

特發性肺纖維化急性惡化—— 診斷、危險因子與機械通氣處置策略探討

呂家嘉¹ 傅彬貴²

臺中榮民總醫院 ¹內科部 ²重症醫學部

摘 要

特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是特發性間質性肺炎的最常見形式。特發性肺纖維化具有不同的臨床過程，從穩定無症狀到進行性呼吸衰竭或急性發作 (Acute exacerbation, AE)。IPF-AE 幾項重要的鑑別診斷，例如心衰竭和體液過多。國際工作組織在 2016 年提出 IPF-AE 的新定義，將其分為有觸發因素和特異性。在 AE 期間，觀察到瀰漫性肺泡損傷和喪失氣體交換，與急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 患者相似。目前尚未有 AE-IPF 患者的最佳通氣策略的研究結論，仍建議採用低潮氣量和低驅動壓力的保護性通風策略。另外，由於肺泡及間質組織嚴重損害，不管肺纖維化的病因為何，皆極有可能發生呼吸器導致肺損傷 (Ventilator-induced lung injury, VILI)，因此引入了“彈性球肺 (squishy ball)”的概念。討論了吐氣末正壓 (PEEP) 作用，提出了“肺部休息策略 (lung resting strategy)”，而不是“維持肺擴張 (open lung approach)”。透過本文獻回顧，我們希望提供臨床醫師關於 AE-IPF 的定義及診斷更新、AE-IPF 之病理生理學表現、AE-IPF 的危險因子以及 AE-IPF 進展至呼吸衰竭的呼吸治療策略，以增加對該疾病的認識。

關鍵詞：特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis)
急性惡化 (Acute exacerbation)
呼吸治療 (Respiratory therapy)
急性呼吸窘迫症 (Acute respiratory distress syndrome)
肺休息策略 (Lung resting strategy)

前 言

間質性肺病 (Interstitial lung disease, ILD) 是一種肺部纖維化病變，在分類上可以依照其產生原因分為五大類，分別是 (1) 特發性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonia, IIPs)、(2) 自體免疫相關間質性肺病 (Autoimmune interstitial lung disease, Autoimmune ILDs)、(3) 過敏性肺

炎 (Hypersensitivity pneumonitis, HP)、(4) 類肉瘤所致肺纖維化 (Sarcoidosis ILDs) 以及 (5) 其他肺纖維化疾病 (other ILDs) 等¹。特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一種不明原因所致的慢性進行性間質性肺部疾病，病理變化為肺組織被細胞外基質所取代、纖維化進展，而產生結構性肺泡破壞；生理上可見肺順應性下降、氣體交換異常，最終可導致呼吸衰

竭和病人死亡²。在疾病的病程上，IPF 病人的存活時間甚至比一些癌症及病還更短，在 1998 年的研究顯示，診斷後存活時間中位數為 0.9 年³，其他近幾年之回溯性世代研究顯示，診斷後之生存時間中位數為 2 至 4.5 年^{4,5}。過去對於 IPF 的流行病學研究顯示，在台灣 IPF 盛行率每 10 萬人中約為 2.8 至 6.4 例⁶，而鄰近國家的日本 IPF 盛行率約為每 10 萬人中 10.0 例⁷、韓國約為每 10 萬人中 35 例⁸，至於歐洲國家如義大利的 IPF 盛行率約為每十萬人 35.5 例⁹、美洲國家的加拿大約為每 10 萬人 41.8 例¹⁰，美國為每 10 萬人 58.7 例¹¹。綜上顯示，台灣 IPF 的盛行率較低於韓國日本以及歐美國家，需要提

升民眾及醫界對這個疾病的認識，才能提高診斷率，早期發現早期治療，以延長 IPF 病人的存活時間。

導致 IPF 患者死亡最常見的原因是急性惡化 (acute exacerbation, AE) 的產生，會使病人肺功能加速惡化，甚至進展至呼吸衰竭或死亡，臨床症狀表現與呼吸窘迫症 (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) 相似，有時很難區分兩者之別¹²。近期研究指出，病人經歷 IPF 急性惡化 (AE-IPF) 後之存活時間會大幅下降至 3-4 個月¹³，Salonen J 等於 2020 年的研究顯示，AE-IPF 的存活時間中位數僅剩 2.6 個月¹⁴。因此正確辨識及診斷 AE-IPF、選擇合適治療，與

表一：AE-IPF 與 ARDS：定義、病生理機轉與危險因子之比較

AE-IPF	ARDS
<p>定義</p> <p>2016 修訂的診斷標準¹²：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 已知 IPF 診斷 (亦可在目前急性惡化時診斷)。 2. 急性惡化 “通常少於一個月的時間”。 3. 胸部 X 光或電腦斷層有新的新的雙側毛玻璃樣病灶和 / 或實質化病灶，且影像背景與尋常性間質性肺炎 (UIP) 符合 (雙側肺底網狀變化、蜂巢狀實質變化、支氣管擴張)。 4. 心衰竭或液體容積過量不能完全解釋惡化成因。 <p>* 不限制於症狀發作 30 天內，也不需要排除感染。</p>	<p>Berlin definition⁷²：</p> <p>排除心因性肺水腫以及其他原因造成的急性低氧血症呼吸衰竭和雙側浸潤。</p> <p>必須具備以下所有條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 呼吸道症狀必須在已知臨床感染後一週內開始，或者在過去一週內出現新的或惡化的症狀。 2. CXR 或電腦斷層中存在雙側肺陰影 (Opacity)。不能由胸膜積液、肺塌陷或肺結節充分解釋。 3. 不能由心衰竭或體液過多完全解釋呼吸衰竭。 <ul style="list-style-type: none"> • 如果沒有 ARDS 的危險因子，則需要進行各種客觀評估 (例如，心臟超音波) 以排除靜水性肺水腫。 4. 必須存在中到重度氧合損傷 <ul style="list-style-type: none"> • 根據動脈血氧與吸入性氧分率 (PaO₂ / FiO₂) 的比值。
<p>病生理</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. M1 巨噬細胞的趨化因子如 IL-8 和 CXCL1 的正向調控導致嗜中性白血球趨化。 2. M2 另類巨噬細胞的激活途徑，透過刺激纖維母細胞增生和上皮細胞間質轉化促進修復。然而，修復程序在 AE-IPF 中失效，導致持續 M2 途徑活化和不可逆的肺部纖維化^{15,33,34}。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 滲出期 (exudative stage)：常駐肺泡的巨噬細胞由 M2 表型，轉變為活化 M1 表型並釋放各種促發炎物質。 2. 增生期 (proliferative stage)：消除致病因素後，活化的 M1 表型轉變為 M2 表型，以分解凋亡細胞及促進纖維化修復。 3. 纖維化時期 (fibrotic stage)：肺纖維化是 ARDS 的晚期併發症，特徵是纖維母細胞增殖和細胞外基質過度沉積。M2 表型細胞參與調節肺纖維化⁷³。 <p>** 巨噬細胞與肺纖維化的產生和後期的癒合過程自相矛盾，既調節纖維母細胞增生，生長和結締組織重塑，還有助於去除壞死組織，增加血管新生和纖維蛋白的溶解。巨噬細胞促纖維化功能的正負調節機制須進一步研究。</p>
<p>危險因子</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 肺部感染症 2. 肺功能較差族群 3. 使用呼吸器所致機械性拉扯 4. 胸腔手術和肺侵入性檢查 5. 空氣污染所致氧化傷害 6. 胃酸微量吸入 (Micro-aspiration) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 敗血症 (Sepsis) 2. 吸入性傷害 (Aspiration) 3. 肺炎 4. 嚴重創傷 5. 大量輸血 6. 輸血相關之急性肺損傷 (transfusion related acute lung injury, TRALI) 7. 肺部或造血幹細胞移植 8. 藥物、酒精濫用和放射線 9. 胰臟炎

ARDS 進行鑑別診斷，並謹慎操作呼吸器，是提高存活率的關鍵¹⁵。

過去對於 IPF 的綜論大多集中在診斷以及治療，本文將以 IPF 急性惡化 (AE-IPF) 為討論核心，分為以下四大內容進行文獻整理：一、AE-IPF 的定義及診斷更新；二、AE-IPF 之病理生理學表現；三、AE-IPF 的危險因子；四、AE-IPF 進展至呼吸衰竭的呼吸治療策略 (表一)。

一、特發性肺纖維化急性惡化 (AE-IPF) 之定義及診斷更新

(一) 2007 年 AE-IPF 的診斷標準¹⁶

IPF 臨床研究聯盟 (the Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators) 於 2007 年提出 AE-IPF 診斷標準¹⁶，包含四大項目，分別為：

1. 已確診為 IPF (可為過去診斷或者在急性惡化期新診斷)
2. 在 30 天內出現無法解釋的喘促或者症狀持續加劇。
3. 使用高解像度電腦斷層 (High-resolution computed tomography, HRCT) 檢查發現肺部在原本的尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 特徵下，出現兩側新的毛玻

璃狀 (ground-glass opacity, GGO) 或者肺實質化病變 (consolidation)。UIP 特徵必須具備雙側肺底網狀變化 (reticulation)、蜂巢狀實質變化 (honeycomb)、牽引性支氣管擴張 (traction bronchiectasis)。

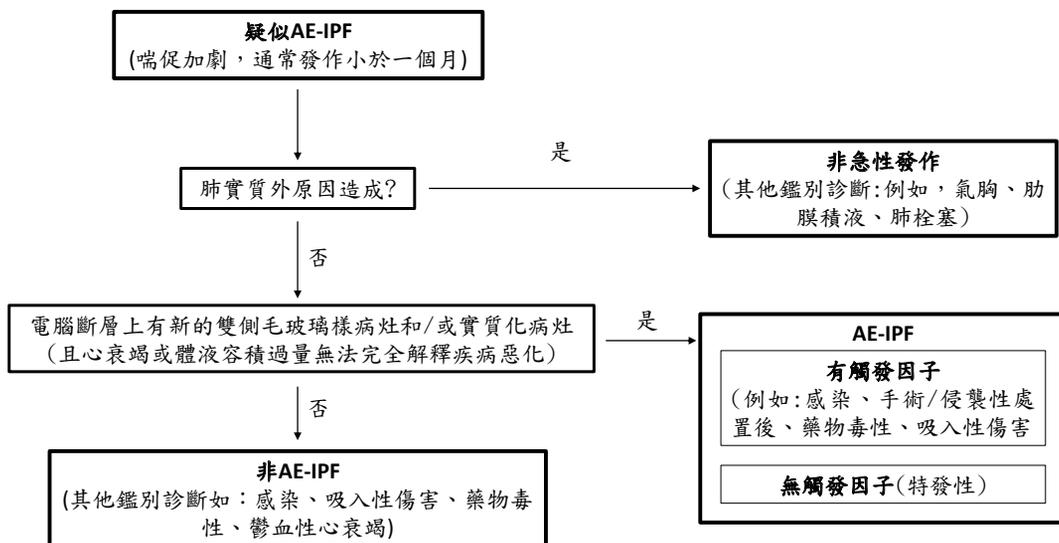
4. 排除掉其他可能導致急性呼吸衰竭的原因：如左心衰竭、肺栓塞或其他可被辨識成因的肺部問題。

(二) 2016 年修正 AE-IPF 的診斷標準¹²

IPF 國際工作小組 (International Working Group) 在結合實證醫學文獻綜合分析與專家共識討論後，於 2016 年提出 AE-IPF 修訂版本及診斷流程 (圖一)。AE-IPF 的新修正定義為：

【一個急性發生、臨床上出現顯著的呼吸道功能惡化，伴隨有證據顯示出現新的廣泛性肺泡異常】。診斷標準包含以下四項：

1. 過去或近期被確診為 IPF。
2. 出現呼吸道症狀急性惡化或者新發生喘促症狀，通常為小於一個月的期間。
3. 肺部電腦斷層發現在 UIP 特徵的背景，出現兩側新的毛玻璃狀病灶或者肺實質化病灶。
4. 心衰竭或液體容積過量不能完全解釋惡化成因。



圖一：2016 年肺纖維化急性惡化 (AE-IPF) 診斷流程及分類。在分類上，AE-IPF 分成兩大類，一為有觸發因子 (Triggered AE-IPF)，另一為無觸發因子 (Idiopathic AE-IPF)。

(三) 比較 2016 年 AE-IPF 診斷定義與 2007 年診斷的差異 (表二)^{17,18}：

兩個版本的差異在於以下幾點：1. 將原本發生期間需限定於 30 天內，修正為“通常小於一個月內”。這個修正的主要原因是對於未來進行 AE-IPF 相關臨床試驗進行時，保留了診斷期間的彈性；2. 在定義上，將急性惡化分為兩類，除了原本“Idiopathic Acute Exacerbation” (Idiopathic AE-IPF) 保留外，還加入了“Triggered Acute Exacerbation” (Triggered AE-IPF)，誘發因子可能是感染症、手術或者侵襲性檢查後、藥物毒性誘發以及吸入性肺炎等；3. 在診斷標準上，仍強調須排除左心衰竭或者體液容積過量的可能性，以免心因性肺積水 (cardiogenic pulmonary edema) 被誤認為 AE-IPF。

(四) 未來關於 AE-ILD 診斷定義的相關研究問題

目前對於其他非特發性肺纖維化 ILD (Non-IPF-ILD) 的急性惡化尚無正式定義，由於 non-IPF-ILD 病人的急性惡化類似於 AE-IPF^{19,20}，因此在臨床環境中，使用新版的 2016 年診斷定義，將 AE-IPF 的定義應用於所有種類的

AE-ILD 可能是合理的策略。然而目前這個定義是否應用於所有的肺纖維化急性惡化，尚未有明確共識及國際治療指引提出¹⁸。至於 AE-IPF 以及 AE-non-IPF-ILD 兩者的預後，也缺乏大量的文獻報導。但從近期發表的研究顯示，AE-non-IPF-ILD 的死亡率可能較 AE-IPF 為低²¹。除此之外，新版的治療指引將 AE-ILD 分成 Idiopathic AE-IPF 以及 Triggered AE-IPF 兩大類，而這兩個分類在死亡率及 AE 後的存活期間，仍未有大量的文獻報告，需要在未來進行相關研究 (圖一)。

(五) AE-IPF 的診斷及預後預測工具

1. 實驗室檢查

目前針對 AE-IPF 診斷目前尚無專一性的生化指標工具。近年來有些研究指出，AE-IPF 在存活組與死亡組病人有差異的生化指標為較高的 C-reactive protein (CRP) 指數、較低的總血清蛋白 (total serum protein)、白蛋白 (albumin) 以及總膽固醇 (total cholesterol)，可作為存活預測工具²²。此外，需要進行進一步的詳細評估，如完整的血液和白血球分類計數、腦利鈉 (brain natriuretic peptide, BNP)、一系列心肌旋

表二：AE-IPF 建議的呼吸治療策略^{15,63}

AE-IPF 為 VILI 的高風險族群，肺部病生理為擠壓球理論 (squishy ball theory) 應採取肺休息策略 “Lung Resting Strategy”

- 建議初始以保守的潮氣容積，每公斤體重預測值 (PBW) 的 TV 為 6ml (6 ml/kg of PBW)，保持肺高原壓 (Plateau pressure) < 30cmH₂O
- 如果呼吸驅動力 (Driving pressure) 高和 / 或肺高原壓高可調降潮氣容積
- 可調高呼吸速率直到可容許的高碳酸血症 (PH > 7.25)
- 使內生性 PEEP 在吐氣末歸零
- 吐氣末經肺壓 (PL)：可透過食道壓監測
 - ✓ 均質的肺實質 < 15–20 cmH₂O
 - ✓ 非均質的肺實質 < 10–12 cmH₂O
- 採取“肺部休息策略”可容許部分肺塌陷以調低 PEEP 到可容許的氧和：
 - ✓ PaO₂ > 50–60 mmHg or SpO₂ > 88–90 %
- 可使用神經肌肉阻斷劑避免病人與呼吸機不同步造成肺損傷

AE-IPF 其他呼吸治療策略

- 非侵入性通氣模式 (NIV) 與高流量氧氣治療 (HFNC)：
 - ✓ 對於較輕微 AE-IPF 的病人，也可考慮早期使用，以降低機械通氣產生的併發症；對於肺功能很差的末期 IPF，可做為緩和醫療使用
- 俯臥 (prone position) 通氣策略：不建議在 AE-IPF 患者使用
- 體外膜氧合 (ECMO)：建議於準備肺移植的患者，移植前使用，避免機械通氣併發症

VILI: Ventilator induced lung injury; NIV: Non-invasive ventilator; HFNC: High flow nasal canular; ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation.

轉蛋白 (troponin) 檢測、前降鈣素 (Procalcitonin, PCT) 和敏感的 D- 二聚體 (D-dimer)，以對於 Triggered AE-IPF 進行鑑別診斷^{12,17,18}。潛在的肺部感染原測試通常包括痰液培養、肺泡液檢測、肺炎鏈球菌和退伍軍人桿菌 (*Legionella*) 的尿液抗原測定、呼吸道分泌物進行快速流感抗原測試以及呼吸道病毒的多重聚合酶鏈式反應 (Multiplex Polymerase Chain Reaction, Multiplex PCR) 等測試，以對可能的感染誘發因子進行診斷²³⁻²⁵。

2. 影像學檢查

第一步通常是常規的胸部 X 光，以排除氣胸或其他需要立即注意的異常；其次肺部高解析度的電腦斷層掃描 (HRCT)，對於肺實質性異常的辨識是必要的項目¹⁶⁻¹⁸。由於 IPF 患者的靜脈血栓栓塞風險顯著增加，有疑慮可安排肺血管造影以排除肺栓塞²⁶。AE-IPF 患者的肺部 HRCT 表現為在 UIP 的背景下，出現更嚴重的雙側毛玻璃樣病灶或實質化病灶，通常有以下三種常見的分布模式：廣泛分佈型 (diffuse type)、多處分佈型 (multifocal type) 以及周邊型 (peripheral type)，其中以廣泛分佈型死亡率最高²⁷。

3. 軟性支氣管鏡進行肺泡液灌洗 (Bronchoalveolar lavage, BAL) 檢查

在急性呼吸衰竭的患者如 ARDS 以及 AE-IPF，進行 BAL 是相當安全且容易執行的肺部侵入性檢查，鮮少會導致ILD急性惡化加重或進展²⁸。在檢查前，最好有 HRCT 的影像學可作為 BAL 沖洗部位的判斷依據，此檢查目前被列為 AE-IPF 評估工具²⁹，取得的肺泡液可以做為感染症或惡性腫瘤的辨識，並用來進行廣泛的微生物學檢測，如細菌、分枝桿菌、真菌、以及呼吸道病毒的多重 PCR (multiplex PCR) 檢測。此外，AE-IPF 與穩定期 IPF 相比，BAL 檢查可發現嗜中性球細胞比例顯著增加，而淋巴細胞和巨噬細胞則減少³⁰。值得注意的是，對 AE-IPF 使用支氣管鏡切片檢查，會增加 AE-IPF 惡化風險，使病人死亡風險上升，不建議使用³¹。

二、AE-IPF 之病理生理學表現 (表一)

(一) M1 路徑相關之發炎反應

在 AE-IPF 中，肺部病生理的主要表現就是廣泛性的肺泡損傷 (Diffuse alveolar damage, DAD)，可以發現大量的嗜中性血球被趨化至肺泡，與 ARDS 的表現非常類似。具體的病生理機轉為：M1 巨噬細胞路徑 (M1 pathway) 被 Th1 細胞激素 (IFN- γ) 活化，導致大量的嗜中性球趨化因子 (IL-8 and CXCL1) 釋出，導致周邊血液的嗜中性球被趨引至肺部¹⁵。此外，由於肺部處於缺氧環境，也會刺激發炎前趨細胞激素 (proinflammatory cytokines)，導致肺組織間巨噬細胞大量釋出 IL-8，使得更多周邊的嗜中性球被趨引至肺泡，造成肺泡細胞及肺部微血管內皮細胞的損傷³²。

(二) M2 路徑相關之纖維化反應

在 AE-IPF 中，M2 macrophage 會因為第二型肺泡上皮細胞受損而被活化^{30,33}，導致大量的間質膠原蛋白累積、纖維母細胞增生以及上皮細胞間質化轉變 (epithelial-mesenchymal transition)，但由於 AE-IPF 是廣泛性的肺部發炎，因此 M2 pathway 進行的是無效的修補機制，而持續性的 M2 pathway 活化，最終的結果是導致不可逆、大量的肺部纖維化進行，以致肺部功能惡化甚至病人死亡^{15,30,34}。

三、AE-IPF 危險因子

肺部感染症是 AE-IPF 重要的危險因子，但除此之外，可將 AE-IPF 的危險因子因素再分為以下幾個因素：肺功能較差族群，使用呼吸器等機械性因素、外科手術及侵入性檢查、空氣污染所致氧化壓力上升以及胃酸微量吸入等³⁵。AE-IPF 的危險因子如下 (表一)：

(一) 肺部感染症

在一項對 27 例同時有肺纖維化和急性呼吸衰竭的病人之觀察性研究中，發現多達三分之一急性發作可能是由潛在感染引起³⁶。此外，在 AE-IPF 期間肺泡灌洗液 (BAL) 中的細菌總量呈增加趨勢²⁴，針對個別菌種分析，則發

現 AE-IPF 病人呼吸道中 *Campylobacter* spp. 和 *Stenotrophomonas* spp. 數量增加，但 *Veillonella* spp. 則顯著下降²⁴。感染症可能是誘發 AE-IPF 的重要原因之一^{37,38}，因此新的診斷標準增加了 Triggered AE-IPF 的分類，以提高對 AE-IPF 的鑑別診斷¹²。

(二) 肺功能較差族群

過去針對 IPF 預後的研究發現，肺活量 (Vital capacity, VC) 下降與 IPF 嚴重程度有關，其中 FVC 百分比是預測 AE-IPF 的關鍵因素^{39,40}。FVC 在六個月內絕對減少 $\geq 10\%$ ，隨後的 1 年內死亡率幾乎增加了五倍，FVC 相對減少 $\geq 10\%$ 也代表較差的預後⁴¹。最近的一篇研究發現，與 FVC 下降小於 5% 相比，IPF 病人 FVC 下降 10-15% 的族群，死亡風險上升 2.2 倍 (HR: 2.2, 95% CI, 1.1-4.4); FVC 下降 >15% 的族群，死亡風險上升 6.1 倍 (HR: 6.1, 95% CI, 3.1-11.8)⁴²。

(三) 使用呼吸器所致機械性拉扯

機械通氣可能會導致呼吸器誘發肺部損傷，這是由於作用肺部組織 (例如，第一型和第二型上皮細胞，內皮細胞，巨噬細胞，周邊支氣管和細胞外基質) 的各種機械力間複雜的相互作用導致⁴³。由於 AE-IPF 容易進展至呼吸衰竭，因此也會接受呼吸器治療，在機械通氣期間給予高濃度的氧氣和給予過大的通氣容積，會導致進一步肺部損傷的惡化，病理生理反應如同呼吸器所致肺損傷，最終結果會使肺纖維化進一步惡化及肺功能永久性下降⁴⁴。因此對於 AE-IPF 病人進展至呼吸衰竭需要使用呼吸器時，應進行機械性通氣後監測評估⁴⁵。

(四) 胸腔手術和肺侵入性檢查

胸腔外科手術或檢查，像是肺部切片，肺癌切除術和支氣管鏡檢查等與 AE-IPF 惡化有關，因此在操作上需監控術後的病人狀況^{46,47}。

(五) 空氣污染所致氧化壓力

Glutathione 是一種內生性的抗氧化劑，

可以抵消活性氧化物質 (Reactive oxygen species, ROS) 的影響，而過多的 ROS 產生，可能會引起細胞損傷，導致全身性發炎反應進行⁴⁸。當暴露於空氣污染時，可能會使 IPF 病人受到過多 ROS 刺激，引起增加肺部損傷⁴⁹。這些部分實證醫學根據都還太少，還需要更多研究來支持這項假說。

(六) 胃酸微量吸入 (Micro-aspiration)

在一篇發表於 2013 年 *Lancet Respir Med* 的隨機對照研究顯示，在給予制酸劑治療的病人中，均未出現 AE-IPF，且肺功能 (FVC) 下降速度，顯著低於未給予制酸劑治療組⁵⁰。另一項針對 IPF 病人進行肺泡液灌洗的研究發現，AE-IPF 患者的肺泡灌洗液中，胃蛋白酶濃度顯著更高，表明存在潛藏性吸入胃酸的風險⁵¹。然而，另一項對於 3 個臨床試驗共 624 位 IPF 病人，進行的事後分析研究發現，制酸劑治療病無法改善病人的預後，且有可能因為過度抑制胃酸而導致吸入性肺炎的風險增加，畢竟制酸劑並不能降低胃食道逆流的發生，而只是把酸鹼值改變而已⁵²。

上述這些 AE-IPF 危險因子的結論是出自於系統的回顧和統合分析，但由於大多是回溯性研究和病例對照研究，再加上很少針對 AE-IPF 的前瞻性研究，因此只能做為參考，需要更多的實證醫學證據才能據此作為結論。

四、AE-IPF 進展至呼吸衰竭的呼吸治療策略

(一) 非侵入性通氣 (Non-Invasive Ventilation, NIV)

根據 Antonelli 等學者的研究，當 NIV 在病人發生呼吸窘迫時做為第一線呼吸治療使用，可以降低 54% 的插管機率進而避免呼吸器相關肺炎產生而降低死亡率⁵³。Hilbert 等學者也發現，早期使用 NIV 可降低插管的機率以及減少嚴重併發症，進而提高病人成功存活出院的機率⁵⁴。一項針對 AE-IPF 病人進展至呼吸衰竭的回溯性研究顯示，若病人只需使用 NIV，與需要使用機械通氣的病人相比，其死亡率較低 (30.9% & 51.6%)⁵⁵。一個日本的前瞻性針對

11 位 AE-IPF 的研究也發現，使用 NIV 可以改善病人的不適，在 AE-IPF 使用 NIV 治療的存活中位數為 30 天，3 個月的存活率為 45.5%，對於嚴重的 IPF 病人，也是一個較為舒緩的治療⁵⁶。綜上，對於較輕微 AE-IPF 的病人，可以早期使用 NIV，以降低機械通氣產生的併發症，提高病人存活率；對於肺功能很差的屬於較末期的 IPF，NIV 也可以做為輔助緩和醫療的治療方式之一。

另外，經鼻高流量氧氣治療 (high-flow nasal cannula, HFNC) 輸送的高流量氧氣已被證明可有效治療非高碳酸血症引起的急性呼吸衰竭⁵⁷。Horio 等人提出的 3 個病例報告，AE-IPF 病人使用 HFNC 具有良好的耐受性、可提高通氣效率提高、降低呼吸速率，並降低呼吸功，病人舒適度提高⁵⁸。Vianello 等人也對 17 位 AE-IPF 病人進行 HFNC 的治療效益評估，結果發現，HFNC 可以提高病人對非侵入氧氣治療的耐受性，但這群病人的 30 天的存活率為 52.9%，90 天的存活率為 35.3%，一年的存活率只有 15.6%⁵⁹。綜上，HFNC 的角色和 NIV 類似，主要是提高病人的耐受性，對於較輕微 AE-IPF 的病人，也可以考慮早期使用 HFNC，以降低機械通氣產生的併發症；對於肺功能很差的末期 IPF，也使用 HFNC 做為緩和醫療。

(二) 機械通氣使用之考量、肺部保護通氣策略與肺休息通氣策略

1. AE-IPF 進展至呼吸衰竭應採保護性通氣策略 (Lung protective strategy, LPS)

AE-IPF 進展至呼吸衰竭時，是否該使用機械通氣，根據美國胸腔科醫學會的臨床指引建議，不是每位 AE-IPF 病人都應接受插管使用呼吸器治療，僅保留這個選項給初診斷 IPF、較年輕且共病症較少，接受肺移植機率較高的病人⁶⁰。原因是大部分進展到這個階段的病人，使用呼吸器並不能改變疾病病程，而且死亡率極高，根據 Natsuizaka 等學者的研究，死亡率為 40%，90 天死亡率約為 50%，且平均存活期小於 1 年⁷。

保護性通氣策略 (LPS) 採取低潮氣量 (6-8

ml/kg)，以維持肺部高原壓 (Plateau pressure, Pplat) 低於 30cm/H₂O 已經是 ARDS 病人治療的基石，可以降低病人的死亡率⁶¹。然而，AE-IPF 的病人進展至呼吸衰竭，即便使用呼吸器，其死亡率為 51%⁵⁵，高於嚴重 ARDS 的死亡率 (約 46%)⁶²。根據一個美國大規模回溯性研究⁵⁵，總共分析了 17,770 位 IPF 病人，當中 1703 使用機械通氣治療，結果發現 AE-IPF 使用機械通氣治療的死亡率從 2006 年的 58.4% 降為 2012 年的 49.3%，達統計顯著差異 (p = 0.03)⁵⁵。這個結果可能與保護性通氣策略的廣泛使用有關，然而 AE-IPF 死亡率與通氣模式的相關性研究，仍需更多實證證據。

2. AE-IPF 所致呼吸衰竭與肺生理—擠壓球 (squishy ball) 理論

儘管與 ARDS 有一些相似之處，AE-IPF 中的肺部仍具有獨特的生理特性 (肺塌陷硬化區域，肺彈性增強，肺部高度不均勻)，因此在使用吐氣末期正壓治療 (Positive End Expiratory Pressure, PEEP) 時，需特別考慮肺纖維化本身的生理特性，因此學者提出擠壓球理論 (squishy ball)，來彰顯高 PEEP 會對在肺部某些區域產生類似壓力球擠壓的物理現象⁶³。簡言之，由於肺纖維化就像是包裹在肺部外面無彈性的網狀組織，當機械通氣產生高氣道壓力 (Pressure of airway) 或跨肺壓 (transpulmonary pressure, PL) 時，沒有纖維化的肺泡會過度擴張，形成囊泡並突出到網孔外部直到彈力極限，這樣會加劇非纖維化的肺泡過度膨脹，產生呼吸器導致的肺損傷 (Ventilator induced lung injury, VILI)⁴⁴，甚至使肺泡破裂產生氣胸 (barotrauma)⁶³。

3. 與 ARDS 相比，AE-IPF 之呼吸器設定應避免使用太高的 PEEP

由於 IPF 存在永久性的肺泡塌陷和肺實質化，給予太高的吐氣末期正壓 (PEEP) 並無法改善肺泡塌陷，因為 IPF 的肺塌陷，在生理上是肺壁間隔增厚、第 II 型肺泡上皮細胞的增大和過度生長所造成的肺泡閉塞⁶⁴。這時候如果調高 PEEP，會使肺泡的 driving pressure 上升、跨肺壓上升，不但不能使換氣不足區域再擴張，反而會使沒有纖維化的肺泡過度通氣，從

而進一步降低肺部機械性能⁶³。因此有研究顯示，接受機械通氣的間質性肺疾病患者，使用高 PEEP 與死亡率增加相關⁶⁵ (圖二)。

4. AE-IPF 的通氣策略：肺休息策略 “Lung resting strategy”

既然使用非常高的 PEEP 使得肺泡擴張在 IPF 肺纖維化的病生理下可能會帶來危害，有學者提出 AE-IPF 的通氣策略應採取 “肺休息 (Lung resting strategy)” 策略⁶⁶。具體的操作策略如下：在使用較低的潮氣容積下，同時保守使用 PEEP，將 PEEP level 調至可以維持最低氧氣治療目標 (如動脈血氧分壓 50–60 mmHg，或周邊血氧濃度 SpO₂ > 88–90%) 即可⁶³。但若病人的肺部電腦斷層顯示大片 GGO 或者廣泛性肺泡損傷，這時可以考慮使用較高的 PEEP，如同 ARDS 的操作策略⁶³。

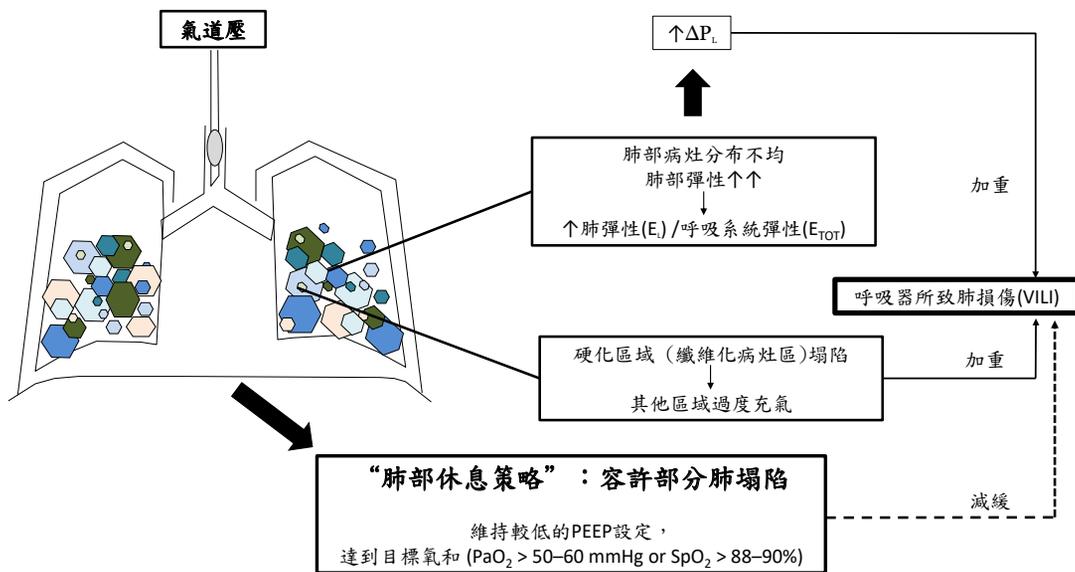
(三) 俯臥通氣 (Prone position, PP)

自 1970 年以來，俯臥通氣 (PP) 被來用作為嚴重低氧血症 ARDS 患者的搶救性療法⁶⁷。Nakos 等人的研究顯示，在 ARDS 病患若同時有肺纖維化，使用 PP 並不能改善氧合，且會使肺高原壓升高 (Pplat)、肺順應性降低⁶⁸。因此，不建議在 AE-IPF 實行俯臥通氣，這部分需要更多的實證文獻才能下結論。

(四) 體外膜氧合 (Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)

越來越多地嚴重低氧血 ARDS 中應用體外維生系統為救援療法。靜脈-靜脈型葉克膜 (V-V ECMO) 能夠提供機械通氣外的足夠的氣體交換，並且可以減少正壓通氣的傷害⁶⁹。有證據顯示，在肺部移植手術前接受機械通氣患者的移植後死亡率比沒有使用機械通氣的患者高，這表示應儘早採用 ECMO 做為移植手術前的過渡性治療⁷⁰。Chiumello 等人進行系統性文獻回顧，探討肺移植病人在術前使用 ECMO 以替代侵襲性機械通氣作為移植前過度治療，結果發現，與機械通氣相比，術前使用 ECMO 組的 6 個月存活率更高 (分別為 35% 和 62%)⁷¹。該研究的次分析中發現，IPF 患者的比例佔肺移植患者的 27% 至 62%，且 IPF 使用 ECMO 並不會有較差的存活率⁷¹。

綜上，ECMO 在 AE-IPF 可作為肺移植前的過渡療法，可避免機械通氣相關併發症，是具有發展性的治療。另外，ECMO 不應做為 AE-IPF 呼吸衰竭的常規治療，應留給年紀輕、準備接受肺臟移植以及有較高機會等待肺臟移植手術的族群。



圖二：AE-IPF 病人與 VILI 之病生理機轉及肺休息策略。出自 Critical Care (2018)¹⁵。
 ΔP_L (Transpulmonary pressure)、 E_L (Lung elastance)、 E_{TOT} (Total respiratory system elastance)。

結 論

特發性肺纖維化 (IPF) 是一個高死亡率的疾病，尤其是進展至急性惡化 (AE-IPF)，常常會導致呼吸衰竭致病人死亡。本文以 AE-IPF 為討論核心，針對 AE-IPF 的定義及診斷更新、AE-IPF 之病理生理學表現、AE-IPF 的危險因子以及 AE-IPF 進展至呼吸衰竭的呼吸治療策略四大面向進行綜合文獻整理 (表一)，希望能提昇相關醫師對於這個疾病的認識。

AE-IPF 的定義目前更新為：1. 已知 IPF 診斷 (亦可在目前急性惡化時診斷)；2. 急性惡化“通常少於一個月的時間”；3. 胸部 X 光或電腦斷層有新的新的雙側毛玻璃樣病灶和 / 或實質化病灶，且影像背景與尋常性間質性肺炎 (UIP) 符合 (雙側肺底網狀變化、蜂巢狀實質變化、支氣管擴張)；4. 心衰竭或液體容積過量不能完全解釋惡化成因。在診斷上，所有患者均應接受肺部高解像度的電腦斷層掃描 (HRCT) 檢查。如果患者可以接受支氣管鏡檢查，可安排支氣管肺泡灌洗進行以評估肺部感染或癌症。另外，有些已知的與急性發作相關的危險因子應避免。

AE-IPF 與 ARDS 具有一些相似的病生理特徵，應比照 ARDS 的呼吸器治療準，使用“肺保護性通氣策略 (Lung protective strategy)”，使潮氣容積設定在 6ml/kg，並維持肺高原壓力 (Plateau pressure) <30cmH₂O，是目前幫助 AE-IPF 通氣策略的最佳選擇。然而，AE-IPF 為呼吸器導致肺損傷 (Ventilator induced lung injury, VILI) 的高風險族群，肺部病生理為擠壓球理論 (squishy ball theory)，當使用較高的吐氣末正壓 (Positive end expiratory pressure, PEEP) 時，反而會使肺泡在吐氣期間過度保持擴張，進而造成肺損傷。在進行進一步的研究以定義出肺通氣的最佳策略之前，本文建議在 AE-IPF 進展至呼吸衰竭時，應採取“肺休息策略 (Lung Resting Strategy)”，以及使用最適合的 PEEP，以維持合適的氧和目標值。至於 AE-IPF 進展至呼吸衰竭，如果屬於疾病末期且考慮緩和治療前，並不一定要使用侵入性呼吸器通氣，可以考慮使用非侵襲性呼吸器 (NIV) 或高

流速鼻導管 (HFNC)。另一方面，對於早期或輕度的呼吸衰竭，及早使用 NIV 以及 HFNC 可以增加病人的舒適度，避免插管及相關併發症產生。俯臥式通氣 (Prone position) 在現有的有限資料情況下並不推薦常規使用，而 ECMO 在嚴重 AE-IPF 患者，且該 IPF 的病人又符合肺移植的適應症時，可考慮作為肺移植前過渡性治療，但應儘早開始以降低肺移植前使用呼吸器所帶來的傷害，進而降低移植後死亡率。

參考文獻

- Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27(150).
- Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1811-23.
- Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):199-203.
- Rudd RM, Prescott RJ, Chalmers JC, Johnston ID. British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: Response to treatment and survival. *Thorax* 2007;62(1):62-6.
- Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, et al. Demographics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the Finnish IPF registry. *ERJ open research* 2019;5(3).
- Lai CC, Wang CY, Lu HM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study. *Respir Med* 2012;106(11):1566-74.
- 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* 2014;190(7):773-9.
- Lee HE, Myong JP, Kim HR, Rhee CK, Yoon HK, Koo JW. Incidence and prevalence of idiopathic interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2016;20(7):978-84.
- Harari S, Madotto F, Caminati A, Conti S, Cesana G. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS one* 2016;11(2):e0147072.
- Hutchinson J. Idiopathic pulmonary fibrosis: another step in understanding the burden of this disease. *Eur Respir J* 2016;48(1):26-8.
- Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in United States Automated Claims. Incidence, Prevalence, and Algorithm Validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(10):1200-7.
- 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;194(3):265-75.

13. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur Respir J* 2015;46(3):795-806.
14. Salonen J, Purokivi M, Bloigu R, Kaarteenaho R. Prognosis and causes of death of patients with acute exacerbation of fibrosing interstitial lung diseases. *BMJ open respiratory research* 2020;7(1).
15. Marchioni A, Tonelli R, Ball L, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Lessons learned from acute respiratory distress syndrome? *Crit Care* 2018;22(1):80.
16. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(7):636-43.
17. Kishaba T. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(3).
18. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:176.
19. Park IN, Kim DS, Shim TS, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132(1):214-20.
20. Olson AL, Huie TJ, Groshong SD, et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: A case series. *Chest* 2008;134(4):844-50.
21. Cao M, Sheng J, Qiu X, et al. Acute exacerbations of fibrosing interstitial lung disease associated with connective tissue diseases: A population-based study. *BMC Pulm Med* 2019;19(1):215.
22. Hachisu Y, Murata K, Takei K, et al. Possible Serological Markers to Predict Mortality in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(5).
23. Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: A prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med* 2013;1(5): 395-401.
24. Molyneaux PL, Cox MJ, Wells AU, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2017;18(1):29.
25. Ushiki A, Yamazaki Y, Hama M, Yasuo M, Hanaoka M, Kubo K. Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Investig* 2014;52(1):65-70.
26. Toplis E, Mortimore G. The diagnosis and management of pulmonary embolism. *Br J Nurs* 2020;29(1):22-26.
27. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):372-8.
28. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. 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):1004-14.
29. Bhatti H, Girdhar A, Usman F, Cury J, Bajwa A. Approach to acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Med* 2013;8(2):71-7.
30. Schupp JC, Binder H, Jager B, et al. Macrophage activation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS one* 2015;10(1):e0116775.
31. 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* 2018;198(5):e44-e68.
32. Hirani N, Antonicelli F, Strieter RM, et al. The regulation of interleukin-8 by hypoxia in human macrophages--a potential role in the pathogenesis of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Mol Med* 2001;7(10):685-97.
33. Osterholzer JJ, Olszewski MA, Murdock BJ, et al. Implicating exudate macrophages and Ly-6C(high) monocytes in CCR2-dependent lung fibrosis following gene-targeted alveolar injury. *J Immunol* 2013;190(7):3447-57.
34. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(7):781-92.
35. Qiu M, Chen Y, Ye Q. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018;12(3):1084-92.
36. Huie TJ, Olson AL, Cosgrove GP, et al. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: aetiology and outcomes. *Respirology* 2010;15(6): 909-17.
37. Azadeh N, Limper AH, Carmona EM, Ryu JH. The Role of Infection in Interstitial Lung Diseases: A Review. *Chest* 2017;152(4):842-52.
38. Invernizzi R, Molyneaux PL. The contribution of infection and the respiratory microbiome in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2019;28(152).
39. Lassenius MI, Toppila I, Pontynen N, et al. Forced Vital Capacity (FVC) decline, mortality and healthcare resource utilization in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Clin Respir J* 2020;7(1):1702618.
40. Reichmann WM, Yu YF, Macaulay D, Wu EQ, Nathan SD. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2015;15:167.
41. du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: Lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(8):712-5.
42. Paterniti MO, Bi Y, Rekiec D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(9):1395-402.
43. Abe S, Boyer C, Liu X, et al. Cells derived from the circulation contribute to the repair of lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(11):1158-63.
44. Madahar P, Beitler JR. Emerging concepts in ventilation-induced lung injury. *F1000Res* 2020;9.
45. Beitler JR. Bedside respiratory physiology to detect risk of lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2019;25(1):3-11.
46. Ghatol A, Ruhl AP, Danoff SK. Exacerbations in idiopathic

- pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: A case series and comprehensive review of the literature. *Lung* 2012;190(4):373-80.
47. 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.
 48. Grahame TJ, Schlesinger RB. Oxidative stress-induced telomeric erosion as a mechanism underlying airborne particulate matter-related cardiovascular disease. Part I. *Fibre Toxicol* 2012;9:21.
 49. Beeh KM, Beier J, Haas IC, Kornmann O, Micke P, Buhl R. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002;19(6):1119-23.
 50. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: An analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1(5):369-76.
 51. Lee JS, Song JW, Wolters PJ, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;39(2):352-8.
 52. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: A pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4(5):381-9.
 53. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35(1):18-25.
 54. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344(7):481-7.
 55. 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. *Respir Med* 2016;111:72-6.
 56. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010;49(15):1509-14.
 57. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372(23):2185-96.
 58. Horio Y, Takihara T, Niimi K, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonia: A case series. *Respir Investig* 2016;54(2):125-9.
 59. Vianello A, Arcaro G, Molena B, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat acute respiratory failure in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2019;13:1753466619847130.
 60. 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* 2011;183(6):788-824.
 61. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ open respiratory research* 2019;6(1):e000420.
 62. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016;315(8):788-800.
 63. Marchioni A, Tonelli R, Rossi G, et al. Ventilatory support and mechanical properties of the fibrotic lung acting as a "squishy ball". *Ann Intensive Care* 2020;10(1):13.
 64. Lutz D, Gazdhar A, Lopez-Rodriguez E, et al. Alveolar derecruitment and collapse induration as crucial mechanisms in lung injury and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015;52(2):232-43.
 65. Fernandez-Perez ER, Yilmaz M, Jenad H, et al. Ventilator settings and outcome of respiratory failure in chronic interstitial lung disease. *Chest* 2008;133(5):1113-9.
 66. Pelosi P, Rocco PRM, Gama de Abreu M. Close down the lungs and keep them resting to minimize ventilator-induced lung injury. *Crit Care* 2018;22(1):72.
 67. Kallet RH. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. *Respir Care* 2015;60(11):1660-87.
 68. Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, et al. Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):360-8.
 69. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011;365(20):1905-14.
 70. Singer JP, Blanc PD, Hoopes C, et al. The impact of pretransplant mechanical ventilation on short- and long-term survival after lung transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(10):2197-204.
 71. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Colombo A, Del Sorbo L. Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: A systematic review. *Crit Care* 2015;19:19.
 72. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307(23):2526-33.
 73. Huang X, Xiu H, Zhang S, Zhang G. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators Inflamm* 2018;2018:1264913.

Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnostic Criteria, Risk Factors and Strategy of Mechanical Ventilatory Support

Chia-Chia Lu¹, and Pin-Kuei Fu²

*¹Department of Internal Medicine, ²Department of Critical Care Medicine,
Taichung Veterans General Hospital*

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common form of idiopathic interstitial pneumonia. IPF has a heterogeneous clinical course, typically starting from an asymptomatic stable state that develops to a progressive respiratory failure or an acute exacerbation (AE). AE of IPF (AE-IPF) has several important differential diagnoses, like heart failure and volume overload. In 2016, the International Working Group project proposed new criteria for defining AE of IPF, dividing the condition into either (a) triggered AE or (b) idiopathic AE. During AE-IPF, diffuse alveolar damages occur with massive loss of aeration, similar to ARDS. Unlike ARDS, no consensus is reached regarding guidelines of ventilatory support and management strategies for AE-IPF patients admitted to the ICU. The protective ventilation strategy with low tidal volume and low driving pressure could be recommended to these patients, similar to ARDS patients. Due to severely impaired respiratory mechanics, the fibrotic lung is at high risk of developing ventilator-induced lung injuries, regardless of the fibrotic etiology. Hence, the concept of “squishy ball lung” has been introduced. The effect of positive end-expiratory pressure was discussed, “lung resting strategy” was proposed as opposed to the “open lung approach”. Through this literature survey, we provided a comprehensive management of AE-IPF covering its latest diagnostic criteria, pathophysiology, risk factors, and the strategy of respiratory therapy. (J Intern Med Taiwan 2021; 32: 8-19)