

原 著

## 機械的人工換気を要した活動性結核症例の検討

<sup>1,2</sup>田中 剛    <sup>1</sup>永井 英明    <sup>3</sup>蛇沢 晶    <sup>1</sup>川辺 芳子  
<sup>1</sup>町田 和子    <sup>1</sup>倉島 篤行    <sup>1</sup>四元 秀毅    <sup>1</sup>毛利 昌史

<sup>1</sup>国立療養所東京病院呼吸器科, <sup>2</sup>現 東京大学医学部呼吸器内科,  
<sup>3</sup>国立療養所東京病院病理

ACUTE RESPIRATORY FAILURE CAUSED BY TUBERCULOSIS  
REQUIRING MECHANICAL VENTILATION

<sup>1,2\*</sup>Goh TANAKA, <sup>1</sup>Hideaki NAGAI, <sup>3</sup>Akira HEBISAWA, <sup>1</sup>Yoshiko KAWABE,  
<sup>1</sup>Kazuko MACHIDA, <sup>1</sup>Atsuyuki KURASHIMA, <sup>1</sup>Hideki YOTSUMOTO,  
and <sup>1</sup>Masashi MORI

<sup>1</sup>Department of Respiratory Diseases, National Tokyo Hospital, <sup>2\*</sup>Department of Respiratory Diseases,  
Tokyo University School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Pathology, National Tokyo Hospital

The patients with active tuberculosis in whom respiratory failure requiring mechanical ventilation developed were studied retrospectively. Nine patients (M8, F1) were identified at the National Tokyo Hospital during 5 years from January, 1993 to December, 1997. Seven of 9 patients were single men, and the duration of symptoms before admission was over 1 month in all patients, while the time from first visit to diagnosis was less than 7 days. All patients were identified as malnourished, and 7 patients suffered from another underlying diseases. The patients were classified into two groups. Six of 9 patients had pulmonary tuberculosis and the other three had miliary disease. The proportion of cases requiring mechanical ventilation was 0.3% and 8.6%, respectively, in pulmonary tuberculosis and miliary tuberculosis. At the start of mechanical ventilation, PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> was lower than 200 in all 9 patients, and 6 patients were probably ARDS. Steroids (methylprednisolone 250~1000 mg/day) were used in all 9 patients. Despite the use of mechanical ventilation and antituberculous therapy, 8 out of 9 patients died. Only one patient with miliary tuberculosis survived. The establishment of the therapy for acute respiratory failure is needed so as to improve prognosis of such cases. At the same time, the delay in consulting a doctor led to acute respiratory failure in most cases, so it is also important to encourage tuberculosis patients to visit a doctor as soon as possible, after the appearance of symptoms.

\*〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

\*7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655 Japan.  
(Received 27 Sep. 1999/ Accepted 21 Feb. 2000)

**Key words** : Pulmonary tuberculosis, Miliary tuberculosis, Acute respiratory distress syndrome (ARDS), Mechanical ventilation, Steroid

**キーワード** : 肺結核, 粟粒結核, 急性呼吸促進症候群, 機械的人工換気, ステロイド

## 緒言

化学療法が進歩した現在においてもなお、結核による死亡者は、毎年3000人程度発生しており、依然として結核は最も注意すべき感染症の1つといえる。治療困難な重症結核、中でも重篤な呼吸不全を来した症例では、集中的治療にもかかわらず予後不良となることが多い。このような症例の特徴をとらえることを目的とし、われわれは、当院で機械的人工換気を要した活動性結核症例について、臨床的検討を行ったので報告する。

## 対象および方法

1993年1月から1997年12月までの5年間に当院に入院した塗抹陽性症例の1808例中、初発結核による急性呼吸不全のため機械的人工換気を要した9例を対象とし、背景因子、臨床所見、治療、経過、予後などについて検討した。

結核による急性呼吸不全症例について検討することを目的としたため、排菌中に合併した他疾患や中枢神経障害などが主な原因となり人工換気を要した症例および再発症例は除外した。今回除外した症例には、喘息・一般細菌性肺炎など他疾患による要因が強いもの3例(1例死亡)、脳結核・結核性髄膜炎による呼吸停止2例(2例死亡)、結核再発による慢性呼吸不全増悪3例(2例死亡)、咯血による窒息1例(1例死亡)があった。

なお、人工換気を要した粟粒結核症例は、全例で排菌

を認めており、対象に含めた。

## 結果

対象9例中、男性は8例、女性は1例で、平均年齢は53.1歳であった。

患者の背景(表1)では、同居家族のいない単身生活の男性が7例みられ、いずれも発症1カ月以降に受診していた。それに対し、医療機関受診後、結核の診断までに要した期間は最長で7日(平均3.1日)であった。

合併疾患を持つ症例は7例で、皮膚筋炎、アルコール性肝障害、糖尿病、肝硬変、AIDS、肺気腫などを合併していた。このうち、肺に基礎疾患を持つものは2例(膠原病肺、肺気腫)で、いずれも結核発症前には、呼吸不全は認められていなかった。

そのほかに、栄養状態を表す指標として入院時のコリンエステラーゼ値、アルブミン値を検討した。肝疾患の影響が考えられる2症例もあったが、9例全例で低値を示していた。身長、体重などの身体所見は、重篤な状態で他院より搬送されてきた症例が多かったため、症例5(身長166.8cm、体重46.4kg、BMI 16.6)を除き不明であった。

学会分類による病型(表2)では、全例が両側病変で拡がり3と広範な病変を認めた。空洞病変のないⅢ3の3例は、粟粒結核であった。結核菌の耐性検査では、使用薬剤に明らかな耐性を認めた症例はなかった。

入院時の呼吸状態(表3)では、7例がすでにI型呼

表1 患者背景

症例	性	年齢	社会背景	合併症	発症～受診	受診～診断 (日)	Ch-E (IU/l)	Alb (g/dl)
1	F	72	主婦	皮膚筋炎(ステロイド内服中)	10日	5	174	2.2
2	M	52	単身	アルコール性肝障害	4カ月	4	26	2.3
3	M	57	単身	—	2年8カ月	1	129	2.4
4	M	60	離婚後、同居家族あり	胃潰瘍	不明	4	12	2.1
5	M	60	単身	糖尿病	9カ月	4	152	2.8
6	M	49	単身	アルコール性肝障害	3カ月	2	70	2.4
7	M	34	単身、同性愛者	AIDS	1カ月	1	39	1.9
8	M	51	単身	—	1カ月	7	110	2.1
9	M	43	単身、住所不定	肺気腫	4カ月	0	87	2.6

吸不全を呈しており、5例で化学療法開始2日以内に人工換気が施行されていた。

人工換気開始直後のPaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>は全例200以下と著明な低値を示していた。当院の症例では心臓カテーテル検査が行われていないため心原性の要因を完全には否定できないが、急性呼吸不全進行の際、6例において明らかな左心不全の所見なく両側肺野に浸潤影の急速な拡がりを認め、acute respiratory distress syndrome (ARDS) 様の病態が考えられた (図1)。また、生存した症例8 (図2) では、人工換気開始後、一時的な心電図変化と心機能低下を認め、心疾患の合併も考えられたが、その後、心機能に異常所見を認めず、酸素化能は結

核の治療とともに徐々に改善しており、呼吸不全の進行に結核が強く関与していると考えられた。

経過中、急性呼吸不全の治療として9例全例でステロイドの投与 (methylprednisolone 250~1000 mg/日) が行われた。症例8では、ステロイド大量療法の後、prednisolone 50 mg/日が投与され、1カ月以上かけて漸減されていた。

表2 結核の状態と治療

症例	喀痰塗抹 (ガフキー号数)	病型	耐性	治療
1	2	b III 3	不明	HRS
2	9	b I 3	E	HRS
3	8	b I 3	-	HRE
4	9	b I 3	-	HRES
5	10	b I 3	-	HRS
6	5	b II 3	-	HRE
7	8	b III 3	-	HREZ
8	6	b III 3	-	HRS
9	10	b I 3	-	HRE

病型=結核病学会病型分類

H = isoniazid, R = rifampicin, E = ethambutol,

S = streptomycin, Z = pyrazinamide

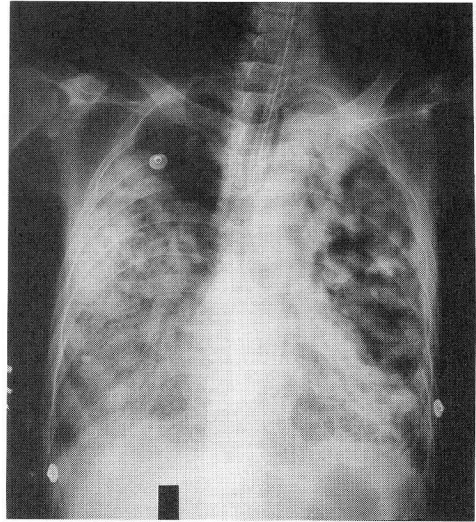


図1 症例2の呼吸不全進行時胸部X線写真。左肺野に巨大な空洞病変を右肺野に浸潤影の拡がりを認める。

表3 呼吸不全の経過と治療

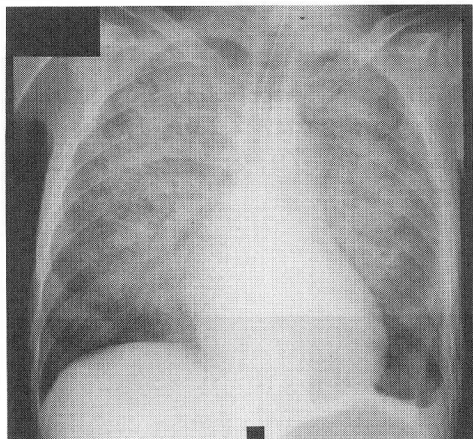
症例	入院時血液ガス所見				steroid				PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	ARDS	転帰	
	吸入酸素 流量 (l/min)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	化療~ 人工換気 (日)	人工換気 開始時 PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	人工換気 期間 (日)	mPSL 投与量 (mg/日)	投与 期間 (日)				
1	n2	35.4	29.2	2	76.5	7	500	3	+	10	+	死亡
2	RA	75.9	33.6	15	53.8	1	1000	2	-	3	+	死亡
3	n3	68.2	37.4	2	77.8	15	500	3	-	3	+	死亡
4	-	-	-	0	64	4	1000	3	+	4	+	死亡
5	RA	58.3	29.7	60	79	6	500	3	+	4	+	死亡
6	m10	64.6	44.2	1	64.3	41	1000	3	-	8	+	死亡
7	RA	53.5	34.6	10	116.3	1	500~1000	5	+	5	-	死亡
8	m10	40.2	43.2	0	183.6	6	1000	3	+	4	-	生存
9	RA	82.2	31.8	5	115	104	250	7	-	-	-	死亡

n = 鼻カニューラ, m = フェイスマスク

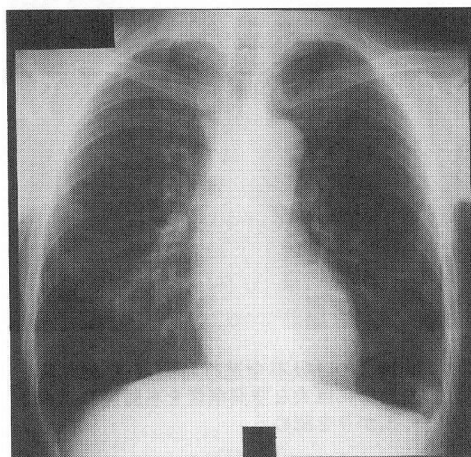
RA = room air

ARDS (+) = ARDS 疑い

mPSL = methylprednisolone



(A)



(B)

図2 症例8の入院時胸部X線写真(A), 両側肺野に粟粒影とスリガラス影を認める。5カ月後(B), 著明な改善を認める。

機械的人工換気を要した9例中8例が死亡し、うち肺結核症例では6例全例が死亡、粟粒結核症例では3例中2例が死亡した。また、8例中5例は人工換気開始後7日以内に死亡した。長期間の人工換気後に死亡した2例は、いずれも不可逆的な意識障害を伴っていた。

死亡した8例のうち、肺結核3例(症例2, 3, 5)、粟粒結核1例(症例7)に対し剖検が行われた。肺結核の症例では、3例全例で滲出性病変、空洞性病変のほか、中下肺野を中心として広範囲に硝子膜の形成(図3)を認め、2例でdisseminated intravascular coagulation (DIC)を認めた(表4)。粟粒結核症例で剖検さ

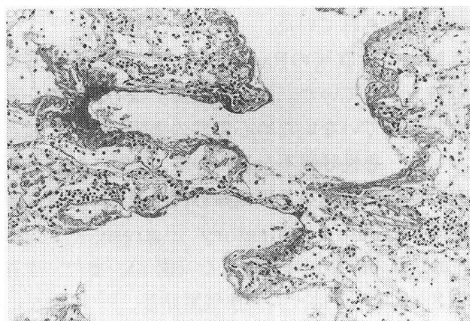


図3 症例2の肺病理組織像(対物×10)。肺胞領域に硝子膜の形成がみられる。

表4 剖検所見

症例	滲出性 変化	軟化 融解像	硝子膜 形成	DIC	他臓器 結核病変
2	+	+	+	-	骨髄, 脾
3	+	+	+	+	-
5	+	+	+	+	-
7	-	-	-	-	腸管, 肝, 腎, 脾, 骨 髄, 全身 リンパ節

れたのは、AIDS合併症例で、多数の粟粒結節のほか、肺水腫の所見を認めた。またサイトメガロウイルスの封入体が一部の領域のⅡ型肺胞上皮・血管内皮細胞にみられた。

## 考 察

急性呼吸不全を来し人工換気を要した結核症例に関してまとめられた報告<sup>1)~3)</sup>は少ない。Pennerら<sup>1)</sup>は、10年間に人工換気を要した症例13例について報告しており、13例中9例(69%)が死亡したとしている。このうち肺結核(tuberculous pneumonia)によるものは6例で4例死亡、粟粒結核によるものは7例で5例死亡したとし、また、人工換気を要したのは、肺結核では0.8%、粟粒結核では18.9%としている。当院5年間での症例では、急性呼吸不全のため人工換気を要した症例9例中8例が死亡し、うち肺結核によるものが6例で全例死亡、粟粒結核によるものが3例で2例死亡と、極めて予後不良であった。また、人工換気を要したのは、肺結核で0.3%、粟粒結核で8.6%であった。

当院では1例を除き予後不良の転帰となったが、急性

呼吸不全に至った経過、合併疾患などを考慮せずに、他施設での報告と一概に死亡率のみを比較することはできない。重篤な結核では、一般細菌による肺炎の合併を完全に否定することが困難な症例も少なからず存在し、他施設での報告<sup>2)</sup>でも医原性のものなどさまざまな経過により呼吸不全を来した症例が含まれている。重篤な肺結核症例で人工換気を行う際、その予後を推測するためには、呼吸不全進行の原因、関連する病態を明確にしておくことが必要となる。

また、今回、肺結核症例と粟粒結核症例を対象としたが、それぞれ経過、病態などが異なることもあり、その予後や呼吸不全との関連を検討する際には、区別する必要がある。

肺結核では、近年、化学療法が進歩したことにより、急性呼吸不全を来すのは受診もしくは診断の遅れや治療中止の場合がほとんどとなっている。われわれの症例では、粟粒結核に比べ肺結核症例で、有症状期間の長い症例が多くみられた。これには、同居家族を持たない単身生活者で医療機関の受診が遅れるという社会的背景の問題も関与していた。6例全例で両肺に広範な病変を伴っており、さらに5例で、呼吸不全進行の際、画像上ARDS様の陰影の出現を認めていた。6例全例死亡し、うち3例で剖検が行われたが、3例とも硝子膜形成性肺炎とDICが認められた。また、1例(症例5)は排菌がほぼ陰性化したにもかかわらず急速に呼吸不全が進行した症例であった。安藤ら<sup>4)</sup>は、この症例と同様に化学療法早期に呼吸不全を来した肺結核症例について報告している。これによると、排菌がほぼ消失したにもかかわらずレントゲン所見の悪化を認めて人工換気を要した症例が7例あり、6例が死亡したとしている。このうち、剖検4例全例に、われわれの症例と同様にdiffuse alveolar damage (DAD)の所見を認めている。このような症例の呼吸不全進行の原因として、初期悪化と同様の病態の関与、すなわち、強力な化学療法により破壊された結核菌菌体成分の影響などが考えられている。今回提示した症例5も、他の感染症や肺疾患の合併を認めず、抗結核薬による薬剤性肺炎の可能性は否定できないが極めて稀とされる<sup>5)6)</sup>ことから、安藤らの症例と同様の病態が疑われた。重篤な肺結核症例では、病変進行によりARDS様の呼吸不全を来すほか、化学療法が奏効している早期にも呼吸不全を来すことがあり、人工換気を要した場合、いずれも高率に予後不良の転帰となる。

一方、粟粒結核は、頻度としては少ないが比較的高率に急性呼吸不全を来すことから重要視されている。当院で急性呼吸不全のため人工換気を要した粟粒結核症例は3例であった。そのうちの生存した1例では急性呼吸不全を来した一因に心不全の合併が考えられたため、

ARDSとは診断できないが、硝子膜形成性肺炎などARDSと同様の病態が関与していた可能性も考えられた。その他の粟粒結核の死亡2例は、それぞれ皮膚筋炎、AIDS合併症例で、前者でARDSの関与が疑われていた。粟粒結核と急性呼吸不全やARDSとの関連についての報告は、症例報告も含めこれまでにいくつかなされている<sup>7)~16)</sup>。河端ら<sup>7)</sup>が複数施設の報告をまとめたものによると、急性呼吸不全を来し人工換気を要した粟粒結核症例16例中11例が死亡したとし、また剖検された粟粒結核高度進展例10例中8例にDICを、6例に硝子膜形成性肺炎を認めたとしている。このように粟粒結核で急性呼吸不全を来した症例においても、硝子膜形成性肺炎などARDSの関与が疑われることが多く、その救命の困難なことが問題となっている。また粟粒結核では、基礎疾患を持つ症例が多く、特に最近では、HIV感染の可能性を念頭に置くべきであり、その呼吸不全進行の際には、結核以外の呼吸器感染症合併にも注意する必要がある。

以上で述べたように、肺結核、粟粒結核にかかわらず、人工換気を要した結核では、ARDS様の病態の関与が疑われる症例が多くみられている。近年、グラム陰性菌感染における敗血症、ARDSの発症に各種のサイトカインが関与していることが明らかになりつつあるが<sup>17)</sup>、サイトカインカスケードの活性化にエンドトキシンであるlipopolysaccharide (LPS)が重要な役割を持つことが知られている。このサイトカインカスケードは、LPSがCD14を介してマクロファージを活性化させ、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ などを産生、放出させることから始まるとされるが、結核菌においても、その細胞壁成分のlipoarabinomannan (LAM)がLPSと同様の機序でサイトカインカスケードを活性化させることが明らかになってきた<sup>18)</sup>。このことから、結核によるARDSの発症においても、グラム陰性菌感染によるARDSと同様の機序が関連している可能性が考えられている。

臨床の場合においても、結核による急性呼吸不全に対して敗血症によるARDSと同様の治療を行うことが多く、本邦では特にステロイドを使用することが多い。しかし、米国で1980年代以降に行われた二重盲検試験の結果では、敗血症におけるARDS初期のステロイド大量療法はその予後を改善しないと見解<sup>19)~21)</sup>が示されている。当院の症例では、全例で急性期にステロイドの投与が行われていた。ステロイド使用後に酸素化能が一時的に改善した症例も少なからずみられたが、urinastatinの投与や人工換気によるPEEPなども併せて行われており、またほとんどの症例が予後不良となっていたことから、急性期にステロイドの効果があつたのかを正確に評価することは困難であった。ARDSを合併

した粟粒結核での生存症例の報告<sup>8)~10) 15)</sup>では、ステロイドの大量療法が効果的であったとする意見もみられており、急性期のステロイドの使用に関しては今後さらに詳細な検討を要すると考えられる。

一方、ARDS中後期における肺の線維増殖性病変に対しては、ステロイドの4週間程度の漸減投与が有効とする報告<sup>22)</sup>がある。結核医療の基準においても、重篤な滲出性病変を主体とする肺結核、粟粒結核などで治療上必要がある場合には、用量は異なるがステロイドの4週間程度までの漸減投与が認められている。しかしステロイドには免疫抑制作用があり、長期投与により抗菌治療に悪影響を及ぼす可能性がある。そのため、菌のせん滅に長期的な治療を要する結核において、このようなステロイドの投与方法がどの程度有効であるか明らかでない。菌量の多い重篤な肺結核による急性呼吸不全と粟粒結核によるものと同様の方法でステロイドを投与すべきかも含め、今後検討する必要がある。

また、近年では、敗血症によるARDSの治療に、各種の抗サイトカイン療法などさまざまな治療法が実験段階にあるが、これまでに著効を示したものはないとされる<sup>23) 24)</sup>。前述したとおり結核における急性呼吸不全の進行には、グラム陰性菌感染症によるARDSと同様の機序が関与している可能性があり、予後改善のためには、その病態のさらなる解明と治療法の確立が待たれる。

結核自体に対する治療としては、isoniazid (INH)、rifampicin (RFP) に、ethambutol (EB) や streptomycin (SM) を加えた治療が行われていた。pyrazinamide (PZA) が投与されていたのは症例7のみであったが、この症例も治療開始4日後に肝障害のためPZAは中止されていた。重篤な呼吸不全を来した症例では、入院時もしくは経過中に急性の肝障害を認めることが多く、PZAを投与するのは困難ことが多い。そのため、PZAを含めた4剤での治療が初回標準治療の1つとして加えられた1996年以降も、十分な効果を期待できる従来どおりのINH、RFPを中心とした治療が行われていた。

以上で結核における急性呼吸不全の病態、治療、経過、予後などを中心に述べたが、一方、今回、われわれが呈示した症例の背景で特徴的だったのは、前述したように、特に肺結核症例で患者側の受診の遅れが目立ったことである。同居家族を持たず不規則な生活を送る男性が多かったことから、もともと栄養状態が悪かったところに結核が感染、発病し、さらに低栄養になっていった症例が多いと考えられる。病型においても、肺結核症例6例全例が拡がり3であり、5例がI型であった。結核による急性呼吸不全では、一般細菌性肺炎によるものとは異なり、栄養状態などの全身状態が著しく不良な上、病変の速や

かな改善が困難なことや、多くの症例で肺実質に広範な不可逆的破壊を伴うことなどが、さらに予後を悪くする原因となっている。特に肺実質の破壊が広範な症例では、救命できたとしても、慢性呼吸不全への移行や慢性呼吸器感染症、特に肺アスペルギルス症の発症など相当の後遺症が予想される。それ故、急性呼吸不全に対する治療法の確立のみならず、やはり、重篤な状態になるまでの早期発見も重要である。

## 結 語

急性呼吸不全のため人工換気を要した結核症例では、9例中8例死亡（肺結核6例全例死亡、粟粒結核3例中2例死亡）と極めて予後不良であった。これらの症例の中にはARDSの関与が疑われる症例も多くみられており、今後、その予後を改善させるためには、ARDSなど急性呼吸不全に対する治療法の確立が必要と考えられる。しかし、肺実質の破壊が著しい症例では、救命後にも後遺症を残す可能性があるため、重篤な状態になる前に発見することも重要な課題である。

## 文 献

- 1) Penner C, Roberts D, Kunimoto D, et al.: Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 867-872.
- 2) 新見 岳, 間瀬祐司, 秋田裕子, 他: 人工呼吸管理を要した肺結核症例の検討. *結核.* 1995; 70: 103-110.
- 3) 田中信行, 沢田雅光, 坂口和成, 他: 粟粒結核あるいは結核性肺炎による急性呼吸不全. *日胸疾会誌.* 1981; 19: 452-459.
- 4) 安藤達志, 木村謙太郎, 川幡誠一, 他: 化学療法早期に重症呼吸不全となった肺結核症例の検討. *結核.* 1989; 64: 519-527.
- 5) 遠藤健夫, 斎藤武文, 中山美香, 他: Isoniazidによる薬剤性間質性肺炎の1例. *日呼吸会誌.* 1998; 36: 100-105.
- 6) 畠山 忍, 立花昭生, 鈴木和恵, 他: Isoniazidによる薬剤性肺臓炎の1例. *日呼吸会誌.* 1998; 36: 448-452.
- 7) 河端美則, 和田雅子, 岩井和郎, 他: 粟粒結核症の病理—有用な臨床情報とDIC, 急性呼吸不全に焦点を当てて—. *呼吸.* 1986; 5: 576-583.
- 8) 巽浩一郎, 栗山喬之, 高松芳郎, 他: 粟粒結核症に続発したARDSの1例. *日胸疾会誌.* 1987; 25: 574-577.

- 9) 川山智隆, 澤田希子, 吉住尚志, 他: メチルプレドニゾロンパルス療法が有効であった成人呼吸促迫症候群を呈した粟粒結核の1例. 日胸疾会誌. 1997; 56: 58-63.
- 10) 石島英昭, 鬼塚黎子: 成人呼吸促迫症候群と結核性腹部大動脈瘤を合併した粟粒結核の1救命例. 結核. 1998; 73: 403-411.
- 11) 永尾正男, 滝沢明憲, 土屋 潔, 他: 粟粒結核症6例の検討—粟粒結核に合併したARDSの2例—. 日胸疾会誌. 1984; 22: 589-596.
- 12) 宮内善豊, 坂部武史, 筒井俊徳, 他: 粟粒結核に合併したARDS. ICUとCCU. 1986; 10: 769-772.
- 13) Huseby JS, Hudson LD, et al.: Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. Ann Intern Med. 1976; 85: 609-611.
- 14) Hsu JT, Padula JP, Ryan SF: Miliary tuberculosis and respiratory distress syndrome. Ann Intern Med. 1978; 89: 140-141.
- 15) Murray HW, Tuazon CU, Kirmani N, et al.: The adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis. Chest. 1978; 73: 37-43.
- 16) Mofredj A, Guerin JM, Leibinger F, et al.: Adult respiratory distress syndrome and pancytopenia associated with miliary tuberculosis in a HIV-infected patient. Eur Respir J. 1996; 9: 2685-2687.
- 17) 石橋正義, 吉田 稔: ARDSの新展開—その発症機序とSIRSについて—. 呼吸. 1997; 16: 980-988.
- 18) Zhang Y, Doerfler M, Lee TC, et al.: Mechanisms of stimulation of interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  by *Mycobacterium tuberculosis* components. J Clin Invest. 1993; 91: 2076-2083.
- 19) Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al.: High-dose corticosteroids in patient with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1987; 317: 1565-1570.
- 20) Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al.: Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. Chest. 1987; 92: 1032-1036.
- 21) Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al.: Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 62-68.
- 22) Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al.: Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. JAMA. 1998; 280: 159-165.
- 23) Kollef MH, Schuster DP: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1995; 332: 27-37.
- 24) Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al.: The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1332-1347.