

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)

別冊請求先：〒 952-8510 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

**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.

## 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有りと判定、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、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<sup>1)2)</sup>。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<sup>3)</sup>、血管透過性の亢進に関与する<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

外傷は、日本の 40 歳以下の人々の主要な死因である<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>、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<sup>10)</sup>。

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）<sup>11)</sup>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）<sup>12)</sup>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<sup>13)</sup>、Sequential Organ Failure Assessment（SOFA）スコア<sup>14)</sup>、および ISS<sup>15)</sup>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<sup>16)17)</sup>。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 2ml 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 3000 回転で 15 分間遠心分離の後、-70℃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<sup>18)</sup> 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 1 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 $\geq$ 15 の重症外傷患者<sup>19)</sup>は、全体の 62.5%で見られた。

### 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<sup>16)17)</sup>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 = 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。

## 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  $> 5$ <sup>16)17)</sup> により評価すると、HBP、IL-6、IL-10 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<sup>2)3)5)</sup>。Linder らは、HBP  $\geq 15$  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<sup>20)</sup>。また、救急外来を受診した感染症患者 674 名において、HBP  $\geq 30$ 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<sup>21)</sup>。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)<sup>20)</sup>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有意な正相関が報告されている<sup>9)10)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>22)</sup>。

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<sup>22)</sup>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なかった (表 4)。

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 や HBP 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。

図1 HBP、IL-6、IL-10とAPACHE II、入院時SOFAスコア、ISSの散布図

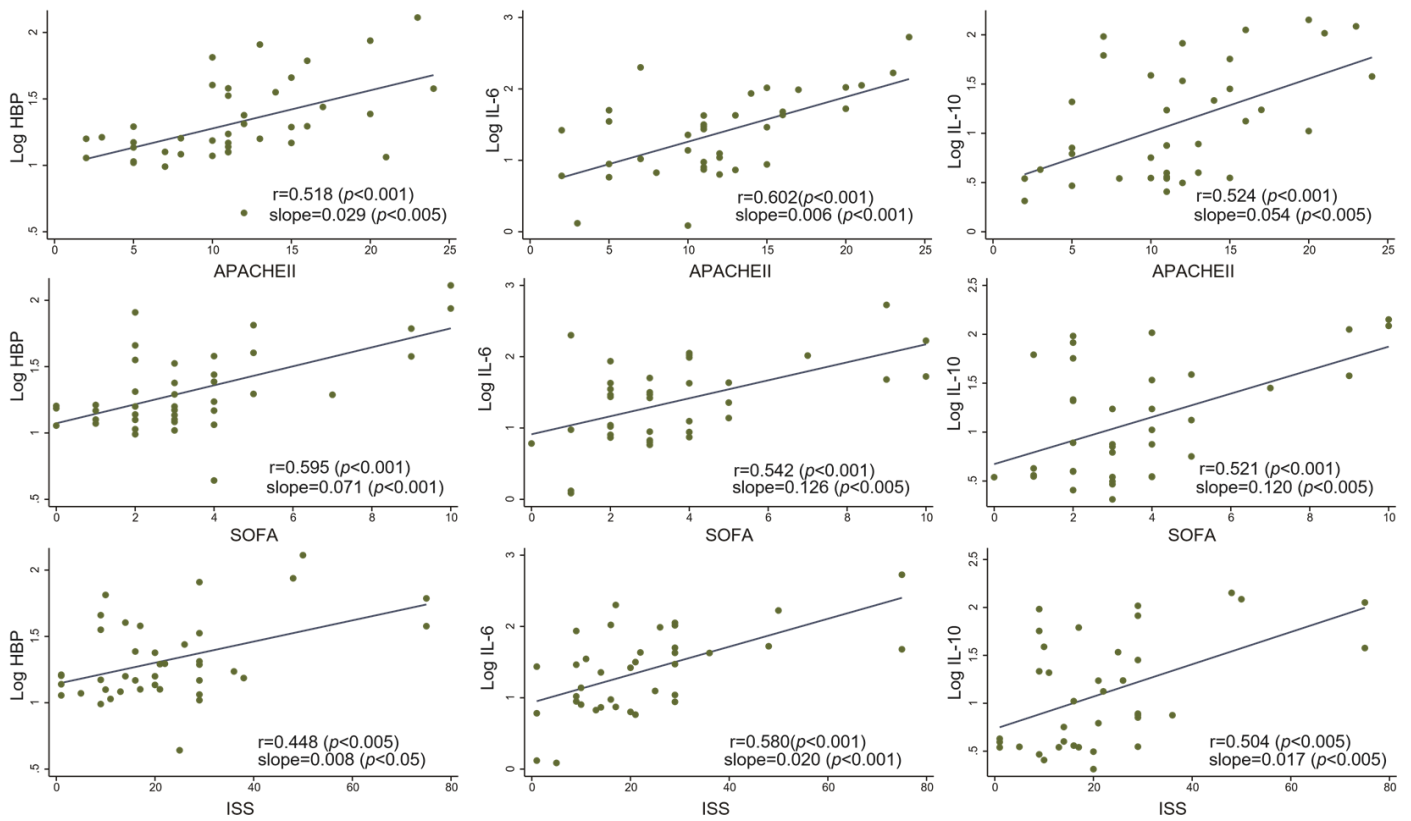


表 1 患者背景と各重症度スコア

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, ED: emergency department, ISS: Injury severity score, SOFA: sequential organ failure assessment.

カテゴリデータは数値または割合として表示し、連続データは中央値 (四分位範囲: IQR) として表示する。



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

略	Total (n=40)	HBP<18.3(ng/mL) (n=22)	HBP≥18.3(ng/mL) (n=18)	P value	語
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	0.781	
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%)	<0.05	
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)	0.221	
WBC (×10 <sup>3</sup> /μL)	8.9 (7.6-11.0)	8.6 (7.5-10.1)	9.7 (8.1-11.6)	0.392	

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の特徴、重症度スコア、バイオマーカーの比較

略語	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)	0.194
性別(男性/女性)	26/11	18/7	8/4	0.740
qSOFA	1 (1-1)	1 (0-1)	1 (1-2)	0.025
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)	0.127
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)	0.166
WBC (×10 <sup>3</sup> /μL)	8.9(7.8-10.8)	8.5 (7.6-9.9)	10.4 (8.5-12.6)	0.104

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4 IL-10のカットオフ値による患者の特徴、重症度スコア、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)	<i>P</i> value
年齢	70 (54-81)	66 (54-81)	75 (62-80)	0.464
性別 (男性/女性)	26/11	14/6	12/5	0.969
qSOFA	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-2)	0.208
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)	0.082
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)	<0.001
CRP (mg/dL)	2.0(0.9-5.6)	1.4 (0.8-4.3)	3.2 (1.5-6.1)	0.093
WBC (× 10 <sup>3</sup> /μL)	8.9(7.8-10.8)	8.9 (7.9-11.6)	9.6 (7.7-10.6)	0.827

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.

## 参考文献

- 1) Hans T, Anna K, Matthias M, et al: Secretion of heparin-binding protein from human neutrophils is determined by its localization in azurophilic granules and secretory vesicles. *Blood* 2002; 99: 1785-93.
- 2) Linder A, Soehnlein O, Akesson P: Roles of heparin-binding protein in bacterial infections. *J Innate Immun.* 2010; 2: 431-38.
- 3) Fisher J, Linder A: Heparin-binding protein: a key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis. *J Intern Med.* 2017; 281: 562-74.
- 4) Gautam N, Olofsson AM, Herwald H, et al: Heparin-binding protein (HBP/CAP37): A missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability. *Nat Med.* 2001; 7:1123-27.
- 5) Linder A, Arnold R, Boyd JH, et al: Heparin-binding protein measurement improves the prediction of severe infection with organ dysfunction in the emergency department. *Crit care Med.* 2015; 43:2378-86.
- 6) <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii09/deth8.html>
- 7) Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al: Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010; 464:104-7.
- 8) Xiao W, Mindrinou MN, Seok J, Cuschieri J, et al: A genomic storm in critically injured humans *J Exp Med.* 2011; 208: 2581-90.
- 9) Stenballe J, Christiansen M, Tonnesen E, et al: The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 513-21.
- 10) Sapan HB, Paturusi I, Jusuf I, et al: Pattern of cytokine (IL-6 and IL10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma. *Int J Burns Trauma.* 2016; 6:3 7-43.
- 11) [https://www.jtcr-jatec.org/index\\_jatec.html](https://www.jtcr-jatec.org/index_jatec.html)
- 12) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801-10.

- 13) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13: 818-29.
- 14) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/ failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707-10.
- 15) Baker SP, O'Neill B, Haddon W, et al: The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma.* 1974; 14: 187-96.
- 16) Shepherd JM, Cole E, Brohi K: Contemporary patterns of multiorgan dysfunction in trauma. *Shock.* 2017; 47: 429-35.
- 17) Vogel JA, Liao MM, Hopkins E, et al: 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.* 2014; 76:140-5.
- 18) DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988; 44: 837-845.
- 19) Champion HR, Copes WS, Sacco WJ, et al: The major trauma outcome study: establishing national norms for trauma care. *J Trauma* 1990; 30:1356-65.
- 20) Linder A, Christensson B, Herwald H, et al: Heparin-binding protein: an early marker of circulatory failure in sepsis. *Clin Infect Dis.* 2009; 49:1044-50.
- 21) Linder A, Akesson P, Inghammar M, et al: Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2012; 16: R90.
- 22) Okeny PK, Ongom P, 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.* 2015 ;15: 22.