

淺談特發性肺纖維化

蔡念慈 吳奕璋

一. 引言

根據American Thoracic Society美國胸腔學會特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 的定義為：一種特定型式的慢性、漸進性纖維化間質性肺炎，其成因不明、主要發生於年長者、疾病範圍僅限於肺臟，而且具有尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 組織病理學或影像學型態^[1]。

特發性肺纖維化的預後差，未接受抗

維化治療的病人的平均壽命為3-4年^[2,3]。

目前看來特發性肺纖維化病人有數種可能的自然病程 (Figure 1)，多數病人的病情會緩慢、穩定地惡化，有些病人會保持穩定，而其他病人的病情可能會迅速進展；少數病人可能經歷無法預測的疾病急性惡化事件，此種事件可能致死，或導致病情顯著地惡化。這幾類自然病程的相對發生率仍不明^[4]。

二. 流行病學

特發性肺纖維化是間質性肺炎最常見的形式 (Figure 2)^[5]。盛行率隨著年齡增加而增加，診斷年齡介於55-75歲，男性比例高於女性。北美每年特發性肺纖維化的發病率約每100,000人2.8-9.3例，台灣方面，使用健保資料庫統計了1997-2007年間特發性肺纖維化發生率為每100,000人0.6-1.4例，盛行率為每100,000人4.9例^[6]。與歐美國

家相比，亞洲地區的發生率及盛行率較低，或許與種族、研究設計的不同與診斷標準有關。

另外，也觀察到同一國家內部區域不同、發病率不同的差異，這可能反映出暴露於環境或職業風險因素中可能是特發性肺纖維化的致病因素^[7]。

三. 致病機轉、危險因子與臨床特徵

目前特發性肺纖維化的致病機轉不明，發病機制也未完全知悉，但已有足夠證據顯示與免疫炎症損傷有關，當上皮細胞受到損傷或喪失，上皮細胞釋放發炎介質，引發抗纖維溶的凝血級聯反應，進而觸發血小板活化使凝血血塊形成，隨後進入macrophage、neutrophil、T cell。聚集的macrophage、neutrophil、T cell分泌纖維化

細胞因子：IL-1、TNF、IL-13和TGF。之後，來自骨髓的纖維細胞和會增殖並分化為成肌纖維細胞，從而釋放出細胞外基質 (ECM) 成分。活化的成肌纖維細胞可以促進傷口修復，使傷口收縮和血管恢復。但是，如果組織修復過程有不正常的細胞外基質形成，就會導致發生纖維化 (Figure 3)。

雖然特發性肺纖維化的致病機轉不明，但過往研究已證實抽菸、環境中的懸浮物(如：金屬、粉塵、木屑等)、病毒感染、空氣汙染、遺傳因素等都是可能的危險因子^[10]。特發性肺纖維化最常見的臨床表現

為慢性乾咳、呼吸困難、吸氣時肺臟兩側底部出現囉音、杵狀指，亦可能患有其他共病症，包括肺動脈高壓、胃食道逆流、阻塞性呼吸中止症及肺氣腫^[6]。

四. 治療

在過去的二十年中，特發性肺纖維化的治療方法已經有了很大的發展。過去的假說認為特發性肺纖維化的成因是由肺部一連串的發炎反應、氧化壓力、凝血干擾進而導致後續的纖維化，因此在治療藥物的發展史上，早期都是關注如何減少發炎反應，類固醇自然而然成為一個研究重點。

典型的治療方案為使用免疫抑制劑加上類固醇治療。IFIGENIA trial，建議添加N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)，一種抗氧化劑化合物，可以幫助維持肺功能^[11]。PANTHER trial納入肺功能FVC ≥ 50%及DLCO(一氧化碳瀰漫量) ≥ 30%的特發性肺纖維化病人，比較病人接受prednisone、azathioprine、N-acetylcysteine或安慰劑後的療效，發現接受三聯療法(Prednisolone、Azathioprine和N-Acetylcysteine)的病人非但沒有延緩肺功能惡化，反而增加死亡率及住院率(32% versus 3%；HR：12.11；95% CI：2.83~51.85；P<0.001)。此外，與安慰劑相比，N-acetylcysteine對特發性肺纖維化病人的肺活量沒有顯著益處^[12]。

目前還沒有發現可以治癒特發性肺纖維化的藥物，然而近十年中，兩種新的抗纖

維化藥物：nintedanib (Ofev[®])和pirfenidone (Esbriet[®])似乎減慢了疾病的進展。

(一) Pirfenidone

Pirfenidone是一種具有抗炎和抗纖維化特性的新型化合物。Pirfenidone確切的作用機轉仍然未知，目前認為可以藉由調節TGF-β和TNF-α的表現，對其他分子產生直接或間接的作用，減緩特發性肺纖維化(Figure 4)。

CAPACITY trials (CAPACITY 004 和 CAPACITY 006 trial) 為兩個同時進行且設計相似的第三期臨床試驗，納入肺功能FVC ≥ 50%及DLCO ≥ 35%的特發性肺纖維化病人共779名，將其隨機分派分三組，比較使用pirfenidone 2403mg/天、pirfenidone 1197mg/天、安慰劑在第72周特發性肺纖維化病人肺活量的變化(ΔFVC, Δforced vital capacity)。CAPACITY I中肺活量下降量於第72周有達到統計上顯著的改善(-8.0% versus -12.0%, p=0.001)，但在CAPACITY II中並沒有達到統計學上的差異(-9.0% versus -9.5%, p=0.5)。將CAPACITY I及II的資料合併起來分析，肺活量下降量在pirfenidone這組有達到統計上顯著的改善(-8.5% versus -11%, p=0.005)，而死亡率(All-cause mortality)有下降的趨勢但未達到顯著差異

(HR : 0.77, 95% CI 0.47~1.28, p=0.315) [13]。由於CAPACITY I及II無法達成一致的結論，因此在FDA (美國食品藥物管理局) 的要求下進行的第二個第三期跨國臨床試驗：ASCEND trial。

ASCEND trial為一個第三期臨床試驗的RCT，納入肺功能FVC \geq 50%及DLCO \geq 35%的特發性肺纖維化病人共555人，比較病人使用pirfenidone 2403mg/天、安慰劑後第52周的療效。使用pirfenidone 2403mg/day的組別與對照組相比，肺活量下降量於52周有達到統計上顯著改善 (-258mL versus -423mL, p<0.001)，六分鐘行走試驗以及無惡化存活期也都有顯著的改善 (HR : 0.57, 95% CI 0.43~0.77, p<0.001) [14]。

(二)Nintedanib

另外一個抗纖維化藥物nintedanib，是一種酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)，最初是作為抗腫瘤藥開發的，其主要作用的機轉為抑制血管內皮細胞生長因子受體 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、纖維芽細胞生長因子受體 (fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血小板衍生生長因子受體 (platelet derived growth factor receptor, PDGFR) (Figure 5)。

五. 結論

近年來我們對於特發性肺纖維化的致病機轉有了進一步的了解，雖然Pirfenidone及Nintedanib對於特發性肺纖維化的治療提供了一線曙光，但目前仍未有藥物可以

TOMORROW trial為一納入432位病人的跨國第二期臨床試驗，將病人分成五組來進行比較 (nintedanib 50mg/day、100mg/day、200mg/day、300mg/day、placebo)，結果發現每天使用兩次nintedanib 150 mg的劑量可減少肺活量下降量，但未達到統計數據意義 (-60mL versus -190mL, p=0.01) [15]。隨後進行的INPULSIS trial (INPULSIS-1和INPULSIS-2) 為兩個同時進行且設計相似的第三期臨床試驗，分別納入515以及551位病人，比較病人接受nintedanib或安慰劑後第52周的療效。結果顯示在第52週，與安慰劑相比使用nintedanib的病人，肺活量下降量在INPULSIS-1和INPULSIS-2皆顯著降低。合併分析急性惡化，在nintedanib組的治療效益明顯優於安慰劑組，Nintedanib顯著降低了急性加重的風險68% (HR=0.32, 95%CI, 0.16~0.65, P=0.001) [16]。

在副作用方面，這兩種抗纖維化藥物nintedanib和pirfenidone都有胃腸道副作用，在INPULSIS試驗中使用nintedanib產生腹瀉副作用為62.4%，另外接受pirfenidone的病人中有29.2%觀察到發生光敏性皮炎的副作用。與安慰劑組相比，這兩種藥物均發現有肝功能指數升高的副作用。

完全治癒特發性肺纖維化，仍有許多空間可以努力。未來或許可以找出預防方法，結合精準醫療製定策略，幫助醫師能夠早期診斷、早期治療。

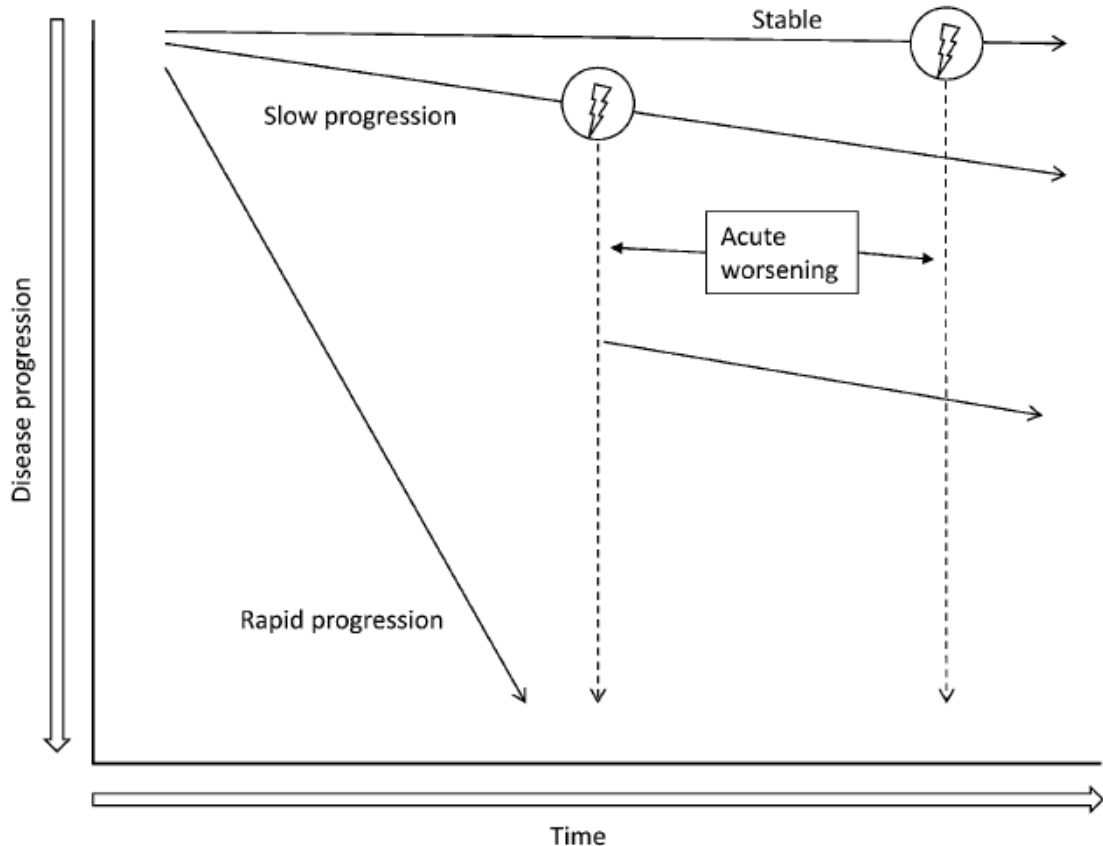


Figure 1. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis.

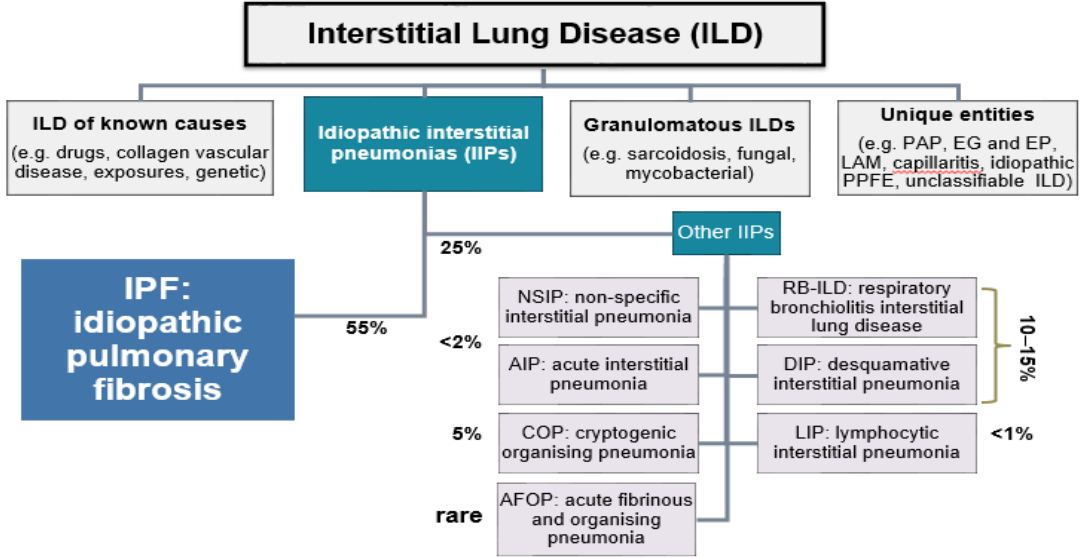


Figure 2. Classification of interstitial lung diseases.

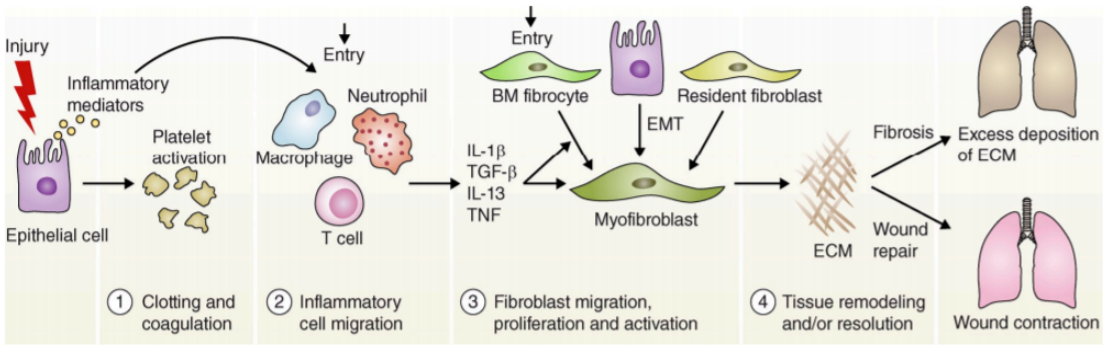


Figure 3. Disruptions in normal wound healing contribute to the development of pulmonary fibrosis.

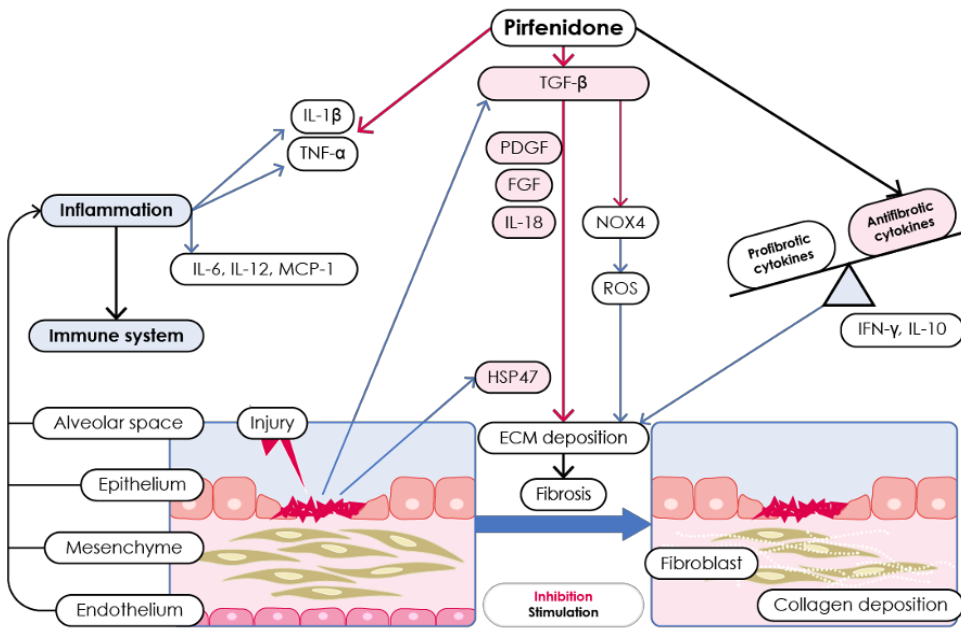


Figure 4. Mechanism of pirfenidone.

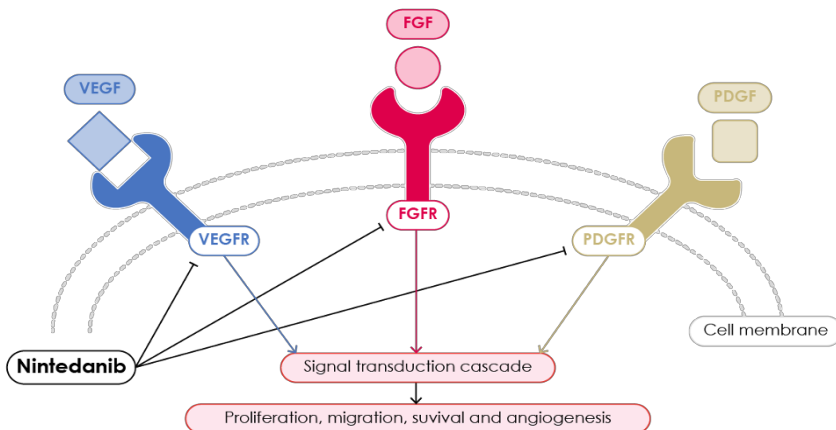


Figure 5. Mechanism of nintedanib.

六. 參考資料

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.
2. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med.* 2014 Jul;2(7):566-72.
3. Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, prevalence, and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Adv Ther.* 2018;35: 724-36
4. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Resp Crti Care Med.* 2013;188:733-748.
5. 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.* 2016 Aug 1;194(3):265-75.
6. 台灣胸腔加護重症醫學會
7. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur. Respir. J.* 2015, 46, 795-806.
8. Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, Prevalence, and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Adv Ther.* 2018 May;35(5):724-736.
9. Pulkkinen V, Bruce S, Rintahaka J, et al. ELMOD2, a candidate gene for idiopathic pulmonary fibrosis, regulates antiviral responses. *FASEB J.* 2010 Apr;24(4):1167-77.
10. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2017 May 13;389(10082):1941-1952.
11. Demedts M1, Behr J, Buhl R, et al. High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2005 Nov 24;353(21):2229-42.
12. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2012 May 24;366(21):1968-77.
13. Noble PW1, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011 May 21;377(9779):1760-9.
14. King TE Jr1, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2083-92.
15. Richeldi L1, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2071-82.