

〈原 著〉

## 発熱および高プロカルシトニン血症を伴う患者の短期予後予測因子

西山 秀樹・湯浅 典博・美濃島 慎・小澤 賀子  
高坂久美子・黒野 康正・野村 史郎・宮村 耕一

*Short-term Prognostic Factors of Patients with Fever and Elevated Serum Procalcitonin*

Hideki NISHIYAMA, Norihiro YUASA, Makoto MINOSHIMA, Yoshiko OZAWA,  
Kumiko TAKASAKA, Yasumasa KURONO, Fumio NOMURA and Koichi MIYAMURA

*Nosocomial Infection Control Committee, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital*

(2017年5月12日受付・2017年10月16日受理)

## 要 旨

施設内の重症感染症を発見し、早期にかつ適切な治療を臨床医に促すことは infection control team の重要な活動の1つである。この研究は発熱・高プロカルシトニン血症を伴う入院患者の短期予後予測因子をルーチン血液検査項目の中から明らかにすることを目的とした。対象は年齢16歳以上、体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 、プロカルシトニン(PCT) $>2.0\text{ ng/mL}$ を認めた425患者である。探索群(217患者)において多変量解析で30日生存率と有意に関連したのはC-reactive protein $\geq 22.57\text{ mg/dL}$ 、アルブミン $<2.8\text{ g/dL}$ 、血中尿素窒素 $\geq 32\text{ mg/dL}$ 、赤血球容積粒度分布幅 $\geq 15.3$ であった。この4因子のうちの該当数を予後予測スコア(prognostic score: PS)とすると、30日生存率はPS:0, 100%, PS:1-2, 85%, PS:3-4, 64%で、PSが高いほど30日生存率は不良であった( $p=0.0010$ )。PSは検証群(208患者)においても30日生存率をよく層別化し、30日生存率はPS:0, 90%, PS:1-2, 81%, PS:3-4, 52%であった( $p=0.0001$ )。体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 、PCT $>2.0\text{ ng/mL}$ を伴う患者において、PS:3以上は短期予後不良を示唆する。

Key words: 感染症, 発熱, プロカルシトニン, 予後因子

## 序 文

施設内の重症感染症を発見し、早期にかつ適切な治療を臨床医に促すことは infection control team (ICT) の重要な活動の1つである。そのために全身性炎症反応症候群(Systemic Inflammatory Response Syndrome: SIRS)のサーベイランスを行って重症感染症患者をスクリーニングし、ICTが介入すべき症例を明らかにすることは1つの有用な方法である<sup>1)</sup>。加えて、重症感染症患者をスクリーニングする中で予後不良の患者が簡便な方法で明らかとなれば、臨床医により早期に効果的な治療介入を促すことができ、患者の救命率の向上につながる可能性がある。

SIRSは一般に体温、脈拍数、呼吸数、白血球数(幼若白血球)で診断される<sup>2)</sup>。1992年にACCP/SCCMが

提唱したSIRS診断基準で、2010年1月、当院において入院患者をスクリーニングしたところ、1週間に300例以上の患者がスクリーニングされた。年齢を15歳以上に限っても1週間に80~100例が該当した。当施設は病床数852床の地域医療支援病院で、総合周産期母子医療センターを有し、造血幹細胞移植推進拠点病院でもあるため、集中治療を必要とする新生児や血液悪性腫瘍患者が多いことがSIRS患者の多い理由の1つであった。ICTの活動にはヒト・モノの観点から自ら限界があるため、2010年10月から重症感染症患者をスクリーニングするための基準を年齢16歳以上、体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 、プロカルシトニン(PCT) $>2.0\text{ ng/mL}$ とした。

本研究はこの基準でスクリーニングされた患者における短期予後予測因子をルーチン血液検査項目の中から明らかにすることを目的とした。

名古屋第一赤十字病院, 院内感染防止対策委員会

## 対象と方法

2014年2月から2015年8月までの19か月間に、年齢16歳以上、体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 、PCT $>2.0$  ng/mLの基準でスクリーニングされた入院患者217例を探索群 (investigation group) とし、短期予後予測因子を明らかにした。また、2015年9月から2016年11月までの15か月間に同じ基準でスクリーニングされた208患者を検証群 (validation group) とし、探索群で得られた短期予後予測因子の予後予測能を検証した。

年齢、性別、スクリーニング前後24時間以内に採血された血液での26項目のルーチン血液検査データ (PCT, C-reactive protein (CRP), 総蛋白 (TP), アルブミン (Alb), 総ビリルビン (T-Bil), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT), クレアチニンキナーゼ (CK), 血中尿素窒素 (BUN), クレアチニン (CRE), 推算糸球体濾過率 (eGFR), 白血球数 (WBC), 好塩基球比率, 好酸球比率, 好中球比率, 好中球数, リンパ球比率, 好中球/リンパ球比 (N/L比), 赤血球数 (RBC), ヘモグロビン濃度 (Hb), ヘマトクリット (Ht), 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH), 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC), 赤血球容積粒度分布幅 (RDW), 血小板数 (Plt)), スクリーニングの前後7日間に施行された血液培養検査の結果を電子カルテから抽出し、リンパ球数は比率から求めた。そして、電子カルテの臨床所見から感染症の有無・種類を、死亡症例の死因を死亡診断書から同定した。感染症の診断は、感染の有無 (局所・臓器症状, 臨床検査所見), 感染巣の推定 (身体所見・画像診断), 原因微生物の検出を考慮して行い、Japan Nosocomial Infections Surveillanceの診断基準を参考にした<sup>3)</sup>。また、1か月以内に最初にスクリーニングされた結果を対象とし、重複した症例は除いた。

血漿PCTの測定にはCobas e411 electrochemiluminescence immunoassay (Roche Diagnostics Japan, Tokyo, Japan)を用いた。血球計算にはXN-3000 (SYSMEX Japan, Hyogo, Japan)を用い、血液生化学検査にはBM 6070 (Japan Electron Optics Laboratory Totyo, Tokyo, Japan)を用いた。eGFRは日本腎臓学会の提唱する推算糸球体で濾過量計算式から計算した<sup>4)</sup>。血液培養はBacT/ALERT 3D system (SYSMEX biomerieux Japan, Tokyo, Japan), FAPlus/FNPlus ボトルを用いた。

スクリーニング後30日の生死と25項目の各血液検査データとの関連を受信者特性 (ROC) 曲線を描いて検討し、30日の生死を判別する最適カットオフ値を求めた。そして年齢、性、血液検査データ、血液培養の結果と30日生存率との関連を単変量解析 (Kaplan-Meierで生存率を算出し、群間の差をlog-rank testで検定した)

で検討した。単変量解析で $p<0.05$ であった因子を多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) に投入して (関連の強い因子は1つに統合した), 独立予後予測因子を明らかにした。こうして得られた独立予後予測因子から予後予測スコア (prognostic score : PS) を作成し, PS別に30日生存率を比較した。 $p<0.05$ を統計学的に有意とし, 統計学的解析はJMP version 10.0 (SAS Institute, Japan)を用いた。

本研究は当院の臨床研究審査委員会の承認を受けている。

## 結 果

探索群217症例の平均年齢は $70.1 \pm 15.7$ 歳で、男性141例・女性76例であった。対象患者の血液検査データをTable 1に示す。全例が臨床医・ICTによって感染症、あるいはその疑いと診断されており、その内訳をTable 2に示す。血液培養複数セット採取率は82% (178/217)であった。血液培養陽性は106例 (49%), 血液培養陰性は101例 (47%), 血液培養の行われていない症例は10例 (5%)であった。血液培養の前に抗菌薬が投与されていた症例は17% (37/217)で、血液培養陽性例では9% (10例), 陰性例では23% (23例)であった。スクリーニング後30日以内に死亡した症例は44例で、30日生存率は79.7%であった。死亡した症例のうち悪性腫瘍を併存した症例は17例 (39%)で、血液系8例, 呼吸器系7例, 次いで消化器系, 女性性器それぞれ1例であった。死因は敗血症 (11例)・肺炎 (8例)・腹膜炎 (2例)・偽膜性腸炎 (1例)などの重症感染症が22例 (50%)で、次いで基礎疾患の悪化14例 (32%)であった。他の死因は咯血 (2例), 腸管壊死・くも膜下出血・多発脳出血・低酸素脳症・喘息発作・原因不明がそれぞれ1例であった。

30日生存とBUNとの関連をROC曲線で検討すると (Fig. 1), 曲線下面積は0.729で、30日生存を判別する最適カットオフ値は32 mg/dLであった。同様の方法で他の24項目の血液検査データでの30日生存を判別する最適カットオフ値を求め、30日生存率との関連を検討した (Table 3)。単変量解析で30日生存率と有意な関連を認めたのはCRP, TP, Alb, BUN, CRE, WBC, 好中球数, リンパ球比率, N/L比, RBC, Hb, Ht, MCV, RDW, Pltであった。血液培養陽性例と陰性例では30日生存率に有意差を認めなかった (Fig. 2,  $p=0.4845$ )。多変量解析では $\text{CRP} \geq 22.57$  mg/dL,  $\text{Alb} < 2.8$  g/dL,  $\text{BUN} \geq 32$  mg/dL,  $\text{RDW} \geq 15.3$ の4項目が独立して30日死亡と有意に関連した (Table 3)。BUN 32 mg/dL以上の症例は32 mg/dL未満の症例と比較すると30日死亡のハザード比が2.78倍高く, CRP 22.57 mg/dL以上の症例は22.57 mg/dL未満の症例と比較すると30日

Table 1 Blood data of patients in the investigation and validation group

	Investigation group (n=217)	Validation group (n=208)		p
Procalcitonin	20.6±27.6	14.5±18.9	(ng/mL)	0.0083
C-reactive protein (CRP)	16.5±10.2	16.9±9.8	(mg/dL)	0.7034
Total protein	6.0±1.0	6.0±1.1	(g/dL)	0.9584
Albumin	2.9±0.6	2.9±0.7	(g/dL)	0.2594
Total bilirubin	1.2±1.2	1.3±1.2	(mg/dL)	0.6148
Aspartate aminotransferase (AST)	132.9±749.6	92.8±437.5	(IU/L)	0.5024
Alanine aminotransferase (ALT)	85.2±455.9	63.5±275.5	(IU/L)	0.5559
Creatine kinase (CK)	665.5±3195.8	407.8±1381.5	(IU/L)	0.3102
Blood urea nitrogen (BUN)	32.7±21.3	29.1±19.7	(mg/dL)	0.0728
Creatinine	1.6±1.5	1.4±1.2	(mg/dL)	0.2349
estimated glomerular filtration rate (eGFR)	52.4±34.4	53.7±34.4	(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	0.7040
White blood cell count (WBC)	13.5±11.1	13.6±10.3	(×10 <sup>9</sup> /μL)	0.8819
Basophil	0.3±0.3	0.3±0.2	(%)	0.5516
Eosinophil	0.4±1.2	0.6±1.1	(%)	0.1939
Neutrophil	84.9±14.8	83.0±15.3	(%)	0.2009
Lymphocyte	9.6±12.5	10.3±13.8	(%)	0.6110
N/L	21.2±24.0	19.7±19.9		0.4913
Red blood cell count (RBC)	3.5±0.8	3.6±0.9	(×10 <sup>6</sup> /μL)	0.3319
Hemoglobin	10.8±2.4	10.9±2.6	(g/dL)	0.7182
Hematocrit	32.0±7.2	32.5±7.9	(%)	0.4967
Mean corpuscular volume (MCV)	92.5±7.1	91.5±8.4	(fl)	0.1723
Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)	31.2±2.7	30.9±5.7	(Pg)	0.5517
Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)	33.5±2.7	34.6±12.5	(%)	0.2352
Red cell distribution width (RDW)	14.8±2.3	14.9±2.5		0.5982
Platelets count	169.0±101.4	181.8±115.5	(×10 <sup>3</sup> /μL)	0.2268

死亡のハザード比は2.31倍高かった。

多変量解析で有意な独立予後不良因子であった4因子 (CRP $\geq$ 22.57 mg/dL, Alb $<$ 2.8 g/dL, BUN $\geq$ 32 mg/dL, RDW $\geq$ 15.3) の該当数をPSとすると、30日生存率はPS:0 (n=7) で100%, PS:1-2 (4因子のうち1-2個陽性, n=151) で85%, PS:3-4 (n=59) で64%で、PSが高いほど30日生存率は不良であった (p=0.0010, Fig. 3)。

次に、探索群で明らかになった短期予後予測因子、PSの予後予測能を検証群 (208患者) で検証した。検証群の平均年齢は68.1±18.2歳で、男性134例・女性74例であった。検証群の患者の血液検査データをTable 1に示す。PCTを除いて探索群と検証群で有意差を認めた検査項目はなかった。検証群においても全例が臨床医・ICTによって感染症、あるいはその疑いと診断されており、その内訳をTable 2に示す。血液培養複数セット採取率は84% (175/208) であった。血液培養陽性は65例 (31%)、血液培養陰性は131例 (63%)、血液培養の行われていない症例は12例 (6%) であった。血液培養の前に抗菌薬が投与されていた症例は18% (37/208) で、血液培養陽性例では11% (7例)、陰性例では18% (24例) であった。30日以内に死亡した症例は60例で、30

日生存率は71.2%であった。死亡した症例のうち悪性腫瘍を併存した症例は32例 (53%) で、消化器系12例、血液系および呼吸器系がそれぞれ8例、泌尿器系2例、頭頸部・女性性器それぞれ1例であった。死因は基礎疾患の悪化が30例 (50%)、肺炎 (15例)・敗血症 (11例) などの重症感染症が26例 (43%) であった。他の死因は多臓器不全 (2例)、突然死・肺水腫がそれぞれ1例であった。検証群でPSの短期予後予測能を検討すると、30日生存率はPS:0 (n=51) で90%, PS:1-2 (n=126) で81%, PS:3-4 (n=31) で52%で、PSは短期予後をよく層別化した (p=0.0001, Fig. 4)。

## 考 察

本研究では年齢16歳以上、発熱 $>$ 38°C, PCT $>$ 2.0 ng/mLでスクリーニングされた入院患者の30日死亡を独立して予測する因子はCRP $\geq$ 22.57 mg/dL, Alb $<$ 2.8 g/dL, BUN $\geq$ 32 mg/dL, RDW $\geq$ 15.3であった。この4因子から作成したPSは同一施設内の別のコホートでも短期予後をよく層別化し、短期予後予測に有用であることが示唆された。

SIRSや敗血症の予後予測因子はこれまで多くの研究で検討され、以下の因子が予後と関連すると報告されて

Table 2 Infectious diseases in the investigation and validation group

	Investigation group (n=217)		Validation group (n=208)	
	n	(%)	n	(%)
Pneumonia	55	(25.3)	71	(34.1)
Pyelonephritis	30	(13.8)	21	(10.1)
Sepsis	24	(11.1)	17	(8.2)
Urinary tract infection	18	(8.3)	12	(5.8)
Bacteremia	15	(6.9)	12	(5.8)
Cholangitis	14	(6.5)	9	(4.3)
Enteritis	7	(3.2)	6	(2.9)
Cholecystitis	6	(2.8)	4	(1.9)
Cellulitis	6	(2.8)	1	(0.5)
Appendicitis	5	(2.3)	3	(1.4)
Peritonitis	4	(1.8)	11	(5.3)
Prostatitis	4	(1.8)	2	(1.0)
Candidiasis	3	(1.4)		
Stomatitis	3	(1.4)	1	(0.5)
Prosthetic vascular graft infection	2	(0.9)	1	(0.5)
Pancreatitis	2	(0.9)	2	(1.0)
Liver abscess	1	(0.5)	4	(1.9)
Infective endocarditis	1	(0.5)	3	(1.4)
Catheter infection	1	(0.5)	2	(1.0)
Pelvic abscess	1	(0.5)	2	(1.0)
Diverticulitis	1	(0.5)	1	(0.5)
Mediastinitis	1	(0.5)	1	(0.5)
Osteomyelitis	1	(0.5)		
Wound infection	1	(0.5)		
Infectious aortic aneurysm	1	(0.5)		
Perianal abscess	1	(0.5)		
Cystitis	1	(0.5)		
Meningitis	1	(0.5)		
Dermatitis			2	(1.0)
Fasciitis			2	(1.0)
Abdominal abscess			1	(0.5)
Ischemic colitis			1	(0.5)
Mesenteric panniculitis			1	(0.5)
Pericarditis			1	(0.5)
Pleuritis			1	(0.5)
Pulmonary abscess			1	(0.5)
Renal abscess			1	(0.5)
Respiratory infection			1	(0.5)
Unknown focus	8	(3.7)	10	(4.8)

きた：血球計算から得られる因子（Hb, Ht, 血小板数, 好酸球数), 炎症性あるいは細菌感染マーカー（PCT, CRP, Presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1, soluble urokinase plasminogen activator receptor), 炎症性サイトカイン(interleukin 6, interleukin 10, soluble interleukin-2 receptor), 細胞接着分子(soluble E-Selectin), 血液凝固関連因子(soluble thrombomodulin, fibrin/fibrinogen degradation products), 心機能を反映する因子(B-type natriuretic peptide), 肝機能を反映する因子(cholinesterase), 臨床

検査データに患者の意識状態, 血圧, 心拍数などを加味した SOFA score, APACHE II score, MEDS score<sup>5-19)</sup>. これらの因子は汎用性, 簡便性, 経済性, 予後予測能の点からそれぞれ長所と短所を持っている.

本研究では CRP $\geq$ 22.57 mg/dL, Alb $<$ 2.8 g/dL, BUN $\geq$ 32 mg/dL, RDW $\geq$ 15.3 が 発熱 (>38°C)・高 PCT 血症 (>2.0 ng/mL) を呈する 16 歳以上の患者の独立予後不良因子であった. CRP 高値は感染症, 敗血症, 自己免疫疾患, 悪性腫瘍, 外傷などと関連し, Lobo, Sierra らは ICU 患者において高 CRP 血症は臓器障害および死

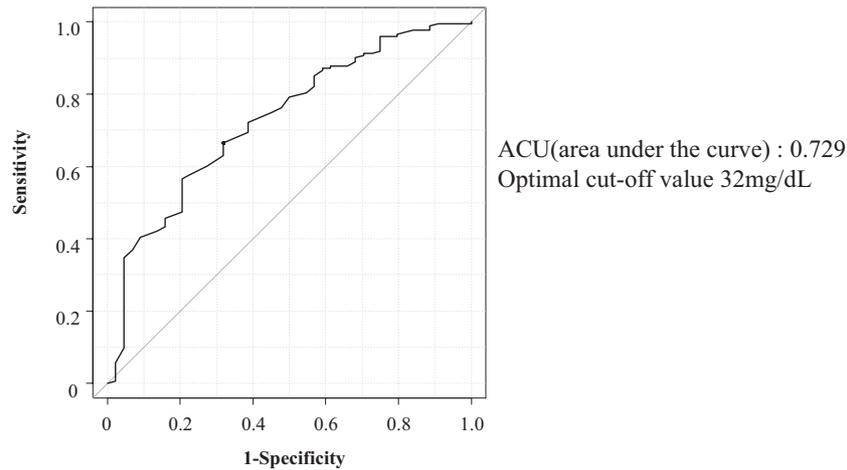


Fig. 1 Receiver operating characteristic curve of blood urea nitrogen (BUN) for discriminating 30-day mortality.

亡リスクの増加と関連すると報告している<sup>20,21)</sup>。Alb 低値は低栄養、腎疾患、肝疾患、浮腫などと関連し、Honda, Kaysen らは末期腎不全患者における予後不良因子と報告している<sup>22,23)</sup>。BUN 高値は腎不全、脱水、出血などと関連し、Aronson らは心不全患者の死亡率上昇と関連があると報告している<sup>24)</sup>。RDW は日常臨床では主に貧血の鑑別診断に用いられ、その上昇は出血や溶血に対する正常な反応性赤血球生成を示唆する。一方、RDW 高値は心不全、冠動脈疾患、肺塞栓症、腎不全、脳血管障害などの疾患の有害転帰と関連する<sup>25-30)</sup>。RDW の上昇にはエリスロポエチン活性を抑制する炎症性ストレスやサイトカインが関与し、肺炎、炎症性腸疾患、敗血症性ショックの患者においても有害転帰と関連があることが指摘されてきた<sup>31-35)</sup>。

今回の研究では血液培養陽性/陰性は 30 日生存率と有意な関連を認めなかった。一般に抗菌薬が投与された症例では血液培養は陽性となりにくいこと、本研究の対象に菌血症を合併していない症例が含まれていた可能性などが原因と考えられる。また、血液培養陽性となった菌種、血液培養が陽性となるまでの時間 (time to positivity)、対象症例の全身状態、背景疾患などが菌血症の予後と関連するためと思われる<sup>36,37)</sup>。

本研究にはいくつかの制限がある。第 1 に 15 歳以下の小児を対象に含めていない。第 2 に、体温  $>38^{\circ}\text{C}$ 、PCT  $>2.0\text{ ng/mL}$  という基準が急性期病院における重症感染症患者のスクリーニングに適した方法かどうかは確立されていない。感染症サーベイランスにおいては感染症患者が余すところなくスクリーニングされることが理想であるが、ICT の活動には自ら限界があるため、効率的に重症感染症患者がスクリーニングされることが望ましい。今回設定した基準に含まれない重症感染症症例、例

えば血液培養陽性だが体温  $<38^{\circ}\text{C}$  の症例、PCT が測定されていない症例などについても、今後は検討する必要がある。第 3 に、PCT の評価に腎機能 (eGFR) を考慮していないことである。菌血症において PCT 値は eGFR と負の相関があり、PCT が高値であるほど短期予後が不良なため<sup>38)</sup>、PCT 値を細菌感染の重症度の指標にする際には、腎機能を考慮する必要がある。第 4 に、我々の施設においては以上のスクリーニングを 1 週間に 1 回行い、スクリーニングされた患者に投与されている抗菌薬の種類・投与経路・投与量が適切かを評価している。しかし、重症感染症に対して ICT がタイムリーに介入できているとはいいがたい。PS を毎日抽出し、重症例を院内におけるハリーコール・コードブルーに準じた位置づけをする、あるいは、検査室からシステムとしてアラート情報を発信し、主治医・該当診療科部長に迅速に伝わるようにすることも 1 つの方法である<sup>39,40)</sup>。

以上のような制限はあるが、われわれの研究は対象を ICU、救急患者に限定せず、急性期病院における入院患者全体としているため、その結果は一般化されやすい。また、PS はルーチン血液検査から簡便かつ安価に得られることも長所の 1 つである。本研究は一般の入院患者において簡便に得られる血液検査からリスク因子を抽出し、短期予後不良群を明らかにした。こうした研究はきわめて少なく、また、同一施設内において同定されたりリスク因子の内的妥当性を検討した点も臨床研究として重要である。

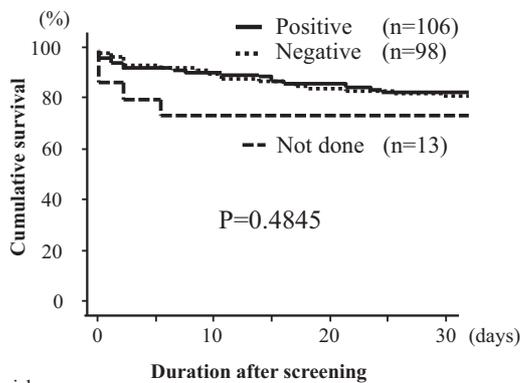
この研究で明らかになった PS は発熱・高プロカルシトニン血症を伴う患者の短期予後予測に有用で、CRP  $\geq 22.57\text{ mg/dL}$ 、Alb  $<2.8\text{ g/dL}$ 、BUN  $\geq 32\text{ mg/dL}$ 、RDW  $\geq 15.3$  のうち 3 つ以上の因子を持つ患者では予後不良が示唆される。今後は PS の有用性が多施設で検証される

Table 3 Univariate and multivariate analyses of 30-day survival of 217 patients in the investigation group

		Univariate analysis			Multivariate analysis	
		n	30-day survival (%)	p	Hazard ratio (95% confidence interval)	p
Age (year)	<75	128	78.4	0.7345		
	≥75	89	79.3			
Sex	Male	141	76.1	0.2295		
	Female	76	83.8			
Procalcitonin (ng/mL)	<7.4	107	83.4	0.1063		
	≥7.4	110	74.5			
C-reactive protein (CRP) (mg/dL)	<22.57	157	84.7	<b>0.0007</b>	1	<b>0.0124</b>
	≥22.57	60	63.8			
Total protein (g/dL)	<5.9	96	68.8	<b>0.0019</b>		
	≥5.9	121	87.1			
Albumin (g/dL)	<2.8	83	65.2	<b>0.0002</b>	2.14 (1.08-4.24)	<b>0.0292</b>
	≥2.8	134	87.5			
Total bilirubin (mg/dL)	<0.9	110	84.0	0.0690		
	≥0.9	107	73.5			
Aspartate aminotransferase (AST) (IU/L)	<37	110	82.8	0.1436		
	≥37	107	74.8			
Alanine aminotransferase (ALT) (IU/L)	<23	108	82.4	0.1636		
	≥23	109	75.3			
Creatine kinase (CK) (IU/L)	<104	127	81.8	0.1674		
	≥104	90	84.8			
Blood urea nitrogen (BUN) (mg/dL)	<32	127	88.3	<b>&lt;0.0001</b>	1	<b>0.0036</b>
	≥32	90	65.9			
Creatinine (mg/dL)	<1.22	119	84.1	<b>0.0410</b>		
	≥1.22	98	72.5			
estimated glomerular filtration rate (eGFR) mL/min/1.73m <sup>2</sup>	<40	94	72.3	0.0514		
	≥40	123	83.9			
White blood cell count (WBC) (/μL)	<4000	39	55.0	<b>0.0002</b>	1.62 (0.64-4.12)	0.3119
	4000-9000	45	80.7			
	>9000	133	85.3			
Basophil (%)	<0.2	53	71.0	0.1262		
	≥0.2	164	81.5			
Eosinophil (%)	<0.1	111	74.4	0.1436		
	≥0.1	106	83.5			
Neutrophil (%)	<88.0	93	74.0	0.1799		
	≥88.0	124	82.6			
Neutrophil (/μL)	<7893	76	70.5	<b>0.0035</b>		
	≥7893	132	88.4			
Lymphocyte (%)	<7.8	127	85.5	<b>0.0368</b>	1.49 (0.74-3.00)	0.2671
	≥7.8	89	69.5			
Lymphocyte (/μL)	<477	69	76.1	0.1372		
	≥477	139	84.9			
N/L	<11.4	87	70.8	<b>0.0341</b>		
	≥11.4	130	84.2			
Red blood cell count (RBC) (×10 <sup>4</sup> /μL)	<335	85	70.6	<b>0.0261</b>		
	≥335	132	84.4			
Hemoglobin (g/dL)	<10.4	91	70.3	<b>0.0149</b>	1.00 (0.50-1.99)	0.9943
	≥10.4	126	85.3			
Hematocrit	<32.5	111	72.7	<b>0.0426</b>		
	≥32.5	106	85.5			
Mean corpuscular volume (MCV) (fl)	<93.6	133	84.4	<b>0.0168</b>	1	0.1862
	≥93.6	84	70.2			
Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) (Pg)	<31.8	135	80.9	0.4533		
	≥31.8	82	75.6			

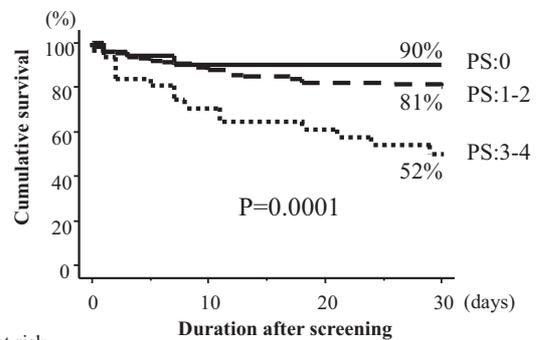
Table 3 (continued)

		Univariate analysis			Multivariate analysis	
		n	30-day survival (%)	p	Hazard ratio (95% confidence interval)	p
Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) (%)	<33.6	103	73.3	0.0780		
	≥33.6	114	83.7			
Red cell distribution width (RDW)	<15.3	150	86.9	<b>&lt;0.0001</b>	1	<b>0.0244</b>
	≥15.3	67	61.4			
Platelets count (×10 <sup>3</sup> /μL)	<122	67	67.5	<b>0.0080</b>	0.99 (0.49-2.01)	0.9834
	≥122	150	84.1			
Blood culture	positive	106	80.3	0.4845	1	
	negative	98	78.6			



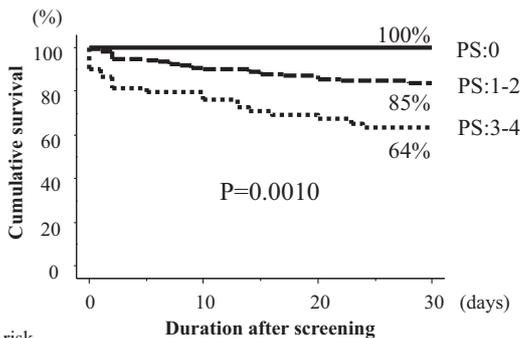
	0	10	20	30
Positive	106	92	80	71
Negative	98	85	71	66
Not done	13	9	8	8

Fig. 2 Overall survival of patients with or without positive blood culture.



	0	10	20	30
PS:0	51	45	35	28
PS:1-2	128	111	92	82
PS:3-4	31	22	19	13

Fig. 4 Overall survival of 208 patients in the validation group according to the prognostic score.



	0	10	20	30
PS:0	7	7	7	7
PS:1-2	151	132	116	100
PS:3-4	59	47	36	30

Fig. 3 Overall survival of 217 patients in the investigation group according to the prognostic score (PS) composed of the sum of four factors including CRP≥22.57 mg/dL, Alb<2.8 g/dL, BUN≥32 mg/dL, RDW≥15.3

ことを期待する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 小林寅喆, 福井康雄, 寺澤優代, 小野憲昭, 公文登代, 岡崎由紀, 他: 当院 ICT からの要請によって実施された血液培養検査に関する検討. 環境感染誌 2007; 22(3): 186-9.
- 2) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20(6): 864-74.
- 3) <https://janis.mhlw.go.jp/report/season/4/index.html>
- 4) 松尾清一, 渡辺 毅, 飯野靖彦, 内田俊也, 井関邦俊, 今井院圓裕, 他: 日本腎臓学会編, CKD 診療ガイド 2009, 東京医学社, 東京, 2009.
- 5) Davies GR, Mills GM, Lawrence M, Battle C, Morris K, Hawkins K, et al: The role of whole blood impedance aggregometry and its utilization in the diagnosis and prognosis of patients with systemic inflammatory response syndrome and sepsis in acute critical illness. PLoS One 2014; 9 (9): e108589.

- 6) Yousef A, Suliman GA: The predictive prognostic values of serum TNF- $\alpha$  in comparison to SOFA score monitoring in critically ill patients. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 258029.
- 7) Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS: Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care* 2013; 17(5): 244.
- 8) Yin Q, Liu B, Chen Y, Zhao Y, Li C: The role of soluble thrombomodulin in the risk stratification and prognosis evaluation of septic patients in the emergency department. *Thromb Res* 2013; 132(4): 471-6.
- 9) Toh JM, Ken-Dror G, Downey C, Abrams ST: The clinical utility of fibrin-related biomarkers in sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24(8): 839-43.
- 10) Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, *et al.*: Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care* 2013; 17(4): 168.
- 11) Matera G, Puccio R, Giancotti A, Quirino A, Pulicari MC, Zicca E, *et al.*: Impact of interleukin-10, soluble CD25 and interferon- $\gamma$  on the prognosis and early diagnosis of bacteremic systemic inflammatory response syndrome: a prospective observational study. *Crit Care* 2013; 17(2): 64.
- 12) Kotecha HL, Arora A, Chawhani R, Toshniwal J, Bansal N, Tyagi P, *et al.*: Low eosinophil count predicts in-hospital mortality in cirrhosis with systemic inflammatory response syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(6): 676-82.
- 13) Jekarl DW, Lee SY, Lee J, Park YJ, Kim Y, Park JH, *et al.*: Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75(4): 342-7.
- 14) de Pablo R, Monserrat J, Reyes E, Díaz D, Rodríguez-Zapata M, de la Hera A, *et al.*: Circulating sICAM-1 and sE-Selectin as biomarker of infection and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Eur J Intern Med* 2013; 24(2): 132-8.
- 15) Azevedo JR, Torres OJ, Czczeko NG, Tuon FF, Nassif PA, Souza GD: Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev Col Bras Cir* 2012; 39(6): 456-61.
- 16) Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J, *et al.*: Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 157.
- 17) Jin QH, He XJ, Li TL, Chen HH: Predictive value of serum cholinesterase for the prognosis of aged patients with systemic inflammatory response syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(17): 2692-5.
- 18) Yilmaz G, Köksal I, Karahan SC, Mentese A: The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* 2011; 44(14-15): 1227-30.
- 19) Perman SM, Chang AM, Hollander JE, Gaieski DF, Trzeciak S, Birkhahn R, *et al.*: Relationship between B-type natriuretic peptide and adverse outcome in patients with clinical evidence of sepsis presenting to the emergency department. *Acad Emerg Med* 2011; 18(2): 219-22.
- 20) Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, *et al.*: C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123(6): 2043-9.
- 21) Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, *et al.*: C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004; 30(11): 2038-45.
- 22) Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, *et al.*: Serum Albumin, C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Fetuin A as Predictors of Malnutrition, Cardiovascular Disease, and Mortality in Patients With ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1): 139-48.
- 23) Kaysen GA: Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12): 2368-76.
- 24) Aronson D, Mittleman MA, Burqer AJ: Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med* 2004; 116(7): 466-73.
- 25) Föhrhéc Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L: Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009; 158(4): 659-66.
- 26) Lappé JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappé DL, *et al.*: Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta* 2011; 412(23-24): 2094-9.
- 27) Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, *et al.*: Usefulness of red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2012; 109(1): 128-34.
- 28) Cantaro S, Piva E: Hematological and iron parameters to predict mortality in end stage renal disease. *G Ital Nefrol* 2005; 22: 135-9.
- 29) Kim J, Kim YD, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, *et al.*: Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction. *Thromb Haemost* 2012; 108(2): 349-56.
- 30) Ani C, Ovbiagele B: Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci* 2009; 277(1-2): 103-8.
- 31) Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, *et al.*: Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail* 2010; 16(3): 230-8.
- 32) Arbel Y, Weitzman D, Raz R, Steinvil A, Zeltser D, Berliner S, *et al.*: Red blood cell distribution width and the risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality. A population-based study. *Thromb Haemost* 2014; 111(2): 300-7.
- 33) Lee JH, Chung HJ, Kim K, Jo YH, Rhee JE, Kim YJ, *et al.*: Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med* 2013; 31(1): 72-9.
- 34) Cakal B, Aköz AG, Ustundag Y, Yalinkilic M, Ulker A, Ankarali H: Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54(4): 842-7.
- 35) Sadaka F, O'Brien J, Prakash S: Red cell distribution width and outcome in patients with septic shock. *J Intensive Care Med* 2013; 28(5): 307-13.
- 36) Hurley JC, Guidet B, Offenstadt G, Maury E: Endotoxemia and mortality prediction in ICU and other settings: underlying risk and co-detection of gram negative bacteremia are confounders. *Crit Care* 2012; 16(4): 148.
- 37) Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, Wenzel RP, Bearman GM: Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2006; 44(4): 1342-6.
- 38) Hattori T, Nishiyama H, Kato H, Ikegami S, Nagayama M,

- Asami S, *et al.*: Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *Am J Clin Pathol* 2014; 141(1): 43-51.
- 39) 下山佳奈子, 中村祥英, 後藤貴樹, 登坂直規, 三宅章公, 井上知美, 他: 院内急変対応への取り組み 院内全職員への心肺蘇生法トレーニングの有効性について. *Journal of Clinical Simulation Research* 2014; 4(1): 20-5.
- 40) 大黒 香, 加藤道久, 當別當庸子, 箕田直治, 若松成知, 山

中明美, 他: 当院における院内急変対応(コードブルー)の発生状況の検討. *徳島赤十字病院医学雑誌* 2009; 14(1): 34-7.

[連絡先: 〒453-0046 愛知県名古屋市中村区道下町 3-35  
名古屋第一赤十字病院検査部 西山秀樹  
E-mail: mammoth243@yahoo.co.jp]

### ***Short-term Prognostic Factors of Patients with Fever and Elevated Serum Procalcitonin***

Hideki NISHIYAMA, Norihiro YUASA, Makoto MINOSHIMA, Yoshiko OZAWA,  
Kumiko TAKASAKA, Yasumasa KURONO, Fumio NOMURA and Koichi MIYAMURA

*Nosocomial Infection Control Committee, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital*

#### **Abstract**

It is important for an infection control team to detect patients with severe infection and promote physicians in prompt adequate therapy. The aim of this study was to identify short-term prognostic factors in patients with fever and elevated serum procalcitonin. A total of 425 patients (investigation group, n = 217 and validation group, n = 208) who had fever of more than 38°C and elevated procalcitonin of more than 2.0 ng/mL were included. Four factors, including C-reactive protein  $\geq 22.57$  mg/dL, serum albumin  $< 2.8$  g/dL, blood urea nitrogen  $\geq 32$  mg/dL, and red cell distribution width  $\geq 15.3$ , were significant independent prognostic factors for 30-day survival in multivariate analysis of the investigation group. Four variables, which were assigned 1 point each, were used to create a prognostic score (PS). 30-day survival was significantly worse in the elevated PS: 100%, 85%, and 64% in PS: 0, PS: 1/2, and PS: 3/4, respectively ( $p = 0.0010$ ). The 30-day survival of validation group was well stratified by PS: 90%, 81%, and 52% in PS: 0, PS: 1/2, and PS: 3/4, respectively ( $p = 0.0001$ ). Among patients with fever and elevated serum procalcitonin, a proposed scoring system may identify patients most likely to benefit from ICT assistance.

---

Key words: infection disease, fever, procalcitonin, prognostic factor