

●原 著

感染後器質化肺炎に対するステロイド治療に関する検討

大西 康貴^{a,*} 河村 哲治^a 東野 貴徳^b 小南 亮太^a 竹野内政紀^a
世利 佳滉^a 井野 隆之^a 塚本 宏壯^a 佐々木 信^a 中原 保治^a

要旨：感染後器質化肺炎に対するステロイド治療に関する知見の集積を目的に、当院で診断した感染後器質化肺炎のうち、ステロイド治療を行った群11例と、非投与群11例について後方視的に比較検討を行った。両群ともに全例で1ヶ月後の改善が得られた。しかし、ステロイド群において診断時に多発陰影を認める割合が有意に高かったことから、より重症の症例に対してステロイドが投与された可能性もある。今後、このような経験的治療の成績を蓄積し、前向き研究で真のステロイド適応を決定する必要がある。

キーワード：器質化肺炎、感染後器質化肺炎、ステロイド

Organizing pneumonia (OP), Post-infectious organizing pneumonia, Corticosteroid

緒 言

器質化肺炎 (organizing pneumonia : OP) とは、種々の炎症性肺疾患に普遍的にみられる病理組織学的診断名であり、臨床診断名としては特発性器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia : COP) と二次性器質化肺炎 (secondary organizing pneumonia : SOP) に大別される¹⁾。呼吸器感染症の治療後においても胸部陰影や炎症反応が遷延または増悪する病態、いわゆる感染後OPは呼吸器感染症の5~10%程度にみられるとされており²⁾、SOPのなかでも頻度が高い疾患とされている³⁾。感染後OPに対する治療に関しては、症状や画像所見の程度により経過観察またはステロイド治療が考慮されるが、感染症を助長するリスクや自然軽快する症例があること、他疾患が潜在し得ることなどから、ステロイド治療の開始には常に慎重な判断を要する。また、感染後OPは明確に定義されておらず、まとまった報告も乏しく、ステロイドの有効性や投与量、投与期間などに関する一定の見解がない。

今回、われわれは感染後OPに対するステロイド治療に関する知見の集積を目的とし、当院における感染後OP

をステロイド群と非投与群に分け、2群間における臨床、画像所見や経過に関して検討した。加えて、過去の報告例などをもとに、感染後OPに対するステロイド投与量や投与期間の目安などについて言及する。

研究対象、方法

本検討はヘルシンキ宣言に基づいて行われ、当院の倫理審査委員会の承認を得た (IRB No. 2020-23)。同意取得については研究内容を病院内に掲示するとともに当院ホームページに掲載し、オプトアウト方式で行った。

感染後OPの診断基準を、(1)呼吸器感染症に合致する急性症状と胸部陰影 (浸潤影やすりガラス影、細気管支炎像など) の出現を認める、(2)喀痰、血液、気管支鏡検査の検体の細菌培養検査および抗原検査により原因微生物が同定され、その後の臨床経過にも合致する、または、原因微生物の特定はされていないが抗生剤、抗真菌薬、抗ウイルス薬の治療により症状や炎症値の改善を認める、(3)原因微生物に対して有効な治療を行ったにもかかわらず胸部異常影が遷延、または増悪し、その部位の病理所見でOPを認め、その他の疾患を疑う所見を認めない、の3項目すべてを満たす症例とした。

2010年11月から2020年11月の間に当院を受診し、病理組織学的にOP所見が得られた331例を後方視的に検討した。組み入れフローチャートを示す (Fig. 1)。臨床所見や経過から肺膿瘍や肺癌など外科的切除を行った69例と、感染症以外の病態223例を除外し、残る39例が感染に関連したOPであった。そのうち、22例が感染後OPの上記基準を満たした。22例の感染後OPを、ステロイド治療を行った11例 (ステロイド群) と行わなかった11例

連絡先：大西 康貴

〒670-8520 兵庫県姫路市本町68

^a 独立行政法人国立病院機構姫路医療センター呼吸器内科

^b 同 放射線科

* 新所属：城陽江尻病院内科 (2022年4月~)

(E-mail: mesotaka@yahoo.co.jp)

(Received 28 Oct 2021/Accepted 11 Jan 2022)

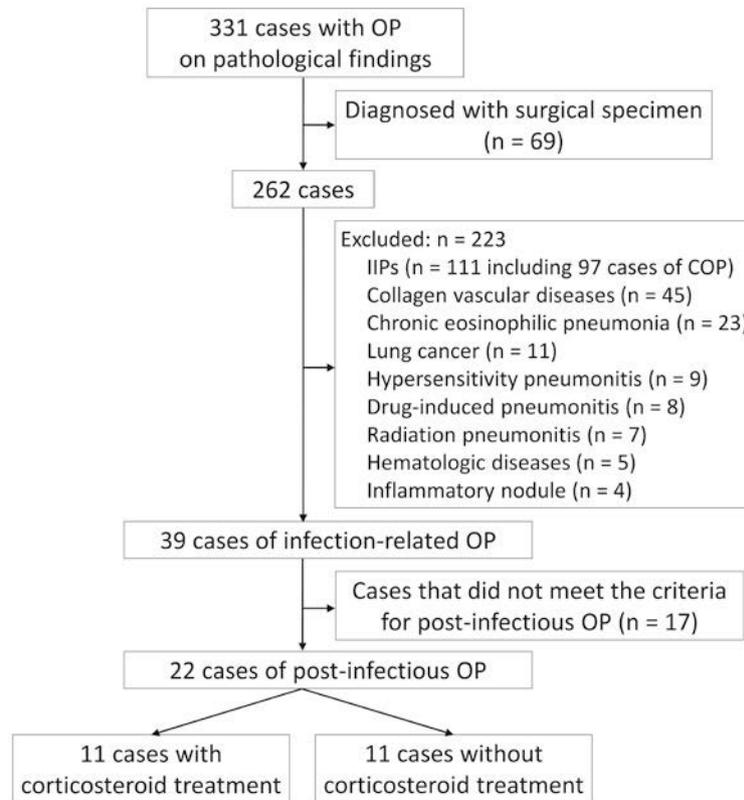


Fig. 1 Patient deposition flowchart. OP: organizing pneumonia, IIP: idiopathic interstitial pneumonia, COP: cryptogenic organizing pneumonia.

(非投与群)に分け、2群間において、患者背景(年齢、性別、既往歴)、症状(発熱、湿性咳嗽、呼吸困難、胸痛)、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)、臨床所見(初診時と感染後OP診断時での末梢白血球、好中球割合、CRP、LDH)、生検時点での気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid: BALF)所見、抗生剤投与開始から不応と判断するまでの日数、胸部画像所見の分布や変化、ステロイド初期投与量や投与期間、1年以内の感染症再燃の有無に関して比較検討した。なお、ステロイド治療を行うか否かは複数の呼吸器内科医の協議で決定された。

胸部画像所見に関しては、感染後OP診断時における胸部CTの陰影の分布(限局性陰影または多発陰影)に加え、単純X線写真で評価可能なRadiographic Assessment of Lung Edema (RALE)スコア⁴⁾を用い、①初診時、②感染後OP診断時、③感染後OP診断から約1週間後、④感染後OP診断から約1ヶ月後の4時点で評価した。RALEスコア算出方法を以下に示す。各胸部単純X線写真を垂直方向には脊柱、水平方向には左上下葉支分岐部を基準に4象限に分割し、陰影を象限ごとに数値化するため、まず異常影の広がりをも0~4、異常影の濃度を1~3で評価する。最終的なRALEスコアは異常影の広が

りと濃度の積を合計し、0~48の範囲で算出する。画像所見の評価は、呼吸器領域で20年以上の経験のある放射線科医が臨床情報を伏せた状態で、後方視的に実施した。

原因微生物は、喀痰培養、血液培養、気管支鏡検査で得られた検体(気管支洗浄、BALF、組織)の培養から同定された微生物と、尿中肺炎球菌抗原検査キット(イムノキャッチ[®]—肺炎球菌: 栄研化学)、尿中レジオネラ抗原検査キット [BinaxNOW[®]: アリーア メディカル、またはリボテスト[®]: 旭化成(製造・販売: 極東製薬工業)], インフルエンザウイルスキット(ラピッドテスト[®]: 積水メディカル)の結果および治療経過を考慮し決定した。前医による抗生剤投与が原因で原因微生物の同定不能となったと考えられかつ抗生剤投与により効果が得られた症例、および誤嚥性肺炎は原因微生物特定不能とした。

統計に関して、正規分布を示し等分散を仮定できる2群間比較はStudent's t-test、仮定できない場合はWelch's t-testを用いた。正規分布を示さない2群間比較はMann-Whitney U testを用いた。クロス集計表は χ^2 乗検定を用いた。また、 p 値は0.05以下を統計学的有意差があるとした。解析にはIBM[®] SPSS[®] version 23.0を用いた。

Table 1 Causative organisms of preceding infection of post-infectious organizing pneumonia

Species	Total (n = 39)	Steroid group (n = 11)	Non-steroid group (n = 11)
Common bacteria n = 22			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	2	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1
<i>Legionella pneumophila</i>	1		1
<i>Escherichia coli</i>	1		
Unspecified	9	5	4
Acid fast bacilli n = 13			
<i>M. avium</i>	6		
<i>M. intracellulare</i>	3		
<i>M. abscessus</i>	3		1
<i>M. tuberculosis</i>	1		
Fungi n = 3			
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2		
<i>Aspergillus niger</i>	1		
Virus n = 1			
Influenza virus	1	1	

M.: *Mycobacterium*.

成 績

・原因微生物

39例の感染関連OPの原因微生物を示す (Table 1). 一般細菌22例, 抗酸菌13例, 真菌3例, influenza virus 1例であった. また感染後OPの診断基準を満たす22例のうち, ステロイド群の原因微生物の内訳は一般細菌5例, 特定不能5例 (誤嚥性肺炎2例を含む), influenza virus 1例であり, 非投与群では一般細菌6例, 特定不能4例, 抗酸菌1例であった.

・臨床所見, 経過

ステロイド群と非投与群の臨床情報を示す (Table 2). 年齢, 性別, 症状 (発熱, 湿性咳嗽, 呼吸困難, 胸痛), SpO₂値で両群間に有意差を認めなかった. また初診時と感染後OP診断時における白血球数, 好中球割合, CRP, LDHにも有意差を認めなかった. またBALFは約半数に実施し, リンパ球割合はそれぞれ32%, 22%と上昇, 好中球割合も23%, 8%と上昇を認めたが, 群間差は認めなかった. 画像所見に関しては, ステロイド群で多発陰影を認める症例が有意に多く ($p=0.02$), 多発陰影を呈した14例中10例 (71%) でステロイド治療が行われた. RALEスコアに関しては, 初診時においてステロイド群で高い傾向にあったが, 各評価時点において有意差は認めなかった. Fig. 2に各症例におけるRALEスコアの推

移を示した. 22例中12例 (ステロイド群6例, 非投与群6例) でOP診断時点において初診時より増悪を認めたが, いずれの症例も診断約1ヶ月後にはスコアの低下が得られた.

ステロイド群におけるステロイド治療開始量は平均 0.57 ± 0.14 mg/kg/日であったが, 特に *Moraxella catarrhalis* 肺炎後の78歳男性 (Fig. 3, Case 1) と influenza virus感染後の66歳女性 (Fig. 3, Case 2) についてはOP診断時に多発浸潤影とCRP高値の遷延がみられ, それぞれ0.8mg/kg/日と高用量のステロイドが投与された. この2症例について提示する. 症例1は前医で気管支肺炎と診断され, レボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) による治療が行われたが, 症状や陰影の改善が乏しく当院紹介となった. 喀痰からキノロン耐性の *M. catarrhalis* を検出し, 感受性のあるアンピシリン/スルバクタム (ampicillin/sulbactam: ABPC/SBT) を10日間点滴したが, 胸部陰影の悪化やCRP高値の遷延を認めたため気管支鏡検査を施行した. 経気管支肺生検ではOPのみの病理所見であったことから感染後OPと診断し, プレドニゾロン (prednisolone, 0.8mg/kg/日) 内服を開始した. 治療反応性は良好であり, 漸減中止とした. 症例2は発熱, 咳嗽が出現し, influenza virus A型と診断された. バロキサビル マルボキシル (baloxavir marboxil) 錠内服により解熱が得られたが, 労作時呼吸困難が増悪し, 胸部画像でびまん性すりガラス影を認めたため気管支鏡

Table 2 Clinical characteristics and treatments

	Steroid group (n = 11)	Non-steroid group (n = 11)	p-value
Age, years	72.0 ± 12.1	70.6 ± 9.4	0.42
Male, %	10 (91)	7 (64)	0.30
Comorbidities			
COPD	4 (36)	1 (9)	0.31
Cancer	2 (18)	2 (18)	1
Type 2 diabetes	2 (18)	1 (9)	1
Cardiac diseases	1 (9)	1 (9)	1
Symptoms, %			
Fever	11 (100)	9 (82)	0.48
Productive cough	5 (45)	7 (64)	0.67
Dyspnea	4 (36)	3 (27)	1
Chest pain	2 (18)	1 (9)	1
Oxygen saturation, %	93 [92-95]	96 [93-97]	0.27
Laboratory data at the first visit			
WBC, ×10 ³ /μL	9.4 [8.2-11.8]	10.3 [7.3-14.2]	0.65
Neutrophils, %	84.0 [77.2-87.2]	81.5 [78.5-88.3]	0.97
CRP, mg/dL	15.8 ± 9.8	14.9 ± 10.2	0.83
LDH, U/L	230 ± 75	203 ± 47	0.32
Laboratory data at the diagnosis of post-infectious OP			
WBC, ×10 ³ /μL	8.6 [7.1-10.5]	6.7 [5.5-7.9]	0.13
Neutrophils, %	74.1 [69.5-82.3]	64.0 [58.3-73.0]	0.10
CRP, mg/dL	4.9 ± 4.0	3.5 ± 3.5	0.37
LDH, U/L	228 ± 96.9	170 ± 81.9	0.09
BALF*			
Macrophages, %	44 [13-60]	30 [20-64]	0.86
Eosinophils, %	7.0 [1.0-7.0]	1.5 [0-20]	0.78
Lymphocytes, %	32 [14-43]	22 [18-48]	0.93
Neutrophils, %	23 [20-37]	8 [4-25]	0.46
Number of days from initiation of antibiotics to the determination that the antibiotics are ineffective	12 [10-16]	13 [12-14.5]	0.92
Distribution of shadows			0.02
Focal	1	7	
Multiple	10	4	
RALE score			
At the first visit	8.0 [3.0-11]	2.0 [2.0-5.0]	0.10
At the diagnosis of post-infectious OP	7.0 [4.5-11]	5.0 [3.0-6.0]	0.19
One week after the diagnosis	4.0 [3.5-6.0]	3.0 [2.0-4.0]	0.16
One month after the diagnosis	2.0 [1.0-2.0]	1.0 [0.5-2.0]	0.73
Steroid therapy			
Initial dose (mg/kg/day)	0.57 ± 0.14	—	
Duration (days)	35 [28-65]	—	
Number of relapses in a year	1	1	1

Data are expressed as number (%) for categorical variables and mean ± SD or median [25th-75th quartiles] for continuous variables.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, WBC: white blood cell, CRP: C-reactive protein, LDH: lactate dehydrogenase, BALF: bronchoalveolar lavage fluid, RALE: Radiographic Assessment of Lung Edema.

* Data are available in 5 patients of steroid group, 6 patients of non-steroid group.

検査を施行した。経気管支肺生検では肺胞隔壁へのリンパ球浸潤やOP所見を認めた。ピペラシリン/タゾバクタム (piperacillin/tazobactam: PIPC/TAZ) 点滴後も多発陰影の増悪とSpO₂の低下傾向を認めたことから感染後OPの可能性を考慮し、プレドニゾン内服を開始し

た。その後、速やかな陰影の改善を認め、再発なく経過良好である。

ステロイド投与期間の中央値 [第1～第3四分位数] は35 [28～65] 日であり、治療反応性をみながら5～10mg/週で漸減した結果、11例中9例は1～2ヶ月間でステロイ

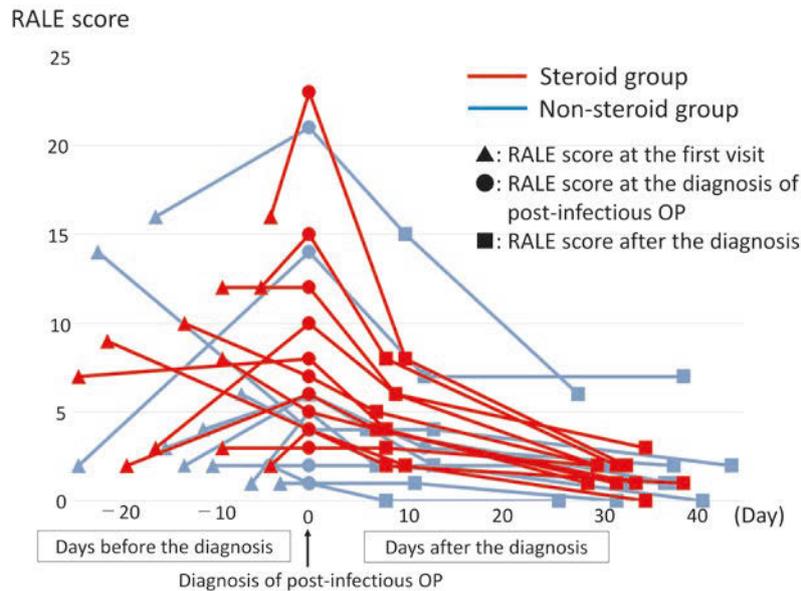


Fig. 2 Time series graph of RALE score in the study patients.

ド中止可能であったが、緑膿菌と influenza virus 感染後の2例は約3ヶ月の継続が必要であった。1年以内に再燃した症例はステロイド群で1例（緑膿菌による慢性気道感染を伴う症例）、非投与群で1例（*Mycobacterium abscessus*による慢性気道感染を伴う症例）のみであった。ステロイド投与による合併症に関して、2型糖尿病の既往歴がある2症例において、一時的な強化インスリン療法や経口血糖降下薬の追加が必要となったが、ステロイド中止後は感染後OP発症前の治療内容でコントロールできた。また日和見感染などの発症は認めなかった。

考 察

OPはさまざまな肺疾患にみられる非特異的な病理所見であるが、古くは20世紀初頭、呼吸器感染症の剖検例の肺組織において観察される所見として認知され始めた¹⁾。抗生剤の開発が進んだ1950年頃からは、抗生剤治療後も肺陰影が残存する遷延化肺炎として、肺結核や肺癌との鑑別の上で重要な疾患と認識されるようになった²⁾⁵⁾。1983年には原因不明のOP所見を伴う肺疾患に対してCOPの疾患概念が提唱されたが、その主な目的は感染後OPと病態を区別することであった⁶⁾。その後、血清学的診断や画像診断、気管支鏡検査などの診断技術の進歩により、OP所見を伴う肺疾患は多岐にわたることが判明してきた⁷⁾。現在ではOP所見を伴う肺疾患の鑑別は呼吸器内科医の役割のなかで重要な位置を占める。

感染後OPの明確な定義はないが、Sveinssonらは感染後OPの診断基準として、(1)画像所見で浸潤影または結節影を認める、(2)経気管支または外科的生検でOP

を認める、(3)手術後、またはステロイド治療後に自然に改善した、(4)呼吸器感染症に合致する症状や画像所見があるが、予想よりも改善が得られない、(5)診断時に既知の細菌、ウイルスや他の病原体の培養陽性、血清学的診断や抗原検出、の5項目を満たすことを挙げている³⁾。本検討においてはOPの陰影の経過を検討したので、陰影に影響を与えると考えられる外科的手術症例を除外し、また項目(3)の自然に改善するかどうかについては組み入れ基準に含めなかった。また、項目(5)で原因微生物の同定を必須としているが、一般診療における細菌性肺炎において前医での抗生剤投与歴や喀痰検査の感度などの影響により約半数(46~55%)で原因微生物同定不能とされており⁸⁾⁹⁾、本検討においても原因微生物が同定不能であっても抗生剤により効果が得られた場合、感染後OPに含めた。

感染後OPと鑑別を要する疾患として、COPのほか、肺癌（特に浸潤性粘液性腺癌）や抗酸菌症、薬剤耐性菌による細菌性肺炎、非定型肺炎、ウイルス性肺炎、肺クリプトコッカス症、自己免疫性肺疾患、慢性好酸球性肺炎、肺梗塞など多くの疾患が該当する²⁾⁷⁾¹⁰⁾。除外のためには肺組織の病理診断が重要な役割を持つため、生検による組織診断を本検討の組み入れ基準として必須項目とした。また、BALF所見も感染後OPと他疾患との鑑別に有用である。感染症の活動性がある場合は好中球割合が上昇し、治療過程でその割合は低下し、リンパ球割合が上昇する^{11)~14)}。本検討においても両群ともに好中球割合とリンパ球割合が増加していることから、感染後の免疫応答が反映された所見と考えられる。

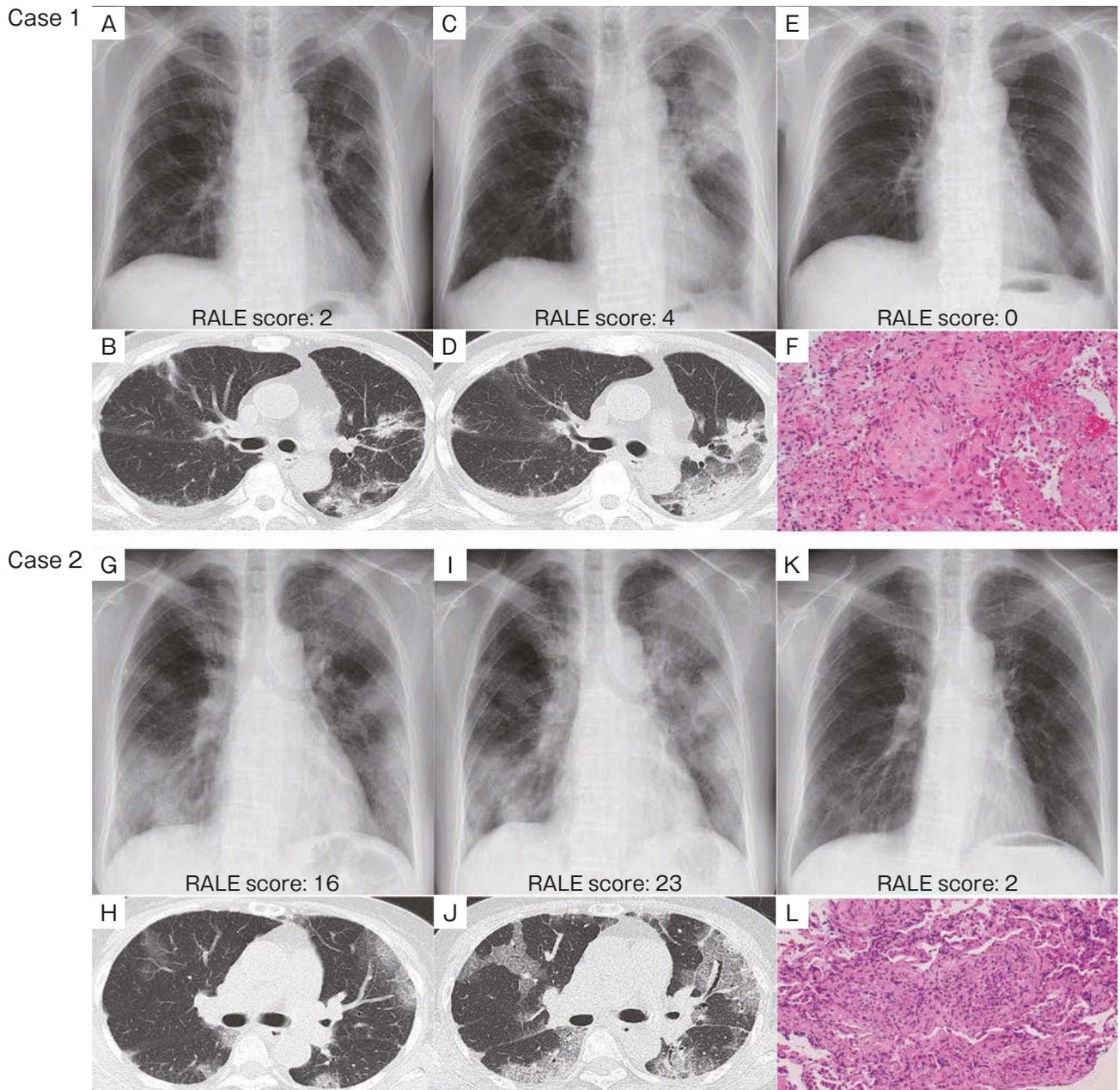


Fig. 3 Imaging and pathological findings. Case 1. (A-F) Post-infectious organizing pneumonia induced by *Moraxella catarrhalis*. (A, B) Chest radiograph and CT showing patchy infiltrative shadows in the middle lung field at the first visit. (C, D) Ten days after the initiation of antibiotics, the shadows appeared enlarged. (E) One month after the treatment with corticosteroids, the infiltrative shadows showed almost complete resolution. (F) Histopathological examination revealed intra-alveolar organization (hematoxylin-eosin staining, $\times 10$). Case 2. (G-L) Post-infectious organizing pneumonia induced by influenza virus. (G, H) Chest radiograph and CT showing multiple patchy ground glass opacities ten days after the diagnosis and treatment. (I, J) Fifteen days after the diagnosis, the shadows appeared enlarged. (K) One month later, after the treatment with corticosteroids, marked improvement was observed. (L) Histopathological examination revealed organizing pneumonia associated with lymphocytic infiltration of the alveolar septa (hematoxylin-eosin staining, $\times 10$).

肺炎像の改善が遅延する要因に関しては諸説あるが、臨床的な要因としては慢性閉塞性肺疾患に関連した抵抗力低下や自浄機能低下、炎症の長期持続などが挙げられており、病理学的には細気管支粘膜の炎症により生じた

閉塞性細気管支炎や、近位細気管支の閉塞により生じた閉塞性肺炎の存在が、気腔内滲出物の吸収を遅延させる要因とされている²⁾⁵⁾¹⁵⁾。また、感染部位以外に多発陰影が出現した症例に関しては、T細胞を介した過剰な免疫応

Table 3 Case reports of post-infectious organizing pneumonia with pathological diagnosis

Reference	Authors	Year	Age/ Sex	Microbe	Distribution of shadows	Initial dose of corticosteroids	Tapering	Therapeutic course	Complications of steroid therapy
20	Miyagawa Y, et al.	1989	72/F	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	multiple	steroid-free	—	improved	—
21	Carey CF, et al.	1991	56/M	<i>Cryptococcus neoformans</i>	multiple	same dose as COP treatment	—	improved	no complications
22	Umeki S, et al.	1992	58/M	non-identifiable	focal	30mg/day	5mg/ 1-2 weeks	improved	diabetes
23	Diehl JL, et al.	1996	70/M	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	multiple	1mg/kg/day	unspecified	improved	no complications
24	Llibre JM, et al.	1997	57/F	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	multiple	1mg/kg/day	unspecified	improved	no complications
25	Akbar DH, et al.	2000	53/M	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	focal	mPSL 1g/day iv (3 days) to 60mg/day	unspecified	improved	no complications
12	Matsui D, et al.	2007	71/F	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	multiple	steroid-free	—	improved	—
13	Haranaga S, et al.	2010	28/F	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	multiple	40mg/day (0.5mg/kg/day)	10mg/week	improved	no complications
26	Takahasi S, et al.	2013	69/M	<i>Legionella pneumophila</i>	multiple	steroid-treated (unspecified)	unspecified	improved	no complications
10	Nakahara Y, et al.	2015	73/M	<i>Mycobacterium avium</i>	multiple	40mg/day	5mg/ 1-2 weeks	improved	no complications
10	Nakahara Y, et al.	2015	66/F	<i>Mycobacterium abscessus</i>	multiple	50mg/day	5-10mg/week	improved	no complications
17	Asai N, et al.	2017	22/F	influenza virus	multiple	30mg/day (0.5mg/kg/day)	5mg/month	improved	no complications
14	Oda Y, et al.	2018	47/M	<i>Staphylococcus aureus</i>	multiple	mPSL 1g/day iv (3 days) to 30mg/day	unspecified	improved	no complications
27	Kanaoka K, et al.	2021	56/M	SARS-CoV-2	multiple	1mg/kg/day (7 days) to 0.5mg/kg/day	2.5mg/week	improved	no complications
27	Kanaoka K, et al.	2021	84/F	SARS-CoV-2	multiple	1mg/kg/day (7 days) to 0.5mg/kg/day	2.5mg/week	improved	no complications

mPSL: methylprednisolone, iv: intravenous, SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus-2.

答やサイトカイン産生が関与していると考えられる¹⁶⁾¹⁷⁾。ステロイド治療により末梢血T細胞の減少や活性低下、サイトカイン産生が抑制されることなどから、治療効果が期待できると考えられる¹⁸⁾¹⁹⁾。

感染後OPの症例報告について表にまとめた (Table 3)^{10)12)~14)17)20)~27)}。原因微生物は細菌やウイルス、真菌などさまざまな原因微生物が報告されており、15例中13例でステロイド治療が行われていた。開始量は0.5~1.0mg/kg/日と幅があり、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) パルス療法が行われている症例もあった。漸減量に関しては詳細不明な症例が多いが、比較的速やかに減量され、治療効果は良好であったとされている。感染後OPに対してステロイド治療を行うかどうかの判断は慎重になるべきではあるが、日常診療において使用されている実態を考慮すると、一定の見解が必要と考えられる。ステロイドの有効性に関しては、報告例では全例で改善がみられていることや、本検討においても全例で改善が得られ、かつ有害事象も許容範囲であったことから、感染後OPのなかにはステロイド投与を積極的に検討すべき症例が含まれている可能性が十分あると考えられる。加えて、報告例ではステロイド治療が行われた13症例のうち、11例 (85%) と高率に多発陰影を認めていること、また本検討においても多発陰影を呈した症例の71%にステロイド治療が行われていたことから、多発陰影の存在が過剰な免疫応答を示唆し、ステロイド治

療を開始する判断材料の一つになると考えられる。また、BALFリンパ球割合の増加もステロイド治療を開始する一つの指標になる可能性も考えられるが、本検討では十分な検討が行えていないため、今後の報告が待たれる。

一方、高用量ステロイドにより好中球の遊走能・貪食能低下や免疫グロブリン減少などによる免疫能低下がみられるため、感染症の再燃には注意を要し¹⁸⁾、ステロイド投与総量の増加に従い糖尿病などの合併症の頻度が高くなるため、過不足のない投与方法が望まれる。しかし、感染後OPの治療法に関する報告は乏しく、COPに準じた経験的治療が行われている¹⁹⁾²¹⁾。COPに関しては、以前は開始時0.75~1mg/kg/日の高用量を半年以上かけて漸減していた²⁸⁾²⁹⁾が、0.5~0.8mg/kg/日から開始し、治療効果をみながら5~10mg/1~2週ずつ減量し、1~3ヶ月で漸減してゆく方法でも再発率は同程度であると報告されている¹⁾³⁰⁾。本検討では多くの症例で0.5~0.6mg/kg/日から開始し、約1ヶ月の治療期間で全例において陰影の改善傾向を認めたこと、Table 3で示した経験的治療を考慮すると、軽症例であれば中等量 (0.5~0.6mg/kg/日) から開始し、治療効果を確認しながら5~10mg/週で漸減し、1~2ヶ月を目安とした期間で治療可能と考えられる。ただ、非定型肺炎や肺炎球菌性肺炎などを背景とした呼吸不全をきたした症例は、過剰な免疫応答を強力に抑える必要があり、高用量ステロイド内服 (1mg/kg/日) やメチルプレドニゾロンパルス (500~1,000mg/

日)を検討すべき可能性がある^{14) 25)}.

本検討の限界として、原因微生物を同定し得なかった症例が41% (9/22症例) 含まれていることが挙げられる。また、病理学的にOPを認めた症例を母集団としているために、生検が困難と判断した重症の感染後OPが除外されているという選択バイアスがあること、単施設の小規模な症例数での後方視的検討であることも挙げられる。

感染後OPの治療に関してはこれまで文献的な見解が乏しく、経験的治療が行われている。今回の検討ではステロイド群と非投与群で治療成績に大きな差はみられなかったが、ステロイド群では有意に多発陰影が多かったため、より重症の症例に対してステロイドが投与された結果である可能性も考えられる。この結果から多発陰影がステロイド適応を決定するとの結論は得られないが、これら経験的治療の成績を蓄積し、前向き研究で真のステロイド適応を決定する必要がある。

謝辞：稿を終えるにあたり、病理診断をいただいた国立病院機構姫路医療センター病理診断科の三村六郎先生、河合潤先生、安松良子先生に深謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000; 55: 318-28.
- 2) 望月吉郎, 他. 遷延化肺炎の臨床的病理学的検討. *日胸疾患会誌* 1987; 25: 86-92.
- 3) Sveinsson OA, et al. Clinical features in secondary and cryptogenic organising pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 689-94.
- 4) Warren MA, et al. Severity scoring of lung edema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax* 2018; 73: 840-6.
- 5) Gleichman TK, et al. Major etiological factors producing delayed resolution in pneumonia. *Am J Med Sci* 1949; 218: 369-73.
- 6) Davison AG, et al. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983; 52: 382-94.
- 7) Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 422-46.
- 8) 梅木健二, 他. 市中肺炎：概念の変遷と原因菌の動向. *日内会誌* 2016; 105: 984-90.
- 9) 徳江 豊. 喀痰検査はどこまで有用か? *日内会誌* 2011; 100: 3510-5.
- 10) Nakahara Y, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease accompanied by organizing pneumonia. *Intern Med* 2015; 54: 945-51.
- 11) Meyer KC, 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: 1004-14.
- 12) 松井大作, 他. 器質化肺炎様の多発斑状影を呈した *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による細菌性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 36-42.
- 13) 原永修作, 他. 肺炎球菌性肺炎に続発した器質化肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 128-33.
- 14) 小田裕太, 他. 細菌性肺炎に二次性器質化肺炎を続発し診断に難渋した1例. *日集中医誌* 2018; 25: 207-8.
- 15) 梅木茂宣, 他. 肺炎陰影の吸収を遅延させる背景因子の検討. *感染症誌* 1992; 66: 1601-7.
- 16) Saraya T, et al. Novel aspects on the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and therapeutic implications. *Front Microbiol* 2014; 5: 410.
- 17) Asai N, et al. Secondary organizing pneumonia following viral pneumonia caused by severe influenza B: a case report and literature reviews. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 572.
- 18) 掛屋 弘. ステロイド薬と感染症. *日内会誌* 2019; 108: 2268-74.
- 19) Zhou H, et al. Post-infectious organizing pneumonia: an indistinguishable and easily misdiagnosed organizing pneumonia. *Clin Lab* 2015; 61: 1755-61.
- 20) 宮川洋介, 他. 移動する浸潤影を呈し、経気管支肺生検にて器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎 (BOOP) の所見を認めたマイコプラズマ肺炎の1例. *気管支学* 1989; 11: 466-70.
- 21) Carey CF, et al. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia associated with *Cryptococcus neoformans* infection. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1253-4.
- 22) 梅木茂宣, 他. 抗生剤療法後も広範囲に肺炎陰影が残存し早期ステロイド療法の期待された器質化肺炎例. *感染症誌* 1992; 66: 1692-7.
- 23) Diehl JL, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with chlamydial infection. *Eur Respir J* 1996; 9: 1320-2.
- 24) Llibre JM, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1340-2.
- 25) Akbar DH, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Saudi Med J* 2000; 21: 1081-4.
- 26) 高橋都香, 他. 重症レジオネラ肺炎の2例. *北海道勤医協医誌* 2013; 35: 37-41.
- 27) Kanaoka K, et al. Secondary organizing pneumonia after coronavirus disease 2019: two cases. *Respir*

- Med Case Rep 2021; 32: 101356.
- 28) Lazor R, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 571-7.
- 29) Wells AU, 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.
- 30) Onishi Y, et al. Factors associated with the relapse of cryptogenic and secondary organizing pneumonia. Respir Investig 2017; 55: 10-5.

Abstract

Clinical analysis of post-infectious organizing pneumonia

Yasutaka Onishi^{a,*}, Tetsuji Kawamura^a, Takanori Higashino^b,
Ryota Kominami^a, Masaki Takenouchi^a, Yoshihiro Seri^a, Takayuki Ino^a,
Hiroaki Tsukamoto^a, Shin Sasaki^a and Yasuharu Nakahara^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Organization Himeji Medical Center

^bDepartment of Radiology, National Organization Himeji Medical Center

* New address: Department of Internal Medicine, Joyo Ejiri Hospital (from April 2022)

Post-infectious organizing pneumonia (OP) is a clinical condition sometimes encountered in daily practice. However, there is scarce literature on the clinical features and steroid treatment. Of the post-infectious OP cases diagnosed at our hospital between November 2010 and November 2020, we compared 11 cases treated with corticosteroids (steroid group) and 11 cases that did not receive steroid treatment (non-steroid group). Although there were more patients in the steroid group who had multiple shadows on chest computed tomography, both groups showed good recovery. It is possible that steroids were administered to the more severe cases. Further studies are needed to determine the indications for steroid therapy for post-infectious OP.