護人員進行有關疾病各個方面的務實教育，同時根據病人的需求、喜好、文化和宗教信仰，在疾病過程中儘早討論並開始緩和醫療。

在疾病臨床監測這部分，因 PPF 的「漸進性」特性，包含共病症 (PE、PAH 等) 的長期監測追蹤，將有助於識別疾病的病程發展，與後續的治療對策。監測通常內容包括臨床症狀、肺功能、運動功能及胸腔 HRCT，追蹤頻率約 3 至 6 個月，具體時間取決於疾病嚴重程度和進展速度。對於 non-IPFILD 合併急性惡化通常使用皮質類固醇和經驗性廣效抗生素治療，同時，在對 CTD-ILD 病人做出治療決定時，建議採多科專業團隊合作方式，包括風濕免疫科專家以及胸腔科專家。

## 參考文獻

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. Sep 3 2020;383(10):958–968. doi:10.1056/NEJMra2005230
2. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. Dec 31 2018;27(150)doi:10.1183/16000617.0076–2018
3. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res*. Jan 29 2020;21(1):32. doi:10.1186/s12931-020-1296–3
4. Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. Sep 30 2019;28(153)doi:10.1183/16000617.0109–2019
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar 15 2011;183(6):788–824. doi:10.1164/rccm.2009–040GL
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 1 2018;198(5):e44–e68. doi:10.1164/rccm.201807–1255ST
7. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. nintedanib Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. OCT31 2019;381(18):1718–1727. doi:10.1056/NEJMoa1908681
8. Flaherty KR, Brown KK, Wells AU, et al. Design of the PF-ILDtrial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):e000212. doi:10.1136/bmjresp-2017–000212
9. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. May 29 2014;370(22):2071–82. doi:10.1056/NEJMoa1402584
10. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. Jun 27 2019;380(26):2518–2528. doi:10.1056/NEJMoa1903076
11. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. nintedanib patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. May 2020;8(5):453–460. doi:10.1016/s2213–2600(20)30036–9
12. Fraser E, St Noble V, Hoyles RK, Benamore R, Ho LP. Readily accessible CT scoring method to quantify fibrosis in IPF. *BMJ Open Respir Res*. Jun 2020;7(1)doi:10.1136/bmjresp-2020–000584
13. Papiris SA ME, Kollekas L. Investigation of Lung Involvement in Connective Tissue Disorders. *Respiration*. 2015;90(1):2–24.
14. Jaeger VK WE, Allanore Y. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. *PLoS One*. 2016;11:e0163894.
15. Goh NS DS, Veeraraghavan S. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1248–1254.

16. Solomon JJ OA, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013;22:6–19.
17. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis–associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* Mar 2020;8(3):304–320. doi:10.1016/S2213–2600(19)30480–1
18. Hoffmann–Vold AM, Allanore, Y., Alves, M., Brunborg, C., Airó, P., Ananieva, L. P. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis–associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Annals of the rheumatic diseases.* 2021;80(2):219–227.
19. Alunno A GR, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7915340.
20. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis–associated lung disease. *Eur Respir Rev.* Mar 2015;24(135):1–16. doi:10.1183/09059180.00008014
21. Wallace B VD, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:236–45.
22. Assayag D LM, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis– related interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19:493–500.
23. Bongartz T NC, Medina–Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population–based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1583–91.
24. Cavagna L MS, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:759760.
25. Doyle TJ PA, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, et al. Detection of rheumatoid arthritis–interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1403– 12.
26. Gabbay E TR, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:528– 35.
27. Gochuico BR AN, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, MacDonald SD, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 2008;168:159– 66.
28. Koduri G NS, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology(Oxford).* 2010;49:1483– 9.
29. Saag KG KS, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease: determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1711– 9.
30. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respiratory medicine.* Nov 2012;106(11):1591–9. doi:10.1016/j.rmed.2012.07.006
31. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al. Rheumatoid arthritis–related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—–a large multicentre UK study. *Rheumatology(Oxford).* Sep 2014;53(9):1676–82. doi:10.1093/rheumatology/keu165
32. Kronzer VL HW, Dellaripa PF, Huang S, Feathers V, Lu B, et al. Lifestyle and Clinical Risk Factors for Incident Rheumatoid Arthritis–associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol.* 2021;48:656–63.
33. Shirai Y HS, Ikari K, Kanai M, Takeda Y, Kamatani Y, et al. Association of the RPA3–UMAD1 locus with interstitial lung diseases complicated with rheumatoid arthritis in Japanese. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1305–9.
34. Spagnolo P GJ, du Bois RM. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Lancet Respir Med.* 2014;2: 416– 28.
35. Rajasekaran BA SD, Lord P, Kelly CA. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis over 5 years. *Rheumatology(Oxford).* 2001;40:1022– 5.
36. Zamora–Legoff JA KM, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford).* 2017;56:344– 50.
37. Lee HK KD, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease. *Chest.* 2005;127:2019–27.



38. Bendstrup E MJ, Kronborg–White S, Prior TS, Hyldgaard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med*. 2019;8:2038.
39. Kim EJ EB, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35:1322– 8.
40. H H, Y N, T J, H S, TV C, M K. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ Open*. 2013;3:e003132.
41. Kim EJ CH, King TE Jr. Rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136:1397– 405.
42. Paulin F DT, Fletcher EA, Ascherman DP, Rosas IO. Rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms. *Rev Invest Clin*. 2015;67:280– 6.
43. Hollowell RW HM. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced. *Drugs*. 2014;74:443–50.
44. Kono M NY, Yoshimura K, Enomoto Y, Oyama Y, Hozumi H, et al. Nonspecific interstitial pneumonia preceding diagnosis of collagen vascular disease. *Respiratory medicine*. 2016;117:40– 7.
45. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. Feb 2016;47(2):588–96. doi:10.1183/13993003.00357–2015
46. Mira–Awendano I. AA, Burger CD. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(2):309–325.
47. Luppi F, Sebastiani, M., Silva, M., Sverzellati, N., Cavazza, A., Salvarani, C., Manfredi, A. . Interstitial lung disease in Sjögren’s syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(4):291–300.
48. Flament T, Bigot, A., Chaigne, B., Henique, H., Diot, E., Marchand–Adam, S. Pulmonary manifestations of Sjögren’s syndrome. *European Respiratory Review*. 2016;25(140):110–123.
49. McCoy SS, & Sandbo, N. Sjögren’s Syndrome–Associated Lung Disease. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2017;24(6):232–238.
50. Lee AS, Scofield, R. H., Hammitt, K. M., Gupta, N., Thomas, D. E., Moua, T. Consensus guidelines for evaluation and management of pulmonary disease in Sjögren’s. *Chest*. 2021;159(2):683–698.
51. GC. T. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(2):2110–2121.
52. Weinrib L SO, Quismorio FP Jr. A long–term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;7:1–18.
53. Wiedemann HP MR. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imaging*. 1992;7(2):1–18.
54. Gutsche M RG, Swigris JJ. Connective tissue disease–associated interstitial lung disease: a review. *Curr Respir Care Rep*. 2012;1:224–232.
55. Amarnani R, Yeoh SA, Denny EK, Wincup C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in medicine*. 2020;7:610257. doi:10.3389/fmed.2020.610257
56. Yaling CHEN, Yanqing, W. A. N. G., Xiangfang, C. H. E. N., & Huishun LIANG, X. Y. Association of Interstitial Lung Disease With Clinical Characteristics of Chinese Patients With Systemic Lupus Erythematosus. . *Archives of Rheumatology*. 2020;35(2):239.
57. Kamen DL, & Strange, C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clinics in chest medicine*. 2010;31(3):479–488.
58. Fathi M DM, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:297–301.
59. Saketkoo LA AD, Cottin V, Christopher–Stine L, Danoff SK, Oddis CV. Interstitial Lung Disease in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Curr Rheumatol Rev*. 2010;6:108–19.
60. Gerami P SJ, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult–onset clinically amyopathic dermatomyositis(dermatomyositis sin? myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:597–613.

61. Shappley C PJ, Saketkoo LA. Myositis-Related Interstitial Lung Diseases: Diagnostic Features, Treatment, and Complications. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2019;5:56–83.
62. Lega JC FN, Reynaud Q, Durieu I, Durupt S, Dutertre M, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13:883–91.
63. Fischer A AK, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46:976–87.
64. Hervier B UY. Inflammatory Myopathy-Related Interstitial Lung Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Frontiers in medicine*. 2020;6:326.
65. Connors GR C-SL, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chset*. 2010;138:1464–74.
66. Kang EH LE, Shin KC, Im CH, Chung DH, Han SK, et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology(Oxford)*. 2005;44:1282–6.
67. Marie I HE, Ch?rin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2002;47:614–22.
68. Selva-O'Callaghan A L-HM, Mu?oz-Gall X, Mart?nez-Gomez X, Maj?-Masferrer J, Solans-Laque R, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus*. 2005;14:534–42.
69. Tani K TR, Sato K, Furukawa C, Nakajima T, Toyota Y, et al. Comparison of clinical course of polymyositis and dermatomyositis: a follow-up study in Tokushima University Hospital. *J Med Invest*. 2007;54:295–302.
70. Kobayashi S HK, Tamaki H, Wada Y, Wada N, Kubo M, et al. Characteristics of juvenile dermatomyositis in Japan. *Acta Paediatr Jpn*. 1997;39:257–62.
71. Shah M MG, Targoff IN, Huber AM, Malley JD, Rice MM, et al. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine(Baltimore)*. 2013;92:25–41.
72. Candore G LD, Colonna Romano G, Caruso C. Pathogenesis of autoimmune diseases associated with 8.1 ancestral haplotype: effeCTof multiple gene interactions. *Autoimmun Rev*. 2002;1:29–35.
73. Marie I JS, Hatron PY, Dominique S, Hachulla E, Janvresse A, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res(Hoboken)*. 2013;65:800–8.
74. Miller FW CW, O'Hanlon TP, Cooper RG, Vencovsky J, Rider LG, et al. Genome-wide association study identifies HLA 8.1 ancestral haplotype alleles as major genetic risk factors for myositis phenotypes. *Genes Immun*. 2015;16:470–80.
75. O'Hanlon TP CD, Targoff IN, Arnett FC, Reveille JD, Carrington M, et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinCTHLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies. *Medicine(Baltimore)*. 2006;85:111–27.
76. Rothwell S CR, Lundberg IE, Miller FW, Gregersen PK, Bowes J, et al. Dense genotyping of immune-related loci in idiopathic inflammatory myopathies confirms HLA alleles as the strongest genetic risk factor and suggests different genetic background for major clinical subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1558–66.
77. Hervier B DH, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseur A, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev*. 2012;12:210–7.
78. Cao H PM, Kang Y, Xia Q, Li X, Zhao X, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *Arthritis Care Res(Hoboken)*. 2012;64:1602–10.
79. Ghirardello A BN, Palma L, Borella E, Domeneghetti M, Punzi L, et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:335.
80. Hall JC C-RL, Samedy LA, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, Christopher-Stine L. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res(Hoboken)*. 2013;65:1307–15.

81. Labrador-Horrillo M MM, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Balada E, Vilardell-Tarres M, et al. Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis. *J Immunol Res*. 2014;2014:290797.
82. Tansley SL BZ, Gunawardena H, Jacques TS, Owens CM, Pilkington C, et al. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R138.
83. Chen Z CM, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res(Hoboken)*. 2013;65:1316–24.
84. Sato S HM, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1571–6.
85. Kobayashi N TS, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, et al. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology(Oxford)*. 2015;54:784–91.
86. Kawasumi H GT, Kawaguchi Y, Kuwana M, Kaneko H, Katsumata Y, et al. Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies Associated with Physical Dysfunction after Treatment in Polymyositis and Dermatomyositis: An Observational Study of Physical Dysfunction with Myositis in Japan. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9163201.
87. D'Aoust J HM, Tatibouet S, Wick J, Canadian Scleroderma Research Group MM, et al. Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1608–15.
88. Lega JC CV, Fabien N, Thivolet-B?jui F, Cordier JF. Interstitial lung disease associated with anti-PM/Scl or anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies: a similar condition? *J Rheumatol*. 2010;37:1000–9.
89. Fathi M VJ, Boijesen M, Tyles U, Jorfeldt L, Tornling G, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis Rheum*. 2008;59:677–85.
90. Debray MP BR, Revel MP, Naccache JM, Khalil A, Toper C, et al. Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: initial and follow-up CT findings. *Eur J Radiol*. 2015;84:516–23.
91. Mino M NS, Taguchi Y, Tomii K, Kohri Y, Oida K. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis: sequential evaluation with CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:83–7.
92. Tanizawa K HT, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Aihara K, et al. The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. *Respiratory medicine*. 2013;107:745–52.
93. Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, et al. Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases With a Progressive Phenotype. *Chest*. Aug 2020;158(2):646–659. doi:10.1016/j.chest.2020.03.037
94. Kolb M, Vařáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. Mar 14 2019;20(1):57. doi:10.1186/s12931-019-1022-1
95. Wongkarnjana A, Scallan C, Kolb MRJ. Progressive fibrosing interstitial lung disease: treatable traits and therapeutic strategies. *Curr Opin Pulm Med*. Sep 2020;26(5):436–442. doi:10.1097/mcp.0000000000000712
96. Walsh SLF, Richeldi L. Subclinical Interstitial Lung Abnormalities: Lumping and Splitting Revisited. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 15 2019;200(2):121–123. doi:10.1164/rccm.201901-0180ED
97. Lang D, Akbari K, Horner A, et al. Computed Tomography Findings as Determinants of Local and Systemic Inflammation Biomarkers in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Registry-Based Descriptive Study. *Lung*. Apr 2021;199(2):155–164. doi:10.1007/s00408-021-00434-w
98. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease(CTD)-associated interstitial lung diseases(ILDs). *Ann Rheum Dis*. Feb 2021;80(2):143–150. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217230
99. Koo SM, Kim SY, Choi SM, Lee HK. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 5. Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease. *Tuberculosis and respiratory diseases*. OCT2019;82(4):285–297. doi:10.4046/trd.2019.0009
100. Ng KH, Chen DY, Lin CH, et al. Risk of interstitial lung disease in patients with newly diagnosed systemic autoimmune rheumatic disease: A nationwide, population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. OCT2020;50(5):840–845. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.07.011

101. Di Bartolomeo S, Alunno A, Carubbi F. Respiratory Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmaceuticals*(Basel, Switzerland). Mar 18 2021;14(3):276. doi:10.3390/ph14030276
102. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Modern rheumatology*. Jun 2010;20(3):280–6. doi:10.1007/s10165-010-0280-z
103. Shi L, Han XL, Guo HX, et al. Increases in tumor markers are associated with primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2020;11:2040622320944802. doi:10.1177/2040622320944802
104. Gasparotto M, Gatto M, Saccon F, Ghirardello A, Iaccarino L, Doria A. Pulmonary involvement in antisynthetase syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. Nov 2019;31(6):603–610. doi:10.1097/bor.0000000000000663
105. Ha YJ, Lee YJ, Kang EH. Lung Involvements in Rheumatic Diseases: Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6930297. doi:10.1155/2018/6930297
106. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Frontiers in medicine*. 2019;6:238. doi:10.3389/fmed.2019.00238
107. Huang Y, Lin W, Chen Z, Wang Y, Huang Y, Tu S. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon? Drug design, development and therapy. 2019;13:2111–2125. doi:10.2147/ddt.S204730
108. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Med*. Apr 10 2020;9(4):1082. doi:10.3390/jcm9041082
109. George PM SP, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, Molyneaux PL, Renzoni EA, Richeldi L, Tomassetti S, Valenzuela C, Vancheri C, Varone F, Cottin V, Costabel U, EricellDworking group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925–934.
110. Varone F SG, Iovene B, Richeldi L. Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. A Proposed Integrated Algorithm for Management. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1199–1203.
111. Christmann RB WA, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:241–49.
112. Chua F DS, Nicholson AG, Devaraj A, Renzoni E, Rice A, Wells AU. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: A Review of Clinical, Radiological, and Pathological Characteristics. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(11):1351–1359.
113. Ghisa M MC, Savarino V, Savarino E. Idiopathic pulmonary fibrosis and GERD: links and risks. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1081–1093.
114. Nair A WS, Desai SR. Imaging of pulmonary involvement in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(2):167–196.
115. Saag KG CJ, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:463–469.
116. Salisbury ML GT, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyuh M, Kazerooni EA, Myers JL, Lagstein A, Konopka KE, Belloli EA, Sheth JS, White ES, Holtze C, Martinez FJ, Flaherty KR. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest*. 2019;155(4):699–711.
117. Distler O HK, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM. SENSICIS Trial Investigators-nintedanibfor Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518–2528.
118. Narváez J V-ZV, Alegre JJ, Herrera-Lara S, Nolla JM, Molina-Molina M. nintedanibfor the treatment of refractory progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a real-life case series. *Rheumatology*(Oxford). 2020;59(12):3983–3986.
119. Torrisi SE KN, Wlischer J, Sarmand N, Polke M, Lars K, Eichinger M, Heussel CP, Palmucci S, Sambataro FM, Sambataro G, Sambataro D, Vancheri C, Kreuter M. Possible value of antifibrotic drugs in patients with progressive fibrosing non-IPF interstitial lung diseases. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):213.
120. Wells AU FK, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, Moua T, Crestani B, Wuyts WA, Stowasser S, Quaresma M, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Kolb M. INBUILDtrial investigators-nintedanibin patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILDtrial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2019;8(5):453–460.

121. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. Feb 2020;8(2):147–157. doi:10.1016/S2213–2600(19)30341–8
122. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 1 2020;202(3):e36– e69. doi:10.1164/rccm.202005–2032ST
123. Skeoch S WN, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, Giollo A, WILDJM, Waterton JC, Buch M, Linton K, Bruce IN, Leonard C, Bianchi S, Chaudhuri N. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2018;7(10):356.
124. Miller SA GM, Ascherman DP. Pulmonary complications of inflammatory myopathy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(2):249–262.
125. Antoniou KM TS, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(6):626–33.
126. Ballester B MJ, Cortijo J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer: Mechanisms and Molecular Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(3):593.
127. Jablonski R BS, Strek ME, Dematte J. Recognition and Management of Myositis-Associated Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2020;158(1):252–263.
128. Lee JJ PJ. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res The*. 2014;16(5):435.
129. Meyer KC RG, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, Drent M, Haslam PL, Kim DS, Nagai S, Rottoli P, Saltini C, Selman M, Strange C, Wood B. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):1004–1014.
130. Davidson KR HD, Schwarz MI, Chan ED. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J Thorac Dis*. 2020;12(9):4991–5019.
131. Bergantini L dAM, Vietri L, Rana GD, Cameli P, Acerra S, Sestini P, Bargagli E. Utility of serological biomarker' panels for diagnostic accuracy of interstitial lung diseases. *Immunol Res*. 2020;68(6):414– 421.
132. Bowman WS EG, Oldham JM. Biomarkers in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: Optimizing Diagnosis, Prognosis, and Treatment Response. *Front Med(Lausanne)*. 2021;8:680997.
133. d'Alessandro M BL, Cameli P, Vietri L, Lanzarone N, Alonzi V, Pieroni M, M Refini R, Sestini P, Bonella F, Bargagli E. Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for disease severity assessment in interstitial lung disease: a comprehensive review. *Biomark Med*. 2020;14(8):665–674.
134. Ko UW CE, Oh HB, Koo HJ, Do KH, Song JW. Serum Krebs von den Lungen-6 level predicts disease progression in interstitial lung disease. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244114.
135. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. Jun 22 2006;354(25):2655–66. doi:10.1056/NEJMoa055120
136. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolutionCTscan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest*. Nov 2009;136(5):1333–1340. doi:10.1378/chest.09–0108
137. Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. Sep 2011;63(9):2797–808. doi:10.1002/art.30438
138. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo- controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oralAZathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. Dec 2006;54(12):3962–70. doi:10.1002/art.22204
139. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. Aug 2017;76(8):1327–1339. doi:10.1136/annrheumdis–2016–209909
140. Tashkin DP RM, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease(SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Medicine*. 2016;4:708–719.
141. Khanna D LC, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo- controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Medicine*. 2020;8:963–74.

142. Highland KB DO, Kuwana M, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Medicine*. 2021;9:96–106.
143. Sircar G GR, Sircar D, et al. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology*. 2018;57:2106–2113.
144. Burt RK SS, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011;378:498–506.
145. Laar JM van FD, Sont JK. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311:2490–2498.
146. Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. May 2019;31(3):241–249. doi:10.1097/BOR.0000000000000592
147. Khanna D AC, Fischer A. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *J Rheumatology*. 2016;43:1672–1679.
148. Hylgaard C, Bendstrup E, Wells AU, Hilberg O. Unclassifiable interstitial lung diseases: Clinical characteristics and survival. *Respirology*. Apr 2017;22(3):494–500. doi:10.1111/resp.12931
149. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry. *Rheumatology(Oxford)*. Aug 1 2020;59(8):2099–2108. doi:10.1093/rheumatology/kez673
150. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. OCT2008;22(5):847–61. doi:10.1016/j.berh.2008.09.008
151. Juge PA, Lee JS, Lau J, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. Feb 2021;57(2) doi:10.1183/13993003.00337-2020
152. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology(Oxford)*. Jan 5 2021;60(1):346–352. doi:10.1093/rheumatology/keaa327
153. Kelly CA NM, Arthanari S, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease – improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology*. 2020;60:1882–1890.
154. Brito Y GM, Ascherman DP. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Current Concepts. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:79.
155. Saketko LA EL. Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease: Mycophenolate Mofetil as an Antifibrotic and Disease-Modifying Antirheumatic Drug. *Arch Intern Med*. 2008;168:1718–1719.
156. Yusof MYM KA, Darby M. Efficacy of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology*. 2017;56:1348–1357.
157. Mena-Vázquez N G-NF, Manrique-Arija S, et al. Non-anti-TNF biologic agents are associated with slower worsening of interstitial lung disease secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:133–42.
158. Ye S CX, Lu X, et al. Adult clinically amyopathic dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1647–54.
159. Vassallo R ME, Thomas CF. Clinical Response of Rheumatoid Arthritis-Associated Pulmonary Fibrosis to Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibition. *Chest*. 2002;27:180076.
160. Long K, Danoff SK. Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis. *Clin Chest Med*. Sep 2019;40(3):561–572. doi:10.1016/j.ccm.2019.05.004
161. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X, Fritzler MJ. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *J Immunol Res*. 2014;2014:315179. doi:10.1155/2014/315179
162. Li L, Wang H, Wang Q, et al. Myositis-specific autoantibodies in dermatomyositis/polymyositis with interstitial lung disease. *J Neurol Sci*. Feb 15 2019;397:123–128. doi:10.1016/j.jns.2018.12.040
163. Zhang L, Wu G, Gao D, et al. Factors Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155381. doi:10.1371/journal.pone.0155381
164. Berntsen KS, Tollisen A, Schwartz T, et al. Submaximal Exercise Capacity in Juvenile Dermatomyositis after Longterm Disease: The Contribution of Muscle, Lung, and Heart Involvement. *J Rheumatol*. Jun 2017;44(6):827–834. doi:10.3899/jrheum.160997
  165. Someya F, Mugii N. Limitations to the 6-minute walk test in dermatomyositis with interstitial lung disease in comparison with idiopathic interstitial pneumonia. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2013;7:1–6. doi:10.4137/CCRPM.S10764
  166. Selva-O'Callaghan A, Romero-Bueno F, Trallero-Araguas E, et al. Pharmacologic Treatment of Anti-MDA5 Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. Sep 28 2021:1–15. doi:10.1007/s40674-021-00186-x
  167. Tsuji H NR, Hosono Y, et al. Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy With High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:488–98.
  168. Romero-Bueno F CPd, Trallero-Aragu?s E, et al. Recommendations for the Treatment of Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis-Associated Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. *Semin Arthritis Rheu*. 2020;50:776–90.
  169. Barba T, Fort R, Cottin V, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. Feb 2019;18(2):113–122. doi:10.1016/j.autrev.2018.07.013
  170. Morisset J, Johnson C, Rich E, Collard HR, Lee JS. Management of Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*. Nov 2016;150(5):1118–1128. doi:10.1016/j.chest.2016.04.007
  171. Mira-Avendano IC, Parambil JG, Yadav R, et al. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. *Respiratory medicine*. Jun 2013;107(6):890–6. doi:10.1016/j.rmed.2013.02.015
  172. Go DJ, Park JK, Kang EH, et al. Survival benefit associated with early cyclosporine treatment for dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Rheumatol Int*. Jan 2016;36(1):125–31. doi:10.1007/s00296-015-3328-8
  173. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol*. Jan 2015;34(1):99–105. doi:10.1007/s10067-014-2803-z
  174. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. May 2013;40(5):640–6. doi:10.3899/jrheum.121043
  175. Ge Y, Zhou H, Shi J, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with refractory dermatomyositis/polymyositis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. Dec 2015;34(12):2097–103. doi:10.1007/s10067-015-3065-0
  176. Sharma N, Putman MS, Vij R, Strek ME, Dua A. Myositis-associated Interstitial Lung Disease: Predictors of Failure of Conventional Treatment and Response to Tacrolimus in a US Cohort. *J Rheumatol*. Nov 2017;44(11):1612–1618. doi:10.3899/jrheum.161217
  177. Kurita T, Yasuda S, Oba K, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology(Oxford)*. Jan 2015;54(1):39–44. doi:10.1093/rheumatology/keu166
  178. Bauhammer J, Blank N, Max R, et al. Rituximab in the Treatment of Jo1 Antibody-associated Antisynthetase Syndrome: Anti-Ro52 Positivity as a Marker for Severity and Treatment Response. *J Rheumatol*. Aug 2016;43(8):1566–74. doi:10.3899/jrheum.150844
  179. Andersson H, Sem M, Lund MB, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology(Oxford)*. Aug 2015;54(8):1420–8. doi:10.1093/rheumatology/kev004
  180. Allenbach Y, Guiguet M, Rigolet A, et al. Efficacy of Rituximab in Refractory Inflammatory Myopathies Associated with Anti-Synthetase Auto-Antibodies: An Open-Label, Phase II Trial. *PLoS One*. 2015;10(11):e0133702. doi:10.1371/journal.pone.0133702
  181. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung*. May–Jun 2009;187(3):201–6. doi:10.1007/s00408-009-9146-6
  182. Fernandez Perez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Executive Summary: Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. Aug 2021;160(2):595–615. doi:10.1016/j.chest.2021.03.067
  183. Mateos-Toledo H, Mejía-Ávila M, Rodríguez-Barreto Ó, et al. An Open-label Study Withpirfenidoneon Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Archivos de Bronconeumología(English Edition)*. 2020;56(3):163–169. doi:10.1016/j.arbr.2019.08.008
  184. Wells AU. pirfenidonein patients with non-IPF progressive fibrotic interstitial lung diseases: expert guidance is urgently needed. *The*

Lancet Respiratory Medicine. 2021;9(5):437–438. doi:10.1016/S2213–2600(21)00173–9

185. Fernandez Perez ER, Koelsch TL, Leone PM, Groshong SD, Lynch DA, Brown KK. Clinical Decision– Making in Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnosis and Management. *Semin Respir Crit Care Med.* Apr 2020;41(2):214–228. doi:10.1055/s–0040–1701250
186. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Efficacy of Corticosteroid Treatment on the Recovery of Pulmonary Function in Farmer's Lung. *American Review of Respiratory Disease.* 1992/01/01 1992;145(1):3–5. doi:10.1164/ajrccm/145.1.3
187. Breaker RR, Joyce GF. A DNA enzyme that cleaves RNA. *Chemistry & Biology.* 1994;1(4):223–229. doi:10.1016/1074–5521(94)90014–0
188. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, et al. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single–Centre Cohort Study. *J Clin Med.* Dec 21 2018;8(1)doi:10.3390/jcm8010014
189. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or AZathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest.* Mar 2017;151(3):619–625. doi:10.1016/j.chest.2016.10.029
190. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernandez Perez ER, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* Jul 2017;3(3)doi:10.1183/23120541.00016–2017
191. Miedema JR KY, Broos CE, Wijsenbeek MS, Grunewald J, Kool M. . Th17–lineage cells in pulmonary sarcoidosis and Löfgren's syndrome: Friend or foe? *J Autoimmun.* 2018;87:82–96.
192. Thillai M AC, Crawshaw A, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis [published correction appears in *Thorax.* 2021;76(2):4–20.
193. Trivieri MG SP, Birnie D, et al. Challenges in Cardiac and Pulmonary Sarcoidosis: JACC State–of–the–Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(16):1878–1901.
194. Research FfS. <https://www.stopsarcoidosis.org/>
195. Research FfS. SARCOIDOSIS TREATMENT GUIDELINES. 2014;
196. MA J. Developing better drugs for pulmonary sarcoidosis: determining indications for treatment and endpoints to assess therapy based on patient and clinician concerns. *F1000Res.* 2019;8:2149.
197. Kahlmann V JBM, Moor CC, et al. Design of a randomized controlled trial to evaluate effectiveness of methotrexate versus prednisone as first–line treatment for pulmonary sarcoidosis: the PREDMETH study. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):271.
198. Damsky W TD, Emeagwali N, Galan A, King B. Tofacitinib Treatment and Molecular Analysis of Cutaneous Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2540–2546.
199. Pharmaceuticals N. Study of Efficacy, Safety and Tolerability of ACZ885(Canakinumab) in Patients With Pulmonary Sarcoidosis. 2021;
200. Grunewald J GJ, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller–Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):45.
201. Calender A LC, Weichhart T, et al. Exome sequencing and pathogenicity–network analysis of five French families implicate mTOR signalling and autophagy in familial sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900430.
202. Kaiser Y LT, Chen Y. Mass Cytometry Identifies Distinct Lung CD4+ T Cell Patterns in Löfgren's Syndrome and Non–Löfgren's Syndrome Sarcoidosis. *Front Immunol.* 2017;8:1130.
203. Linke M PH, Katholnig K, et al. Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression. *Nat Immunol.* 2017;18(3):293–302.
204. Wells AU FK, Brown KK, et al. nintedanib patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases– subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double–blind, placebo–controlled, parallel–group trial. *The Lancet Respiratory medicine.* 2020;8:453–60.
205. Neurohr C BJ. Changes in the current classification of IIP: a critical review. *Respirology.* 2015;20:699–704.
206. Travis WD CU, Hansell DM, et al. Pneumonias AEColl. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733–748.
207. Travis WD HG, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J*



- Respir Crit Care Med. 2008;177:1338–1347.
208. Belloli EA BR, Hadley R, et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respirology*. 2016;21:259– 268.
  209. Martinez FJ FK. Nonspecific interstitial pneumonia. In: Schwartz MI KT, ed. *Interstitial Lung Diseases* 5th ed. People’s Medical Publishing House–USA; 2010:945–959.
  210. Sverzellati N LD, Hansell DM, et al. American Thoracic Society–European Respiratory Society classification of the idiopathic interstitial pneumonias: advances in knowledge since 2002. *Radiographics*. 2015;35:1849–1871.
  211. Sara Tomassetti JHR, Sara Piciocchi , et al. Nonspecific Interstitial Pneumonia: What Is the Optimal Approach to Management? . Review *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;3:378–94.
  212. Corte TJ ER, Renzoni EA, Hansell DM, Nicholson AG, du Bois RM, Wells AU. Use of intravenous cyclophosphamide in known or suspected, advanced non-specific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26:132–8.
  213. Kondoh Y TH, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, Suzuki K, Suzuki R. Cyclophosphamide and low- dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2005;25:528–33.
  214. Nanki N FJ, Yamaji Y, Maeda H, Kurose T, Kaji M, Satoh K, Miyatani K, Yamadori I, Ohtsuki Y et al. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis completely recovered by adding cyclophosphamide to corticosteroids. *Intern Med*. 2002;41:867–70.
  215. Suda T KM, Nakamura Y, Enomoto N, Kaida Y, Fujisawa T, Imokawa S, Yasuda K, Hashizume H, Yokomura K et al. DistinCTprognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia(NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease(UCTD). *Respir Med*. 2010;104:1527–34.
  216. Nunes H SK, Piver D, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Eur Respir J*. 2015;45:746–755.
  217. Park IN JY, KimDS, Do KH, Yoo B, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, KimWS et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2009;33:68–76.
  218. Jegal Y KD, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:639–644.
  219. Travis WD MK, Moss J, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:19–33.
  220. Lee JY JS, Lee BJ, Chung DH, Jang BG, Park HS, Lee SM, Yim JJ, Yang SC, Yoo CG et al. Treatment response and long term follow-up results of nonspecific interstitial pneumonia. *J Korean Med Sci*. 2012;27:661–7.
  221. Ali S N, Venu Chippa, Douglas R, Moore. Nonspecific Interstitial Pneumonitis. *StatPearls – NCBI Bookshelf*. 2021;
  222. Latsi PI dBR, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:531–7.
  223. BW K. Nonspecific interstitial pneumonia. *Clin Chest Med*. 2012;33:111–21.
  224. PA G. Hypersensitivity pneumonitis: A fibrosing alveolitis produced by inhalation of diverse antigens. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1295–1301.
  225. Jürgen Behr AP, Michael Kreuter et al.pirfenidonein patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis(RELIEF): a double-blind, randomised, placebo- controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476–486.
  226. Richards M. FDA Approves First Treatment for Group of Progressive Interstitial Lung Diseases. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-group-progressive-interstitial-lung-diseases>
  227. Wells AU KM, Karagiannis K. Treatment strategies for idiopathic interstitial pneumonias. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(5):442–448.
  228. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=Idiopathic+Non-specific+Interstitial+Pneumonitis&term=&cntry=&state=&city=&dist=hcgrcPFILDtscsd>.
  229. Krauss E, El-Guelai M, Pons-Kuehnemann J, et al. Clinical and Functional Characteristics of Patients with Unclassifiable Interstitial Lung Disease(uILD): Long-Term Follow-Up Data from European IPF Registry(eurIPFreg). *J Clin Med*. Aug 3 2020;9(8)doi:10.3390/jcm9082499

230. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 15 2020;202(10):e121–e141. doi:10.1164/rccm.202009–3608ST
231. Khor YH GL, Abu Hussein N. Incidence and Prognostic Significance of Hypoxemia in Fibrotic Interstitial Lung Disease: An International Cohort Study. *Chest*. 2021;160(3):991–1005.
232. Hardinge M, Suntharalingam J, Wilkinson T, British Thoracic S. Guideline update: The British Thoracic Society Guidelines on home oxygen use in adults. *Thorax*. Jun 2015;70(6):589–91. doi:10.1136/thoraxjnl-2015–206918
233. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. Sep 1980;93(3):391–8. doi:10.7326/0003–4819–93–3–391
234. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. Mar 28 1981;1(8222):681–6.
235. Khor YH, Goh NS, Glaspole I, Holland AE, McDonald CF. Exertional Desaturation and Prescription of Ambulatory Oxygen Therapy in Interstitial Lung Disease. *Respir Care*. Mar 2019;64(3):299–306. doi:10.4187/respcare.06334
236. Corte TJ, Wort SJ, Wells AU. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. Jul 2009;26(1):7–19.
237. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6–minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 1 2003;168(9):1084–90. doi:10.1164/rccm.200302–219OC
238. Papakosta D, Pitsiou G, Daniil Z, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with physiological parameters. *Lung*. OCT2011;189(5):391–9. doi:10.1007/s00408–011–9304–5
239. Wallaert B, Monge E, Le Rouzic O, Wemeau–Stervinou L, Salleron J, Grosbois JM. Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Chest*. Nov 2013;144(5):1652–1658. doi:10.1378/chest.13–0806
240. Visca D, Mori L, Tsiouri V, et al. Efficacy of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open–label, mixed–method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. OCT2018;6(10):759–770. doi:10.1016/S2213–2600(18)30289–3
241. Nolan CM, Birring SS, Maddocks M, et al. King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire: responsiveness and minimum clinically important difference. *Eur Respir J*. Sep 2019;54(3)doi:10.1183/13993003.00281–2019
242. Sinha A, Patel AS, Siegert RJ, et al. The King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD) questionnaire: an updated minimal clinically important difference. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000363. doi:10.1136/bmjresp–2018–000363
243. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. Mar 2005;2(1):75–9. doi:10.1081/copd–200050513
244. Kupferberg DH, Kaplan RM, Slymen DJ, Ries AL. Minimal clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. *J Cardiopulm Rehabil*. Nov–Dec 2005;25(6):370–7. doi:10.1097/00008483–200511000–00011
245. Khor YH HA, Goh NSL. Ambulatory Oxygen in Fibrotic Interstitial Lung Disease: A Pilot, Randomized, Triple–Blinded, Sham–Controlled Trial. *Chest*. 2020;158(1):234–244.
246. Khor YH, McDonald CF, Hazard A, et al. Portable oxygen concentrators versus oxygen cylinder during walking in interstitial lung disease: A randomized crossover trial. *Respirology*. Nov 2017;22(8):1598–1603. doi:10.1111/resp.13083
247. Nishiyama O, Miyajima H, Fukai Y, et al. Efficacy of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respiratory medicine*. Aug 2013;107(8):1241–6. doi:10.1016/j.rmed.2013.05.015
248. Sharp C, Adamali H, Millar AB. Ambulatory and short–burst oxygen for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. Jul 6 2016;7:CD011716. doi:10.1002/14651858.CD011716.pub2
249. Faverio P, De Giacomo F, Sardella L, et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm Med*. May 15 2018;18(1):70. doi:10.1186/s12890–018–0643–3
250. Kondoh Y, Cottin V, Brown KK. Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. Sep 30 2017;26(145)doi:10.1183/16000617.0050–2017

251. Molina–Molina M, Badia JR, Marin–Arguedas A, et al. [Outcomes and clinical characteristics of patients with pulmonary fibrosis and respiratory failure admitted to an intensive care unit. A study of 20 cases]. *Med Clin(Barc)*. Jun 14 2003;121(2):63–7. Características clínicas y pronóstico de los pacientes con fibrosis pulmonar que ingresan en cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria. Analisis de 20 casos. doi:10.1016/s0025–7753(03)73856–1
252. Gaudry S, Vincent F, Rabbat A, et al. Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jan 2014;147(1):47–53. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.06.039
253. Kolb M, Bondue B, Pesci A, et al. Acute exacerbations of progressive–fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. Dec 31 2018;27(150)doi:10.1183/16000617.0071–2018
254. Yokoyama T, Tsushima K, Yamamoto H, Koizumi T, Kubo K. Potential benefits of early continuous positive pressure ventilation in patients with rapidly progressive interstitial pneumonia. *Respirology*. Feb 2012;17(2):315–21. doi:10.1111/j.1440–1843.2011.02051.x
255. Aliberti S, Messinesi G, Gamberini S, et al. Non–invasive mechanical ventilation in patients with diffuse interstitial lung diseases. *BMC Pulm Med*. Dec 5 2014;14:194. doi:10.1186/1471–2466–14–194
256. Vianello A, Arcaro G, Battistella L, et al. Noninvasive ventilation in the event of acute respiratory failure in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Crit Care*. Aug 2014;29(4):562–7. doi:10.1016/j.jcrc.2014.03.019
257. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2010;49(15):1509–14. doi:10.2169/internalmedicine.49.3222
258. Matsumoto T, Tomii K, Tachikawa R, et al. Role of sedation for agitated patients undergoing noninvasive ventilation: clinical practice in a tertiary referral hospital. *BMC Pulm Med*. Jul 13 2015;15:71. doi:10.1186/s12890–015–0072–5
259. Zhao H WH, Sun F, Lyu S, An Y. High–flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta–analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):184.
260. Koyachi T, Hasegawa H, Kanata K, et al. Efficacy and Tolerability of High–Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with Interstitial Lung Disease with Do–Not– Intubate Orders: A Retrospective Single–Center Study. *Respiration*. 2018;96(4):323–329. doi:10.1159/000489890
261. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. OCT15 2013;188(8):e13–64. doi:10.1164/rccm.201309–1634ST
262. Nakazawa A, Cox NS, Holland AE. Current best practice in rehabilitation in interstitial lung disease. *Therapeutic advances in respiratory disease*. Feb 2017;11(2):115–128. doi:10.1177/1753465816676048
263. Vainshelboim B, Kramer MR, Fox BD, Izhakian S, Sagie A, Oliveira J. Supervised exercise training improves exercise cardiovascular function in idiopathic pulmonary fibrosis. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. Apr 2017;53(2):209–218. doi:10.23736/s1973–9087.16.04319–7
264. Manali ED, Stathopoulos GT, Kollintza A, et al. The Medical Research Council chronic dyspnea score predicts the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. Apr 2008;102(4):586–92. doi:10.1016/j.rmed.2007.11.008
265. Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, et al. Exercise training–based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2014;88(5):378–88. doi:10.1159/000367899
266. Erratum: ATS Statement: Guidelines for the Six–Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. May 15 2016;193(10):1185. doi:10.1164/rccm.19310erratum
267. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6–minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. Jul 2015;109(7):914–22. doi:10.1016/j.rmed.2015.04.008
268. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six–minute–walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 15 2006;174(6):659–64. doi:10.1164/rccm.200604–520OC
269. Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease – mechanisms, significance and therapeutic options. *Chronic respiratory disease*. 2010;7(2):101–11. doi:10.1177/1479972309354689

270. Bonini M, Fiorenzano G. Exertional dyspnoea in interstitial lung diseases: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev*. Jan 2017;26(143)doi:10.1183/16000617.0099-2016
271. Yorke J, Jones PW, Swigris JJ. Development and validity testing of an IPF-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire. *Thorax*. OCT2010;65(10):921-6. doi:10.1136/thx.2010.139121
272. Grufstedt HK, Shaker SB, Konradsen H. Validation of the COPD Assessment Test (CAT) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European clinical respiratory journal*. 2018;5(1):1530028. doi:10.1080/20018525.2018.1530028
273. Ghobadi H, Ahari SS, Kameli A, Lari SM. The Relationship between COPD Assessment Test (CAT) Scores and Severity of Airflow Obstruction in Stable COPD Patients. *Tanaffos*. 2012;11(2):22-6.
274. Witt S, Krauss E, Barbero MAN, et al. Psychometric properties and minimal important differences of SF-36 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Res*. Mar 1 2019;20(1):47. doi:10.1186/s12931-019-1010-5
275. Lee YJ, Choi SM, Lee YJ, et al. Clinical impact of depression and anxiety in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184300. doi:10.1371/journal.pone.0184300
276. Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. OCT8 2008;(4):Cd006322. doi:10.1002/14651858.CD006322.pub2
277. Vainshelboim B. Exercise training in idiopathic pulmonary fibrosis: is it of benefit? *Breathe* (Sheffield, England). Jun 2016;12(2):130-8. doi:10.1183/20734735.006916
278. Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. Sep 2006;57 Suppl 4:139-48.
279. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. Jul 2011;43(7):1334-59. doi:10.1249/MSS.0b013e318213fefb
280. Yu X, Li X, Wang L, et al. Pulmonary Rehabilitation for Exercise Tolerance and Quality of Life in IPF Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8498603. doi:10.1155/2019/8498603
281. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*. Mar 2009;41(3):687-708. doi:10.1249/MSS.0b013e3181915670
282. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. OCT6 2014;(10):Cd006322. doi:10.1002/14651858.CD006322.pub3
283. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respiratory medicine*. OCT2009;103(10):1430-5. doi:10.1016/j.rmed.2009.04.024
284. Tonelli R CE, Lanini B. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease of different etiology: a multicenter prospective study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):130.
285. Cheng L TB, Yin Y, et al. Short- and long-term effects of pulmonary rehabilitation for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2018;32:1299-1307.
286. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. Jan 2015;34(1):1-15. doi:10.1016/j.healun.2014.06.014
287. da Fontoura FF BD, Watte G. Pulmonary Rehabilitation in Patients With Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis Referred for Lung Transplantation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(2):131-134.
288. Schneeberger T GR, Welte T, et al. Pulmonary rehabilitation outcomes after single or double lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease or interstitial lung disease. *Respiration*. 2017;94:178-185.
289. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 2000;161(2 Pt 1):646-64. doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00

290. Kenn K, Gloeckl R, Behr J. Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis—a review. *Respiration*. 2013;86(2):89–99. doi:10.1159/000354112
291. Torrisi SE KN, Vancheri C, Kreuter M. Evolution and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Presse Med*. 2020;49(2):104025.
292. J G. Lung transplantation for interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:457–462.
293. Mathai SC DS. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ*. 2016;352:h6819.
294. Shiiya H SM. Lung Transplantation for Pleuroparenchymal Fibroelastosis. *J Clin Med*. 2021;10(5):957.
295. Lamas DJ KS, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:842–847.
296. D W. Lung transplantation: indications and contraindications. *J Thorac Dis*. 2018;10(7):4574–4587.
297. Kistler KD NL, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med*. 2014;14:139.
298. Puglisi S TS, Vindigni V, Giuliano R, Palmucci S, Mule` M, et al. New perspectives on management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2016;7:108–20.
299. Salamo O RS, Schweitzer MD, et al. White donor, younger donor and double lung transplant are associated with better survival in sarcoidosis patients. *Sci Rep*. 2018;8:6968.
300. Bleisch B SM, Klaghofer R, et al. Health-related quality of life and stress-related post-transplant trajectories of lung transplant recipients: a three-year follow-up of the Swiss Transplant Cohort Study. *Swiss Med Wkly*. 2019:149.
301. Singh VK PGM, Gries CJ. Pulmonary hypertension is associated with increased post-lung transplant mortality risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:424–429.
302. Schaffer JM SS, Reitz BA, et al. Single- vs double-lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis since the implementation of lung allocation based on medical need. *JAMA*. 2015;313:936–948.
303. Bartels MN AH, Gerardo RE, et al. Evaluation of pulmonary function and exercise performance by cardiopulmonary exercise testing before and after lung transplantation. *Chest*. 2011;140:1604–1611.
304. Pradère P TI, Magnusson J, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: an international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37:903–911.
305. Carvajalino S, Reigada C, Johnson MJ, Dzingina M, Bajwah S. Symptom prevalence of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. May 22 2018;18(1):78. doi:10.1186/s12890-018-0651-3
306. Araki T, Katsura H, Sawabe M, Kida K. A clinical study of idiopathic pulmonary fibrosis based on autopsy studies in elderly patients. *Intern Med*. Jun 2003;42(6):483–9. doi:10.2169/internalmedicine.42.483
307. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. Sep 2009;136(3):772–778. doi:10.1378/chest.08-2776
308. King TE, Jr., Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 1 2008;177(1):75–81. doi:10.1164/rccm.200705-732OC
309. King TE, Jr., Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 1 2011;184(1):92–9. doi:10.1164/rccm.201011-1874OC
310. Bajwah S, Ross JR, Peacock JL, et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic review of the literature. *Thorax*. Sep 2013;68(9):867–79. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202040
311. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Zisman DA, Schwarz M, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. Aug 12 2010;363(7):620–8. doi:10.1056/NEJMoa1002110
312. Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, Bejarano PA, Butrous G, Gomez-Marin O. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. Apr 2010;188(2):115–23. doi:10.1007/s00408-009-9209-8
313. Hoepfer MM, Halank M, Wilkens H, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J*. Apr 2013;41(4):853–60. doi:10.1183/09031936.00213911

314. Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. Sep 2019;7(9):780–790. doi:10.1016/S2213-2600(19)30250-4
315. Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, et al. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Mar-Apr 2008;12(2):105–11.
316. Papiris SA, Kagouridis K, Kolilekas L, et al. Survival in Idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-steroid approach. *BMC Pulm Med*. Dec 14 2015;15:162. doi:10.1186/s12890-015-0146-4
317. Kilduff CE, Counter MJ, Thomas GA, Harrison NK, Hope-Gill BD. Efficacy of acid suppression therapy on gastroesophageal reflux and cough in idiopathic pulmonary fibrosis: an intervention study. *Cough*. 2014;10:4. doi:10.1186/1745-9974-10-4
318. Horton MR, Danoff SK, Lechtzin N. Thalidomide inhibits the intractable cough of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. Aug 2008;63(8):749. doi:10.1136/thx.2008.098699
319. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. Sep 18 2012;157(6):398–406. doi:10.7326/0003-4819-157-6-201209180-00003
320. Birring SS, Wijsenbeek MS, Agrawal S, et al. A novel formulation of inhaled sodium cromoglicate (PA101) in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic cough: a randomised, double-blind, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. Oct 2017;5(10):806–815. doi:10.1016/S2213-2600(17)30310-7
321. Allen S, Raut S, Woollard J, Vassallo M. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat Med*. Mar 2005;19(2):128–30. doi:10.1191/0269216305pm998oa
322. Kohberg C, Andersen CU, Bendstrup E. Opioids: an unexplored option for treatment of dyspnea in IPF. *European clinical respiratory journal*. 2016;3:30629. doi:10.3402/ecrj.v3.30629
323. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1 2015;192(11):1373–86. doi:10.1164/rccm.201510-1966ST
324. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. Jul 2017;72(7):610–619. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208638
325. Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respiratory medicine*. Jan 2014;108(1):203–10. doi:10.1016/j.rmed.2013.11.016
326. Ramadurai D, Riordan M, Graney B, Churney T, Olson AL, Swigris JJ. The impact of carrying supplemental oxygen on exercise capacity and dyspnea in patients with interstitial lung disease. *Respiratory medicine*. May 2018;138:32–37. doi:10.1016/j.rmed.2018.03.025
327. Du Plessis JP, Fernandes S, Jamal R, et al. Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD. *Respirology*. Apr 2018;23(4):392–398. doi:10.1111/resp.13226
328. Christopher KL, Porte P. Long-term oxygen therapy. *Chest*. Feb 2011;139(2):430–434. doi:10.1378/chest.10-0242
329. Mussa CC, Tonyan L, Chen YF, Vines D. Perceived Satisfaction With Long-Term Oxygen Delivery Devices Affects Perceived Mobility and Quality of Life of Oxygen-Dependent Individuals With COPD. *Respir Care*. Jan 2018;63(1):11–19. doi:10.4187/respcare.05487
330. Jacobs SS, Lindell KO, Collins EG, et al. Patient Perceptions of the Adequacy of Supplemental Oxygen Therapy. Results of the American Thoracic Society Nursing Assembly Oxygen Working Group Survey. *Ann Am Thorac Soc*. Jan 2018;15(1):24–32. doi:10.1513/AnnalsATS.201703-209OC
331. Garibaldi BT, Danoff SK. Symptom-based management of the idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. Nov 2016;21(8):1357–1365. doi:10.1111/resp.12649
332. Lindell KO, Liang Z, Hoffman LA, et al. Palliative care and location of death in decedents with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. Feb 2015;147(2):423–429. doi:10.1378/chest.14-1127
333. Brown CE, Jecker NS, Curtis JR. Inadequate Palliative Care in Chronic Lung Disease. An Issue of Health Care Inequality. *Ann Am Thorac Soc*. Mar 2016;13(3):311–6. doi:10.1513/AnnalsATS.201510-666PS

334. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med.* Dec 2017;5(12):968–980. doi:10.1016/S2213–2600(17)30383–1
335. Ferrara G, Luppi F, Birring SS, et al. Best supportive care for idiopathic pulmonary fibrosis: current gaps and future directions. *Eur Respir Rev.* Mar 31 2018;27(147)doi:10.1183/16000617.0076–2017
336. Curtis JR, Downey L, Back AL, et al. Efficacy of a Patient and Clinician Communication–Priming Intervention on Patient–Reported Goals–of–Care Discussions Between Patients With Serious Illness and Clinicians: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* Jul 1 2018;178(7):930–940. doi:10.1001/jamainternmed.2018.2317
337. Ferrell BR, Twaddle ML, Melnick A, Meier DE. National Consensus Project Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Guidelines, 4th Edition. *J Palliat Med.* Dec 2018;21(12):1684–1689. doi:10.1089/jpm.2018.0431
338. Bajwah S, Yorke J. Palliative care and interstitial lung disease. *Curr Opin Support Palliat Care.* Sep 2017;11(3):141–146. doi:10.1097/SPC.0000000000000285
339. Johnson MJ, Jamali A, Ross J, et al. Psychometric validation of the needs assessment tool: progressive disease in interstitial lung disease. *Thorax.* Sep 2018;73(9):880–883. doi:10.1136/thoraxjnl–2017–210911
340. Dalal S, Palla S, Hui D, et al. Association between a name change from palliative to supportive care and the timing of patient referrals at a comprehensive cancer center. *Oncologist.* 2011;16(1):105–11. doi:10.1634/theoncologist.2010–0161
341. Fadul N, Elsayem A, Palmer JL, et al. Supportive versus palliative care: what's in a name?: a survey of medical oncologists and midlevel providers at a comprehensive cancer center. *Cancer.* May 1 2009;115(9):2013–21. doi:10.1002/cncr.24206
342. Ahmadi Z, Wysham NG, Lundstrom S, Janson C, Currow DC, Ekstrom M. End–of–life care in oxygen– dependent ILD compared with lung cancer: a national population–based study. *Thorax.* Jun 2016;71(6):510–6. doi:10.1136/thoraxjnl–2015–207439
343. Sampson C, Gill BH, Harrison NK, Nelson A, Byrne A. The care needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and their carers (CaNoPy): results of a qualitative study. *BMC Pulm Med.* Dec 4 2015;15:155. doi:10.1186/s12890–015–0145–5
344. Higginson IJ, Addington–Hall JM. Palliative care needs to be provided on basis of need rather than diagnosis. *BMJ.* Jan 9 1999;318(7176):123. doi:10.1136/bmj.318.7176.123
345. Matsuda T, Taniguchi H, Ando M, et al. COPD Assessment Test for measurement of health status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A cross–sectional study. *Respirology.* May 2017;22(4):721–727. doi:10.1111/resp.12936
346. Liang Z, Hoffman LA, Nouraie M, et al. Referral to Palliative Care Infrequent in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Admitted to an Intensive Care Unit. *J Palliat Med.* Feb 2017;20(2):134–140. doi:10.1089/jpm.2016.0258
347. Wijsenbeek M, Bendstrup E, Ross J, Wells A. Cultural Differences in Palliative Care in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* Aug 2015;148(2):e56. doi:10.1378/chest.15–0705
348. van Manen MJ, Geelhoed JJ, Tak NC, Wijsenbeek MS. Optimizing quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Therapeutic advances in respiratory disease.* Mar 2017;11(3):157–169. doi:10.1177/1753465816686743
349. Pleschberger S, Wosko P. From neighbour to carer: An exploratory study on the role of non–kin–carers in end–of–life care at home for older people living alone. *Palliat Med.* Jun 2017;31(6):559–565. doi:10.1177/0269216316666785
350. Burton AM, Sautter JM, Tulskey JA, et al. Burden and well–being among a diverse sample of cancer, congestive heart failure, and chronic obstructive pulmonary disease caregivers. *J Pain Symptom Manage.* Sep 2012;44(3):410–20. doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.09.018
351. Cutrino A, Santamaria J. Research on family caregivers: understanding levels of burden and how to provide assistance. *Home Healthc Nurse.* Jun 2013;31(6):331–7. doi:10.1097/NHH.0b013e3182932f84
352. Bell EC, Cox NS, Goh N, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev.* Jan 2017;26(143) doi:10.1183/16000617.0080–2016
353. Visca D, Tsiopouri V, Mori L, et al. Ambulatory oxygen in fibrotic lung disease (AmbOx): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* Apr 28 2017;18(1):201. doi:10.1186/s13063–017–1912–9
354. Lockett T, Phillips J, Johnson MJ, et al. Contributions of a hand–held fan to self–management of chronic breathlessness. *Eur Respir J.* Aug 2017;50(2)doi:10.1183/13993003.00262–2017

355. Wei W, Liu R, ZhangTong Y, Qiu Z. The efficacy of specific neuromodulators on human refractory chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* OCT2016;8(10):2942–2951. doi:10.21037/jtd.2016.10.51
356. van Manen MJG, Birring SS, Vancheri C, et al. Efficacy of pirfenidone on cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* OCT2017;50(4)doi:10.1183/13993003.01157-2017
357. Kellehear A. Spirituality and palliative care: a model of needs. *Palliat Med.* Mar 2000;14(2):149–55. doi:10.1191/026921600674786394
358. Riolfi M, Buja A, Zanardo C, Marangon CF, Manno P, Baldo V. Effectiveness of palliative home-care services in reducing hospital admissions and determinants of hospitalization for terminally ill patients followed up by a palliative home-care team: a retrospective cohort study. *Palliat Med.* May 2014;28(5):403–11. doi:10.1177/0269216313517283
359. Rajala K, Lehto JT, Saarinen M, Sutinen E, Saarto T, Myllarniemi M. End-of-life care of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Palliat Care.* OCT12 2016;15(1):85. doi:10.1186/s12904-016-0158-8
360. Guldin MB, Vedsted P, Jensen AB, Olesen F, Zachariae R. Bereavement care in general practice: a cluster-randomized clinical trial. *Fam Pract.* Apr 2013;30(2):134–41. doi:10.1093/fampra/cms053
361. Hyltdgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respiratory medicine.* Apr 2014;108(4):647–53. doi:10.1016/j.rmed.2014.01.008
362. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J.* OCT2015;46(4):1113–30. doi:10.1183/13993003.02316-2014
363. Sinclair C, Auret KA, Evans SF, et al. Advance care planning uptake among patients with severe lung disease: a randomised patient preference trial of a nurse-led, facilitated advance care planning intervention. *BMJ Open.* Feb 24 2017;7(2):e013415. doi:10.1136/bmjopen-2016-013415
364. Duck A, Spencer LG, Bailey S, Leonard C, Ormes J, Caress AL. Perceptions, experiences and needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Adv Nurs.* May 2015;71(5):1055–65. doi:10.1111/jan.12587
365. van Manen MJ, Kreuter M, van den Blink B, et al. What patients with pulmonary fibrosis and their partners think: a live, educative survey in the Netherlands and Germany. *ERJ Open Res.* Jan 2017;3(1)doi:10.1183/23120541.00065-2016
366. Bajwah S, Koffman J, Higginson IJ, et al. 'I wish I knew more ...' the end-of-life planning and information needs for end-stage fibrotic interstitial lung disease: views of patients, carers and health professionals. *BMJ Support Palliat Care.* Mar 2013;3(1):84–90. doi:10.1136/bmjspcare-2012-000263
367. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis(IPF) ventilated in intensive care unit. *Respiratory medicine.* OCT2008;102(10):1355–9. doi:10.1016/j.rmed.2008.06.003
368. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* Aug 1 2016;194(3):265–75. doi:10.1164/rccm.201604-0801CI
369. Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med.* OCT1 2014;190(7):773–9. doi:10.1164/rccm.201403-0566OC
370. Rush B, Wiskar K, Berger L, Griesdale D. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: A nationwide retrospective cohort analysis. *Respiratory medicine.* Feb 2016;111:72–6. doi:10.1016/j.rmed.2015.12.005
371. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* Aug 19 2010;363(8):733–42. doi:10.1056/NEJMoa1000678
372. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* Dec 2014;2(12):979–87. doi:10.1016/S2213-2600(14)70226-7
373. Bajwah S, Ross JR, Wells AU, et al. Palliative care for patients with advanced fibrotic lung disease: a randomised controlled phase II and feasibility trial of a community case conference intervention. *Thorax.* Sep 2015;70(9):830–9. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206583
374. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System(ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care.* Summer 1991;7(2):6–9.



375. Hearn J, Higginson IJ. Development and validation of a core outcome measure for palliative care: the palliative care outcome scale. Palliative Care Core Audit ProjECTAdvisory Group. *Qual Health Care*. Dec 1999;8(4):219–27. doi:10.1136/qshc.8.4.219
376. Udawadia ZF, Richeldi L. Interstitial Lung Disease in India. Keep Searching and You'll Keep Finding. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar 15 2017;195(6):714–715. doi:10.1164/rccm.201610–2019ED
377. Khosla D, Patel FD, Sharma SC. Palliative care in India: current progress and future needs. *Indian J Palliat Care*. Sep 2012;18(3):149–54. doi:10.4103/0973–1075.105683
378. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. Apr 2018;73(4):391–392. doi:10.1136/thoraxjnl-2017–210035
379. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. Aug 2017;69(8):1670–1678. doi:10.1002/art.40130
380. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the LD-GAP model. *Chest*. Apr 2014;145(4):723–728. doi:10.1378/chest.13–1474
381. Gries KS, Esser D, Wiklund I. Content validity of CASA-Q cough domains and UCSD-SOBQ for use in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Glob J Health Sci*. Sep 16 2013;5(6):131–41. doi:10.5539/gjhs.v5n6p131
382. Swigris JJ, Han M, Vij R, et al. The UCSD shortness of breath questionnaire has longitudinal construct validity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. Oct 2012;106(10):1447–55. doi:10.1016/j.rmed.2012.06.018
383. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresima M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*. Mar 31 2019;28(151)doi:10.1183/16000617.0100–2018
384. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. May 10 2018;378(19):1811–1823. doi:10.1056/NEJMra1705751
385. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. Sep 2010;69(9):1580–8. doi:10.1136/ard.2010.138461
386. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. Dec 2014;44(6):1428–46. doi:10.1183/09031936.00150314
387. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. Dec 2014;44(6):1447–78. doi:10.1183/09031936.00150414
388. du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. May 2014;43(5):1421–9. doi:10.1183/09031936.00131813
389. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. May 1 2011;183(9):1231–7. doi:10.1164/rccm.201007–1179OC
390. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. Nov 2010;36(5):1067–72. doi:10.1183/09031936.00152609
391. Gibson CD KM, Deshwal H, Munger JS, Condos R. Advances in Targeted Therapy for Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. *Lung*. 2020;198(4):597–608.
392. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. May 2016;71(5):429–35. doi:10.1136/thoraxjnl-2015–207011
393. Brunnemer E, Walscher J, Tenenbaum S, et al. Real-World Experience with nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2018;95(5):301–309. doi:10.1159/000485933
394. Collard HR, Ward AJ, Lanes S, Courtney Hayflinger D, Rosenberg DM, Hunsche E. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Econ*. 2012;15(5):829–35. doi:10.3111/13696998.2012.680553
395. Rivera-Lebron BN, Forfia PR, Kreider M, Lee JC, Holmes JH, Kawut SM. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. Aug 2013;144(2):564–570. doi:10.1378/chest.12–2298

396. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. Jan 2019;53(1)doi:10.1183/13993003.01913-2018
397. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. Jan 2019;53(1)doi:10.1183/13993003.01904-2018
398. Kwak N, Park CM, Lee J, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiratory medicine*. Mar 2014;108(3):524-30. doi:10.1016/j.rmed.2013.11.013
399. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Jr., et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. Nov 2 2011;306(17):1891-901. doi:10.1001/jama.2011.1592
400. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med*. Jan 21 1985;78(1A):44-9. doi:10.1016/0002-9343(85)90245-1
401. Kanaji N, Tadokoro A, Kita N, et al. ImpaCTof idiopathic pulmonary fibrosis on advanced non-small cell lung cancer survival. *J Cancer Res Clin Oncol*. Aug 2016;142(8):1855-65. doi:10.1007/s00432-016-2199-z
402. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impaCTof lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. Jan 2015;147(1):157-164. doi:10.1378/chest.14-0359
403. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Schaaf M, et al. Treatment and outcome of lung cancer in idiopathic interstitial pneumonias. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. Jan 5 2015;31(4):266-74.
404. Bosi M, Milioli G, Fanfulla F, et al. OSA and Prolonged Oxygen Desaturation During Sleep are Strong Predictors of Poor Outcome in IPF. *Lung*. OCT2017;195(5):643-651. doi:10.1007/s00408-017-0031-4
405. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath*. Dec 2010;14(4):387-90. doi:10.1007/s11325-010-0336-5
406. Troy LK, Corte TJ. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: A review. *World J Clin Cases*. Dec 16 2014;2(12):828-34. doi:10.12998/wjcc.v2.i12.828
407. Troy LK, Young IH, Lau EMT, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology*. OCT2019;24(10):996-1004. doi:10.1111/resp.13549
408. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath*. Mar 2015;19(1):385-91. doi:10.1007/s11325-014-1033-6
409. Romem A, Iacono A, McIlmoyle E, et al. Obstructive sleep apnea in patients with end-stage lung disease. *J Clin Sleep Med*. Jul 15 2013;9(7):687-93. doi:10.5664/jcsm.2840
410. Agarwal S, Richardson B, Krishnan V, Schneider H, Collop NA, Danoff SK. Interstitial lung disease and sleep: What is known? *Sleep Med*. OCT2009;10(9):947-51. doi:10.1016/j.sleep.2009.01.004
411. Krishnan V, McCormack MC, Mathai SC, et al. Sleep quality and health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. OCT2008;134(4):693-698. doi:10.1378/chest.08-0173
412. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med*. Jun 15 2013;9(6):593-601. doi:10.5664/jcsm.2758
413. Mavroudi M, Papakosta D, Kontakiotis T, et al. Sleep disorders and health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath*. May 2018;22(2):393-400. doi:10.1007/s11325-017-1579-1
414. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou KM, et al. CPAP therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea: does it offer a better quality of life and sleep? *Sleep Breath*. Dec 2013;17(4):1137-43. doi:10.1007/s11325-013-0813-8
415. Mermigkis C, Mermigkis D, Varouchakis G, Schiza S. CPAP treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea—therapeutic difficulties and dilemmas. *Sleep Breath*. Mar 2012;16(1):1-3. doi:10.1007/s11325-010-0476-7
416. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Frontiers in medicine*. 2017;4:176. doi:10.3389/fmed.2017.00176
417. Hyzy R, Huang S, Myers J, Flaherty K, Martinez F. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. Nov 2007;132(5):1652-8. doi:10.1378/chest.07-0299

418. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE, Jr., Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* May 29 2014;370(22):2093–101. doi:10.1056/NEJMoa1401739
419. Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. nintedanib patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* Apr 2017;72(4):340–346. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208710
420. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J.* Aug 2015;46(2):512–20. doi:10.1183/13993003.00419-2015
421. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* Feb 2011;37(2):356–63. doi:10.1183/09031936.00159709
422. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* Apr 2010;35(4):821–9. doi:10.1183/09031936.00005209
423. Cottin V, Schmidt A, Catella L, et al. Burden of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Progression: A 5-Year Longitudinal Follow-Up Study. *PLoS One.* 2017;12(1):e0166462. doi:10.1371/journal.pone.0166462
424. Moua T, Westerly BD, Dulohery MM, Daniels CE, Ryu JH, Lim KG. Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease Hospitalized for Acute Respiratory Worsening: A Large Cohort Analysis. *Chest.* May 2016;149(5):1205–14. doi:10.1016/j.chest.2015.12.026
425. Yu YF, Wu N, Chuang CC, et al. Patterns and Economic Burden of Hospitalizations and Exacerbations Among Patients Diagnosed with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm.* Apr 2016;22(4):414–23. doi:10.18553/jmcp.2016.22.4.414
426. Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* Dec 2008;134(6):1265–1270. doi:10.1378/chest.08-0866
427. Olson AL, Huie TJ, Groshong SD, et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest.* OCT2008;134(4):844–850. doi:10.1378/chest.08-0428
428. Patterson R, Zeiss CR, Roxe D, Pruzansky JJ, Roberts M, Harris KE. Antibodies in hemodialysis patients against hapten-protein and hapten-erythrocytes. *J Lab Clin Med.* Aug 1980;96(2):347–55.
429. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respiratory medicine.* Jun 2009;103(6):846–53. doi:10.1016/j.rmed.2008.12.019
430. Johansson K, Collard HR. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Proposal. *Curr Respir Care Rep.* Dec 2013;2(4) doi:10.1007/s13665-013-0065-x
431. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, Egan JJ. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* Jul 2012;40(1):93–100. doi:10.1183/09031936.00115511
432. Simon-Blancal V, Freynet O, Nunes H, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration.* 2012;83(1):28–35. doi:10.1159/000329891
433. Koyama K, Sakamoto S, Isshiki T, Shimizu H, Kurosaki A, Homma S. The Activities of Daily Living after an Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med.* Nov 1 2017;56(21):2837–2843. doi:10.2169/internalmedicine.7875-16
434. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* May 2017;49(5)doi:10.1183/13993003.01339-2016
435. Kakugawa T, Sakamoto N, Sato S, et al. Risk factors for an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* Jul 11 2016;17(1):79. doi:10.1186/s12931-016-0400-1
436. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J.* Jul 2012;40(1):101–9. doi:10.1183/09031936.00106011
437. Bando M, Ohno S, Hosono T, et al. Risk of Acute Exacerbation After Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease. *J Bronchology Interv Pulmonol.* OCT2009;16(4):229–35. doi:10.1097/LBR.0b013e3181b767cc
438. Chida M, Kobayashi S, Karube Y, et al. Incidence of acute exacerbation of interstitial pneumonia in operated lung cancer: institutional report and review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;18(4):314–7. doi:10.5761/atcs.0a.11.01839
439. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J.* Apr 2014;43(4):1124–31. doi:10.1183/09031936.00122213

440. Molyneaux PL, Cox MJ, Wells AU, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* Feb 1 2017;18(1):29. doi:10.1186/s12931-017-0511-3
441. Park IN, Kim DS, Shim TS, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* Jul 2007;132(1):214-20. doi:10.1378/chest.07-0323
442. Sakamoto S, Homma S, Mun M, Fujii T, Kurosaki A, Yoshimura K. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study. *Intern Med.* 2011;50(2):77-85. doi:10.2169/internalmedicine.50.3390
443. Steele FR. 'Bypass' budget reveals AIDS research funding priorities. *Nat Med.* Jun 1995;1(6):499. doi:10.1038/nm0695-499a
444. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* Jun 15 2011;183(12):1698-702. doi:10.1164/rccm.201010-1752OC
445. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* OCT1 2007;176(7):636-43. doi:10.1164/rccm.200703-463PP
446. McKinzie BP, Bullington WM, Mazur JE, Judson MA. Efficacy of short-course, low-dose corticosteroid therapy for acute pulmonary sarcoidosis exacerbations. *Am J Med Sci.* Jan 2010;339(1):1-4. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181b97635
447. Toyoda Y, Hanibuchi M, Kishi J, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *J Med Invest.* 2016;63(3-4):294-9. doi:10.2152/jmi.63.294
448. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Muller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology(Oxford).* Jun 2009;48 Suppl 3:iii32-5. doi:10.1093/rheumatology/ken483
449. Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* Sep 1998;41(9):1613-9. doi:10.1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O
450. Pelton SI, SK, Weycker D, Farkouh RA, Stratton DR, Edelsberg J. Rethinking risk for pneumococcal disease in adults: the role of risk stacking. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(1):1-5.
451. Steentoft J, KH, Hilskov J, Gislason G, Andersen JR. Response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive lung disease--the effect of ongoing, systemic steroid treatment. *Vaccine.* 2006;24(9):1408-1412.
452. Kuronuma K, HH, Mikami T. Response to pneumococcal vaccine in interstitial lung disease patients: Influence of systemic immunosuppressive treatment. *Vaccine.* 2018;36(33)
453. Holland AE, Dowman LM, Hill CJ. Principles of rehabilitation and reactivation: interstitial lung disease, sarcoidosis and rheumatoid disease with respiratory involvement. *Respiration.* 2015;89(2):89-99. doi:10.1159/000370126
454. Lim RK, Humphreys C, Morisset J, Holland AE, Johansson KA, Collaborators OD. Oxygen in patients with fibrotic interstitial lung disease: an international Delphi survey. *Eur Respir J.* Aug 2019;54(2)doi:10.1183/13993003.00421-2019
455. Fisher JH, O'Connor D, Flexman AM, Shapera S, Ryerson CJ. Accuracy and Reliability of Internet Resources for Information on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 15 2016;194(2):218-25. doi:10.1164/rccm.201512-2393OC
456. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis(an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: e18-e47.



台灣胸腔暨重症加護醫學會

Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine



社團法人中華民國風濕病醫學會

Taiwan College of Rheumatology



中華民國放射線醫學會

Taiwan Radiological Society