
原 著

外傷患者における Heparin-Binding Protein (HBP) の初期反応 — HBP, インターロイキン (IL)-6, IL-10 との比較 —

上 村 夏 生

新潟大学大学院医歯学総合研究科

救命救急医学分野

(指導：遠藤 裕教授)

Early Response of Heparin-Binding Protein (HBP) in Trauma Comparative Study of HBP, Interleukin (IL) -6, and IL-10

Natsuo KAMIMURA

Division of Critical Care and Emergency Medicine,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Hiroshi ENDOH)

要 旨

【緒言】 Heparin-Binding Protein (HBP) は、敗血症患者の臓器障害を予測するバイオマーカーとして報告されている。本研究では HBP, インターロイキン (IL)-6, および IL-10 が集中治療および外傷の重症度スコアと相関するかどうかを評価し、感染を伴わない外傷患者の臓器障害を早期に予測し得るか検討した。

【方法】 2017年6月から2018年4月の間に当院救命救急センターに入院した成人の外傷患者を対象とし、前向き観察単施設研究を行った。入院後24時間以内に、バイオマーカーとして、血中 HBP, IL-6, IL-10 の濃度を同時に測定し、入院日 Acute Physiology and Chronic Health Score II (APACHE II) スコア、入院日 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア、及び Injury Severity Score (ISS) との、相関係数と線形回帰係数を算出した。また、入院2日目の SOFA スコア > 5 点の場合を臓器障害ありと判定、各バイオマーカーによる臓器障害の予測能を評価した。

【結果】 40例の患者が対象となった。HBP, IL-6, IL-10 と APACHE II, 入院日 SOFA, ISS との間には有意な正の相関と回帰係数を認めた。臓器障害は6/40人に認め、HBP, IL-6,

Reprint requests to: Natsuo KAMIMURA
Division of Critical Care and Emergency Medicine,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
救命救急医学分野

上村夏生

IL-10のReceiver Operating Characteristic curve (ROC)の曲線下面積は、それぞれ0.80, 0.90, 0.80だった。HBPによる臓器障害の予測能は、カットオフ値18.3 (ng/mL)で、感度=100%, 特異度=64.7%だった。同様に、IL-6はカットオフ値42.9 (pg/mL)で、感度=100%, 特異度=80.6%, IL-10はカットオフ値11.9 (pg/mL)で、感度=100%, 特異度=70.6%だった。

【結論】外傷患者において、入院24時間以内のHBP, IL-6, IL-10と集中治療及び外傷の重症度スコア間に有意な正相関を認めた。更に、HBPやIL-6の測定により、外傷患者の臓器障害の発生を早期に予測し得ることが示唆された。

キーワード：外傷, 臓器障害, Heparin-Binding Protein, インターロイキン-6, インターロイキン-10

緒言

Heparin-Binding Protein (HBP)は、好中球のアズール顆粒に保存され、インターロイキン(IL)-8, 細菌タンパク質, 細胞接着分子などの走化性因子に応答して、活性化された好中球から分泌されるタンパク質である¹⁾²⁾。放出されたHBPは、マクロファージ, Tリンパ球, 単球, 好中球の活性化を惹起し³⁾、血管透過性の亢進に関与する⁴⁾。国際的な多施設研究では、HBPはプロカルシトニン, C-反応性タンパク質(CRP), 白血球数(WBC), および乳酸値と比較して、敗血症患者の臓器機能障害の診断と予測に最適なマーカーであることが示されている⁵⁾。

外傷は、日本の40歳以下の人々の主要な死因である⁶⁾。外傷患者では、損傷した組織からミトコンドリア損傷関連分子パターン(Damage-Associated Molecular Patterns: DAMPs)が放出される⁷⁾。DAMPsは自然免疫系を活性化することにより、強力な非感染性炎症反応を誘発する⁸⁾。実際に、外傷後の急性期(最大5日間)において、IL-6或いはIL-10の上昇と外傷重症度スコア(Injury Severity Score: ISS)の正相関⁹⁾、或いはIL-6やIL-10の初期反応と多臓器不全や死亡との関連が報告されている¹⁰⁾。

これまでに、外傷におけるHBPの初期反応を評価した研究はない。本研究の目的は、HBPが、IL-6或いはIL-10と同様に、外傷重症度スコアと相関するかどうか、更にHBPが感染を伴わない外傷患者の臓器障害の早期予測マーカーになり

得るかを検討することである。

対象と方法

本研究は新潟大学医学部の倫理委員会によって承認された前向き観察単施設研究である(No. 2016-0103, 2017年3月31日)。研究の実行に際して、入院時に患者自身または近親者から、書面によってインフォームドコンセントを得た。

1. 対象

2017年6月から2018年4月までに新潟大学医歯学総合病院の救命救急センターに入院した外傷患者を対象とした。除外基準は、感染が疑われる患者、20歳未満、同意を得られなかった患者、入院後24時間以内に死亡または退院した患者とした。すべての患者に対し、日本の外傷初期診療ガイドライン(JATEC)¹¹⁾に従って標準的な治療を行った。

2. 重症度スコアと臓器障害の評価

救急外来でQuick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)¹²⁾を評価した。救命救急センター入院後24時間以内に、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)スコア¹³⁾、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)スコア¹⁴⁾、およびISS¹⁵⁾を評価した。入院2日目に再びSOFAスコアを評価し、2日目のSOFA>5であった場合を臓器障害ありとした¹⁶⁾¹⁷⁾。

APACHE II 及び SOFA スコアの算定は救命救急センターの訓練された医師クラークが、qSOFA 及び ISS は筆者が算定した。

3. 採血と HBP, IL-6, IL-10 測定

HBP, IL-6, IL-10 の検体として、入院後の 24 時間以内に静脈血 2 ml を採取した。クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として使用し、毎分 3,000 回転で 15 分間遠心分離の後、 -70°C で保存した。凍結標本には番号を付け、盲目化した。

HBP は、Axis-Shield Heparin Binding ProteinEIA[®] (Axis shield Diagnostics, Dundee, 英国) を使って測定した。IL-6 および IL-10 は、Invitrogen Human IL-6 ElisaKit[®] および Invitrogen Human IL-10 ELISAKit[®] (Thermo Fisher Scientific, 東京) を使って測定した。すべてのアッセイキットは、製造元の指示に従って使用した。CRP は、新潟大学医歯総合病院における通常の臨床検査として測定した。

4. 統計分析

カテゴリデータは数値または割合として表示し、カイ 2 乗検定またはフィッシャーの正確検定を用いて比較した。連続データは中央値 (四分位範囲: IQR) で示し、Mann-Whitney U 検定で比較した。HBP, IL-6, IL-10, CRP の値と、APACHE II スコア、入院日 SOFA スコア、ISS 間の、スピアマンの相関係数と直線回帰係数を求めた。

Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線をプロット、ROC 曲線下面積 (Area under the Curve: AUC) を算出、HBP, IL-6, IL-10, CRP による臓器障害の予測能を評価した。更に、ノンパラメトリック DeLong 試験¹⁸⁾ を行い、AUC を比較した。また、Youden 法を使用して、臓器障害発生を予測する最適なカットオフ値を計算し、感度と特異度を決定した。AUC、感度、特異度については 95% 信頼区間 (95% Confidential Interval: 95% CI) を算出した。検定は両側検定を行い、 p 値 < 0.05 を有意とした。

すべての統計分析は、STATA/SE ver.16.0 パ

ッケージ[®] (StataCorp, College Station, TX, USA) を使用した。

結 果

1. 対象患者

研究期間中、合計 115 名の外傷患者が救命救急センターに入院した。うち 73 名は、感染症合併の疑い ($n = 29$)、年齢 20 歳未満 ($n = 11$)、同意を得られなかった ($n = 12$)、退院 ($n = 21$) のため除外した。更に、2 名において血液検体量が少なく除外し、最終的に 40 名が対象となった。

表 I に、患者の特徴、受傷機転、損傷した領域、APACHE II スコア、入院日 SOFA スコア、および ISS を示した。受傷機転は交通事故が最も多かった (62%)。ISS ≥ 15 の重症外傷患者¹⁹⁾ は、全体の 62.5% で見られた。

表 I 患者背景と各重症度スコア

患者数	40
年齢 (範囲)	70 (56-81)
性別, 男性 (%)	28 (70%)
受傷機転	
交通事故 (%)	26 (65%)
転落, 転倒 (%)	10 (25%)
刺傷 (%)	4 (10%)
受傷部位 (重複を含む)	
頭頸部	26
顔面	5
胸部	18
腹部骨盤内臓器	8
四肢・骨盤	15
皮膚その他	8
qSOFA (救急外来)	1 (0-2)
APACHE II	11 (8-15)
入院時 SOFA	3 (2-4)
ISS	20 (10-29)

略語 APACHE: acute physiologic assessment and chronic health evaluation, ISS: Injury severity score, SOFA: sequential organ failure assessment, qSOFA: quick SOFA.

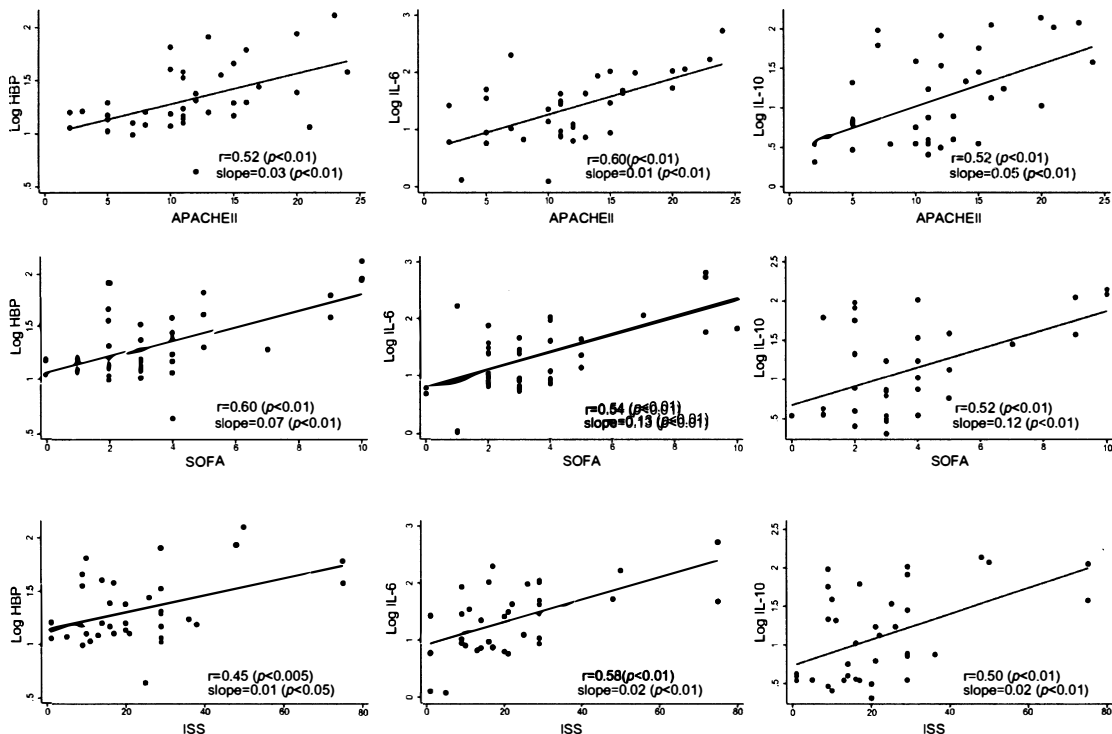


図1 バイオマーカー (HBP, IL-6, IL-10) と APACHE II スコア, 入院日 SOFA スコア, ISS の散布図

2. HBP, IL-6, IL-10 と重症度スコアの相関

対象患者 40 名中, 3 名で血液検体量が少なく, IL-6 および IL-10 の測定が出来なかった。

図 1 に APACHE II スコア, 入院日 SOFA, および ISS に対する HBP, IL-6, IL-10 (対数変換) の散布図を示した。HBP は APACHE II ($r = 0.52$, $p < 0.01$), 入院日 SOFA ($r = 0.60$, $p < 0.01$), および ISS ($r = 0.45$, $p < 0.01$) と有意に相関した。IL-6 も同様に, APACHE II ($r = 0.60$, $p < 0.01$), 入院日 SOFA ($r = 0.54$, $p < 0.01$), 及び ISS ($r = 0.58$, $p < 0.01$) と有意に相関した。また, IL-10 も APACHE II ($r = 0.52$, $p < 0.01$), 入院日 SOFA ($r = 0.52$, $p < 0.01$), 及び ISS ($r = 0.50$, $p < 0.01$) と有意に相関した。更に, APACHE II スコア, 入院日 SOFA スコア, 及び ISS と, HBP, IL-6, 及び IL-10 には有意な直線回帰係数 (Slope) を認めた。CRP は APACHE II, 入院日 SOFA, または ISS と有意に相関しなかった。

HBP は, IL-10 ($r = 0.54$, $p < 0.01$) と有意に

相関したが, IL-6 ($r = 0.22$, $p = 0.192$) や CRP ($r = 0.24$, $p = 0.149$) とは相関しなかった。

3. 臓器障害の予測マーカーとしての HBP, IL-6, IL-10

40 例中 6 例が臓器障害あり^{16) 17)}と判断された。HBP, IL-6, IL-10, 及び CRP の AUC は, それぞれ 0.80 (95% CI = 0.66-0.95), 0.90 (95% CI = 0.79-1.00), 0.80 (95% CI = 0.64-0.95), 0.58 (95% CI = 0.37-0.80) であった。各 AUC 間に有意差はなかった ($p = 0.088$)。

HBP による臓器障害のカットオフ値は 18.3 (ng/mL) で, 感度 = 100% (95% CI = 54.1%-100%), 特異度 = 64.7% (95% CI = 46.5%-80.3%) であった。同様に IL-6 では, カットオフ値は 43.0 (pg/mL) で, 感度 = 100% (95% CI = 54.1%-100%), 特異度 = 80.6% (95% CI = 62.5%-92.5%) であった。IL-10 では, カットオフ値は 11.9 (pg/mL) で, 感度 = 100% (95% CI = 54.1%-100%), 特異度

表2 HBPのカットオフ値による患者特徴、重症度スコア、他バイオマーカーの比較

	Total (n=40)	HBP < 18.3 (ng/mL) (n=22)	HBP ≥ 18.3 (ng/mL) (n=18)	P value
年齢	70 (56-81)	63 (54-77)	75 (67-82)	<0.05
性別 (男性 / 女性)	28/12	15/7	13/5	0.78
qSOFA ※	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (1-2)	<0.01
APACHE II	11 (8-15)	9 (5-11)	15 (11-17)	<0.01
入院日 SOFA	3 (2-4)	2 (1-3)	4 (3-7)	<0.01
ISS	20 (10-29)	15 (9-25)	24 (16-29)	<0.05
臓器障害 (%)	6/40 (15%)	0/22 (0%)	6/18 (33.3%)	<0.01
IL-6 (pg/mL)	27.3 (8.8-50.3)	10.5 (7.4-35.0)	42.9 (13.8-97.7)	<0.05
IL-10 (pg/mL)	7.8 (3.6-37.7)	4.0 (3.5-20.9)	19.4 (7.5-56.8)	<0.05
CRP (mg/dL)	1.8 (0.9-5.4)	1.7 (0.5-3.2)	3.0 (1.4-5.4)	0.22
WBC (×10 ³ /μL)	8.9 (7.6-11.0)	8.6 (7.5-10.1)	9.7 (8.1-11.6)	0.39

略語 APACHE: acute physiologic assessment and chronic health evaluation, CRP: C-reactive protein, HBP: heparin binding protein, ISS: Injury severity score, IL: interleukin, SOFA: sequential organ failure assessment, WBC: white blood cell count.

表3 IL-6のカットオフ値による患者特徴、重症度スコア、他バイオマーカーの比較

	Total (n=37)	IL-6 < 43.0 (pg/mL) (n=25)	IL-6 ≥ 43.0 (pg/mL) (n=12)	P value
年齢	70 (54-81)	67 (54-78)	78 (54-81)	0.19
性別 (男性 / 女性)	26/11	18/7	8/4	0.74
qSOFA	1 (1-1)	1 (0-1)	1 (1-2)	<0.05
APACHE II	11 (8-15)	11 (7-12)	17 (15-21)	<0.01
入院日 SOFA	3 (2-4)	3 (2-3)	5 (4-9)	<0.01
ISS	20 (10-29)	14 (9-21)	29 (20-49)	<0.01
臓器障害 (%)	6/37 (16.2%)	0/25 (0%)	6/12 (50%)	<0.01
HBP (ng/mL)	17.2 (12.6-35.6)	15.8 (12.6-23.8)	26.0 (16.0-49.5)	0.13
IL-10 (pg/mL)	7.8 (3.6-37.7)	4.3 (3.5-17.2)	33.0 (15.3-108.1)	<0.01
CRP (mg/dL)	2.0 (0.9-5.6)	1.7 (0.8-4.1)	3.8 (1.3-9.0)	0.17
WBC (×10 ³ /μL)	8.9 (7.8-10.8)	8.5 (7.6-9.9)	10.4 (8.5-12.6)	0.10

略語 APACHE: acute physiologic assessment and chronic health evaluation, CRP: C-reactive protein, HBP: heparin binding protein, ISS: Injury severity score, IL: interleukin, SOFA: sequential organ failure assessment, WBC: white blood cell count.

= 64.5% (95% CI = 45.4%-80.8%) であった。

表2にHBPのカットオフ値で分けた患者の年齢及び性別、qSOFA、APACHE II、入院日SOFA、ISS、臓器障害発生、IL-6濃度、IL-10濃度、CRP濃度、WBC数の比較を示した。カットオフ値より、年齢 ($p < 0.05$)、qSOFA ($p < 0.01$)、APACHE II ($p < 0.01$)、入院日SOFA ($p < 0.01$)、ISS ($p < 0.05$)、臓器障害 ($p < 0.01$)、IL-6 ($p < 0.05$)、IL-10 ($p < 0.05$) に有

意差を認めた。

同様に、表3に、IL-6のカットオフ値による比較を示した。APACHE II ($p < 0.01$)、入院日SOFA ($p < 0.01$)、ISS ($p < 0.01$)、臓器障害 ($p < 0.01$)、IL-10 ($p < 0.01$) に有意差を認めた。同様に、表4に、IL-10のカットオフ値による比較を示した。APACHE II ($p < 0.01$)、入院日SOFA ($p < 0.05$)、臓器障害 ($p < 0.01$)、IL-6 ($p < 0.01$) に有意差を認めた。

表4 IL-10のカットオフ値による患者特徴, 重症度スコア, 他バイオマーカーの比較

	Total (n=37)	IL-10<11.9 (pg/mL) (n=25)	IL-10 ≥ 11.9 (pg/mL) (n=12)	P value
年齢	70 (54-81)	66 (54-81)	75 (62-80)	0.46
性別 (男性 / 女性)	26/11	14/6	12/5	0.97
qSOFA	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-2)	0.21
APACHE II	11 (8-15)	11 (7-12)	15 (11-17)	<0.01
入院日 SOFA	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (2-7)	<0.05
ISS	20 (10-29)	16 (10-25)	25 (11-29)	0.08
臓器障害 (%)	6/37 (16.2%)	0/20 (0%)	6/17 (35.3%)	<0.01
HBP (ng/mL)	17.2 (12.6-35.5)	15.9 (13.2-24.1)	20.5 (12.6-45.8)	0.353
IL-6 (pg/mL)	27.3 (8.8-50.3)	8.8 (6.5-28.5)	48.0 (29.1-104.0)	<0.01
CRP (mg/dL)	2.0 (0.9-5.6)	1.4 (0.8-4.3)	3.2 (1.5-6.1)	0.09
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8.9 (7.8-10.8)	8.9 (7.9-11.6)	9.6 (7.7-10.6)	0.83

略語 APACHE: acute physiologic assessment and chronic health evaluation, CRP: C-reactive protein, HBP: heparin binding protein, ISS: Injury severity score, IL: interleukin, SOFA: sequential organ failure assessment, WBC: white blood cell count.

考 察

本研究では, 外傷患者の入院 24 時間以内の血中 HBP は, IL-6 や IL-10 と同様に, 外傷重症度を示す ISS のみならず, 集中治療室入室時の重症度を示す APACHE II スコアや臓器障害の程度を示す SOFA スコアと有意な正相関を認めた。更に, 外傷時の臓器障害有無の基準である SOFA スコア > 5 ¹⁶⁾¹⁷⁾ により評価すると, IL-6, HBP は外傷に伴う早期の臓器障害のマーカーになることが示唆された。

我々が知る限り, これまでに外傷時の HBP を評価した報告はない。一方, 感染症及び敗血症において, 血中 HBP 濃度が有意に上昇することが示されている²⁾³⁾⁵⁾。Linder らは, HBP ≥ 15 ng/ml の上昇を, 敗血症患者の 73%, 重症敗血症患者の 75% に認め, 集中治療室入室後 28 日間の死亡率を予測出来ると報告した²⁰⁾。また, 救急外来を受診した感染症患者 674 において, HBP ≥ 30 ng/ml では, 76% の感度と 76% の特異度で臓器障害の発生を予測出来るとの報告もある²¹⁾。本研究における外傷時の臓器障害を予測する HBP のカットオフ値は 18.3 (ng/mL), 感度 = 100%, 特異度 = 64.7% であった。更に, このカットオフ値では, 年齢, APACHE II スコア, 入院日 SOFA

スコア, IL-6, IL-10 が有意に異なり (表 2), 臓器障害のマーカーとして有用であることが示唆された。また, Linder らが敗血症患者について報告したカットオフ値 (15 ng/mL)²⁰⁾ に近似していた。

外傷早期の血中 IL-6 及び IL-10 濃度と, 外傷重症度には有意な正相関が報告されている⁹⁾¹⁰⁾。Stensballe らは, 265 例の外傷患者において, 受傷後の 24 時間以内に IL-6 (中央値 30 pg/mL) および IL-10 (中央値 5 pg/mL) が有意に増加すること, 更に, それらの増加と ISS との間に有意な相関があることを示した⁸⁾。また, Okeny らは, 159 人の外傷患者において, 外傷の重症度により血中 IL-6 濃度が有意に異なり, カットオフ値 60 pg/mL により軽度外傷と重度外傷を分けることが出来るとした²²⁾。

本研究における臓器障害に対する IL-6 のカットオフ値は 43.0 (pg/mL), 感度 = 100%, 特異度 = 80.6% であった。このカットオフ値では HBP に有意な違いを認めなかった (表 3)。今回の IL-6 のカットオフ値は Okeny ら²²⁾ の 2/3 程度に留まるが, 早期の臓器障害予測が目的であることを考慮すると妥当と考えられる。

IL-10 のカットオフ値は 11.9 (pg/mL) で, 臓器障害の感度と特異度は HBP と近似していたが,

ISS に有意な違いを認めず (表 4), 外傷の重症度を評価出来ない可能性があった。

一方, 臓器障害予測に対する AUC は, IL-6 が最大 (0.90) で高い予測能を, HBP と IL-10 は同一 (0.80) で中等度の予測能を示したが, 統計学的に有意差は無かった ($p=0.088$)。

本研究の特徴として, 外傷初期における HBP を初めて評価したこと, HBP, IL-6, IL-10 を同時に測定して, 比較したことが挙げられる。一方, 本研究の問題点として, 単一施設での小さなコホートにおける研究であること, 感染症を否定する根拠として, 体温, 検査所見, または患者や家族からの情報に基づき, 各診療医が一定の基準を持たずに判断したこと, 更に, 輸血や輸液によるマーカーの希釈を考慮していないことが挙げられる。

結 論

感染を伴わない外傷患者において, 入院後 24 時間以内の HBP, IL-6, IL-10 の血中濃度はいずれも APACHE II スコア, 入院日 SOFA スコア, ISS と有意な正相関を示し, DAMPs による炎症反応に由来すると考えられた。同時に, IL-6 と HBP の測定による外傷早期の臓器障害予測の可能性が示唆された。

参 考 文 献

- 1) Hans T, Anna K, Matthias M, Hans F and Heiko H: Secretion of heparin-binding protein from human neutrophils is determined by its localization in azurophilic granules and secretory vesicles. *Blood*; 99: 1785-1793, 2002.
- 2) Linder A, Soehnlein O and Akesson P: Roles of heparin-binding protein in bacterial infections. *J Innate Immun*. 2: 431-438, 2010.
- 3) Fisher J and Linder A: Heparin-binding protein: a key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis. *J Intern Med*. 281: 562-574, 2017.
- 4) Gautam N, Olofsson AM, Herwald H, Iversen LF, Lundgren E, Hedqvist P, Arfors KE, Flodgaard H and Lindbom L: Heparin-binding protein (HBP/CAP37) : A missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability. *Nat Med*. 7: 1123-1127, 2001.
- 5) Linder A, Arnold R, Boyd JH, Zindovic M, Zindovic I, Lange A, Paulsson M, Nyberg P, Russell JA, Pritchard D, Christensson B and Akesson P: Heparin-binding protein measurement improves the prediction of severe infection with organ dysfunction in the emergency department. *Crit care Med*. 43: 2378-2386, 2015.
- 6) <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii09/deth8.html>
- 7) Zhang Q, Raof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, Brohi K, Itagaki K and Hauseret CJ: Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 464: 104-107, 2010.
- 8) Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, Hayden DL, Hennessy L, Moore EE, Minei JP, Bankey PE, Johnson JL, Sperry J, Nathens AB, Billiar TR, West MA, Brownstein BH, Mason PH, Baker HV, Finnerty CC, Jeschke MG, Lopez MC, Klein MB, Gamelli RL, Gibran NS, Arnoldo B, Xu W, Zhang Y, Calvano SE, McDonald-Smith GP, Schoenfeld DA, Storey JD, Cobb JP, Warren HS, Moldawer LL, Herndon DN, Lowry SF, Maier RV, Davis RW and Tompkinscorresponding RG: A genomic storm in critically injured humans *J Exp Med*. 208: 2581-2590, 2011.
- 9) Stenballe J, Christiansen M, Tonnesen E, Espersen K, Lippert FK and Rasmussen LS: The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 53: 513-521, 2009.
- 10) Sapan HB, Paturusi I, Jusuf I, Patellongi I, Massi MN, Pusponogoro AD, Arief SK, Labeda I, Islam AA, Rendy L and Hatta M: Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma.

- Int J Burns Trauma. 6: 37-43, 2016.
- 11) https://www.jtcr-jatec.org/index_jatec.html
 - 12) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Singer M, Deutschman, Seymour CW, Shanker-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T, Vincent JL and Angus DC: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 315: 801-810, 2016.
 - 13) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP and Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 13: 818-829, 1985.
 - 14) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mondonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM and Thijis LG: The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 22: 707-710, 1996.
 - 15) Baker SP, O'Neill B, Haddon W and Long WB: The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma. 14: 187-196, 1974.
 - 16) Shepherd JM, Cole E and Brohi K: Contemporary patterns of multiorgan dysfunction in trauma. Shock. 47: 429-435, 2017.
 - 17) Vogel JA, Liao MM, Hopkins E, Seleno N, Byyny R, Moore EE, Gravitz C and Haukoos JS: Prediction of postinjury multi-organ failure in the emergency department: Development of the Denver emergency department trauma organ failure score. J Trauma Acute Care Surg. 76: 140-145, 2014.
 - 18) DeLong ER, DeLong DM and Clarke-Pearson DL: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 44: 837-845, 1988.
 - 19) Champion HR, Copes WS, Sacco WJ, Lawnick MM, Keast SL, Bain Jr LW, Flanagan ME and Frey CF: The major trauma outcome study: establishing national norms for trauma care. J Trauma 30: 1356-1365, 1990.
 - 20) Linder A, Christensson B, Herwald H, Bjorck L and Akesson P: Heparin-binding protein: an early marker of circulatory failure in sepsis. Clin Infect Dis. 49: 1044-1050, 2009.
 - 21) Linder A, Akesson P, Inghammar M, Treutiger CJ, Linner A and Sundén-Cullberg J: Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care 16: R90, 2012.
 - 22) Okeny PK, Ongom P and Kituuka O: Serum interleukin-6 level as an early marker of injury severity in trauma patients in an urban low-income setting: a cross-sectional study. BMC Emerg Med. 15: 22, 2015.

(令和元年12月26日受付)