

隱源性器質化肺炎 (Cryptogenic organizing pneumonia) : 疾病之診斷、影像學特徵與治療反應預測因子之探討

吳育丞¹ 傅彬貴²

臺中榮民總醫院 ¹ 內科部胸腔內科 ² 重症醫學部

摘 要

隱源性器質化肺炎 (Cryptogenic organizing pneumonia; COP) 是一種不明原因所致的間質性肺病，典型症狀為類上呼吸道感染症狀如咳嗽、發燒、全身無力等。在診斷上，胸部 X 光、肺泡灌流液以及高解析度電腦斷層 (High-resolution computed tomography; HRCT) 肺部影像學檢查都是可以使用的工具。COP 在 HRCT 之典型與非典型表現：典型表現為多發性肺泡狀浸潤；非典型的影像表現如結節狀 (NODULAR pattern)、小葉旁特徵 (PERILOBULAR pattern)、不規則石板拼鋪型態 (CRAZY-paving pattern)、進展性纖維化 (Progressive fibrosis COP)、反轉型月暈特徵 (REVERSED halo sign，或稱為 Atoll sign) 以及線性和帶狀不透明度 (Linear and band-like opacities) 等。COP 的診斷以組織病理切片出現馬松氏小體 (Masson's bodies) 特徵而確診。在治療上，全身性肺類固醇如 Methylprednisolone 或 Prednisone 0.5~1 毫克/公斤/天，是治療首選，建議使用 6-12 個月。其他替代藥物如 Macrolides 以及 cyclophosphamide 等。雖然 COP 對類固醇治療反應頗佳，但停用類固醇之後容易再復發的因素有：肺部實質化 >10%、合併支氣管擴張症、肺泡液出現高比例中性球、病理組織出現纖維沉積、HRCT 出現進行性纖維化型態以及小葉旁特徵等。另外也需再次評估是否合併自體免疫疾病。容易殘存肺部病灶的因素有：肺實質化面積 >10%、合併支氣管擴張症以及大量纖維沉積於肺泡等。除此之外，也要考慮原先診斷的 COP 是否合併 IPF 急性發作、或者其實是尚未被診斷的自體免疫疾病所造成的器質化肺炎 (CTD-OP)。

關鍵詞： 隱源性器質化肺炎 (Cryptogenic organizing pneumonia; COP)
高解析度電腦斷層 (HRCT)
預後因子 (Predictive factor)
復發 (Relapse)
殘存肺部病變 (Residual lung disease)

前言

隱源性器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia; COP) 是一種不明原因所致的間質性肺病 (idiopathic interstitial pneumonia; IIP)¹，過去由於命名系統混亂，也曾被稱為閉塞性細支氣管炎合併器質化肺炎 (bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia; BOOP)²，此外也需要與特定原因所造成的器質化肺炎 (organizing pneumonia; OP) 進行鑑別診斷³。

COP 最早於 1980 年代被提出⁴，當時的臨床醫師發現，病人臨床表現雖然與感冒類似，但是會出現四大特徵⁵：一、亞急性持續進展 4-10 周；二、在病理切片診斷上可以看到肺泡、肺泡管以及細支氣管產生實質化病灶或肉芽組織 (Masson's bodies)；三、對於類固醇的治療反應良好；四、容易反覆發等⁶。近年來學界逐漸統一了 COP 過去混亂的命名系統，且間質性肺病隨著藥物的發展而逐漸涉到重視。雖然 COP 也屬於間質性肺病的一種，但在影像學、病理學與預後的臨床表現上，與其他間質性肺病大不相同，因此也開始受到重視。由於國內並未有相關的回顧性文獻被發表，且大部分的內科醫師對於這類的間質性肺病比較陌生，因此，本文將針對 COP 這個議題，從疾病定義、流行病學、臨床表現、影像與病理診

斷、治療與不良預後相關因素等面向，進行文獻綜合整理。

疾病定義與流行病學

根據美國胸腔醫學會於 2013 年所發表的間質性肺病治療指引及分類，當中定義 COP 是 Cryptogenic organizing pneumonia 的縮寫，所謂“cryptogenic”是原因不明的意思，與“idiopathic”同指在經過系列的評估與檢查，包括臨床 / 影像 / 病理綜合判讀後，仍無法找到明確原因，且在病理學上看到呈現器質化肺炎的病灶¹。器質化肺炎 (OP) 是組織病理學上的診斷，主要是在肺泡內可以看到大量的肉芽組織 (granulation tissue) 伴隨纖維母細胞 (fibroblasts) 或肌纖維母細胞 (myofibroblasts) 增生，如果有特定原因誘發就稱為次發性器質化肺炎 (secondary OP)，常見的誘發原因有：藥物、感染、血液惡性腫瘤和結締組織病等因素⁷。簡言之，器質化肺炎 (OP) 可以找得到特定誘發原因的歸類為次發性器質化肺炎，而找不到原因的就定義為隱源性器質化肺炎 (COP) (表一)，約占所有 OP 的 55-65%⁸。

在流行病學上，根據不同的研究報導，在所有間質性肺中，OP 所佔比率約為 1.8% 至 13%⁹⁻¹¹，好發年紀為 50 到 60 歲之間，男女盛行率相當，大多是非吸菸者^{12,13}。根據冰島的

表一：器質化肺炎 (OP) 分類

隱源性器質化肺炎 (COP)	次發性器質化肺炎 (Secondary OP)
病理特徵：肉芽組織伴隨著馬松氏小體 (Masson's bodies) 浸潤於肺泡、肺泡管與細支氣管內	
“Cryptogenic”是原因不明的意思。出現典型病理特徵，但找不到明確誘發的原因，稱為 COP。	出現典型病理特徵，且可以找到明確的誘發原因，定義為 Secondary OP
	<ul style="list-style-type: none"> • 藥物： Amiodarone、Beta blockers、Bleomycin、Carbamazepine、Cocaine、Cyclophosphamide、Mesalamine、Minocycline、Penicillamine、Phenytoin、Trastuzumab 等 • 慢性內科疾病： 慢性心臟 / 腎臟衰竭、慢性甲狀腺炎、血液系統惡性腫瘤 (淋巴瘤 / 白血病)、發炎性腸道疾病等 • 感染性疾病： 細菌、黴菌、分枝桿菌、寄生蟲、病毒 (HIV、HBV/HCV、HSV、Influenza、SARS-CoV-2) 等 • 自體免疫疾病： 僵直性脊椎炎、貝西氏症、韋格納氏肉芽腫、結節性多發動脈炎、多發性肌炎 / 皮膚炎、類風濕性關節炎、全身性硬化症、修格蘭氏症候群、紅斑性狼瘡等

表二：隱源性實質化肺炎 (COP) 典型與非典型肺部高解析度電腦斷層 (HRCT) 徵象

典型徵象	非典型徵象
多發性肺泡狀浸潤 (Multiple alveolar opacities)	結節狀型態 (nodular pattern) 小葉旁型態 (perilobular pattern) 不規則石板拼鋪型態 (Crazy Paving Pattern) 進行性纖維化型態 (progressive fibrosis) 反轉型月暈特徵 (atoll sign/ Reversed halo sign) 線性和帶狀型態 (linear and band-like opacities)

流行病學資料，OP 的年發生率約為 1.97 人 / 十萬人，當中 COP 的年發生率為 1.10 人 / 十萬人，而 Secondary OP 的發生率為 0.87 人 / 十萬人¹⁰。由於目前文獻上並未有關於台灣 COP 發生率或盛行率的相關研究，值得未來進行相關流行病學研究與探討。

臨床表現、肺功能與肺泡液檢查

一、臨床症狀與理學檢查

COP 最常見的症狀，有超過半數的病人會出現典型的類上呼吸道感染症狀 (咳嗽、發燒、全身無力) 合併喘促等症狀¹，咳嗽以乾咳為主，全身倦怠亦十分常見，另外也可以伴隨體重減輕、食慾不振、胸悶、胸痛以及關節疼痛等症狀^{7,14}。在理學檢查方面，肺部聽診主要可以聽到濕囉音 (crackle) 以及乾囉音 (rhonchus)，並不會出現喘鳴音 (wheezing)；極少數病人可發現有杵狀指 (clubbing finger) 與慢性缺氧有關；但還是有 1/4 的病人在肺部聽診呈現正常表現^{14,15}。

二、肺功能檢查與肺泡液檢查

COP 在肺功能最常見的異常是侷限性通氣障礙 (restrictive ventilatory defect) 以及氣體交換障礙，表現為一氧化碳擴散功能 (Diffusion capacity of carbon monoxide; DLCO) 下降，約可降至參考值的 50%-70%^{1,16,17}；此外，有 80% 的病人表現為輕度缺氧血症，約 10-30% 的少數病人因合併吸菸而呈現阻塞性通氣障礙 (obstructive ventilatory defect)^{16,18}。肺泡灌流液 (Bronchoalveolar lavage; BAL) 檢查是一個很好的排除其他診斷的工具，用來針對在經支氣管鏡切片檢查無法得到明確的結果以及病人

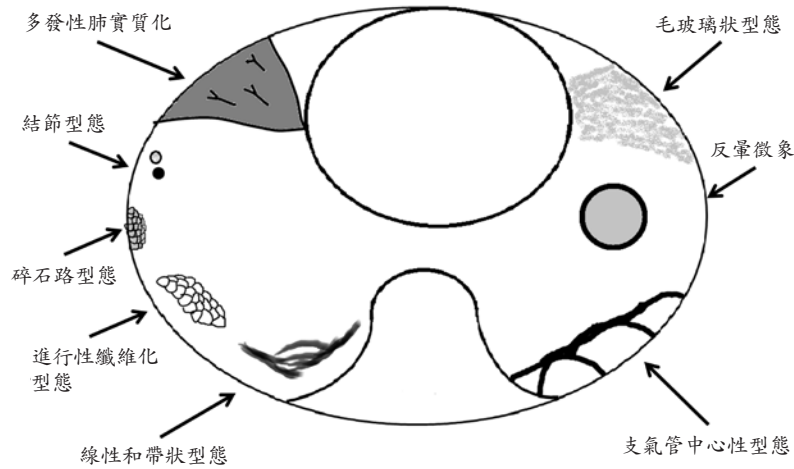
狀況無法進行外科手術病理切片的時候，若能將 BAL 的檢查結果與影像檢查結果進行綜合判斷，對於鑑別診斷也能提供很大的幫助¹⁹。在 BAL 的檢查結果中，最常見的是“mixed pattern”，亦即可以看到淋巴球 (lymphocytes) 比率上升至 20-40%、中性球 (neutrophils) 比率約占 10%，同時也可以看到少量的嗜酸性血球 (eosinophils) 約 5%¹⁹。

COP 的肺部影像學檢查

高解析度電腦斷層 (High Resolution Computed Tomography; HRCT) 肺部影像學檢查，在 COP 的診斷上扮演重要角色，因為 COP 無法只靠臨床表現進行診斷。在合併臨床表現與影像學診斷時，即便缺乏病理切片，80% 的病人也可以因此獲得診斷^{20,21}。特別是經過多專科討論後，正確診斷率可以因有 HRCT 肺部影像學檢查而提高¹⁴，可見熟悉掌握 COP 在 HRCT 的表現至關重要。HRCT 表徵整理如表二及圖一¹⁸。

一、典型 HRCT 表徵

COP 在 HRCT 出現的典型特徵為多發性肺實質化病灶 (multifocal parenchymal consolidations) 如圖二所示，通常是雙側、非對稱性分布，沿著支氣管走向伴行，多半分布在下肺葉為主，病灶可能會移動位置或者自發性消失^{20,22}。大約有 75% 的病人的起初影像學表現呈現實質化病灶伴隨毛玻璃狀病灶 (Ground glass opacities; GGOs)^{3,22,23}。當然，出現多發性實質化病灶的鑑別診斷很多，例如原位肺腺癌 (adenocarcinoma in situ)、微小侵犯性肺腺癌 (minimally invasive adenocarcinoma)、侵襲性肺



圖一：HRCT 的徵象示意圖。



圖二：COP 典型影像：多發性肺實質化病灶 (multifocal parenchymal consolidations)。

腺癌 (invasive adenocarcinoma of the lung)、肺部淋巴癌、嗜酸性肺炎 (eosinophilic pneumonia)、非典型多發性肺炎、肺泡出血、多發性肺栓塞、肺泡類肉瘤或抗嗜中性白血球細胞質抗體 (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies ; ANCA) 所致的肺部血管炎等²³。由於癌症是無法短時間內出現病灶影像特徵的改變，因此，如果病人的肺部實質化變灶出現短期內型態改變，那麼這種影像學表現的鑑別診斷就可縮限為以下四大類：器質化肺炎 (OP)、嗜酸性肺炎 (eosinophilic pneumonia)、肺泡出血 (alveolar hemorrhages) 以及肺部血管炎 (vasculitis)²²。

二、非典型 HRCT 表徵

(一) 結節狀表現 (Nodular Pattern)

根據文獻，大概有 15-50% 的病人會出現結節狀表現，可呈現實質化結節 (solid)、部分實質化結節 (part-solid) 以及毛玻璃狀 (ground glass)，沿著支氣管及血管軸分布^{3,18}。這些結節性病灶，一開始需要與惡性腫瘤鑑別診斷，如果合併開洞性病灶，則肺結核以及菌血症栓塞 (septic embolism) 也是鑑別診斷之一²³。

結節狀表現可以分成兩類，一為界線清楚的腺泡狀 (well-defined “acinar” pattern)，直徑大小約在 0.8 公分；另一類為界線不清楚的小結節狀 (ill-defined micronodular pattern)，直徑大小略小，通常小於 0.4 公分^{21,22}。在分布上，腺泡狀結節分布可在支氣管血管周圍或肺

部的外圍；界線不清的小結節可以分布在肺部外圍或細支氣管中間，呈現樹芽徵 (Tree-in-bud pattern)^{21,22}。

(二) 小葉旁特徵 (Perilobular pattern)

小葉旁特徵最大的特色是肺實質化部分的形狀不是單純呈現腫塊狀¹²，而是帶有彎曲 (curved) 或者拱門狀 (arcade-like bands) 的形狀，此時看起來會是邊界模糊 (blurred borders)、間質增厚 (thickening septa) 的羅馬拱門狀 (Roman arch)²⁰。當然，出現這種小葉旁特徵或者羅馬拱門狀特徵，要考慮以下鑑別診斷：如肺結核後病灶、淋巴性肉芽組織增生、淋巴管癌症轉移、黴菌感染、類肉瘤、間質性肺水腫以及肺栓塞等²⁴。

(三) 反光暈徵像 (Atoll sign)

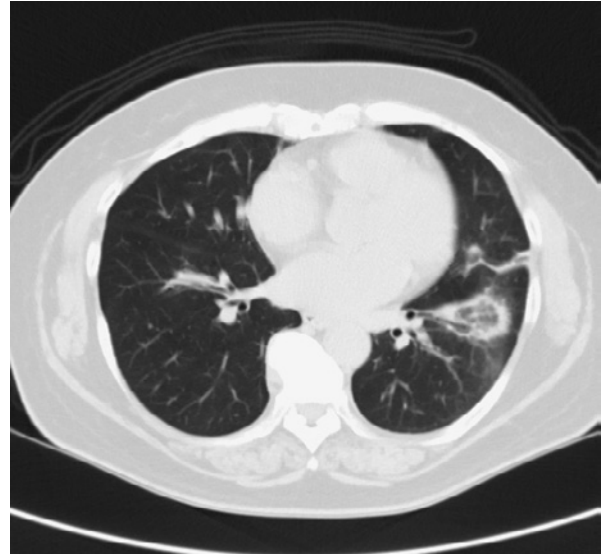
反光暈徵像 (Atoll sign) 又可以稱為 reverse halo sign，如圖三所示，這個特徵是在 1999 年被提出來²⁵，通常在影像上呈現一個環形的病灶，代表以下的可能性，如血管炎、非典型的類肉瘤、非典型肺炎如 (paracoccidioidomycosis, pneumocystis, tuberculosis) 或者放射線治療所產生的併發症 -lipoid pneumonia。反光暈徵性 (Atoll sign) 在許多文獻裡面被視為 COP 的非典型表現，看到這個徵像時，需要進行鑑別診斷^{26,27}。

(四) 不規則石板拼鋪型態 (Crazy-paving pattern)

不規則石板拼鋪型態 (crazy-paving pattern) 是一個較少出現在 COP 的特徵，影像學特色是在毛玻璃病灶中可以看到肺實質出現纖維化病灶 (ground-glass opacities superimposed to focal septal thickening of pulmonary parenchyma)，在鑑別診斷上可以是肺部感染、間質性肺炎或者急性呼吸窘迫症 (ARDS) 以及類肉瘤等²⁸⁻³⁰。

(五) 進展性纖維化徵像 (Progressive fibrosis Pattern)

COP 也可以呈現非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia; NSIP) 的表



圖三：反光暈徵像 (Atoll Sign) 又可以稱為 reverse halo sign。

現，在影像上可見到兩側肺底肋膜下的纖維化病變，甚至將周邊肺部結構扭曲，伴隨著實質化病灶一起出現²³，通常出現這個徵像也意味著較為不好的預後²²。過去文獻也指出，出現這種病灶時，最後有可能類似尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia; UIP) 所表現的蜂巢狀特徵 (honeycombing)，需進行鑑別診斷²¹。兩者的差別在於病理上 COP 會造成纖維母細胞 (fibroblast) 移生侵犯到小氣道；然而 UIP 的纖維母細胞僅停留在間質，很少會擴及氣道²¹。

(六) 線性和帶狀不透明度 (Linear and band-like opacities)

這個徵像主要是會呈現像一條厚厚的帶狀性實質化病灶 (consolidation)，裡面還有氣體支氣管影像 (air bronchogram)，或者沿著與肋膜平行走向的肋膜下帶狀彎曲 (sub-pleural curvilinear bands)，看到這個影像就需要聯想到 OP^{3,18}。當然還有其他的鑑別診斷，如肺水腫、延淋巴管癌症轉移 (lymphangitic carcinomatosis)、肺塌陷以及石棉沉著症 (asbestosis) 等²⁴。

(七) 額外的肺部影像學特徵 (Extra pulmonary radiological findings)

包含兩大特徵，一為縱膈腔淋巴結

(mediastinal lymphadenopathy)、一為肋膜積水 (pleural effusion)。縱膈腔淋巴結約出現在 20-30% 的 COP 病人，在電腦斷層可以見到短徑大於 1 公分的淋巴結，最常分布在下方支氣管旁 (lower paratracheal; station 4)、左右支氣管分叉處 (subcarinal; station 7) 以及肺門處 (pulmonary hilum; station 10)¹⁸。肋膜積液通常量不多，呈兩側分布，大約可見於 10-35% COP 的病人¹⁸。

綜上，器質化肺炎 (OP) 之 HRCT 典型及非典型的表現及其鑑別診斷整理如表三。

隱源性器質化肺炎 (COP) 的組織病理學特徵與病生理學表現

一、COP 組織病理學特徵

COP 的組織特徵包含以下四點，分別為：

- (一) 馬松氏小體 (Masson's bodies)；
- (二) 肺部間質性發炎 (interstitial pneumonia)；
- (三)

肺部結構完整未被破壞；以及 (四) 病灶為散佈性分佈³¹。馬松氏小體 (Masson's bodies) 是一種大量的肉芽組織增生，主要是由結締基質 (connective matrix) 中的纖維母細胞 (fibroblasts) 和肌纖維母細胞 (myofibroblasts) 加上膠原組織組成，病灶範圍可延伸至肺泡、肺泡管以及細支氣管產生，並可藉由 Kohn 孔 (pores of Kohn) 延伸到相鄰的一個肺泡，形成大面積的肉芽組織增生^{1,31}。通常組織切片上部會看到間質性纖維化，如果出現了這個特徵，要考慮其他鑑別診斷，如尋常性間質性肺炎 (UIP)、非特異性間質性肺炎 (NSIP) 或其他間質性肺病。

二、COP 組織病生理學表現

COP 可以依照發展的時間線分成四個階段的病生理學表現，分別是初期 (損傷期)、中期 (增生期)、後期 (成熟期) 以及消散期^{12,13}。茲介紹如下：

表三：器質化肺炎之影像分類、出現機率、鑑別診斷與預後

HRCT 影像特徵	出現機率	鑑別診斷	預後
典型表現			
多發性肺泡狀浸潤	75-95%	肺腺癌、肺淋巴瘤、嗜酸性肺炎、非典型多發性肺炎、肺泡出血、多發性肺栓塞、肺泡類肉瘤病或 ANCA 相關血管炎等	良好
非典型表現			
結節狀型態	15-50%	惡性腫瘤、淋巴瘤、結核病、類肉瘤病、菌血症栓塞、肺部動靜脈畸型、類風濕性關節炎、澱粉樣蛋白疾病等	良好
反轉型月暈特徵	20%	血管炎、類肉瘤病、非典型肺炎 [巴西副球黴菌病 (paracoccidioidomycosis)、肺囊蟲肺炎、肺結核]、放射線治療所產生的併發症 - 內源性脂質性肺炎 (lipoid pneumonia) 等	良好
不規則石板拼鋪型態	28%	感染，其他特發性間質性肺炎、急性呼吸窘迫症候群和類肉瘤病	良好
進行性纖維化型態	15%	尋常性間質性肺炎 (UIP)、非特異性間質性肺炎 (NSIP)	較差
小葉旁型態	20%	原發性肺結核治療後、淋巴瘤樣的肉芽腫病 (lymphomatoid granulomatosis)、淋巴管癌症轉移 (lymphangitic carcinomatosis)、黴菌感染、類肉瘤病、間質性肺水腫、肺栓塞	較差
線性和帶狀型態	55%	肺水腫、延淋巴管癌症轉移、肺塌陷和石棉沉著症 (asbestosis)	較差
其他肺外影像學發現			
縱膈腔淋巴結腫大	20-30%	最常分布在下方支氣管旁、左右支氣管分叉處以及肺門處	需鑑別診斷以判定預後
肋膜積液	10-35%	積液量不多，呈兩側分布	需鑑別診斷以判定預後

(一) 初期 (損傷期)：由於肺部受到損傷，可以看到大量的組織蛋白浸潤在肺泡內，這樣的過程會導致凝血與纖維溶解病生理不平衡，而導致持續地肺泡纖維沉積進行 (fibrin deposits)，進而誘導發炎細胞不斷的從周邊血液網輸送致肺泡，這些移生性發炎細胞 (migrating inflammatory cells) 包含淋巴球、中性球以及少數嗜酸性血球 (lymphocytes, neutrophils, some eosinophils)，甚至可以誘發組織漿細胞以及肥大細胞 (plasma cells and mast cells) 移生致肺泡。肺泡纖維沉積物 (Fibrin deposition) 在這個階段是主要的特徵，它包含了纖維連蛋白 (fibronectin)、type III collagen、蛋白聚醣 (proteoglycans) 以極少數的 type I collagen。而肺報纖維沉積的產生，與第一型肺泡上皮細胞的受損 (alveolar epithelial type I cells) 以及基底層 (epithelial basal laminae) 剝落有關。與廣泛性的肺泡受損 (diffuse alveolar damage; DAD) 的鑑別診斷在於，通常 COP 不會出現透明膜 (Hyaline membranes)。

(二) 中期 (增生期)：這個階段最明顯的特徵是形成纖維發炎芽 (fibroinflammatory buds)。由於第一階段產生的肺泡內纖維沉積，會被巨噬細胞以及發炎細胞分解成碎片，這個過程會誘發活化的纖維母細胞 (fibroblasts) 通過基底層の間隙，遷移到碎片化的纖維蛋白和炎症細胞中，在那裡它們會增殖、分化為肌成纖維母細胞 (myofibroblasts)，並在肺泡內形成細胞簇 (cell clusters)。在這個階段，炎症細胞和纖維蛋白逐漸被聚集的纖維母細胞 / 肌纖維母細胞所取代，這些細胞與富含膠原蛋白 (尤其是膠原蛋白 I)、纖維連蛋白、III 型原膠原和蛋白聚醣的鬆散結締基質組織混合，形成馬松氏小體 (Masson's bodies)。爾後肺泡上皮細胞會再度增生，逐漸恢復肺泡毛細血管膜的連續性和肺泡單位的完整性，所以肺泡微血管網結構沒有太大的破壞或纖維化。

(三) 後期 (成熟期)：這個階段中，發炎細胞幾乎完全消失於肉芽組織中，此外，肺泡腔內的纖維蛋白沉積也會消失。病理組織切片可見到肌纖維母細胞與片狀疏鬆結締組

織基質交替組成一層一層同心圓的結構。而所謂的片狀疏鬆結締組織基質，主要由纖維連蛋白 (fibronectin)、第 III 型膠原蛋白 (collagen) 和蛋白多醣體 (proteoglycan) 混合物所組成，其中纖維連蛋白、第 III 型膠原蛋白和蛋白多醣體的比例遠遠高於第 I 型膠原蛋白，這使得此結締組織基質較為疏鬆。這個組成由於結構較為鬆散，更容易之後的降解和逆轉纖維化。

(四) 消散期：肉芽組織周圍的新生上皮細胞，會釋放出顆粒球 - 巨噬細胞刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF) 以刺激巨噬細胞的聚集和活化，使得細胞修復可以進行。基質金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一群高度調節的鋅依賴性內肽酶家族，在這個階段也會進行成分的降解和重新合成，以調節細胞外基質 (extracellular matrix, ECM) 的重塑，進而影響肺泡組織的修復和重塑。在 COP 中，可以看到較高濃度的 MMP-9 (主要由炎症細胞產生)；反之，在尋常性間質性肺炎 (UIP) 中，MMP-2 (主要由纖維細胞和上皮細胞分泌) 的濃度比較高。MMP-9 可以刺激基底層的再上皮化 (Re-epithelialization)，並刺激肺泡開始修復並調節細胞外基質 (extracellular matrix, ECM) 的吸收和重塑，最終達到清除發炎細胞、逆轉纖維化、完成細胞外基質的吸收和重塑，最終可以恢復肺泡的完整性。

隱源性器質化肺炎 (COP) 的主要治療與替代治療

目前對於 COP 的治療並無標準之治療指引，主要原因是隨機對照試驗的論文不多，加上病歷較少所致。因此，治療決策通常基於臨床經驗或是專家意見，取決於症狀、肺功能的嚴重程度、影像上的變化和疾病進展的速度³²。對於症狀輕微、肺功能檢查接近正常或正常且胸部 CXR 只有輕微影響的病人，可以考慮採取追蹤而不治療的策略。因為影像學呈現典型 COP 的病人，約有 50% 可自行緩解，另外 50% 可部分緩解³²，但須每 8-12 周對進行重新評估，包括症狀、影像學或肺功能檢查等。

一、第一線藥物是全身性肺類固醇

類固醇的治療建議劑量為 methylprednisolone 或 prednisone 0.5~1 毫克 / 公斤 / 天 (理想體重)，治療療程建議四至八周，如果症狀穩定或是改善，可在接下來的四到六週內，將每天的類固醇的劑量減少到 0.5 到 0.75 毫克 / 公斤，在完成 6 個月的治療後，如果臨床症狀持續改善，可考慮逐漸減少甚至停用類固醇⁵，一般而言，治療時間建議為 6-12 個月¹⁷。使用類固醇治療的療效不錯，過去研究顯示，使用類固醇治療後有 60% 的病人可以完全緩解，有 27% 的病人為部分緩解率，至於無緩解或者死亡個案分別為 14% 以及 6%³²。目前學術界的主流認為，使用較低的類固醇初始劑量 (0.75 毫克 / 公斤 / 天) 約 6 個月的治療期間，也不會有較高的復發率³³⁻³⁵。什麼樣的情況建議採取較大劑量的類固醇劑治療，過去的研究也指出：診斷時較嚴重的病人 (如需要住院、入住加護病房) 的病人可以採取這個策略³⁶，甚至有些研究建議可在前 3 天使用靜脈注射類固醇治療³⁷。

二、其他治療藥物

對於症狀輕微、肺功能正常，但對於使用類固醇有疑慮或有禁忌症之病人，可採用巨環類抗生素 (Macrolides) 做為替代治療。過去文獻顯示，在症狀較輕的患者，使用巨環類抗生素 (clarithromycin 250 to 500 mg twice a day) 代替類固醇治療，也有不錯的效果³⁸⁻⁴⁰。對於其他類固醇治療無效的病患，還可以考慮額外加細胞毒性藥物 (如：cyclophosphamide)^{4,41}。

對於腎功能正常的患者，初始劑量為每天 1 至 2 毫克 / 公斤 (建議一天一次)，最高可達 150 毫克 / 天，可考慮從每天 50 毫克開始，然後在 2 到 4 個星期內逐漸增加劑量。腎功能異常的患者，需要根據腎功能來調整計量。治療療程至少需要三個月，且因其毒性，須在使用 6 個月後停止此藥物之使用。此外，對於進展快速或使用類固醇仍治療失敗的病人，有些案例研究顯示可考慮合併使用 cyclosporine^{42,43} 或是 rituximab⁴⁴。

隱源性器質化肺炎 (COP) 的不良預後相關因素 (表四)

在接受類固醇治療後大多數 COP 的病人可以恢復良好，根據過的研究，約在治療 1-2 周內後，有約 2/3 的病人會達到臨床完全康復，包括症狀消失及影像學完全恢復正常¹²。然而，COP 最為棘手的有兩個議題，一是容易在停止類固醇治療後復發，其次是會在肺部產生殘存病灶 (residual disease; RD)。茲就這兩個議題進行探討：

一、停止類固醇治療後容易復發的預測因子

韓國學者 Cho 等人針對 166 位經病理切片診斷為 OP 的病人進行臨床研究，其中包含了 131 位 COP 以及 35 位自體免疫相關的 OP (CTD-OP)，結果顯示，會在停止類固醇後復發的危險因子為自體免疫疾病相關的器質化肺炎 (CTD-OP)，其風險為 COP 的 6.42 倍、以及肺部實質化病灶面積超過 10%，其風險

表四：隱源性器質化肺炎的不良預後因子

	停止類固醇治療後復發	肺部殘存病灶
機率	30%~41%	71.8%
危險因子	<ul style="list-style-type: none"> 合併症： 合併支氣管擴張症 診斷為 CTD-OP 支氣管肺泡灌洗術： 肺泡液有較高比例的中性球以及纖維沉積 影像特徵： 肺部實質化 >10% 進行性纖維化型態 小葉旁特徵 	<ul style="list-style-type: none"> 合併症： 合併支氣管擴張症 COP 合併 IPF 急性發作 自體免疫疾病所造成的器質化肺炎 (CTD-OP) 影像： 肺實質化面積 >10% 病理： 大量纖維沉積於肺泡

為 2.54 倍⁴⁵。中國學者 Zhou 等人針對 73 位診斷 COP 的病人進行世代追蹤，結果發現停掉類固醇後的復發率為 31.5%，而會發生復發的危險因子有：發燒、C-反應蛋白指數上升以及 DLCO 下降等⁴⁶。此外，對於原先診斷為 COP 但在停止類固醇後又復發的病人，需要再次檢查是否具有自體免疫疾病活性，因為在這個研究中，有 4 位 (5%) 病人最後被診斷，合併有自體免疫疾病，屬於 CTD-OP⁴⁶。日本學者 Saito 等人也針對 COP 的世代進行預後研究，在 33 位病人的世代研究中，停止類固醇的復發比率為 30%，而容易復發的危險因子為：兩側肺部病灶、合併牽扯性支氣管擴張症 (traction bronchiectasis)，以及在經長時間類固醇治療後病灶並未完全消散等⁴⁷。日本學者 Onishi 等人針對 75 位經切片診斷的 COP 病人進行追蹤，結果發現停止類固醇後的復發率高達 41%，而復發的危險因子為：在肺泡液檢查中有較高比例的中性球 (neutrophil) 以及在病理切片檢查中有較高比率的纖維沉積 (fibrin deposition)，在學理上也可以合理解釋這樣的病灶是需要維持低劑量類固醇長期使用^{47,48}。

在影像學上的表徵也可以作為停止類固醇治療是否復發之危險因子。據研究顯示，HRCT 呈現典型表現的病人 (Multiple alveolar opacity) 對類固醇治療反應最好，而非典型表現中，若出現進行性纖維化型態 (Progressive fibrosis) 以及小葉旁特徵 (perilobular pattern) 這兩種表現，在停止類固醇治療後容易復發¹⁸。

綜上，停用類固醇之後容易復發的因素有：肺部實質化 >10%、合併支氣管擴張症、肺泡液有較高比例的中性球以及纖維沉積、HRCT 出現進行性纖維化型態 (Progressive fibrosis) 以及小葉旁特徵 (perilobular pattern)。另外也需要再次評估是否為 CTD-OP，因為這也是停掉類固醇後的復發因素。

二、經類固醇治療後，肺部病灶無法完全消失，仍會產生殘存病灶的預測因子

韓國的臨床研究顯示，肺部實質化病灶面積超過 10% 的 COP 患者，發生殘存病灶的風

險為 2.27 倍；此外，如果合併出現支氣管擴張症，則風險為 3.59 倍；如果是自體免疫疾病造成的器質化肺炎 (CTD-OP)，則風險為 4.31 倍⁴⁵。除了潛在的自體免疫疾病需要考慮外，如果 COP 合併肺部間質性纖維化病灶，則要考慮這個 COP 有可能是病人有特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) 的情況下，合併急性惡化所產生的結果，其本質還是特發性肺纖維化¹³。另外一種持續存在肺部病灶的情況是急性纖維性器質化肺炎 (Acute fibrinous organizing pneumonia)，這個臨床表現以急性呼吸衰竭，影像學會出現兩側肺底實質化浸潤，在病理組織切片中會發現有大量的纖維蛋白在肺泡沉積，伴隨有第二型肺泡增生、器質化肺炎病灶，但不出現透明膜，這類的疾病容易在未來殘存肺部病灶¹³。

綜上，肺實質化面積 >10%、合併支氣管擴張症以及大量纖維沉積於肺泡等因素存在時，容易殘存肺部病灶。除此之外，也要考慮原先診斷的 COP 是否合併 IPF 急性發作、或者其實是自體免疫疾病所造成的器質化肺炎 (CTD-OP)。

結 論

隱源性器質化肺炎 (COP) 是一種不明原因所致的間質性肺病，近年病理生理日益清楚後，對於這個疾病的治療與預後也逐漸明朗。典型的 COP 在 HRCT 上以多發性肺泡狀浸潤為主要表現 (Multiple alveolar opacities)，也可以出現非典型的影像表現，如結節狀 (nodular pattern)、小葉旁特徵 (perilobular pattern)、不規則石板拼鋪型態 (crazy-paving pattern)、進展性纖維化 (Progressive fibrosis COP)、反轉型月暈特徵 (Reversed halo sign, 或稱為 Atoll sign) 以及線性和帶狀不透明度 (Linear and band-like opacities) 等。COP 的確定診斷需要靠組織病理切片。

在治療上，COP 第一線治療藥物是全身性肺類固醇，可以先使用 4-8 周，如果症狀穩定或是改善，可將類固醇劑量減量，在完成 6 個月的治療後，如果臨床症狀持續改善，可考慮

逐漸減少甚至停用類固醇。對於症狀輕微、肺功能正常，但對於使用類固醇有疑慮或有禁忌症之病人，可採用巨環類抗生素 (Macrolides) 做為替代治療；對於其他類固醇治療無效的病患，還可以考慮額外加上細胞毒性藥物 (如 cyclophosphamide)。

停用類固醇之後容易復發的因素有：肺部實質化 >10%、合併支氣管擴張症、肺泡液有較高比例的中性球以及纖維沉積、HRCT 出現進行性纖維化型態 (Progressive fibrosis) 以及小葉旁特徵 (perilobular pattern)。另外也需要再次評估是否為 CTD-OP，因為這也是停掉類固醇後的復發因素。容易殘存肺部病灶的因素有：肺實質化面積 >10%、合併支氣管擴張症以及大量纖維沉積於肺泡等。除此之外，也要考慮原先診斷的 COP 是否合併 IPF 急性發作、或者其實是尚未被診斷的自體免疫疾病所造成的器質化肺炎 (CTD-OP)。

參考文獻

1. 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 Respir Crit Care Med* 2013;188(6):733-48.
2. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312(3):152-8.
3. Zare Mehrjardi M, Kahkoue S, Pourabdollah M. Radiopathological correlation of organizing pneumonia (OP): A pictorial review. *Br J Radiol* 2017;90(1071):20160723.
4. Davison AG, Heard BE, McAllister WA, et al. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983;52(207):382-94.
5. Choi SI, Jung WJ, Lee EJ. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 4. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2021;84(3):171-5.
6. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161(2):158-64.
7. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: Clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest* 2011;139(4):893-900.
8. Yilmaz S, Akinci Ozyurek B, Erdogan Y, et al. Retrospective evaluation of patients with organizing pneumonia: is cryptogenic organizing pneumonia different from secondary organizing pneumonia? *Tuberk Toraks* 2017;65(1):1-8.
9. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):967-72.
10. Gudmundsson G, Sveinsson O, Isaksson HJ, et al. Epidemiology of organising pneumonia in Iceland. *Thorax* 2006;61(9):805-8.
11. Agostini C, Albera C, Bariffi F, et al. First report of the Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID). *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56(4):364-8.
12. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28(2):422-46.
13. Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33(5):462-75.
14. Baha A, Yildirim F, Kokturk N, et al. Cryptogenic and Secondary Organizing Pneumonia: Clinical Presentation, Radiological and Laboratory Findings, Treatment, and Prognosis in 56 Cases. *Turk Thorac J* 2018;19(4):201-8.
15. Akyil FT, Agca M, Misirlioglu A, et al. Organizing pneumonia as a histopathological term. *Turk Thorac J* 2017;18(3):82-7.
16. Basarakodu KR, Aronow WS, Nair CK, et al. Differences in treatment and in outcomes between idiopathic and secondary forms of organizing pneumonia. *Am J Ther* 2007;14(5):422-6.
17. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):571-7.
18. Tiralongo F, Palermo M, Distefano G, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: Evolution of morphological patterns assessed by HRCT. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(5):262.
19. Jara-Palomares L, Gomez-Izquierdo L, Gonzalez-Vergara D, et al. Utility of high-resolution computed tomography and BAL in cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Med* 2010;104(11):1706-11.
20. Polverosi R, Maffesanti M, Dalpiaz G. Organizing pneumonia: Typical and atypical HRCT patterns. *Radiol Med* 2006;111(2):202-12.
21. Oikonomou A, Hansell DM. Organizing pneumonia: The many morphological faces. *Eur Radiol* 2002;12(6):1486-96.
22. Robertson BJ, Hansell DM. Organizing pneumonia: A kaleidoscope of concepts and morphologies. *Eur Radiol* 2011;21(11):2244-54.
23. Baque-Juston M, Pellegrin A, Leroy S, et al. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(9):771-7.
24. Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, et al. Organizing pneumonia: Perilobular pattern at thin-section CT. *Radiology* 2004;232(3):757-61.
25. Zompatori M, Poletti V, Battista G, et al. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP), presenting as a ring-shaped opacity at HRCT (the atoll sign). A case report. *Radiol Med* 1999;97(4):308-10.
26. Chiarenza A, Esposto Ultimo L, Falsaperla D, et al. Chest imaging using signs, symbols, and naturalistic images: A practical guide for radiologists and non-radiologists. *Insights Imaging* 2019;10(1):114.
27. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, et al. Reversed halo sign on

- high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: Diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(5):1251-4.
28. Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, et al. "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: Radiologic-pathologic overview. *Radiographics* 2003;23(6):1509-19.
29. Kunal S, Pilaniya V, Jain S, et al. 'Crazy-paving' pattern: An exceptional presentation of cryptogenic organising pneumonia associated with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Case Rep* 2016;2016.
30. De Wever W, Meersschaert J, Coolen J, et al. The crazy-paving pattern: A radiological-pathological correlation. *Insights Imaging* 2011;2(2):117-32.
31. American Thoracic S, European Respiratory S. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277-304.
32. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63 Suppl 5:v1-58.
33. King TE, Jr., Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992;102(1 Suppl):8S-13S.
34. Rodriguez E, Lopez D, Buges J, et al. Sarcoidosis-associated bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161(17):2148-9.
35. Wells AU. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22(4):449-60.
36. Vieira AL, Vale A, Melo N, et al. Organizing pneumonia revisited: insights and uncertainties from a series of 67 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018;35(2):129-38.
37. Perez de Llano LA, Soilan JL, Garcia Pais MJ, et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia presenting with adult respiratory distress syndrome. *Respir Med* 1998;92(6):884-6.
38. Radzikowska E, Rozy A, Jagus P, et al. Clarithromycin decreases il-6 concentration in serum and BAL fluid in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Adv Clin Exp Med* 2016;25(5):871-8.
39. Radzikowska E, Wiatr E, Langfort R, et al. Cryptogenic organizing pneumonia-Results of treatment with clarithromycin versus corticosteroids-Observational study. *PLoS One* 2017;12(9):e0184739.
40. Ciftci F, Kumbasar OO. Seven patients with cryptogenic organizing pneumonia successfully treated with clarithromycin. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018;35(2):165-70.
41. Purcell IF, Bourke SJ, Marshall SM. Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med* 1997;91(3):175-7.
42. Koinuma D, Miki M, Ebina M, et al. Successful treatment of a case with rapidly progressive Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) using cyclosporin A and corticosteroid. *Intern Med* 2002;41(1):26-9.
43. Lee J, Cha SI, Park TI, et al. Adjunctive effects of cyclosporine and macrolide in rapidly progressive cryptogenic organizing pneumonia with no prompt response to steroid. *Intern Med* 2011;50(5):475-9.
44. Shitenberg D, Fruchter O, Fridel L, et al. Successful Rituximab Therapy in Steroid-Resistant, Cryptogenic Organizing Pneumonia: A Case Series. *Respiration* 2015;90(2):155-9.
45. Cho YH, Chae EJ, Song JW, et al. Chest CT imaging features for prediction of treatment response in cryptogenic and connective tissue disease-related organizing pneumonia. *Eur Radiol* 2020;30(5):2722-30.
46. Zhou Y, Wang L, Huang M, et al. A long-term retrospective study of patients with biopsy-proven cryptogenic organizing pneumonia. *Chron Respir Dis* 2019;16:1479973119853829.
47. Saito Z, Kaneko Y, Hasegawa T, et al. Predictive factors for relapse of cryptogenic organizing pneumonia. *BMC Pulm Med* 2019;19(1):10.
48. Onishi Y, Kawamura T, Nakahara Y, et al. Factors associated with the relapse of cryptogenic and secondary organizing pneumonia. *Respir Investig* 2017;55(1):10-5.

Cryptogenic Organizing Pneumonia: Diagnostic Criteria, Image Pattern and Predictors of Treatment Response and Relapse

Yu-Cheng Wu¹, and Pin-Kuei Fu²

*¹Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine,
Taichung Veterans General Hospital;*

²Department of Critical Care Medicine, Taichung Veterans General Hospital

Cryptogenic organizing pneumonia (COP) is an interstitial lung disease of unknown etiology. It has a heterogeneous clinical course, typically beginning with symptoms of cough, fever, and general weakness. Chest X ray, bronchoalveolar lavage (BAL) and High-Resolution Computed Tomography (HRCT) are useful tools for its diagnosis. Image findings of COP in HRCT are either typical or atypical patterns. The typical pattern shows multiple alveolar opacities. The atypical pattern appears in a variety of forms, like nodular pattern, perilobular pattern, crazy-paving pattern, progressive fibrosis pattern, reversed halo sign (or Atoll sign) and linear and band-like opacities. The key finding for COP diagnosis is the presence of the “Masson’s bodies” in tissue biopsy. The first line COP treatment is systemic steroid (methylprednisolone or prednisone 0.5 to 1 mg/kg/day) used continuously for 6 to 12 months. Other medications of choice are macrolides or cyclophosphamide. Most patients respond well to steroids, but ~1/3 of them have the COP recurred. Predictive factors of relapsing after stopping the steroid treatment are consolidation involving >10% of parenchyma, detectable bronchiectasis, high neutrophil percentages in BAL, high levels of fibrin deposition in lung biopsy, progressive fibrosis and perilobular pattern in HRCT. Subtle connective tissue disease-organizing +pneumonia (CTD-OP) should also be evaluated at this time. The predictive factors of residual lung disease in COP are consolidation involving >10% of parenchyma, detectable bronchiectasis, high levels of fibrin deposition in lung biopsy, co-existence with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis or undiagnosed CTD-OP. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 178-189)