

初回失神入院患者における 肺塞栓症の有病率

2016/12/20

聖マリアンナ医科大学病院/獨協医科大学病院

原口貴史 斎藤 威

今週の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope

Paolo Prandoni, M.D., Ph.D., Anthonie W.A. Lensing, M.D., Ph.D.,
Martin H. Prins, M.D., Ph.D., Maurizio Ciammaichella, M.D., Marica Perlati, M.D.,
Nicola Mumoli, M.D., Eugenio Bucherini, M.D., Adriana Visonà, M.D.,
Carlo Bova, M.D., Davide Imberti, M.D., Stefano Campostrini, Ph.D.,
and Sofia Barbar, M.D., for the PESIT Investigators*

N Engl J Med 2016; 375:1524-1531

背景

- 失神は急性発症、短時間持続、自然に改善する意識障害であり、一過性の脳還流低下によるものと考えられている
- 機序としては以下のものがあげられる
 - ◆ 神経原性
 - ◆ 起立性
 - ◆ 心原性

失神の原因としてのPE

- たいていの教科書には失神の鑑別疾患のひとつとして肺塞栓症(以後PEと表記)が記載されている
- しかし、失神で入院した患者のうちPEの有病率については厳密なデザインのスタディでの検証が存在しない
- ヨーロッパ心臓病学会やアメリカ心臓協会のガイドラインでもPE精査について多くの記載はない

Eur Heart J. 2009 Nov;30(21):2631-71.

Circulation. 2006 Jan 17;113(2):316-27.

ヨーロッパ心臓病学会 (ESC GL 2009)



European Heart Journal (2009) **30**, 2631–2671
doi:10.1093/eurheartj/ehp298

ESC GUIDELINES

Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009)

**The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the
European Society of Cardiology (ESC)**

**Developed in collaboration with, European Heart Rhythm Association (EHRA)¹,
Heart Failure Association (HFA)², and Heart Rhythm Society (HRS)³**

**Endorsed by the following societies, European Society of Emergency Medicine (EuSEM)⁴, European Federation of
Internal Medicine (EFIM)⁵, European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)⁶, American Geriatrics Society
(AGS), European Neurological Society (ENS)⁷, European Federation of Autonomic Societies (EFAS)⁸, American
Autonomic Society (AAS)⁹**

失神の分類

起立性低血圧による失神

Reflex (neurally-mediated) syncope

Vasovagal:

- mediated by emotional distress: fear, pain, instrumentation, blood phobia
- mediated by orthostatic stress

Situational:

- cough, sneeze
- gastrointestinal stimulation (swallow, defaecation, visceral pain)
- micturition (post-micturition)
- post-exercise
- post-prandial
- others (e.g., laugh, brass instrument playing, weightlifting)

Carotid sinus syncope

Atypical forms (without apparent triggers and/or atypical presentation)

反射性失神

Syncope due to orthostatic hypotension

Primary autonomic failure:

- pure autonomic failure, multiple system atrophy, Parkinson's disease with autonomic failure, Lewy body dementia

Secondary autonomic failure:

- diabetes, amyloidosis, uraemia, spinal cord injuries

Drug-induced orthostatic hypotension:

- alcohol, vasodilators, diuretics, phenothiazines, antidepressants

Volume depletion:

- haemorrhage, diarrhoea, vomiting, etc

心原性(心血管性)失神

Cardiac syncope (cardiovascular)

Arrhythmia as primary cause:

Bradycardia:

- sinus node dysfunction (including bradycardia/tachycardia syndrome)
- atrioventricular conduction system disease
- implanted device malfunction,

Tachycardia:

- supraventricular
- ventricular (idiopathic, secondary to structural heart disease or to channelopathies)

Drug induced bradycardia and tachyarrhythmias

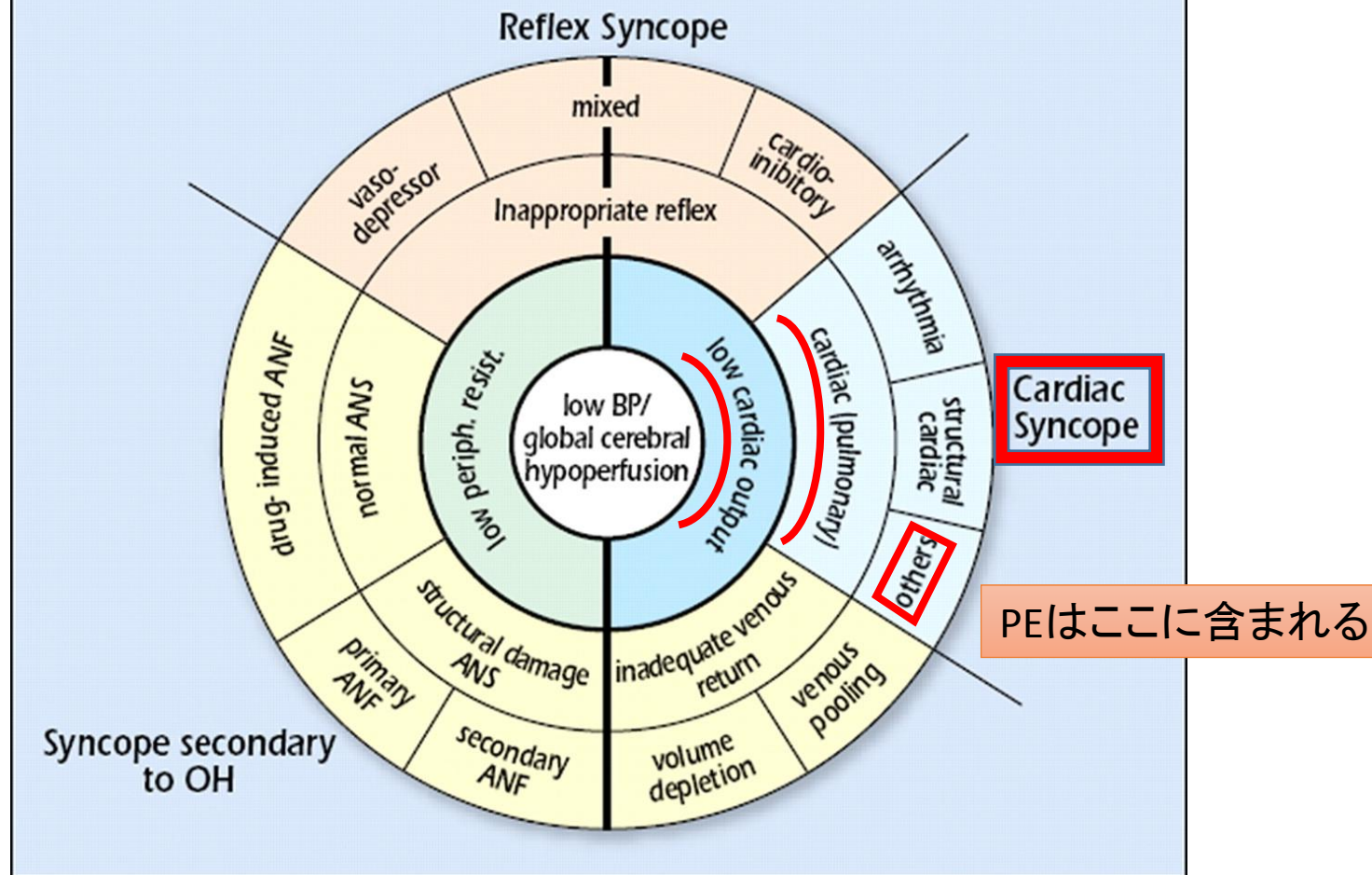
Structural disease:

Cardiac: cardiac valvular disease, acute myocardial infarction/ischaemia, hypertrophic cardiomyopathy, cardiac masses (atrial myxoma, tumors, etc), pericardial disease/tamponade, congenital anomalies of coronary arteries, prosthetic valves dysfunction

Others: **pulmonary embolus**, acute aortic dissection, pulmonary hypertension

肺塞栓症

Pathophysiological basis of the classification



Developed in collaboration with et al. Eur Heart J
2009;30:2631-2671

診断検査

2.2.6 Echocardiography and other imaging techniques

Echocardiography including evaluation of structural and functional haemodynamic data is a key technique to diagnose the presence of structural cardiac disease. Echocardiography plays an important role in risk stratification on the basis of LVEF. In the presence of structural heart disease, other tests to evaluate a cardiac cause of syncope should be performed. Echocardiography identifies the cause of syncope in very few patients when no more tests are needed (e.g. aortic stenosis, atrial myxoma, tamponade, etc.).

Transoesophageal echocardiography, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) may be performed in selected cases (e.g. aortic dissection and haematoma, pulmonary embolism, cardiac masses, pericardial and myocardial diseases, congenital anomalies of coronary arteries).

PEを診断するための検査も、心エコーなどとともにCT検査が記載されている程度。

ガイドラインでのPEに対する扱い

- ヨーロッパ心臓病学会を含む現在の国際的ガイドラインは、失神患者に対して、PEのworkupをすることにあまり注意を払われていない
- PEの発生頻度の記載はなし
- ヨーロッパ心臓病学会のガイドラインでは、失神で入院する患者の原因として、PEの頻度は稀であると考えられている

目的

- 本研究では、PEの有無評価のための体系的な手法を採り、初回失神のエピソードで入院した患者のPE有病率を大規模試験で検証することを目的とした
- PE以外にもに失神の原因がありうる場合も精査を行った

Methods

研究デザイン

➤初めての失神で入院した18歳以上の患者のうちPEの有病率をみるための横断研究をおこなった

◆各病院の倫理委員会でプロトコールが承認された

➤失神の定義

◆急性発症、短時間持続、自然軽快する意識消失

◆明らかでないかん、脳卒中、頭部外傷は除外

◆転落による外傷、重篤な併存疾患、原因不明の失神、心原性失神の可能性が高いものは入院とした。

◆失神の既往、抗凝固療法中、妊娠中、のいずれかが該当する場合も除外

患者のアセスメント

- PE有無の評価は入院後48時間以内に実施
- 問診・診察は訓練された医師が実施---2014年ヨーロッパ心臓協会ガイドラインに沿った精査
 - ◆ 自律神経系症状
 - ◆ 心疾患の既往
 - ◆ 出血
 - ◆ 脱水 溢水
 - ◆ 降圧薬 陰性変時作用のある薬剤
 - ◆ 下肢の浮腫や疼痛
 - ◆ 下肢静脈血栓症のリスク
 - ・ 3か月以内の手術・外傷・感染
 - ・ ホルモン療法
 - ・ 一週間以上体動が少なかったか
 - ・ 悪性腫瘍
 - ・ 静脈血栓症の既往

患者のアセスメント(続き)

➤以下の有無を確認

- ◆不整脈
- ◆頻脈
- ◆弁膜症
- ◆低血圧
- ◆自律神経失調(臥位と立位で血圧・心拍に変動がないか)
- ◆頻呼吸
- ◆下肢発赤腫脹

- 全例で胸部X線、心電図、動脈血液ガス、Dダイマーを確認した
- 必要があると判断された場合は頸動脈洞マッサージ、ティルトテスト、心臓超音波、24時間モニターを行った
- 適応のある患者には入院後すぐに下肢静脈血栓予防を行った

PEの確認方法

PEの有無確認には有効性が示されたアルゴリズムに従った

JAMA 2006;295:172-9

modified wells criteria

DVTの臨床症状	3.0
PEが他の鑑別診断と比べてより濃厚	3.0
心拍数>100/分	1.5
過去4週間以内の手術もしくは3日以上 of 長期臥床	1.5
DVTもしくはPEの既往	1.5
喀血	1.0
悪性疾患	1.0

PEの可能性低い(≤ 4)

Dダイマー陰性 → 治療不要

Dダイマー陽性 → 造影CT → PEなし: 治療不要

PEの可能性高い(> 4) → 造影CT → PEあり: 治療

PEの確認方法(つづき)

- 以下の基準でPEの有無を判定
 - ◆造影CTで肺動脈内腔の造影欠損
 - ◆肺血流シンチグラフィーで肺区域の75%以上の還流欠損
- 精査の途中で患者が死亡した場合は解剖を打診した
- PEが存在した場合は本研究の判定委員会がその重症度を画像所見より決定した

統計解析

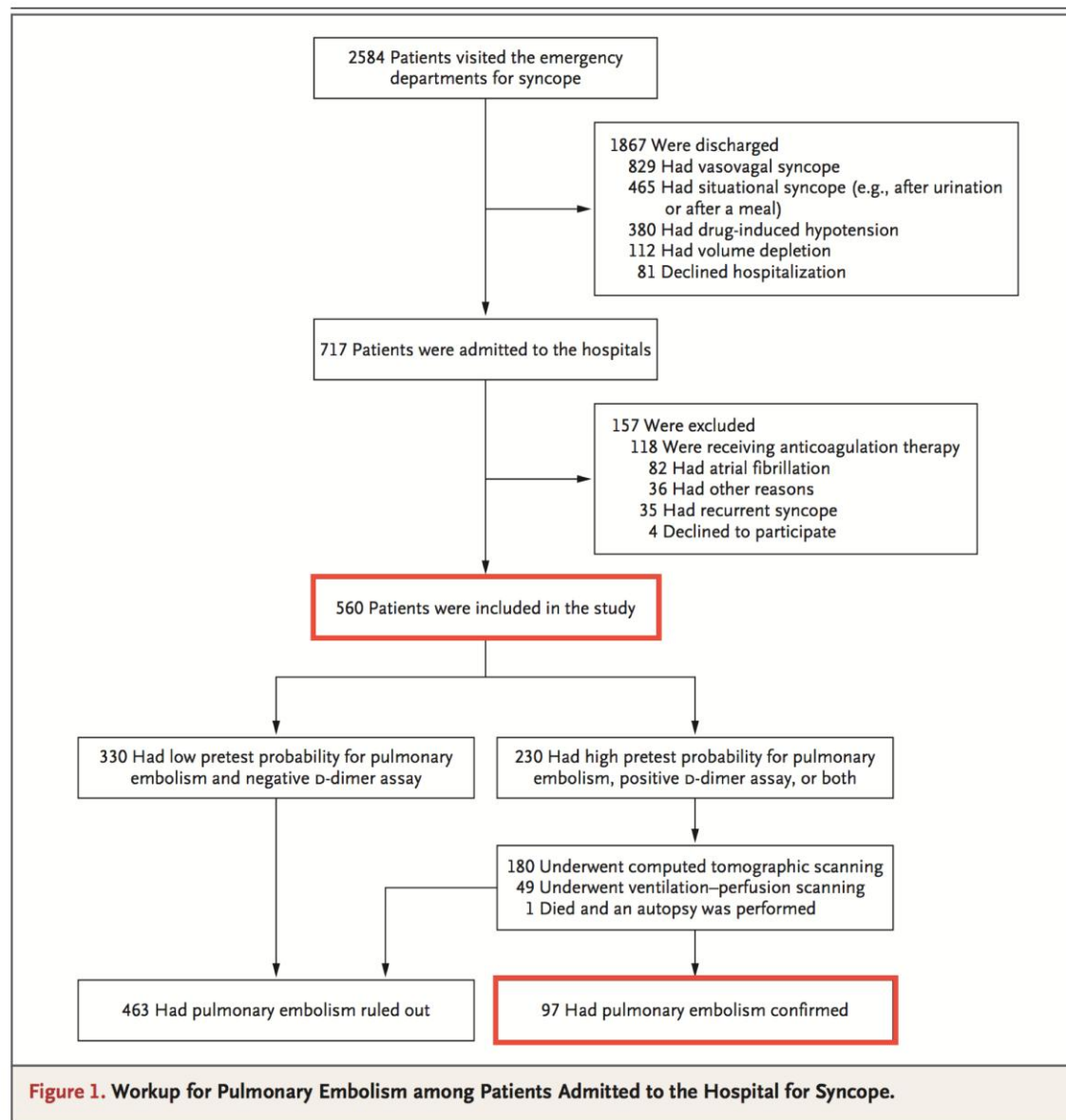
- パイロットデータの結果より初回失神患者におけるPEの有病率が約10－15%であると予測した
- 95%信頼区間のはばが5%となるようにサンプルサイズを算出したところ550症例が必要
- 質的データの比較にはカイ二乗検定を適用
- 連続変数の比較にはt検定を適用
- 95%信頼区間とP値はデータが正規分布していると仮定して算出した

- P 失神の初回エピソードで入院した560人の患者を対象
- I Wells scoreで低リスクかつ
D-dimer陰性以外の患者230人に造影CT
もしくは肺血流シンチを施行
- C なし
- O 97人(17.3%)にPEを認めた。

Results

- 2012年3月から2014年10月にかけて計2584名が失神のため本研究に参加した11の病院のいずれかを受診した
- うち1867名は入院しなかった
- 717名(27.7%)が入院した。このうち157名は抗凝固療法中、失神の既往、ICなしのため除外された
- 最終的に560名の初回失神発症者が本研究に編入された(Table2)
 - ◆ 75%以上の患者は高齢者(70歳以上)であった
 - ◆ 臨床所見によりPE以外の原因が疑われた症例は355例(63.4%)であった

Figure 1. Workup for Pulmonary Embolism among Patients Admitted to the Hospital for Syncope.



- 560 例 (平均年齢 76 歳) を対象とした. PE の検査前確率が低いことと, D ダイマー検査が陰性であることに基づいて, 560 例中 330 例 (58.9%) で PE が除外された. 残りの 230 例中 97 例 (42.2%) で PE が同定された.
- コホート全体における PE の有病率は 17.3% (95% 信頼区間 14.2 ~ 20.5) であった. 主肺動脈または葉動脈の塞栓像, あるいは両肺の総面積の 25% を超える血流欠損像が認められた患者は 61 例であった.
- PE は, 失神の別の説明要因を有していた 355 例のうち 45 例 (12.7%) と, 有していなかった 205 例のうち 52 例 (25.4%) で同定された.

Table 2. Demographic and Clinical Characteristics of the Study Patients.*

Characteristic	All Patients (N = 560)	Pulmonary Embolism Confirmed (N = 97)	Pulmonary Embolism Ruled Out (N = 463)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Age					
Mean — yr	76±14	77±13	76±14		0.84
Median (interquartile range) — yr	80 (72–85)	78 (73–85)	80 (72–85)		0.68
≥70 yr — no. (%)	435 (77.7)	78 (80.4)	357 (77.1)	1.22 (0.71–2.11)	0.48
≥80 yr — no. (%)	294 (52.5)	45 (46.4)	249 (53.8)	0.74 (0.48–1.15)	0.19
Male sex — no. (%)	223 (39.8)	37 (38.1)	186 (40.2)	1.09 (0.69–1.71)	0.71
Obese — no. (%)	34 (6.1)	6 (6.2)	28 (6.0)	1.02 (0.41–2.55)	0.96
<u>Previous venous thromboembolism — no. (%)</u>	31 (5.5)	11 (11.3)	20 (4.3)	2.83 (1.31–6.13)	<u>0.006</u>
Potential explanations for syncope — no. (%)					
Neurally mediated†	149 (26.6)	20 (20.6)	129 (27.9)	0.67 (0.39–1.15)	0.14
Orthostatic hypotension‡	112 (20.0)	14 (14.4)	98 (21.2)	0.63 (0.34–1.15)	0.13
Cardiac disorders§	94 (16.8)	11 (11.3)	83 (17.9)	0.59 (0.30–1.15)	0.12
Undetermined	205 (36.6)	52 (53.6)	153 (33.0)	2.34 (1.50–3.65)	<0.001
Clinical features — no. (%)					
Prodromal symptoms	227 (40.5)	41 (42.3)	186 (40.2)	1.09 (0.70–1.69)	0.70
<u>Respiratory rate >20 breaths/min</u>	77 (13.8)	44 (45.4)	33 (7.1)	10.80 (6.34–18.45)	<u><0.001</u>
<u>Heart rate >100 beats/min</u>	107 (19.1)	32 (33.0)	75 (16.2)	2.55 (1.56–4.19)	<u><0.001</u>
Systolic blood pressure <110 mm Hg	141 (25.2)	35 (36.1)	106 (22.9)	1.90 (1.19–3.04)	0.006
<u>Clinical signs of deep-vein thrombosis</u>	60 (10.7)	39 (40.2)	21 (4.5)	14.20 (7.79–25.71)	<u><0.001</u>
Risk factors for venous thrombosis — no. (%)					
Prolonged immobility	38 (6.8)	10 (10.3)	28 (6.0)	1.79 (0.84–3.81)	0.13
Recent trauma or surgery	27 (4.8)	7 (7.2)	20 (4.3)	1.72 (0.71–4.20)	0.23
<u>Active cancer</u>	65 (11.6)	19 (19.6)	46 (9.9)	2.21 (1.23–3.97)	<u>0.007</u>
Infectious disease	49 (8.8)	12 (12.4)	37 (8.0)	1.63 (0.81–3.25)	0.17

* Plus-minus values are means ±SD. There were no missing data.

† Vasovagal syncope was identified in 86 patients, situational syncope in 51 patients, and carotid-sinus syncope in 12 patients.

‡ Hypotension due to autonomic failure was identified in 46 patients, drug-induced hypotension in 35 patients, and hypotension due to volume depletion in 31 patients.

§ Arrhythmias were identified in 49 patients, and structural disease in 45 patients.

PE患者と非PE患者での臨床症状の相違

➤PE患者に有意に高発現した症状

- ◆呼吸数 $> 20/\text{min}$ (OR=10.80, $p<0.001$)
- ◆脈拍 $>100/\text{min}$ (OR=2.55, $p<0.001$)
- ◆収縮期圧 $<110\text{mmHg}$ (OR=1.90, $p=0.006$)
- ◆DVTあり (OR=14.20, $p<0.001$)

➤背景のリスク因子

- ◆active cancer (OD=2.21, $p=0.007$) で有意差あり
- ◆最近の外傷や外科手術、感染症の有無では有意差なし

PEの診断

➤CTで検出したPE

- ◆主肺動脈 30例(41.7%)
- ◆肺葉動脈 18例(25.0%)
- ◆区域動脈 19例(26.4%)
- ◆亜区域動脈 5例(6.9%)

➤肺換気血流シンチで検出したPE

- ◆両肺で50%以上の血流欠損 4例(16.7%)
- ◆両肺で26-50%の血流欠損 8例(33.3%)
- ◆両肺で 1-25%の血流欠損 12例(50.0%)

Discussion

本研究の意義

- 本研究は初回の失神で入院した患者のうちPE有病率を調べた初めての大規模試験である
- 今回の研究でPEの有病率は17.3%と高いことが判明した。
 - ◆ 原因不明の失神患者の中でもっともPEの有病率が高かった
 - ◆ 他の疾患が原因とされる患者でも13%にPEが認められた
 - ◆ 呼吸困難、頻脈、低血圧を認める患者では有病率が高かった
 - ◆ しかしこれらの症状がない患者でもある程度PEを認めたためPEの存在は見過ごすことができない

従来の研究との相違

- 過去の研究よりも高い有病率が示された
- 従来のPEの有病率を調べた研究では一部のサブグループについてのみ解析が行われていた。それらの研究ではPEの存在を過小評価していた可能性がある
- 対照的に本研究は大規模なコホートであり、体系的なプロトコルを用いて基準に該当する患者はすべて精査を行っている
- 今回の研究は多施設研究であるが、どの施設でも肺動脈血栓症の有病率は15-20%とほぼ一定であった

本研究の問題点

- この研究には歩行できていたもの、もしくは入院していないものは含まれていない
- 失神は医療者でない目撃者によって判断されるため、診断が不適切な可能性がある。また一時的な不整脈と失神の因果関係は不確実性がある
- 参加施設はガイドラインに基づいて診断を行ったが、病因診断は義務付けられていなかった

本研究の問題点(つづき)

- Wells scoreおよびD-dimerを用い、PEの可能性が高い患者でしか画像検査を行わなかった
- 足の痛みや腫脹のある患者において深部静脈血栓症の検査実施を義務付けていなかった
- 失神の他の原因検索は主治医にゆだねられており、205人の患者では失神の原因を特定することができなかった。ゆえに失神の他の原因が過少報告されている可能性がある
- 抗凝固療法および複数回失神のエピソードを有する患者に関しては研究から除外されている

失神と血栓のサイズについて

- 今回の研究ではCTにて主肺動脈や、肺葉動脈に血栓が認められたものは67.1%であった。また肺血流シンチでは半分の患者に25%以上の血流欠損が認められた
- このことはこの研究においてPEが確認された少なくとも半分以上の患者は、失神を起こすために血栓による十分な血流低下を起こしたと考えられる
- 40%の患者では血栓の程度はより小さく、他の原因により失神をきたした可能性は否定できない
- ただし血栓により血管攣縮や不整脈を誘発することは確認されているため、それにより失神を起こしたという説明はできるかもしれない

結語

初回の失神で入院し、抗凝固療法を受けていない患者のうち17.3%にPEが確認された

とくに失神の原因として他の疾患が鑑別に挙がらない患者においてPEの有病率が高かった

当院での方針

- 失神で来院し入院となった症例ではPEも鑑別疾患に挙げる
- 非入院症例においても失神で来院した症例についてはPEの有無も念頭に置く