

## ●原 著

## 急速に進行する間質性肺炎に対する抗凝固療法併用の有効性についての検討

渡辺 憲弥<sup>1)</sup> 田島 俊児<sup>1)</sup> 田中 淳一<sup>1)</sup> 森山 寛史<sup>1)</sup> 中山 秀章<sup>1)</sup>  
 寺田 正樹<sup>1)</sup> 高田 俊範<sup>1)</sup> 鈴木 栄一<sup>2)</sup> 成田 一衛<sup>1)</sup>

要旨：急速に進行する間質性肺炎に対する抗凝固療法併用の有効性を後ろ向きに検討した。1999年4月から2010年1月までに当科に入院した特発性または続発性の間質性肺炎で、2カ月以内に呼吸不全が進行する症例を急速に進行する間質性肺炎と定義した。対象は20例で、基礎疾患はnon-IPF 6例、IPF 3例、Amyopathic DM (ADM) 6例、DM 2例、RA 2例、MCTD 1例であった。治療に抗凝固療法を併用した群をA群 (n=11)、非併用群をB群 (n=9) として比較検討した。Kaplan-Meier法で、A群に有意な生存期間の延長が認められた (p=0.0389)。急速に進行する間質性肺炎では、抗凝固療法の併用により予後が改善し得る可能性が示唆された。

キーワード：抗凝固療法, 低分子ヘパリン, ワルファリン, 急速に進行, 間質性肺炎

Anticoagulant therapy, Low-molecular-weight heparin, Warfarin, Rapidly-progressive, Interstitial pneumonia

## 緒 言

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) に対して、glucocorticoid (GC) と抗凝固療法の併用群と単独治療群を比較検討し、前者で有意な急性増悪による死亡率の改善が得られたとの報告がある<sup>1)</sup>。しかし、IPF 以外の間質性肺炎の急性増悪に対する抗凝固療法併用の検討は報告されていない。そこで今回我々は、続発性も含む急速に進行する間質性肺炎に対して抗凝固療法の併用による予後改善効果の有無を後ろ向きに検討した。

## 対象と方法

1999年4月から2010年1月までに当科に入院した、特発性または続発性の急速に進行する間質性肺炎の患者で治療前後に凝固系検査データのある症例を対象とした。今回我々は、IPFの急性増悪<sup>2)</sup>およびacute interstitial pneumonia (AIP)<sup>3)</sup>の診断基準に基づいて、1) 2カ月以内の呼吸器症状の増悪<sup>3)</sup>、2) PaO<sub>2</sub>/F<sub>1</sub>O<sub>2</sub><300またはPaO<sub>2</sub>≥10Torrの低下、3) HRCTにおける両側肺の陰影の出現または増強、4) 明らかな感染、心不全、薬剤性や悪性腫瘍合併例は除く、の4項目全てを満たすものを「急速に進行する間質性肺炎」と定義した。

Polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) の診断はBohan and Peterの診断基準<sup>4)</sup>、Amyopathic dermatomyositis (ADM) の診断はEuwerらの診断基準<sup>5)</sup>、Rheumatoid Arthritis (RA) の診断は米国リウマチ学会の診断基準<sup>6)</sup>、Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) の診断はATS/ERSのconsensus classification<sup>7)</sup>、Mixed connective tissue disease (MCTD) の診断は厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班の診断の手引き(1996年改訂)<sup>8)</sup>に基づいて行った。今回の検討では、肺生検が施行された症例は無く、IIPsの診断は、既往歴、家族歴、喫煙歴の他に粉塵吸入歴を含めた職業歴、ペット飼育歴、薬剤服用歴、さらに関節、皮膚、筋肉などをはじめとした全身症状の有無、経過、画像検査や血液学的検査から続発性の間質性肺炎が否定的と考えられた症例とし、さらにIPFと確定できないものをnon-IPF (n-IPF) とした。また、肺血栓塞栓症を除外するため、全症例で心電図と心エコーを施行し、右心不全徴候がわずかでも認められた場合には、下肢静脈超音波検査または胸部造影CTを施行した。

薬剤治療はGC、cyclosporin A (CyA) やintravenous cyclophosphamide pulse (IVCY) による多剤併用免疫抑制療法が施行され、1: GC単剤療法、2: GC+CyAまたはGC+IVCYによる2剤併用療法、3: GC+CyA+IVCYによる3剤併用療法のいずれかが行われた。GCはメチルプレドニゾンパルス療法 (m-PSL 1.0g×3日間) で導入し、主治医の判断で数回繰り返した。パルス療法後は漸減し、以後はPSL 1.0mg/kg/day相当量を投

〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通一番町757

<sup>1)</sup>新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座呼吸器内科学分野

<sup>2)</sup>新潟大学医歯学総合病院医科総合診療部

(受付日平成22年4月2日)

Table 1 Clinical characteristics of rapidly-progressive interstitial pneumonia

	Total (n=20)	Anticoagulant (+) Group A (n=11)	Anticoagulant (-) Group B (n=9)	p-value
Age (yrs)	63±9	60±11	67±5	0.0815
Sex (M/F)	9/11	7/4	2/7	0.0923
Dx (n-IPF, IPF, ADM, PM/DM, RA, MCTD) <sup>‡</sup>	6/3/6/2/2/1	4/2/4/1/0/0	2/1/2/1/2/1	0.4783
PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	246±82	247±94	244±63	0.9304
WBC (μl)	13,582±17,187	10,802±5,233	16,980±5,786	0.7806
CRP (mg/dl)	4.8±4.6	5.3±4.1	4.2±5.4	0.2078
LDH (IU/l)	494±197	503±235	484±137	0.8358
KL-6 (U/ml)	1,568±827	1,425±844	1,742±805	0.4052
D-dimer (μg/ml)	5.9±9.5	6.4±11	5.3±7.0	0.7906
Tx (1/2/3) <sup>‡</sup>	1/2/17	0/1/10	1/1/7	0.8358
D-dimer (2 wks after)	3.1±2.8	2.3±1.8	4.0±3.7	0.1961
APACHE II score	9.0±3.9	8.4±3.9	9.6±4.0	0.5064
3 months survival	10 (50%)	7 (64%)	3 (33%)	0.3698
Hospital death	12 (60%)	5 (45%)	7 (78%)	0.1968

<sup>‡</sup> Dx diagnosis, ADM amyopathic DM, DM dermatomyositis, n-IPF non-idiopathic pulmonary fibrosis, RA rheumatoid arthritis, MCTD mixed connective-tissue disease

<sup>‡</sup> Tx: drug therapy, 1: GC pulse, 2: GC pulse, CyA or IVCY, 3: GC pulse, CyA, IVCY.

与した。CyAは2~4mg/kg/dayで内服を開始しトラフ値100~200ng/mL(2hr値を800ng/mL以上)を目標として調節した。病勢に応じて300ng/mLを目標としたが、無効例や重篤な肝機能障害の出現した場合は、中止またはtacrolimusへ変更しトラフ値8~10ng/mLを目標として調節した。IVCYは500mg/bodyを2週間毎の静脈内投与で開始し、症状が安定した時点で内服(50mg隔日投与)へ変更し、維持量として、約1年間で内服を継続した。

抗凝固療法はdalteparin(75u/kg)の24時間持続静注またはwarfarinの内服(1例のみ)で開始した。呼吸器症状が安定した症例は、dalteparinをwarfarin内服に変更し、PT-INRで1.5~2.5を維持した。2005年のKuboら<sup>1)</sup>の報告以降は、原則として全例に抗凝固療法を施行した。「抗凝固療法を併用した群をA群」、「非併用群をB群」として両群の比較検討を行った。

統計解析にはJMP(SAS社, Cary, NC)を用いた。Acute physiology and chronic health evaluation(APACHE)II scoreの算出に際しては、腋窩温+1℃=直腸温として計算した。データは平均値±標準偏差で示し、P<0.05を統計学的に有意とした。

## 結 果

前述の「急速に進行する間質性肺炎」の定義を満たし、かつ治療前後に凝固系検査データのある症例は、20例であった。全20症例の臨床像をTable1に示した。平均年齢は63±9歳、性別は男性9例、女性11例であった。基礎疾患の内訳は、n-IPF6例(A群/B群=4/2)、IPF3例(2/1)、ADM6例(4/2)、DM2例(1/1)、RA

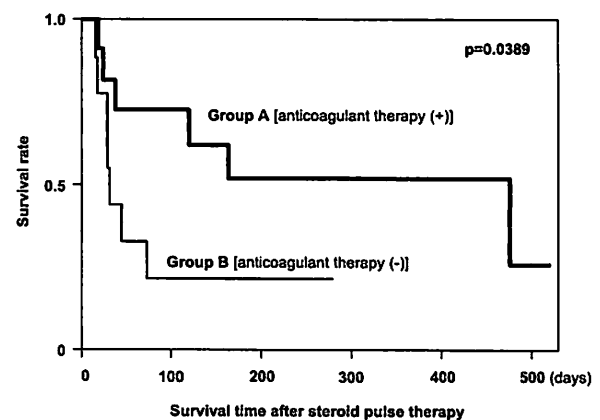


Fig. 1 Kaplan-Meier survival curves for the anticoagulation group (group A) and non-anticoagulation group (group B). Comparisons were made by log-rank test. There was a statistical significance between the survival curves of group A and group B ( $p=0.0389$ ).

2例(0/2)、MCTD1例(0/1)であった。A群(抗凝固療法併用群)および、B群(非併用群)の両群間においてGC治療開始前のPaO<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>、WBC、CRP、LDH、KL-6、APACHE II scoreに有意差は認めなかった。また、GC治療前および治療開始2週間後のd-dimerも有意差は認めなかった。

3カ月生存率は、A群で64%、B群で33%( $p=0.3698$ )、院内死亡率はA群で45%、B群で78%とA群で死亡率が低いものの有意差は認めなかった( $p=0.1968$ )。しかし、Kaplan-Meier法による全生存期間の検討では、A群で統計学的に有意な生存期間の延長効果( $p=0.0389$ , log-rank test)が認められた(Fig.1)。

Table 2 Clinical characteristics of the survivors and non-survivors

	Total (n = 20)	Survivor (n = 8)	Non-survivor (n = 12)	p-value
Age (yrs)	63 ± 10	62 ± 12	64 ± 8	0.6303
Sex (M/F)	9/11	5/3	4/8	0.3618
Dx (n-IPF, IPF, ADM, PM/DM, RA, MCTD) <sup>‡</sup>	6/3/6/2/2/1	3/2/1/1/1/0	3/1/5/1/1/1	0.6487
PaO <sub>2</sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>	246 ± 81	242 ± 55	248 ± 95	0.8674
WBC (/μl)	13,582 ± 17,187	9,628 ± 5,436	16,218 ± 5,001	0.2078
CRP (mg/dl)	4.8 ± 4.6	5.3 ± 4.1	4.2 ± 5.4	0.5745
LDH (IU/l)	494 ± 196	524 ± 234	475 ± 168	0.5912
KL-6 (U/ml)	1,568 ± 822	1,351 ± 858	1,713 ± 799	0.3475
D-dimer (μg/ml)	5.9 ± 9.5	5.9 ± 7.2	6.0 ± 10.6	0.9826
Tx (1/2/3) <sup>‡</sup>	1/2/17	0/0/8	1/2/9	0.3084
D-dimer (2weeks after Tx)	3.1 ± 2.7	1.7 ± 0.9	4.0 ± 3.4	0.0868
APACHE II score	9.0 ± 3.9	9.0 ± 4.3	8.8 ± 3.4	0.9110

<sup>‡</sup> Dx diagnosis, ADM amyopathic DM, DM dermatomyositis, n-IPF non-idiopathic pulmonary fibrosis, RA rheumatoid arthritis, MCTD mixed connective-tissue disease

<sup>‡</sup> Tx: drug therapy, 1: GC pulse, 2: GC pulse, CyA or IVCY, 3: GC pulse, CyA, IVCY.

生存退院例と院内死亡例の比較を Table 2 に示した。抗凝固療法開始後 2 週間での d-dimer は、生存群において低い傾向を示した ( $1.7 \pm 0.9 \mu\text{g}/\text{mL}$  vs  $4.0 \pm 3.4 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $p = 0.0868$ )。また生存群の non-IPF 3 例はすべてで抗凝固療法を行っていた。年齢、性別、基礎疾患、PaO<sub>2</sub>/F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>, WBC, CRP, LDH, KL-6, APACHE II score および薬剤治療方法では有意差は認められなかった。死因は、全例原疾患の進行による呼吸不全であった。

人工呼吸管理は非侵襲的陽圧換気療法から導入し、改善の認められない場合は気管挿管による呼吸管理を施行した。抗凝固療法群は 11 例中 6 例、非抗凝固療法群は 9 例中 4 例で人工呼吸管理を要していた。予後別では、生存群は 8 例中 4 例、死亡群は 12 例中 6 例で人工呼吸管理を施行していた。

本検討では、肺生検を施行していた症例はなかったが、抗凝固療法施行例と非施行例の各 1 例ずつ (いずれも IIPs) で剖検が得られた。肺の組織標本を詳細に検討したが、両症例とも典型的な diffuse alveolar damage を呈するのみで組織学的な差異は認められなかった。また、両症例とも血栓塞栓の所見はなかった。

## 考 察

今回我々は、「急速に進行する間質性肺炎」に対する抗凝固療法の併用効果を基礎疾患にかかわらず、後ろ向きに検討した。膠原病肺および n-IPF の急性増悪については明確な定義がないため、IPF の急性増悪と AIP が検討対象から漏れないように、2 カ月以内の発症を条件とした。今回の検討結果では、抗凝固療法併用群は非併用群と比較し、全生存期間で有意な生存期間の延長が認められた。また、フィブリンの分解産物で血管内凝固の

指標とされる d-dimer は、治療前検査において全例で上昇 ( $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上) しており、急速に進行する間質性肺炎自体が、凝固亢進状態にある可能性が示唆された。さらに治療開始 2 週間後の d-dimer は、生存した群のみ低い傾向を認めた。以上の結果から、急速に進行する間質性肺炎の患者では、凝固系の亢進が存在し、さらには血管内凝固の程度と予後との間に何らかの関連があることが示唆された。

IPF 患者の 3~7% は肺血栓塞栓症が原因で死亡し、危険因子として、日常生活動作の低下、心不全、悪性腫瘍の合併、GC 投与があるとの報告がある<sup>9)</sup>。間質性肺炎患者では antithrombin III や  $\alpha_2$  plasmin inhibitor が減少しており<sup>10)</sup>、さらに微小肺血管の内皮傷害や低酸素が凝固亢進や線溶低下の原因となり、血栓形成を促進すると報告されている<sup>11)</sup>。また、治療薬として使用される GC は抗炎症作用とともに、線溶系の抑制作用による凝固能の亢進をきたすことが報告されている<sup>12)</sup>。種々の原因の呼吸不全患者の 27% に肺血栓塞栓症を合併していたとの報告もあるが<sup>10)</sup>、IPF を含む間質性肺炎患者において肺血栓塞栓症の発症頻度が高い真の原因は、未だに不明である。今回の検討では、肺生検を施行した症例はなく、剖検症例では、肺血管内に血栓の存在を証明することはできなかった。今後も、間質性肺炎と血液過凝固状態との関連については、更なる検討が必要と考えられる。

Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome では bronchoalveolar lavage fluid (BALF) 中のトロンビンや第 Xa 凝固因子が増加し、肺胞内のフィブリン沈着から線維化が進行することが報告されている<sup>13)~16)</sup>。これらの肺胞内フィブリン沈着は、強皮症や IPF のような慢性進行性の肺線維化を伴う疾患においても認

められることが報告されている<sup>17)</sup>。ヘパリンは、*in-vitro*で transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), endothelin-1 や fibroblast growth factor-2 などの間質線維化の促進因子発現を直接的に低下させると報告されている<sup>18)19)</sup>。また、トロンピンに高親和性を示す proteinase-activated receptor-1 (PAR-1) が線維化巣の線維芽細胞において強度に発現しており<sup>20)21)</sup>、この前凝固段階の活性化を抑制することで、PAR-1 欠損の bleomycin (BLM) 肺線維症モデル等の実験的な肺線維化を抑制し得ることが報告されている<sup>20)22)~24)</sup>。組織の障害部位から放出された第 Xa 因子が線維芽細胞に発現している PAR-1 の活性化因子として働き、TGF- $\beta$ 1 の活性化を介して筋線維芽細胞へ分化させることも報告されている<sup>25)</sup>。間質性患者の BALF 中では、線溶系を抑制する thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor と protein C inhibitor が増加し、プラスミン活性を減弱させると報告されている<sup>26)</sup>。さらに、BLM 肺線維症モデルでは、凝固抑制と線溶系促進により、肺線維化が減弱することが確認されている<sup>27)</sup>。以上より急速に進行する間質性肺炎では、凝固系亢進と線溶系抑制により、呼吸不全悪化の促進と、引き続く肺線維化や肺血栓塞栓の合併が予後を悪化させる可能性が考えられる。今回我々が治療初期から使用した dalteparin は、第 Xa 因子の阻害作用を持ち、間質性肺炎治療において病態改善に効果的であった可能性が考えられた。

今回の検討で、3 カ月生存率と院内死亡率で抗凝固療法併用が、予後を改善する可能性が示唆されたが、有意差は認められなかった。一方、全生存期間で有意に予後良好であったことから、維持療法に使用した warfarin が長期的予後に寄与した可能性も考えられたが、抗凝固以外の warfarin の間質性肺炎に対する有効性の明確な機序についての解明は、Kubo ら<sup>1)</sup>を含め報告されていない。しかし興味深い事に、同様にリモデリングを来す疾患である肺動脈性肺高血圧症では、warfarin を投与すると monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) と interleukin-8 (IL-8) が低下することが報告されている<sup>28)</sup>。さらに IPF の病態には、MCP-1 と IL-8 が関与することが報告されており<sup>29)</sup>、warfarin が抗凝固以外の機序でも長期予後の改善に寄与した可能性も考えられる。今後、間質性肺炎に対する warfarin の有効性についての更なる検討が期待される。

ADM は予後不良の間質性肺炎を伴うことで知られているが、今回の検討でも ADM 6 例の中で抗凝固療法を使用した 4 例中 1 例が生存したのみであった。ADM には抗凝固療法が有効とはいえず、他の治療法の早急な検討が必要であると考えられる。

今回検討した症例の死因は、全例が原疾患の進行による呼吸不全であった。当科では感染症の予防として、以

下の 4 項目を行っている。①人工呼吸の第一選択は、気管挿管ではなく非侵襲的陽圧換気療法とし、かつ極力中心静脈カテーテルの挿入は行わない。②広域スペクトラムの抗生剤+ミノサイクリンまたはニューキノロンを併用する。③アムホテリシン B による口腔内ケアと ST 合剤の予防投与を行う。④定期的に immunoglobulin G を測定し、500 (mg/dl) 以下で、 $\gamma$ グロブリンの投与を行う。以上の処置により、明らかな感染症を合併した症例は認められなかった。

今回の後ろ向き検討では、急速に進行性する間質性肺炎において免疫抑制療法に抗凝固療法を併用することで有意な生存期間の延長が認められた。抗凝固療法は、IPF の急性増悪例のみならず、続発性の急速に進行性する間質性肺炎においても有効である可能性が示唆された。しかし本検討は、疾患群も統一されておらず、組織学的裏付けもない、少数例の検討である。さらに、後ろ向き検討のため、重要な凝固亢進分子マーカーである可溶性フィブリンモノマー複合体やトロンピン・アンチトロンピン複合体の検討もできておらず、今後前向き検討が必要と考えられる。

#### 参考文献

- 1) Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475—1482.
- 2) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636—643.
- 3) Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, et al. Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 369—378.
- 4) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344—347.
- 5) Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 124—127.
- 6) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315—324.
- 7) American Thoracic Society, European Respiratory Society. 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 Execu-

- tive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277—304.
- 8) 東條 毅, 他. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班. 平成7年度研究報告書. 1996; 1.
  - 9) King JT. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Schwarz MI, King JT, et al, ed. *Interstitial Lung Disease*. 3rd ed. Hamilton: B.C. Decker, 1998; 605—644.
  - 10) 長田 博. 呼吸不全の多臓器障害 呼吸不全と血液凝固線溶障害. *日胸疾会誌* 1987; 25: 188—194.
  - 11) 矢内 勝. 高齢者の肺血栓塞栓症 病態と治療 肺線維症に合併する肺血栓症の治療. *日呼吸会誌* 2002; 40: 6.
  - 12) Isacson S. Effect of prednisolone on the coagulation and fibrinolytic systems. *Scand J Haematol* 1970; 7: 212—216.
  - 13) Idell S, Gonzalez K, Bradford H, et al. Procoagulant activity in bronchoalveolar lavage in the adult respiratory distress syndrome. Contribution of tissue factor associated with factor VII. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1466—1474.
  - 14) Ohba T, McDonald JK, Silver RM, et al. Scleroderma bronchoalveolar lavage fluid contains thrombin, a mediator of human lung fibroblast proliferation via induction of platelet-derived growth factor alpha-receptor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 405—412.
  - 15) Hernández-Rodríguez NA, Cambrey AD, Harrison NK, et al. Role of thrombin in pulmonary fibrosis. *Lancet* 1995; 346: 1071—1073.
  - 16) Marshall RP, Bellingan G, Webb S, et al. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1783—1788.
  - 17) Imokawa S, Sato A, Hayakawa H, et al. Tissue factor expression and fibrin deposition in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 631—636.
  - 18) Yard BA, Chorianopoulos E, Herr D, et al. Regulation of endothelin-1 and transforming growth factor-1 production in cultured proximal tubular cells by albumin and heparin sulphate glycosaminoglycans. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1769—1775.
  - 19) Li CM, Khosla J, Hoyle P, et al. Transforming growth factor-1 modifies fibroblast growth factor-2 production in type II cells. *Chest* 2001; 120: 60—61.
  - 20) Howell DC, Johns RH, Lasky JA, et al. Absence of proteinase-activated receptor-1 signaling affords protection from bleomycin-induced lung inflammation and fibrosis. *Am J Pathol* 2005; 166: 1353—1365.
  - 21) Bogatkevich GS, Gustilo E, Oates JC, et al. Distinct PKC isoforms mediate cell survival and DNA synthesis in thrombin-induced myofibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: 190—201.
  - 22) Howell DC, Goldsack NR, Marshall RP, et al. Direct thrombin inhibition reduces lung collagen, accumulation, and connective tissue growth factor mRNA levels in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2001; 159: 1383—1395.
  - 23) Yasui H, Gabazza EC, Tamaki S, et al. Intratracheal administration of activated protein C inhibits bleomycin-induced lung fibrosis in the mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1660—1668.
  - 24) Gunther A, Lübke N, Ermert M, et al. Prevention of bleomycin-induced lung fibrosis by aerosolization of heparin or urokinase in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1358—1365.
  - 25) Scotton CJ, Krupiczkoj MA, Königshoff M, et al. Increased local expression of coagulation factor X contributes to the fibrotic response in human and murine lung injury. *J Clin Invest* 2009; 119: 2550—2563.
  - 26) Fujimoto H, Gabazza EC, Hataji O, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and protein C inhibitor in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1687—1694.
  - 27) Howell DC, Goldsack NR, Marshall RP, et al. Direct thrombin inhibition reduces lung collagen, accumulation, and connective tissue growth factor mRNA levels in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2001; 159: 1383—1395.
  - 28) Damás JK, Otterdal K, Yndestad A, et al. Soluble CD40 ligand in pulmonary arterial hypertension: possible pathogenic role of the interaction between platelets and endothelial cells. *Circulation* 2004; 110: 999—1005.
  - 29) Car BD, Meloni F, Luisetti M, et al. Elevated IL-8 and MCP-1 in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 655—659.

## Abstract

**Effects of anticoagulant therapy for rapidly progressive interstitial pneumonias**

Kenya Watanabe<sup>1)</sup>, Shunji Tajima<sup>1)</sup>, Jun-ichi Tanaka<sup>1)</sup>, Hiroshi Moriyama<sup>1)</sup>, Hideaki Nakayama<sup>1)</sup>,  
Masaki Terada<sup>1)</sup>, Toshinori Takada<sup>1)</sup>, Eiichi Suzuki<sup>2)</sup> and Ichiei Narita<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Respiratory Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

<sup>2)</sup>Department of General Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital

To clarify the effects of anticoagulant therapy, we investigated patients with rapidly progressive interstitial pneumonias, retrospectively. We defined rapidly progressive pneumonia as idiopathic or secondary interstitial pneumonia with acute exacerbation of respiratory symptoms within 2 months, without infection or heart failure. A total of 20 cases admitted to our hospital between April 1999 and January 2010 met our criteria. Of those 20 cases, 6 were non-idiopathic pulmonary fibrosis (non-IPF), 3 were IPF, 6 were amyopathic dermatomyositis (ADM), 2 were DM, 2 were rheumatoid arthritis, and 1 was mixed connective-tissue disease. We divided the 20 cases into two groups according to whether they were treated with anticoagulant therapy (dalteparin and/or warfarin) (group A, n = 11) or not (group B, n = 9), and compared their outcomes. They were all given standard therapy. There was significantly better survival time in group A than in group B by the Kaplan-Meier survival curve ( $p = 0.0389$ ). Anticoagulant therapy may improve the survival of patients with rapidly progressive interstitial pneumonias.