

平成 30 年 6 月 29 日現在

機関番号：32529

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2017

課題番号：24592731

研究課題名(和文) 日本発の新しい外傷重症度スコアの開発

研究課題名(英文) Development of a novel trauma mortality prediction score from Japan

研究代表者

白石 淳 (Shiraishi, Atsushi)

亀田医療大学・総合研究所・客員研究員

研究者番号：40401343

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：日本外傷データベースに登録された16歳以上の外傷患者の一部を対象とし、緊急室到着時の年齢と生理学的指標(意識、呼吸、血圧)から簡便に入院中死亡リスクを予測できる生理学的外傷重症度スコアを作成した。この新しい生理学的外傷重症度スコアは日本外傷データベースの残りの登録患者を用いた内部検証と、国外で行われた外傷を対象としたランダム化比較試験の対象患者を用いた外部検証において、既存の2つの生理学的外傷重症度スコアより、receiver operating characteristics (ROC) 解析とpartial ROC解析(感度>0.9)と再分類改善度解析で高い予測精度を示した。

研究成果の概要(英文)：A physiological trauma severity score to predict in-hospital mortality which could be easily calculated from age and physiological variables on arrival at the emergency department (consciousness, respiratory rate and blood pressure) was developed from a part of adult (>15 year old) trauma patients registered in the Japan Trauma Databank (JTDB). In comparison with conventional scores using an another part of patients registered in JTDB (internal validation) and trauma patients participated in the randomized controlled trial in overseas, this novel score demonstrated improved prognostic ability in terms of receiver operating characteristics (ROC) analysis, partial ROC analysis with restricted sensitivity of > 0.9 and net reclassification improvement analysis.

研究分野：救急医学

キーワード：転帰予測研究 外傷初期診療 トリアージ データベース研究

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初の統計によると、日本人の死因のうち、不慮の事故(6位, 3.3%)と自殺(7位, 2.7%)の多くは外傷であり、これを合計すると年間7万人近い命が失われている。59歳以下では、全ての年齢層で不慮の事故と自殺の合計が死因の第一位である(平成21年厚生労働省人口動態統計)。これを裏付けるように、日本外傷データバンクに登録された4855例の外傷死亡例は若い(中央値59歳, 四分位範囲37-73歳)。若年者の生命を奪う外傷は、高齢化が進む現代にあっても制圧すべき重大な問題のひとつである。

2. 研究の目的

外傷患者の適切なトリアージの確立は外傷診療の質の向上に寄与する。そのためには、外傷傷病者と接触したときに、短時間で死亡リスクを評価できる外傷重症度スコアが必要となる。

病院前での外傷重症度評価を行うことができれば、救命救急センターへの搬送やヘリコプター搬送の適否などの判断を通じて病院前救急医療の最適化に寄与することができる。病院到着時の外傷重症度評価を行うことができれば、手術などの医療介入のリスクとベネフィットを勘案した治療方針に寄与することができる。診療の場面での外傷重症度評価の適用に加え、外傷診療施設の症例データを重症度調整し標準化することで、複数施設の診療成績の比較を可能とし、限られた救急医療の資源配分の適正化、例えば外傷センターを整備し外傷外科医と外傷傷病者を集中させることの指標の一つとして寄与することができる。

外傷重症度スコアがとりわけ必要なのは災害時である。多数傷病者が発生した際には、最優先で医療が必要な傷病者(トリアージタグが赤)や速やかに医療が必要な傷病者(黄)を選び出すために、救命不可能な傷病者(黒)と待機可能な傷病者(緑)を選択する多数傷病者トリアージを要する。

外傷重症度スコアは、患者の生理学的徴候から構成される生理学的外傷重症度スコアと、損傷の解剖学的分布とその重症度から構成される解剖学的重症度スコアと、生理学的・解剖学的情報にさらに検査所見が加わる複合的外傷重症度スコアに大別される。生理学的外傷重症度スコアは短時間で簡便に評価できるため、トリアージの目的で使われる。生理学的外傷スコアには、米国で開発された Revised Trauma Score (RTS) と欧州で開発された Mechanism, Glasgow coma scale (GCS), age and arterial pressure score (MGAP score) の2つのスコアが既存している。RTSの計算は、GCSと収縮期血圧と呼吸数を0-4点の5カテゴリーに分類し、次いでそれぞれ

に小数の係数(0.9368, 0.7326, 0.2908)を乗じ、合計することで得られる。RTSは最も広く普及しているが、計算が複雑で、また1981年の開発当初のデータから得られたこれらの係数はすでに現代の外傷診療にそぐわないなどの欠点が生じて指摘されている。MGAP scoreは小数の係数を用いず計算が容易で2010年に開発された新しいスコアだが、外傷死亡予測はRTSに勝らない。

本研究では簡便に計算可能で転帰予測精度の高い生理学的外傷スコアを開発し、RTSとMGAP scoreと比較した外部検証を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

研究デザインとデータソース

本研究は、外傷患者の入院中死亡リスクを評価しうる外傷重症度スコアを開発し外部検証するための後ろ向き転帰予測研究である。研究は東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認のもとで行われた。

本研究に用いた症例データは、日本外傷データバンクと、Clinical Randomisation of Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage -2 (CRASH-2) 研究から得た。

日本外傷データバンクは2004年の開始以降、2015年末には国内256施設が参加し、外傷重症度 the Injury Severity Scale (ISS) が9点以上の重症外傷症例を継続的に登録している。日本外傷データバンクの登録情報には年齢性別等の属性情報、受傷機転、病院前と病院受診時の生理学的指標、解剖学的重症度、治療内容、生死の転帰などが含まれる。

CRASH-2研究は出血している外傷患者への止血剤(トラネキサム酸)の生死の転帰に及ぼす影響を検証し、発展途上国を中心とした世界40カ国で行われたランダム化比較試験である。CRASH-2研究の登録情報には年齢性別等の属性情報、ランダム化時点の生理学的指標、生死の転帰などが含まれる。

選択基準

16歳以上の外傷患者を選択した。

コホート

日本外傷データバンクから、偶数の登録番号が付与された病院を受診した対象をスコア開発コホートと、奇数のものをスコア検証コホートとした。CRASH-2研究の登録対象は全対象をスコア外部検証コホートとした。

これらのコホートに含まれる全ての数値変数に含まれる外れ値は、ロバスト回帰分析を用いて除去した。また、多重代入法を用いて解析に用いた変数の全ての欠測値を代入した。

指標検査と参照基準

この転帰予測研究で検証した指標検査は、

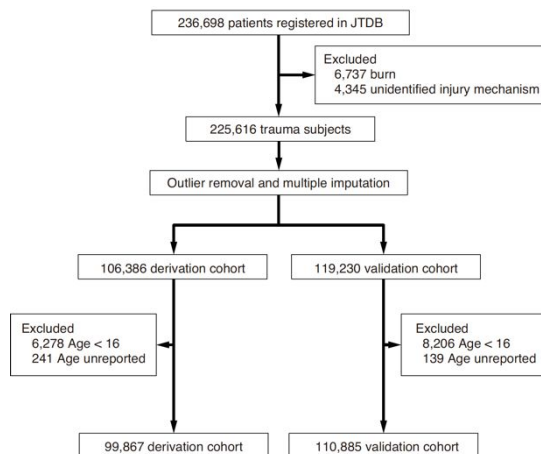
RTS と MGAP score に加え、新たに日本外傷データバンクのスコア開発コホートから開発した新規の生理学的外傷重症度スコアである。参照基準は外傷患者の入院中死亡とした。

統計解析（新規の生理学的外傷重症度スコアの開発）

スコア開発コホートに登録された外傷患者のカテゴリ化された年齢と生理学的指標（GCS, 収縮期血圧, 呼吸数）を説明変数とし入院中死亡を応答変数としたロジスティック回帰分析（一般化線形モデル）と、連続変数として扱った年齢と生理学的指標を説明変数とし入院中死亡を応答変数とした非線形回帰分析（一般化加法モデル）の結果を参考として、それぞれの変数をパーティション化して整数の係数を与え、新規の生理学的外傷重症度スコアを開発した。

統計解析（生理学的外傷重症度スコアの内部検証と外部検証）

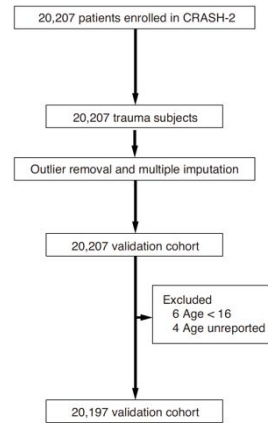
主要解析では、日本外傷データバンクからの検証コホートと CRASH-2 研究からの外部検証コホートにおいて、既存の 2 つ（RTS, MGAPscore）と新規の生理学的外傷重症度スコアから得た receiver operating characteristic (ROC) 解析における area under ROC curve (AUROC) を比較した。主要解析のために必要とされるサンプル数は、スコア開発コホートにおける AUROC の差を、検出力 0.8, 有意水準 0.025 (多重比較を Bonferroni 補正した) として算出した。外傷初期診療におけるトリアージのためには感度を重視したスコアの精度が重要である。そのため、感度 0.9 以上に制限した partial ROC 解析を行った (副次解析その 1) また、RTS または MGAP SCORE に対する新規の生理学的重症度スコアの再分類改善度 (net reclassification improvement, NRI) を評価した (副次解析その 2)。全ての解析は、多重代入された全てのデータセットで独立に行われ、ROC 解析は Bootstrap 法を用いて、NRI は Rubin's rule を用いて点推定値と区間推定値を統合した。



4. 研究成果

日本外傷データバンクに登録された 236,698 例から、99,867 例がスコア開発コホートに、110,885 例がスコア検証コホートに割り当てられた。

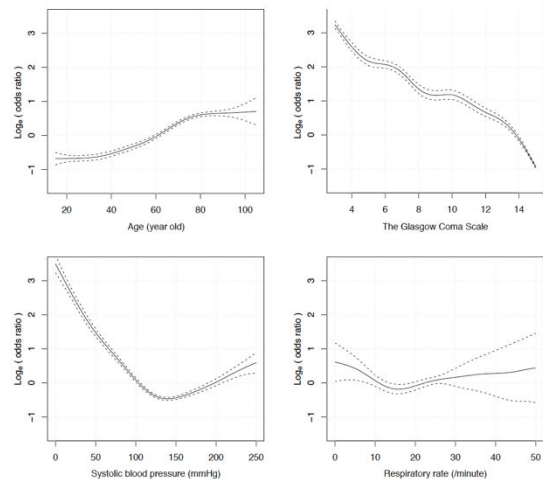
同様に、CRASH-2 研究に登録された 20,207 例から、20,197 例がスコア外部検証コホートに割り当てられた。



スコアの開発

スコア開発コホートの入院中死亡は 12,473 例 (12.5%) に生じた。院内死亡を予測するロジスティック回帰分析と非線形回帰分析では、説明変数のうち年齢と GCS は増加とともに単調に院内死亡リスクの増加を、収縮期血圧と呼吸数は U 字型の関連を示した。

Supplement Figure 1. Nonlinear association of physiological status variables and hospital mortality in a multivariate generalized additive model



A multivariable generalized additive model (GAM) which included age, systolic blood pressure, Glasgow Coma Scale and respiratory rate on arrival at the emergency department as explanatory variables and hospital mortality as a response variable estimated nonlinear regression curve with logit-link function. GAM plots was estimated and integrated across multiply-imputed dataset with number of knots of 10.; line, point estimate.; dotted line, upper and lower margin of 95% confident interval.

これらの相関から、我々は連続変数である 4 つの説明変数をパーティション化し、非負の整数の係数を与え、その合計点をスコアとする新たな生理学的外傷重症度スコアを開発し、the Trauma Rating Index in Age, Glasgow Coma Scale, Respiratory rate and Systolic blood

pressure (TRIAGES) score と命名した。このスコアは年齢に 0-2 点, GCS に 0-6 点, 呼吸数に 0-2 点, 収縮期血圧に 0-4 点を与え, 合計点が 0 点 (最も軽症) から 14 点 (最も重症) の値を取りうる。スコア開発コホートにおける TRIAGES score と RTS または MGAP SCORE との, 入院中死亡を予測する AUROC の差をもとに検証に必要なサンプル数を求めると, それぞれ 8,237 例と 13,623 例であった。

Predictors	Beta [95%CI]	Integerized score point
Intercept	-4.93 [-5.03, -4.83]	
Age		
16-54	Reference	0
55-74	0.61 [0.53, 0.69]	1
75+	1.06 [0.98, 1.14]	2
Glasgow coma scale		
3	4.18 [4.06, 4.30]	6
4	3.63 [3.46, 3.80]	5
5-7	2.91 [2.80, 3.02]	4
8-11	2.12 [2.00, 2.23]	3
12-13	1.43 [1.31, 1.55]	2
14	0.86 [0.75, 0.98]	1
15	Reference	0
Respiratory rate, 1/minute		
0-3	1.62 [1.41, 1.83]	2
4-11	0.54 [0.37, 0.71]	1
12-27	Reference	0
28+	0.55 [0.47, 0.63]	1
Systolic blood pressure, mmHg		
0-49	2.64 [2.50, 2.78]	4
50-79	1.31 [1.19, 1.42]	2
80-99	0.66 [0.56, 0.76]	1
100-199	Reference	0
200+	0.60 [0.47, 0.73]	1

スコアの検証

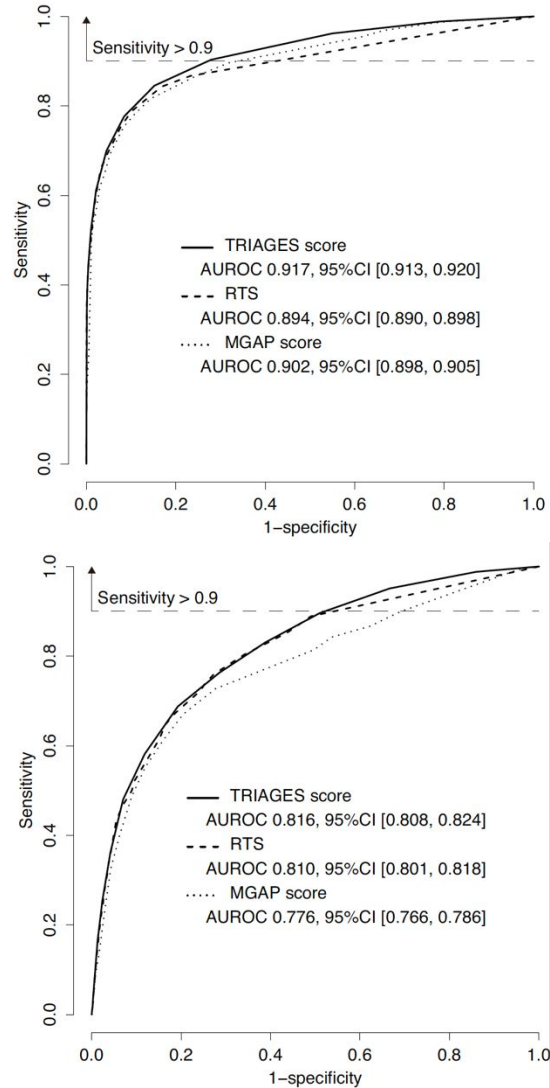
スコア検証コホートの入院中死亡は, 日本外傷データベースにおいて 11,651 例 (10.5%) に, CRASH-2 において 3085 例 (15.3%) に生じた。主要解析である入院中死亡を予測する AUROC の比較では, TRIAGES score が比較対象の RTS と MGAP score より優れていた。また, 副次的解析である感度を 0.9 より大きな領域に制限した partial ROC 解析と NRI の解析でも比較対象の RTS と MGAP score より優れていた。

結果のまとめ

本研究において, 外傷データベースのデータから生理学的重症度スコアを新たに開発し検証を行った。この新しい TRIAGES score は, 16 歳以上の重症外傷患者の入院中死亡の予測において, 既存のスコアと比較した複数の解析において一定して精度が高く頑健性

が高く, 外部検証においてもその精度の高さが再現され外的妥当性と一般化可能性も高い。

A. JTDB validation cohort



研究成果のまとめ

本研究の結果を報告する論文は現在投稿中である。本研究で構築した外傷データベースの解析手法を通じ, 同じデータベースから, 外傷診療の経年変化を示す研究と外傷診療における胸骨圧迫手技を比較する研究が派生し, 論文発表した。また, 本研究で確立された統計解析フローを利用して別のデータベース (Japanese Observational Study for Coagulation and Thrombolysis in Early Trauma,

Outcomes	Metrics of score performance			Bootstrap comparisons			
	TRIAGES score	RTS	MGAP score	TRIAGES score versus RTS Difference [95%CI]	P	TRIAGES score versus MGAP score Difference [95%CI]	P
Primary outcome							
Area under curve							
JTDB validation cohort (N=110,885)	0.917	0.894	0.902	0.023 [0.020, 0.025]	<0.001	0.015 [0.013, 0.017]	<0.001
CRASH-2 cohort (N=20,197)	0.816	0.810	0.776	0.006 [0.002, 0.011]	0.006	0.040 [0.034, 0.047]	0.006
Secondary outcomes							
Partial area under curve (sensitivity \geq 0.9)							
JTDB validation cohort (N=110,885)	0.720	0.626	0.684	0.094 [0.085, 0.102]	<0.001	0.035 [0.028, 0.043]	<0.001
CRASH-2 cohort (N=20,197)	0.630	0.594	0.561	0.036 [0.024, 0.046]	<0.001	0.069 [0.057, 0.081]	<0.001
Net reclassification improvement							
JTDB validation cohort (N=110,885)				0.021 [-0.002, 0.043]	0.061	0.442 [0.415, 0.876]	<0.001
CRASH-2 cohort (N=20,197)				0.250 [0.182, 0.316]	<0.001	0.433 [0.353, 0.478]	<0.001

J-OCTET) から外傷患者へのトラネキサム酸投与の効果を検証した研究が派生し、論文発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Shiraishi A, Kushimoto S, Otomo Y, Matsui H, Hagiwara A, Murata K; Japanese Observational Study for Coagulation and Thrombolysis in Early Trauma (J-OCTET) investigators. Effectiveness of early administration of tranexamic acid in patients with severe trauma. Br J Surg. 2017; 104: 710-717.
2. Endo A, Shiraishi A, Matsui H, Hondo K, Otomo Y. Assessment of Progress in Early Trauma Care in Japan over the Past Decade: Achievements and Areas for Future Improvement. J Am Coll Surg. 2017; 224: 191-198.e5.
3. Endo A, Shiraishi A, Otomo Y, Tomita M, Matsui H, Murata K. Open-chest versus closed-chest cardiopulmonary resuscitation in blunt trauma: analysis of a nationwide trauma registry. Crit Care. 2017; 21: 169.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 白石 淳, 齋藤大蔵, Ian Roberts, 大友康裕. 新しい外傷重症度スコア, TRIAGES score -CRASH-2 コホートでの外部検証. 第 40 回日本救急医学会総会・学術集会, 2012
2. Shiraishi A, Roberts I, Saitoh D, Otomo Y. External Validation of A Novel Trauma Score on CRASH-2 cohort. 14th European Congress of Trauma and Emergency Surgery, 2013
3. Shiraishi A, Roberts I, Otomo Y. Derivation and External Validation of a Novel Prediction Score for Early Trauma Care. 19th World Congress of Disaster and Emergency Medicine, 2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

白石 淳 (SHIRAISHI, Atsushi)
亀田医療大学・総合研究所・客員研究員
研究者番号：40401343

(2)研究分担者

大友 康裕 (OTOMO, Yasuhiro)
東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号：40176946

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()