

Journal club, 4th July, 2017

Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study



Tom van der Hulle, Whitney Y Cheung, Stephanie Kooij, Ludo F M Beenen, Thomas van Bommel, Josien van Es, Laura M Faber, Germa M Hazelaar, Christian Heringhaus, Herman Hofstee, Marcel M C Hovens, Karin A H Kaasjager, Rick C J van Klink, Marieke J H A Kruij, Rinske F Loeffen, Albert T A Mairuhu, Saskia Middeldorp, Mathilde Nijkeuter, Liselotte M van der Pol, Suzanne Schol-Gelok, Marije ten Wolde, Frederikus A Klok, Menno V Huisman

～ YEARS algorithmの妥当性を検証～

Lancet 2017 May 23 PMID: 28549662

横浜市西部病院 救命救急センター
PGY-3 榎野尚人

Introduction

- PE - 臨床的に特異的な症状・所見はない
 - 診断・除外には客観的な検査
- CTPA (computed tomography pulmonary angiography)撮像の増加
 - 標本の中で, 実際PEと診断(prevalence): 約10-20 %程度
 - CTPA による被爆, 造影剤腎症, overdiagnosis などが問題

⇒ 上記背景があり,

CPR(clinical prediction rule)開発とその検証が進む

代表的な診断algorithm

- Well's rule + fixed D-dimer (500 ng/mL)
scoreに基づいて, 3群 (high, moderate, or low) にリスク層別化
- Modified Well's rule + fixed D-dimer (500 ng/mL)
scoreに基づいて, 2群 (likely or unlikely) にリスク層別化
- Modified Well's rule + age-adjusted D-dimer
50歳以上に年齢別 D-dimer cutoff (cutoff: age x 10 ng/mL)

→ CPRを用いることで, CTPA撮像減少へ

Well's score

評価項目	点数
DVTの臨床所見(下肢の腫脹, 圧痛)	3.0
他の疾患より, PEが考えられる	3.0
HR > 100 bpm	1.5
4週間以内の手術 or 3日以上 of 臥床状態	1.5
DVT and/or PEの既往	1.5
喀血	1.0
悪性腫瘍	1.0

Well's rule	
Low	< 2.0
Moderate	2.0 – 6.0
High	> 6.0
Modified Well's rule	
PE likely	> 4.0
PE unlikely	≤ 4.0

Effectiveness of Managing Suspected Pulmonary Embolism Using an Algorithm Combining Clinical Probability, D-Dimer Testing, and Computed Tomography

JAMA. 2006;295:172-179 PMID: 16403929

- Modified Well's rule の妥当性を, 前向きに検証
- PE unlikely かつ D-dimer ≤ 500 ng/mL で, PE除外 (= CTPA 未施行で除外)
- それ以外は, CTPA施行

- 標本数 $n = 3306$
- CTPA未施行群で, 3ヶ月間VTE 発症率(偽陰性率) 0.5% (95%CI 0.2 - 1.1 %)
- CTPA未施行で, PE を除外した割合 34.6% (1028/2970)
- 3ヶ月間VTE発症率(偽陰性率) 1.0% (23/2296)

*VTE = Venous thromboembolism = PE/DVT

フォローアップ3ヶ月間のVTE発症率

Table 3. Venous Thromboembolic Events (VTEs) During 3-Month Follow-up (n = 3138)*			
Variable	No.	Total VTEs, No. (%) [95% CI]	Fatal Pulmonary Embolism, No. (%) [95% CI]
Pulmonary embolism unlikely and normal D-dimer test result	1028	5 (0.5) [0.2-1.1]	0 (0) [0.0-0.3]
Pulmonary embolism excluded by CT	1436	18 (1.3) [0.7-2.0]	7 (0.5) [0.2-1.0]
CT normal	764	9 (1.2) [0.5-2.2]	3 (0.4) [0.1-1.1]
CT alternative diagnosis	672	9 (1.3) [0.6-2.5]	4 (0.6) [0.1-1.5]
Pulmonary embolism diagnosed by CT	674	20 (3) [1.8-4.6]	11 (1.6) [0.8-2.9]

Abbreviations: CI, confidence interval; CT, computed tomography.
*A total of 168 patients were excluded due to treatment with anticoagulation outside of protocol, inconclusive CT, or CT not performed.

3ヶ月間VTE発症率(偽陰性率) **1.0 %** = (5 + 18) / (3138 - 168 - 674) = 23/ 2296

Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism

The ADJUST-PE Study

Marc Righini, MD; Josien Van Es, MD, PhD; Paul L. Den Exter, MD; Pierre-Marie Roy, MD, PhD; Franck Verschuren, MD; Alexandre Ghuysen, MD; Olivier T. Rutschmann, MD; Olivier Sanchez, MD; Morgan Jaffrelot, MD; Albert Trinh-Duc, MD; Catherine Le Gall, MD; Farès Moustafa, MD; Alessandra Principe, MD; Anja A. Van Houten, MD; Marije Ten Wolde, MD, PhD; Renée A. Douma, MD, PhD; Germa Hazelaar, MD; Petra M. G. Erkens, PhD; Klaas W. Van Kralingen, MD; Marco J. J. H. Grootenboers, MD, PhD; Marc F. Durian, MD; Y. Whitney Cheung, MD; Guy Meyer, MD; Henri Bounameaux, MD; Menno V. Huisman, MD, PhD; Pieter W. Kamphuisen, MD, PhD; Grégoire Le Gal, MD, PhD

JAMA. 2014;311(11):1117-1124. PMID: 24643601

- Modified Well's ruleの D-dimer cutoffに, 年齢調整を加えた
50 歳以上のcutoff: $\text{age} \times 10 \text{ ng/mL}$
- 標本数 $n = 3324$
- Modified Well's ruleと比べ, CTPA施行率を約11 %, 減らせる
- 50 歳以上で, かつD-dimer ($500 \text{ ng/mL} \leq$ and $\leq$ age-adjusted cutoff)
3 ヶ月間VTE発症率(偽陰性率) 0.3 % (95%CI 0.1 – 1.7 %)
- 50 歳以上において, 3 ヶ月間VTE発症率, CTPAを減らす点において, 妥当性がある
- ただし, 実臨床において, より被爆のリスクを考慮すべき年齢層は, 若年層である

PE unlikely群 (n = 2898)での 3ヶ月間のVTE発症率の比較

Table 3. Study Results According to D-Dimer Assays

D-Dimer Assay	Low/Intermediate or Unlikely Clinical Probability, No. of Patients	D-Dimer <500 µg/L	3-mo Thromboembolism Risk		D-Dimer ≥500 µg/L and <Age-Adjusted Cutoff	3-mo Thromboembolism Risk	
			No. of Events/ Total Patients	% (95% CI)		No. of Events/ Total Patients	% (95% CI)
VIDAS D-Dimer Exclusion	1345	423	0/417	0.0 (0.0-0.9)	130	0/127	0.0 (0.0-2.9)
Innovance D-Dimer	838	202	1/202	0.5 (0.1-2.8)	103	1/103	1.0 (0.2-5.3)
STA-Liatest D-Dimer	389	132	0/132	0.0 (0.0-2.8)	49	0/47	0.0 (0.0-7.6)
D-Dimer HS 500	185	32	0/31	0.0 (0.0-11.0)	23	0/23	0.0 (0.0-14.3)
Second-generation Tina-quant	128	26	0/26	0.0 (0.0-12.9)	32	0/31	0.0 (0.0-11.0)
Cobas h 232	13	2	0/2	0.0 (0.0-65.8)	0		
Total	2898	817	1/8	0.1 (0.0-0.7)	337	1/331	0.3 (0.1-1.7)

- D-dimer (≤ 500 ng/mL)の群
3ヶ月間VTE発症率(偽陰性率) **0.1 %** (95%CI 0.0 – 0.7 %)
- D-dimer (500 ng/mL $\leq$ and $\leq$ age-adjusted cutoff)の群
3ヶ月間VTE発症率(偽陰性率) **0.3 %** (95%CI 0.1 – 1.7 %)

CPR開発後も依然として残る問題点

- Negative CTPAが多い

参考:

前掲の JAMA. 2006;295:172-179 PMID: 16403929 では, 施行されたCTPAのうち約30 %がPE.

- 若年層への被爆の問題

特に, 乳がんリスクを考慮すべき層において

- Algorithm自体が煩雑で使いづらい

A simple decision rule including D-dimer to reduce the need for computed tomography scanning in patients with suspected pulmonary embolism

J. VAN ES,* L. F. M. BEENEN,† R. A. DOUMA,* P. L. DEN EXTER,‡ I. C. M. MOS,‡ H. A. H. KAASJAGER,§ M. V. HUISMAN,‡ P. W. KAMPHUISEN,¶ S. MIDDELDORP* and P. M. M. BOSSUYT**

J Thromb Haemost 2015; 13: 1428–35.PMID: 25990714

- YEARS algorithm の原著論文
- 後方視的に、デザインされた研究 (post-hoc derivation and validation study)
- Well's itemsのうち、**3つの項目(item)**が、PE 診断に寄与する
- 項目数に応じたD-dimer cutoff 値と合わせて、判断する (= YEARS algorithm)
- 標本数 モデル作成段階 n= 723, モデル検証段階 n = 2785
- Modified Well's ruleと比較した場合、**CTPAの件数↓**の可能性を示した(11-14 % ↓)
- フォローアップ3ヶ月間の**VTE発症率**(1.2～1.9 %) : **やや↑**

(vs Modified Well's rule: 1.0 %)

JAMA. 2006;295:172-179 PMID: 16403929

YEARS algorithm の評価項目

評価項目

DVTの臨床所見(下肢の腫脹, 圧痛)

他の疾患より, PEが考えられる

HR > 100 bpm

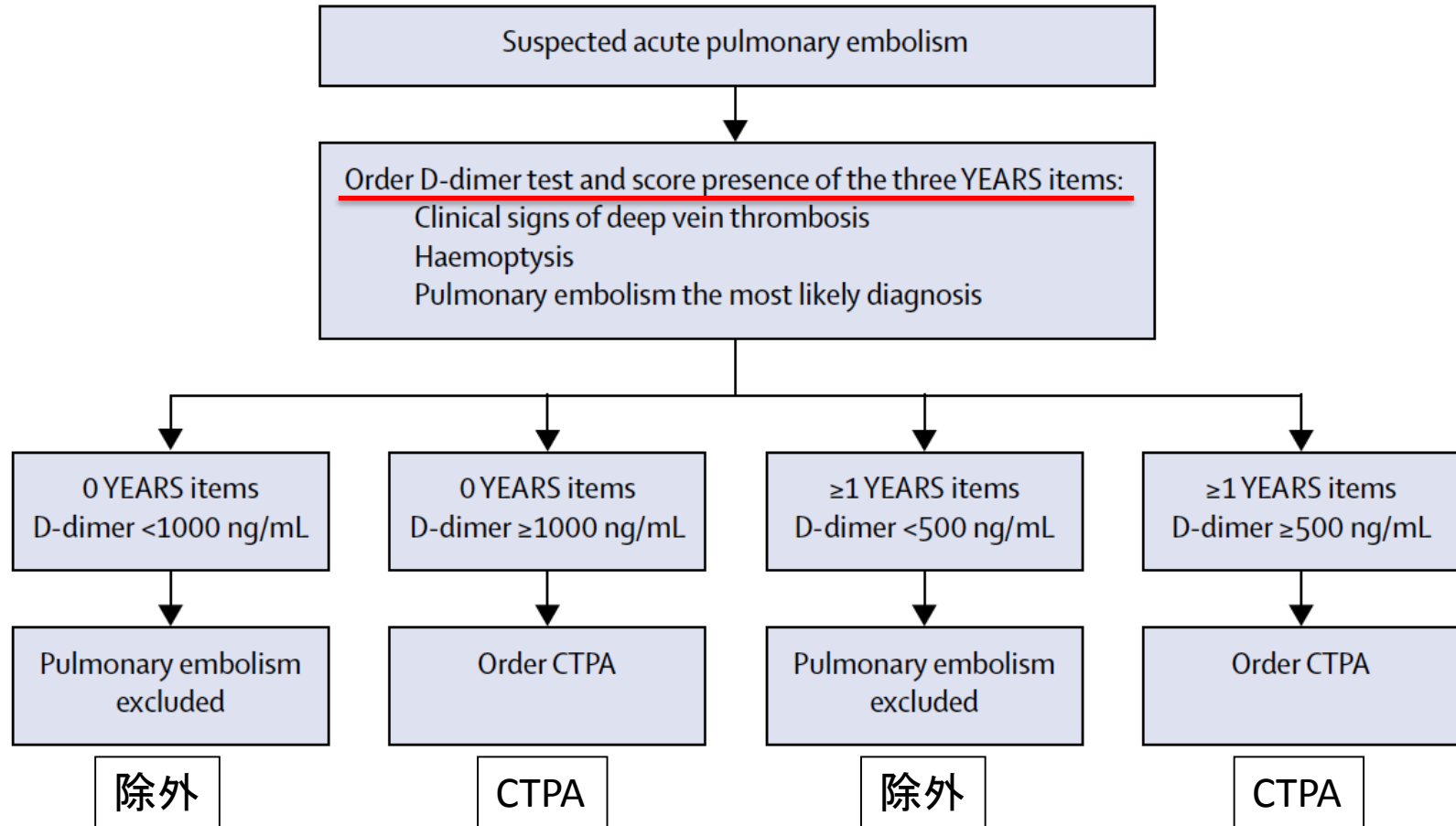
4 週間以内の手術 or 3 日以上 of 臥床状態

DVT and/or PEの既往

喀血

悪性腫瘍

YEARS algorithm



A simple decision rule including D-dimer to reduce the need for computed tomography scanning in patients with suspected pulmonary embolism

J. VAN ES,* L. F. M. BEENEN,† R. A. DOUMA,* P. L. DEN EXTER,‡ I. C. M. MOS,‡ H. A. H. KAASJAGER,§ M. V. HUISMAN,‡ P. W. KAMPHUISEN,¶ S. MIDDELDORP* and P. M. M. BOSSUYT**

J Thromb Haemost 2015; 13: 1428–35.PMID: 25990714

- YEARS algorithm の原著論文
- 後方視的に、デザインされた研究 (post-hoc derivation and validation study)
- Well's itemsのうち、**3つの項目(item)**が、PE 診断に寄与する
- 項目数に応じたD-dimer cutoff 値と合わせて、判断する (= YEARS algorithm)
- 標本数 モデル作成段階 n= 723, モデル検証段階 n = 2785
- Modified Well's ruleと比較した場合、**CTPAの件数↓**の可能性を示した(11-14 % ↓)
- フォローアップ3ヶ月間のVTE発症率(1.2～1.9 %) : **やや↑**

(vs Modified Well's rule: 1.0 %)

JAMA. 2006;295:172-179 PMID: 16403929

本日の論文

Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study



Tom van der Hulle, Whitney Y Cheung, Stephanie Kooij, Ludo F M Beenen, Thomas van Bommel, Josien van Es, Laura M Faber, Germa M Hazelaar, Christian Heringhaus, Herman Hofstee, Marcel M C Hovens, Karin A H Kaasjager, Rick C J van Klink, Marieke J H A Kruij, Rinske F Loeffen, Albert T A Mairuhu, Saskia Middeldorp, Mathilde Nijkeuter, Liselotte M van der Pol, Suzanne Schol-Gelok, Marije ten Wolde, Frederikus A Klok, Menno V Huisman

～ YEARS algorithmの妥当性を検証～

Lancet 2017 May 23 PMID: 28549662

論文のPICO

P	肺塞栓症が疑われた患者
I	YEARS algorithm
C	(*Secondary outcome)においてのみ) Modified Well's ruleなどと比較
O	✓ primary outcome * 対照群はなし フォローアップ3ヶ月間のVTE発症率 ✓ secondary outcome 施行されたCTPAの割合

研究デザインと患者群

- 施行された国：オランダ
- 前向き，多施設（12の病院），コホート研究
- 期間：2013年10月～2015年6月（約 19 ヶ月）
- 盲検化：なし
- スポンサー：なし

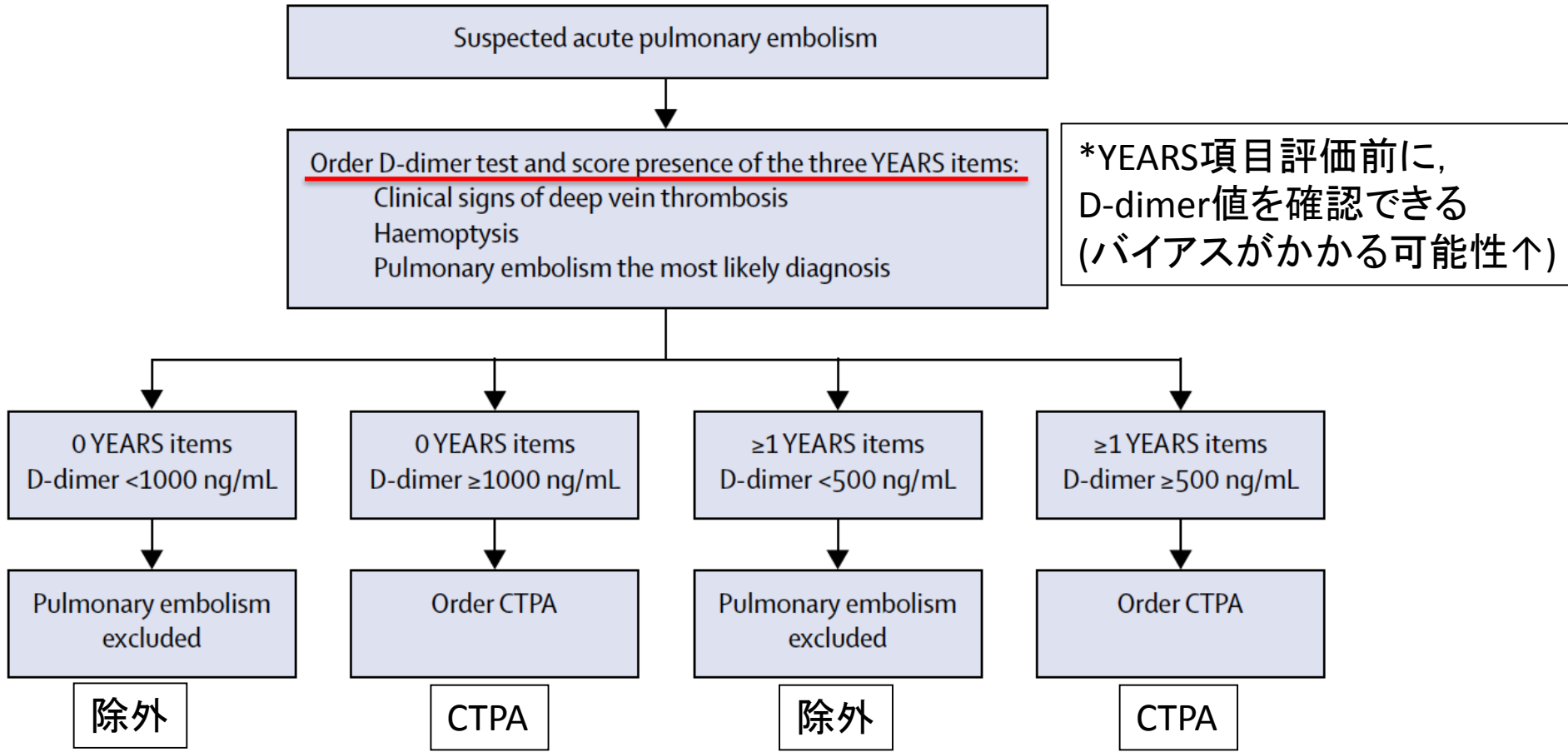
Inclusion criteria

- PEが臨床的に疑われた18歳以上の患者
 - * “臨床的に疑う”と判断したのは、**指導医**
 - * 客観性に欠ける

Exclusion criteria

- 24 時間以上, 抗凝固薬を服薬している
- 生命予後3 ヶ月以内
- フォローアップに際して, アクセスが不便
- 妊娠
- 造影剤アレルギー

Procedures (YEARS algorithm, figure 1)



CTPA scan のprotocolなど

	論文	横浜市西部病院
CTの種類	Multidetector CT	2台とも Multidetector CT
造影剤の種類	非イオン性造影剤	非イオン性造影剤
投与量	100 – 120 mL	PE : 100 mL PE/DVT: 150 mL
投与速度	3 -5 mL/s	3 mL/s
撮像方法	造影剤投与後, 9-20 秒	Bolus tracking法 CT値150に達した時点
スライス幅	0.6 – 0.8 mm	1 mm
D-dimer	高感度D-dimer (定量的ELISA法等) 感度 95 – 97 % ¹⁾²⁾	ラテックス凝集反応 (Quantitative latex) *感度 89-95 % ¹⁾²⁾

使用された高感度D-dimer assays

商品名	方法
Vidas D-dimer Exclusion® Biomérieux, Marcy-L'Étoile, France	ELISA and fluorescence
Tinaquant® Roche Diagnostica, Mannheim, Germany	Second-generation latex agglutination (immuno-turbidimetric)
STA-LIA® DiagnosticaStago, Asnieres, France	Second-generation latex agglutination (immuno-turbidimetric)
Innovance® Siemens, Marburg, Germany	Second-generation latex agglutination (immuno-turbidimetric)

参考) D-dimerの測定方法ごとの感度etc

Test	Pulmonary Embolism			
	Sensitivity (95% CL)	Specificity (95% CL)	Positive Likelihood Ratio (95% CL)	Negative Likelihood Ratio (95% CL)
Tier 1 analysis†				
ELISA	0.95 (0.85–1.00)	0.44 (0.34–0.54)	1.68 (1.44–1.95)	0.13§ (0.03–0.58)
Quantitative rapid ELISA	<u>0.95 (0.83–1.00)</u>	0.39 (0.28–0.51)	1.56 (1.32–1.83)	0.13§ (0.02–0.84)
Semi- quantitative rapid ELISA	0.93 (0.79–1.00)	0.36 (0.23–0.50)	1.45 (1.20–1.76)	0.20§ (0.04–0.96)
Qualitative rapid ELISA	0.93 (0.74–1.00)	0.68 (0.50–0.87)	2.92 (1.77–4.79)	0.11§ (0.01–0.93)
Quantitative latex	<u>0.89 (0.81–0.98)</u>	0.45 (0.36–0.53)	1.62 (1.43–1.84)	0.24 (0.13–0.45)
Semi- quantitative latex	0.92 (0.79–1.00)	0.45 (0.31–0.59)	1.68 (1.35–2.09)	0.17§ (0.04–0.78)
Whole- blood	0.78 (0.64–0.92)	0.74 (0.60–0.88)	2.93 (1.89–4.52)	0.31 (0.18–0.51)

D-dimer測定の
標準化は現在進行中

(技師さんより)
ラテックス凝集法を
高感度D-dimerに
換算するデーターは
ない、とのこと。

Outcomes

- Primary outcome * 対照群はなし
フォローアップ3ヶ月間のVTE (PE/DVT) 発症率
- Secondary outcome
CTPA施行率を, 下記アルゴリズムと比較
 - ✓ Modified Wells rule + D-dimer (cutoff: 500 ng/ml)
 - ✓ Modified Wells rule + Age- adjusted D-dimer (cutoff: 年齢 x 10)

PE/DVTの定義

PE

- CTPA: 肺動脈の亜区域枝以上の造影欠損
- V/Q scan: PEの可能性が高い(high probability)
- 肺動脈造影で造影欠損あるいは血管の途絶
- 剖検でPEの所見
(* 死亡例はPEが否定できなかった場合もPEに含められている)

DVT

- 下肢超音波: 膝窩静脈の3分岐部より上部での、圧迫されない状態
- CT静脈造影: 膝窩静脈3分岐部より上部での造影欠損

フォローアップについて

- 初療時に、有事再診の指示
- 再診者 → algorithmに沿って、診療された
(***どのalgorithmかは明記されていない**)
- その他の無症状者 → 3ヶ月後、電話フォロー
- フォロー中、全例にCTPAは施行されていない

フォローアップ中のPE/DVTの診断

	初療で、除外された患者群	初療で、診断された患者群 (= protocolに沿わずPEと診断された3名)
PE	positive CTPA, high probability V/Q scan, positive血管造影	CTPAでの新規血栓, V/Q scanでの新規のmismatch領域, 血管造影での新規の欠損領域
DVT	超音波での近位静脈の非圧迫所見 or 欠損領域	前回と比較して圧迫性が同等でない or 超音波4mm以上の径拡大

Supplementary appendixより

統計解析

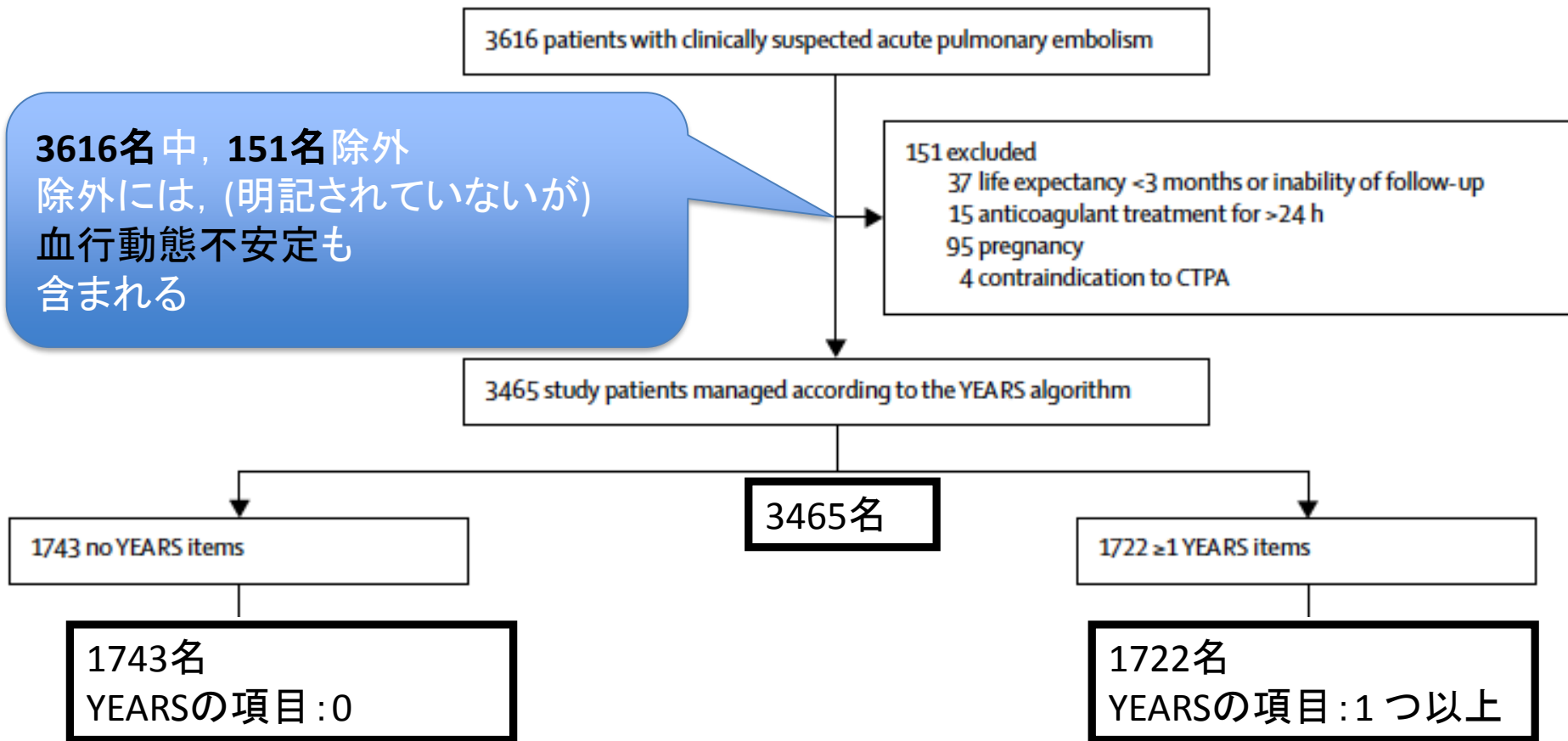
- YEARS algorithmのモデル作成に倣った
- CTPA未施行群でのdiagnostic failure(=偽陰性)を1.2 %と想定
2.7 %を95%CIの上限と設定し, これを超えない限り安全と判断した
(2.7%は, CTPA施行群でのVTE発症率 *Clinical Radiology* 2001 56: 838-842)
- 標本サイズの設定
 - 理論上, CTPA未施行群1333 名必要 (実際のCTPA未施行群患者数:1629 名)
 - 標本全数として, 3260 名必要 (実際の標本:3465 名)
- 両側検定 ($\alpha = 0.05$)
- 検出力 ($\beta = 0.8$)
- Primary outcome: per-protocol approach
- Secondary outcome: intention-to-diagnose approach
- SPSS (version 23)

論文のPICO

P	肺塞栓症が疑われた患者
I	YEARS algorithm
C	(*Secondary outcomeにおいてのみ) Modified Well's ruleなどと比較
O	✓ primary outcome * 対照群はなし フォローアップ3ヶ月間のVTE発症率 ✓ secondary outcome 施行されたCTPAの割合

Results

Flowchart of study patients (figure 2)



3465名の患者背景(table 1)

	Patients (n=3465)
Mean age (years)	53 (18)
Women	2154 (62%)
Median duration of complaints (days)	3 (1-8)
COPD with treatment	423 (12%)
Heart failure with treatment	137 (4%)
Oestrogen use (% of women)	337 (16%)
Immobilisation or surgery in the past 4 weeks	407 (12%)
Outpatient	2996 (86%)
Heart rate greater than 100 beats per min	683 (20%)
History of pulmonary embolism or deep vein thrombosis	359 (10%)
Malignancy	336 (9.7%)

平均年齢 53 歳 (SD18)

女性: 60 %

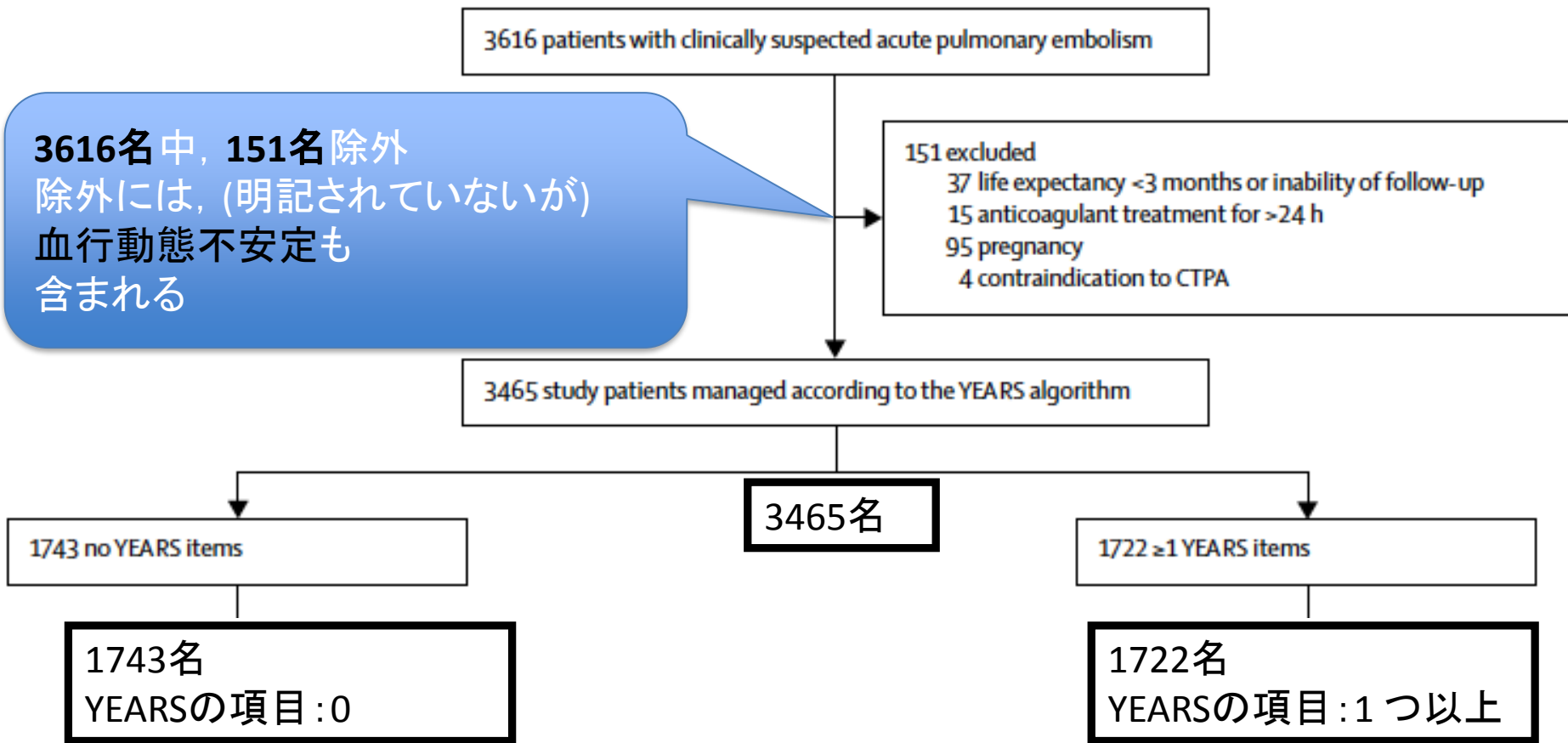
外来患者: 86 %

HR >100 bpm: 20 %

担癌患者: 約10 %

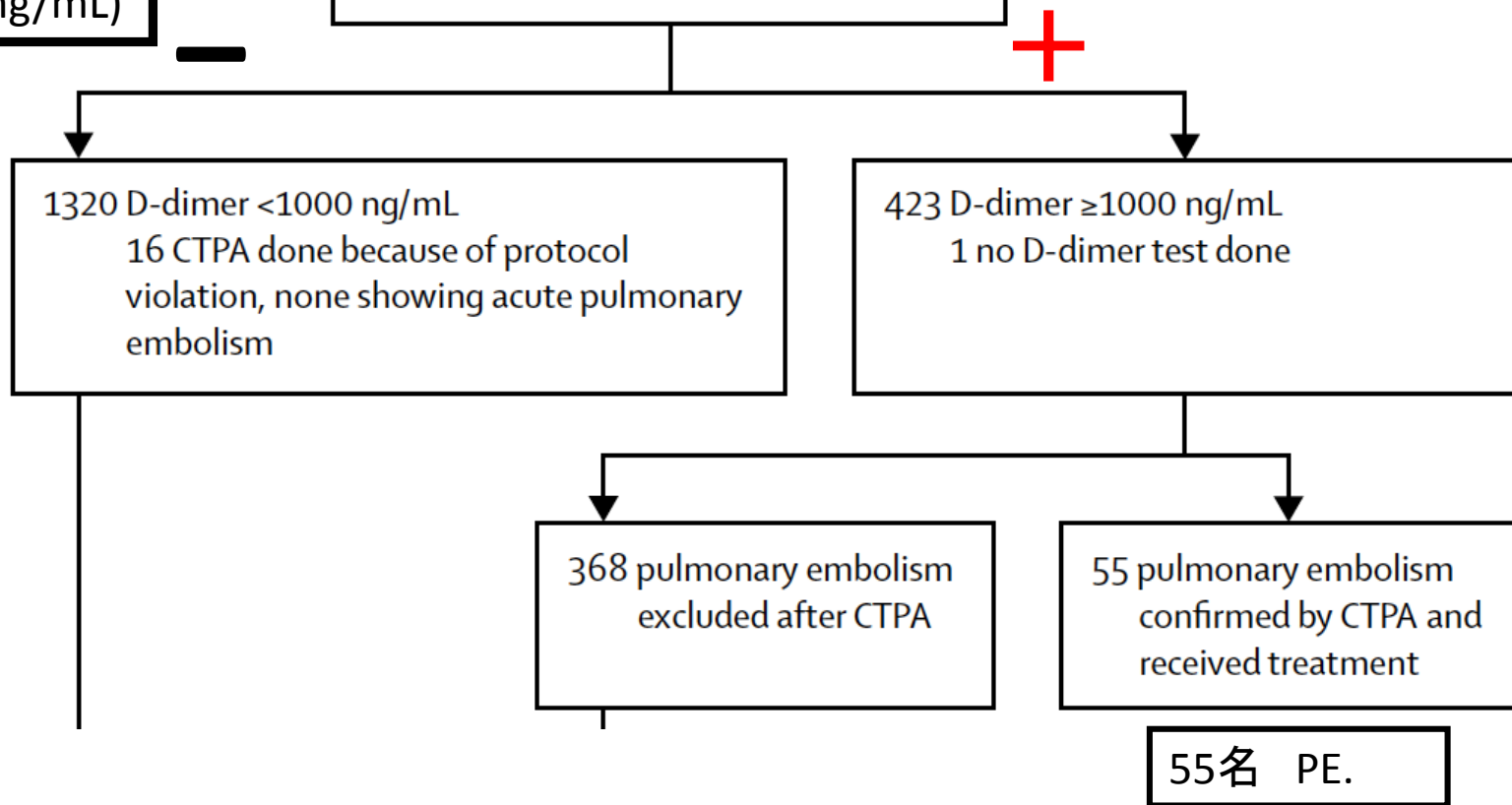
Data are mean (SD), n (%), or median (IQR). COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

Flowchart of study patients (figure 2)



1743名
YEARS項目 : 0
D-dimer
(cut off: 1000 ng/mL)

1743 no YEARS items



1743名
YEARS項目:0
D-dimer
(cut off: 1000 ng/mL)

14名 別の理由で
抗凝固開始

3ヶ月間follow-up
・1名 PE
・1名 DVT
・2名 死亡
(直接死因としてPEが
否定できない)
・4名 脱落

1306 did not receive
anticoagulant
treatment
14 started anticoagulant
treatment for reasons
other than venous
thromboembolism

Follow-up at 3 months
2 non-fatal events
1 pulmonary embolism
1 deep vein thrombosis
2 pulmonary embolism
not excluded as cause of
death
4 lost to follow-up

352 did not receive
anticoagulant
treatment
16 started anticoagulant
treatment for reasons
other than venous
thromboembolism

Follow-up at 3 months
3 non-fatal events
2 pulmonary embolism
1 deep vein thrombosis
3 pulmonary embolism
not excluded as cause of
death

16名 別の理由で
抗凝固開始

3ヶ月間follow-up
・2名 PE
・1名 DVT
・3名 死亡
(直接死因として
PEが否定できな
い)

1722名
YEARS項目 : $1 \leq$
D-dimer
(cut off: 500 ng/ml)

1722 ≥ 1 YEARS items

331 D-dimer <500 ng/mL
24 CTPA done because of protocol violation,
of which 3 were indicative of pulmonary
embolism and received anticoagulants

1391 D-dimer ≥ 500 ng/mL
2 no D-dimer test done

990 pulmonary embolism
excluded after CTPA

401 pulmonary embolism
confirmed by CTPA
and received treatment

401名 PE.

1722名
YEARS項目 : $1 \leq$
D-dimer
(cut off: 500 ng/ml)

4名 別の理由で
抗凝固開始

3ヶ月間follow-up
・3名 再発PE

327 did not receive
anticoagulant
treatment
4 started anticoagulant
treatment for reasons
other than venous
thromboembolism

Follow-up at 3 months
3 non-fatal events
3 pulmonary embolism
(diagnosed at baseline)

966 did not receive
anticoagulant
treatment
24 started anticoagulant
treatment for reasons
other than venous
thromboembolism

Follow-up at 3 months
4 non-fatal events
4 deep vein thrombosis
1 pulmonary embolism
not excluded as cause of
death
1 lost to follow-up

24名 別の理由で
抗凝固開始

3ヶ月間follow-up
・4名 DVT
・1名 死亡
(直接死因としてPE
が否定できない)
・1名 脱落

Results (summary)

	YEARS algorithm	Modified Well's rule
フォローアップ3ヶ月間のVTE発症率	0.61 % (95%CI 0.36-0.96)	1.00 % <i>JAMA. 2006;295:172-179</i>
CTPA未施行群 3ヶ月間のVTE発症率	<u>0.43 % (95%CI 0.17-0.88)</u>	0.34 % (95%CI 0.036 – 0.96) <i>Thromb Res. 2010 Apr;125(4):e123-7</i>
CTPA施行群 3ヶ月間のVTE発症率	0.84 % (95%CI 0.47-1.5)	1.2 % (95%CI 0.8-1.8) <i>Thromb Res. 2010 Apr;125(4):e123-7</i>
3ヶ月間のVTEのうち、 致死的なPEの割合	0.30 % (95%CI 0.12-0.78)	0.6 % (95%CI 0.4-1.1) <i>Thromb Res. 2010 Apr;125(4):e123-7</i>
CTPA未施行患者数	1611名 (46 %)	1174名 (34 %)
診断精度(偽陰性)	0.51 % (95%CI: 0.31-0.84)	0.65 % (95%CI 0.38 – 1.11) <i>Ann Intern Med. 2016;165:253-261</i>

*引用記載のないデーターはすべて本論文より

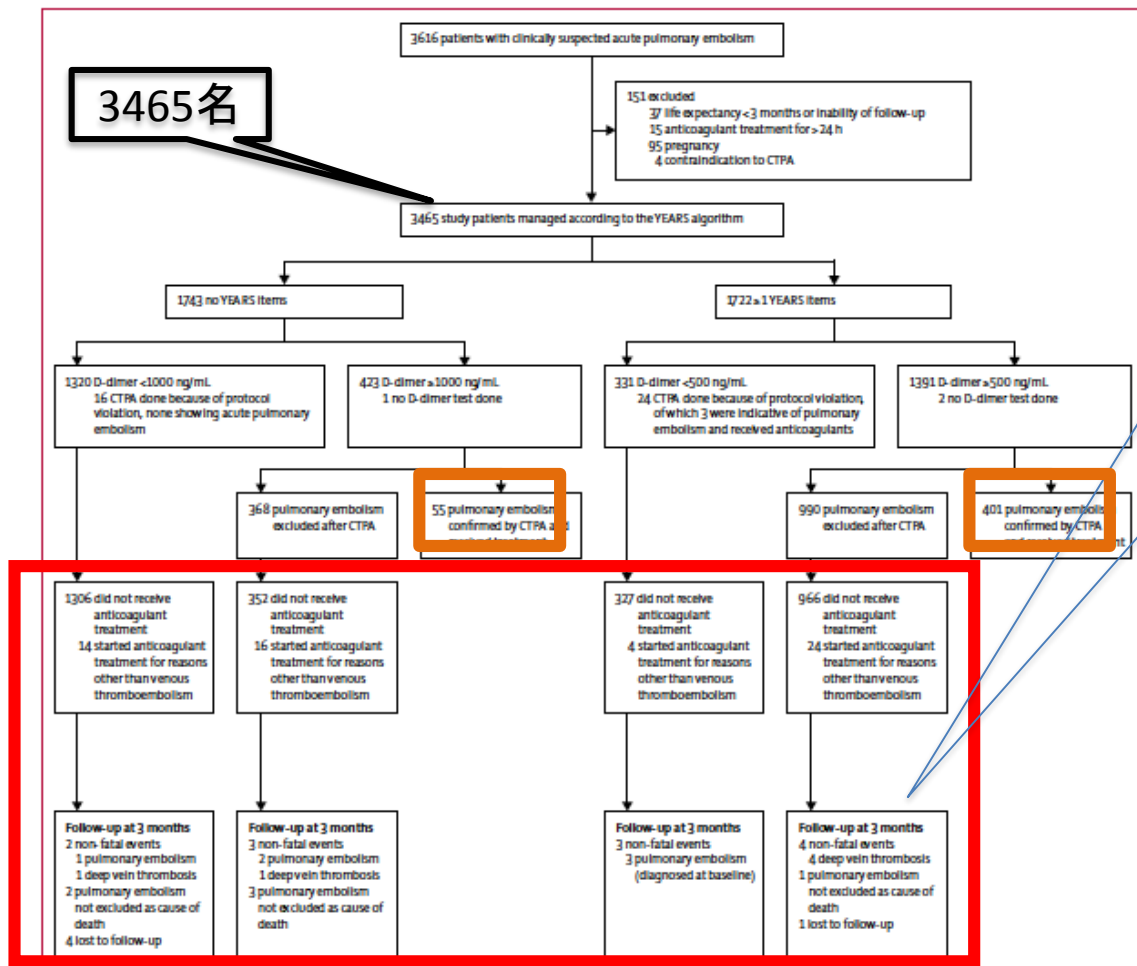
Primary Outcomes (table 2)

フォローアップ3ヶ月間におけるVTE発症率

	Patients (n)	Total venous thromboembolism (n [% , 95% CI])	Fatal pulmonary embolism* (n [% , 95% CI])
Completed algorithm	2946	18 (0.61%, 0.36–0.96)	6 (0.20%, 0.07–0.44)
Patients managed without CTPA	1629	7 (0.43%, 0.17–0.88)	2 (0.12%, 0.01–0.44)
Patients managed with CTPA	1317	11 (0.84%, 0.47–1.5)	4 (0.30%, 0.12–0.78)

- 計2946名, 3ヶ月間フォローアップ (2946名の算出法は, 次スライド掲載)
- 3ヶ月間のVTE: 0.61% (Modified Well's rule: 1.00 % JAMA. 2006;295:172-179 PMID:16403929)
- 致死的なVTE: 0.20% (Modified Well's rule: 0.30 % JAMA. 2006;295:172-179 PMID:16403929)
- 発症率は, CTPA施行群↑ (CTPA施行0.84 % vs CTPA未施行0.43 %)
- CTPA未施行群では7名, 施行群では85 名, 他の原因で死亡した.

フォローアップした2946名の算出 (figure 2)



3465 - 456 (CTPAでPEと診断)

= 3009

3009 - 63(別の理由で、抗凝固が開始となった患者58名 + 脱落5名)

= 2946 名

Primary Outcomes (table 2)

フォローアップ3ヶ月間におけるVTE発症率

	Patients (n)	Total venous thromboembolism (n [% , 95% CI])	Fatal pulmonary embolism* (n [% , 95% CI])
Completed algorithm	2946	18 (0.61%, 0.36–0.96)	6 (0.20%, 0.07–0.44)
Patients managed without CTPA	1629	7 (0.43%, 0.17–0.88)	2 (0.12%, 0.01–0.44)
Patients managed with CTPA	1317	11 (0.84%, 0.47–1.5)	4 (0.30%, 0.12–0.78)

- 計2946名, 3ヶ月間フォローアップ (2946名の算出法は, 次スライド掲載)
- 3ヶ月間のVTE: 0.61% (Modified Well's rule: 1.00 % JAMA. 2006;295:172-179 PMID:16403929)
- 致死的なVTE: 0.20% (Modified Well's rule: 0.30 % JAMA. 2006;295:172-179 PMID:16403929)
- 発症率は, CTPA施行群↑ (CTPA施行0.84 % vs CTPA未施行0.43 %)
- CTPA未施行群では7名, 施行群では85 名, 他の原因で死亡した.

初診時にCTPA未施行群 (table 4)

	Sex	Age (years)	YEARS score	Wells' score*	D-dimer concentration (ng/mL)	Interval (days)	Outcome 結果	Circumstances of outcome event 患者背景など	Adjudicated as 結論
Patient 1	Female	59	0	0	609	54	Death	Patient developed cardiac arrest during admission for acute severe pancreatitis, and was known to have myotonic dystrophy type 1 with severe cardiomyopathy and arrhythmias; implantable cardioverter-defibrillator was deactivated after regular unjustified defibrillations; resuscitation was unsuccessful	Pulmonary embolism not excluded as cause of death
Patient 2	Male	78	0	1	898	11	Death	Patient was diagnosed with end-stage metastasised oropharyngeal carcinoma; found deceased in nursing home	Pulmonary embolism not excluded as cause of death
Patient 3	Female	89	0	1.5	610	18	Pulmonary embolism	Patient diagnosed on CTPA with subsegmental pulmonary embolism during admission for pneumonia and acute heart failure related to severe aortic valve stenosis and mitral valve insufficiency. Patient died 7 days after treatment, which was voluntarily withheld	Non-fatal pulmonary embolism
Patient 4	Male	52	0	1	560	49	Deep vein thrombosis	Patient had deep vein thrombosis 14 days after surgery for glioblastoma multiforme	Deep vein thrombosis
Patient 5	Female	21	2	5.5	380	0	Pulmonary embolism	CTPA done because of protocol violation at baseline	Non-fatal pulmonary embolism
Patient 6	Male	58	1	3	420	0	Pulmonary embolism	CTPA done because of protocol violation at baseline	Non-fatal pulmonary embolism
Patient 7	Female	71	1	6	410	0	Pulmonary embolism	CTPA done because of protocol violation at baseline	Non-fatal pulmonary embolism

PE

DVT

PE

PE

PE

PE

DVT

PE

PE

PE

死亡した2症例: PEが直接死因とは言い難い

初診時にCTPA施行群 (table 5)

	Sex	Age (years)	YEARS score	Wells' score*	D-dimer concentration (ng/mL)	Interval (days)	Outcome 結果	Circumstances of outcome event 患者背景など	Adjudicated as 結論	
Patient 1	Male	50	0	1-5	1070	34	Deep vein thrombosis	Patient had vena cava superior syndrome caused by thrombosis at the site of the pacemaker leads	Thrombosis of the vena cava superior	
Patient 2	Female	73	0	3	1480	69	Death	Patient died in hospital under the clinical diagnosis of a pneumonia and acute heart failure	Pulmonary embolism not excluded as cause of death	
Patient 3	Female	79	0	3	2400	26	Pulmonary embolism	Initiation of anticoagulation because of suspected pulmonary embolism without CTPA confirmation after hospital admission because of heart failure and COPD exacerbation	Non-fatal pulmonary embolism	PE
Patient 4	Female	82	0	0	2550	Unknown	Death	Patient died in nursing home after hospital admission because of acute heart failure and exacerbation of COPD	Pulmonary embolism not excluded as cause of death	
Patient 5	Female	57	0	1	4170	12	Pulmonary embolism	Patient was known to have recurrent sarcoma of the uterus; subsegmental pulmonary embolism diagnosed postoperatively; patient died 33 days after diagnosis of pulmonary embolism during palliative care in a hospice	Non-fatal pulmonary embolism	PE
Patient 6	Female	70	0	1	2400	17	Death	Patient died after sudden collapse followed by unsuccessful resuscitation 1 day after surgery for gastric carcinoma	Pulmonary embolism not excluded as cause of death	
Patient 7	Female	73	1	5-5	2500	6	Deep vein thrombosis	Patient was known to have leukaemia; developed thrombosis of the brachial vein after superficial thrombophlebitis related to an intravenous catheter	Deep vein thrombosis	DVT
Patient 8	Male	84	1	4	5000	32	Deep vein thrombosis	Patient was known to have metastasised prostate cancer; developed deep vein thrombosis after immobilisation during admission at the hospital	Deep vein thrombosis	DVT
Patient 9	Female	66	1	7	1325	43	Death	Patient had curative treatment for lung cancer and a stent placed for post-radiation stenosis of the trachea; patient died at home after sudden haemoptysis	Pulmonary embolism not excluded as cause of death	
Patient 10	Male	70	1	3	5000	68	Deep vein thrombosis	Patient had subclavian vein thrombus associated with intravenous catheter	Deep vein thrombosis	DVT
Patient 11	Female	48	1	3	747	78	Deep vein thrombosis	Patient developed deep vein thrombosis and was diagnosed with antiphospholipid syndrome	Deep vein thrombosis	DVT

死亡した4症例: PEが直接死因とは言い難い

Secondary Outcomes

- 各algorithmにおけるCTPA未施行患者数の比較

APPROACH	Intention-to-diagnosis (患者数, [その割合])
YEARS algorithm	1611 (46%)
Modified Wells' rule + D-dimer (fixed threshold)	1174 (34%)
Modified Wells' rule + D-dimer (age-adjusted)	1348 (39%)

Absolute difference: 13% (95%CI 10-15%)

Absolute difference: 7.6% (95%CI:10-15%)

Subgroup 解析(table 3 抜粋)

～Primary outcomes について～

	Patients	PE at baseline	Risk of VTE during 3-month follow-up フォローアップ3ヶ月間におけるVTE発症率						(参考) Modified Well's rule + 固定D-dimer
			CTPA未施行		CTPA施行		全体		
			Incidence in patients managed without CTPA		Incidence in patients managed with CTPA		Overall incidence after pulmonary embolism was excluded at baseline		
			Events/ patients	% (95% CI)	Events/ patients	% (95% CI)	Events/ patients	% (95% CI)	
Malignancy	336	57 (17%)	2/61	3.2 (0.90-11)	5/211	2.4 (1.0-5.4)	7/272	2.6 (1.3-5.2)	2.6 % (95%CI 0.57-11.0)
No malignancy	3129	399 (13%)	5/1573	0.32 (0.14-0.74)	6/1106	0.54 (0.25-1.2)	11/2679	0.41 (0.23-0.73)	
Aged <50 years	1448	126 (8.7%)	1/894	0.11 (0.02-0.63)	1/415	0.24 (0.04-1.4)	2/1309	0.15 (0.04-0.56)	
Aged ≥50 years	2017	330 (16%)	6/740	0.81 (0.37-1.8)	10/902	1.1 (0.6-2.0)	16/1642	0.98 (0.6-1.6)	下記*参照
History of VTE	359	107 (30%)	1/117	0.85 (0.15-4.7)	1/124	0.81 (0.14-4.6)	2/241	0.83 (0.23-3.0)	
No history of VTE	3106	349 (11%)	6/1517	0.40 (0.18-0.86)	10/1193	0.84 (0.46-1.5)	16/2710	0.59 (0.36-0.96)	1.3 % (95%CI 0.12-13.3)

* ≤ 50y 0.59 (95%CI 0.22-1.6)

51-74y 0.83 (95%CI 0.15-4.3)

≥ 75y 2.1 (95% 0.71-5.9)

D-dimer: age-adjusted cutoff Ann Intern Med. 2016;165:253-261.

- SubgroupでのVTE発症率: Modified well's ruleと同等
- 担癌患者では, 偽陰性が高い

Subgroup 解析(table 3 抜粋)

～Secondary outcomes (Modified Well's ruleとの比較) について～

Patients			Efficiency compared with Wells' rule in combination with a D-dimer threshold of <500 ng/mL		
Managed without CTPA			Difference with YEARS algorithm		
			Managed without CTPA (n)		
			n/N	% (95%CI)	
Malignancy	336	62	37	25/336	7.4 (5.0-11)
No malignancy	3129	1590	1137	453/3129	15 (13-16)
Aged <50 years	1448	900	704	196/1448	14 (12-15)
Aged ≥50 years	2017	752	470	282/2017	14 (13-16)

- (被爆リスクを特に考慮すべき) 50 歳未満のsubgroupで,
 約60 % CTPA未施行で, マネージメント ⇒ YEARS algorithmでは被爆リスクを減らせる
 (Modified Well's rule 45.1% 95%CI 34.9-55.7 *Ann Intern Med.* 2016;165:253-261)
- 担癌患者では, CTPA施行率が高く, また減少率も他のsubgroupに比べ小さい

Discussion

Results (summary)

	YEARS algorithm	Modified Well's rule
フォローアップ3ヶ月間のVTE発症率	0.61 % (95%CI 0.36-0.96)	1.00 % <i>JAMA. 2006;295:172-179</i>
CTPA未施行群 3ヶ月間のVTE発症率	<u>0.43 % (95%CI 0.17-0.88)</u>	0.34 % (95%CI 0.036 – 0.96) <i>Thromb Res. 2010 Apr;125(4):e123-7</i>
CTPA施行群 3ヶ月間のVTE発症率	0.84 % (95%CI 0.47-1.5)	1.2 % (95%CI 0.8-1.8) <i>Thromb Res. 2010 Apr;125(4):e123-7</i>
3ヶ月間のVTEのうち、 致死的なPEの割合	0.30 % (95%CI 0.12-0.78)	0.6 % (95%CI 0.4-1.1) <i>Thromb Res. 2010 Apr;125(4):e123-7</i>
CTPA未施行患者数	1611名 (46 %)	1174名 (34 %)
診断精度(偽陰性)	0.51 % (95%CI: 0.31-0.84)	0.65 % (95%CI 0.38 – 1.11) <i>Ann Intern Med. 2016;165:253-261</i>

*引用記載のないデーターはすべて本論文より

Discussion

- 50歳未満のsubgroupで, CTPA件数減少
→被爆による乳がんリスク↑を避けられる
- 事前確率の低い群に対して,
D-dimer cut off を1000 ng/ml とした
最初の前向き研究

本稿に記載のLimitation

- ✓ Primary outcomesには，対照群なし
- ✓ 死体解剖がなされていないので真の死因不詳
- ✓ 有病率：約13 %の地域
(参考：北アメリカ¹ 約7 %，欧州² 約20 %)
- ✓ 比較的年齢層が低い群であった
- ✓ 43 名(3465 名中)，プロトコルを外れた
- ✓ 担癌患者に適応できるalgorithm かは不明

1 Arch Intern Med. 2011;171:831-37 PMID: 21555660

2 JAMA. 2006;295:172-179 PMID: 16403929

明示されていないLimitation

- ✓ Algorithm の評価項目に、客観的ではない要素が含まれている
- ✓ Follow-up で、対面診療はなされていない
(=過小評価している可能性)
- ✓ Subgroup 解析では、YEARS algorithm に沿っていない患者群も含まれている
- ✓ 本論文のD-dimer測定方法(高感度D-dimer)は、各施設ごとに採用している測定方法とは異なる可能性があるため、留意が必要である。
(ただし今後は、高感度D-dimerが普及していくことが予想される)

Conclusion

- The YEARSアルゴリズム
 - 安全に肺塞栓症を除外できるCPRである
 - 初療後, 3ヶ月間のVTE発症率は低い
- Modified Well's ruleなどと比べ,
CTPA件数を減らせる(約14 %減少した)

聖マリアンナ医科大学救急医学として

- YEARS algorithmは、妥当性があると考えられるが、本論文だけで結論付けることは難しい（今後のさらなる研究結果を待つ必要がある）
 - 担癌患者への適応において不安要素がある
 - Algorithmに客観的ではない要素（下記2点）が含まれている
 - 経験の少ない臨床医が使用する際、安全であるとは言えない
 - 1. 患者のinclusionが指導医の判断で行なわれている（明確な基準が示されていない）
 - 2. Algorithmの3項目の1つに、“PEが最も考えられる診断”という項目がある
- ✓ 以上より、PE診断 algorithmとして、
- 従来通り、Modified well's rule + age-adjusted D-dimerを使用する
 - Limitationを理解した上で、本論文のYEARS algorithmを使用する
-
- 両者のいずれかを臨床医の判断で使用するのが良いと考えられる
- * ただし、高感度D-dimerを使用するという前提条件が必要であることに注意する**