

## ●症 例

## 呼吸不全と白血球減少を伴った肺炎球菌性重症肺炎の3例

荒屋 潤<sup>1)</sup> 香取美智子<sup>2)</sup> 石原 英樹<sup>1)</sup> 相谷 雅一<sup>1)</sup> 長谷川克子<sup>1)</sup>  
 木田 博<sup>1)</sup> 森下 裕<sup>1)</sup> 川幡 誠一<sup>1)</sup> 小林 正<sup>3)</sup> 木村謙太郎<sup>1)</sup>

**要旨：**肺炎球菌性肺炎は重症例では白血球減少をきたす事があり，その予後は極めて不良である．今回呼吸不全と白血球減少を伴った肺炎球菌性肺炎を3例経験し，内2例を救命し得た．3例ともDICを伴い，人工呼吸管理を必要とした．白血球減少に対してはG-CSFを使用し，全例白血球数の上昇を認めた．人工呼吸管理と抗生剤の投与にもかかわらず，増悪または改善傾向の認められない呼吸不全に対してはメチルプレドニゾン3日間のパルス療法を施行した．これにより，2例では呼吸不全の著明な改善が得られ，人工呼吸管理からの離脱が可能となった．また死亡例においても，呼吸不全の少なくとも一時的な改善が認められた．今回の症例では白血球数の減少に対してG-CSFが，また呼吸不全に対してステロイドが有効であったと考え，今後の肺炎球菌性重症肺炎の治療方針選択に重要な示唆を与える症例と思われた．

**キーワード：**肺炎球菌性肺炎，好中球減少症，成人呼吸促迫症候群，顆粒球コロニー刺激因子，ステロイド  
 Pneumococcal pneumonia, Neutropenia, ARDS, G-CSF, Steroid

## はじめに

肺炎球菌は市中肺炎の起因菌として最も頻度が高く，近年のペニシリン耐性肺炎球菌によりその臨床的意義はさらに増している．重症例においてはその機序は明らかではないものの，白血球減少をきたすという報告があり，その予後は極めて不良である．今回我々は肺炎球菌による白血球減少を伴った重症肺炎の3例を経験し，うち2例を救命し得たのでその経過と治療に関して報告する．

## 症 例

症例1：75歳，男性．

主訴：発熱，労作性呼吸困難．

既往歴：67歳気胸，74歳肺炎，プラ肺．

家族歴：特記すべき事なし．

喫煙歴：40本40年間．粉塵暴露歴なし．

現病歴：平成9年5月10日より38度台の発熱を認め，徐々に全身倦怠感が増悪した．その後労作性呼吸困難が高度となり，5月12日救急搬送入院した．

入院時現症：体温38.4度，脈拍96/分で整，血圧90/

58 mmHg，両肺野に断続性ラ音を聴取した．

入院時検査所見：Table 1に示す様に，強い急性炎症反応と，白血球及び血小板の減少があり，軽度の肝腎機能障害を認めた．Table 2に示す様に凝固系はAPTT，PTの軽度延長を認めたがDICの診断基準は満たしてい

Table 1 Laboratory data

|                                           | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 |
|-------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Serological study                         |           |           |           |
| CRP (mg/dl)                               | 26.6      | 26.7      | 25.1      |
| Hematology                                |           |           |           |
| RBC (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 450       | 386       | 349       |
| Plt (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 9.3       | 16.3      | 10.7      |
| WBC (/mm <sup>3</sup> )                   | 600       | 400       | 1,300     |
| St (%)                                    | 54        | 2         | 54        |
| Seg                                       | 12        | 0         | 5         |
| Ly                                        | 15        | 34        | 12        |
| Mo                                        | 1         | 0         | 0         |
| Eo                                        | 0         | 2         | 0         |
| Ba                                        | 2         | 0         | 0         |
| My                                        | 4         | 46        | 8         |
| Meta                                      | 12        | 16        | 20        |
| Biochemistry                              |           |           |           |
| GOT (IU/l)                                | 18        | 43        | 13        |
| GPT (IU/l)                                | 12        | 29        | 8         |
| LDH (IU/l)                                | 276       | 293       | 257       |
| T.B. (mg/dl)                              | 1.3       | 1.1       |           |
| BUN (mg/dl)                               | 30.9      | 24.7      | 14.1      |
| Cr (mg/dl)                                | 1.8       | 1.1       | 0.5       |
| Na (mEq/dl)                               | 145       | 141       | 139       |
| K (mEq/dl)                                | 4.3       | 3.6       | 4.0       |

〒583-0872 羽曳野市はびきの3-7-1

<sup>1)</sup>大阪府立羽曳野病院呼吸器科

〒933-0816 高岡市二塚387-1

<sup>2)</sup>済生会高岡病院内科

〒930-0152 富山市杉谷2630

<sup>3)</sup>富山医科薬科大学第1内科

(受付日平成9年11月14日)

Table 2 Laboratory data

|                            | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Coagulation study          |           |           |           |
| APTT ( sec )               | 56.9      | 38.3      | 54.1      |
| PT ( sec )                 | 17.4      | 13.6      | 17.5      |
| fibrinogen ( mg/dl )       | 652       | 970       | 386       |
| FDR ( $\mu$ g/ml )         | 10 >      | 10 >      | 10 >      |
| Blood gases                |           |           |           |
| FiO <sub>2</sub> ( % )     | 50        | 100       | 100       |
| pH                         | 7.402     | 7.475     | 7.282     |
| PaO <sub>2</sub> ( torr )  | 52.7      | 53.7      | 86.2      |
| PaCO <sub>2</sub> ( torr ) | 30.2      | 27.5      | 60.4      |

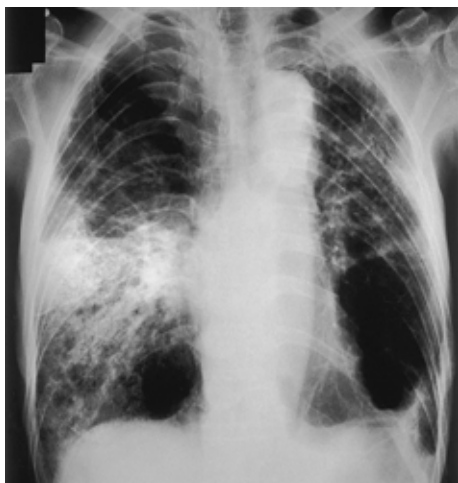


Fig. 1 Chest X-ray film obtained on admission, showing cystic changes in right upper and left lower lung fields with overinflation, and consolidation mainly in right lower lung field.

なかった。骨髓穿刺で骨髓低形成の所見を認めたが、悪性細胞は認めなかった。血液ガスは、50%ベンチリーマスクで PaO<sub>2</sub> 52.7 torr, PaCO<sub>2</sub> 30.2 torr と著明な低酸素血症を認めた。

胸部 X 線写真 ( Fig. 1 ): 右上肺野, 左下肺野は嚢胞性変化が強く透過性が亢進しており, 過膨張所見あり, 右下肺野には高度の, 左上肺野には軽度の浸潤影を認めた ( Fig. 2 )。

臨床経過: ( Fig. 2 )入院後, リザーバー付きマスク 15 l/min による酸素吸入でも酸素飽和度が 90% 以下で, 著しい努力性呼吸のため入院から 7 時間後に経鼻挿管し人工呼吸管理 ( IPPV ) を開始した。また肺炎に対しては第 1 病日より SBT/ABPC 3 g/日及び MINO 200 mg/日の投与を開始し, 白血球減少に対しては末梢血及び骨髓に悪性細胞を認めなかったため, G-CSF ( filgrastim 75  $\mu$ g/日 ) を使用し, 2 日間の投与で白血球は 600/mm<sup>3</sup> から 15,600/mm<sup>3</sup> へ上昇した。血小板は徐々に低下し, 第

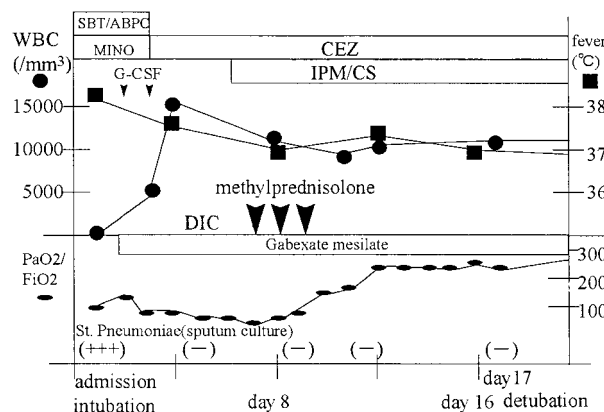


Fig. 2 Clinical course (Patient 1).

Table 3 Drug sensitivity of Streptococcus pneumoniae

|         | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| ABPC    | R         | S         |           |
| EM      | R         | S         |           |
| CLDM    | R         | S         |           |
| CEZ     | S         | S         |           |
| LVFX    | S         | S         |           |
| MINO    | I         |           |           |
| IPM/CS  | S         |           |           |
| SBT/CPZ | S         |           |           |

R : resistance, I : intermediate, S : sensitive

2 病日には  $7.7 \times 10^4/\text{mm}^3$  となり, DIC 診断基準は満たさなかったが preDIC と考え, gabexatemesilate ( 1,000 mg/日 ) と urinastatin (  $30 \times 10^4\text{U}/\text{日}$  ) の投与を開始した。第 5 病日に DIC 診断基準を満たした。その後血小板及び新鮮凍結血漿の輸血を必要とした。乳白色粘稠痰で, 第 1 病日に提出した喀痰グラム染色でグラム陽性球菌が検出され培養よりペニシリン耐性肺炎球菌が ( + + + ) 検出され, 他に菌は検出されなかったため起病菌と考えた。その感受性から ( Table 3 ) CEZ 2 g/日に変更し, 第 6 病日には IPM/CS 1 g/日の併用を開始した。第 5 病日以降肺炎球菌は検出されなかった。第 1 病日の血液培養では菌は検出されなかった。呼吸状態は一旦改善傾向を示したがその後第 7 病日には, FiO<sub>2</sub> 1.0 で PaO<sub>2</sub> が 60 torr と増悪, 胸部 X 線写真上特に左上肺野の陰影の増悪を認めたため methylprednisolone 1 g を 3 日間投与した。投与終了翌日の第 10 病日には FiO<sub>2</sub> 0.9 で PaO<sub>2</sub> が 151 torr となり, 胸部 X 線写真上も陰影の改善傾向が認められた。その後呼吸不全は徐々に改善し第 17 病日に抜管した。

症例 2 : 62 歳, 男性。



Fig. 3 Chest X-ray film obtained on admission, showing consolidation in both middle and lower lung fields of the right lung. Left parahilar consolidation can also be seen.

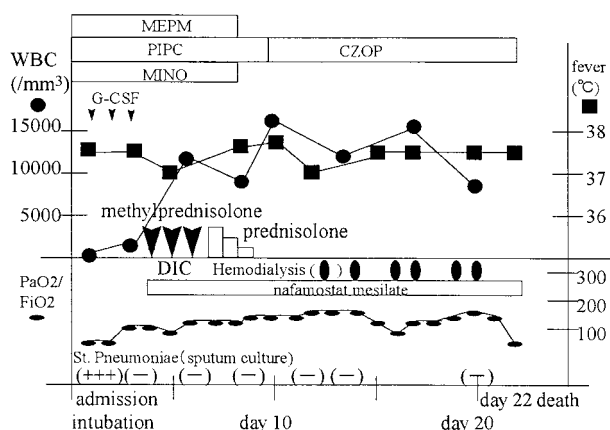


Fig. 4 Clinical course (Patient 2).

主訴：発熱，呼吸困難．

既往歴：32歳虫垂炎，40歳十二指腸潰瘍．

家族歴：特記すべき事なし．

喫煙歴：20本40年間．粉塵暴露歴なし．

現病歴：H8年7月22日より発熱し，翌日より呼吸困難感が出たため近医を受診した．胸部X線上肺炎と白血球減少を指摘され，7月24日入院した．

入院時現症：体温37.4度，脈拍130/分，血圧110/68 mmHg，両肺野に断続性ラ音を聴取した．

入院時検査所見：(Table 1 2) 白血球数の減少と軽度の肝機能障害及び著明な炎症所見を認めた．凝固系ではAPTT，PTの延長は認めなかった．骨髓過形成が認められ，成熟した好中球が著減していたが，悪性細胞は認めなかった．血液ガスは100% O<sub>2</sub>吸入下でPaO<sub>2</sub> 53.7 torr，PaCO<sub>2</sub> 27.5 torrと著明な低酸素血症を認めた．

胸部X線写真 (Fig. 3)：右中下肺野に浸潤影を認めた．また左にも肺門部を中心とした浸潤影が認められた．

臨床経過：(Fig. 4)入院後すぐに人工呼吸管理 (CPPV PEEP 4 cmH<sub>2</sub>O)を開始した．白血球減少に対してはG-CSF (filgrastim 75 µg/日)を第1病日より3日間使用し，白血球数は400/mm<sup>3</sup>から第6病日には12,900/mm<sup>3</sup>へ上昇した．また肺炎に対してMINO 200 mg/日，PIPC 8 g/日，MEPM 1 g/日，を投与した．黄色粘稠痰でグラム染色でグラム陽性球菌が認められ，第1病日の喀痰培養から肺炎球菌を(++)認めた．それ以外にはCandida albicansが少量認められたのみであった．また前医にて7月24日に施行された血液培養から肺炎球菌が検出され，起病菌と判定した．第3病日に血小板数が7.0×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>と低下，preDICと考えnafamostat mesilate (250 mg/日)の投与を開始した．第5病日には血小板数は2.7×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>となり，DIC診断基準を満たした．第3病日以降の喀痰培養から肺炎球菌は検出されなかった．第3病日に呼吸状態の改善が認められずFiO<sub>2</sub> 1.0でPaO<sub>2</sub> 117 torrであり，胸部X線写真上も両側スリガラス状陰影が出現したため，第4病日よりmethylprednisolone 0.5 gを3日間投与しその後3日間で減量中止した．呼吸状態は一旦改善傾向を示し第6病日にはFiO<sub>2</sub> 1.0でPaO<sub>2</sub> 127 torrとなり徐々に改善傾向を認め，胸部X線写真上もやや陰影の改善を認めた．その後腎不全の進展に伴い，呼吸不全も再度増悪し，人工透析等の治療にもかかわらず多臓器不全のため第22病日死亡した．剖検は施行しなかった．

症例3：74歳，男性．

主訴：発熱，労作時呼吸困難．

既往歴：46歳心筋梗塞，65歳尿路結石肺気腫，72歳胃癌，73歳人工肛門造設術 (胃癌術後の横行結腸狭窄に対して)．

家族歴：父肝細胞癌，兄気管支喘息．

喫煙歴：20本50年間．粉塵暴露歴なし．

現病歴：平成8年11月29日に術後イレウスのため当院外科に入院した．平成9年2月18日，外泊後より38度台の発熱があり，翌日の胸部X線上，左中下肺野に浸潤影を認めた．肺炎の治療と，呼吸管理目的で転科した．

転科時現症：体温36.2度，脈拍120/分で整，血圧168/92 mmHg，左全肺野に断続性ラ音を聴取した．

転科時検査所見：(Table 1 2) 白血球及び血小板の減少と，著明な炎症所見を認めた．凝固系はAPTT，PTの延長を認め，ATIIIが51%と低下していたがDICの診断基準は満たしていなかった．骨髓検査は施行しなかった．血液ガスはリザーバー付きマスク15 l/minでpH 7.282，PaO<sub>2</sub> 86.2 torr，PaCO<sub>2</sub> 60.4 torrと低酸素血症



Fig. 5 Chest X-ray film obtained on admission, showing consolidation in both middle and lower lung fields of the left lung. Emphysematous changes can also be observed.

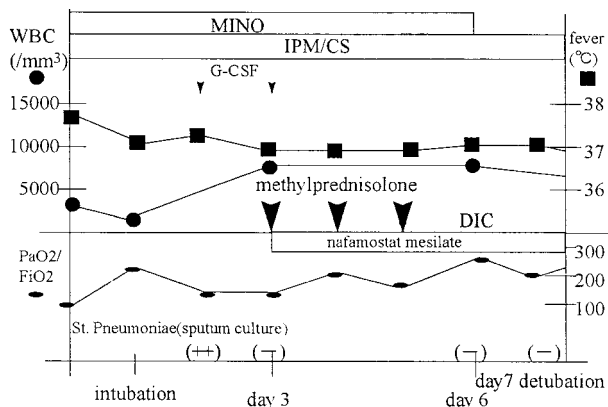


Fig. 6 Clinical course (Patient 3).

と呼吸性酸血症を認めた。

胸部 X 線写真 (Fig. 5): 左中下野に浸潤影を認めた。肺気腫による過膨張所見も認めた。

臨床経過: (Fig. 6) 転科後すぐに、呼吸不全に対し人工呼吸管理 (IPPV) を開始した。また肺炎に対し IPM/CS 1 g/日と MINO 200 mg/日の投与を開始した。黄色粘稠痰で、第 2 病日に提出した喀痰培養から肺炎球菌を (++) 認めた。他に菌は認められず、起因菌と判定した。転科時の血液培養は陰性であった。また白血球減少に対しては G-CSF (filgrastim 75 µg/日) を第 2 病日より 2 日間使用し、白血球数は 1,300/mm³ から第 6 病日には 7,500/mm³ へ上昇した。血小板数は徐々に低下し第 3 病日には  $7.8 \times 10^4/\text{mm}^3$  となり、DIC スコアは満たさなかったが preDIC と考え、nafamostat mesilate (100 mg/日) の投与を開始した。第 3 病日以降の喀痰培養からは肺炎球菌は検出されなかった。第 3 病日には FiO<sub>2</sub>

0.8 で PaO<sub>2</sub> 108 torr と呼吸状態の改善傾向なく、胸部 X 線上右下肺野と左上肺野にスリガラス状の陰影が出現し、CRP も 25.8 mg/dl と上昇傾向を認めたため、methylprednisolone 1 g を 3 日間投与した。その後第 6 病日には FiO<sub>2</sub> 0.5 で PaO<sub>2</sub> 136 torr となり、胸部 X 線上も陰影は軽快し、CRP は 6.1 mg/dl と改善した。また第 6 病日には DIC 診断基準を満たし、血小板数が  $3.5 \times 10^4/\text{mm}^3$  となったが、全身状態の改善に伴い軽快した。第 7 病日に抜管した。

## 考 察

肺炎球菌は市中肺炎の起因菌として最も頻度が高く 20~30% を占め、また重症例においては、白血球減少をきたしその予後は極めて不良といわれている<sup>12)</sup>。白血球減少の原因として、感染部位における消費の増加が考えられている<sup>3)</sup>。成人呼吸促迫症候群 (以下 ARDS) 患者において肺への白血球のとりこみが証明されている<sup>4)</sup>が、事実肺炎球菌感染により白血球減少と ARDS をきたした症例において肺血管内への白血球の集簇が認められており<sup>5)</sup>、その様な病態の関与も考えられる。

G-CSF は一般的には悪性腫瘍への化学療法に伴う白血球減少に使用されているが、重症感染症における G-CSF の有用性に関してはその数の増加だけでなく殺菌能の回復が挙げられている<sup>6,7)</sup>。しかしながら好中球及びその産生物は ARDS 成因への関与が一般的に言われており、その数の増加や機能活性化が強く影響すると考えられているため、G-CSF の ARDS 患者への使用は一般的に否定的である。ARDS 患者に G-CSF を投与した際、4~6 時間後に動脈血酸素飽和度の低下が認められたとの報告<sup>8)</sup>や cytotoxic drug と G-CSF の併用が間質性肺炎を引き起こしたとの報告もあり<sup>9)</sup>、いずれも好中球機能亢進が原因の一つと考えられている。一方、モルモットでの検討では G-CSF の投与がエンドトキシンによる肺水腫や蛋白質の漏出を低下させたとの報告<sup>10)</sup>があり、G-CSF が好中球と内皮との接着を低下させ肺障害を減少させたのではないかと考察されている。また急性リンパ球性白血病で化学療法後に、汎血球減少症と ARDS を合併した患者に G-CSF を投与したところ、白血球数の増加に伴い肺機能及び ARDS が改善したとの報告もあり、感染に対する防御能の向上がその理由と推測されている<sup>11)</sup>。実際、ARDS の患者における 3 日目以降の死亡原因としては感染が重要であるとされており、ARDS 患者気管支肺胞洗浄液中の好中球の殺菌能の低下が認められている<sup>12)</sup>。今回の症例では、G-CSF は白血球増加により感染防御能改善に大きく働き、起こり得た呼吸不全悪化に対して後述の如くステロイドによる対処が可能であったため、白血球減少をきたした重症感染症に対する

治療として意義があると考えた。

今回経過中呼吸不全の増悪に対して、全例メチルプレドニゾロンを3日間投与した。これにより2例では著明な改善が認められ、死亡例においても、呼吸不全の少なくとも一時的な改善が得られた。肺炎球菌感染症では、抗生剤の使用により菌が死滅し、炎症促進作用を有する細胞壁などが大量に放出された際に強い炎症を起すといわれており<sup>3)</sup>、細胞壁の構成成分である teichoic acid や peptidoglycan 等の関与が報告されている<sup>13)</sup>。我々の症例では呼吸不全悪化期の喀痰培養からは菌が検出されていない点から、抗生剤の投与と G-CSF の使用により菌が崩壊し炎症促進因子が放出され、続発性炎症が増悪した可能性が考えられた。抗生剤の有効性が確認されており、炎症を抑制するという点からステロイド投与に踏み切った。ただ ARDS 及び重症細菌性肺炎に対してステロイドを投与する事はその効果と副作用の点からも議論の余地があると思われるが、septic ARDS における血管透過性の亢進をステロイドが低下させる<sup>14)</sup>との報告や、また当科における検討では感染症を中心とする重症呼吸不全に対する大量短期間のステロイド投与では続発性肺炎感染症は認められていない<sup>15)</sup>という点からも肺炎球菌崩壊に伴う続発性炎症に有効な治療法の一つと考えた。

白血球減少を伴った肺炎球菌性重症肺炎で今回我々の3症例中2例の救命率は良好な成績であり、死亡例においては好中球減少の程度から他の2例に比べてより重症であった事が考えられた。今回の3症例の治療及び経過が今後の肺炎球菌性重症肺炎の治療方針選択に重要な示唆を与えようと考え報告した。

## 結 語

白血球減少と重症呼吸不全を伴った肺炎球菌性重症肺炎の治療の補助療法として G-CSF 投与が有効である可能性が示唆された。またステロイドの大量短期投与は、G-CSF 使用と抗生剤投与にも関わらず悪化した呼吸不全に対して有効と思われた。

## 文 献

- 1) 畠山 忍, 立花昭生: 肺炎球菌肺炎. 診断と治療 1996; 77: 2229—2232.
- 2) Fruchtmann SM, Gombert ME, Lyons HA: Adult respiratory distress syndrome as a cause of death in pneumococcal pneumonia. Chest 1983; 83: 598—601.
- 3) Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR: Pathogene-

- sis of pneumococcal infection. N Engl J Med 1995; 332: 1280—1284.
- 4) Powe JE, Short A, Sibbald, et al: Pulmonary accumulation of polymorphonuclear leukocytes in the adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1982; 10: 712—8.
- 5) Reed WP, Chick TW, Jutila K, et al: Pulmonary leukostasis in fatal human pneumococcal bacteremia without pneumonia. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 1184—87.
- 6) 井上昌彦, 橋本 修, 仲谷善彰, 他: 老年者の感染防御機構の検討—G-CSF を中心として—. 日本老年医学会雑誌 1993; 30: 480—486.
- 7) Nelson S: Role of granulocyte colony-stimulating factor in the immune response to acute bacterial infection in the nonneutropenic host: an overview. Clin Infect Dis 1994; 18: S 197—204.
- 8) Schilero GJ, Oropello J, Benjamin E: Impairment in gas exchange after granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in a patient with the adult respiratory distress syndrome. Chest 1995; 107: 276—78.
- 9) Iki S, Yoshinaga K, Ohbayashi Y, et al: Cytotoxic drug-induced pneumonia and possible augmentation by G-CSF-clinical attention. Ann Hematol 1993; 66: 217—218.
- 10) Kanazawa M, Ishizaki A, Hasegawa N, et al: Granulocyte colony-stimulating factor dose not enhance endotoxin induced acute lung injury in guinea pigs. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1030—1035.
- 11) Heyll A, Aul C, Gogolin F, et al: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment in a neutropenic leukemia patient with diffuse interstitial pulmonary infiltrates. Ann Hematol 1991; 63: 328—32.
- 12) Martin TR, Pistorese BP, Hudson LD, et al: The function of lung and blood neutrophils in patients with the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 254—262.
- 13) Tuomanen E, Rich R, Zak O: Induction of pulmonary inflammation by components of the pneumococcal cell surface. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 869—74.
- 14) Sibbald WJ, Anderson RR, Reid B, et al: Alveolo-capillary permeability in human septic ARDS. Chest 1981; 79: 133—142.
- 15) 川幡誠一: 急性呼吸不全に対する薬物療法の可能性. 救急医学 1987; 11: 207—214.

## Abstract

## Severe Pneumococcal Pneumonia with Acute Respiratory Failure and Neutropenia

Jun Araya<sup>1)</sup>, Michiko Katori<sup>2)</sup>, Hideki Ishihara<sup>1)</sup>, Masakazu Aitani<sup>1)</sup>,  
Katsuko Hasegawa<sup>1)</sup>, Hiroshi Kida<sup>1)</sup> Hiroshi Morishita<sup>1)</sup>,  
Seiichi Kawabata<sup>1)</sup>, Masashi Kobayashi<sup>3)</sup> and Kentaro Kimura<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiriology and Respiratory Care, Osaka Prefectural Habikino Hospital, Osaka, Japan

<sup>2)</sup>Department of Internal Medicine, Saiseikai Takaoka Hospital, Takaoka, Japan

<sup>3)</sup>First Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan

Severe pneumococcal pneumonia may precipitate both respiratory failure and neutropenia. The prognoses are considered to be very poor in such cases. We encountered three patients with pneumococcal pneumonia presenting respiratory failure and neutropenia, and successfully treated two. All three patients showed disseminated intravascular coagulation, and respiratory failure requiring mechanical ventilation. Neutropenia was treated with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), with methylprednisolone administered by pulse therapy for 3 days to treat severe respiratory failure during the clinical course. All 3 patients were relieved of their respiratory failure at least for a few days following treatment. As a result of treatment with antibiotics and G-CSF, pneumococci disappeared from the patients' sputum. However, it has been reported that disintegration of the bacterial cell walls can release inflammatory components capable of causing secondary inflammatory reactions in the lung tissue. This suggested that the worsening respiratory failure experienced by our patients during their clinical course was a result of such reactions, and that methylprednisolone was effective as the treatment for inflammation.