

担がん患者の Sepsis-3 敗血症診断における早期警告スコアの有用性に関する検討：quick SOFA との比較

劉 丹*, 松三 絢弥, 税田 紘輔, 佐藤 哲文

国立がん研究センター中央病院 麻酔・集中治療科

Effectiveness of the National Early Warning Score in the diagnosis of sepsis as defined by Sepsis-3 criteria in cancer patients

Dan Liu*, Junya Matsumi, Kosuke Saita, Tetsufumi Sato

Department of Anesthesia and Intensive Care, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, Japan

The third international consensus definition of sepsis (Sepsis-3) recommends the quick sequential organ failure assessment (qSOFA) screening tool in patients with suspected infection. The Early Warning Score (EWS) helps to estimate mortality risk in emergency patients. The National EWS (NEWS) is a bedside score of six routine vital parameters. Few studies have compared qSOFA and NEWS in detecting suspected sepsis in cancer patients, so we compared them as a Sepsis-3 prognostic tool. [Methods] This is a retrospective observational single-center study. The study population consisted of cancer patients who entered the intensive care unit (ICU) between 2014 and 2016 for Sepsis-1 (based on systemic inflammatory response syndrome [SIRS] criteria). We calculated and compared the sensitivity and specificity of qSOFA and NEWS. We performed a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of NEWS in the diagnosis of Sepsis-3. [Results] Of the 62 patients admitted to the ICU for Sepsis-1, 42 had Sepsis-3. For qSOFA, sensitivity was 0.71 and specificity was 0.75. Exploratory analysis using the Youden index suggested that 9 may be the optimal score for NEWS. The sensitivity and specificity of NEWS at 9 points were 0.81 and 0.95, respectively. [Conclusion] We found NEWS to be more accurate than qSOFA in screening for Sepsis-3.

キーワード：敗血症 (sepsis), スクリーニング (screening), qSOFA, EWS, SOFA score

緒言

敗血症は、1992年に感染症に伴う全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) と定義された¹⁾ (Sepsis-1)。SIRS の評価項目は、体温・脈拍・白血球数・呼吸数の4項目のうち2項目を満たすと診断される。これは敗血症診断の特異度の低さが問題となったが、その後も Sepsis-1 定義が広く使われ続けた。

2016年に発表された Sepsis-3 の診断基準²⁾ では、敗血症は、「感染に伴う宿主の免疫応答による重大な臓器障害」と定義され、臓器障害は sequential organ failure assessment (SOFA) score の2点以上の上昇とされた。SOFA score とは呼吸・循環・肝機能・腎機能・凝固について臓器障害の評価を行うもので、動脈血ガスや血液検査の結果が必要である。感染症を疑う場合は quick SOFA (qSOFA) を使用して敗血症スクリーニングを行い、バイタルサインの中

で意識の変容・呼吸数・収縮期血圧のうち3項目中2項目陽性なら精査を行う (表1)。Sepsis-3 のタスクフォースは感染症を疑う入院患者における qSOFA の receiver operating characteristic (ROC) の area under the curve (AUC) が 0.81 と報告している³⁾。しかし、その後の研究で、qSOFA は敗血症スクリーニング診断としての予測感度が低いという報告⁴⁾があり、敗血症診断のスクリーニングに qSOFA を用いることに関しては議論の余地がある。

一方、病棟患者の容態悪化 (院内急変) を早期に察知して突然死を防ぐための評価指標として、バイタルサインをスコアリングした早期警告スコア (early warning score : EWS) が用いられている⁵⁾。このうち national EWS (NEWS) は、呼吸数・経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂)・意識・収縮期血圧・体温について評価を行い (表1)、合計5点以上もしくは1項目3点を警告点とし、それを越える場合は医師による診察を推奨している。院内急変の原因の多くは、感染症・心原性ショック・肺水腫・不整脈が占めている⁶⁾ため、NEWS は感染症の早期察知にも応用でき、感染を疑う患者の重症化の識別には qSOFA よりも優れていると欧米を中心とした研究で報告されている⁷⁾。

令和3年3月5日受理

*〒296-0041 千葉県鴨川市東町1400-2-810 亀田総合病院

電話：04-7092-2211 FAX：04-7099-1191

E-mail：liu.dan@kameda.jp

表1 qSOFA と NEWS のバイタルサイン評価項目

qSOFA	呼吸数 [回 / 分]					>21		
	収縮期血圧 [mmHg]			<100				
	意識の変容			あり				
NEWS		3	2	1	0	1	2	3
	呼吸数 [回 / 分]	≤8		9-11	12-20		21-24	25≤
	SpO ₂ [%]	≤91	92-93	94-95	96≤			
	酸素投与				なし		あり	
	脈拍 [回 / 分]	測定不能	≤40	41-50	51-90	91-110	111-130	131≤
	収縮期血圧 [mmHg]	≤90	91-100	101-110	111-249	250≤		
	見当識				清明			清明以外
体温 [°C]	≤35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	39.1≤		

qSOFA は3項目中2項目陽性なら精査を行い、NEWS は合計5点以上もしくは1項目3点を警告点とし、それを越える場合は医師による診察を推奨している。

今回、欧米とは患者背景や医療システムの異なる本邦の国立がん研究センター中央病院で、「入院患者においてNEWSの方がqSOFAより感染の重症化の識別に有用である」という仮説を立てて検討した。

対象と方法

国立がん研究センター中央病院において単施設後ろ向き観察研究を行った。

対象は2014年4月から2016年6月に当院集中治療室(ICU)に入室した患者のうち、Sepsis-1定義の敗血症(Sepsis-1敗血症)が入室理由のものとした。

収集項目は、入室前及び入室日バイタルサイン(血圧、心拍数、体温、SpO₂)とICU入室直前もしくは直後の血液検査結果からSepsis-3定義の敗血症(Sepsis-3敗血症)診断を行いSOFA score, qSOFA, NEWSを算出した。NEWSの採点項目は、ICU入室前の敗血症を鑑別としてカルテ記載のバイタルサイン、もしくはなければ入室時のバイタルサインを使用して、呼吸数・SpO₂・酸素投与の有無・心拍数・収縮期血圧・意識・体温を値毎に0～3点に数値化し、合計点数を計算した。

評価項目は、Sepsis-3敗血症に対するqSOFA及びNEWS値別の感度、特異度、陽性的中率(positive predictive value: PPV)、陰性的中率(negative predictive value: NPV)とした。またロジスティック回帰法を用いて、NEWSとqSOFAのSepsis-3診断に関するROC曲線、さらにNEWSに関してはYouden indexを用いた閾値設定を行った。統計解析はJMP(SAS Institute Inc. Ver 5.1.2)を使用し、有意水準は5%未満とした。数値は平均値±標準偏差、中央値と四分位値もしくは個体数と頻度で表記した。なお、本研究は当院倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号2017-339)。

結 果

1. 対象者の基本属性

2014年4月1日から2016年6月30日に当院ICUに入室したSepsis-1敗血症は62例で、SOFA scoreから診断したSepsis-3敗血症は42例であった。

患者背景を表2に示す。男性が33例(53.2%)、外科的介入後の入室が31例(50.0%)であった。多くの患者はがん進行期で(がん病期Ⅲ[0, IV])、28例(45.2%)は化学療法中の患者であった。感染源と考えられた臓器は、消化器が最も多く31例(50.0%)、次いで呼吸器が18例(29.0%)、その他は同程度で少なかった。平均ICU滞在日数は5[3, 17]日であり、ICU生存率96.8%、退院生存率77.4%、一年生存率は51.6%であった。

2. qSOFA と NEWS の Sepsis-3 診断

Sepsis-3敗血症診断において、qSOFAは感度0.71、特異度0.75、PPV 0.86、NPV 0.56であった(表3)。Sepsis-3敗血症診断におけるROC曲線から、ROC-AUC=0.56であった。Sepsis-3敗血症診断を満たす症例のNEWSは11.0±3.3点、満たさない症例のNEWSは5.2±2.6点であった。NEWSのSepsis-3敗血症診断におけるROC曲線から、ROC-AUCの統計学的な至適閾値は9点であった。NEWSの閾値を7点とした場合、感度0.93、特異度0.70、PPV 0.87、NPV 0.82であった。閾値を8点とした場合は、感度0.88、特異度0.85、PPV 0.93、NPV 0.77で、閾値を9点とした場合は、感度0.81、特異度0.95、PPV 0.97、NPV 0.70であった。

考 案

今回の結果では、敗血症スクリーニングとしての診断能力をqSOFAとNEWSの間で比較したところ、感度はNEWS閾値5～9点に設定した場合でqSOFAよりも高く、特異度はNEWS8点以上でqSOFAよりも高く、担が

表2 研究対象集団ベースライン

全患者数 (n=62)	中央値 [四分位値]	
性別男性, n (%)	33 (53.2)	
緊急手術, n (%)	31 (50.0)	
化学療法, n (%)	28 (45.2)	
CCI	0 [0, 1]	
がん進行期	3 [0, 4]	
APACHE 2	20 [15, 25]	
人工呼吸器, n (%)	33 (53.2)	
心血管作動薬, n (%)	46 (74.2)	
腎代替療法, n (%)	9 (14.5)	
臓器別疾患, n (%)	心血管	1 (1.6)
	肝胆膵	4 (6.5)
	胃・十二指腸	31 (50.0)
	腹腔内膿瘍	2 (3.2)
	呼吸器	18 (29.0)
	腎・泌尿器	1 (1.6)
	免疫抑制	3 (4.8)
	筋膜	1 (1.6)
真菌感染	1 (1.6)	
ICU 滞在日数	5 [3, 17]	
ICU 生存者, n (%)	60 (96.8)	
退院時生存者, n (%)	48 (77.4)	
一年生存者, n (%)	32 (51.6)	

CCI: Charlson comorbidity index (併存疾患のスコア分類)

ん患者を背景とした本研究の敗血症のスクリーニングにおいてはNEWSの方がより正確であることが示された。

近年、敗血症のスクリーニングにおいて、qSOFAとNEWSを比較した大規模研究の結果が数多く報告されている⁸⁻¹⁰⁾。Churpekらの後ろ向き研究⁸⁾では、入院患者及び救急外来で感染を疑われた30,677人の患者に対して重症化の識別にNEWSの方がqSOFAより優れていることを示している。さらに、Liuらのコホート研究⁹⁾でも484,125人の感染を疑われた患者において、同様の結果を得ている。このように先行研究では、感染が疑われる患者の重症化の予測にはNEWSの方が有用であるとの見解で一致している。今回の結果は欧米のみならず、本邦においてもNEWSの有用性の可能性が示唆された。特筆すべきは、担がん患者のみを対象にした本研究でも同様の結果が示されたことである。これまでの大規模研究をみても、Liuらの研究⁹⁾では様々な基礎疾患を有する患者が対象でがん患者は20%でしかない。担がん患者の特徴としては、原疾患による症状で体力が低下しうる。また、行う治療は多岐にわたるが、治療期間が長く、手術・化学療法・骨髄移植などの高侵襲治療が多いため、患者自身の体力や免疫力は低下す

表3 qSOFAとNEWSの比較結果

	感度	特異度	PPV	NPV	
qSOFA	0.71	0.75	0.86	0.56	
陽性	(0.71-0.93)	(0.37-0.72)	(0.56-0.83)	(0.53-0.89)	
NEWS (点)	5	0.98 (0.66-0.88)	0.45 (0.60-0.99)	0.8 (0.88-1.00)	0.9 (0.26-0.66)
	6	0.93 (0.66-0.89)	0.5 (0.50-0.92)	0.8 (0.81-0.98)	0.77 (0.30-0.70)
	7	0.93 (0.74-0.94)	0.7 (0.59-0.94)	0.87 (0.81-0.98)	0.82 (0.48-0.85)
	8	0.88 (0.80-0.97)	0.85 (0.57-0.90)	0.93 (0.75-0.95)	0.77 (0.64-0.95)
	9	0.81 (0.85-1.00)	0.95 (0.52-0.84)	0.97 (0.67-0.90)	0.7 (0.76-0.10)
	10	0.69 (0.83-1.00)	0.95 (0.42-0.74)	0.97 (0.54-0.80)	0.59 (0.76-1.00)

Sepsis-3 診断においてqSOFAとNEWSの感度・特異度・陽性的中率 (Positive Predictive Value: PPV)・陰性的中率 (Negative Predictive Value: NPV) と95%信頼区間を比較した。

ることが多く、感染を契機に敗血症が重症化する可能性が高いと考えられる。さらに化学療法による合併症の中に、発熱性好中球減少症や腸管穿孔など敗血症におちいる特殊な疾患が含まれるため、敗血症にかかるリスクは一般患者と比較して少なくない^{11,12)}。

今回の結果は、担がん患者のSepsis-3敗血症診断において、NEWS8点以上を閾値とした場合は感度、特異度、PPV、NPVの全てについてqSOFAより高く、スクリーニングツールとしてNEWSの臨床での有用性の可能性が示唆された。NEWSの閾値については、統計学的な至適閾値は9点であったが、敗血症患者を見落とさないため、臨床的には感度が比較的高い閾値の設定が望ましいと考える。今回のSepsis-3敗血症診断におけるqSOFA陽性の感度0.71・特異度0.75を基準に考慮すると、緊急対応のカットオフであるNEWS7点の感度は0.93・特異度は0.70であり、特異度がわずかに劣るが同等以上のスクリーニング力を持つと考えられる。本来の急変察知の警告点としての指標を考慮しても、敗血症のスクリーニングに関してもNEWS7点を閾値とすることは妥当であると考えられる。

qSOFAの臨床的利便性として、二者択一の少ない観察項目が挙げられる。実際、NEWSにおいてはスコアリングの計算間違いが多いという報告がある¹³⁾。しかしながら現在では自動的にNEWSのスコアを計算するシステムを内蔵する電子カルテも多く存在するため、業務の煩雑さや計算間違いの問題は起こりにくいと考えられる。

本研究ではいくつかの限界があり、結果の解釈には注意が必要がある。qSOFAとNEWSにおける敗血症診断に対する感度・特異度に関する研究であるがSepsis-1で既

に敗血症と診断されたものを母集団にして、Sepsis-3敗血症スクリーニングツールとしてのqSOFAやNEWSの有用性を評価している。そのため、感染を疑った患者群にNEWSを使用してSepsis-3敗血症を疑う感度は直接みることはできていない。残念ながら現段階では当院は全患者に対してNEWSを評価しておらず、本研究では実際にスクリーニングとして使用する際の感度・特異度を比較できていない。病棟で定時測定したqSOFAを使用した場合には、感染を見つけるための感度は低かった¹⁴⁾という報告があり、定時測定するNEWSがqSOFAに代替する敗血症スクリーニング検査としての有用性を今後引き続き検証する必要がある。また、本研究はがん治療専門の単施設における研究で患者数が少なく、多くの患者が化学療法中の進行期であるため、一般救急のある総合病院とは患者群が異なっている。さらに、がん進行度によっては侵襲的治療を希望されずに支持的療法のみで病棟管理されていた患者がおり、院内の敗血症発症総数は把握できていない。また、今回の対象患者はすべて入院患者であり、外来患者における有用性は評価できていない。しかし、EWSは外来患者の重症度の感度が高いという報告¹⁵⁾もあり、外来患者にも適応できる可能性はある。最後に、本研究は後ろ向き研究であり、ICU入室前後のバイタルサインを取得する時間やタイミングの精度に限界があることなどが挙げられる。以上から、今後、前向き研究を行い、検討していく必要があると思われる。

結 論

Sepsis-3敗血症診断に関して、本邦の入院がん患者においてのスクリーニングツールとしての診断能力をqSOFAとNEWSの間で比較検討した。qSOFAと比較してNEWSの有用性が高い可能性があることが示された。本研究の結果をもとに本邦での敗血症のスクリーニングツールとしてNEWSの有用性を実証するため、更なる大規模前向き研究が必要である。

本論文内容に関連する筆者の利益相反はない。

文 献

- 1) 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, 864-874.
- 2) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, et al : 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* (2003) 31, 1250-1256.
- 3) Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD,

et al. : Assessment of clinical criteria for sepsis : For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* (2016) 315, 762-774.

- 4) Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J : Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* (2018) 22, 28.
- 5) National Early Warning Score (NEWS), Royal College of physicians, London (2012).
- 6) Jones D, Duke G, Green J, Briedis J, Bellomo R, et al. : Medical emergency team syndromes and an approach to their management. *Crit Care* (2006) 10, R30.
- 7) Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattananarit V : Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *J Crit Care* (2018) 44, 156-160.
- 8) Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, et al. : Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* (2017) 195, 906-911.
- 9) Liu VX, Lu Y, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, et al. : Comparison of Early Warning Scoring Systems for Hospitalized Patients With and Without Infection at Risk for In-Hospital Mortality and Transfer to the Intensive Care Unit. *JAMA Netw Open* (2020) 3, e205191.
- 10) Redfern OC, Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Inada-Kim M, et al. : A Comparison of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score and the National Early Warning Score in Non-ICU Patients With/Without Infection. *Crit Care Med* (2018) 46, 1923-1933.
- 11) Nagy-Agren S, Haley H : Management of infections in palliative care patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* (2002) 24, 64-70.
- 12) Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Polston K : Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* (2003) 37, 1144-1145.
- 13) Prytherch DR, Smith GB, Schmidt P, Featherstone PI, Stewart K, et al. : Calculating early warning scores : a classroom comparison of pen and paper and hand-held computer methods. *Resuscitation* (2006) 70, 173-178.
- 14) Anand V, Zhang Z, Kadri SS, Klompas M, Rhee C : Epidemiology of Quick Sequential Organ Failure Assessment criteria in undifferentiated patients and association with suspected infection end sepsis. *Chest* (2019) 156, 289-297.
- 15) Williams TA, Tohira H, Finn J, Perkins GD, Ho KM : The ability of early warning scores (EWS) to detect critical illness in the prehospital setting : A systematic review. *Resuscitation* (2016) 102, 35-43.