

特發性肺纖維化治療

李政宏

成大醫院胸腔內科

治療 IPF 的目標是從根本上減輕症狀，阻止疾病進展，預防急性加重，延長生存期。預防保健（如接種疫苗）和基於症狀的症狀治療。

藥物治療

過去一些研究治療IPF，包括秋水仙素(colchicine)，類固醇prednisolone，cyclophosphamide，[干擾素 \$\gamma\$ -1 \$\beta\$](#) ，Bosentan，[ambrientan](#)，和[抗凝血劑](#)，但這些不再被認為是有效的治療方案。許多這些早期研究中所依據的假設，IPF是炎症病症 inflammatory disease。

吡非尼酮(Perfenidone)

[吡非尼酮](#)是一種小分子，其結合了抗發炎，抗氧化劑，以及在纖維化的實驗模型中的抗纖維化作用。吡非尼酮（商品名[Esbriet®](#)），被批准在歐洲為患者治療輕度以及中度IPF。它也被批准在日本和韓國（商品名Pirespa®），以及在加拿大，中國，印度，阿根廷和墨西哥。基於隨機，雙盲，安慰劑對照研究，一項在日本進行 1155 例，並在歐洲和美國試驗，吡非尼酮使用者，與安慰劑比較證明病情惡化的顯著降低風險 30%。另外在肺功能FVC或VC方面也顯著由吡非尼酮這組有顯著的提高。這項研究，發表在 2014 年新英格蘭醫學雜誌，顯著降低肺功能下降與IPF病情惡化。

乙酰半胱氨酸(N-Acetylcysteine)和三聯療法(Triple therapy)

[N-Acetylcysteine](#)（NAC）是一個前兆穀胱甘肽，一種[抗氧化劑](#)。IPF一度被認為肺間質抗氧化失衡。在一個隨機雙盲試驗 180 例IPF患者的首次臨床試驗，高劑量NAC被證明使用NAC可以減少下降FVC和DLCO擴散試驗。在追蹤 12 個月與結合使用NAC 及prednisolone及azathioprine[硫唑嘌呤](#)（三聯療法）被認為有效。

最近，一項大型隨機對照試驗（PANTHER-IPF）的研究工作，是由[美國國立衛生研究院](#)主持，主要探討三聯療法和NAC單藥治療IPF患者。本研究發現，Prednisolone，硫唑嘌呤，和NAC的結合三聯療法(Triple therapy) 反而增加了死亡率和住院風險。該項研究還單獨評估NAC，得出的結論是“與安慰劑相比，乙酰半胱氨酸(NAC)沒有提供肺功能受損肺纖維化患者顯著益處。”這項研究發表在新英格蘭醫學雜誌，NAC單藥治療也對輕度至中度IPF沒有顯著好處。

Nintedanib

目前正在開發新的藥物 Nintedanib，且已經完成了兩個 phase III 臨床試驗，（INPULSIS-1 和 INPULSIS-2）。Nintedanib 是一種口服三重 angiokinase 抑製劑，針對參與血管生成的調節受體的 酪氨酸激酶(tyrosine kinase)：成纖維細胞生長因子受體（FGFR），血小板衍生生長因子受體（PDGFR），血管內皮生長因子受體（VEGFR），這也被牽連與特異性纖維化和 IPF 的發病機制有關。

在這兩個 phase III 臨床試驗主要目標：為顯著 Nintedanib 約有 50%病人在超過一年臨床試驗中，肺功能下降率(FVC reduction rate)有減緩。試驗研究次要目標：只有在 INPULSIS-2 試驗中，與安慰劑組相比，它的穩定至首次急性發作時間（time to first acute exacerbation）在 Nintedanib 治療組的時間有明顯的增加。在 INPULSIS-1 試驗這種增長並沒有看到。Nintedanib，如吡非尼酮，也已經接受了美國 FDA 申請和授予優先審查稱號。

未來的治療選擇

許多家代理商目前正在進行藥物試驗：調查階段中的 IPF phase II 臨床試驗，包括各種單株抗體例如 simtuzumab，tralokimab，lebrikizumab 和 FG-3019 仍在臨床試驗進行中，這些分子是針對已知發揮的增殖，活化，分化或成纖維細胞的角色多種生長因子和細胞因子提供新的製劑。

非藥物治療

肺移植

[肺移植](#)可能適合於那些患者進行移植手術。在IPF患者中，必須先評估接受肺移植，與等待移植手術等候名單上的患者相比死亡的風險。在美國IPF已經成為最常見的肺移植適應症。IPF患者年齡小於 65 歲，並與身體質量指數（BMI） ≤ 26 公斤/米²應該被肺移植，最新的數據顯示，IPF雙側肺移植是優於IPF患者單肺移植。五年後IPF肺移植成功率，估計在 50 至 56%的存活率。

長期氧氣治療（LTOT）

根據 2011 年的IPF的指引：[氧氣治療](#)，或補充氧氣供病患在家使用，被強烈推薦。不僅可以顯著改善病人休息時低氧血症，也可以改善病人生活品質。雖然

在IPF氧氣療法尚未被證實可以改善病人存活率，在一些數據證明在運動能力耐受性有相對性的提高。

肺部復健

疲勞和肌肉質量的損失是對IPF患者常見的問題。[肺部復健](#)可能減輕IPF的明顯症狀和藉由穩定和/或逆轉疾病的肺外功能改善功能狀態。特發性肺間質纖維化肺部復健發表的研究很少，但大部分研究都發現，功能性運動耐量，生活質量，並在勞累性呼吸困難有顯著短期改善措施。康復的典型項目包括運動訓練，營養調節治療，職業治療，教育及心理輔導。在疾病的晚期階段，IPF患者往往會停止體育鍛煉，由於呼吸困難增加。只要有可能，這應該被鼓勵。

姑息治療

[姑息治療](#)的重點是減輕症狀和提高患者的舒適度，而不是治療疾病。這可能包括處理與利用慢性症狀惡化的**鴉片類藥物**為嚴重呼吸困難和咳嗽。此外，氧療可能是呼吸困難的低氧血症患者的姑息治療是有用的。

姑息治療還包括減免物理和情感的痛苦和對病人和照顧者心理支持。隨著病情進展，患者可能會出現恐懼，焦慮和抑鬱心理輔導，因此應考慮。在特別嚴重的呼吸困難選擇的情況下，[嗎啡](#)可以考慮。它可以減少呼吸困難，焦慮和咳嗽而不會使血氧飽和度顯著下降。

參考文獻

1. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis". <http://www.nhlbi.nih.gov/>.

Retrieved 5 August 2014.

2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al (2011). "An official

ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis:

Evidence-based guidelines for diagnosis and management". Am. J

Respir. Crit. Care Med. 183 (6): 788 – 824.

3. American Thoracic Society/European Respiratory Society
International Multidisciplinary Consensus Classification of the
Idiopathic Interstitial Pneumonias. March 2013. *Am Respir
Crit Care Med.* 188 (6): 733-748. September 15, 2013. PMID
24032382
4. Meltzer EB, Noble PW (2008). "Idiopathic pulmonary fibrosis".
Orphanet J Rare Dis. 3 (1).
5. Pulmonary Fibrosis Foundation. "Prevalence and Incidence".
Pulmonaryfibrosis. Retrieved 2013-04-11
6. Raghu G, Weycker D, Edesberg J, Bradford WZ, Oster G
(2006). "Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary
fibrosis". *Am. J Respir. Crit. Care Med* 174 (7): 810 – 816.
7. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ
(2006). "Incidence and mortality of idiopathic pulmonary
fibrosis and sarcoidosis in the UK". *Thorax* 61 (11): 980 – 985.
doi:10.1136

8. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJ, Jenkins RG, Fogarty A, Hubbard RB (2011). "The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K.". *Thorax* 66 (6): 462 – 467.
9. Eurostat News Release. European demography. 110/2010. 27 July 2010
10. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E (2014). "A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark". *Respir Med* 108 (5): 793 – 799.
11. Olson AL, Swigris JJ (Mar 2012). "Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and epidemiology". *Clinics in chest medicine* 33 (1): 41 – 50.