

高解析度電腦斷層於特發性肺纖維化診斷共識

張允中^{1,2}、萬永亮^{1,3}、中華民國放射線醫學會工作小組[†]、吳采玲^{4,5}、王悅心^{4,5}

¹中華民國放射線醫學會，台北，台灣

²台大醫院影像醫學部，台北，台灣

³長庚大學 醫學影像暨放射科學系所，桃園，台灣

⁴國立臺灣大學藥學院臨床藥學研究所，台北，台灣

⁵生物醫學編輯部，台北，台灣

壹、前言

特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是最常見的一種特發性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia)，為一種慢性、逐漸進展、不可回復且最終會致命的肺部纖維化疾病，主要得病的患者都是中老年人，其在影像及病理上變化的最大特點為一尋常性間質性肺炎徵象 (usual interstitial pneumonia pattern, UIP pattern)。

造成特發性肺纖維化的危險因子包含了吸菸、環境因子 (接觸或吸入金屬、木頭微粒)、及微生物感染 (C 型肝炎病毒, E-B 病毒)，甚至胃食道逆流 (Gastro-esophageal reflux disease, GERD) 因為會有反覆微吸入 (microaspiration)，也被認為可能為造成肺部纖維化的風險。另外，有非常少數的患者 (<5%) 具家族性的特發性肺纖維化¹。

由於此疾病病因尚不明確，臨床診斷方面首先需排除其他疾病的可能性，其次要

在高解析度電腦斷層掃描 (high resolution computed tomography, HRCT) 上看到 UIP pattern，倘若影像上並非典型，則可以考慮和病理切片來進行綜合判斷，病理切片會需要影像來導引採樣，一般會選擇尚未嚴重纖維化的部位，並採取兩個不同肺葉的檢體。而在 1998 年的研究即發現，影像及病理上纖維化的程度對長期存活率有很強的關聯性，且值得注意的是，在多專科聯合團隊 (胸腔科，影像科，病理科等等) 的會議下，特發性肺纖維化的診斷準確率會顯著增加，更凸顯了跨團隊合作在此疾病的重要性²。

貳、高解析度電腦斷層掃描診斷標準 (HRCT criteria)

UIP pattern 是 IPF 在影像上的重要特徵，2011 年美國胸腔科醫學會的診斷指引，即針對 HRCT 上的影像特徵分為三類，以作為此疾病的診斷考量，分別為：確定的尋常性間質性肺炎 (definite UIP)、可能的尋常性間質性肺炎 (possible UIP pattern) 以及與尋常性間

通訊作者：張允中 理事長
地址：103 台北市大同區重慶北路三段 63 號 中華民國放射線醫學會
電話：02-2586-5331
E-mail：ycc5566@ntu.edu.tw

* 中華民國放射線醫學會工作小組：
召集人：張允中 理事長
成員：許清寅、萬永亮、徐先和、陳若瑀、吳美翰、吳銘庭、王高倫、蔡錦鴻、何上芸、黃昱森、藍功堯、李怡範、柯維鈞、陳俊昌、王德珍

確定的 UIP (Definite UIP pattern)

1. 主要在基底部的肋膜下異常 (subpleural, basal predominance)
2. 細網狀異常 (reticular abnormality)
3. 蜂巢狀變化 ± 牽拉性支氣管擴張症 (honeycombing ± traction bronchiectasis)
4. 無與 UIP pattern 不相符的特徵

可能的 UIP (Possible UIP pattern)

1. 主要在基底部的肋膜下異常 (subpleural, basal predominance)
2. 細網狀異常 (reticular abnormality)
3. 無與 UIP pattern 不相符的特徵

與 UIP 不相符的特徵 (Inconsistent UIP pattern)

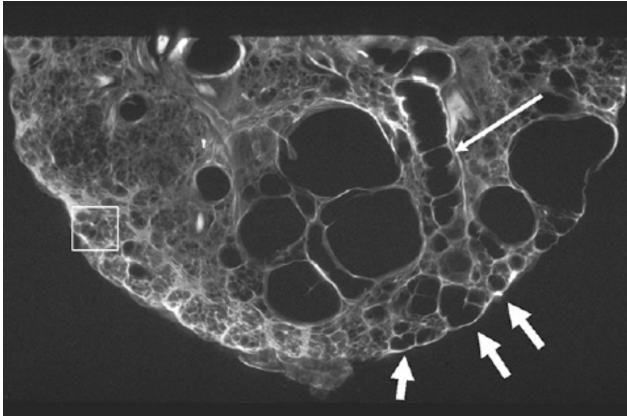
1. 主要在中上肺部 (upper of mid-lung predominance)
2. 支氣管血管周圍分佈 (peribronchovascular predominance)
3. 廣泛毛玻璃狀異常，範圍大於細網狀異常 (extensive ground glass abnormality; extent > reticular abnormality)
4. 廣泛分佈之微小結節；雙側，以上葉為主。(profuse micronodules; bilateral, predominantly upper lobes)
5. 遠離蜂巢狀肺之多個雙側散在性囊腫 (Discrete cysts; multiple, bilateral, away from areas of honeycombing)
6. 散在性的放射線衰減及空氣滯留之馬賽克狀排列；雙側，在三個或以上肺葉出現 (Diffuse mosaic attenuation/ air-trapping; bilateral, in three or more lobes)
7. 支氣管節或大葉性肺實質化 (consolidation in bronchopulmonary segment(s)/ lobe(s))

表一、特發性肺纖維化於高解析度電腦斷層掃描的診斷標準

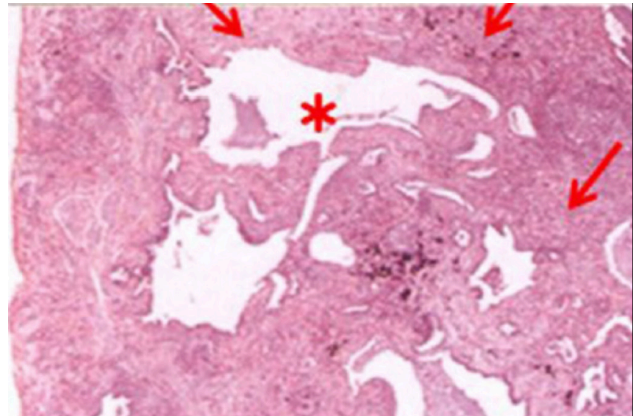
質肺炎不相符的特徵 (inconsistent with UIP pattern)。這三類各有影像上的標準 (表一)。

UIP 出現的異常多集中於肋膜下，且在雙肺之基底部分為主，細網狀異常 (reticular abnormality) 來自於肺小葉間 (interlobular) 或者肺小葉內 (intra-lobular) 之間隔纖維化變厚而產生，由於肺部結構已受到破壞，通常無法由影像辨識出肺小葉，細網狀異常係由相當細緻之線條所組成，需與肺炎後所產生之疤痕做區分，後者線條則通常較粗³。蜂巢狀變化 (Honeycombing) 為纖維化之最終變化，肺部的組織在纖維化後會拉扯而塌掉進而導致其

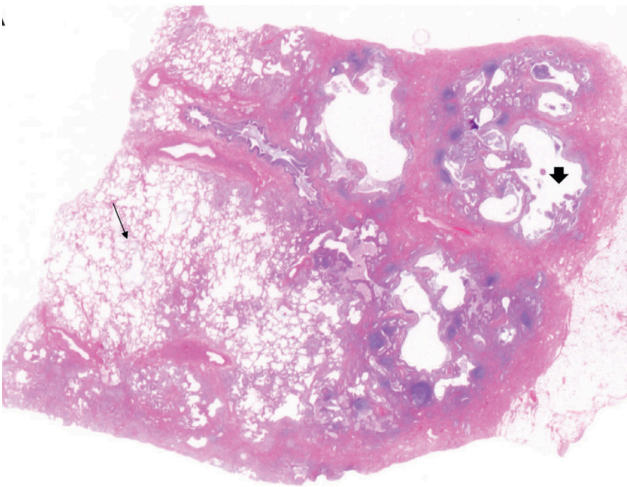
他部分擴張，因此在空氣腔末端會產生囊腫擴張。常見為成群出現，並且一層一層堆疊，直徑多在 3-10 毫米，重要的是會有明顯完整一圈之外壁，病理上可見為纖維化塌掉的肺泡。牽拉性支氣管擴張 (Traction bronchiectasis) 則為周圍肺臟組織纖維化或者是結構異常時，產生之張力拉扯所造成的支氣管擴張症，在電腦斷層上有以下幾點可以幫助診斷：印戒徵 (signet-ring sign，支氣管比鄰近的血管直徑大 1.5 倍)、靠近肺臟表面 1 公分內出現管狀結構、支氣管壁變厚等³。下頁影像及病理實例可供臨床判讀參考。



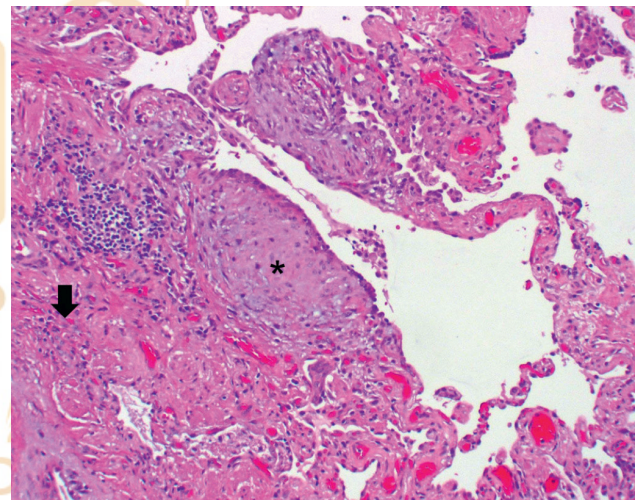
短箭頭指出 subpleural honeycombing，而長箭頭的部分則是 traction bronchiectasis⁴。



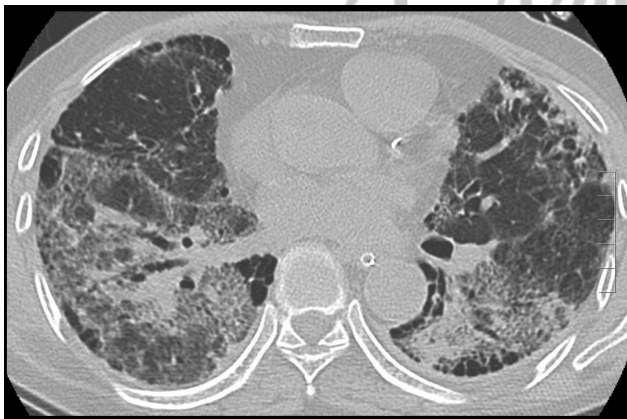
病理切片可見 honeycombing 由纖維化而塌陷肺泡（箭頭處）以及擴張之肺泡空腔（* 處）兩者所構成⁴



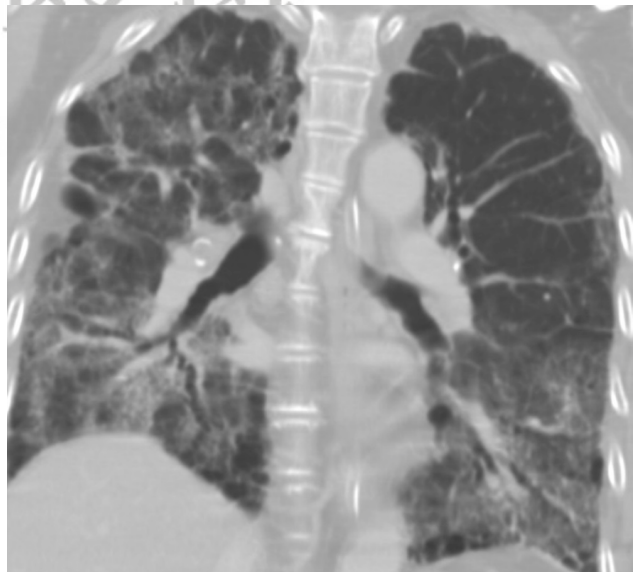
細長箭頭處可見正常的肺臟組織，而粗箭頭處則為 honeycombing¹



粗箭頭處可見慢性纖維化，* 處則為纖維母細胞中心 (fibroblast focus)¹

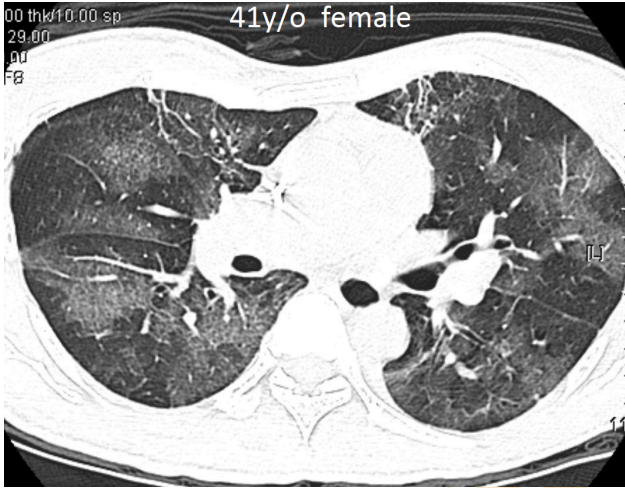


電腦斷層中可明顯看到 reticular abnormality 及 traction bronchiectasis，雙側下肺的肋膜下可見有一排囊腫，懷疑可能是 honeycombing 或隔旁肺氣腫 (paraseptal emphysema)，而經過病理切片後確診為 UIP。



與 UIP 不相符的特徵較多，僅就 ground glass opacity 多做描述。Ground glass opacity 在影像學上的特徵為毛毛的模糊不透明區塊 (hazy opacity)，不會擋住氣管以及血管之

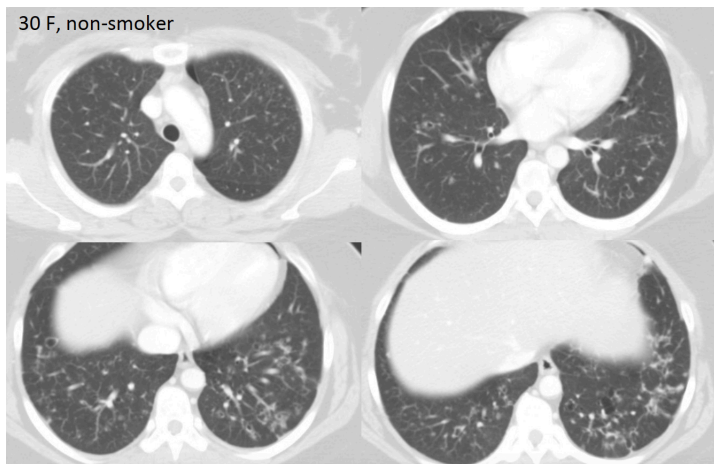
輪廓，常見的成因為部分空氣被其他物質取代，如：肺泡中被填塞、間質因液體、細胞或者是纖維化而變厚、部分肺泡塌陷、微血管血流增加等。以下案例可作為臨床鑑別診斷參考。



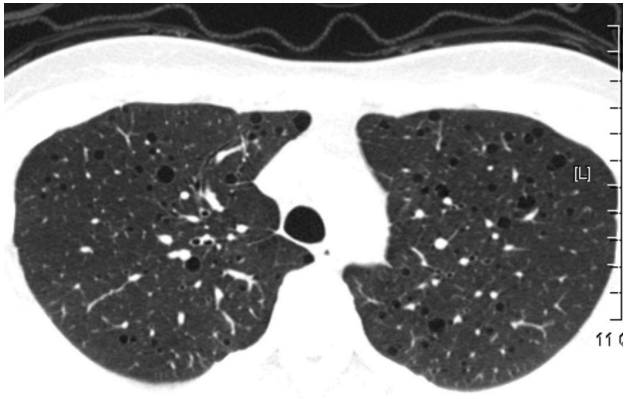
41 歲女性，明顯毛玻璃狀浸潤、些許網狀病灶，但仍以毛玻璃狀浸潤為主，且無蜂巢狀病灶，最終診斷為非特異性間質性肺炎 (Nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)



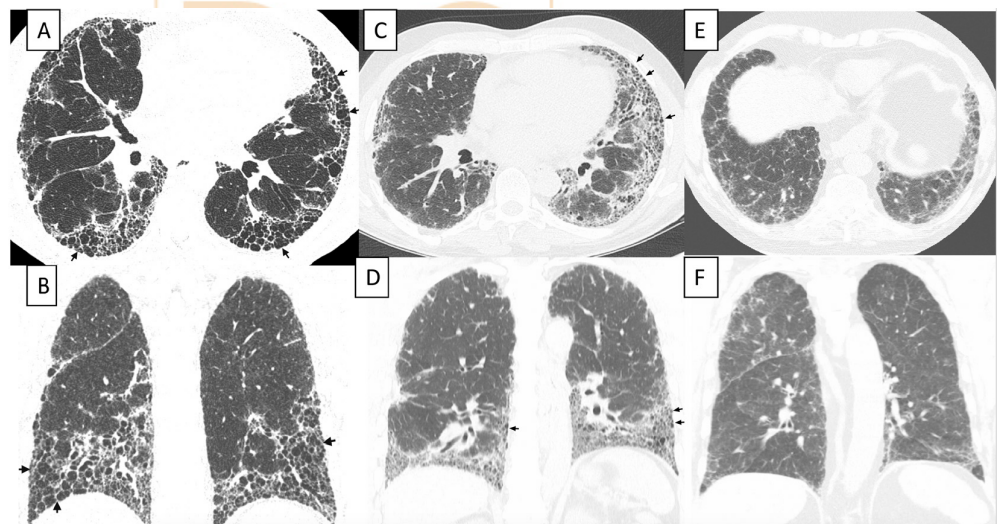
39 歲男性，明顯的 ground glass opacity 於肺紋前方，在平躺時肺部之相對低點 (dependent part) 可見明顯的實質化 (consolidation)，最終診斷為 B 型流感引起之肺炎。



30 歲女性，可見許多散在性的結節 (nodules) 及厚壁或不規則的囊腫 (cyst)，也有出現開洞 (cavitation) 的情形，最終診斷為成人肺部蘭格罕氏組織細胞增生症 (Pulmonary Langerhans Cell histiocytosis, PLCH)



38 歲女性，可見散在性的薄壁囊腫 (cyst) 間隔於兩側正常肺臟實質，最終診斷則為肺臟淋巴平滑肌增生症 (Pulmonary lymphangiomyomatosis)。



基底部肋膜下異常	+	+	+
細網狀病灶	+	+	+
蜂巢狀變化	+, 廣泛存在	+, 較少	無
不一致特徵	無	無	Ground glass opacity
診斷	UIP pattern	UIP pattern	Possible UIP pattern

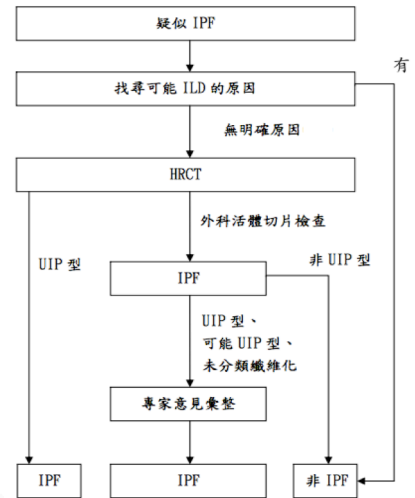
表二、UIP pattern 在高解析度電腦斷層掃描的影像比較¹

參、影像與病理組織結果的綜合判斷

IPF 在診斷時以 HRCT 為優先，故若符合 UIP pattern 的標準，除非病理否認，不然影像報告即可確診，若影像為 possible UIP pattern 或者有 inconsistent with UIP pattern，則需仰賴病理結果來協助判斷，病理報告會依照 IPF 的可能性來區分為：尋常性間質性肺炎 (UIP

pattern)、高可能性的尋常性間質性肺炎 (probable UIP pattern)、可能的尋常性間質性肺炎 (possible UIP pattern) 以及非尋常性間質性肺炎 (non-UIP pattern)，經兩者的綜合判斷，作為診斷及後續治療的決策。在影像上 inconsistent with UIP pattern 者，除非病理結果為 UIP，才會被當作 probable IPF。最後，若綜合兩者判斷後仍無法確定，則需跨專科的討論來達成最後診斷的共識。

HRCT Pattern*	Surgical Lung Biopsy Pattern* (When Performed)	Diagnosis of IPF?
<u>UIP</u>	UIP Probable UIP Possible UIP Nonclassifiable fibrosis [‡]	<u>YES</u>
	Not UIP	No
<u>Possible UIP</u>	UIP Probable UIP	<u>YES</u>
	Possible UIP Nonclassifiable fibrosis	Probable [§]
	Not UIP	No
<u>Inconsistent with UIP</u>	<u>UIP</u>	Possible [§]
	Probable UIP Possible UIP Nonclassifiable fibrosis Not UIP	No



表三、2011 年診斷指引之病理及影像整合考量表格^{1,5}

特發性肺纖維化 (IPF) 的診斷方法除了高解析度的電腦斷層掃描 (High Resolution CT, HRCT) 外，包含症狀 (exertional dyspnea, cough) 有無、理學檢查 (velcro crackles)、年齡是否符合、是否有自體免疫疾病、肺功能檢查 (Spirometry) 等皆具有其臨床診斷價值。但總體來說 HRCT 扮演重要角色，在患者完全沒有症狀、支氣管肺泡刷洗檢查 (bronchoalveolar lavage) 也沒有任何發現時，仍可以透過 HRCT 來診斷。此外，理學檢查也相當重要，有經驗的胸腔科醫師可以透過聽診患者下肺部 velcro crackle 的聲音做出診斷，IPF 的 crackle 聲類似撕開魔鬼氈所發出的聲音，相較於其他肺部疾病較為高頻。另外，年齡也是一個重要考量，因為此病的發生率隨年紀增加，小於五十五歲時就不太可能會是 IPF 的患者。以上均為跨專科討論達成最後診斷的參考依據。

治療 IPF 患者，若其發生急性惡化 (AE-IPF)，則致死率相當高，亦可能發生在肺功能

良好的患者。急性惡化時，肺功能會急遽下降，去年指引針對 AE-IPF 的定義更新如下⁶：

1. 先前有 IPF 的診斷
2. 一個月內有出現呼吸困難的症狀或症狀有急性的惡化
3. CT 上的影像為 UIP 的模式合併有新出現的雙側毛玻璃狀浸潤或實質化 (bilateral ground-glass opacity and/or consolidation)
4. 症狀惡化的原因須排除體液滯留和心衰竭
5. 若認為病人像是 IPF 急性惡化，但因為沒有之前的 CT 報告，所以不完全符合以上的定義，可稱作：“suspected acute exacerbations”。
6. 若病人之前沒有 IPF 診斷，但急性惡化時的 CT 的影像符合 UIP 模式則病人也可算是 AE-IPF。

伍、影像報告與藥物治療

2017 年 3 月 1 日起，健保開始給付延緩肺

功能下降之特發性肺纖維化用藥 -Nintedanib，目前 Nintedanib 的事前審查需檢附 HRCT，並需符合以下條件之一：特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、確定之尋常性間質性肺炎 (definite UIP)、可能之尋常性間質性肺炎 (possible UIP pattern)。故在 UIP 的診斷及其影像上描述的正確性有助於病患接受藥物治療。

本次會議結論議定以表一作為使用高解析度電腦斷層掃描進行特發性肺纖維化診斷的標準，為求相關影像報告資訊之一致性，建議針對特發性肺纖維化患者影像判讀及報告撰寫時，可參考下表內容，以提供臨床端必要之資訊。

表四 特發性肺纖維化影像判讀查核表

典型特徵	Subpleural, basal predominance	+ 或 -
	Reticular abnormality	+ 或 -
	Honeycombing with or without traction bronchiectasis	+ 或 -
與 UIP 不相符特徵	Upper- or mid-lung predominance	+ 或 -
	Peribronchovascular predominance	+ 或 -
	Extensive GGO (extent > reticular)	+ 或 -
	Profuse micronodules (Bilateral and predominantly upper lobes)	+ 或 -
	Discrete cysts (Bilateral and multiple, away from honeycomb areas)	+ 或 -
	Diffuse mosaic attenuation/air-trapping (Bilateral, in three or more lobes)	+ 或 -
	Consolidation in bronchopulmonary segment(s)/lobe(s)	+ 或 -
最終 impression (三擇一)	UIP pattern 或 Possible UIP pattern 或 Inconsistent with UIP	

引用文獻

1. Raghu, G., et al., An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183(6): p. 788-824.
2. Gay, S.E., et al., Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. (1073-449X (Print)).
3. Kasper, D.L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L. 1., Jameson, J. L., & Loscalzo, J., *Harrison's principles of internal medicine*(19th edition.). 2015.
4. Johkoh, T., et al., Honeycombing on CT; its definition, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. *Eur J Radiol*, 2014. 83(1): p. 27-31.
5. 林承志, 病因不明性肺纖維化診斷與治療新知. *內科學誌*, 2013. 24(6): p. 446-452.
6. Collard HR et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug; 194 (3): 265–275



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL