

敗血症患者における好中球パラメーターの有用性に関する検討

鳴海 菜月¹⁾・近藤 崇¹⁾・盛合 亮介¹⁾・遠藤 明美¹⁾
浅沼 康一¹⁾・藤谷 好弘²⁾・高橋 聡^{1,2)}

¹⁾ 札幌医科大学附属病院検査部*

²⁾ 札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

受付日：2021年1月19日 受理日：2021年5月24日

われわれは、敗血症患者における好中球パラメーターの有用性を明らかにするために検討を行った。好中球パラメーターは、多項目自動血球分析装置 XN-20、血液像の塗抹染色は塗抹標本作製装置 SP-50 を用い、XN-20 で算出される6つの NE-WX, NE-WY, NE-WZ, NE-SSC, NE-SFL, NE-FSC を対象とした。健常者群と敗血症群の各好中球パラメーターの値を比較した結果、6種類の好中球パラメーター (NE-WX, NE-WY, NE-WZ, NE-SSC, NE-SFL, NE-FSC) すべてにおいて、有意差が認められた。敗血症群を DIC 発症群と非発症群に分類し、各好中球パラメーターの値を比較した結果、NE-WZ は DIC 群で有意に高かった。敗血症を識別するための ROC 曲線解析では、Area Under the Curve が NE-WY と NE-SFL で 0.995 と高度に正確性を有していた。また、ロジスティック回帰分析を行ったところ NE-WY, NE-SFL, NE-FSC が有意な変数として抽出された。血液像との関連性を確認するために、NE-WY と NE-SFL が高値であった敗血症群 2 例と、健常者群 2 例の血液像を比較した結果、敗血症群の好中球の大きさは 18~20 μm とやや大きな細胞が多く、細胞質には粗大な中毒性顆粒がみられた。そこで、NE-WY と NE-SFL が臨床で利用可能か確認するため、併行精度と経時安定性を検討し、両者共に良好であることを確認した。さらに菌血症群や感染症群との鑑別が可能か否か調べるために、健常者群と敗血症群に、菌血症群、感染症群を加えた 4 群の NE-WY と NE-SFL を比較したところ、両者共に敗血症群と菌血症群、感染症群の間では有意差を認めなかった。

好中球パラメーターを指標として感染症診療において敗血症を特異的に診断することは難しいが、迅速性の面で敗血症診断において補助的検査となる可能性がある。敗血症診断の特異度を高めるために、臨床背景や他の検査結果、好中球パラメーターの組み合わせなどを組み入れた診断アルゴリズムの検討が今後必要である。

Key words: sepsis, blood culture, neutrophil parameters, DIC

はじめに

敗血症は、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる病態で、あらゆる年齢層で起こる可能性があり、容易に重症化する。敗血症の死亡率は報告によっては 15% から 25% に達し¹⁾、世界で数秒に 1 人が敗血症で命を落としている²⁾。敗血症の治

療は、臓器不全に対する早期の治療介入を行うことが重要で、そのためには早期診断が必要である。しかし、敗血症診療において、原因となる微生物の診断に用いられている血液培養検査（血培）は、結果が出るまでに数時間から数日の時間を要する。そのため、感染から数時間で血中濃度の上昇がみられるプレセプシン、プロカルシトニンや CRP 等のバイ

*北海道札幌市中央区南 1 条西 16 丁目 291

Table 1. Organisms isolated from positive blood cultures in the sepsis group and bacteremia group

Organism	Number of episodes	
	Sepsis	Bacteremia
<i>Escherichia coli</i>	5	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2
<i>Klebsiella variicola/singaporensis</i>	2	
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	1	1
<i>Serratia marcescens</i>	1	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	
<i>Pantoea</i> species		1
<i>Salmonella</i> species		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	4
<i>Staphylococcus hominis</i>		3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		1
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	2	
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>		1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1
<i>Enterococcus faecium</i>		1
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	
<i>Corynebacterium striatum</i>	1	
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	
<i>Bacillus cereus</i>		1
<i>Clostridium paraputrificum</i>		1
<i>Candida albicans</i>	1	
<i>Candida parapsilosis</i>	1	
Multiple bacteria	7	5

オマーカーが補助検査として測定されている。

その他の検査法として、全血球計算 (Complete Blood Count : CBC) や血液像の解析を行う自動血球分析装置を用いる試みが、いくつか報告されている³⁻⁶⁾。敗血症患者の好中球は、大型化、中毒性顆粒や空胞変性などの形態変化がみられる。一部の自動血球分析装置は、この形態変化を好中球パラメーターとして捉え、数値化することが可能である。多項目自動血球分析装置 XN-20 (XN-20 : シスメックス株式会社) は、好中球をフローサイトメトリー法で解析し、大きさや細胞内構造によりスキャッタグラムを作成後、種々の好中球パラメーターを算出する。これらのパラメーターは、CBC 測定時の解析データを用いて計算により算出されるため、迅速、簡便でコストパフォーマンスに優れるが、敗血症診断を含め臨床的有用性は明らかとなっていない。

今回、われわれは敗血症患者を対象とした好中球パラメーターの臨床的有用性について検討した。

1. 材料と方法

1. 対象

(1) 健常者群 (50 例)

当院の職員と院内実習学生を対象に、ボランティアを募集した。本検討に参加する意思を示した者の中から、体温が 37 度以下で明らかな感染症兆候を示さず、定期的に通院し処方されている薬がなく、白血球数、好中球数と CRP のすべてが基準範囲内である者を健常者群とした。

(2) 敗血症群 (50 例)

当院で、敗血症と診断され、カルテにその記載がある患者を敗血症群と分類した。敗血症患者 50 例のうち Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) 発症者は 13 例、DIC 非発症者は 37 例であった。DIC 発症者は、急性期 DIC 診断基準を用いて診断され、カルテに記載がある者とした⁷⁾。血培陽性となった患者における原因菌としては、*Escherichia coli* が 5 例と最も多かった (Table 1)。

(3) 菌血症群 (25 例)

血培陽性で、敗血症群に分類されない患者を菌血症群と分類した。ただし、coagulase-negative staphylococci, *Bacillus* 属, *Corynebacterium* 属, *Propionibacterium* (*Cutibacterium*) 属等の皮膚常在菌が 48 時間から 72 時間以上経過したのちに陽性となり、かつ、陽性が 1 ボトルあるいは 1 セットのみの場合はコンタミネーションが疑われるため、除外した⁸⁾。血培陽性菌としては、複数菌種検出された混合感染が 5 例であり、次いで *Staphylococcus aureus* が 4 例であった (Table 1)。

(4) 感染症群 (22 例)

非全身性局所感染症と診断され、血培が陰性である患者を感染症群とした。感染症の内訳は、肺炎 10 例、尿路感染症 3 例、膵炎 2 例、胆管炎 2 例、壊死性筋膜炎 2 例、蜂窩織炎 1 例、腹膜炎 1 例、化膿性脊椎炎 1 例であった。

2. 測定機器および試薬

CBC 測定は、XN-20、血液像の塗抹染色は塗抹標本作製装置 SP-50 (いずれもシスメックス株式会社) を用いた。血培陽性菌の同定は、MALDI Biotyper[®] (ブルカー・ジャパン) で行った。

3. 好中球パラメーター

好中球パラメーターは、XN-20 で算出される 6 つの NE-WX, NE-WY, NE-WZ, NE-SSC, NE-SFL,

Table 2. Neutrophil parameters

Neutrophil parameters	Analysis method of NEUT cluster	Clinical importance
NE-WX	side scattering light distribution width	variation in internal cell structure and granularity
NE-WY	side fluorescence distribution width	variation in DNA/RNA content
NE-WZ	forward scattering light distribution width	variation in cell size
NE-SSC	side scattered light	internal cell structure and granularity
NE-SFL	side fluorescence light	DNA/RNA content
NE-FSC	forward scattered light	cell size

NE-FSCを対象とした (Table 2)。測定原理は、核酸蛍光染色をした白血球に半導体レーザーを照射後、得られた前方散乱光強度 (細胞の大きさ)、側方散乱光強度 (細胞内部構造の複雑さ) と側方蛍光強度 (細胞内核酸含有量) をスキャッタグラムに展開し、好中球の集団 (NEUT クラスタ) を得る。NEUT クラスタの重心および分布幅を解析して各パラメーターが算出される。

4. 統計解析

統計解析は EZR と IBM® SPSS® Statistics Windows 用を用いて行った。各群の好中球パラメーターは Mann-Whitney の U 検定または Kruskal-Wallis 検定にて比較した。多重比較は Dunn-Bonferroni の方法を用いた。有意水準は 0.05 とした。

5. 解析方法

(1) 好中球パラメーターの診断性能

健常者群 50 例と敗血症群 50 例における各好中球パラメーターの値を比較した。また、敗血症群 50 例を DIC 発症群 13 例と非発症群 37 例に分類し、各好中球パラメーターの値を比較した。次に敗血症診断に対しての各好中球パラメーターの有用性をみるために、Receiver Operator Characteristic (ROC) 曲線解析を実施した。さらに、敗血症に対して独立して有意に影響する因子を同定するためにロジスティック回帰分析を行った。

(2) 好中球パラメーターと血液像の関連性

NE-WY, NE-SFL が共に高値であった任意の敗血症群 2 例と、任意の健常者群 2 例における好中球の May-Grünwald Giemsa (MG) 染色像を日本臨床衛生検査技師会血液形態検査標準化ワーキンググループの血液形態検査に関する勧告法⁹⁾に従って観察し、比較した。

(3) 好中球パラメーターの併行精度と経時安定性

任意の健常者群 5 例の EDTA 加血漿を 10 回連続測定し、NE-WY と NE-SFL の併行精度を検討した。また、同様の試料を 1 時間ごとに 6 時間まで測定し、経時安定性を調べた。

(4) 敗血症群, 菌血症群, 感染症群の比較

健常者群 50 例, 敗血症群 50 例, 菌血症群 25 例, 感染症群 22 例における 4 群の NE-WY と NE-SFL を比較した。

6. 研究倫理

本研究は、札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認 (整理番号: 312-1064) と、札幌医科大学倫理委員会の承認 (整理番号: 30-2-57) を得て実施した。

II. 結果

1. 好中球パラメーターの診断性能

健常者群と敗血症群の各好中球パラメーターの中央値を比較したところ、NE-WX, NE-WY, NE-WZ, NW-SSC および NW-SFL は、敗血症群で有意に高かった (Table 3)。一方、NE-FSC は、敗血症群で有意に低値となった。また、DIC 発症群と非発症群の各好中球パラメーターの中央値を比較した結果、NE-WZ は DIC 群で有意に高かった (Table 4)。その他の項目では有意差を認めなかった。敗血症を識別するための ROC 曲線解析では、Area Under the Curve (AUC) が NE-WY で 0.995 (カットオフ値 664, 感度 0.640, 特異度 0.700), NE-SFL で 0.995 (カットオフ値 53.3, 感度 0.800, 特異度 0.960) と高度の正確性を有していた (Fig. 1)。また、ロジスティック回帰分析を行ったところ、NE-WY, NE-SFL, NE-FSC が独立した有意な変数として抽出された (Table 5)。そこで、ROC 曲線解析で高度の正確性を示し、ロジスティック回帰分析で抽出された NE-WY と NE-SFL に対し、以下の検討を行っ

Table 3. Comparison of the neutrophil parameters between the sepsis group and healthy control group

Neutrophil parameters	Healthy control (n = 50)	Sepsis (n = 50)	<i>p</i>
NE-WX, median (IQR)	304.0 (293.3-312.8)	317.0 (299.5-325.8)	< 0.001
NE-WY, median (IQR)	620.0 (594.8-641.0)	852.0 (729.0-960.0)	< 0.001
NE-WZ, median (IQR)	644.0 (589.3-678.0)	704.0 (652.5-798.0)	< 0.001
NE-SSC, median (IQR)	150.8 (148.4-153.6)	153.5 (150.6-156.6)	0.017
NE-SFL, median (IQR)	48.8 (46.8-50.6)	56.9 (53.5-65.3)	< 0.001
NE-FSC, median (IQR)	92.4 (89.6-93.9)	88.9 (83.2-91.3)	< 0.001

IQR, interquartile range

A *p*-value of < 0.05 was considered as being indicative of statistical significance.

Table 4. Comparison of the neutrophil parameters between the DIC group and non-DIC group

Neutrophil parameters	DIC (n = 13)	Non-DIC (n = 37)	<i>p</i>
NE-WX, median (IQR)	314.0 (294.0-848.0)	317.0 (299.8-321.8)	0.658
NE-WY, median (IQR)	883.0 (751.0-951.0)	826.5 (691.5-955.0)	0.382
NE-WZ, median (IQR)	766.0 (686.0-801.0)	684.0 (648.3-783.5)	0.046
NE-SSC, median (IQR)	153.2 (150.9-156.4)	154.0 (149.7-156.9)	0.903
NE-SFL, median (IQR)	58.9 (54.0-66.3)	56.9 (51.7-65.3)	0.401
NE-FSC, median (IQR)	89.0 (82.4-89.9)	88.2 (83.2-91.3)	0.237

DIC, disseminated intravascular coagulation; IQR, interquartile range

A *p*-value of < 0.05 was considered as being indicative of statistical significance.

た。

2. 好中球パラメーターと血液像の関連性

NE-WY と NE-SFL が共に高値であった敗血症群 2 例と、健常者群 2 例の好中球の MG 染色像を比較した結果、敗血症群の好中球は 18~20 μm とやや大きく、細胞質には粗大な中毒性顆粒が多数みられた (Fig. 2)。加えて、健常者群にはみられない骨髓球や後骨髓球等の幼若好中球を認めた。また、アポトーシスによって、細胞が小さく丸くなり、核が凝縮し DNA が断片化された¹⁰ 小型の細胞や、細胞質が壊れた裸核状の細胞も多数確認された。

3. 好中球パラメーターの併行精度と経時安定性

NE-WY と NE-SFL が臨床で利用できるか確認するために、併行精度と経時安定性を検討した。その結果、NE-WY と NE-SFL の併行精度は変動係数 (coefficient of variation ; CV) 2.2% から 6.0%, 0.5% から 1.2% と良好であった (Table 6)。また、経時安定性の最大変化率はそれぞれ 4.9%, 1.6% であり、変動はみられなかった (Fig. 3)。

4. 敗血症群, 菌血症群, 感染症群の比較

菌血症群や感染症群との鑑別が可能か否か調べるために、健常者群と敗血症群に、菌血症群, 感染症

群を加えた 4 群の NE-WY, NE-SFL を比較した。その結果、NE-WY は、健常者群では中央値 620.0 (interquartile range ; IQR 594.8~641.0) であったのに対し、敗血症群中央値 852.0 (IQR 729.0~960.0), 菌血症群中央値 754.0 (IQR 702.0~849.0), 感染症群中央値 781.5 (IQR 710.0~900.5) といずれも有意に高かった (Fig. 4)。NE-SFL も、健常者群では中央値 48.8 (IQR 46.8~50.6) であったのに対し、敗血症群中央値 56.9 (IQR 53.5~65.3), 菌血症群中央値 55.8 (IQR 52.2~59.0), 感染症群中央値 54.8 (IQR 51.2~62.8) といずれも有意に高かった (Fig. 5)。しかし、両者共に敗血症群, 菌血症群, 感染症群の 3 群に有意差はみられなかった。

III. 考察

今回われわれは、XN-20 の好中球パラメーターの敗血症診断における有用性に関して検討した。

健常者群と敗血症群における各好中球パラメーターの値を比較したところ、すべての項目で有意差が認められた。NE-WX, NE-WY, NE-WZ, NE-SSC および NE-SFL は敗血症群が有意に高値であった。NE-WX と NE-SSC は、それぞれ側方散乱光 (細胞内部構造の複雑さ) のばらつきと、平均強度である。

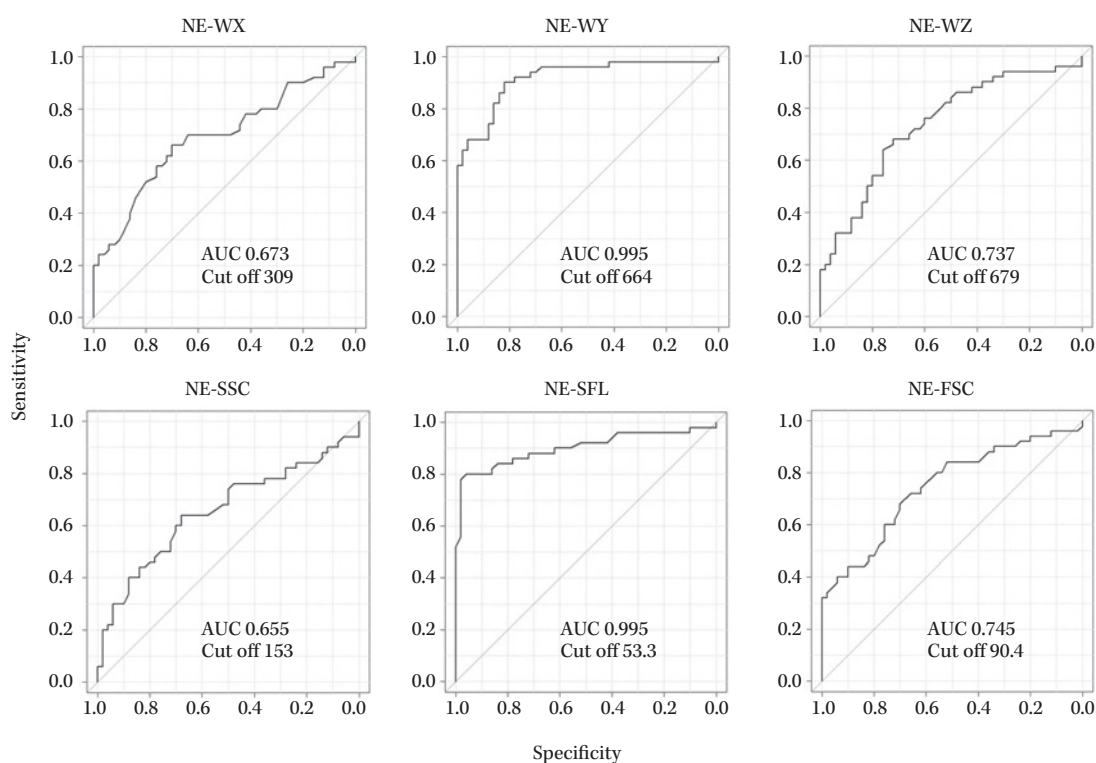


Fig. 1. ROC analysis of the neutrophil parameters.

The sepsis-diagnostic abilities of the neutrophil parameters (NE-WX, NE-WY, NE-WZ, NE-SSC, NE-SFL and NE-FSC) were investigated by Receiver Operator Characteristic (ROC) curves.

Table 5. Logistic regression analysis in the sepsis group

Variables	P-value	Odds ratio	95% Confidence interval	
			infimum	supremum
NE-WX	0.076	1.101	0.990	1.223
NE-WY	0.010	1.046	1.011	1.082
NE-WZ	0.057	0.971	0.943	1.001
NE-SSC	0.240	1.263	0.855	1.866
NE-SFL	0.006	3.245	1.393	7.559
NE-FSC	0.004	0.352	0.173	0.717

敗血症では、好中球の中毒性顆粒や空胞変性等の異常形態によって、内部構造が複雑になることから、NE-WXとNE-SSCが高値になったと考えられた。また、NE-WYとNE-SFLはそれぞれ、側方蛍光(好中球が細胞内にもつDNA、RNA等の核酸量や細胞小器官の量)のばらつきと平均強度である。敗血症では、幼若好中球が末梢血へ動員される。幼若好中球は、核酸を豊富に有するため、NE-WYとNE-SFLが高値になったと考えられた。NE-FSCは唯一敗血症群が有意に低値であった。NE-FSCは平均前方散乱光強度であり、細胞の大きさの平均を示して

いる。敗血症患者の末梢血中には、幼若好中球が動員されると同時に、アポトーシスやネクローシス等の細胞死を起こした好中球がみられると報告されている^{11,12)}。実際、本研究においても未成熟な細胞や、やや大きい好中球がみられた一方で、アポトーシスを起こした小型の細胞も確認できた。したがって、敗血症群では、細胞の大きさの分布幅を示すNE-WZは高くなるが、平均の大きさを示すNE-FSCは低くなったと考えられた。また、敗血症患者において、DIC合併症は25~50%¹³⁾に認められる。そこで、DIC発症群と非発症群の好中球パラメーターを測定し、鑑別可能か調べたところ、NE-WZがDIC群で有意に高値であった。NE-WZは前方散乱光分布幅であり、細胞の大きさのばらつきを反映する。DIC発症群では、DIC非発症群よりもさらに、好中球回転の短縮により未成熟な好中球が末梢血へ動員されたことによって、NE-WZが有意に大きくなったと考えられる。StielらはXN-2000を用いてDIC発症群とDIC非発症群のNE-SFLを比較した結果、DIC発症群のNE-SFLは、DIC非発症群と

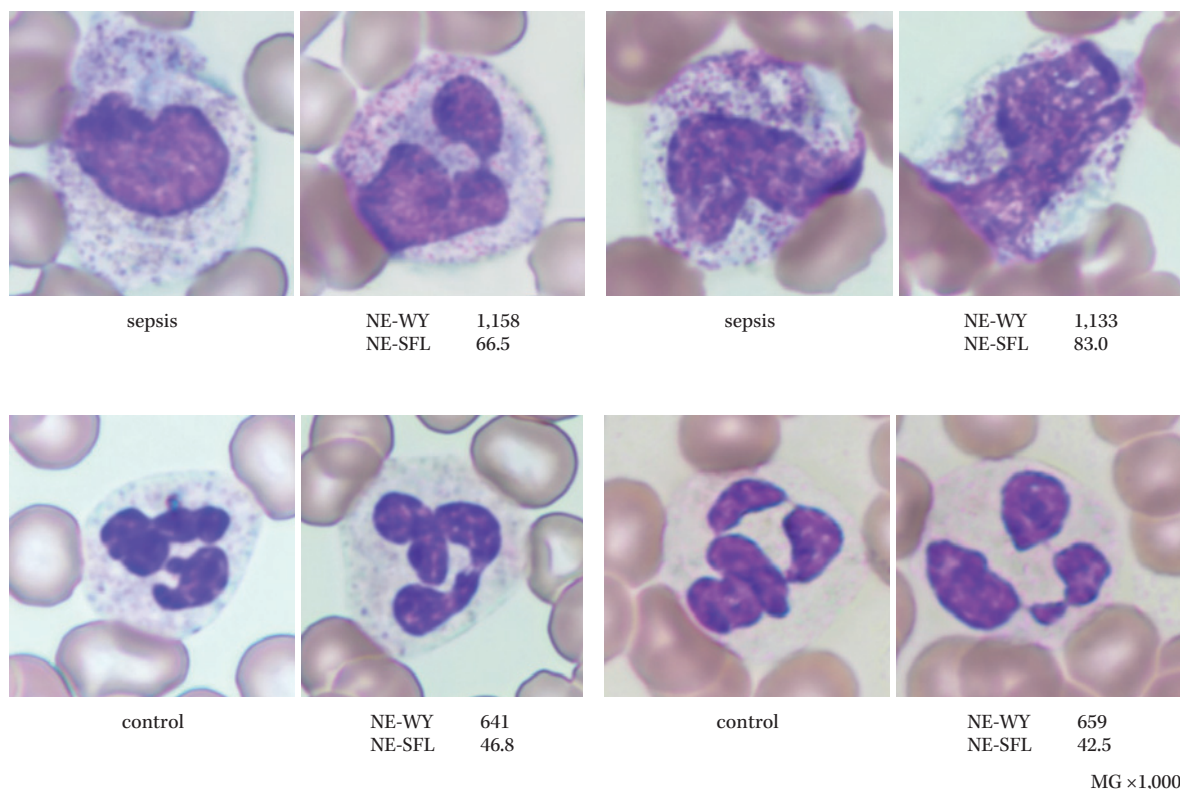


Fig. 2. Comparison of NE-WY and NE-SFL in blood smears between the sepsis group and healthy control group. Upper smears, patients with sepsis. Lower smears, controls. MG, May-Grünwald Giemsa

Table 6. Within-run precision in the NE-WY and NE-SFL parameters

Sample		1	2	3	4	5
Mean	NE-WY	613.9	623.6	607.0	595.6	591.0
	NE-SFL	52.0	53.1	48.6	52.9	53.0
SD	NE-WY	13.3	15.34	16.6	13.5	35.3
	NE-SFL	0.6	0.44	0.2	0.3	0.4
CV (%)	NE-WY	2.2	2.5	2.7	2.3	6.0
	NE-SFL	1.2	0.8	0.5	0.5	0.8

SD, standard deviation; CV, coefficient of variation

比較して有意に増加し、NE-SFLの平均値はDIC発症群が66.6、DIC非発症群が50.0と報告している¹⁴⁾。今回のわれわれの検討では、NE-SFLの平均値はDIC発症群で63.7、DIC非発症群で61.2であった。Stielらの報告と比較すると、DIC非発症群のNE-SFLが大きかったために、有意差を認めなかったと思われる。結果が異なった原因として、Stielらは対象患者をICUに入室した敗血症性ショック患者としているのに対し、われわれはICUに限らずすべての病棟を対象にしていることに加え、ショックにいたっていない敗血症患者も対象に含め

ていることが考えられる。さらに多くの症例を重ね、検討していく必要があると考えられた。

血液像標本は、時間経過とともに白血球形態の変化が生じ、白血球の病的変化とアーチファクトとの鑑別が困難となるため、室温で遅くとも4時間以内に作製することが望まれる¹⁵⁾。今回の検討では、NE-WYとNE-SFLは、6時間までは影響を受けないことを確認できたが、採血後はできる限り速やかに測定することが望ましいと考えられた。

敗血症と同様の形態変化を示す、菌血症群や感染症群との鑑別が可能か否か確認するために、健常者

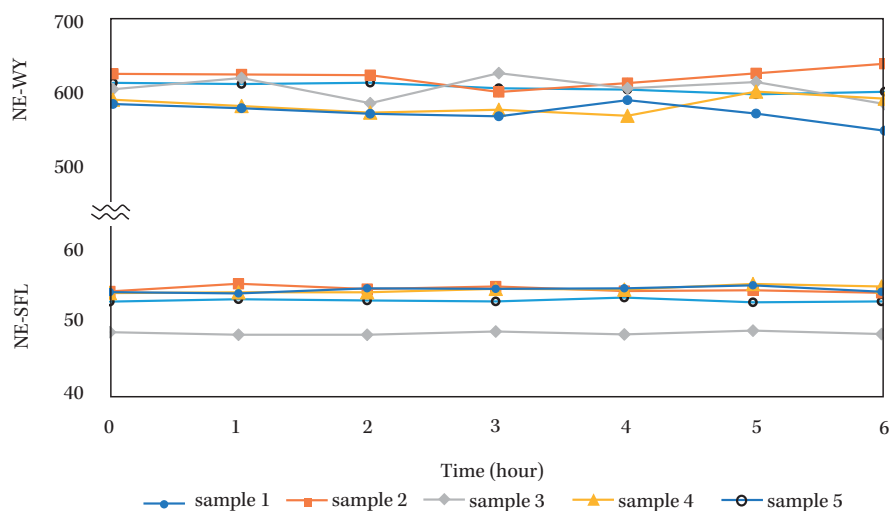


Fig. 3. Time-course of NE-WY and NE-SFL.
 NE-WY: the maximum rate of change is 4.9% (Sample 5 at 6 hours)
 NE-SFL: the maximum rate of change is 1.6% (Sample 2 at 1 hour)

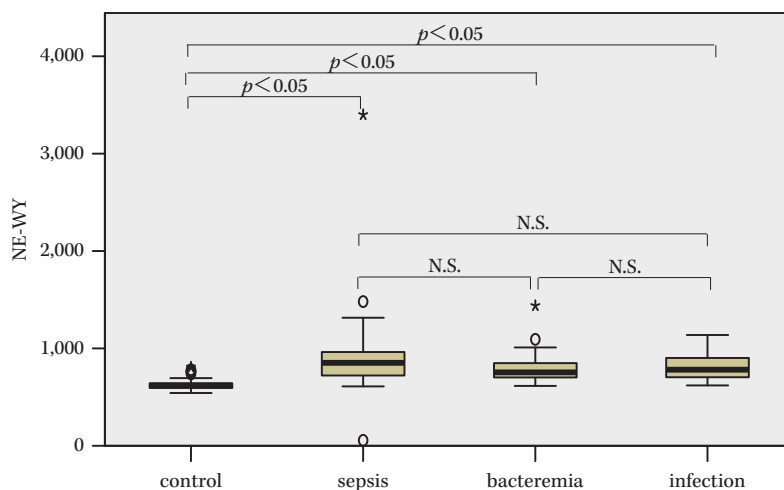


Fig. 4. Comparison of NE-WY among the control group, sepsis group, bacteremia group, and infection group.
 N.S., not significant

群と敗血症群に、菌血症群、感染症群を加えた4群のNE-WYとNE-SFLを比較した結果、いずれも健常者群との間では有意差を認めなかった。敗血症群、感染症群、菌血症群の比較では有意差はみられなかった。敗血症にはいたらない感染症の状態でもNE-WY、NE-SFLは高値を示すため、これらの指標だけで敗血症かどうかを鑑別することは困難であった。他の臨床指標と組み合わせるなどのさらなる検討が必要と考えられた。また、G-CSF投与の癌治療群においてもNE-WYが健常者群よりも有意

に高値を示したとの報告があるため、特異性に関しても今後の課題である¹⁶⁾。

好中球パラメーターを指標として感染症診療において敗血症を特異的に診断することは難しいが、迅速性の面で敗血症診断において補助的検査となる可能性がある。敗血症診断の特異度を高めるために、臨床背景や他の検査結果、好中球パラメーターの組み合わせなどを組み入れた診断アルゴリズムの検討が今後必要である。

利益相反自己申告：高橋 聡は、MSD 株式会社

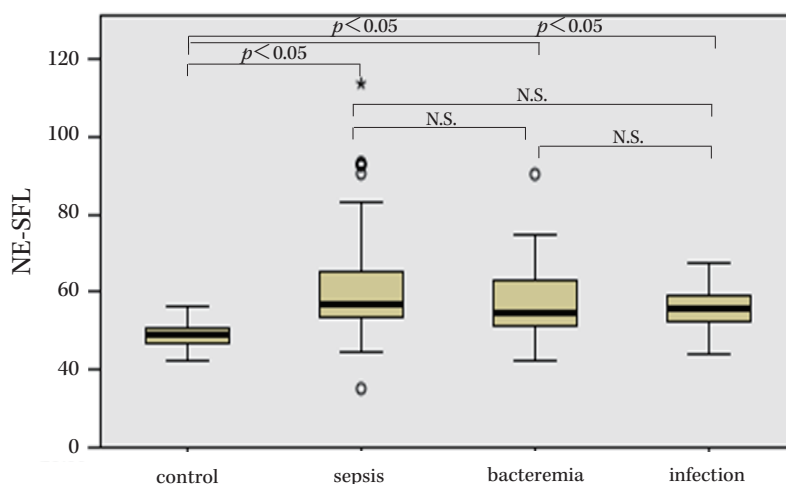


Fig. 5. Comparison of NE-SFL among the control group, sepsis group, bacteremia group, and infection group. N.S., not significant

から講演料を, アボットジャパン合同会社, ロシユ・ダイアグノスティックス株式会社と富士レボロ株式会社から受託研究費を, 株式会社シノテストから奨学寄付金を受けている。鳴海菜月, 近藤 崇, 盛合亮介, 遠藤明美, 浅沼康一, 藤谷好弘は申告すべきものなし。

文献

- Riedel S, Melendez J H, An A T, Rosenbaum J E, Zenilman J M: Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 182-9
- 日本集中治療医学会: 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 [cited 2020 Sep 28] https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsicm/advpub/0/advpub_27S0001/_pdf/-char/ja
- Zonneveld R, Molema G, Plötz F B: Analyzing Neutrophil Morphology, Mechanics, and Motility in Sepsis: Options and Challenges for Novel Bedside Technologies. *Crit Care Med* 2016; 44: 218-28
- Park S H, Park C J, Lee B R, Nam K S, Kim M J, Han M Y, et al: Sepsis affects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis. *Int J Lab Hematol* 2015; 37: 190-8
- 河野浩善, 三好夏季, 井上芳彦, 野田昌昭, 兼丸恵子, 飯伏羲弘: 炎症性疾患における好中球新規パラメーター (NEUT-X, NEUT-Y) の解析。 *医学検査* 2015; 64: 40-7
- 渡邊真希, 下仮屋雄二, 西川美有, 長谷川圭, 坂口 茜, 池尻 誠, 他: 敗血症診断における多項目自動血球分析装置 XN-3000 のリサーチ項目の有用性。 *日検血会誌* 2018; 19: 289-96
- 丸藤 哲, 射場敏明, 江口 豊, 大友康裕, 岡本好司, 小関一英, 他: 急性期 DIC 診断基準: 多施設共同前向き試験結果報告。 *日救急医学会誌* 2005; 16: 188-202
- Murray P R, Masur H: Current approaches to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40: 3277-82
- 日本臨床衛生検査技師会血液形態検査標準化ワーキンググループ: 血液形態検査に関する勧告法。 *医学検査* 1996; 45: 1659-71
- 通山 薫, 張替秀郎 編: 末梢血白血球の異常。 *血液細胞アトラス* 第 6 版, 文光堂, 東京, 2019; 94
- Manson J, Thiemermann C, Brohi K: Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation. *Br J Surg* 2012; 99 (Suppl 1): 12-20
- 射場敏明, 村井美和, 長岡 功, 田部陽子: 敗血症における neutrophil extracellular traps (Nets), damage-associated molecular patterns (DAMPs), そして細胞死。 *日救急医学会誌* 2013; 24: 827-36
- 射場敏明, 齋藤大蔵: 敗血症性 DIC に関する概念変化と診療の進歩。 *日救急医学会誌* 2011; 22: 37-45
- Stiel L, Delabranche X, Galois A C, Severac F, Toti F, Mauvieux L, et al: Neutrophil Fluorescence: A New Indicator of Cell Activation During Septic Shock-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Crit Care Med* 2016; 44: e1132-6
- 東 克己: 検体管理。 *日本検査血液学会 編, スタンダード検査血液学 第 3 版 検体の採取と保存*, 医歯薬出版, 東京, 2014; 75-6
- Furundarena J R, Araiz M, Uranga M, Sainz M R, Agirre A, Trassorras M, et al: The utility of the Sysmex XE-2100 analyzer's NEUT-X and NEUT-Y parameters for detecting neutrophil

Evaluation of neutrophil parameters for the diagnosis of sepsis

Natsuki Narumi¹⁾, Takashi Kondo¹⁾, Ryouzuke Moriai¹⁾, Akemi Endo¹⁾,
Kouichi Asanuma¹⁾, Yoshihiro Fujiya²⁾ and Satoshi Takahashi^{1,2)}

¹⁾ Division of Laboratory Diagnosis, Sapporo Medical University Hospital, 291, South-1, West-16 Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, Japan

²⁾ Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

The significance of neutrophil parameters for the diagnosis of sepsis was evaluated. The neutrophil parameters were measured using an automated multi-item blood cell analyzer, Sysmex XN-20, and the peripheral blood smears were stained using an automated slide stainer, Sysmex SP-50. Six parameters (NE-WX, NE-WY, NE-WZ, NE-SSC, NE-SFL, and NE-FSC) were investigated and their effects were calculated using XN-20. The values of the neutrophil parameters in the sepsis group were significantly higher than those in the healthy control group. In the sepsis group, the NE-WZ was significantly higher in patients with disseminated intravascular coagulation (DIC) than in those without DIC. NE-WY and NE-SFL showed a very high differentiation ability for sepsis (area under the curve=0.995). Logistic regression analysis indicated that the variations in NE-WY, NE-SFL, and NE-FSC were independent predictors of sepsis. In addition, the blood smears of patients with sepsis showed toxic changes of the neutrophils and larger neutrophils (18-20 μm) as compared to those of the healthy volunteers, which is consistent with the above-mentioned findings. We confirmed the repeatability and temporal stability of NE-WY and NE-SFL, which indicates their potential usefulness in clinical settings. However, there were no significant differences in the NE-WY or NE-SFL among the patients with sepsis, bacteremia, and focal infection. Although it is difficult to differentiate sepsis from bacteremia and focal infection, the aforementioned parameters are easily and expeditiously calculated from the data of a complete blood count at no additional cost. Further investigation is needed to determine the precise usefulness of these parameters in the diagnosis of sepsis.