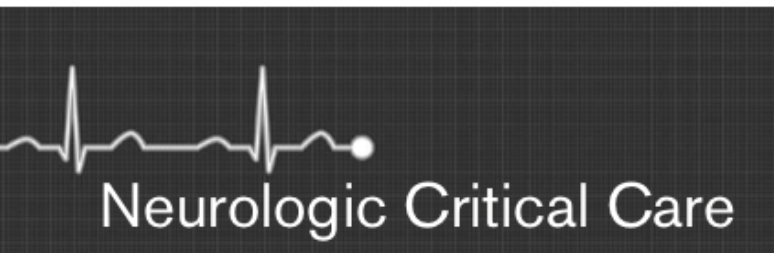


Journal Club

予後推定ツールとしての FOUR score と GCS

東京ベイ・浦安市川医療センター
内科専修医 集中治療科研修中
相馬 泰平



Comparison of the Full Outline of UnResponsiveness Score and the Glasgow Coma Scale in Predicting Mortality in Critically Ill Patients*

Eelco F.M. Wijdicks, MD, PhD¹; Andrew A. Kramer, PhD²; Thomas Rohs Jr, MD³; Susan Hanna, BS⁴; Farid Sadaka, MD⁵; Jacklyn O'Brien, RN⁵; Shonna Bible, MSN⁶; Stacy M. Dickess, BSN⁷; Michelle Foss, RN⁸

重症患者の死亡率予測における、FOUR scoreとGCS の比較

Critical Care Medicine

February 2015. Volume 43. Number 2
439-444



Background

- ICU入室患者には意識障害を持つ患者が多い
- 意識障害の評価にはGlasgow Coma Scale (GCS)が広く用いられており、患者の予後推定にも用いられている
- しかしGCSには、脳幹反射はじめ、神経学的評価に乏しく、挿管患者の評価が困難である
- GCSに代わる新たな予後推定ツールとして、FOUR scoreが考案されており、その有用性が検討された

Glasgow Coma Scaleとは

- 1974年に考案された、意識障害の評価ツール
the Lancet 1974; 13: 81-84
- その利便性から現在80以上 国で使用されている
Lancet Neurol 2014; 13: 844-54
- 外傷性脳損傷、くも膜下出血、細菌性髄膜炎、蘇生後脳症などの疾患患者の予後推定にも有用
N Engl J Med. 2004;351(18):1849.
J Trauma. 1998;44(5):868.
Crit Care Med. 2000;28(4):984.
JAMA. 2004;291(7):870.



GCSの短所・限界

- 重症患者は入院 時点で鎮静、気管挿管されており、GCSの各項目の評価が困難なことが多い

Lancet Neurol 2014; 13: 844-54

- 外傷性脳損傷においては、GCSよりも対光反射が重要な予後予測因子である

BMJ 2008; 336: 425-429

The Full Outline of UnResponsiveness Score (FOUR score)

2005年にWijdicksらによって考案された
意識障害の評価ツール

Eyes response

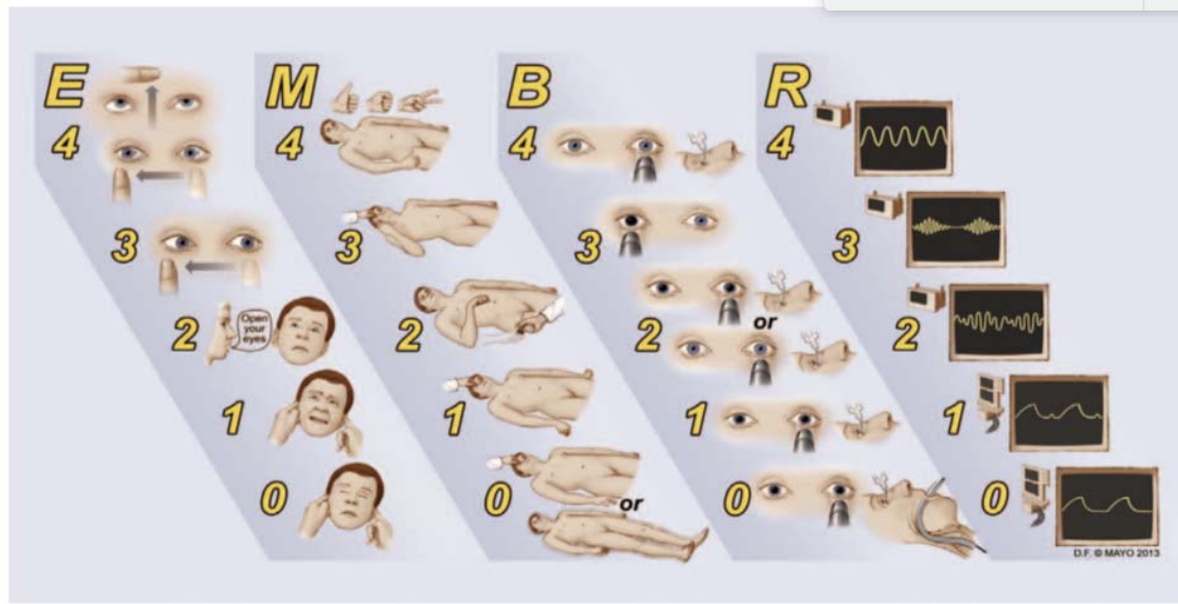
Motor response

Brainstem reflex

Respiration pattern

の4項目で各0-4点をつけて意識障害を評価

Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, et al:
Validation of a new coma scale: The FOUR score.
Ann Neurol 2005; 58:585–593



	Eye response	Motor response	Brainstem reflex	Respiration pattern
4	開眼あり 追視、まばたきあり	グー、チョキ、パーができる	瞳孔、角膜反射あり	挿管なし 通常の呼吸
3	開眼あり 追視なし	痛みを手で払う	片側の瞳孔散大	挿管なし Cheyne-Stokes呼吸
2	大声で呼ぶと開眼	痛みに屈曲反射	瞳孔、角膜反射 いずれか消失	挿管なし 不規則呼吸
1	痛み刺激で開眼	痛みに進展反射	瞳孔、角膜反射 いずれも消失	人工呼吸による補助呼吸
0	痛み刺激でも閉眼	痛みに反応なし 全般性ミオクローヌス	瞳孔、角膜、咳反射 すべて消失	自発呼吸なし すべて強制呼吸



The Full Outline of UnResponsiveness Score (FOUR score)

神経学的評価がGCSに比べて詳細なため、意識障害
患者の予後推定に有用な可能性あり

Ann Neurol 2005; 58:585-593

評価者間の相違がなく ($\kappa = 0.82$) 使用し易い

Crit Care Med 2012; 40:2671-2676

機能的予後不良 (mRS 3-7) の予測因子として
GCSより優良。 (AUC 0.88 vs 0.87)

Neurology 2011;77:84-5

院内死亡率はFOUR score ≤ 1 点で84%, ≥ 2 点で44%

Neurology 2011;77:84-5

論文のPI(E)CO

【Patient】

ICU新入室患者

【Intervention/Exposure】

FOUR scoreによる評価

【Comparison】

GCS scaleによる評価

【Outcome】

ICUでの死亡率、院内での死亡率の推定

Design

Wijidicks et al

Comparison of the Full Outline of UnResponsiveness Score and the Glasgow Coma Scale in Predicting Mortality in Critically Ill Patients*

Eelco F.M. Wijidicks, MD, PhD¹; Andrew A. Kramer, PhD²; Thomas Rohs Jr, MD³; Susan Hanna, BS⁴; Farid Sadaka, MD⁵; Jacklyn O'Brien, RN⁶; Shonna Bible, MSN⁶; Stacy M. Dickess, BSN⁷; Michelle Foss, RN⁸

Objective: Impaired consciousness has been incorporated in prediction models that are used in the ICU. The Glasgow Coma Scale has value but is incomplete and cannot be assessed in intubated patients accurately. The Full Outline of UnResponsiveness score may be a better predictor of mortality in critically ill patients.

Setting: Thirteen ICUs at five U.S. hospitals.

Subjects: One thousand six hundred ninety-five consecutive unselected ICU admissions during a six-month period in 2012.

Design: Glasgow Coma Scale and Full Outline of UnResponsiveness score were recorded within 1 hour of admission. Baseline characteristics and physiologic components of the Acute

Physiology and Chronic Health Evaluation system, as well as mortality were linked to Glasgow Coma Scale/Full Outline of UnResponsiveness score information.

Interventions: None.

Measurements and Results: We recruited 1,695 critically ill patients, of which 1,645 with complete data could be linked to data in the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation system. The area under the receiver operating characteristic curve of predicting ICU mortality using the Glasgow Coma Scale was 0.715 (95% CI, 0.663–0.768) and using the Full Outline of UnResponsiveness score was 0.742 (95% CI, 0.694–0.790), statistically different ($p = 0.001$). A similar but nonsignificant difference was found for predicting hospital mortality ($p = 0.078$). The respiratory and brainstem reflex components of the Full Outline of UnResponsiveness score showed a much wider range of

Despite its predictive value, the GCS has been deficient in measuring key components of neurologic examination used for prognostication and most conspicuously lacks assessment of the brainstem reflexes (Appendix 1, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/B121>). In intubated critically ill patients, only two of the three components of the GCS can be assessed. Traumatic brain injury databases have added pupil assessment to the GCS and neuroimaging to improve their models (5, 6).

The Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) score has been developed to overcome these inadequacies (Fig. 1) (8). It consists of four components that evaluate eye responses, motor responses, brainstem reflexes, and respiration patterns. Because of its greater neurologic detail, it is possible that the FOUR score may be of more benefit than the GCS in prognosticating mortality in the ICU. Moreover, a recent large multicenter prospective study in critically ill patients found an excellent inter-rater agreement between paired clinicians (9). We, therefore, carried out a multicenter, prospective study and compared the accuracy of predicting mortality for both coma scales.

MATERIALS AND METHODS

Study Participants and Data Collected

Prior to starting the study, we undertook a power analysis to determine the probability of detecting a difference in area under the receiver operating characteristic curve (AU-ROC) of

0.03 with a type I error of 12%. For a power = 0.80, n and a power = 0.90 require

Five hospitals participated because they were using the Evaluation (APACHE) IV would allow for linking LO outcomes) and they had agreed to perform the required institutional review board permit

Data were collected for six months during a 6-month period. One of the authors (E.F.W.) by education provided by The educational session was assessment parameters for reflexes, and patterns of response with FOUR score evaluation CD. The designated clinician FOUR score within 1 hour between recording the GCS first for every two patients. For the verbal component or receiving mechanical ventilation we left it up to the judgment record a score for the verbal

• no intervention
• multicenter
• prospective
= 多施設前向きコホート研究
(予測ツールの評価目的)



Methods

サンプル数の見積もり

Wijicks et al

Despite its predictive value, the GCS has been deficient in measuring key components of neurologic examination used for prognostication and most conspicuously lacks assessment of the brainstem reflexes (Appendix 1, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/B121>). In intubated critically ill patients, only two of the three components of the GCS can be assessed. Traumatic brain injury databases have added pupil assessment to the GCS and neuroimaging to improve their models (5,6).

The Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) score has been developed to overcome these inadequacies (Fig. 1) (8). It consists of four components that evaluate eye responses, motor responses, brainstem reflexes, and respiration patterns. Because of its greater neurologic detail, it is possible that the FOUR score may be of more benefit than the GCS in prognosticating mortality in the ICU. Moreover, a recent large multicenter prospective study in critically ill patients found an excellent inter-rater agreement between paired clinicians (9). We, therefore, carried out a multicenter, prospective study and compared the accuracy of predicting mortality for both coma scales.

MATERIALS AND METHODS

Study Participants and Data Collected

Prior to starting the study, we undertook a power analysis to determine the probability of detecting a difference in area under the receiver operating characteristic curve (AU-ROC) of

0.03 with a type 1 error of 0.05 and a hospital mortality rate of 12%. For a power = 0.80, we needed to include 1,350 patients, and a power = 0.90 required 1,700 patients.

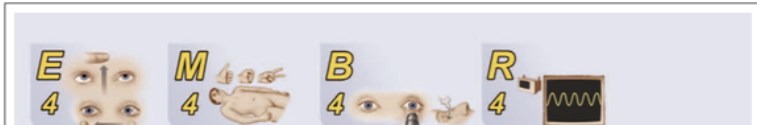
Five hospitals participated in the study. They were selected because they were using the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV clinical information system (which would allow for linking LOC data to patient characteristics and outcomes) and they had agreed to provide the necessary personnel to perform the required data collection. All sites received institutional review board permission before taking part in this study.

Data were collected for consecutive unselected ICU admissions during a 6-month period. A designated clinician(s) at each site received prior FOUR score training. An initial letter from one of the authors (E.F.W.) described the FOUR score, followed by education provided by an experienced critical care nurse. The educational session was onsite and web based, focusing on assessment parameters for eye and motor response, brainstem reflexes, and patterns of respiration. Each site was provided with FOUR score evaluation cards and access to an educational CD. The designated clinician recorded each patient's GCS and FOUR score within 1 hour after ICU admission, alternating between recording the GCS first and recording the FOUR score first for every two patients. It is customary to not record a score for the verbal component of the GCS if a patient was intubated or receiving mechanical ventilation. To reflect actual practice, we left it up to the judgment of each assessor whether or not to record a score for the verbal component of the GCS if a patient

院内死亡率を12%と推定

院内死亡予測のAUCの0.03以上の差を、Type 1 error (αエラー) を0.05以下で有意差ありと示すにあたり

検定力 (1-βエラー) を0.8とすると1350人
0.9とすると1700人の患者数が必要と算出





Methods

Patients

【Inclusion】

- APACHE systemを採用している
5つのアメリカの病院の
13のICUにおける
2012年の6ヶ月間における
連続したICU入院患者

【Exclusion】

- 記載なし

参加施設

Appendix 2. Patient characteristics and recruitment by participating hospitals

State	Bed Size	Teaching Institution	# ICUs in Study	ICU Types	Patients Recruited
Kansas	504	No	1	Mixed	264
Michigan	423	Yes	4	Trauma, Coronary, Mixed (2)	417
Missouri	954	Yes	4	Mixed (3), Neurosciences/Trauma	383
South Carolina	388	Yes	1	Mixed	348
West Virginia	393	No	3	Neurosciences/Trauma, Coronary, Medical	283

Methods

Data collection

- ICUへの入室1時間以内にGCSとFOUR scoreで評価
- どちらのスコアを先につけるかは患者2人毎に変更
- 挿管中、人工呼吸器管理中の患者のGCSのVerbal項目の評価は各評価に任せ、評価不能な場合は1点と評価
- 入室1日目のAPACHE score、年齢、性別、人種、1日目の人工呼吸の有無、ICU死亡率、院内死亡率を記録し、GCS、FOUR scoreと照会

Methods

Statistics

- ICU死亡率、院内死亡率について
GCS、FOUR scoreそれぞれの
AU-ROCおよび95%信頼区間を算出
- GCSが3点、FOUR scoreが4点以上減少した
際のICU/院内死亡に対するOdds比を算出

Methods

Statistical Analysis

- GCSのVerbalの項目が空欄の患者を考慮し、ロジスティック回帰モデルによる多変量解析を行った
- SAS version 9.2を使用した

Results 1

Patient Characteristics

Recruitした1695人の患者のうち、
APACHEスコア含むデータの欠損のなかった1645人を採用

TABLE 1. Characteristics and Outcomes for Patients Evaluated in the Study (*n* = 1,645)

Characteristic	<i>n</i>	%
Ventilated at day 1	540	32.8
Male	836	50.8
Readmission	40	2.4
Diagnosis		
Trauma	161	9.8
Neurologic	324	19.7
Cardiovascular	453	27.5
Respiratory	317	19.3
Gastrointestinal	240	14.6
Other	250	15.2
ICU mortality	129	7.8
Hospital mortality	191	11.6
	Mean	SE
Age (yr)	60.2	0.4
Prior length of stay (d)	1.17	0.09
Acute physiology score	38.4	0.5

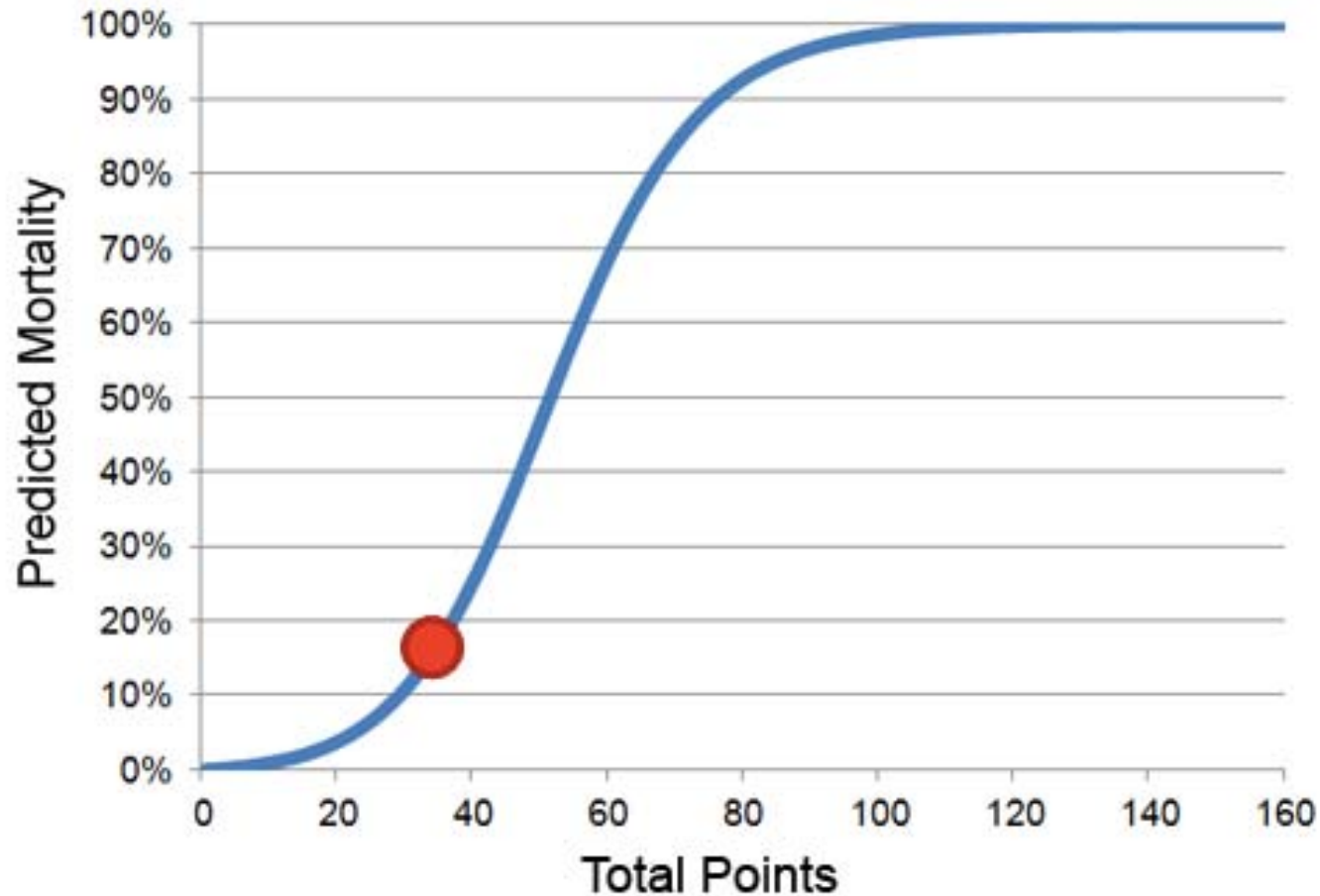
入室1日目には
32.8%が人工呼吸器管理

外傷9.8%
神経疾患19.7%
循環器疾患27.5%
呼吸器疾患19.3%
消化器疾患14.6%
その他15.2%

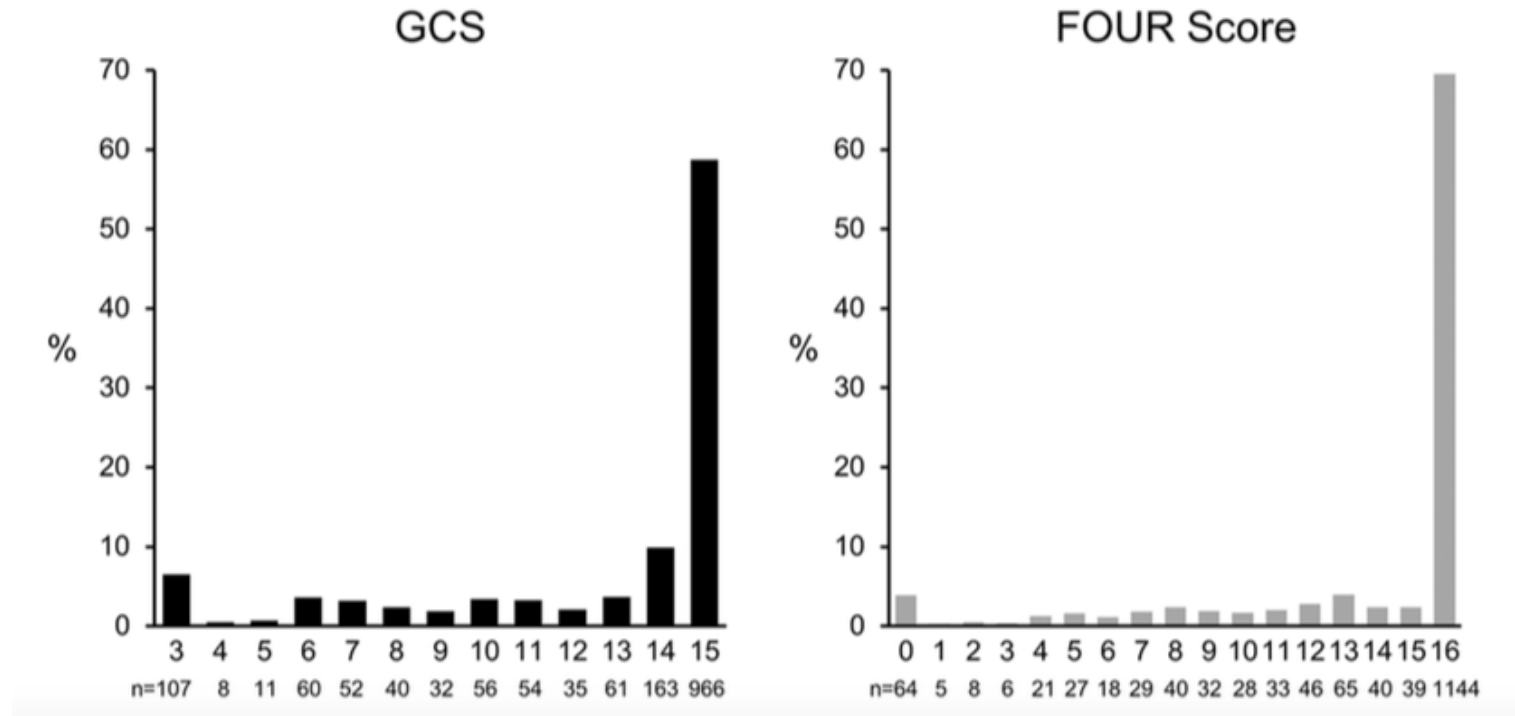
ICU死亡率7.8%
院内死亡率11.6%

平均年齢60.2歳
入室までの期間：平均1.17日
APACHE IVによる急性期スコア
平均38.5点

APACHE IV Acute Physiology Score



各スコアの内訳



Spearman相関係数 : 0.85
= 強い相関関係あり

Results 2

	院内死亡率	ICU死亡率
GCS	AUC : 0.684 95%CI : 0.641-0.723	AUC : 0.715 95%CI : 0.663-0.768
FOUR	AUC : 0.702 95%CI : 0.661-0.744	AUC : 0.742 95%CI : 0.694-0.790
p value	0.078	0.001

FOUR scoreを用いることで、GCSよりも正確に患者生命予後を推定できる

ICU死亡においては統計学的有意差を持って予後推定に有用

Results 3

TABLE 2. Results From the Multivariable Models of Mortality

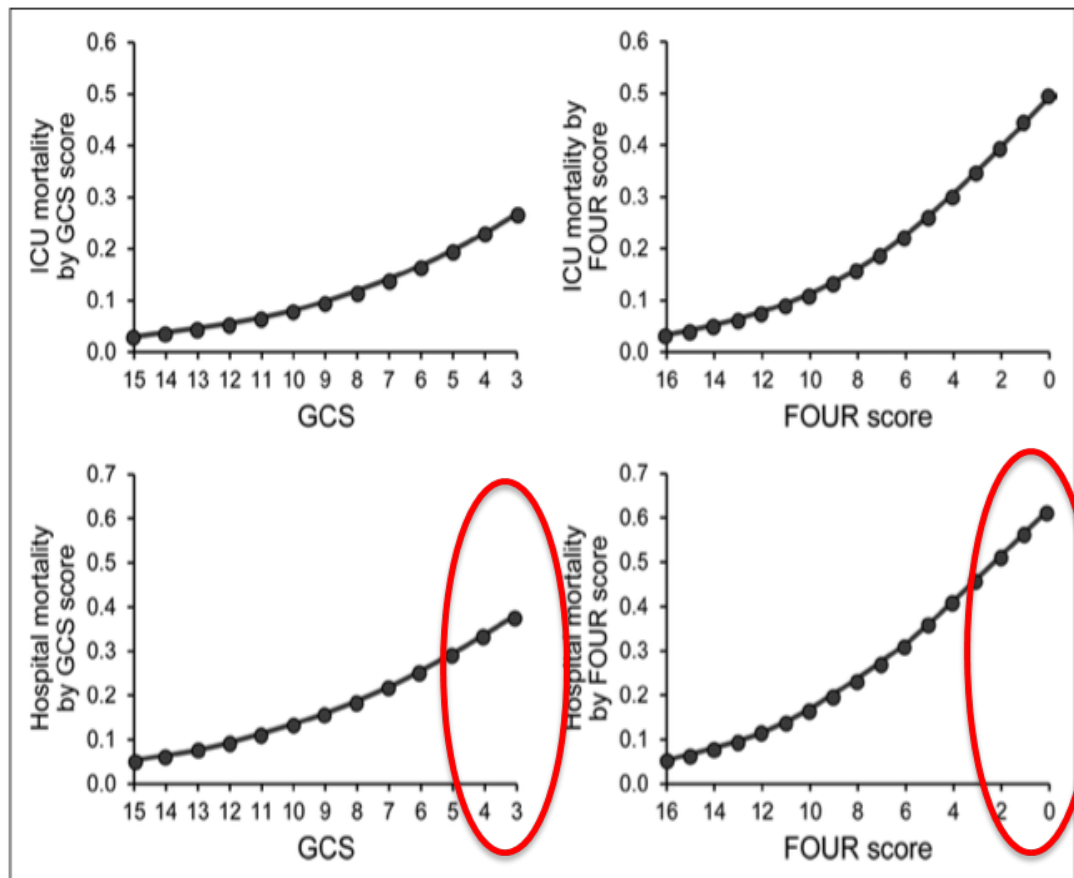
Outcome	Hospital Mortality		ICU Mortality	
Measure	GCS	FOUR Score	GCS	FOUR Score
Odds ratio, main effect ^a	2.04	2.76	2.00	2.72
<i>p</i>	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Interaction effect <i>p</i>	0.008	0.002	0.12	0.02
AU-ROC	0.794	0.805	0.805	0.822
Hosmer–Lemeshow chi-square	10.7	5.7	4.6	4.4
Brier score (% reduction ^b)	0.088 (12.6)	0.086 (14.1)	0.064 (11.8)	0.062 (14.4)

GCSが3点、FOUR scoreが4点が減少したと仮定した際の院内/ICU死亡率に対するOdds比

GCSのverbalの項目の未記入を考慮して多変量解析した上でのAU-ROC

Results 4

各scaleの点数ごとの死亡率

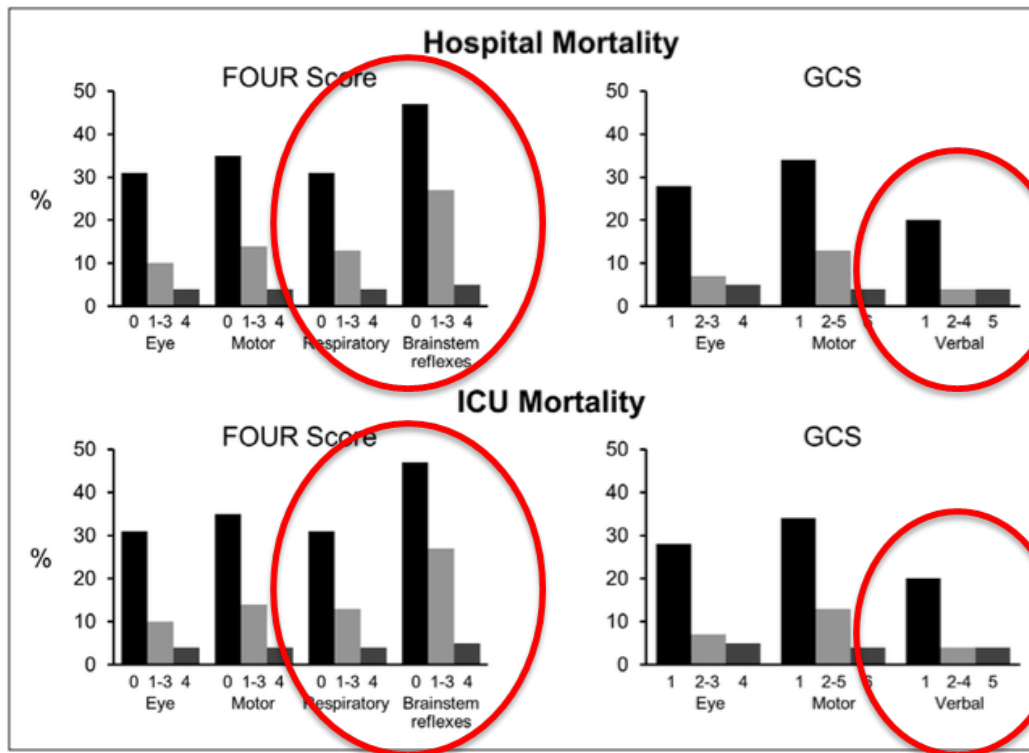


院内死亡率
GCS 3点 : 38%
FOUR 0点 : 61%

Figure 2. Relationship between Glasgow Coma Scale (GCS) and Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) score and predicted ICU and in-hospital mortality.

Results 5

それぞれの評価項目別の死亡率



FOUR scoreの
RespiratoryとBrainstemの項目は
GCSの
Verbalの項目に比べて
広範囲に及んでいる

Figure 3. ICU and hospital mortality by levels of the components in the Glasgow Coma Scale (GCS) and Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) score.

Discussion 1

- ICU死亡率において、GCSよりもFOUR scoreの方が優れた予測因子であることが示された
- 院内死亡率においても類似した結果が示された
- 特に、脳幹機能および呼吸機能の項目が生命予後を反映している

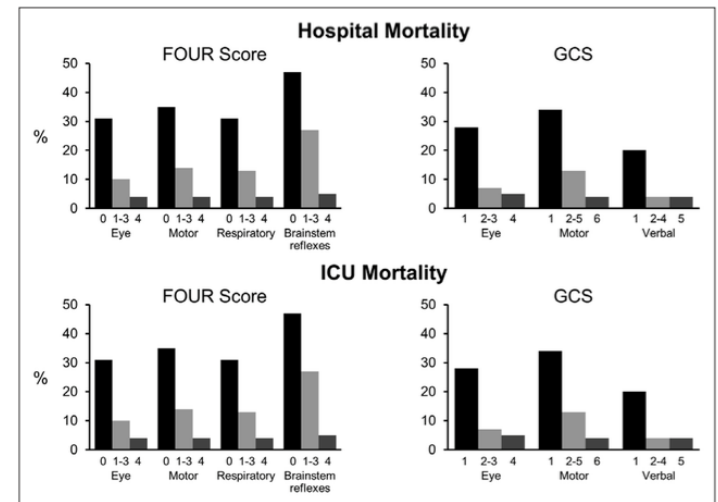


Figure 3. ICU and hospital mortality by levels of the components in the Glasgow Coma Scale (GCS) and Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) score.

Discussion 2

- GCS3点であっても40%の死亡率までしか予測できないが、FOUR scoreはそれ以上の死亡率の予測が可能である
- GCSでは挿管中の患者の評価が不十分になるが、FOUR scoreでは挿管有無に関わらず評価が可能である
- 鎮静中患者においても同様でありFOUR scoreの脳幹機能の項目は鎮静中でも評価可能である

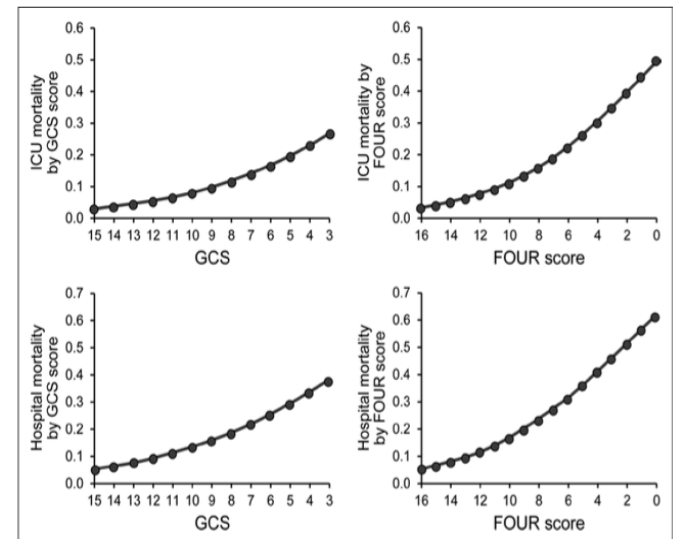


Figure 2. Relationship between Glasgow Coma Scale (GCS) and Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) score and predicted ICU and in-hospital mortality.

Limitation

- 病院数が5つと少なく、観察期間が比較的短い
→より多くの病院、患者における試験が必要
- 入院後1時間以内という、ごく短期のみの評価である
(APACHE systemでは24時間のworstを用いている)
- 一次的脳損傷ではなく、二次的脳損傷 (sepsisやshockなど) の患者が多い
- 仮にFOUR scoreの方が優れていても、評価法を変えるのを嫌がる者も多いと思われる (GCSは数十年用いられているため)

Conclusion

- ICU入院患者の早期FOUR scoreはICU/院内死亡率の予測において、GCSよりも有用であることが示された
- FOUR scoreの生命予後、機能予後の予測ツールとしての有用性の検証のためには、より長期間の研究が望まれる。

内的妥当性の評価

- 十分なフォローアップが行われているか
→少なくとも死亡・退院までフォローアップされている
- 結果に影響を及ぼす程の脱落があるか
→脱落者は1695人中50人
- Outcomeの観察者が危険因子についてMaskingされているか
→Outcomeは死亡率であり、Maskingの可能性はゼロに近い
- 交絡因子の調整が行われているか
→ロジスティック回帰モデルによる多変量解析が加えられている

結果の評価

- 結果はどのように示されたか
- もっとも重要な結果は何であったか
- その結果はどれくらい正確か
- 重要な転帰が考慮されていたか

	院内死亡率	ICU内死亡率
GCS	AUC : 0.684 95%CI : 0.641-0.723	AUC : 0.715 95%CI : 0.663-0.768
FOUR	AUC : 0.702 95%CI : 0.661-0.744	AUC : 0.742 95%CI : 0.694-0.790
p value	0.078	0.001

FOUR scoreを用いることで、GCSよりも正確に患者生命予後を推定できる

ICU内死亡においては統計学的有意差を持って予後推定に有用

死亡 というmajor outcomeについて考慮されている

その他の疑問点

- 鎮静されている患者の評価について
→具体的な記載なし
- 挿管中の患者のGCSについて
「評価者に任せる」「評価不能な場合は1点とみなす」との記載あり
→「評価者に任せる」の内容について
具体的記載なし



自分の患者への適応

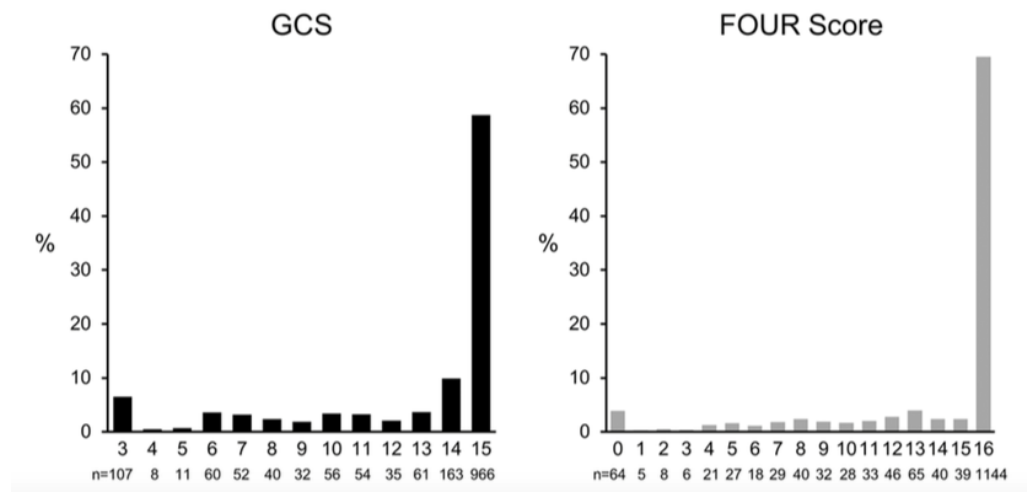


TABLE 1. Characteristics and Outcomes for Patients Evaluated in the Study (*n* = 1,645)

Characteristic	<i>n</i>	%
Ventilated at day 1	540	32.8
Male	836	50.8
Readmission	40	2.4
Diagnosis		
Trauma	161	9.8
Neurologic	324	19.7
Cardiovascular	453	27.5
Respiratory	317	19.3
Gastrointestinal	240	14.6
Other	250	15.2
ICU mortality	129	7.8
Hospital mortality	191	11.6
	Mean	SE
Age (yr)	60.2	0.4
Prior length of stay (d)	1.17	0.09
Acute physiology score	38.4	0.5

GCS15点が約60%、FOUR score 16点が約70%
死亡率はICU内7.8%、院内11.6%
当院ICU患者よりも軽症が多いと予測（感覚）

既にGCSが共通言語化されており、
すべてをFOUR scoreに置換するのは困難が予想

東京ベイでのまとめ

- FOUR scoreは、意識状態の評価のツールである。
脳幹反射や呼吸機能を評価する点でGCSと異なる
- ICU入院患者の早期FOUR scoreはICU/院内死亡率の予測において、GCSよりも有用であることが示された
- 鎮静患者、挿管患者についての具体的な記載がなく、日常臨床へのルーチンでの導入はできない
- 当研究では比較的軽症患者が多く、重症度の高い患者群での研究が望まれる
- External validationが必要である。