[1] 潘思妤、[2] 馮嘉毅
[1] 國立陽明交通大學醫學系 [2] 臺北榮民總醫院胸腔部

新冠肺炎後合併器質性肺炎——個案報告

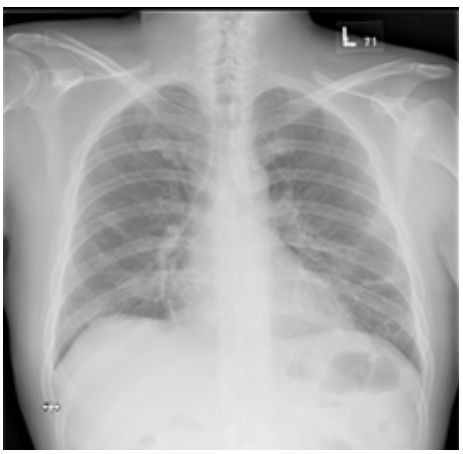
案例介紹

病人為 50 歲男性，過去病史包含高血壓、糖尿病、已完成支架置放術的冠狀動脈疾病，以及因末期腎臟疾病 (End-Stage Renal Disease, ESRD) 在本次住院兩個月前接受腎臟移植手術。在進行腎臟移植手術後，他持續服用 Tacrolimus、Mycophenolic acid 和 Prednisolone 以抑制免疫反應。病人同時使用 Ganciclovir 進行巨細胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 和第 1 型單純疱疹病毒 (Herpes simplex virus type 1, HSV-1) 的預防性治療。病人職業為防疫計程車司機，且近日有家人確診 COVID-19。

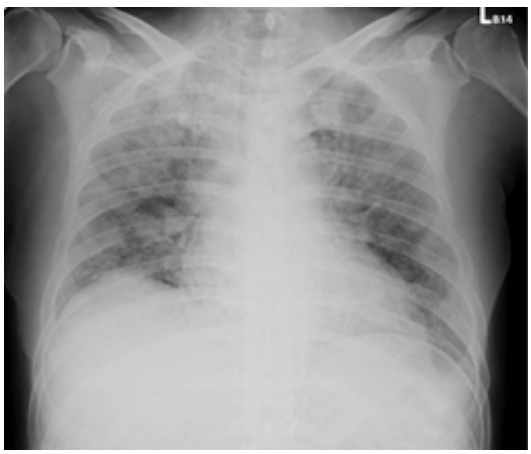
在腎臟移植手術的 2 個月後，病人出現了低燒（耳溫 37.7°C）、運動後呼吸困難、畏寒、疲倦、食慾不振和輕微腹瀉的症狀。但沒有胸痛、胸悶和下肢水腫，門診抽血結果顯示 CRP 16.45 mg/dL、鐵蛋白 (Ferritin) 4028 ng/mL、前降鈣素 (Procalcitonin) 0.42 ng/mL、白血球 4670/mm3，肝臟與胰臟發炎指數都在正常範圍內。COVID-19 快篩結果為陰性，但胸部 X 光可見雙肺葉輕度浸潤（圖一 A），因此安排病人住院。

住院後的尿液分析、尿液培養、血液培養、其他病毒、細菌、真菌、寄生蟲的相關檢驗皆沒有發現異常。病人住院後第二天開始接受鼻導管 (nasal

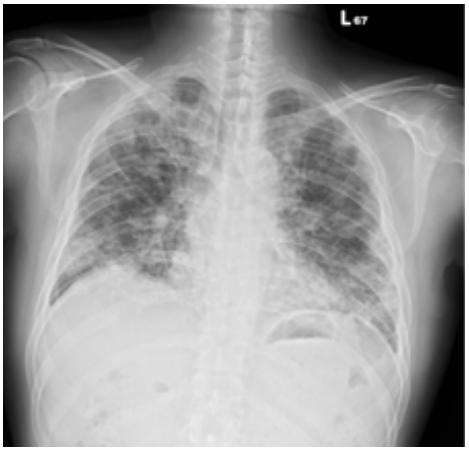
圖一：胸部 X 光影像變化



A. 住院日。雙側肺部肺紋增加、左下肺輕度浸潤增加。



B. 住院第 6 日，新冠肺炎確診。雙側肺部明顯浸潤增加，兩側肋膈角 (costophrenic angle) 鈍化。



C. 住院第 19 日，新冠肺炎診斷第 14 日。雙側肺部呈現瀰漫性網狀變化 (reticular change)。

D. 出院日，住院第 42 日，新冠肺炎診斷第 37 日。雙側肺部仍有瀰漫性網狀變化 (reticular change)，但和圖 C 相比有緩解。

E. 出院後 3 個月。兩側肺部網狀變化 (reticular change) 明顯改善，兩側下肺葉殘存少量陰影。

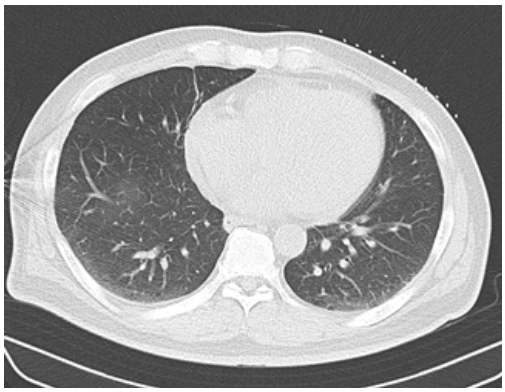
cannula) 和凡德里面罩 (Venturi mask) 氧氣治療、降低了部分免疫抑制藥物的劑量，並接受經驗性抗病毒、抗生素和抗黴菌藥物治療。

經過幾天的治療後，病人呼吸困難的症狀有部分改善，但仍需持續使用氧氣治療。但在病人入院後第 6 天，COVID-19 快篩結果為陽性，SARS-CoV-2 PCR 的 Ct 值為 21.4，確診新冠肺炎。胸部 X 光檢查呈現雙肺葉浸潤明顯增加（圖一 B）。因此開始接受瑞德西韋 (Remdesivir) 5 天療程和 Dexamethasone 每日 6mg 治療，未使用 Tocilizumab。經過 5 天的治療後，SARS-CoV-2 PCR 轉為陰性，病人沒有發燒、白血球 12830/mm^3、CRP 降至 1.38 mg/dL。

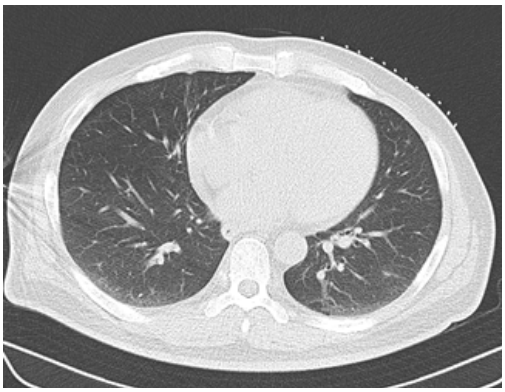
然而病人呼吸困難的情形並沒有明顯改善，仍需持續使用鼻導管，氧氣流速 3 L/min。胸部 X 光呈現兩側肺部網狀變化 (reticular change)（圖一 C）。高解析度電腦斷層 (high resolution computed tomography, HRCT) 與 5 個月前的舊片相比（圖二 A 和 B），可見肺部雙側有牽引性支氣管擴張 (traction bronchiectasis)、支氣管增厚 (peribronchial thickness) 與瀰漫性的毛玻璃狀病灶 (ground-glass opacity)（圖二 C 和 D）。可能的鑑別診斷包括 COVID-19 引發的器質性肺炎 (organizing pneumonia) 與非典型感染。病人接受支氣管肺泡灌洗 (broncho-alveolar lavage, BAL) 檢查以排除感染，支氣管肺泡灌洗液顯示白血球分類計數皆為正常比例，除了病毒的細胞培養發現 HSV-1 之外，其他病毒、細菌與真菌檢驗皆為陰性。血液中的 HSV-1 培養也為陽性，因此開始投予 Acyclovir 治療。

初步臆斷病人持續出現呼吸困難與低血氧症狀的原因為 COVID-19 引發的器質性肺炎，因此給予類固醇治療，初始劑量是 Methylprednisolone 125 mg/day (1.6 mg/kgBW/day)。類固醇使用 3 天後，病人主訴呼吸困難症狀明顯改善，並停止使用氧氣治療，因此逐漸調降 Methylprednisolone 的劑量，住院期間的類固醇劑量調整如圖三 A 所示。病人於 2 個禮拜後停用針

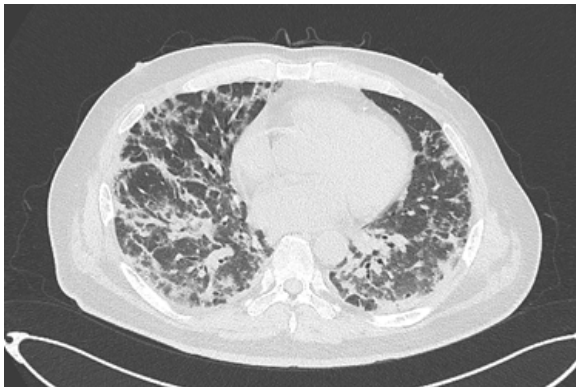
圖二：電腦斷層影像變化



A. 發病前 5 個月。肺部沒有明顯異常，主動脈壁可見鈣化。

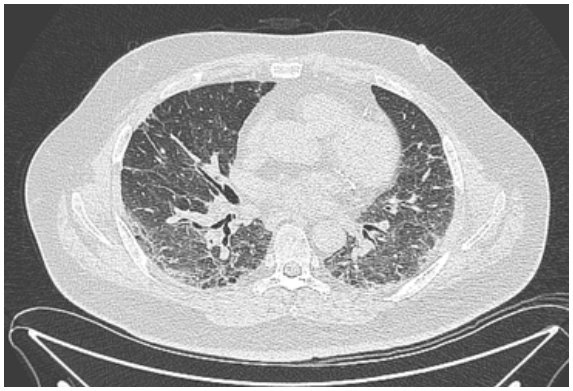


B. 發病前 5 個月。肺部沒有明顯異常。

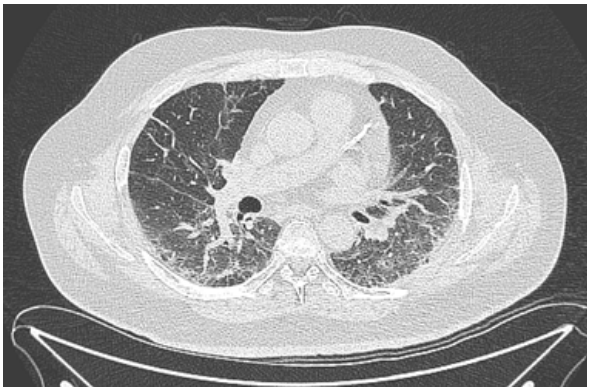


C. PCR 呈現陰性後的 9 天後。可見支氣管增厚 (peribronchial thickness) 與瀰漫性的毛玻璃狀病灶 (ground-glass opacity)。

D. PCR 呈現陰性後的 9 天後。可見牽引性支氣管擴張 (traction bronchiectasis)、支氣管增厚 (peribronchial thickness) 與瀰漫性的毛玻璃狀病灶 (ground-glass opacity)。

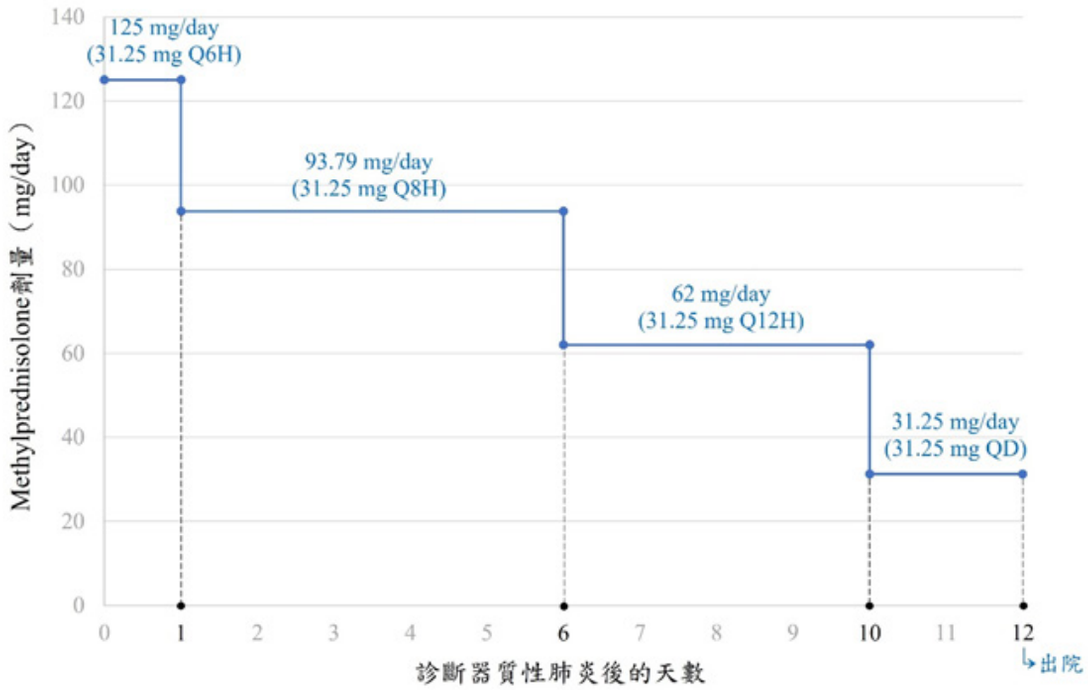


E. 出院後 3 個月。可見雖然肋膜下仍有些微毛玻璃狀病灶 (ground-glass opacity)，但腹側與外圍的大片毛玻璃狀病灶已緩解。還有些微牽引性支氣管擴張 (traction bronchiectasis)。

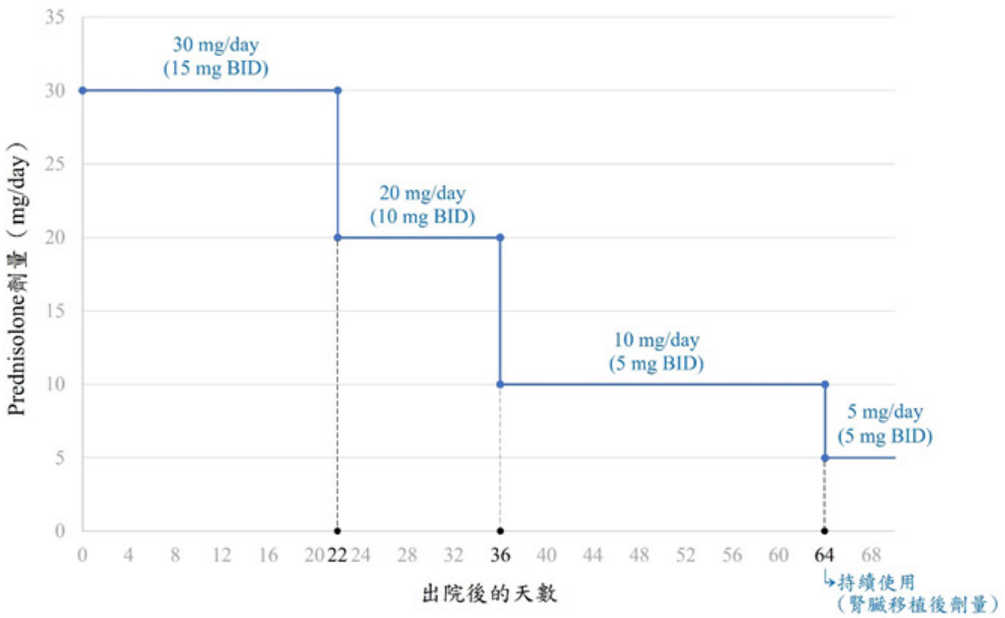


F. 出院後 3 個月。可見雖然肋膜下仍有些微毛玻璃狀病灶 (ground-glass opacity)，但外圍的大片毛玻璃狀病灶已緩解。

圖三：類固醇使用劑量調整



A：住院期間，使用 Methylprednisolone



B：出院後，使用 Prednisolone

劑 Methylprednisolone 並出院（住院第 42 日，新冠肺炎後第 37 日），出院時的胸部 X 光片已有部分改善（圖一 D），且不需使用氧氣。出院後病人持續在胸腔內科門診接受口服類固醇治療，門診期間的類固醇劑量調整如圖三 B 所示，初始劑量為 30 mg/day，之後逐漸調降，出院兩個月後調降為 5 mg/day，回到病人腎臟移植後的長期使用劑量（圖三 B）。胸部 X 光可見肺部的網狀變化 (reticular change) 逐漸緩解，出院後 3 個月的胸部 X 光僅在下肺葉可見少量網狀病灶（圖一 E），電腦斷層檢查發現肺部雖然尚未完全恢復正常，但是牽引性支氣管擴張 (traction bronchiectasis) 與瀰漫性的毛玻璃狀病灶 (ground-glass opacity) 已明顯改善（圖二 E 和 F）。

新冠肺炎的呼吸道後遺症

新冠肺炎 (COVID-19) 在急性期的表現千變萬化，有些人完全無症狀，有些人則進展到呼吸衰竭。在慢性期的症狀亦是如此，有小部分的族群在感染新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 的 1-3 個月後，仍然持續有呼吸道症狀，這些病徵統稱為新冠肺炎感染後症候群 (post-acute sequelae of COVID-19, PASC)，俗稱長新冠 (long COVID)；而也有部分族群在慢性期持續有肺部影像學的異常，甚至出現肺部疾病 (post-COVID-19 lung disease)。

根據 Solomon 等人在 2021 年發表於 Radiology 期刊的文獻回顧與經驗分享，新冠肺炎常見引發的肺部疾病有器質性肺炎、肺部纖維化與靜脈栓塞。病毒感染經過 1-3 個月後，肺部電腦斷層上最常見的異常為毛玻璃狀病灶，這些毛玻璃狀病灶可能是器質性肺炎的表現，也可能是肺部纖維化的前兆。器質性肺炎通常會隨著時間緩解，肺部纖維化則會持續 4-6 個月以上。另外，新冠肺炎也會增加病人得到靜脈栓塞的風險，從而導致長新冠 [1]。

器質性肺炎的介紹

器質性肺炎 (organizing pneumonia) 一詞是描述肺泡組織因不明或特定原因受傷後的修復過程，舊稱為阻塞性細支氣管炎合併組織化肺炎 (bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, BOOP)。器質性肺炎又分為兩種類型——隱源性器質性肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia, COP) 與次發性器質性肺炎 (secondary organizing pneumonia, SOP)。前者的病因不明，後者則為特定原因所導致，例如病毒感染、藥物、吸入性有害物質、放射線治療、腫瘤或結締組織疾病……等 [2]。本文中的案例就是病毒感染造成的次發性器質性肺炎。器質性肺炎的平均診斷年齡為 50-60 歲，女性的比例比男性稍多，而由於缺乏相關的大型研究，確切的發生率與盛行率仍不清楚。

器質性肺炎最常見的臨床表現為亞急性 (subacute) 發作的乾咳和運動後呼吸困難，少數病人還可能伴隨上呼吸道症狀或發燒。聽診常常可以聽到吸氣時有濕囉音 (inspiratory crackles)[3]。臨床上，若病人出現和肺炎有關的症狀與影像表現，卻在使用抗生素或抗病毒藥物治療後仍沒有改善，就會把器質性肺炎列入鑑別診斷。

診斷器質性肺炎可以從影像學著手。影像學異常通常在症狀出現的 10-12 天後表現，此時胸部 X 光可見雙肺葉塊狀或瀰漫性的實質化，然而高解析度電腦斷層才是影像學診斷的黃金標準。高解析度電腦斷層的典型特徵為實質化和毛玻璃狀病灶，通常不對稱的分布於雙肺葉、肋膜下與下肺葉，但也有可能瀰漫性的出現在整個肺部。其他較非典型的特徵包含肺部結節、遊走性斑塊 (migratory opacities) 和反光暈特徵（reversed halo sign 或 atoll sign）[4]。此外，非影像學的檢查也能幫助診斷器質性肺炎，包含抽血發現白血球增加與發炎指數升高、肺功能檢查表現限制性肺病 [3]、肺泡灌洗檢查 (bronchoalveolar lavage，BAL) 排除嗜酸性白血球肺炎 (eosinophilic pneumonia)

與感染，以及肺部組織切片發現肺泡內馬松氏小體 (Masson's bodies) 的病理特徵。肺部組織切片是最準確的診斷方式，但臨床上如果是以治療為目標，切片就不一定是必要的檢查。

新冠肺炎後器質性肺炎的流行病學與可能危險因子

探討新冠肺炎後器質性肺炎發生率的研究並不多，各個研究結果的差異也相當大，從 0.05%[5] 到 58%[6] 都有記載。其中樣本數最大，也最普遍被認可的研究由 Myall 等人發表於 2021 年，他們收錄了 837 位感染 SARS-CoV-2 的病人，並且在 4 個禮拜後電話追蹤他們的症狀復原情形。持續有症狀的患者會接受進一步的檢查，最後有 35 位在電腦斷層上發現器質性肺炎的特徵。因此根據此篇研究，器質性肺炎的發生率為 4.2%，實際上並不常見 [7]。

雖然根據 Myall 等人的研究，新冠肺炎不常造成器質性肺炎，但是如果病人有多重共病或符合特定的危險因子時，仍然有可能增加得到器質性肺炎的風險。Tsampasian 等人於 2023 年發表了一篇統合分析研究，他們納入了 41 篇觀察型研究，經過統計後發現女性、老人、肥胖、抽菸、焦慮、憂鬱、氣喘、慢性阻塞性肺病、糖尿病、缺血性心臟病和免疫抑制都有可能增加得到長新冠的風險 [8]。另外，還有研究發現若新冠肺炎急性期的症狀較嚴重，甚至需要使用氧氣治療，則日後進展到器質性肺炎的機率也較高 [6, 7]。

治療策略

原發性器質性肺炎的治療以類固醇為主，不過治療劑量與時間尚無大型隨機對照試驗的證據支持。根據英國胸腔學會 (British Thoracic Society) 的治療指引，目前主要的共識為使用 0.75-1 mg/kg/day 的 Prednisolone，持續 6-12 個月，並且在這期間慢慢調降劑量 [9]。Lazor 藉由一個 48 人的回顧性研究，提出了詳細的劑量調降計畫——使用 24 週的 Prednisolone，劑量依序為 4 週 0.75 mg/kg、4 週 0.5 mg/kg、4 週 20 mg/day、6 週 10 mg/day 和 6 週 5 mg/day[10]。

由新冠肺炎所引發的次發性器質性肺炎，也對類固醇有良好的反應，因此多數研究皆沿用原發性器質性肺炎的治療劑量與時間，不過 Dhooria 等人則認為不需要使用如此高劑量的 Prednisolone。他們在 2022 年根據一個 130 人的隨機對照試驗，發現 10 mg/day 的低劑量治療反應並不亞於 40 mg/day 的高劑量治療，其中低劑量組的詳細治療計畫為 6 週 10 mg/day，高劑量組則依序為 1 週 40 mg/day、1 週 30 mg/day、2 週 20 mg/day 和 2 週 10 mg/day[11]。因此低劑量類固醇有機會成為治療選擇之一，可能造成的副作用也較少。

除了 Prednisolone 之外，針劑 Methylprednisolone 也被發現可以運用在新冠肺炎後器質性肺炎的治療，分為高劑量與低劑量兩種型式。高劑量脈衝治療適用於症狀較嚴重的患者，依照英國胸腔學會 (British Thoracic Society) 針對原發性器質性肺炎的治療指引，可以先使用 3 天 500-1000 mg，再接續使用 Prednisolone，初始劑量為 20 mg/day[9]。低劑量治療則有可能取代一部份 Prednisolone 的效果。Segala 在 2021 年利用一個包含 10 位新冠肺炎後器質性肺炎患者的單臂研究 (single arm study)，提出可以使用約 2-4 週的 2 mg/kg/day 靜脈注射 Methylprednisolone，每 3 天調降一次劑量，結果顯示可以降低 CRP、讓病人脫離呼吸器和改善影像學異常。不過這篇研究的缺點是樣本數不大，也沒有設立對照組 [13]。Zhang 則在 2022 年依據一個 176 人的研究，主張在第 1-2 週時使用 1-2 mg/kg/day 的靜脈注射 Methylprednisolone，之後改成為期 12 個月的 30-40 mg/day 口服 Prednisone 或 Methylprednisolone，結果所有 53 位接受治療的病人，都有在 1 週內達到症狀緩解。但是這篇研究只納

入隱源性器質性肺炎的病人，排除了次發性器質性肺炎者[14]。

綜上所述，面對新冠肺炎後器質性肺炎的患者，目前主流的治療為使用 6-12 個月的 0.75-1 mg/kg/day 的 Prednisolone，並且逐步調降劑量。近年有研究發現 10 mg/day 的 Prednisolone 與 1-2 mg/kg/day 的 Methylprednisolone 亦有療效，不過仍需更大型與嚴謹的臨床試驗證實。

本案例的討論

最後回到本文所討論的案例，雖然這位病人缺少了肺部切片的病理證據，但是病人有許多臨床表現都和器質性肺炎的特徵相符。包含他在確診新冠肺炎的 5 天後，雖然 PCR 已轉陰，實驗室檢查也沒有感染跡象，卻仍然持續感到呼吸困難。影像學發現胸部 X 光沒有明顯改善，高解析度電腦斷層也呈現雙肺葉瀰漫性的實質化與毛玻璃狀病灶，符合器質性肺炎的典型影像表現。另外，血液與肺泡灌洗液檢查並沒有找到諾羅病毒、結核菌、巨細胞病毒、BK 病毒、隱球菌 (Cryptococcosis)、麴菌 (Aspergillus)..... 等伺機性感染的證據；肺泡灌洗液分析也沒有嗜酸性白血球肺炎的跡象；雖然他有在使用 Tacrolimus，可能造成肺部損害，但是早在剛入院時就已經調低劑量，肺部影像學的嚴重程度卻不降反升，因此並不符合藥物性肺炎的特徵。在投予類固醇治療的 3 天後，病人主訴已不會感到喘，也不再需要使用氧療設備，3 個月後的電腦斷層檢查更是有明顯改善，展現了類固醇的良好治療效果，讓我們得以更有信心的診斷這位病人為器質性肺炎。

此外，本案例的特殊病史也值得我們注意，他在感染新型冠狀病毒的 2 個月前剛完成腎臟移植手術，並且持續服用免疫抑制劑。免疫抑制者和一般人相比，遭受感染的風險、產生長新冠的比例與死亡率都較高[8]，但是急性期症狀的嚴重程度卻差不多，可能是因為免疫抑制劑有壓制體內細胞激素風暴 (cytokine storm) 的效果，而細胞激素風暴正是嚴重急性症狀的罪魁禍首[15]。不過免疫抑制劑並不是造成本病人器質性肺炎的唯一一個危險因子，根據 Vasiliki Tsampasian 等人於 2023 年發表的統合分析研究，本病人的危險因子還有體重過重（BMI 約 26）、抽菸史、糖尿病與冠狀動脈疾病[8]。

結論

隨著新冠肺炎的流感化，醫療人員已逐漸放下對新型冠狀病毒的戒心，但是在面對高齡、免疫抑制與多重共病的族群時，仍然需要密切監測他們的急性症狀與後續復原情形。以本文所介紹的感染後器質性肺炎來說，最重要的就是及早診斷、排除感染性疾病，並且適時給予足量類固醇作為治療，避免持續性的發炎反應對肺部造成更嚴重的損傷，同時也改善病人咳嗽與呼吸困難的症狀。

參考文獻

1. Solomon JJ, Heyman B, Ko JP, et al: Ct of Post-Acute Lung Complications of Covid-19. Radiology 2021; 301(2): E383-E395.
2. King Jr TE and Lee JS: Cryptogenic Organizing Pneumonia. New England Journal of Medicine 2022; 386(11): 1058-1069.
3. Izumi T, Kitaichi M, Nishimura K, et al: Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia: Clinical Features and Differential Diagnosis. Chest 1992; 102(3): 715-719.
4. Tiralongo F, Palermo M, Distefano G, et al: Cryptogenic Organizing Pneumonia: Evolution of Morphological Patterns Assessed by Hrct. Diagnostics 2020; 10(5): 262.
5. Yazdi F, Ogbonnah U, Davila-Chapa C, et al: Glucocorticoid Therapy in Covid-19-Induced Organizing Pneumonia: A Rare Occurrence. Cureus 2023; 15(1).
6. Rocha AS, Meireles M, Vilaça H, et al: Outcomes of Covid-19 Organizing Pneumonia in Critically Ill Patients. Journal of Infection 2021; 83(4): 496-522.
7. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al: Persistent Post–Covid-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. Annals of the American Thoracic Society 2021; 18(5): 799-806.
8. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, et al: Risk Factors Associated with Post Covid-19 Condition: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Internal Medicine 2023.
9. Wells AU and Hirani N: Interstitial Lung Disease Guideline. Thorax 2008; 63(Suppl 5): v1-v58.
10. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, et al: Cryptogenic Organizing Pneumonia: Characteristics of Relapses in a Series of 48 Patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2000; 162(2): 571-577.
11. Dhooria S, Chaudhary S, Sehgal IS, et al: High-Dose Versus Low-Dose Prednisolone in Symptomatic Patients with Post-Covid-19 Diffuse Parenchymal Lung Abnormalities: An Open-Label, Randomised Trial (the Coldster Trial). European Respiratory Journal 2022; 59(2).
12. Group RC: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; 384(8): 693-704.
13. Segala FV, Sgalla G, Salvati F, et al: Adjunctive Corticosteroid Treatment for Organizing Pneumonia in Covid-19 Patients with Persistent Respiratory Failure. Respiratory Medicine 2021; 187: 106571.
14. Zhang Y, Li N, Li Q, et al: Analysis of the Clinical Characteristics of 176 Patients with Pathologically Confirmed Cryptogenic Organizing Pneumonia. Annals of Translational Medicine 2020; 8(12): 763.
15. Caillard S, Chavarot N, Francois H, et al: Is Covid 19 Infection More Severe in Kidney Transplant Recipients? American Journal of Transplantation 2021; 21(3): 1295-1303.