

課題番号 : 24指114
 研究課題名 : 救急診療における重篤な中枢神経疾患の見逃しを回避する Clinical Decision Rules の多施設前向き検証
 主任研究者名 : 木村昭夫
 分担研究者名 : 同上のみ
 研究協力者 : 小林憲太郎 (国立国際医療研究センター病院)、
 高橋 毅 (NHO 熊本医療センター)
 山口 均 (大垣市民病院)
 本多英喜 (横須賀市立うわまち病院)
 森 義雄 (岐阜県総合医療センター)
 福岡敏雄 (倉敷中央病院)
 キーワード : くも膜下出血、中枢性めまい、軽症頭部外傷、予測因子

研究の背景と目的 : ありふれた症状に潜んでいる重篤な疾患を見逃さないことは、救急診療上、安全な医療を確保する上で極めて重要である。しかし回避するための科学的な根拠については、国際的にも未整備な状態である。申請者は、「頭痛」や「めまい」、「意識障害を伴わない軽症頭部外傷」といったありふれた症状を呈する患者において、くも膜下出血や後頭蓋窩の脳血管障害といった重篤な疾患を 100%見逃さない Clinical Decision Rules(CDR)を単施設後方視的研究にて開発してきた (英文雑誌投稿中)。これをさらに発展させ多施設前向き観察研究にて改良し検証することが目的である。

研究方法 : 頭痛患者におけるくも膜下出血やめまい患者における中枢性病変の見逃し回避、並びに軽症頭部外傷における重症化予測因子に関する CDR を開発し、多施設で前向きに検証するために、スマートフォンによるデータ入力システムを開発し、データを集積してきた。本年度の研究では以下に示すことを行った。JCRAC データセンターにて、サーバーに集積されたデータの欠損値や外れ値チェックしてもらい各研究者にフィードバックした。

研究成果 : 6 施設から登録されたデータ数の表を示す。

	めまい	軽症頭部外傷	頭痛	合計
NCGM 病院	1219	1102	1034	3355
横須賀市立うわまち病院	637	1173	632	2442
大垣市民病院	761	151	78	990
熊本医療センター	10	5	441	456
岐阜県総合医療センター	299	114	135	548
倉敷中央病院	27	186	0	213
合計	2953	2731	2320	8004

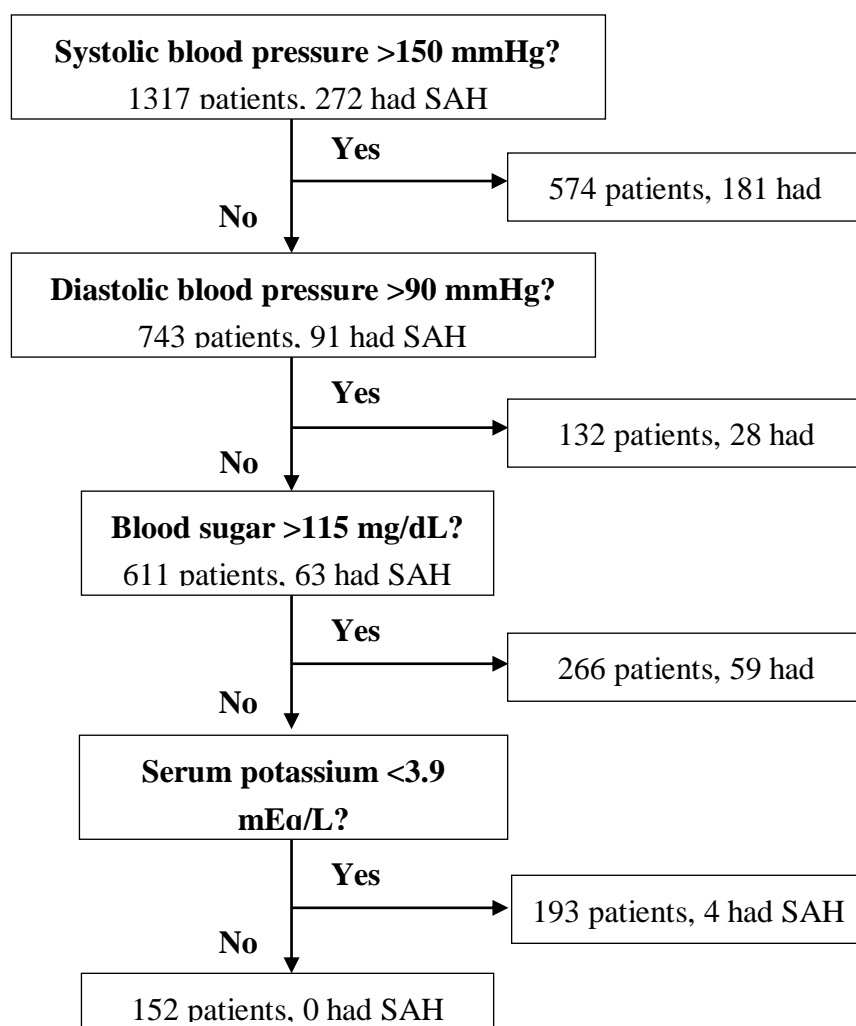
上記のようにデータの集積は概ね良好であった。

①頭痛のデータの解析結果

急性頭痛患者においてくも膜下出血 (SAH) を見逃さないための CDR を、多施設前向き観察研究にて、作成することを目標とした。SAH の初療における見逃しは、mortality や morbidity を著しく悪化させるため、見逃しを回避する CDR は臨床的にも重要であり、見逃しを 0 にするためには、100% の感度が要求される。今までオタワ大学のグループが上記の条件を満たす Ottawa SAH Rule の作成に成功しているが、本研究では、より特異度の高いものを目指し研究を行った。また観察間者の不一致

やバイアスを最小限にするために予測変数は、数値で表されるもののみを採用した。2011年4月から2014年3月までの3年間に、上記表の5施設の総合病院から、本研究並びに先の21指123の研究にて開発されたスマートフォン端末を利用したデータ入力システムにてデータを収集した。除外項目である15歳以下の小児、外傷、中毒（アルコールを含む）ならびに昏睡患者を除くと、1781の急性頭痛患者のデータが集積された。SAHの診断は頭部CTで陽性所見もしくは腰椎穿刺にて赤血球（non-traumatic tap下）もしくはキサントクロミアが認められたものとした。1781例中277例がSAHによるものであった。目的変数が不明なものや重要な予測変数が欠損しているものを除いた1561例が解析対象となった。Ottawa SAH Ruleに準じた基準では、感度100%（95% confidence interval, 98.7-100%）、特異度9.1%（7.7-10.8%）であった。血液検査まで行われた1317例では、Fig.に示す我々の新基準（EMERALD SAH Rule：収縮期血圧 >150 mmHg, 拡張期血圧 >90 mmHg, 血糖値 >115 mg/dL, or 血清カリウム値 <3.9 mEq/L）は、感度100%（98.6-100%）特異度14.5%（12.5-16.9%）を示した。同症例におけるOttawa SAH Ruleに準じた基準での特異度は8.8%（7.2-10.7%）、であり、不要なCTなどの介入が126例多かった。我々のEMERALD SAH RuleをOttawa SAH Rule陽性患者に対して、第二段階のスクリーニングとして用いれば、不必要なCTや腰椎穿刺を安全に削減することができると思う。（現在論文としてまとめ、英文雑誌に投稿中）

Figure. Example of recursive partitioning analysis with our new EMERALD SAH rule



更なる研究結果の Figure については、パワーポイントを参照のこと。

EMERALD SAH Rule を臨床でより広く用いられるためには、今後も更なる検証を続けることが必要であろう。

②めまいのデータの解析結果

現時点で、解析するデータセットを確定し、解析を進めている。

③軽症頭部外傷のデータの解析結果

単施設後方視的研究で得られた結果を英文にして投稿中、さらに多施設で集められたデータにて検証を始める予定である。

Subject No. : 24-114

Title : Prospective, multicenter derivation and validation of clinical decision rules for preventing overlook of life-threatening central nervous diseases

Researchers : Akio Kimura

Key word : subarachnoid hemorrhage, central vertigo, mild traumatic brain injury (MTBI), predictor

Abstract : To derivate and validate clinical decision rules for preventing overlook of subarachnoid hemorrhage in patients with headache, central nervous diseases in in patients with vertigo, and for aggravating predictors in patients with mild traumatic brain injury (MTBI), we developed the Android-type smart phone application for real time, bed-side data collection which are encrypted and directly connects to the server. We delivered a tablet phone to each hospital and let them download the software. Every month, the collected data are monitored and e-mailed those stata to the researchers by JCRAC dada center. The collected data from 6 hospitals are shown in the table 1. Data collection seemed to be successful.

Table1

Hospital	Vertigo	MTBI	Headache	Total
NCGM hospital	1219	1102	1034	3355
Yokosuka Municipal Uwamachi Hospital	637	1173	632	2442
Ohgaki Municipal Hospital	761	151	78	990
Kumamoto Medical Center	10	5	441	456
Gifu Municipal, General Medical Center	299	114	135	548
Kurashiki Central Hospital	27	186		213
Total	2953	2731	2320	8004

One of the results from analyses of the collected data is presented from the next page.

The result will be presented at Asian Conference on Emergency Medicine 2015, and the article will be submitted to peer review journal with an impact factor as high as possible. The results of other analyses will be confirmed in near future.

Researchers には、分担研究者を記載する。

A new clinical decision rule to exclude subarachnoid hemorrhage for acute headache: a prospective, multicenter, observational study

ABSTRACT

Importance: To ensure good outcomes in the management of subarachnoid hemorrhage, accurate prediction is crucial for initial assessment of patients presenting with acute headache.

Objective: We conducted this study to develop a new clinical decision rule using only numerical predictors to exclude subarachnoid hemorrhage, offering higher specificity than the previous Ottawa Subarachnoid Hemorrhage (SAH) Rule while maintaining comparable sensitivity.

Design, Setting, and Participants: Multicenter cohort study was conducted at tertiary care emergency departments of 5 general hospitals in Japan from April 2011 to March 2014. Enrolled patients comprised 1781 adults with acute headache excluding trauma, toxic and comatose causalities.

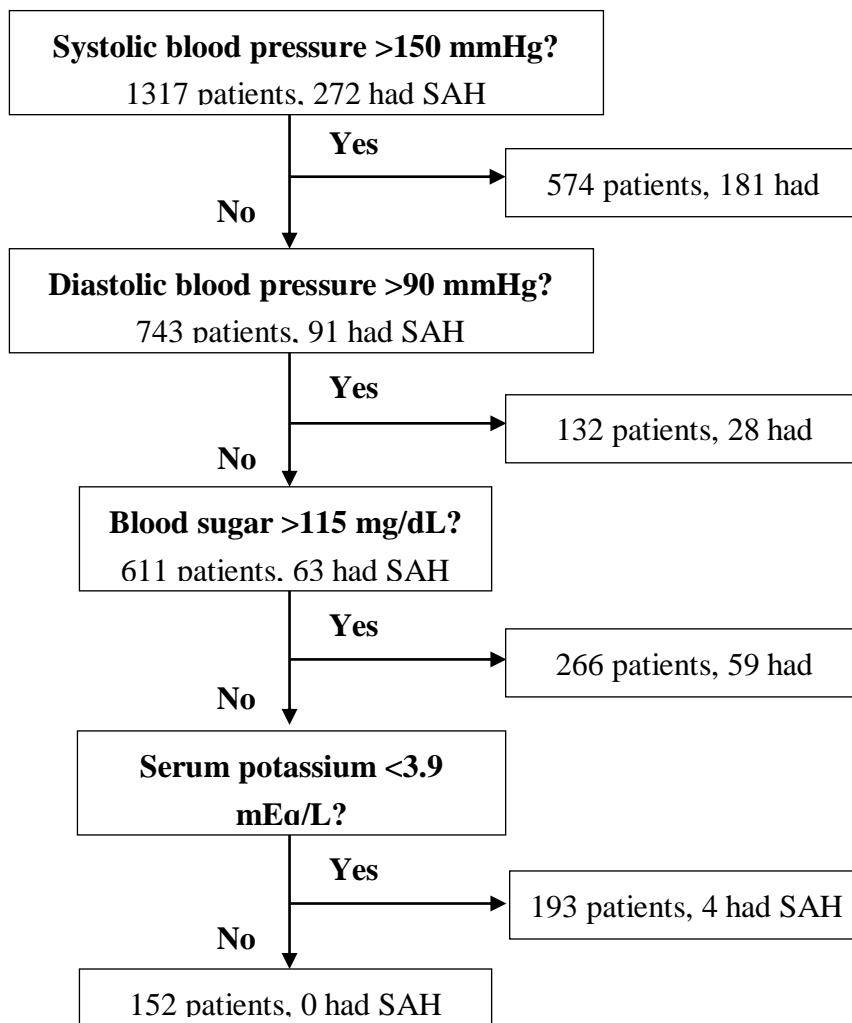
Main Outcome Measures: Definitive diagnosis of subarachnoid hemorrhage was based on confirmation of subarachnoid hemorrhage on head computed tomography or lumbar puncture findings of non-traumatic red blood cells or xanthochromia.

Results: Of the 1781 eligible patients, 277 showed subarachnoid hemorrhage. The Ottawa-like rule offered 100% sensitivity (95% confidence interval, 98.7-100%) and 9.1% specificity (7.7-10.8%) in 1561 enrolled patients. The new rule using any of systolic blood pressure >150 mmHg, diastolic blood pressure >90 mmHg, blood sugar >115 mg/dL, or serum potassium <3.9 mEq/L (Fig. 1) offered 100% sensitivity (98.6-100%) and 14.5% specificity (12.5-16.9%) in the 1317 patients from whom blood samples were obtained. The new rule excluded 126 subarachnoid hemorrhage-free patients from among the 1211 patients with any of the predictors of the previous rule.

Conclusions: Despite the necessity of blood testing, our EMERALD SAH Rule allows further reduction of unnecessary investigations such as CT in patients showing one or more of the predictors of the Ottawa SAH Rule. The EMERALD SAH Rule can play a role as a secondary screening to exclude SAH in patients with acute headache. Further validation studies are required before the rule can be applied to routine practice in emergency departments.

Researchers には、分担研究者を記載する。

Figure 1. Example of recursive partitioning analysis with our new EMERALD SAH rule



SAH, subarachnoid hemorrhage.

24指114 救急診療における重篤な中枢神経疾患の見逃しを回避するClinical Decision Rulesの多施設前向き検証

主任研究者 木村昭夫



既存Android版スマートフォン入力端末から直接、既存EMERALDアップロードサーバにアップロードできる機構を設けた。

入力画面




入力完了

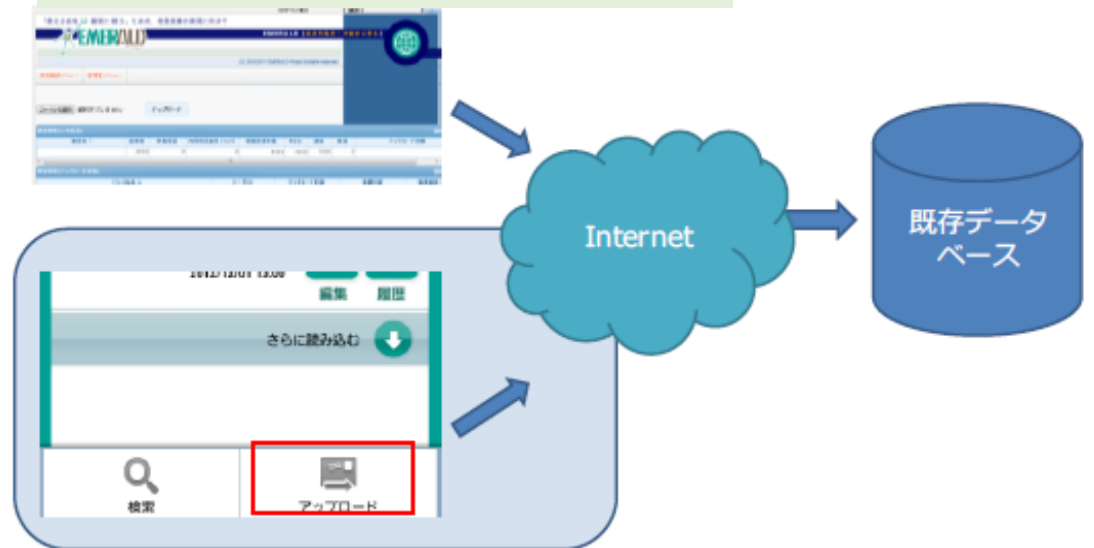
患者ID: _____ 患者氏名: _____
 生年月日: _____ 性別: _____

TOP

- 患者基本情報 >
- 軽症頭部外傷 >
- めまい >
- 頭痛 >

中枢性めまい	あり <input checked="" type="checkbox"/>	なし <input type="checkbox"/>
末梢性めまい	あり <input type="checkbox"/>	なし <input checked="" type="checkbox"/>
最終診断名	<input style="width: 100%;" type="text"/> 🎤	

先の開発研究でのWEBからのデータ蓄積

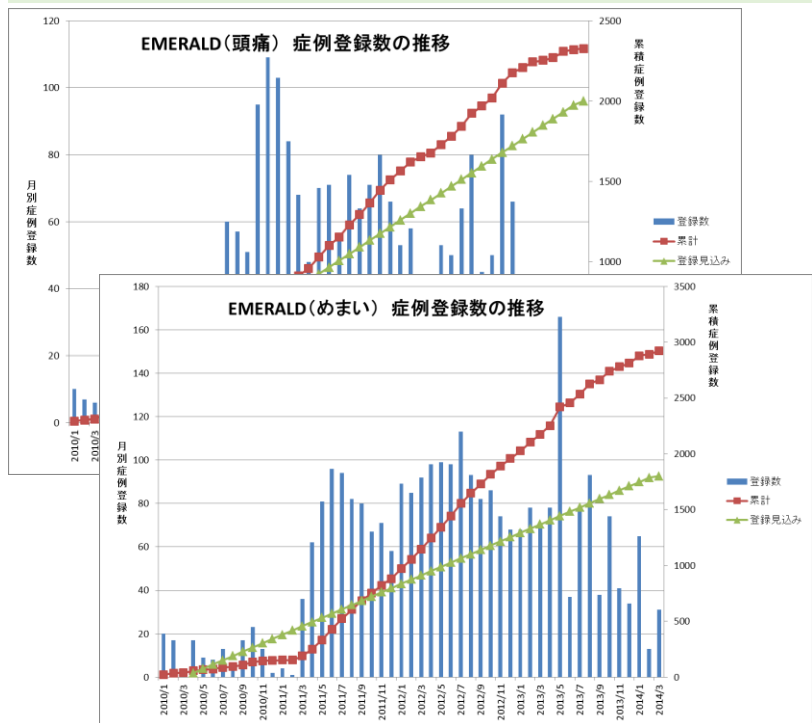


本研究で開発した直接スマートフォンからのデータ蓄積

24指114 救急診療における重篤な中枢神経疾患の見逃しを回避するClinical Decision Rulesの多施設前向き検証



(独) 国立国際医療研究センター国際臨床研究センター
JCRACデータセンター



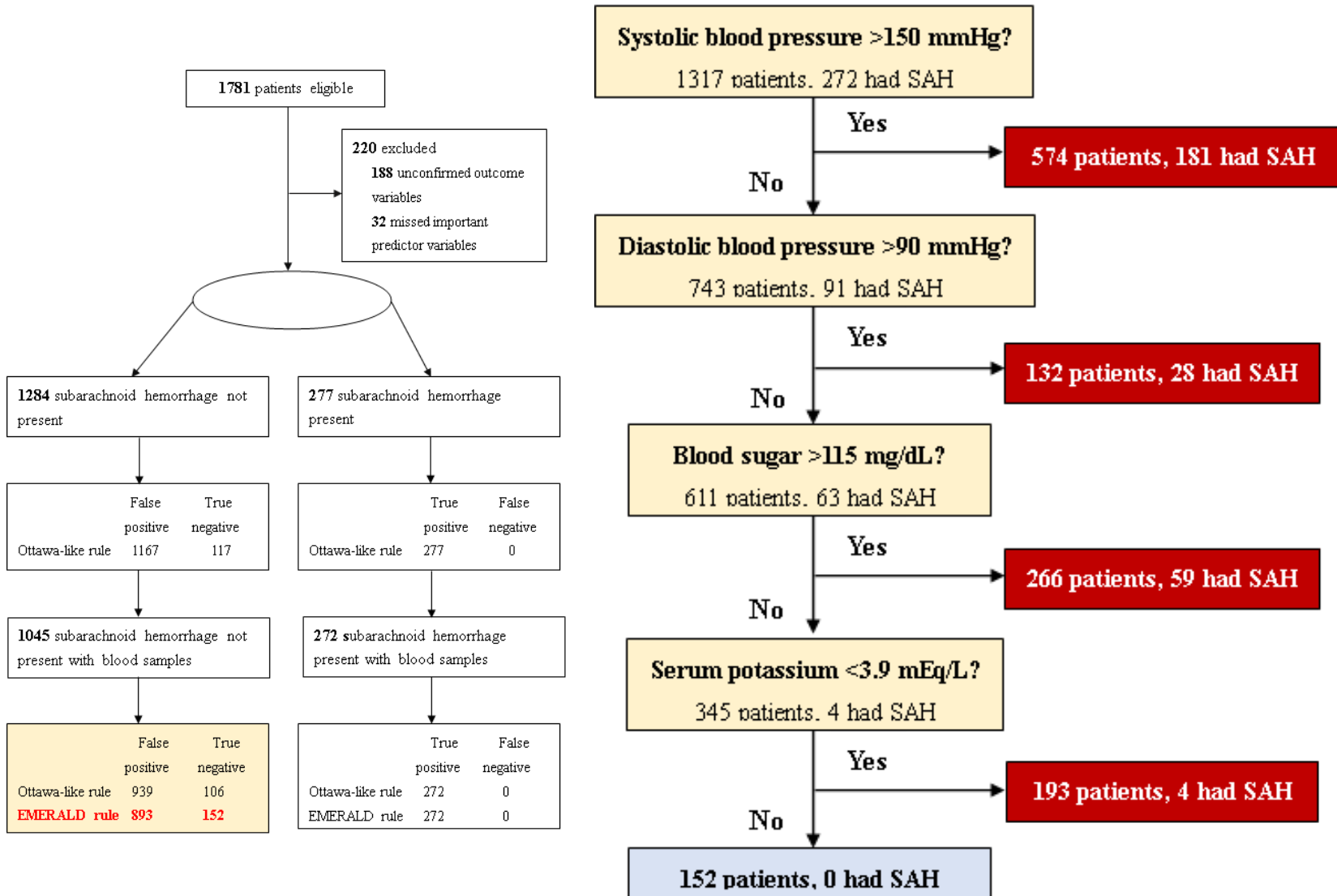
データアップロード用のホームページを用意し、Androidスマートフォン端末からの匿名化されたデータがアップロードされ、データマネージャー(JCRAC)がダウンロードし、モニタリングする。

施設	めまい	軽症頭部外傷	頭痛	合計
NCGM病院	1219	1102	1034	3355
横須賀市立うわまち病院	637	1173	632	2442
大垣市民病院	761	151	78	990
熊本医療センター	10	5	441	456
岐阜県総合医療センター	299	114	135	548
倉敷中央病院	27	186		213
合計	2953	2731	2320	8004

24指114 救急診療における重篤な中枢神経疾患の見逃しを回避するClinical Decision Rulesの多施設前向き検証



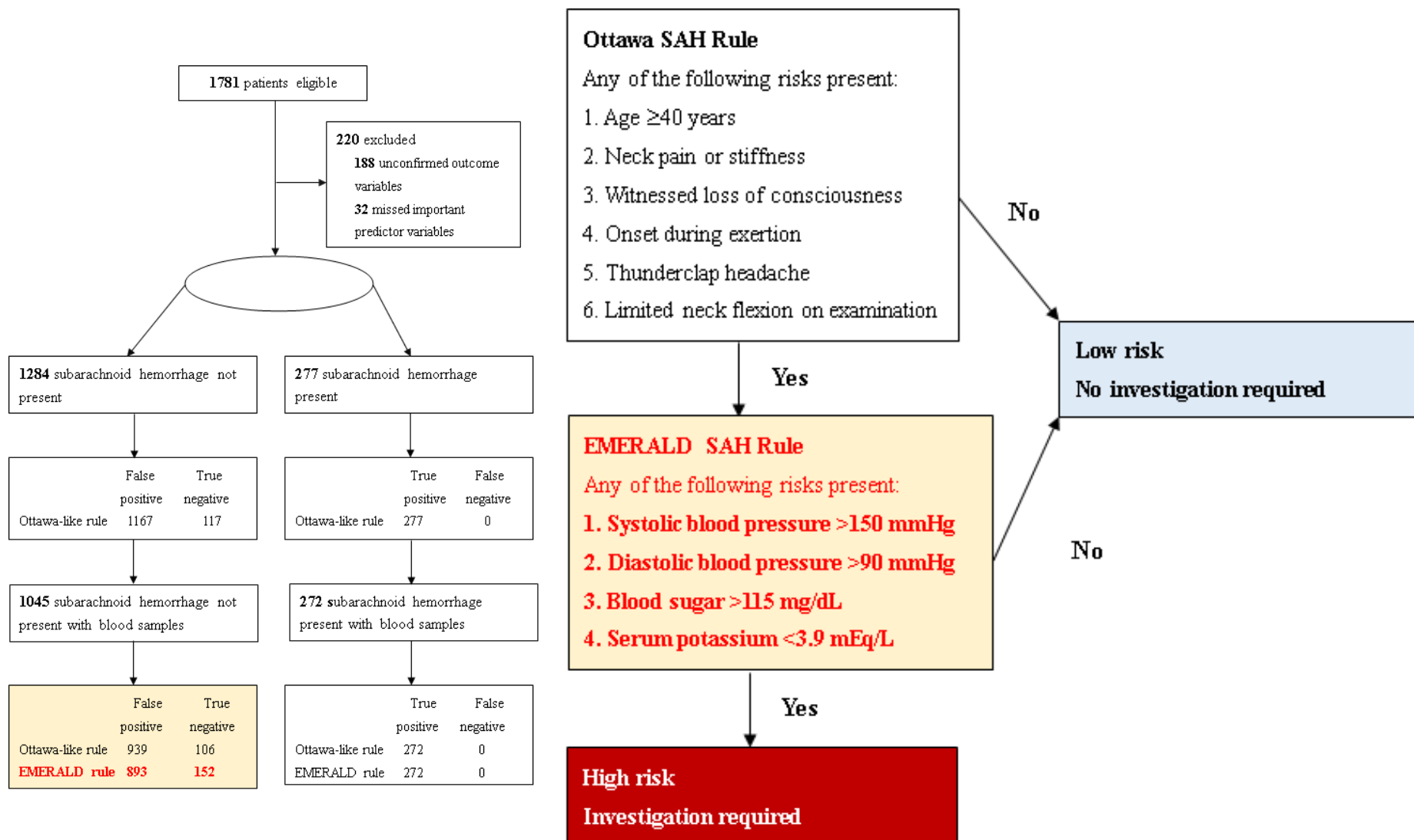
A new clinical decision rule to exclude subarachnoid hemorrhage (SAH) for acute headache: a prospective, multicenter, observational study



24指114 救急診療における重篤な中枢神経疾患の見逃しを回避するClinical Decision Rulesの多施設前向き検証



The proposed two-step, decision-making rule to exclude subarachnoid hemorrhage (SAH) for adult patients with acute headache



課題番号 : 24指114
研究課題名 : 救急診療における重篤な中枢神経疾患の見逃しを回避する Clinical Decision Rules の多施設前向き検証
分担研究者名 : 木村昭夫
研究協力者 : 小林憲太郎
キーワード : 見逃し回避、くも膜下出血、

研究成果 : 頭痛のデータからくも膜下出血の見逃し回避する Clinical Decision Rules に関して、以下に示す研究成果が得られた。①は、Acute Medicine and Surgery に投稿中であるが、結果満足のものではなかったため、研究を進め②の結果を得た。②については、アジア救急医学会 2015 にて発表し、可能な限り高いインパクトファクターを持つ総合医学雑誌に投稿する予定である。

①Development of a highly sensitive, prediction score to help avoid overlooking subarachnoid hemorrhage in patients presenting with acute headache

Introduction: To ensure a good outcomes for subarachnoid hemorrhage (SAH), early diagnosis is paramount. Accurate prediction at the initial assessment is therefore necessary. We conducted this study to identify numerical predictors and to propose a score for predicting the presence or absence of SAH in patients with acute headache. Methods: After excluding patients with trauma, intoxication, coma, or unconfirmed final outcome, we enrolled a total of 573 emergency patients presenting to our hospital between 2001 and 2009 with a chief complaint of acute headache. We used patient data obtained between 2001 and 2006 to derive a prediction score and classified an SAH group (n=88) and a control, non-SAH group (n=268) based on the diagnosis obtained from brain computed tomography or lumbar puncture. We investigated numerically expressed items to identify predictors, and developed an SAH prediction score (SPS). Data from 2007 to 2009 (217 patients) and ad-hoc, prospective data after 2011 (632 patients) were then used to validate the SPS. Results: The following items and cut-off values were selected: white blood cell count, >8000/ μ l; blood glucose, >130 mg/dl; serum potassium, <3.5 mEq/l; and systolic blood pressure, >140 mmHg. SPS was calculated by assigning 1 point to each predictor. In the derivation phase, no patients with an SPS of 0 showed SAH. In addition, the risk of SAH increased as SPS increased. Similar results were obtained for SPS in both retrospective validations. However, in prospective validation, SPS missed two patients (1.9%). This reduced the sensitivity of the SPS to SAH to 98.1%. Multicenter, prospective studies with a larger number of patients may therefore be necessary to define more sensitive rules that can rule out SAH perfectly.

②A new clinical decision rule to exclude subarachnoid hemorrhage for acute headache: a prospective, multicenter, observational study

Importance: To ensure good outcomes in the management of subarachnoid hemorrhage, accurate prediction is crucial for initial assessment of patients presenting with acute headache.

Objective: We conducted this study to develop a new clinical decision rule using only numerical predictors to exclude subarachnoid hemorrhage, offering higher specificity than the previous Ottawa Subarachnoid Hemorrhage (SAH) Rule while maintaining comparable sensitivity.

Design, Setting, and Participants: Multicenter cohort study was conducted at tertiary care emergency departments of 5 general hospitals in Japan from April 2011 to March 2014. Enrolled patients comprised 1781 adults with acute headache excluding trauma, toxic and comatose causalities.

Main Outcome Measures: Definitive diagnosis of subarachnoid hemorrhage was based on confirmation of subarachnoid hemorrhage on head computed tomography or lumbar puncture findings of non-traumatic red blood cells or xanthochromia.

Results: Of the 1781 eligible patients, 277 showed subarachnoid hemorrhage. The Ottawa-like rule offered 100% sensitivity (95% confidence interval, 98.7-100%) and 9.1% specificity (7.7-10.8%) in 1561 enrolled patients. The new rule using any of systolic blood pressure >150 mmHg, diastolic blood pressure >90 mmHg, blood sugar >115 mg/dL, or serum potassium <3.9 mEq/L offered 100% sensitivity (98.6-100%) and 14.5% specificity (12.5-16.9%) in the 1317 patients from whom blood samples were obtained. The new rule excluded 126 subarachnoid hemorrhage-free patients from among the 1211 patients with any of the predictors of the previous rule.

Conclusions: Despite the necessity of blood testing, our EMERALD SAH Rule allows further reduction of unnecessary investigations such as CT in patients showing one or more of the predictors of the Ottawa SAH Rule. The EMERALD SAH Rule can play a role as a secondary screening to exclude SAH in patients with acute headache. Further validation studies are required before the rule can be applied to routine practice in emergency departments.

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：24指114

研究課題名：救急診療における重篤な中枢神経疾患の見逃しを回避するClinical Decision Rulesの多施設前向き検証

主任研究者名：木村 昭夫

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
軽症頭部外傷患者における頭部CT適応基準の作成とその検証	伊中愛貴, 木村昭夫, 他	日救急医学会誌	23: 192-198	2012
頭頸部外傷患者における頸椎CT撮影の新たなclinical decision ruleの提案	稲垣剛志, 木村昭夫, 他	日救急医学会誌	24: 192-199	2013

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Clinical Prediction for Risk Evaluation of Central Nervous System Diseases in Patients with Dizziness or Vertigo; a Prospective Observational Study	Shunichiro Nakao, Akio Kimura, et al	7th Asian Conference on Emergency Medicine	Tokyo	2013年10月
A new clinical decision rule to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache: a prospective, multicenter, observational study	Akio Kimura, Kentaro Kobayashiet al	8th Asian Conference on Emergency Medicine	Taipei, Taiwan	2015年11月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日 (申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。