

図1 Procalcitonin (PCT)

PCTは116個のアミノ酸からなる分子量13kDaのペプチドであり、カルシトニン、カタカルシン、N末端領域よりなる。

(Le Moullier JM, et al : FEBS Lett 167 : 93-97, 1984 より)

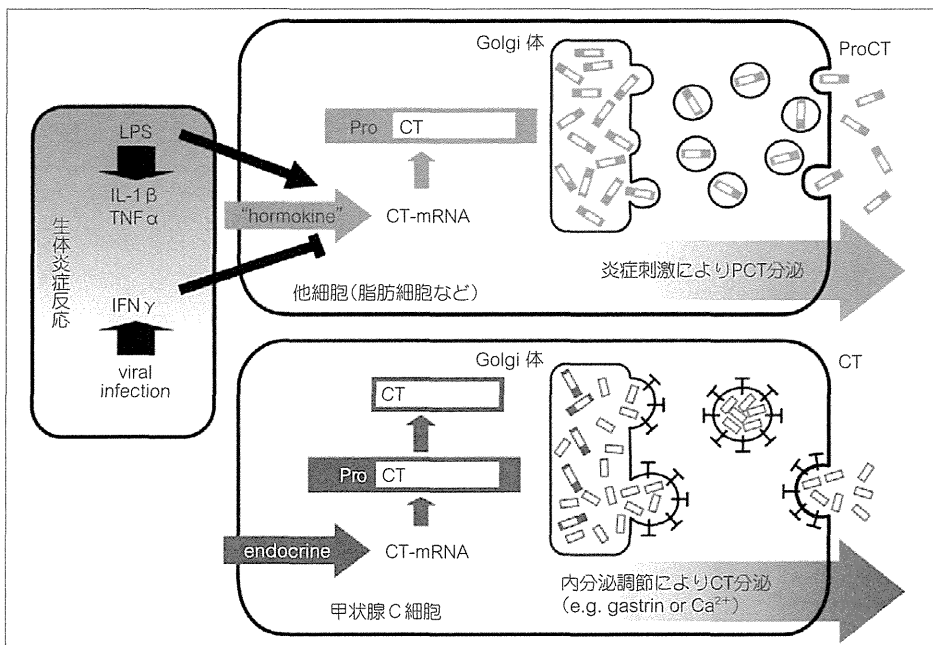


図2 甲状腺とその他細胞における PCT 産生調節

PCTは生理的環境下では甲状腺C細胞で恒常的に産生されるが、カルシトニン、カタカルシン、N末端領域に細胞内で分解されるため血液中には放出されない。しかし、細菌感染などでは、PCTが全身諸臓器の細胞から産生され、そのまま血中に放出される。

PCT : procalcitonin, CT : calcitonin, LPS : リポ多糖体, IL-1β : インターロイキン1β

TNF-α : 腫瘍壊死因子α, IFN-γ : インターフェロンγ

(Linscheid P, et al : Endocrinology 144 : 5578-5584, 2003 より)

MODS (multiple organ dysfunction syndrome : 多臓器機能不全)

PCT (procalcitonin ; プロカルシトニン)

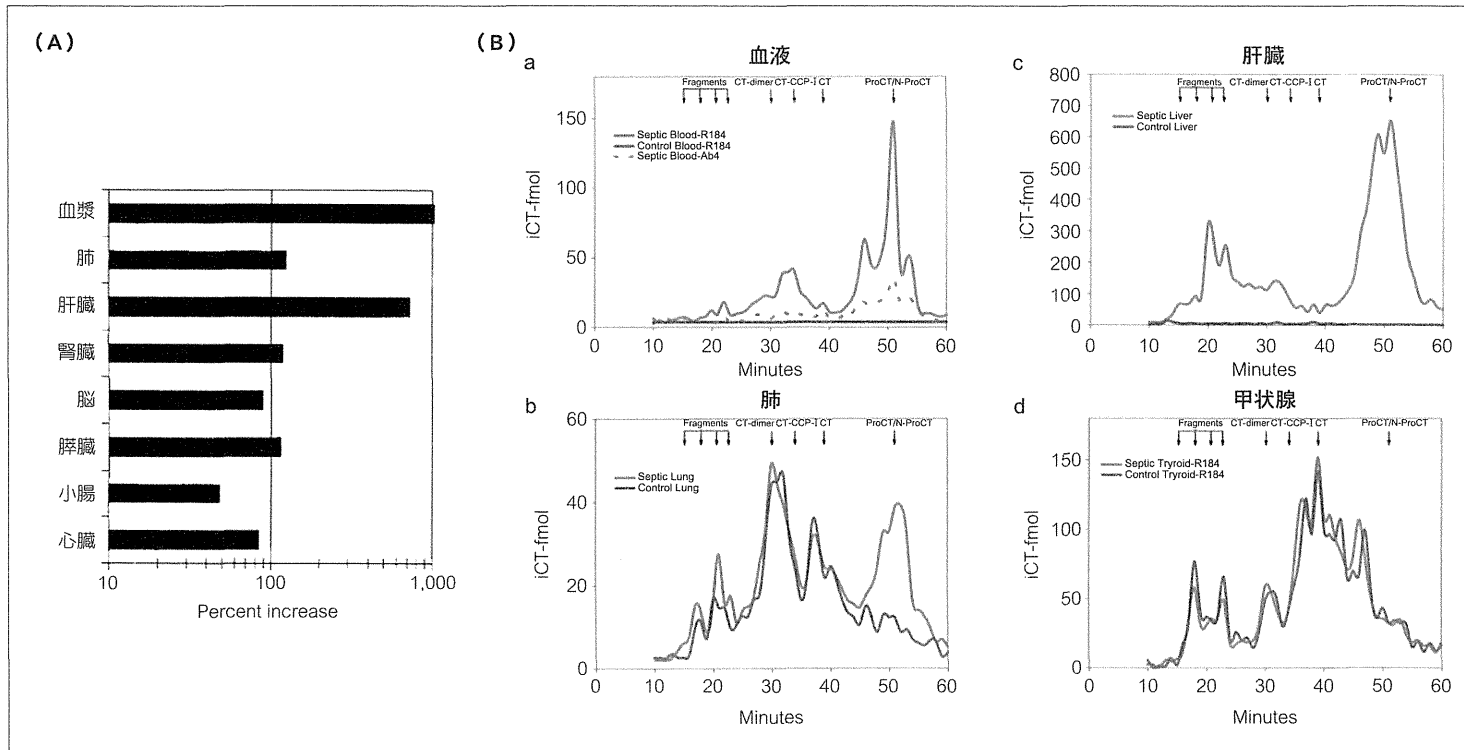


図3 敗血症病態下のPCT産生(ハムスター敗血症モデル)

ハムスターに大腸菌を腹腔内投与した後の血漿・各種臓器におけるPCT増加率(A)とその経時変化(B)を示した。

PCT: procalcitonin

(文献1より)

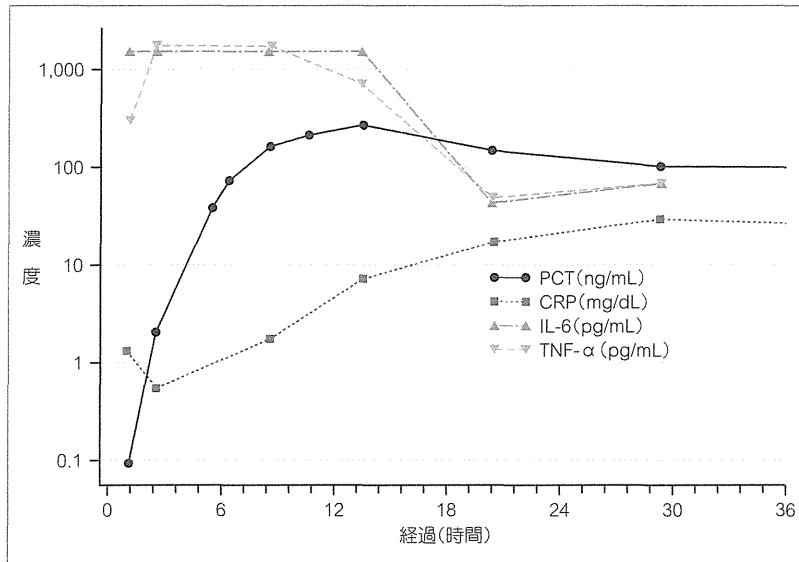


図4 Acinetobacter DIV後の血液 biomarker 変動

Acinetobacter で汚染された透析液を誤って静脈内投与された患者における検討。PCTは2.5時間後より検出され、13.55時間後に最高値を取った後徐々に減少し、その半減期は22.5時間であった。

PCT: procalcitonin, CRP: C反応性タンパク, IL-6: インターロイキン6
TNF-α: 腫瘍壊死因子α

(文献2より)

いが、Tリンパ球の活性化や生体防御反応の促進作用があることから、生体防御に一定の役割を果たしていることが推測されている。

図3はハムスターに大腸菌を腹腔内投与した後の血漿・各種臓器におけるPCT増加率(図3A)とその経時変化(図3B)を示したものである。血漿と肝臓での増加率が高いが、肺、腎臓、脳、脾臓、心臓でも100倍前後の高い増加率を認める¹¹⁾。

Acinetobacter で汚染された透析液を誤って静脈内投与された患者における検討では、PCTは2.5時間後より検出され、13.55時間後に最高値を取った後徐々に減少し、その半減期は22.5時間であった(図4)²⁾。他のバイオマーカーとの比較では、立ち上がりがIL(インターロイキン)-6やTNF-α(腫瘍壊死因子α)より遅く、CRP(C

反応性タンパク)より早い。また、健常人4人に細菌内毒素を投与した研究でも、PCTは投与24時間後にピーク値をとり、半減期は26.9~45.7時間と報告されている³⁾。

III Sepsis 診断マーカーとしてのPCT

PCTは細菌感染や細菌内毒素投与後すみやかに上昇することから、細菌感染症の早期診断マーカーとして期待されている。わが国で行われた臨床試験の結果、細菌感染症診断に対するPCTのカットオフ値として0.5ng/mLが妥当と判断され、その場合の感度が64.4%、特異度が86.0%との結果であった⁴⁾。

ICU患者のsepsis診断におけるPCTと他のバイオマーカーの診断能を見た2つの検討では、

IL(インターロイキン)
CRP(C反応性タンパク)

TNF-α(腫瘍壊死因子α)

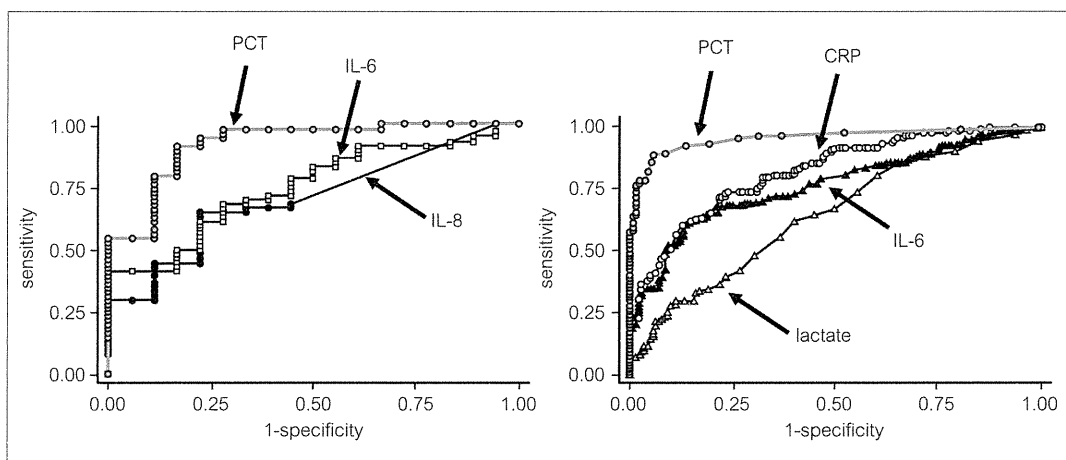


図5 ICU患者のsepsis診断における各種 biomarker

ICU患者のsepsis診断におけるPCTと他のバイオマーカーの診断能を見た2つの検討では、PCTがCRPやIL-6、IL-8、乳酸に比べ、感度と特異度共に優れていた。

PCT：procalcitonin, CRP：C反応性タンパク, IL：インターロイキン

(左：文献5より, 右：文献6より)

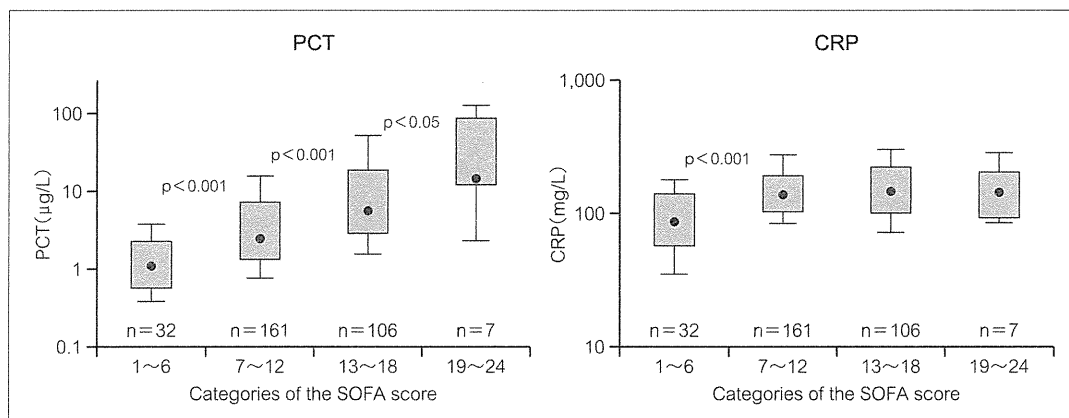


図6 Sepsis重症度と biomarker：SOFA score との対比

CRPは軽症群を除き各SOFA score群間で差を認めなかったが、PCTはSOFA scoreが高い群ほど高値であり、敗血症の重症度評価に有用と思われた。

PCT：procalcitonin, CRP：C反応性タンパク

(文献7より)

PCTがCRPやIL-6、IL-8、乳酸に比べ、感度と特異度ともに優れるとしている^{5) 6)}(図5)。

IV SepsisにおけるPCT値と重症度

先に述べたように、PCTは細菌感染症患者の重症度評価指標としても有望視されている。Sep-

sis患者において重症度とPCT、CRPとの関係を検討した研究では、sequential organ failure assessment (SOFA) scoreが高い群ほどPCTが高値を示した一方で、CRPは軽症群を除き、重症群でも増加傾向を認めなかった(図6)。また、acute physiology and chronic health evalua-

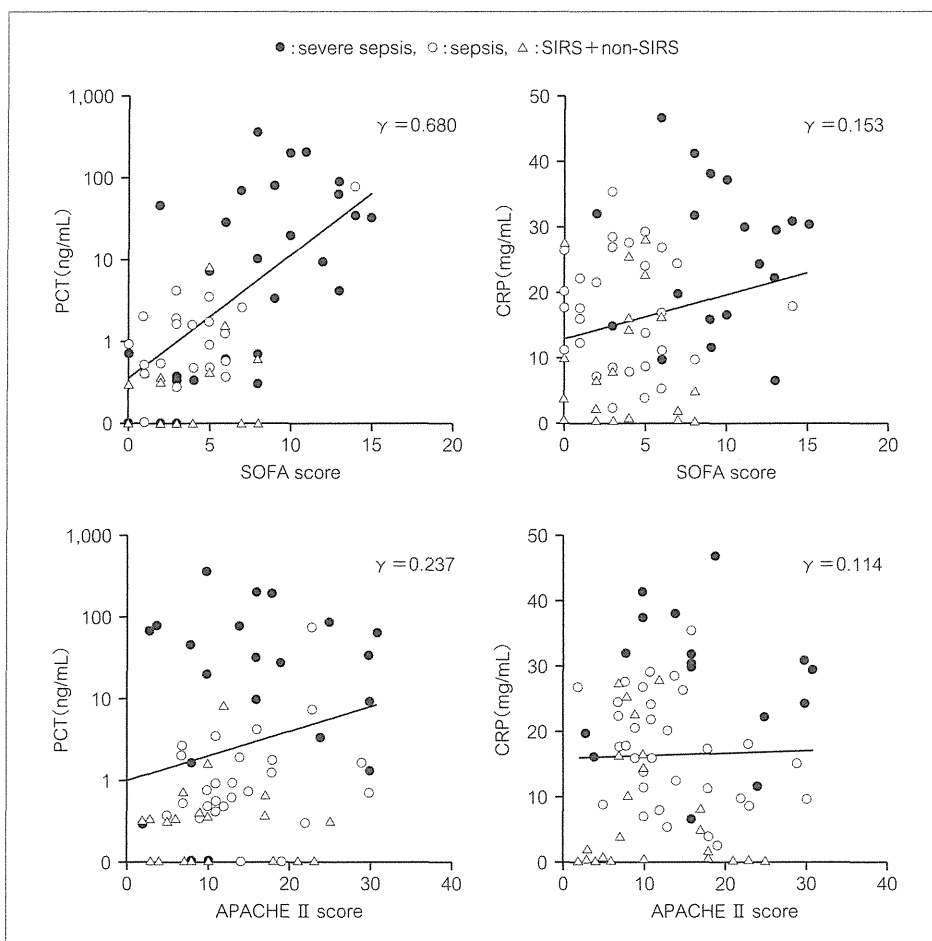


図7 Severe sepsis, sepsis, SIRS + non-SIRS 患者における血清 PCT, CRP 値と SOFA score, APACHE II score

わが国における臨床試験では、PCT は CRP に比べ、SOFA score, APACHE II score との相関がより良好であった。

PCT : procalcitonin, CRP : C 反応性タンパク, SIRS : 全身性炎症反応症候群

(文献8より)

tion (APACHE) II score との対比でも、同様の結果であった⁷⁾。

一方、わが国における臨床試験では、重症 sepsis 診断における PCT のカットオフ値は 2.0ng/mL が妥当と判断され、その場合の感度 94.7%、

特異度 84.3%と報告されている⁸⁾。またこの検討では、PCT は CRP に比べ、SOFA score, APACHE II score との相関もより良好であった (図7)。

SOFA (sequential orga failure assessment)

APACHE (acute physiology and chronic health evaluation)

SARS (severe acute respiratory syndrome)

V PCTの現状と今後

以上、概説したように、PCTはCRPに比べより早期から血液中で検出されることから、発症後数時間で重篤化する一部の劇症型感染症を除き、感染症の早期診断マーカーとして有望と思われる。ただし、PCTの細菌感染症に対する診断感度はそれほど高くなく、特に局所感染では検出されない場合も多いことに留意が必要である。しかし、PCTの細菌感染症に対する特異度は比較的高く、かつ重症度に応じて高値を示す。

一方、ウイルス、真菌などによる感染症では、SARS (severe acute respiratory syndrome) や新型インフルエンザを含め、検出感度以下か、検出されても $\leq 10\text{ng/mL}$ のことがほとんどのようである^{9)~11)}。例外として、重症マラリア感染症で高値を示すことが報告されているが¹²⁾、幸い我が国では鑑別上あまり問題にならない。

慶應義塾大学病院では2009年12月よりPCTの院内定量が可能となった。これまでに、 $\geq 200\text{ng/mL}$ の高値を認めたのは2人であり、いずれも重症細菌感染症により死亡した。また、二桁台の値を示した症例を見ると、細菌感染症患者が多くを占めるものの、けいれん重積発作などの症例でも一部高値を認めており、現在その詳細を解析中である。

また、PCTは市中肺炎や下気道感染症に対する抗菌薬開始の判断や¹³⁾¹⁴⁾、さらに、人工呼吸器関連肺炎やsepsisを含むICU入室患者全体における抗菌薬開始と中止の判断に有用であることが示されており¹⁵⁾¹⁶⁾、今後その活用範囲はますます拡がることが予想される。

文 献

- Muller B, White JC, Nylen ES, et al : Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor 1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* **86** (1) : 396-404, 2001
- Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF : Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* **24** (8) : 888-889, 1998
- Preas HL 2nd, Nylen ES, Snider RH, et al : Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis* **184** (3) : 373-376, 2001
- Aikawa N, Fujishima S, Endo S, et al : Multi-center prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* **11** (3) : 152-159, 2005
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al : Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* **164** (3) : 396-402, 2001
- Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al : Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* **28** (4) : 977-983, 2000
- Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, et al : Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* **3** (1) : 45-50, 1999
- Endo S, Aikawa N, Fujishima S, et al : Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis : a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* **14** (3) : 244-249, 2008
- Charles PE, Dalle F, Aho S, et al : Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* **32** (10) : 1577-1583, 2006
- Chua AP, Lee KH : Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Infect* **48** (4) : 303-306, 2004
- Piacentini E, Sanchez B, Arauzo V, et al : Procalcitonin levels are lower in intensive care unit patients with H1N1 influenza A virus pneumonia than in those with community-acquired bacterial pneumonia. A pilot study. *J Crit Care* Aug 31, 2010
- Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, et al :

- Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* **183** (7) : 1161-1164, 2001
- 13) Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al : Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia : a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* **174** (1) : 84-93, 2006
- 14) Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al : Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections : the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* **302** (10) : 1059-1066, 2009
- 15) Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al : Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia : a randomized study. *Eur Respir J* **34** (6) : 1364-1375, 2009
- 16) Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al : Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **375** (9713) : 463-474, 2010

7. *Streptococcus dysgalactiae* *subspecies equisimilis* 感染症

藤島 清太郎*

Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis (SDSE) は *S. pyogenes* に類似した性状を有するβ溶血性連鎖球菌である。血清型では大部分がG群、次にC群に分類されるが、まれにA群に凝集する場合もある。SDSEは高齢・基礎疾患保有者において*S. pyogenes*と同様、骨軟部組織感染症をはじめとする多彩な感染症を惹起し、死亡率も決して低くない。また、劇症型連鎖球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome : STSS) の合併率も10%程度と想定され、強毒菌としての認識が必要である。抗菌薬としてはペニシリン系、カルバペネム系薬が第1選択であり、重症例ではCLDM (clindamycin) の併用を考慮する。

Key Words : G群連鎖球菌 / GGS / SDSE / STSS

I はじめに

急性感染症下では過剰炎症が惹起される結果、しばしば共通の全身徴候を示すことが認識され、SIRS (systemic inflammatory response syndrome : 全身性炎症反応症候群) 4項目のうち2項目以上を満たす場合には sepsis と診断される (表1)。ここで severe sepsis (重症 sepsis), septic shock (感染性ショック) はそれぞれの定義を満たす sepsis の重症型であり、MODS (multiple organ dysfunction syndrome : 多臓器機能不全症候群) を高率に合併し予後も不良である。これら重症 sepsis の予後改善を目標として、Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG) 初版が2004年に、同改訂版が2008年に公表され、治療の標準化が全世界的に進んでいる¹⁾。

一方、細菌が産生する外毒素や菌体成分の違いなどにより、臨床像は原因菌ごとに異なってお

り、治療もそれぞれの症状に応じて個別化する必要がある。

連鎖球菌は市中感染症患者から高頻度に分離され、特にβ溶血性連鎖球菌は侵襲性・重症感染症、sepsisの原因菌として重要である。β溶血性連鎖球菌の分類として、細胞壁多糖体に基づく Lancefield 分類があり、従来はA群 (group A *Streptococcus*: GAS) とB群 (group B *Streptococcus*: GBS) の病原性もつばら重視されてきたが、最近では分子生物学的検査を含めた菌同定法の進歩とともに、G群 (group G *Streptococcus*: GGS) など他の菌種による侵襲性感染症も報告され、その病原性に注目が集まりつつある。

本稿ではこのうち、おもにG群に属し、その病原性が近年注目されている *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis* (SDSE) について解説する。

Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis infection

*慶應義塾大学医学部救急医学 准教授 Seitaro Fujishima

70 (1622)

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on December 3, 2010
Copyright 2010 Iyaku (Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.

表1 Sepsis および関連病態の定義

SIRS	下記4項目のうち2項目以上を満たす状態
	① 体温 > 38℃ または > 36℃
	② 心拍数 > 90/分
	③ 呼吸数 > 20/分 または PaCO ₂ < 32 Torr
	④ 末梢白血球数 > 12,000/mm ³ または < 4,000/mm ³ あるいは 未熟顆粒球 > 10%
Sepsis	感染にともなって SIRS 診断基準を満たした状態
重症 sepsis (severe sepsis)	Sepsis のうち、臓器機能障害・循環不全 (乳酸アシドーシス、乏尿、急性意識障害、等) or 血圧低下 (収縮期血圧 < 90mmHg or 平時収縮期血圧より 40mmHg 以上低下) を合併する病態
感染性ショック (septic shock)	重症 sepsis で、適切な補液でも血圧低下が持続する状態 血管作動薬により血圧が維持されている場合でも、臓器機能障害・循環不全があれば、本症と診断

SIRS：全身性炎症反応症候群

(文献1より)

II *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis* (SDSE) について

連鎖球菌属は溶血性の違いにより、α溶血性(不完全溶血を示し、血液寒天培地上のコロニー周囲が暗緑色に変化。別名、緑色連鎖球菌)、β溶血性(完全溶血性を示し、培地上に透明な溶血環を形成)、γ溶血性(非溶血性)の3タイプに分類される。連鎖球菌の細胞壁多糖体の抗原性に基づく Lancefield 分類では、現在 A～W の 21 種類 (I, J 群は欠番) が知られており、今でも多くの検査室で菌同定の手法として一般的に行われている。しかし、溶血性に基づく分類や血清学的分類は GBS に属する *S. agalactiae* を除き、厳密には対応しておらず、これらの方法のみで菌種を同定できない場合も多い。実際、本稿で扱う SDSE も通常は G 群、次いで C 群に凝集するが、まれに A 群に凝集する場合もある。

SDSE の性状は *S. pyogenes* (化膿性連鎖球菌) ときわめて類似しているが、① 溶血環とコロニーがより大きいこと、② アミノペプチダーゼ (PYR) 試験が陰性であること、③ β-D-グルクロニダーゼ活性が陽性であることが菌を同定する上で重要な鑑別点となる。

III SDSE 感染症の動向

最近、米国で行われた GAS, GBS 以外の β 溶血性連鎖球菌を対象とした2年間にわたる疫学調査では、489 症例が集積され、そのうち 212 例が SDSE、126 例がアンギノサス群 (ミレリ群) であった²⁾。全症例では 65 歳以上が 35% であり、SDSE は同 40%、アンギノサス群が同 33% と、特に SDSE 感染症における高齢者の割合が高率であった。次に基礎疾患保有率を見ると、まったくない患者は全体で 13%、SDSE 4%、アンギノサス群 27% と、SDSE の基礎疾患保有率が特

SIRS (systemic inflammatory response syndrome；全身性炎症反応症候群)

MODS (multiple organ dysfunction syndrome；多臓器機能不全症候群)

SSCG (Surviving Sepsis Campaign Guideline)

GAS (group A *Streptococcus*)GBS (group B *Streptococcus*)GGS (group G *Streptococcus*)SDSE (*Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*)

PYR (アミノペプチダーゼ)

(1623) 71

表2 GAS, GBS 以外のβ溶血性連鎖球菌感染症(米国):各菌種における基礎疾患保有割合

基礎病態	患者数 (%)			p
	総計 (n = 489)	<i>Streptococcus</i> <i>dysgalactiae</i> <i>subspecies equisimilis</i> (n = 212)	<i>Streptococcus</i> <i>anginosus</i> group (n = 126)	
なし	64 (13)	8 (4)	34 (27)	< .01
動脈硬化性心血管疾患	169 (35)	94 (44)	23 (18)	< .01
糖尿病	151 (31)	90 (42)	32 (25)	< .01
肥満	121 (25)	63 (30)	23 (18)	.02
慢性皮膚疾患	103 (21)	64 (30)	10 (8)	< .01
喫煙者	78 (16)	28 (13)	19 (15)	.63
うっ血性心不全	69 (14)	46 (22)	8 (6)	< .01
悪性腫瘍	59 (12)	23 (11)	19 (15)	.25
脳血管障害	49 (10)	25 (12)	10 (8)	.26
COPD	45 (9)	22 (10)	15 (12)	.66
アルコール依存	42 (9)	23 (11)	5 (4)	.03
HIV 感染症	30 (6)	15 (7)	2 (2)	.03
静注薬物依存	24 (5)	12 (6)	3 (2)	.16
肝硬変	23 (5)	13 (6)	2 (2)	.05
ぜんそく	21 (4)	12 (6)	5 (4)	.49
末期腎疾患	20 (4)	16 (8)	3 (2)	.05
免疫抑制薬使用	19 (4)	7 (3)	8 (6)	.19
臓器移植	3 (1)	2 (1)	0 (0)	.53

GAS : A 群連鎖球菌, GBS : B 群連鎖球菌, COPD : 慢性閉塞性肺疾患

(文献2より)

に高かった。さらにその内訳を見ると、動脈硬化性心血管疾患、糖尿病、肥満、慢性皮膚疾患、うっ血性心不全の割合が特に高いという結果であった(表2)。死亡率は全体で11%に対し、SDSE 15%、アンギノサス群9%と、SDSE で高い傾向にあった。

一方、平成19年(2007年)度、厚生労働省 新興・再興感染症研究事業「新規に発生している連鎖球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と診断・治療に関する研究」において生方らは、わが国における連鎖球菌感染症の実態調査を行った³⁾。同調査では全国142施設から、血液、髄液、胸水、関節液、閉鎖性膿汁などの検体より分離された496株の肺炎球菌と491株のβ溶血性連鎖球菌(1624)

球菌が収集された。β溶血性連鎖球菌の内訳は、*S. pyogenes* 97株、*S. agalactiae* 151株、SDSE 231株(G群219株、C群12株)、アンギノサス群12株であった。β溶血性連鎖球菌による侵襲性感染症発症時の受診状況を見ると、時間外診療も含めて救急外来を訪れている症例が多くを占め、同菌感染症が急性の感染症状を高率に呈し、患者の救急受診を促していることが示唆された(図1)。

これらの原因菌により侵襲性感染症を発症した患者の年齢分布を見ると、新生児の*S. agalactiae*感染を除き、3菌種とも50歳代以上の比率が高かった。また、*S. pyogenes*感染症が30歳代から増大して60歳代をピークに減少傾向であったの

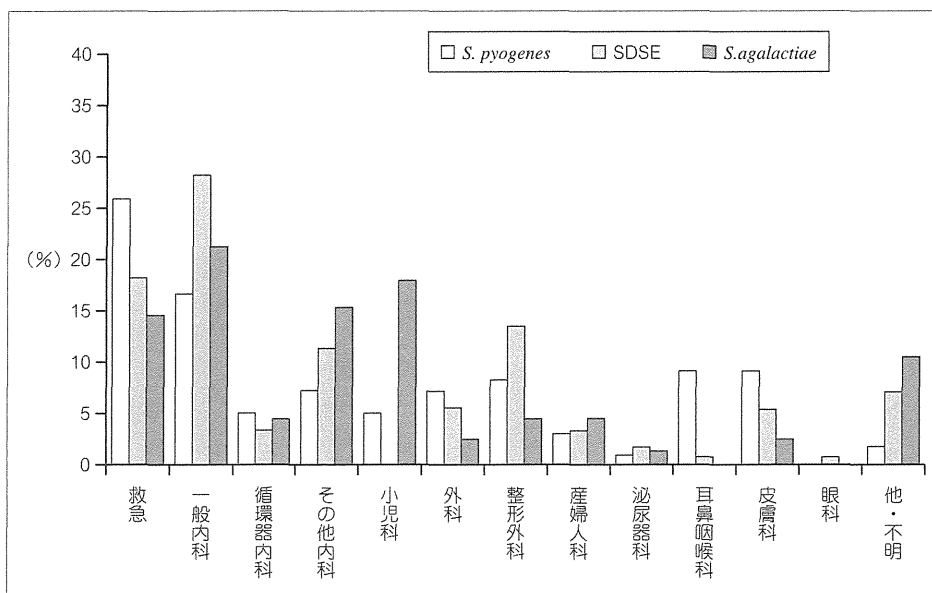


図1 β溶血性連鎖球菌の菌種別に見た発症時の受診科

救急外来を訪れている症例が多くを占め、β溶血性連鎖球菌感染症が急性の感染症状を高率に呈し、患者の救急受診を促していることが示唆された。

SDSE : *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*

(文献3より)

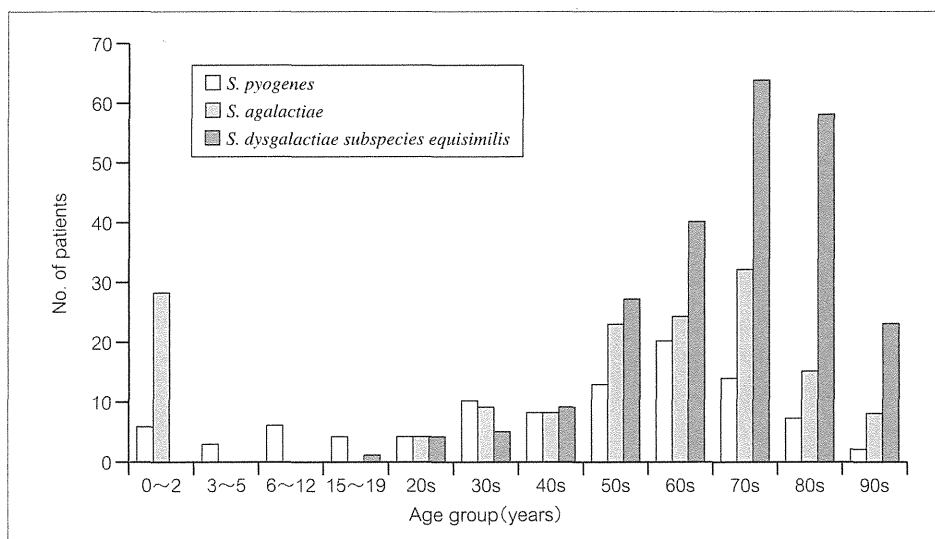


図2 各菌種ごとの発症年齢分布

S. pyogenes 感染症が30歳代から増大して60歳代をピークに減少傾向であったのに対し、SDSE 感染症は50歳代以降に発症率が増加し、70~80歳代が最多であった。

SDSE : *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*

(文献3より)

表3 β溶血性連鎖球菌感染症(日本):各菌種における基礎疾患保有割合

基礎疾患	患者数 (%)		
	<i>S. dysgalactiae</i> ssp. <i>equisimilis</i> (A)	<i>S. pyogenes</i> (B)	<i>S. agalactiae</i> (C)
なし	48 (21.2)	31 (39.7)	16 (11.8)
糖尿病	36 (15.9)	12 (15.4)	22 (16.2)
悪性疾患	35 (15.5)	13 (16.7)	33 (24.3)
脳卒中	28 (12.4)	0 (0.0)	5 (3.7)
心疾患	18 (8.0)	4 (5.1)	10 (7.4)
呼吸器疾患	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝疾患	11 (4.9)	2 (2.6)	17 (12.5)
腎疾患	13 (5.8)	4 (5.1)	9 (6.6)
動脈硬化性心血管疾患	8 (3.5)	1 (1.3)	11 (8.1)
自己免疫疾患	4 (1.8)	1 (1.3)	5 (3.7)
その他	23 (10.2)	10 (12.8)	8 (5.9)

(文献3より)

に対し、SDSE 感染症は50歳代以降に発症率が増加し、70～80歳代が最多であり、菌種による年齢分布の違いを認めた(図2)。

基礎疾患の保有率を見ると、「基礎疾患なし」の割合は*S. pyogenes* 39.7%に比しSDSE 21.2%と約半分であり、SDSEがおもに基礎疾患保有者に発症していることが分かった。基礎疾患の内訳では、糖尿病15.9%、悪性疾患15.5%、脳血管疾患12.4%、心疾患8.0%、腎疾患5.8%、肝疾患4.9%の順であった(表3)。

死亡率は*S. pyogenes* が16.7%、SDSE 12.7%、*S. agalactiae* 10.8%であり、3菌種間で有意な差を認めず、SDSE、*S. agalactiae* 感染症の予後が予想外に悪かった。ただし本検討では、感染症が直接死因か否かの検討はなされておらず、その解説に当たっては、基礎疾患による死亡が除外されていない点に留意が必要である。

IV SDSE 感染症の臨床的特徴

1944年にEvansは、SDSEが咽頭や腔の常在菌であり、同菌が産褥期や流産後の感染症をばし

めとして、敗血症、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱、扁桃炎、肺炎・気管支炎、尿路泌尿器感染症、単核リンパ節炎、丹毒などさまざまな感染症の原因菌であることをすでに報告している⁴⁾。また、前述した最近の米国での疫学調査では、蜂窩織炎41%、骨髄炎9%、化膿性関節炎6%、壊死性筋膜炎1%と、骨軟部組織感染症が多くを占め、次に感染巣不明の菌血症が26%と高率であった(表4)²⁾。

一方、同じく前述のわが国における実態調査では、SDSEの臨床診断内訳は感染巣不明の敗血症が42.4%と最も高い割合を占めていた(表5)⁵⁾。感染巣が明らかな例では、蜂窩織炎22.5%、化膿性関節炎10.0%、壊死性筋膜炎3.9%と、米国同様、骨軟部組織感染症の割合が多くを占めていた。その他、肺炎5.2%、髄膜炎2.2%、感染性心内膜炎1.7%の順であった。

また、わが国での症例報告を医中誌で検索してみると、2006年以降、学会報告も含め15報告17症例を認め、そのうち、劇症型連鎖球菌感染症(streptococcal toxic shock syndrome: STSS)

STSS (streptococcal toxic shock syndrome: 劇症型連鎖球菌感染症)

表4 GAS, GBS 以外のβ溶血性連鎖球菌感染症(米国): 菌種ごとの臨床診断内訳

臨床診断	患者数 (%)			p
	総計 (n = 489)	<i>Streptococcus</i> <i>dysgalactiae</i> <i>subspecies equisimilis</i> (n = 212)	<i>Streptococcus</i> <i>anginosus</i> group (n = 126)	
感染巣不明の菌血症	106 (22)	56 (26)	27 (21)	.3
蜂窩織炎	134 (27)	87 (41)	6 (5)	< .01
腹膜炎	65 (13)	6 (3)	28 (22)	< .01
虫垂炎	42 (9)	1 (0.5)	22 (17)	< .01
膿瘍(皮膚以外)	40 (8)	6 (3)	24 (19)	< .01
骨髓炎	38 (8)	20 (9)	9 (7)	.47
肺炎	32 (7)	14 (7)	12 (10)	.33
化膿性関節炎	29 (6)	12 (6)	4 (3)	.3
STSS	23 (5)	19 (9)	1 (1)	< .01
心内膜炎	13 (3)	7 (3)	2 (2)	.34
膿胸	10 (2)	0 (0)	9 (7)	< .01
壊死性筋膜炎	5 (1)	3 (1)	2 (2)	.9
髄膜炎	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (1)	.71

GAS: A 群連鎖球菌, GBS: B 群連鎖球菌, STSS: 劇症型連鎖球菌感染症

(文献2より)

表5 β溶血性連鎖球菌感染症(日本): 菌種ごとの臨床診断内訳

臨床診断	患者数 (%)		
	<i>S. dysgalactiae</i> <i>ssp. equisimilis</i> (A)	<i>S. pyogenes</i> (B)	<i>S. agalactia</i> (C)
感染巣不明の菌血症	98 (42.4)	27 (32.9)	77 (62.6)
蜂窩織炎	52 (22.5)	23 (28.0)	12 (9.8)
化膿性関節炎	23 (10.0)	3 (3.7)	4 (3.3)
肺炎	12 (5.2)	6 (7.3)	8 (6.5)
壊死性筋膜炎	9 (3.9)	5 (6.1)	1 (0.8)
髄膜炎	5 (2.2)	3 (3.7)	3 (2.4)
感染性心内膜炎	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (3.3)
STSS	2 (0.9)	3 (3.7)	0 (0.0)
膿瘍(皮膚以外)	2 (0.9)	8 (9.8)	3 (2.4)
骨髓炎	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)
その他	22 (9.5)	4 (4.9)	10 (8.1)

STSS: 劇症型連鎖球菌感染症

(文献5より)

特集 1 ● 連鎖球菌感染症とその関連疾患

5例, 敗血症2例, 壊死性筋膜炎1例, ガス壊疽1例の合計9例が重症と判断された。その他, 化膿性関節炎, 肺炎⁶⁾, 膿胸⁷⁾などが報告されていた。

我々の施設(慶應義塾大学病院)でも過去12年間に血液培養でSDSEが検出された症例を調査した結果, 27例が確認され, うち96%が基礎疾患を保有し, 感染巣としては骨軟部組織が59%で最多であった⁸⁾。しかし一方, このうち1例は基礎疾患を有しない高齢女性に発症した感染巣不明の菌血症であり, 6日間の抗菌薬治療にて軽快退院していた。

以上より, SDSEは高齢・基礎疾患保有者において*S. pyogenes*と同様, 骨軟部組織感染症をはじめとする多彩な感染症を惹起し得る強毒菌として今後留意が必要と思われる。また, 通常の検査で

はSDSEと同定できない場合があり, 特にGGSやGCSと同定された場合は本菌を念頭に置く必要があると思われた。

V 劇症型連鎖球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome : STSS) と SDSE

STSSは連鎖球菌感染症により血圧低下およびMODSや軟部組織壊死, 紅斑様皮膚発赤疹を併発し, 病状が急激に進行する致死性の病態である。表6にCDC(米国疾病予防管理センター)の診断基準を示す。従来は*S. pyogenes*のみが原因菌と考えられてきたが, 近年, 同基準を満たすSDSE感染症の報告が増加している。

STSSのSDSE感染症に占める割合は, 前述の米国疫学調査で9%, わが国の実態調査で0.9%

表6 劇症型連鎖球菌感染症(STSS) CDC2010年症例定義(CSTE Position Statement Number : 09-ID-60)

症例定義 (Clinical case definition)

入院または症状発現後48時間以内に満たす必要なし

- ・血圧低下: 収縮期圧 成人 ≤ 90 mmHg 小児 \leq 各年齢の血圧正規分布下側確率分布5%
- ・以下の2項目以上を満たす多臓器症状
 1. 腎障害: CRTNN 成人で ≥ 2 mg/dL, 小児は \geq 各年齢の正常上限の2倍。腎不全の既往がある症例では従来値の2倍以上の増加
 2. 凝固障害: 血小板 ≤ 10 万/mm³, またはDIC(凝固時間延長, 低フィブリノゲン値, FDF高値)
 3. 肝障害: ALT, AST, TB \geq 各年齢の正常上限の2倍。肝不全の既往がある症例では従来値より2倍以上の増加
 4. 急性呼吸促進症候群(ARDS): 急激に発症するびまん性の肺浸潤影と低酸素血症。除外診断: 心不全, 全身浮腫をともなう急性発症の毛細血管透過性亢進, 低アルブミン血症にともなう胸腹水
 5. 落屑をともなうこともある全身性の紅斑様皮膚発赤疹
 6. 軟部組織壊死: 壊死性筋膜炎・筋炎, 壊疽を含む

診断のための検査基準 (Laboratory criteria for diagnosis)

A群連鎖球菌の分離

症例分類 (Case classification)

疑診: 症例定義を満たし, 非清潔部位からのGAS分離

確診: 症例定義を満たし, 清潔部位からのGAS分離(血液, 脳脊髄液, 間接, 胸腔, 心嚢腔)

CRTNN: クレアチニン, DIC: 播種性血管内凝固症候群, FDF: forsythia detaching factor
ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
TB: 総ビリルビン, GAS: A群連鎖球菌

(CDCの診断基準より)

CDC(米国疾病予防管理センター)

76(1628)

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on December 3, 2010
Copyright 2010 Iyaku(Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.

であり、また医中誌の検索では5例の報告を認められた⁹⁾。一方、我々の施設で、上記定義に基づく厳密な STSS の合併頻度を検討した結果では、11% が CDC の STSS 診断基準を満たしており、これは同時に行った *S. pyogenes* 感染症の STSS 合併率と同程度で、米国疫学調査の合併頻度にも近い数字であった⁸⁾。

従来、SDSE の菌同定は各施設で必ずしも実施されておらず、STSS の原因菌としての認知度は高くなかった。しかし実際には、SDSE 感染症による STSS が特に高齢者や基礎疾患保有者で高率に合併している可能性があると思われた。

VI 抗菌化学療法

わが国の SDSE 分離株における抗菌薬薬剤耐性の解析結果を表7に示す¹⁰⁾。SDSE に対するペニシリン系薬、カルバペネム系薬の感受性は *S.*

pyogenes とほぼ同等で、耐性菌は認められていない。しかし、CAM (clarithromycin) や AZT (aztreonam) などのマクロライド系の耐性株が存在し、また LVFX (levofloxacin) の耐性株も存在する。これらの傾向は欧米でも報告されており¹¹⁾、SDSE の治療はペニシリン系またはカルバペネム系薬が第1選択となろう。

また、*S. pyogenes* による STSS などの重症感染症では上記薬剤に加えて、組織移行と毒素産生量の低下を期待して CLDM (clindamycin) の併用が行われるが、同薬剤の併用は SDSE による重症感染症に対しても行うべきと考える。

VII おわりに

これまで述べてきたように、SDSE は高齢・基礎疾患保有者におけるさまざまな感染症の原因菌として重要であり、今後、社会の高齢化とともに

表7 わが国の SDSE 分離株における抗菌薬薬剤耐性

抗生物質	MIC ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	幅	MIC ₅₀	MIC ₉₀
経口			
Penicillin G	0.008 0.016	0.016	0.016
Ampicillin	0.016 0.031	0.031	0.031
Amoxicillin	0.016 0.063	0.016	0.016
Cefdinir	0.016 0.031	0.016	0.031
Cefditoren	0.008 0.031	0.016	0.016
Faropenem	0.016 0.031	0.031	0.031
Clarithromycin	0.063 \geq 64	0.125	4
Azithromycin	0.5 \geq 64	1	32
Levofloxacin	0.25 64	1	2
経静脈			
Cefotaxime	0.008 0.031	0.016	0.016
Panipenem	0.004 0.016	0.008	0.008
Meropenem	0.008 0.016	0.016	0.016

SDSE : *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*

MIC : 最小発育阻止濃度

(文献 10 より)

CAM (clarithromycin)

AZT (aztreonam)

LVFX (levofloxacin)

CLDM (clindamycin)

(1629) 77

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on December 3, 2010
Copyright 2010 Iyaku(Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.

その発生頻度はますます増加することが予想される。SDSE 感染症の STSS 合併率は *S. pyogenes* 感染症と同程度に高く、患者から GGS や GCS が分離された場合は SDSE を想定し、病態の進行に留意しつつ、可及的すみやかに抗菌療法、さらには集学的治療を開始する必要がある。

文 献

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al : Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med **36** (1) : 296-327, 2008
- 2) Broyles LN, Van Beneden C, Beall B, et al : Population-based study of invasive disease due to beta-hemolytic streptococci of groups other than A and B. Clin Infect Dis **48** (6) : 706-712, 2009
- 3) Takahashi T, Asami R, Tanabe K, et al : Clinical aspects of invasive infection with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in elderly patients. J Infect Chemother **16** (1) : 68-71, 2010
- 4) Evans AC : Studies on Hemolytic Streptococci : VIII . *Streptococcus equisimilis*. J Bacteriol **48** (3) : 267-284, 1944
- 5) Takahashi T, Sunaoshi K, Sunakawa K, et al : Clinical aspects of invasive infections with *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* in Japan : differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* infections. Clin Microbiol Infect **2009** Sep 2
- 6) 松井大作, 北里裕彦, 本多靖洋ほか : 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. 日本呼吸器学会雑誌 **45** (1) : 36-42, 2007
- 7) 上野敬子, 川山智隆, 枝國信貴ほか : *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による膿胸の 1 例. 感染症学雑誌 **80** (5) : 527-530, 2006
- 8) 藤島清太郎, 杉田香代子, 宮木大ほか : 世界的にクローズアップされつつある侵襲性レンサ球菌感染症 その社会的背景から基礎, および臨床まで救急診療で経験する成人の β 溶血性レンサ球菌感染症. 日本臨床微生物学雑誌 **19** (4) : 78, 2009
- 9) 三澤慶樹, 奥川周, 生方公子ほか : G 群に凝集する *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による劇症型溶血レンサ球菌感染症の 1 例. 感染症学雑誌 **80** (4) : 436-439, 2006
- 10) Sunaoshi K, Murayama SY, Adachi K, et al : Molecular emm genotyping and antibiotic susceptibility of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolated from invasive and non-invasive infections. J Med Microbiol **59** (Pt 1) : 82-88, 2010
- 11) Brandt CM, Spellerberg B : Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*. Clin Infect Dis **49** (5) : 766-772, 2009

EARLY ADMINISTRATION OF SIVELESTAT, THE NEUTROPHIL ELASTASE INHIBITOR, IN ADULTS FOR ACUTE LUNG INJURY FOLLOWING GASTRIC ASPIRATION

Kei Hayashida,* Seitaro Fujishima,* Kenichiro Sasao,[†] Tomohiko Orita,[†] Yukitoshi Toyoda,[†] Mitsuhide Kitano,[†] and Shingo Hori*

*Department of Emergency & Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo; and

[†]Emergency & Critical Care Medicine, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, Kanagawa, Japan

Received 10 Feb 2011; first review completed 1 Mar 2011; accepted in final form 18 May 2011

ABSTRACT—Gastric aspiration is the major cause of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome. Aspiration-induced ALI is believed to be, at least in part, facilitated by neutrophil-derived mediators and toxic molecules. We conducted a prospective cohort study based on the hypothesis that sivelestat, a specific neutrophil elastase inhibitor, is effective for treating ALI following gastric aspiration. Forty-four ALI patients who showed evidence of aspiration were observed within 12 h before intensive care unit admission and who had been mechanically ventilated within 12 h after admission were included in this study. Lung injury score (LIS) and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) ratio on day 7 were defined as the primary outcomes of the study. Twenty-three patients were assigned to the sivelestat group and 21 to the control group. In univariate analyses, the proportions of patients with LIS lower than 1.0 on day 7 and a P/F greater than 300 on day 7 were significantly higher in the sivelestat group than in the control group (60.9% vs. 26.3%, $P = 0.03$; 87.0% vs. 36.8%, $P = 0.001$). In the logistic regression model, the use of sivelestat was an independent predictor for LIS lower than 1.0 on day 7 (relative risk, 7.4; 95% confidence interval [CI], 1.51–36.48) and for a P/F ratio higher than 300 on day 7 (relative risk, 18.5; 95% CI, 2.72–126.46). In the Cox proportional hazards model, the use of sivelestat was associated with a lower cumulative proportion of patients who received mechanical ventilation during the initial 14 days (hazard ratio, 2.6; 95% CI, 1.17–5.55).

KEY WORDS—Aspiration pneumonia, critically ill patients, acute respiratory distress syndrome, systemic inflammatory response syndrome, lung injury scores

INTRODUCTION

With an increase in the number of aged patients, gastric aspiration or aspiration pneumonia has become a major clinical implication (1). Gastric aspiration is the major cause of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). Aspiration-induced ALI is believed to be, at least in part, precipitated by neutrophil-derived mediators and toxic molecules. Of these patients, 12% experience a fulminant course and die shortly after aspiration, presumably of ARDS (2). Mortality from ARDS remains high, ranging from 40% to 50% (3–5). Although the potential effectiveness of glucocorticoids was suspected in a previous small, controlled study (6), established treatments for aspiration pneumonia have not yet been proven.

Gastric acid can directly injure the lung, but acid aspiration-induced ALI may be mediated partially by neutrophil-dependent mechanisms (7, 8). Among various proinflammatory mediators and neutrophil-derived toxic molecules, neutrophil elastase (NE) is believed to play a key role in the development of acid aspiration pneumonia and the resulting ALI/ARDS by causing endothelial injury and a consequent increase in vascular permeability (9–13). In addition, NE has recently been recognized for its proinflammatory functions. Thus, antagonists or syn-

thesis inhibitors of NE could be effective for treating aspiration pneumonia-induced ALI/ARDS.

Sivelestat sodium hydrate (Elaspol; Ono Pharmaceutical Co, Ltd, Osaka, Japan), a specific small-molecule NE inhibitor, has been shown to be effective in various experimental models of ALI/ARDS, including acid aspiration-induced ALI. Recent studies have also revealed the significant efficacy of sivelestat in decreasing the activity, permeability, and mortality in acid-induced ALI in animals (10, 14–16). The clinical efficacy of sivelestat for ALI/ARDS has been confirmed by clinical trials (17), and its use has been approved in Japan and Korea. In the current study, we hypothesized that sivelestat would also be effective for ALI following gastric aspiration.

METHODS

Patient population and data collection

We conducted a prospective cohort study at a university hospital in Tokyo and an urban general hospital in Yokohama City (Keio University Hospital and Saiseikai Yokohama-shi Tobu Hospital). Between April 2007 and March 2011, 52 patients who showed evidence of aspiration observed within 12 h of intensive care unit (ICU) admission and who had been mechanically ventilated within 12 h after admission were deemed eligible for the present study. Patients who had been previously ventilated or diagnosed with sepsis before the aspiration pneumonia episode were ineligible. Of these, eight patients were excluded, and the remaining 44 patients were included into the study. Five patients did not fulfill the definition of ALI, two were treated with high-dose glucocorticoids, and one was excluded because of missing data for 28-day survival. Patients with and without sivelestat administration were defined as the sivelestat group and the control group, respectively. Sivelestat was intravenously administered within 6 h after ICU admission at a rate of $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ for more than 48 h until discontinued because of a clinical decision. Acute lung injury was diagnosed based on the definition of the American-European Consensus Conference (18). The protocol was approved and performed according to the guidelines of the institutional review boards at the participating sites and in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

Address reprint requests to Seitaro Fujishima, MD, Department of Emergency & Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. E-mail: fujishim@sc.itc.keio.ac.jp.

Dr. Fujishima has received honoraria for lectures from academia and pharmaceutical companies, including Ono Pharmaceutical Co.

DOI: 10.1097/SHK.0b013e318225acc3

Copyright © 2011 by the Shock Society

The collected data included age, sex, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, number of systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-free days, and number of ventilator-free days (VFDs). All subjects were followed up for 28 days. Modified lung injury scores (LISs) were also collected on days 1, 3, and 7 as well as laboratory data including Pao_2/FiO_2 (P/F) ratio, albumin, platelet counts, and C-reactive protein levels. Systemic inflammatory response syndrome was diagnosed according to the definition of the American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine consensus conference (19). Lung injury score was defined by the scoring system proposed by Murray et al. (20); however, because pulmonary compliance data were not obtained in the present study, scores of three parameters (positive end-expiratory pressure [PEEP] level, P/F ratio, and chest x-ray) were averaged to calculate a modified LIS. Other treatments administered to each patient, such as broad-spectrum antibiotics, low-dose glucocorticoids, protease inhibitors, and ventilator management with a low-tidal-volume protocol (tidal volume = 6 mL/kg), were also recorded.

Analyzed outcomes and definitions

To determine whether sivelestat could also be effective for ALI following gastric aspiration, LIS and P/F ratios on day 7 were defined as the primary outcomes. Following a previous study (21), lung injury was judged as favorably improved when LIS was less than 1.0 on day 7, and lung oxygenation was considered to be significantly improved when P/F ratios on day 7 exceeded 300. The secondary outcomes were number of SIRS-free days, number of VFDs, and 28-day survival. Ventilator-free days were counted from the last day that a patient received mechanical ventilation during the 28-day period. Patients who received mechanical ventilation but died before day 28 were assigned 0 VFDs.

Statistical analysis

Continuous variables are reported as mean (SD). Categorical variables are reported as counts and percentages; chi-square tests for categorical variables and Mann-Whitney *U* tests for continuous variables were assessed between groups.

The Kaplan-Meier method was used to estimate overall 28-day survival and cumulative rate of patients requiring mechanical ventilation by day 14, and the log-rank test was used to compare the groups. Because there was a significant difference in the proportion of low-dose glucocorticoids use between the two groups, the Cox proportional hazards estimation (backward elimination method) with adjustment for potential confounders, including time-dependent

TABLE 1. Baseline patient demographics and therapies received after admission

	Sivelestat (n = 23)	Control (n = 21)	<i>P</i>
Age, mean (SD), y	71.7 (16.8)	63.6 (24.7)	0.68
Male, n (%)	17 (73.9)	9 (42.9)	0.06
APACHE II score, mean (SD)	22.8 (8.5)	23.1 (9.6)	0.86
P/F ratio, mean (SD)	118.1 (66.9)	146.2 (76.2)	0.16
Lung injury scores, mean (SD)	1.8 (0.7)	1.5 (0.5)	0.28
Albumin, mean (SD), g/dL	2.9 (1.0)	3.4 (0.7)	0.13
Platelet counts, mean (SD), $\times 10^4/\mu\text{L}$	20.9 (6.9)	19.1 (8.6)	0.41
C-reactive protein, mean (SD), mg/dL	7.8 (9.8)	4.8 (5.9)	0.58
Received therapies after admission, n (%)			
Broad-spectrum antibiotics	7 (30.4)	6 (28.6)	1.0
Low-dose glucocorticoids	8 (34.8)	0 (0)	0.004
Other types of protease inhibitors	0 (0)	0 (0)	1.0
Low-tidal-volume ventilation (tidal volume = 6 mL/kg), n (%)	1 (4.3)	1 (4.8)	1.0
28-d Mortality, %	17.4	23.8	0.71

All continuous variables are expressed as mean (SD).

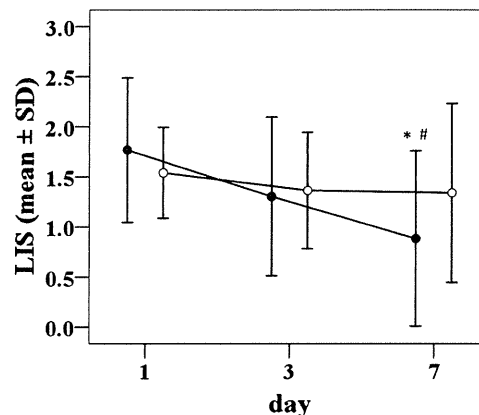


FIG. 1. Changes in LISs. All values are mean (SD); closed circles = sivelestat group, open circles = control group; * $P \leq 0.001$ vs. day 1 in the same group; # $P = 0.04$ vs. day 3 in the same group.

covariates of the 28-day cumulative survival and 14-day cumulative incidence of mechanical ventilation, was also performed.

To balance the following potential confounding covariates of age, sex, APACHE II score, values at baseline (including P/F ratios, LIS, albumin levels, platelet counts, and C-reactive protein levels) and the use of low-dose glucocorticoids, multivariate analysis (backward elimination method) was performed to determine independent predictors of the primary outcomes.

All tests were two-tailed, and $P < 0.05$ was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using the statistical software program SPSS for Windows, version 17.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

RESULTS

The present study included 44 ALI patients who experienced an episode of gastric aspiration and received mechanical ventilation. Of these, 23 were placed in the sivelestat group, and 21 in the control group. All patients met SIRS criteria (SIRS score, ≥ 2). A comparison of patient demographics on day 1 and the therapies they received is listed in Table 1. At baseline, no statistically significant differences were observed in age, sex, APACHE II scores, P/F ratios, LIS, albumin levels, peripheral blood platelet counts, or C-reactive protein levels between the two groups. The proportion of patients taking low-dose glucocorticoids was significantly higher in the sivelestat group. There were no differences between the two groups in the proportion of patients who were administered broad-spectrum antibiotics or protease inhibitors or ventilated with a low tidal volume protocol.

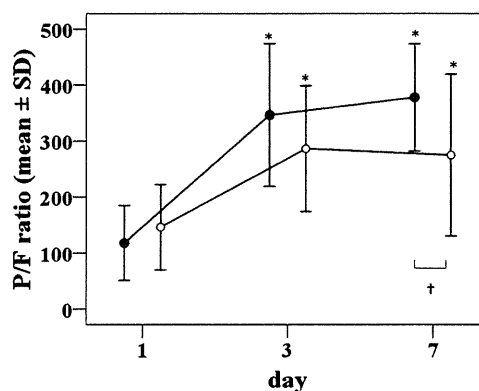


FIG. 2. Changes in P/F ratios. All values are mean (SD); closed circles = sivelestat group, open circles = control group; * $P \leq 0.001$ vs. day 1 in the same group; † $P = 0.009$ between the two groups.

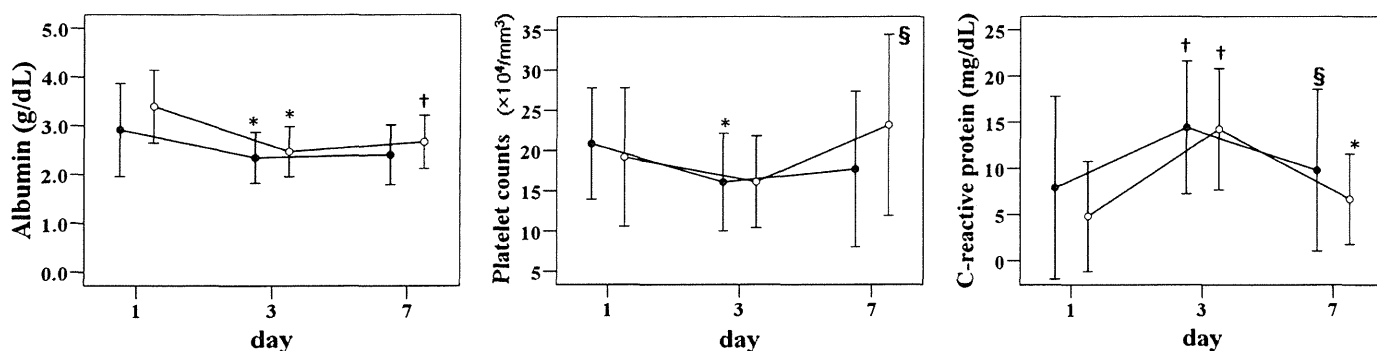


FIG. 3. Changes in albumin levels, platelet counts, and C-reactive protein levels. All values are mean (SD); closed circles = sivelestat group, open circles = control group. There were no differences in any parameters between each group during the period. * $P < 0.05$ vs. day 1 in the same group; † $P < 0.01$ vs. day 1 in the same group; § $P < 0.05$ vs. day 3 in the same group.

Although the LIS on day 7 was significantly improved compared with that on day 1 in the sivelestat group, no difference in LIS between the two groups was evident by day 7 (Fig. 1). The P/F ratios of both groups on days 3 and 7 were significantly improved compared with those on day 1, and the P/F ratio of the sivelestat group on day 7 was significantly higher than that of the control group on day 7 (sivelestat group vs. control group, 378 [SD, 96] mmHg vs. 274 [SD, 144] mmHg; $P = 0.009$) (Fig. 2). No differences were observed in any laboratory findings, including albumin levels, platelet counts, and C-reactive protein levels between the two groups during the study period (Fig. 3). In univariate analyses, the proportions of patients with LIS lower than 1.0 (60.9% vs. 26.3%; $P = 0.03$) and P/F ratio higher than 300 (87.0% vs. 36.8%; $P = 0.001$) on day 7 were significantly higher in the sivelestat group than in the control group, but no significant differences were observed for 28-day survival (82.6% vs. 76.2%) (Fig. 4). Furthermore, no significant differences were observed between the two groups in the number of SIRS-free days (22.0 [SD, 8.7] vs. 19.3 [SD, 9.5]) or the number of VFDs (19.8 [SD, 8.0] vs. 16.2 [SD, 10.4]) (Fig. 5). We also examined overall 28-day survival, but no significant differences were confirmed between the groups by Kaplan-Meier analysis (log rank; $P = 0.54$) or by Cox proportional hazards analysis (hazard ratio, 3.7; 95% confidence interval [CI], 0.79–17.76; $P = 0.09$).

The use of sivelestat was associated with a higher cumulative proportion of extubated patients during the initial

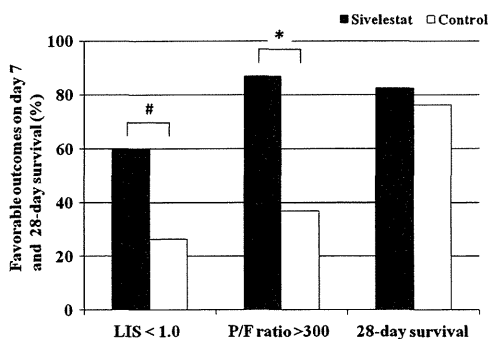


FIG. 4. The proportions of favorable outcomes on day 7 and 28-day survival in each group with or without sivelestat. The proportions of #patients with LIS lower than 1.0 on day 7 (60.9% vs. 26.3%; $P = 0.03$) and *those with a P/F ratio higher than 300 on day 7 (87.0% vs. 36.8%; $P = 0.001$) were significantly higher in the sivelestat group than in the control group.

14 days as demonstrated by the Kaplan-Meier analysis (log rank; $P = 0.04$; Fig. 6) and the Cox proportional hazards model (hazard ratio, 2.6; 95% CI, 1.17–5.55; $P = 0.018$) (Table 2).

In the logistic regression model (backward elimination method), the use of sivelestat was extracted as the independent predictor for LIS lower than 1.0 on day 7 after adjusting for potential confounders (relative risk, 7.4; 95% CI, 1.51–36.48; $P = 0.01$) (Table 3). The same analysis was performed for a P/F ratio higher than 300 on day 7, and the use of sivelestat was similarly extracted as the independent predictor (relative risk, 18.5; 95% CI, 2.72–126.46; $P = 0.003$) (Table 4).

DISCUSSION

In the current study, we examined the effect of a specific NE inhibitor for observed gastric aspiration-induced ALI. No significant difference was observed with respect to the clinical outcomes including number of SIRS-free days, number of VFDs, or 28-day survival rate between the two groups. Univariate and multivariate analyses showed that LIS and P/F ratio on day 7 were significantly improved in the sivelestat-treated group. Furthermore, Kaplan-Meier analysis and Cox proportional hazards analysis with adjustment for potential confounders showed that sivelestat administered within 6 h after ICU admission was beneficial for successful withdrawal from mechanical ventilation. To our knowledge, this is the first

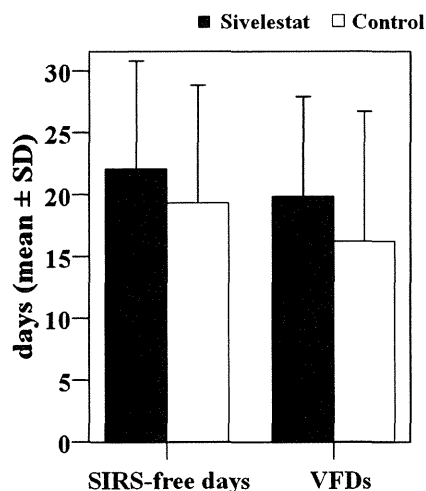


FIG. 5. The number of SIRS-free days and VFDs among patients with or without sivelestat. No significant differences were observed between the two groups.

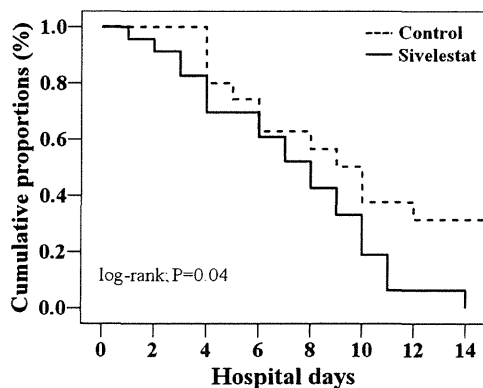


FIG. 6. The cumulative proportion of patients who received mechanical ventilation by Kaplan-Meier analysis. There was a statistical significance in the cumulative proportion of patients who received mechanical ventilation between the two patients groups with or without sivelestat by Kaplan-Meier analysis (log rank; $P = 0.04$).

clinical study demonstrating the effectiveness of early sivelestat administration for ALI following gastric aspiration.

Patients with ALI following aspiration of gastric acid and contents were identified for the present study. Acid aspiration-induced lung injury is primarily mediated by activated neutrophils. Following acid aspiration, NE and IL-8 mutually form a vicious cycle activating each other and subsequently aggravating the local NE burden at the sites of active inflammation (15). In addition, acid-induced lung injury in a hamster model degenerates more rapidly compared with other ALI models, such as endotoxin inhalation-induced ALI (15). Previous animal studies have also demonstrated that sivelestat prevents the progression of lung inflammation when given intravenously 2 h after LPS administration (22), and sivelestat has been shown to be effective for ALI with bacterial pneumonia by reducing lung injury and bacterial count in hamsters (23). These findings could support early administration of sivelestat for effective inhibition of NE-induced direct tissue injury as well as protection against the development of ALI and bacterial infection.

In contrast to the high mortality among ALI and ARDS patients described in previous reports (3, 4), in our study, the 28-day mortality was 23.8% for the control group and 17.4% for the sivelestat groups. The prognosis for patients with ALI caused by aspiration pneumonia could be better than that of ALI derived from other causes or conditions, since the mortality had been reported as approximately 20% in a previous study (24, 25). The difference in mortality may also be the result of disparate patient conditions between the current and

TABLE 3. Final prediction model for favorable improvement of LIS

Predictor	Relative risk	95% CI	<i>P</i>
Use of sivelestat	7.4	1.51–36.48	0.01
APACHE II	0.8	0.79–0.98	0.02

Multivariate logistic regression analysis using backward elimination method adjusting for potential confounders. The Hosmer-Lemeshow test was used to assess the goodness of fit of the model ($P = 0.88$). The potential confounders included age, sex, APACHE II scores, and other parameters on day 1 such as P/F, LIS, albumin, platelet counts, C-reactive protein, and use of low-dose glucocorticoids.

previous studies. We excluded patients who had been ventilated or had a diagnosis of sepsis before the episode of aspiration. Because sepsis and pneumonia were shown to be independent predictors of mortality (26), their exclusion could result in a lower mortality rate. The lack of difference in mortality between the control and the sivelestat groups may be related to this low mortality because survival rate largely affects the detection power of clinical or experimental studies to determine the efficacy of interventions (27).

Sivelestat is a specific small-molecule NE inhibitor (28). A phase 3 clinical trial conducted in Japan (17) demonstrated that investigator-assessed pulmonary function improved with sivelestat, and the duration of ICU stay was significantly reduced. Sivelestat has been approved and is commercially available in Japan as a therapeutic drug for ALI associated with SIRS. However, a multiple-center, double-blind, placebo-controlled trial conducted in six countries (STRIVE study) revealed that sivelestat had no effect on the 28-day all-cause mortality or VFDs in an ALI patient population managed with low-tidal-volume mechanical ventilation (29). In the STRIVE study, in contrast to the Japanese study, ALI patients with noninfectious etiologies or more than three organ failures were largely enrolled. Hence, the failure of the study may be a result of these differences. In addition, the patients enrolled with an etiology of direct injury such as aspiration or toxic inhalation accounted for 13.7% of all subjects (29). Thus, sivelestat may possibly be effective for certain subgroups of ALI/ARDS patients, such as those with gastric aspiration.

This study should be interpreted keeping its limitations in mind. The primary limitations involve the sample size and sampling based on convenience. We estimate that the inclusion of only 36% of the eligible patients during the study period resulted in wide CIs for each parameter calculated. In addition, this limitation makes drawing generalizations based on our conclusions difficult. Second, we did not measure the

TABLE 4. Final prediction model for favorable improvement of P/F ratio

Predictor	Relative risk	95% CI	<i>P</i>
Sivelestat	18.5	2.72–126.46	0.003
LIS on day 1	0.09	0.01–0.86	0.03
P/F ratio on day 1	0.9	0.96–1.00	0.06

Multivariate logistic regression analysis using backward elimination method adjusting for potential confounders. The Hosmer-Lemeshow test was used to assess the goodness of fit of the model ($P = 0.78$). Potential confounders included age, sex, APACHE II scores, and other parameters on day 1 including P/F, LIS, albumin, platelet counts, C-reactive protein, and use of low-dose glucocorticoids.

TABLE 2. Final Cox proportional hazards model for a successful withdrawing from mechanical ventilation on day 14

Factor	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i>
Sivelestat	2.6	1.17–5.55	0.01
Age	1.02	1.00–1.05	0.02
APACHE II	1.05	0.99–1.11	0.06

Cox proportional hazards analysis using backward elimination method adjusting for potential confounders. Potential confounders included age, sex, APACHE II scores, and other parameters on day 1 including P/F, LIS, albumin, platelet counts, C-reactive protein, and use of low-dose glucocorticoids.