

移植相關特發性肺炎症候群 (IPS)

移植相關特發性肺炎症候群 (Idiopathic Pneumonia Syndrome, IPS)

— 造血幹細胞移植後之非感染性肺部併發症 —

排除感染、心衰竭及其他明確原因後，仍無法解釋的急性肺部損傷

1. 疾病特殊性

- 為造血幹細胞移植 (HSCT) 後常見且嚴重的非感染性肺部併發症。
- 屬於排除性診斷 (diagnosis of exclusion)，需先排除感染、循環性肺水腫、藥物毒性、出血等其他原因。
- 通常發生於移植後早期 (多在前 100 天內)，但亦可能較晚出現。
- 臨床表現與影像缺乏特异性，死亡率高 (約 30–60%)。
- 與急性及慢性 GVHD、免疫失調、移植前後治療暴露有關。

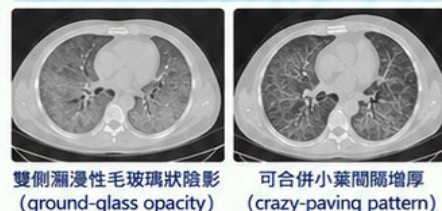
2. 病理機轉



3. 臨床表現

- 進行性呼吸困難、低氧血症
- 乾咳
- 可能伴隨發燒 (但通常較感染性肺炎輕微)
- 聽診可見兩側細濕囉音
- 症狀進展迅速，可發展為急性呼吸衰竭，需氧氣治療甚至機械通氣

胸部影像表現 (高解析度電腦斷層 HRCT)



4. 診斷



診斷要點 (需同時符合)

- 曾接受造血幹細胞移植。
- 出現新的肺部症狀與影像異常 (如雙側瀰漫性毛玻璃狀陰影)。
- 排除感染 (細菌、病毒、真菌、Pneumocystis jirovecii 等)、心衰竭、輸液過多、藥物毒性、肺出血、放射性肺炎等其他已知原因。
- 可輔助檢查：支氣管肺泡灌洗 (BAL) 用於排除感染；肺功能檢查 (多為限制性通氣障礙與 DLCO 下降)。

5. 危險因子

- 急性或慢性 GVHD
- 高強度預處置 (如全身放射治療、白消安)
- HLA 不合或非親屬供者
- 多種病毒感染 (如 CMV、RSV、adenovirus) 或既往肺部感染
- 先前肺部疾病 (如間質性肺病)
- 特定藥物 (如 bleomycin、mTOR 抑制劑、busulfan 等)
- 年齡較大、男性
- 吸菸史或環境暴露

6. 治療與管理



主要治療：全身性類固醇

- Methylprednisolone 1–2 mg/kg/day (嚴重者可考慮脈衝治療 10–30 mg/kg/day · 3 天)
- 逐漸減量，依臨床反應調整



支持性治療

- 氧氣治療、呼吸支持 (必要時機械通氣)
- 肺部復健與營養支持



預防與早期介入

- 控制 GVHD、減少肺部損傷風險因子
- 避免不必要的肺毒性藥物
- 嚴密監測高風險病人



新興治療 (仍在研究中)

- Ruxolitinib (JAK 抑制劑)
- Etanercept、infliximab (抗發炎治療)
- 其他免疫調節策略

7. 參考文獻 (AMA format)

- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(3):348-371.
- Bergeron A, Chevret S, Peffault de Latour R, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2018;103(4):647-655.
- Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, et al. Idiopathic pneumonia syndrome following hematopoietic cell transplantation: diagnosis, incidence, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(5):597-606.
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(3):389-401.
- Chien JW, Martin PJ. How I treat idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation. Blood. 2020;135(20):1807-1813.

早期辨識、排除感染、及時治療，是改善移植相關特發性肺炎症候群預後的關鍵。

1. 疾病特殊性 (Special characteristics)

- IPS 是造血幹細胞移植 (HCT/HSCT) 後發生的「廣泛肺泡損傷 (widespread alveolar injury) 」症候群；診斷前必須排除活動性下呼吸道感染、心臟功能不全、急性腎衰竭及醫源性體液過多等可解釋肺部異常的原因。
- 它不是單一病理實體，而是一個臨床症候群 / 診斷傘 (diagnostic umbrella) 。依 ATS 概念，早期非感染性肺損傷如 acute interstitial pneumonitis、ARDS、peri-engraftment respiratory distress syndrome (PERDS) 、非感染性 diffuse alveolar hemorrhage (DAH) 等，在符合條件時可落在 IPS 光譜內。
- 典型在移植後前 120 天發生，但可早至約 day +21、晚至 day +180；現代 allo-HCT 成人族群的發生率通常低於早期歷史報告，EBMT 2024 整理顯示整體多低於 10%，且 conditioning 調理強度與 TBI 劑量會影響風險。
- 臨床與影像均缺乏高度特異性，因此「快速排除感染」是診療核心。隨著多重 PCR、galactomannan 與更敏感的病原檢測進步，一部分過去歸類為 IPS 的病例其實可找出隱匿感染。
- 一旦發展成嚴重低氧性呼吸衰竭，預後仍差；成人 IPS 的整體死亡風險仍高。

2. 病理機轉 (Pathology)

- 「多重打擊」是 IPS 的實用模型：conditioning (化療 / TBI) 造成肺泡上皮與肺血管內皮的初始傷害，之後 加上異體免疫反應、急性 GVHD、感染後免疫活化與藥物毒性進一步放大發炎反應。
- 受損肺組織釋放危險訊號與發炎性細胞激素，促進來自捐者的(donor-derived) T 細胞、單核球 / 巨噬細胞及其他免疫細胞向肺部聚集。TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-8、MCP-1、ST2 等路徑都曾被觀察與 IPS 或其嚴重度相關。
- 肺泡上皮損傷 → 肺泡毛細血管屏障 (alveolar-capillary barrier) 通透性增加 → 產生富含蛋白質的水腫 (protein-rich edema) 、氧合障礙及瀰漫性肺泡損傷 (diffuse alveolar damage) ；同時肺血管內皮活化 / 損傷可導致毛細血管滲漏 (capillary leak) 與微循環功能異常。
- 較新的研究也支持肺部微生物群 (pulmonary microbiome) 、元轉錄組 (metatranscriptome) 與 Ang2/Tie2 內皮軸 (endothelial axis) 可能參與移植後發炎

性肺損傷，但目前仍屬於機轉研究與生物標記領域，尚未形成標準的臨床床邊指導治療（bedside-directed treatment）。

3. 臨床表現（Clinical presentation）

面向	典型表現
呼吸症狀	乾咳、呼吸困難、呼吸急促、運動或靜息低氧；重症可迅速進展為急性低氧呼吸衰竭。
全身症狀	可有發燒，但發燒本身不能區分感染與非感染性炎症。
理學檢查	可聽到雙側 crackles/rales；早期理學檢查有時並不明顯。
影像	胸部 X-ray 或 CT 常見雙側、多葉、瀰漫性 alveolar/interstitial infiltrates；HRCT 可見 ground-glass opacity、consolidation、crazy paving 等，但均不是 IPS 特異表現。
生理異常	氧合下降、A-a gradient 增加、需補充氧氣；急性期通常不以 PFT 作主要確診工具，但若可執行可見 restrictive change 或 DLCO 下降。
病程	可在數日內惡化並需要 high-flow oxygen、NIV 或 invasive mechanical ventilation。

4. 診斷（Diagnosis）

依 ATS / EBMT 概念，IPS 必須同時具備下列三大條件：

必要條件	臨床要求
A. 廣泛肺泡損傷	多葉肺浸潤（X-ray 或 CT）+ 肺炎樣症狀 / 徵象（咳嗽、呼吸困難、呼吸急促、crackles/rales）+ 異常肺生理（如氧合惡化、需要補充氧氣；可伴新發 restrictive abnormality）。
B. 無活動性下呼吸道感染	應積極以 BAL 為主排除細菌、黴菌、AFB、Pneumocystis jirovecii、CMV 及呼吸道病毒等。應視風險加入 Legionella、Mycoplasma、Aspergillus PCR/GM、serum β -D-glucan 等。
C. 無其他可解釋肺功能異常的非感染原因	特別排除心臟功能不全、急性腎衰竭與醫源性

	fluid overload；也要評估 pulmonary edema、TRALI、PE、drug/radiation lung injury、DAH、PERDS 等。
--	--

診斷工作流程重點

- 立即評估 SpO₂ / 氧氣需求，必要時進行 ABG。
- 胸部 CT 評估多葉 / 瀰漫性浸潤；同時評估肺水腫 (pulmonary edema)、肺栓塞 (PE) 等替代診斷。
- 感染評估：血液培養 (blood cultures)、呼吸道病毒 PCR、真菌生物標記 (fungal biomarkers)；若病人狀況允許，盡早進行支氣管鏡檢查 (bronchoscopy) + 支氣管肺泡灌洗 (BAL)。EBMT 2024 指出早期 FOB (<5 天) 的病原檢出率較佳。
- BAL 除微生物學 (microbiology) 檢查外，也可用於瀰漫性肺泡出血 (DAH) 鑑別 (逐管回抽液顏色愈來愈紅，或發現含鐵血黃素巨噬細胞 [hemosiderin-laden macrophages])。
- 心臟超音波 / BNP 等可協助評估心因性肺水腫 (pulmonary edema)；同時檢視水分平衡 (liquid balance)、腎功能與輸注紀錄。
- 組織切片不是常規檢查；僅在非侵入性檢查無法定義病因且結果可能改變治療時考慮。

5. 危險因子 (Risk factors)

類別	代表性危險因子
移植 / conditioning	Allogeneic HCT、myeloablative conditioning (MAC)、較高劑量 TBI (特別 ≥12 Gy)、部分 busulfan-containing regimen。
免疫與 GVHD	Acute GVHD、HLA disparity；部分資料顯示 GVHD prophylaxis with methotrexate 與較高風險相關。
病人因素	較高年齡、Karnofsky performance status <90、較差 pre-HCT pulmonary reserve (低 DLCO/FEV1 或較高 Lung Function Score)。
感染 / 肺部背景	既往病毒感染、移植前既有肺部疾病或肺損傷。
其他移植因素	部分現代 cohort 顯示 mismatched unrelated donor、cord blood transplantation、較高

	HCT-CI 與早期 noninfectious pulmonary toxicity 風險增加。
--	---

6. 治療與管理 (Management)

A. 立即支持與「邊診斷邊治療」

- 在感染尚未充分排除前，通常需依據嗜中性白血球低下 (neutropenia) 或免疫抑制程度給予適當的經驗性廣效抗生素治療 (empiric broad-spectrum antimicrobial therapy)；取得微生物培養結果後再進行降階治療 (de-escalate)。
- 嚴格的體液管理 (fluid management)：避免正液體平衡；必要時使用利尿劑或腎臟替代療法 / 血液過濾 (renal replacement/hemofiltration)，以減少肺水腫對氧合功能的額外影響。
- 同步處理敗血症 (sepsis)、移植物對抗宿主疾病 (GVHD)、心功能異常、腎功能惡化、輸血相關肺損傷及其他可逆因素。補充氧氣；依嚴重度使用 high-flow nasal oxygen、CPAP/NIV 或侵入性呼吸器。

B. 抗發炎治療

- 全身性類固醇是目前常用基礎治療。EBMT 2024 建議 methylprednisolone 劑量不超過約 2 mg/kg/day；實際劑量與 taper 應依嚴重度、感染風險與臨床反應個別化。
- 不建議因為「IPS」診斷名稱就常規使用極高 pulse-dose steroid；既往高劑量策略的療效並不一致，且會增加感染與代謝毒性。

C. Etanercept (anti-TNF- α)

- Etanercept 0.4 mg/kg SC twice weekly (常見研究 protocol 最多 8 doses) 加 systemic steroid 曾在兒童 phase II 與部分 cohort 顯示反應。
- 成人 randomized trial 因收案不足提前終止；在可分析病人中，day-28 response 約六成，etanercept 未顯示顯著優於 placebo，因此證據仍有限，不能視為所有 IPS 的標準必需治療。
- 若考慮 TNF blockade，必須審慎衡量 invasive fungal/viral/bacterial infection 風險，且應在移植、胸腔與感染團隊共同評估下使用。

D. 實驗性／研究性策略

- IL-6、IL-17 pathway blockade 與 endothelial-protective strategies 仍屬研究領域，現階段不應當作常規標準治療。
- 生物標記 (如 ST2、IL-6、sTNFR1、Ang2) 可協助風險研究與預後分層，但尚不能取代支氣管肺泡灌洗 BAL、影像與完整臨床排除流程。

E. 監測與治療反應

- 每日 / 密集追蹤氧氣需求量 oxygen requirement、呼吸速率、ABG (重症)、fluid balance、腎功能與感染指標。
- 必要時重複胸部影像；若臨床惡化，應重新檢視「原診斷是否其實是感染、DAH、PE、肺水腫 或 藥物副作用」。
- 若需機械通氣，採 lung-protective ventilation principles 並及早重症團隊共同照護。

臨床重點：IPS 的治療成功往往取決於兩件事同時完成——一方面迅速控制發炎肺損傷，另一方面不要漏掉可治療的可能感染。

7. 參考文獻 (AMA format)

1. Bergeron A, Cooke KR. Noninfectious Pulmonary Complications. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al, eds. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th ed. Springer; 2024. Chapter 52. doi:10.1007/978-3-031-44080-9_52
2. Panoskaltsis-Mortari A, Griesse M, Madtes DK, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(9):1262-1279. doi:10.1164/rccm.2007-413ST
3. Seo S, Renaud C, Kuypers JM, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation: evidence of occult infectious etiologies. Blood. 2015;125(24):3789-3797. doi:10.1182/blood-2014-12-617035
4. Wenger DS, Triplett M, Crothers K, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(2):413-420. doi:10.1016/j.bbmt.2019.09.034
5. Yanik GA, Horowitz MM, Weisdorf DJ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of soluble tumor necrosis factor receptor: etanercept for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(6):858-864. doi:10.1016/j.bbmt.2014.02.026
6. Yanik GA, Ho VT, Levine JE, et al. The impact of soluble tumor necrosis factor receptor etanercept on the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2008;112(8):3073-3081. doi:10.1182/blood-2008-03-143412

7. Klein OR, Cooke KR. Idiopathic pneumonia syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. J Pediatr Intensive Care. 2014;3(3):147-157. doi:10.3233/PIC-14098
8. Liu MA, Lee CC, Phung Q, et al. Incidence and predictors of idiopathic pneumonia syndrome in hematopoietic stem cell transplant patients: a nationwide registry study. Int J Hematol. 2022;116(5):770-777. doi:10.1007/s12185-022-03417-6

教育用途註記：本文件為臨床教學整理。IPS 為高度危急且排除性診斷，實際病人應依移植中心 protocol、病原流行病學、器官功能與重症狀況進行個別化處置。

作者: 方麗華藥師