

External validation of the TRISS, CRASH, and
IMPACT prognostic models in severe traumatic
brain injury in Japan

日本大学医学部 社会医学系医療管理学分野

前田 幸宏

申請年 2021年

指導教員 根東 義明

RESEARCH ARTICLE

External validation of the TRISS, CRASH, and IMPACT prognostic models in severe traumatic brain injury in Japan

Yukihiro Maeda¹, Rie Ichikawa^{1,2*}, Jimpei Misawa¹, Akiko Shibuya^{1,3}, Teruyoshi Hishiki⁴, Takeshi Maeda^{5‡}, Atsuo Yoshino^{5‡}, Yoshiaki Kondo¹

1 Department of Health Care Services Management, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan, **2** Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan, **3** Department of Nursing, Toyama Prefectural University School of Nursing, Toyama, Japan, **4** Department of Information Science, Faculty of Science, Toho University, Chiba, Japan, **5** Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

☯ These authors contributed equally to this work.

‡ These authors also contributed equally to this work.

* ichikawa.rie@nihon-u.ac.jp



OPEN ACCESS

Citation: Maeda Y, Ichikawa R, Misawa J, Shibuya A, Hishiki T, Maeda T, et al. (2019) External validation of the TRISS, CRASH, and IMPACT prognostic models in severe traumatic brain injury in Japan. PLoS ONE 14(8): e0221791. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221791>

Editor: Zsolt J. Balogh, John Hunter Hospital and University of Newcastle, AUSTRALIA

Received: April 25, 2019

Accepted: August 14, 2019

Published: August 26, 2019

Copyright: © 2019 Maeda et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: We do not have permission to share the data, because the data are owned by the Japan Society of Neurotraumatology. Data are available from the Japan Society of Neurotraumatology (E-mail: neurotraumatology@mylife-tokyo.co.jp) for researchers who meet the criteria for access to confidential data.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Abstract

In Japan, a range of patients with traumatic brain injury (TBI) has been recorded in a nationwide database (Japan Neurotrauma Data Bank; JNTDB). This study aimed to externally validate three international prediction models using JNTDB data: Trauma and Injury Severity Score (TRISS), Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury (CRASH), and International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI (IMPACT). We also aimed to validate the applicability of these models in the Japanese population. Of 1,091 patients registered in the JNTDB from July 2009 to June 2011, we analyzed data for 635 patients. We examined factors associated with mortality in-hospital and unfavorable outcomes 6 months after TBI by applying the TRISS, CRASH, and IMPACT models. We also conducted an external validation of these models based on these data. The patients' mean age was 60.1 ± 21.1 years, and 342 were alive at the time of discharge (53.9%). Univariate analysis revealed eight major risk factors for mortality in-hospital: age, Glasgow Coma Scale (GCS), Injury Severity Score (ISS), systolic blood pressure, heart rate, mydriasis, acute epidural hematoma (AEDH), and traumatic subarachnoid hemorrhage. A similar analysis identified five risk factors for unfavorable outcomes at 6 months: age, GCS, ISS, mydriasis, and AEDH. For mortality in-hospital, the TRISS had a satisfactory area under the curve value (0.75). For unfavorable outcomes at 6 months, the CRASH (basic and computed tomography) and IMPACT (core and core extended) models had satisfactory area under the curve values (0.86, 0.86, 0.81, and 0.85, respectively). The TRISS, CRASH, and IMPACT models were suitable for application to the JNTDB population, indicating these models had high value in Japanese patients with neurotrauma.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

Traumatic head injury is a major cause of death [1]. Practitioners are requested to identify patients with such injuries who will survive after arrival at the emergency department, and start appropriate medical practice immediately. For this reason, many attempts to establish appropriate prediction models have been conducted worldwide [2–14]. Available models include the Abbreviated Injury Scale developed by the Association for the Advancement of Automobile Medicine [2] and the Injury Severity Score (ISS) for evaluating emergency care for multiple injuries [3]. The Traumatic Coma Data Bank, which was a multicenter epidemiological study of traumatic head injury conducted in the USA [4], led to the evaluation and classification of computed tomography findings for prediction of prognosis [5, 6].

The Trauma and Injury Severity Score (TRISS) model [7] was developed in 1987, and has been used as a tool for predicting survival [8]. The TRISS includes the ISS for anatomical severity [3] and Revised Trauma Score for physiologic reserve. The TRISS also covers the Glasgow Coma Scale (GCS), systolic blood pressure (SBP), respiratory rate (RR), and age [7]. The TRISS method was later modified for intubated patients, which improved the prediction accuracy [9]. The modified Kampala [10], Trauma Mortality Prediction Model [11], and modified McPeck [12] were further suggested as models that improved prediction accuracy.

Recently, two new prediction models have been proposed and discussed worldwide: the Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury (CRASH) and the International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury (IMPACT) [13]. The National Neuroscience Institute (NNI) in Singapore also reported new prediction models (NNI clinical and NNI+) following a cohort study [14].

The Japan Neurotrauma Data Bank (JNTDB) was founded in 1998, and is an authorized nationwide database for epidemiological studies of traumatic brain injury (TBI) [15]. The JNTDB has conducted three separate series of studies, with Project 2009 (conducted from 2009–2011) being the most recent open database available. Although the JNTDB is well established, there has been no comprehensive report on the availability of effective prediction models for death and prognosis following TBI in Japan, including the TRISS, CRASH, and IMPACT models.

The present study aimed to apply these international prediction models to JNTDB data and externally evaluate these models, thereby establishing the appropriateness of the models in the Japanese population.

Methods

The dataset used in this study was drawn from the JNTDB [15]. The JNTDB started collecting data in 1998. To date, three studies have drawn on these data, the most recent being Project 2009, in which information for patients from 22 registered institutions was collected for 2 years (from 1 July 2009 to 30 June 2011), as in [S1 Table](#). The JNTDB included patients of any age, but excluded patients with cardiopulmonary arrest on arrival (CPAOA) not suspected of being attributable to TBI. All patients with a GCS score ≤ 8 on admission or during follow-up were included. Patients with a GCS score > 8 who had undergone craniotomy (chronic subdural hematoma excluded; burr holes included) were also included.

The inclusion and exclusion criteria for patients in the present study are presented in [Table 1](#). Project 2009 included 1,091 patients. Of those patients, 325 patients with a GCS score > 8 were excluded from the present study. After exclusion of 36 patients younger than 16 years, one patient with unknown outcome at discharge, and 94 patients with CPAOA, data for 635 patients remained for analysis in this study. Of these patients, 265 (41.7%) had been injured in motor vehicle accidents and 309 (48.7%) by falls. Among the 635 cases, 293 cases

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for patients in the present study.

Inclusion criteria
(1) Age equal to or older than 16 years
(2) GCS score ≤ 8 on admission
Exclusion criteria
(3) CPAOA

GCS: Glasgow Coma Scale; CPAOA: cardiopulmonary arrest on arrival.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221791.t001>

died in hospital. For unfavorable outcome at 6 months, an additional 11 cases died after discharge, meaning that 304 of the 635 cases died.

Permission to analyze JNTDB data was obtained from the Japan Society of Neurotraumatology before starting this study. This study was approved by the Institutional Ethics Review Board of Nihon University School of Medicine (notice number 26–9). The requirement for patient consent was waived because only anonymized data were used.

Statistical analysis

Univariate and multivariate analyses were performed for all factors recorded in the JNTDB. These factors included age, sex, ISS, GCS, SBP, heart rate, RR, Revised Trauma Score, Japan Coma Scale, body temperature, serum glucose (SG), mydriasis, cause of injury, physical examination findings, imaging findings, and outcome. For prediction of outcome at discharge, the states of “deceased” and “alive” were numerically defined as 0 and 1, respectively. Outcomes 6 months after TBI were assessed based on the Glasgow Outcome Scale. Outcomes were grouped into two categories: favorable outcome (good recovery and moderate recovery); and unfavorable outcome (severely disabled, vegetative states, and death).

The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was calculated for each model to enable comparison of data discrimination properties. Statistical analyses were performed with JMP version 10.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) and EZR version 1.37 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, version 3.4.1) [16]. P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

Demographic and examined factors for patients in univariate analyses are summarized in Table 2. The mean age of patients with recorded mortality in hospital (M-IH) was 60.0 ± 21.1 years (range 16–98 years), and 69.7% were men. Logistic analysis of the three SBP groups showed statistically significant differences among the groups ($p < 0.0001$, $N = 627$), indicating that both higher and lower SBP were related to higher mortality. Low heart rate also appeared to be related to higher mortality. No special tendency in terms of mortality was observed in relation to RR, but high SG and the presence of mydriasis were risk factors for mortality. In addition, the presence of acute subdural hematoma, intracerebral hemorrhage, and traumatic subarachnoid hemorrhage were risk factors for mortality, whereas the presence of acute epidural hematoma (AEDH) tended to reduce mortality. There appeared to be no significant relationship between cerebral contusion and mortality.

In total, 512 patients were included in the analysis for prediction of unfavorable outcome 6 months after TBI (UO-6M), 70.1% of which were men. The GCS was lower in patients with unfavorable outcomes, whereas the ISS was higher. Both low and high SBP tended to be related to poorer outcomes, but there was no obvious relationship between heart rate or RR and

Table 2.

Factor	Mortality in hospital					Unfavorable outcome at 6 months				
	No n (%)	Yes n (%)	N	VD (%)	p-value	Favorable n (%)	Unfavorable n (%)	N	VD (%)	p-value
Total	342 (53.9)	293 (46.1)	635	100		116 (22.7)	396 (77.3)	512	100	
Sex			635	100	0.0584			512	100	0.0116
Male	249 (56.3)	193 (43.7)				92 (25.6)	267 (74.4)			
Female	93 (48.2)	100 (51.8)				24 (15.7)	129 (84.3)			
Age, years			635	100				512	100	
16–54	137 (66.8)	68 (33.2)				81 (46.3)	94 (53.7)			
55–74	123 (52.6)	111 (47.4)				28 (15.7)	150 (84.3)			
≥75	82 (41.8)	114 (58.2)				7 (4.4)	152 (95.6)			
GCS score			635	100				512	100	<.0001
3	53 (31.9)	113 (68.1)				17 (11.6)	130 (88.4)			
4	45 (40.5)	66 (59.5)				8 (8.7)	84 (91.3)			
5	25 (56.8)	19 (43.2)				6 (17.1)	29 (82.7)			
6	67 (54.9)	55 (45.1)				28 (27.7)	73 (72.3)			
7	100 (78.7)	27 (21.3)				36 (39.6)	55 (60.4)			
8	52 (80.0)	13 (25.0)				21 (45.7)	25 (54.4)			
ISS			635	100	<.0001			512	100	<.0001
1–24	118 (81.9)	26 (18.1)				48 (48.5)	51 (51.5)			
25–75	224 (45.6)	267 (54.4)				68 (16.5)	345 (83.5)			
SBP, mmHg			627	98.7				505	98.6	<.0001
1–89	15 (31.9)	32 (68.1)				2 (5.4)	35 (94.6)			
90–180	286 (61.1)	182 (38.9)				107 (28.7)	266 (71.3)			
≥181	39 (34.8)	73 (65.2)				7 (7.4)	88 (92.6)			
HR, /min			634	99.8	0.0048			512	100	0.5266
<60	21 (36.2)	37 (63.8)				10 (19.2)	42 (80.1)			
≥60	320 (55.6)	256 (44.4)				106 (23.0)	354 (77.0)			
RR,/min			607	95.6				495	96.7	0.2751
>29	40 (54.1)	34 (46.0)				18 (27.7)	47 (72.3)			
10–29	282 (54.9)	232 (45.1)				93 (22.6)	319 (77.4)			
6–9	0 (0.0)	1 (100.0)				0 (0.0)	1 (100.0)			
1–5	0 (0.0)	1 (100.0)				0 (0.0)	1 (100.0)			
0	4 (25.5)	13 (76.5)				1 (6.3)	15 (93.8)			
SG, mg/dL			624	98.3	<.0001			507	99	<.0001
<200	257 (61.9)	158 (38.1)				99 (30.0)	231 (70.0)			
≥200	78 (37.3)	131 (62.7)				17 (9.6)	160 (90.4)			
Mydriasis			634	99.8	<.0001			511	99.8	<.0001
Present	123 (36.7)	212 (63.3)				33 (11.3)	259 (88.7)			
Absent	218 (72.9)	81 (27.1)				82 (37.4)	137 (62.6)			
AEDH			635	100	<.0001			512	100	0.0007
Present	45 (81.8)	10 (18.2)				18 (46.2)	21 (53.9)			
Absent	297 (51.2)	283 (48.8)				98 (20.7)	375 (79.3)			
ASDH			635	100	<.0001			512	100	<.0001
Present	161 (46.0)	189 (54.0)				45 (15.9)	238 (84.1)			
Absent	181 (63.5)	104 (36.5)				71 (31.0)	158 (69.0)			
ICH			635	100	0.0721			512	100	0.1054
Present	17 (40.5)	25 (59.5)				5 (12.8)	34 (87.2)			

(Continued)

Table 2. (Continued)

Factor	Mortality in hospital					Unfavorable outcome at 6 months				
	No n (%)	Yes n (%)	N	VD (%)	p-value	Favorable n (%)	Unfavorable n (%)	N	VD (%)	p-value
Absent	325 (54.8)	268 (45.2)				111 (23.5)	362 (76.5)			
CC			635	100	0.0555			512	100	0.4659
Present	74 (61.7)	46 (38.3)				24 (25.5)	70 (74.5)			
Absent	268 (52.0)	247 (48.0)				92 (22.0)	326 (78.0)			
tSAH			628	98.9	0.0741			509	99.4	0.5988
Present	241 (51.6)	227 (48.4)				86 (22.1)	304 (78.0)			
Absent	95 (59.8)	64 (40.3)				29 (24.4)	90 (75.6)			

AEDH: acute epidural hematoma; ASDH: acute subdural hematoma; CC: cerebral contusion; GCS: Glasgow Coma Scale; HR: heart rate; ICH: intracerebral hemorrhage; ISS: Injury Severity Score; N: number of patients; RR: respiratory rate; SBP: systolic blood pressure; SG: serum glucose; tSAH: traumatic subarachnoid hemorrhage; VD: valid data.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221791.t002>

outcome. Higher SG may also be a risk factor for an unfavorable outcome. The presence of mydriasis and acute subdural hematoma appeared to be related to poorer outcomes, whereas there was no clear risk associated with the presence of intracerebral hemorrhage, cerebral contusion and traumatic subarachnoid hemorrhage. In contrast, the presence of AEDH indicated better outcomes for patients.

AUC analyses were performed to determine the efficacy of the TRISS, CRASH, and IMPACT models (Table 3). Cases with unavailable data for some factors were included in the analyses of 635 patients for M-IH and 512 patients UO-6M. As a result of eliminating those patients for the validation of each prediction model, the number of patients varied among the prediction models (Table 3). To compare the accuracy of the prediction models for M-IH, data for 600 patients were examined using the TRISS model, and showed an AUC of 0.75. For prediction of UO-6M, data were examined using CRASH basic (511 patients), CRASH computed tomography (504 patients), IMPACT core (511 patients), and IMPACT extended (450

Table 3. Area under the receiver operating characteristic curves for the TRISS, CRASH, and IMPACT models for external validation using Japan Neurotrauma Data Bank data.

Regression model	Factors used (n)	AUC	95% CI	N
Mortality in hospital				
TRISS	5	0.75	0.72–0.79	600
Unfavorable outcome at 6 months				
CRASH				
basic	4	0.86	0.82–0.90	511
CT	9	0.86	0.82–0.89	504
IMPACT				
core	3	0.81	0.77–0.85	511
extended	8	0.85	0.80–0.89	450
lab*	10	-	-	-

AUC: area under the receiver operating characteristic curve; CI: confidence interval; TRISS: Trauma and Injury Severity Score; CRASH: Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury; IMPACT: International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury; CT: computed tomography.

*Prediction could not be performed because of lack of blood hemoglobin data in the Japan Neurotrauma Data Bank.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221791.t003>

patients). The IMPACT lab model could not be applied in this study because of the lack of blood hemoglobin data in the JNTDB. For UO-6M, the AUCs for the CRASH basic, CRASH computed tomography, IMPACT core, and IMPACT extended models were 0.86, 0.86, 0.81, and 0.85, respectively. The AUCs for the CRASH models tended to be higher than those for the IMPACT model.

Discussion

The major focus of the present study was the applicability of currently used international prediction models for patients with severe TBI in Japan. Although the TRISS model has often been applied for the Japanese population, there have been no evaluations of the applicability of other international models such as the CRASH and IMPACT models. This highlights a lack of information about sophisticated standards for predicting UO-6M in Japan. We therefore attempted to externally evaluate the three international prediction models for UO-6M based on JNTDB data.

A major concern was if the prediction models were applicable to patients severe TBI. Sophisticated predictive models should require minimal routinely-measured factors, which may save clinical time and resources. In the JNTDB, RR and SG were the prediction factors most commonly missing. Of the 635 patients included in the present study, RR and SG were not recorded for 4.4% and 1.7% of patients, respectively. Because RR is needed for calculating TRISS scores, TRISS scores could only be calculated for 600 patients (94.5%). Despite the TRISS model having limited applicability to JNTDB data, the AUC for the TRISS was 0.75, indicating this model can be used for the Japanese population. However, no authorized Japanese prediction models are available to date.

The applicability of the CRASH and IMPACT models for predicting UO-6M for 512 patients is summarized in Table 3. The prediction scores for the CRASH basic and computed tomography models could be calculated for 511 (99.8%) and 450 (87.9%) patients, respectively. Core and extended IMPACT scores could be calculated for 511 (99.8%) and 450 (87.9%) patients, respectively.

Internationally, a number of studies have examined the usefulness of the TRISS, CRASH, and IMPACT models. In 2016, Sun et al. summarized the performance of the IMPACT models as determined by external validation [17]. They compared six studies that had investigated prediction of mortality or unfavorable outcomes [14, 18–22]. The AUC ranges for mortality prediction using the IMPACT models were 0.65–0.85 (core), 0.69–0.88 (extended), and (0.69–0.90) lab. For unfavorable outcome prediction, the ranges were 0.66–0.84 (core), 0.71–0.88 (extended), and 0.70–0.87 (lab). In the JNTDB, the AUCs for the core and extended IMPACT models were 0.81 and 0.85, respectively. These AUCs suggest the IMPACT models have a comparable fit with patients in Japan, although these scores can be calculated for fewer patients.

Han et al. reported that the new NNI models performed better than CRASH and IMPACT models, as indicated by a lower Akaike information criterion and greater AUC [14]. We were unable to analyze their models using JNTDB data because of insufficient information on the model's structure. Future studies are needed to determine the applicability and limitations of those models for JNTDB data.

Brennan et al. recently proposed a simplified prediction model for TBI prognosis called the GCS-Pupils score (GCS-P), which was derived from the CRASH and IMPACT databases [23]. The GCS-P combines the GCS score and state of the pupils with ranges of 3–15 and 0–2, respectively (the overall GCS-P has a range of 1–15). The simplicity of the model makes it convenient for clinical staff; however, the loss of accuracy in prediction is a potential disadvantage of the GCS-P. To clarify the value of the GCS-P, further study is necessary using JNTDB data.

We could not determine why the presence of AEDH was a better prognostic factor for UO-6M in our multivariate analysis. In patients with AEDH, the complication of acute subdural hematoma was significantly less frequent ($p < 0.0001$). Such a difference in these patients' pathological state might have influenced the prognosis of patients with AEDH. Further studies are necessary to clarify this issue.

The present study had several major limitations. First, the obtained data were limited to patients who had been admitted to the 22 participating institutions. Of note, all institutions that participated in JNTDB Project 2009 were either university hospitals or central medical centers. It is possible that the characteristics of patients with TBI presenting to small hospitals differ from those of patients presenting to major institutions. Second, we were unable to compare the accuracy of prediction for the IMPACT lab, NNI, and NNI+ models because we were unable to obtain the prediction equations for these models and therefore could not assess them using JNTDB Project 2009 data. It is possible that these models would have better AUCs in our dataset. Third, the JNTDB dataset used for the present analysis was not contemporary because of limitations in access to raw data for our research purposes. The overall mortality and outcomes after TBI in Japan are likely to have been improved following changes in resuscitation techniques (e.g., volume resuscitation) since 2009 [24]. We intend to reevaluate these prediction models using contemporary data from the next available database in the near future. Fourth, we could externally evaluate three international prediction models only for patients with severe TBI because of the limitation of bias in the inclusion criteria for the JNTDB dataset. The JNTDB Project 2009 included three categories of patients aged 16 years or older: patients with a GCS score of ≤ 8 , patients with a GCS score of ≤ 8 during follow up, and patients with a GCS score > 8 who had undergone craniotomy. The major bias for inclusion of patients for the present study lies with the latter two groups because these groups were not defined in the three prediction models. Inclusion of these groups might have led to partial inclusion of patients with a GCS score > 8 on admission, leading to incorrect validation of the models. For perfect validation of three models using JNTDB data, it would be necessary to include all patients with a GCS > 8 . Nevertheless, our results clearly indicate that all three models were appropriate for prediction of prognosis in those with severe TBI. It should also be noted that we did not perform a power analysis to evaluate the reliability of the JNTDB. A power analysis would have allowed estimation of the quality of the JNTDB data. However, the JNTDB is the only database for TBI in Japan, and we had no other options against which to compare the appropriateness of our analyses in the present study. Power analysis will be of particular value when we analyze the next JNTDB project in comparison with the results of the present study.

In addition to our previous approach to establish the prediction model for severe head injury in Japanese children [25], the present external validation of the TRISS, CRASH, and IMPACT models has clarified their value for use in Japan.

Conclusion

A systematic external validation of the TRISS, CRASH, and IMPACT prediction models revealed these models have convincing values for prediction of outcomes for Japanese patients with severe TBI. These models should be widely applied in institutions admitting patients with severe TBI in Japan.

Supporting information

S1 Table. Details of cases for each hospital.
(PDF)

Acknowledgments

The authors are grateful to all staff and participants of the JNTDB Project 2009 for their contributions. The 22 participating institutions were: Department of Neurosurgery, Kurume University School of Medicine, Fukuoka; Department of Neurosurgery, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital, Kumamoto; Department of Neurosurgery, National Disaster Medical Center, Tokyo; Department of Neurosurgery, Saiseikai Shiga Hospital, Shiga; Department of Emergency and Critical Care Medicine, Showa University Hospital, Tokyo; Department of Neurosurgery, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa; Department of Neurosurgery and Department of Emergency and Critical Care Medicine, Sendai City Hospital, Miyagi; Department of Neurosurgery, Chiba Emergency Medical Center, Chiba; Department of Neurosurgery, Nihon University Itabashi Hospital, Tokyo; Department of Neurosurgery, Kyoto Kujo Hospital, Kyoto; Department of Neurosurgery and Emergency Medical Center, Kagawa University Hospital, Kagawa; Department of Neurosurgery, Yamaguchi University Hospital, Yamaguchi; Department of Emergency Medicine, Teikyo University Hospital, Tokyo; Department of Neurosurgery, Tokai University Hospital, Kanagawa; Department of Neurosurgery, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center, Ibaraki; Department of Emergency Medicine, Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital, Chiba; Department of Emergency Medicine, Nippon Medical School Hospital, Tokyo; Department of Neurosurgery, Japanese Red Cross Musashino Hospital, Tokyo; and Department of Neurosurgery, Chiba Cerebral and Cardiovascular Center, Chiba.; Department of Emergency Medicine, Sapporo Medical University, Hokkaido; Department of Neurosurgery, Aomori Prefectural Central Hospital, Aomori; and Department of Acute Critical Care Medicine, Juntendo University Shizuoka Hospital, Shizuoka. We also thank Audrey Holmes, MA, from Edanz Group (www.edanzediting.com/ac) for editing a draft of this manuscript.

Author Contributions

Data curation: Rie Ichikawa.

Formal analysis: Yukihiro Maeda.

Investigation: Jimpei Misawa, Akiko Shibuya, Teruyoshi Hishiki, Yoshiaki Kondo.

Methodology: Yoshiaki Kondo.

Project administration: Rie Ichikawa.

Supervision: Takeshi Maeda, Atsuo Yoshino.

Validation: Yoshiaki Kondo.

Writing – original draft: Yukihiro Maeda, Rie Ichikawa.

Writing – review & editing: Yukihiro Maeda, Rie Ichikawa, Jimpei Misawa, Akiko Shibuya, Teruyoshi Hishiki, Takeshi Maeda, Atsuo Yoshino, Yoshiaki Kondo.

References

1. Jinadasa S, Boone MD. Controversies in the Management of Traumatic Brain Injury. *Anesthesiol Clin*. 2016; 34(3):557–575. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.04.008> PMID: 27521198
2. States JD. The Abbreviated and the Comprehensive Research Injury Scales. SAE International; 1969.
3. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr., Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974; 14(3):187–196. PMID: 4814394

4. Kunitz SC, Gross C. A National Traumatic Coma Data Bank. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*. 1980; 2:1333–1339.
5. Vos PE, van Voskuilen AC, Beems T, Krabbe PF, Vogels OJ. Evaluation of the traumatic coma data bank computed tomography classification for severe head injury. *J Neurotrauma*. 2001; 18(7):649–655. <https://doi.org/10.1089/089771501750357591> PMID: 11497091
6. Mataro M, Poca MA, Sahuquillo J, Pedraza S, Ariza M, Amoros S, et al. Neuropsychological outcome in relation to the traumatic coma data bank classification of computed tomography imaging. *J Neurotrauma*. 2001; 18(9):869–879. <https://doi.org/10.1089/089771501750451794> PMID: 11565599
7. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score. *J Trauma*. 1987; 27(4):370–378. PMID: 3106646
8. Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, Copes W, Fouty WJ. Trauma score. *Crit Care Med*. 1981; 9(9):672–676. <https://doi.org/10.1097/00003246-198109000-00015> PMID: 7273818
9. Voskresensky IV, Rivera-Tyler T, Dossett LA, Riordan WP Jr., Cotton BA. Use of scene vital signs improves TRISS predicted survival in intubated trauma patients. *J Surg Res*. 2009; 154(1):105–111. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.04.010> PMID: 18805552
10. Akay S, Ozturk AM, Akay H. Comparison of modified Kampala trauma score with trauma mortality prediction model and trauma-injury severity score: A National Trauma Data Bank Study. *Am J Emerg Med*. 2017; 35(8):1056–1059. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.02.035> PMID: 28222915
11. Osler T, Giance L, Buzas JS, Mukamel D, Wagner J, Dick A. A trauma mortality prediction model based on the anatomic injury scale. *Ann Surg*. 2008; 247(6):1041–1048. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31816ffb3f> PMID: 18520233
12. Mathis S, Kellermann S, Schmid S, Mutschlechner H, Raab H, Wenzel V, et al. [Modified McPeck score in multiple trauma patients. Prospective evaluation of a points system for recording follow-up factors]. *Anaesthesist*. 2014; 63(5):387–393. <https://doi.org/10.1007/s00101-014-2315-x> PMID: 24715261
13. Menon DK, Zahed C. Prediction of outcome in severe traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care*. 2009; 15(5):437–441. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283307a26> PMID: 19713837
14. Han JX, See AAQ, Gandhi M, King NKK. Models of Mortality and Morbidity in Severe Traumatic Brain Injury: An Analysis of a Singapore Neurotrauma Database. *World Neurosurg*. 2017; 108:885–893 e1. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.147> PMID: 28867312
15. Maejima S, Katayama Y. Neurosurgical trauma in Japan. *World J Surg*. 2001; 25(9):1205–1209. PMID: 11571959
16. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(3):452–458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244> PMID: 23208313
17. Sun H, Lingsma HF, Steyerberg EW, Maas AI. External Validation of the International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury: Prognostic Models for Traumatic Brain Injury on the Study of the Neuroprotective Activity of Progesterone in Severe Traumatic Brain Injuries Trial. *J Neurotrauma*. 2016; 33(16):1535–1543. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4164> PMID: 26652051
18. Panczykowski DM, Puccio AM, Scruggs BJ, Bauer JS, Hricik AJ, Beers SR, et al. Prospective independent validation of IMPACT modeling as a prognostic tool in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012; 29(1):47–52. <https://doi.org/10.1089/neu.2010.1482> PMID: 21933014
19. Roozenbeek B, Lingsma HF, Lecky FE, Lu J, Weir J, Butcher I, et al. Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) and Corticoid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) prognostic models. *Crit Care Med*. 2012; 40(5):1609–1617. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31824519ce> PMID: 22511138
20. Lingsma H, Andriessen TM, Haitsema I, Horn J, van der Naalt J, Franschman G, et al. Prognosis in moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the IMPACT models and the role of extracranial injuries. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74(2):639–646. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31827d602e> PMID: 23354263
21. Wong GK, Teoh J, Yeung J, Chan E, Siu E, Woo P, et al. Outcomes of traumatic brain injury in Hong Kong: validation with the TRISS, CRASH, and IMPACT models. *J Clin Neurosci*. 2013; 20(12):1693–1696. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.12.032> PMID: 23993210
22. Skolnick BE, Maas AI, Narayan RK, van der Hoop RG, MacAllister T, Ward JD, et al. A clinical trial of progesterone for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2014; 371(26):2467–2476. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411090> PMID: 25493978
23. Brennan PM, Murray GD, Teasdale GM. Simplifying the use of prognostic information in traumatic brain injury. Part 1: The GCS-Pupils score: an extended index of clinical severity. *J Neurosurg*. 2018; 128(6):1612–1620. <https://doi.org/10.3171/2017.12.JNS172780> PMID: 29631516

24. Maegele M, Fröhlich M, Caspers M, Kaske S. Volume replacement during trauma resuscitation: a brief synopsis of current guidelines and recommendations. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017; 43(4):439–443. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0771-0> PMID: 28243715
25. Ichikawa R, Maeda Y, Shibuya A, Umesato Y, Kondo Y, Maeda T, et al. Prediction of Poor Prognosis After Severe Head Injury in Children Using Logistic Regression. *Pediatr Emerg Care*. 2018; 34(12):825–831. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001321> PMID: 29095390

主論文の和訳の要約

External validation of the TRISS, CRASH, and IMPACT prognostic models in severe traumatic brain injury in Japan

頭部外傷の予後予測モデルの評価に関する研究

－ 日本頭部外傷データベース (JNTDB) データに基づく

TRISS、CRASH、IMPACT の検証 －

要旨

救急の頭部外傷領域では、予後を予測するモデルとして、国際的に実績のある TRISS (Trauma and Injury Severity Score) が使われることが多い。しかし、日本の頭部外傷の症例の病態等や現在の治療法等の状況は TRISS のベースとなった米国の状況と同様であるとは言えず、日本のデータに基づく検証が必要である。また、海外では、TRISS 以降、CRASH (Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury) や IMPACT (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials) など、新しい予測モデルも研究が進められ、有効性が検証されている。

日本でもさまざまな医学領域で症例データの蓄積が進められてきており、頭部外傷領域においては、日本脳神経外傷学会により、3次救急施設を中心に、

「日本頭部外傷データベース (Japan Neurotrauma Data Bank; JNTDB)」が構築されている。

本研究の目的は、上記3つの国際的な予後予測モデルを JNTDB データに適用し、これらのモデルを外部評価することにより、日本の重症頭部外傷領域におけるモデルの適応状況・有効性を検証することである。

本研究では、搬入時の GCS3 (Glasgow Coma Scale) から GCS8 に限定した重症症例のデータを用い、TRISS による退院時予測生存率 (Ps : Probability of survival) 、CRASH および IMPACT による受傷後6か月の時点での予後の予測について検証を行った。6か月の時点での予後は、GOS (Glasgow Outcome Scale) に基づいた Favorable outcome と Unfavorable outcome の2区分である。Good recovery および Moderate recovery が Favorable outcome であり、Severely disabled、Vegetative states、および Death が Unfavorable outcome である。

JNTDB の場合、GCS9 以上のケースは手術適用症例だけに限られ、手術を実施していない GCS9 以上の軽傷症例は収集されていない。このようなデータの偏りは、全体としての予後の割合に影響すると考えられる。一方、TRISS、CRASH、IMPACT の予後予測モデルは、対象基準に手術実施の有無は考慮されていない。重症度の偏りをできるだけ回避し均質なデータ構成とするため、分析に使用するデータは GCS3 から 8 という基準で限定することとした。分析対象は 635 件である。

統計分析は、各モデルの手法に基づき個々の症例の予測結果を推計し、ロジスティック解析を行い、AUC (Area Under the Curve) を算定することにより予測モデルの精度を評価することとした。

患者の平均年齢は 60.1 歳 (標準偏差 21.1) で、退院時生存は 342 人 (生存率 53.9%) である。

単変量解析およびロジスティック回帰分析により、退院時死亡に関連するリスク因子を推定した。年齢、GCS、ISS、収縮期血圧、心拍数、散瞳、急性硬膜外血腫 (AEDH) 、および外傷性くも膜下出血の 8 因子である。6 か月後の転帰については、5 つのリスク因子、年齢、GCS、ISS、散瞳、および AEDH が特定された。

退院時予測生存率 (P_s) については、TRISS の AUC は 0.75 であった。受傷後 6 か月の時点での予後については、CRASH basic の AUC は 0.86、IMPACT core は 0.81 であった。いずれも比較的高い値を示しており、予測の有効性は高いと考えられる。結論として、TRISS、CRASH、および IMPACT の予後予測モデルは、日本の重症頭部外傷の評価に有効であると考えられる。

はじめに

救急領域において頭部外傷は主要な死因のひとつである[1]。病態に応じた予後の予測は、提供された治療の質の評価に重要であり、その予測モデルの策定の研究が多数行われている[2-14]。TRISSモデル(Trauma and Injury Severity Score)[7]は1987年に開発され、予測生存率(Ps:Probability of survival)を算定するツールとして広く使われている[8]。表1に「TRISSの評価項目を示す。TRISSには、ISS(外傷重症度スコア:Injury Severity Score)[3]、RTS(外傷の生理学的重症度の評価指標:Revised Trauma Score)、GCS(意識レベルの評価指標:Glasgow Coma Scale)、収縮期血圧(SBP)、呼吸数(RR)、および年齢区分が予測因子として使われている[7]。

表1 TRISSの評価項目について

TRISSモデルの目的:退院時予測生存率(Ps:Probability of survival)の評価
※本研究では「鈍的外傷」のモデル式を適用して分析を行っている。
使われている評価項目
・年齢スコア:55歳以上(No/Yes)
・ISS:Injury Severity Score(外傷重症度スコア)
・RTS:Revised Trauma Score(外傷の生理学的重症度の評価指標)
RTSは意識レベル(GCS)、収縮期血圧(SBP)、呼吸数(RR)から算定される。
RTS= 定数a×GCSスコア
+定数b×収縮期血圧スコア
+定数c×呼吸数スコア
・GCSスコア :3, 4-5, 6-8, 9-12, 13-15
・収縮期血圧スコア :1-49, 50-75, 76-89, 90以上
・呼吸数スコア :1-5, 6-9, 30以上, 10-29

また、CRASH(Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury)やIMPACT(International Mission for Prognosis and Analysis of

Clinical Trials) [13]など、新しい予測モデルも研究が進められ、有効性が検証されている。CRASH の評価項目を表 2 に、IMPACT の評価項目を表 3 に示す。

表 2 CRASH の評価項目について

CRASH モデルの目的 : 受傷 14 日後の死亡、および 6 か月後の Unfavorable outcome (Glasgow Outcome Scale 1-3: death, severely disabled, vegetative states) のリスク評価

※本研究に用いる JNTDB データでは受傷 14 日後の転帰が把握できないため 6 か月後の指標のみ検討対象にしている。

データベースの範囲 : GCS ≤ 14。

2 段階のモデルから構成されている。

使われている評価項目

CRASH basic モデル

- 年齢(Age): ≤ 40, 41, 42, . . . , 99
- 意識レベル(GCS): (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)
- 散瞳(Pupils react to light): (Both, One, None)
- Major extracranial injury : (No/Yes)
(Any injury that requires hospital admission within its own right)

CRASH CT モデル

下記 CT 画像所見の有無

- Presence of petechial haemorrhages: (No/Yes)
 - Obliteration of the third ventricle or basal cisterns: (No/Yes)
 - Subarachnoid bleeding: (No/Yes)
 - Midline shift: (No/Yes)
 - Non-evacuated haematoma: (No/Yes)
-

表 3 IMPACT の評価項目について

IMPACT 予測モデルの目的：6 か月後の Unfavorable outcome (Glasgow Outcome Scale 1-3: death, severely disabled, vegetative states) の評価

データベースの範囲：GCS \leq 12。年齢 \geq 14。

3 段階のモデルから構成されている。

使われている評価項目

IMPACT core モデル

- 年齢(Age): 14 から 99
- Motor Score: (None, Extension, Abnormal flexion, Normal flexion, Localizes, Obeys, Untestable/missing)
- Pupils: (Both reacting, One, None)

IMPACT extended (core + CT) モデル

- Hypoxia: (No/Yes)
- Hypotension: (No/Yes)
- CT Classification: (Diffuse injury I, II, III, IV, Non Evacuated Mass Lesion, Evacuated Mass Lesion)
- tSAH on CT: (No/Yes)
- Epidural mass on CT: (No/Yes)

IMPACT lab (core + CT + lab) モデル

- Glucose (mmol/L)
 - Hb (g/dL)
-

「日本頭部外傷データベース (Japan Neurotrauma Data Bank; JNTDB)」は 1998 年に日本脳神経外傷学会により設立された全国的な症例データベースである [15]。これを使った研究も進められているが、TRISS、CRASH、および IMPACT モデルの予後予測の有効性に関する包括的な研究は報告されていない。

本研究の目的は、上記 3 つの国際的な予後予測モデルを JNTDB データに適用し、これらのモデルを外部評価することにより、日本の重症頭部外傷領域におけるモデルの適応状況・有効性を検証することである。

方法

本研究では JNTDB のデータを使用して分析を行う [15]。JNTDB の最新版はプロジェクト 2015 だが、本研究では、研究開始時点で利用可能であったプロジェクト 2009（データ収集期間は 2009 年 7 月から 2011 年 6 月）のデータを用いて分析を行った。JNTDB プロジェクト 2009 の概略については「神経外傷第 36 巻（2013）」に報告されているが、我が国の全ての頭部外傷症例に対するカバー率は報告されていない [16]。症例登録を行った 22 施設のうち半数以上は大学付属病院である。合併損傷（頸頭部、顔面、胸部、腹部、四肢、体表）の各 AIS90（Abbreviated Injury Scale 90 Update 98）のデータは収集されているが、頭部単独・多発外傷の割合は報告されていない。

本研究の分析対象患者の基準を表 4 に示す。JNTDB プロジェクト 2009 の登録症例数は 1,091 件である。JNTDB の場合、GCS9 以上のケースは手術適用症例だけに限られ、手術を実施していない GCS9 以上の軽傷症例は収集されていない。そのため、GCS9 以上の軽症患者 325 件、16 歳未満症例 36 件、退院時の結果が不明 1 件、および来院時心肺停止（CPAOA : Cardiopulmonary arrest on arrival）の 94 件を除外した後、635 件を分析対象とした。635 件のうち、293 件の退院時転帰は死亡であった。6 か月後の予後が不良な症例のうち 11 件は、その後に死亡している。結果として 635 件中 304 件が死亡したことになる。

この研究を始めるにあたり、JNTDB データの分析許可は、日本神経外傷学会から取得している。また、日本大学医学部の倫理審査委員会（承認番号 26-9）

によって承認されている。匿名化されたデータのみを使用しているため、患者の同意要件については、対象外である。

表 4 JNTDB から分析対象データを抽出する際の抽出条件

Inclusion criteria
(1) Age equal to or older than 16 years
(2) GCS score ≤ 8 on admission
Exclusion criteria
(3) CPAOA

GCS: Glasgow Coma Scale; CPAOA: cardiopulmonary arrest on arrival.

統計手法としては、JNTDB の項目に単変量解析およびロジスティック回帰分析を実施し、リスク要因の候補となる項目を選定した。主な説明変数は、年齢、性別、ISS、GCS、収縮期血圧、心拍数、呼吸数 (RR)、RTS、JCS、体温、血糖値 (serum glucose)、散瞳拡大 (mydriasis)、CT 画像所見である。目的変数は、退院時転帰および受傷後 6 か月の転帰である。退院時転帰は死亡または生存の 2 区分を使用した。受傷後 6 か月の転帰は 2 つのカテゴリに区分した。Favorable outcome (good recovery と moderate recovery)、Unfavorable outcome (severely disabled、vegetative states、death) の 2 区分である。各モデルの AUC (Area Under the Curve) を計算し有効性を検証した。統計分析には、JMP Ver. 10.0 (SAS Institute) および EZR Ver. 1.37 (R Foundation for Statistical Computing) [17] を使用した。

結果

データの概要を表5に示す。退院時転帰の分析対象症例数は635件であった。そのうち生存症例は342件(56.3%)、死亡症例は293件(46.1%)であった。欠損値の多い項目は、呼吸数(不明4.4%)とSerum glucose(不明1.7%)であった。受傷6か月後転帰の記載された症例は512件であった。Favorable outcomeは116件(22.7%)、Unfavorable outcomeは396件(77.3%)であった。

合併損傷の状況をみると、頸頭部のAISの値が1のものは13件、AIS:2は11件、AIS:3は45件、AIS:4は129件、AIS:5は412件、AIS:6は25件であった。635件のうち、頸頭部以外のAISが0のものは267件(42.0%)であった。ISSが25以上は491件(77.3%)、ISSの全体の平均値は28.8であった。

単変量解析の結果で有意差があったものおよび結果に影響する可能性が考えられるものについてロジスティック回帰分析を実施した。

退院時転帰(生存・死亡)に関連するリスク因子は、年齢、GCS、ISS、収縮期血圧(SBP)、心拍数(HR)、散瞳拡大(Mydriasis)、急性硬膜外血腫(AEDH)、および外傷性くも膜下出血(tSAH)の8因子であった。6か月後の転帰(Favorable/Unfavorable outcome)については、5つのリスク因子、年齢、GCS、ISS、散瞳拡大(Mydriasis)、および急性硬膜外血腫(AEDH)が特定された。

TRISS、CRASH、およびIMPACTモデルの有効性を検証するためのロジスティック回帰分析によるAUCの結果を表6に示す。ロジスティック回帰分析を行う

際の説明変数としては、TRISS、CRASH、IMPACT の 3 モデルに使用されている Factor（説明因子）と同じものを用いている。各予測モデルで使用している説明因子が異なるため、その項目の記載有無により分析対象となる有効症例数は異なる。退院時転帰の予測モデルについては、TRISS の有効症例数は 600 件であった。AUC の値は 0.75 であった。受傷 6 か月後の転帰の予測モデルについては、各有効症例数は、CRASH basic 511 件、CRASH CT 504 件、IMPACT core 511 件、IMPACT extended 450 件であった。IMPACT lab モデルの推計のために必要な「血中ヘモグロビン」は JNTDB では把握されていないため推計不能であった。各モデルの AUC は、CRASH basic (0.86)、CRASH CT (0.86)、IMPACT core (0.81)、IMPACT extended (0.85) であった。CRASH の各モデルの AUC は、IMPACT モデルの AUC よりも高い結果となった。各予測モデルの ROC 曲線のグラフを図 1、図 2、図 3 に示す。

表 5 分析対象データの概要

Factor	Mortality in hospital			Unfavorable outcome at 6 months						
	No n (%)	Yes n (%)	N	VD (%)	p- value	Favorable n (%)	Unfavorable n (%)	N	VD (%)	p-value
Total	342 (53.9)	293 (46.1)	635	100		116 (22.7)	396 (77.3)	512	100	
Sex			635	100	0.0584			512	100	0.0116
Male	249 (56.3)	193 (43.7)				92 (25.6)	267 (74.4)			
Female	93 (48.2)	100 (51.8)				24 (15.7)	129 (84.3)			
Age, years			635	100				512	100	
16-54	137 (66.8)	68 (33.2)				81 (46.3)	94 (53.7)			
55-74	123 (52.6)	111 (47.4)				28 (15.7)	150 (84.3)			
≥75	82 (41.8)	114 (58.2)				7 (4.4)	152 (95.6)			
GCS score			635	100				512	100	<.0001
3	53 (31.9)	113 (68.1)				17 (11.6)	130 (88.4)			
4	45 (40.5)	66 (59.5)				8 (8.7)	84 (91.3)			
5	25 (56.8)	19 (43.2)				6 (17.1)	29 (82.7)			
6	67 (54.9)	55 (45.1)				28 (27.7)	73 (72.3)			
7	100 (78.7)	27 (21.3)				36 (39.6)	55 (60.4)			
8	52 (80.0)	13 (25.0)				21 (45.7)	25 (54.4)			
ISS			635	100	<.0001			512	100	<.0001
1-24	118 (81.9)	26 (18.1)				48 (48.5)	51 (51.5)			
25-75	224 (45.6)	267 (54.4)				68 (16.5)	345 (83.5)			
SBP, mmHg			627	98.7				505	98.6	<.0001
1-89	15 (31.9)	32 (68.1)				2 (5.4)	35 (94.6)			
90-180	286 (61.1)	182 (38.9)				107 (28.7)	266 (71.3)			
≥181	39 (34.8)	73 (65.2)				7 (7.4)	88 (92.6)			
HR, /min			634	99.8	0.0048			512	100	0.5266
<60	21 (36.2)	37 (63.8)				10 (19.2)	42 (80.1)			
≥60	320 (55.6)	256 (44.4)				106 (23.0)	354 (77.0)			
RR, /min			607	95.6				495	96.7	0.2751
>29	40 (54.1)	34 (46.0)				18 (27.7)	47 (72.3)			
10-29	282 (54.9)	232 (45.1)				93 (22.6)	319 (77.4)			
6-9	0 (0.0)	1 (100.0)				0 (0.0)	1 (100.0)			
1-5	0 (0.0)	1 (100.0)				0 (0.0)	1 (100.0)			
0	4 (25.5)	13 (76.5)				1 (6.3)	15 (93.8)			
SG, mg/dL			624	98.3	<.0001			507	99.0	<.0001
<200	257 (61.9)	158 (38.1)				99 (30.0)	231 (70.0)			
≥200	78 (37.3)	131 (62.7)				17 (9.6)	160 (90.4)			
Mydriasis			634	99.8	<.0001			511	99.8	<.0001
Present	123 (36.7)	212 (63.3)				33 (11.3)	259 (88.7)			
Absent	218 (72.9)	81 (27.1)				82 (37.4)	137 (62.6)			
AEDH			635	100	<.0001			512	100	0.0007
Present	45 (81.8)	10 (18.2)				18 (46.2)	21 (53.9)			
Absent	297 (51.2)	283 (48.8)				98 (20.7)	375 (79.3)			
ASDH			635	100	<.0001			512	100	<.0001
Present	161 (46.0)	189 (54.0)				45 (15.9)	238 (84.1)			
Absent	181 (63.5)	104 (36.5)				71 (31.0)	158 (69.0)			
ICH			635	100	0.0721			512	100	0.1054
Present	17 (40.5)	25 (59.5)				5 (12.8)	34 (87.2)			
Absent	325 (54.8)	268 (45.2)				111 (23.5)	362 (76.5)			
CC			635	100	0.0555			512	100	0.4659
Present	74 (61.7)	46 (38.3)				24 (25.5)	70 (74.5)			
Absent	268 (52.0)	247 (48.0)				92 (22.0)	326 (78.0)			
tSAH			628	98.9	0.0741			509	99.4	0.5988
Present	241 (51.6)	227 (48.4)				86 (22.1)	304 (78.0)			
Absent	95 (59.8)	64 (40.3)				29 (24.4)	90 (75.6)			

AEDH: acute epidural hematoma; ASDH: acute subdural hematoma; CC: cerebral contusion; GCS: Glasgow Coma Scale; HR: heart rate; ICH: intracerebral hemorrhage; ISS: Injury Severity Score; N: number of patients; RR: respiratory rate; SBP: systolic blood pressure; SG: serum glucose; tSAH: traumatic subarachnoid hemorrhage; VD: valid data.

表 6 AUC の分析結果 (TRISS, CRASH, IMPACT)

Regression model	Factors used (n)	AUC	95% CI	N
Mortality in hospital				
TRISS	5	0.75	0.72–0.79	600
Unfavorable outcome at 6 months				
CRASH				
basic	4	0.86	0.82–0.90	511
CT	9	0.86	0.82–0.89	504
IMPACT				
core	3	0.81	0.77–0.85	511
extended	8	0.85	0.80–0.89	450
lab*	10	-	-	-

AUC: area under the receiver operating characteristic curve; CI: confidence interval; TRISS: Trauma and Injury Severity Score; CRASH: Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury; IMPACT: International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury; CT: computed tomography.

*Prediction could not be performed because of lack of blood hemoglobin data in the Japan Neurotrauma Data Bank.

図1 TRISS の ROC 曲線と AUC の値 AUC=0.75

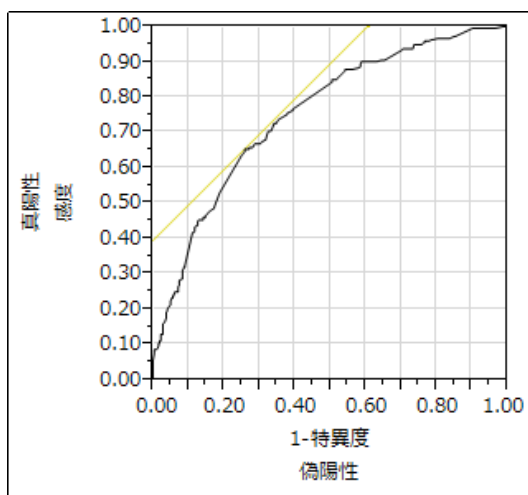


図2 CRASH の ROC 曲線と AUC の値

A. CRASH basic model AUC=0.81

B. CRASH CT model AUC=0.86

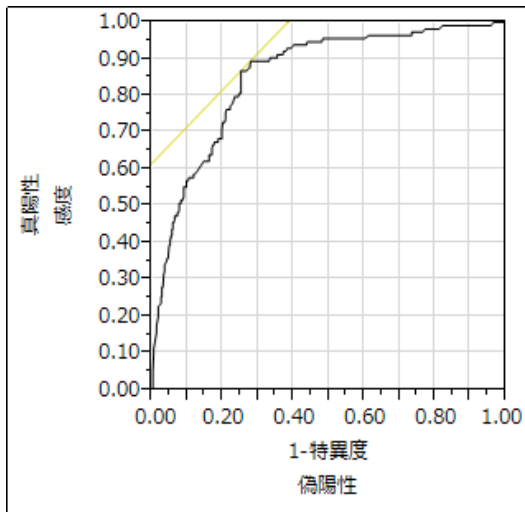
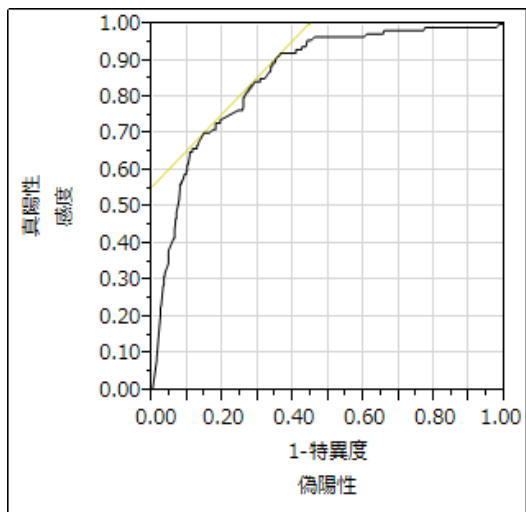
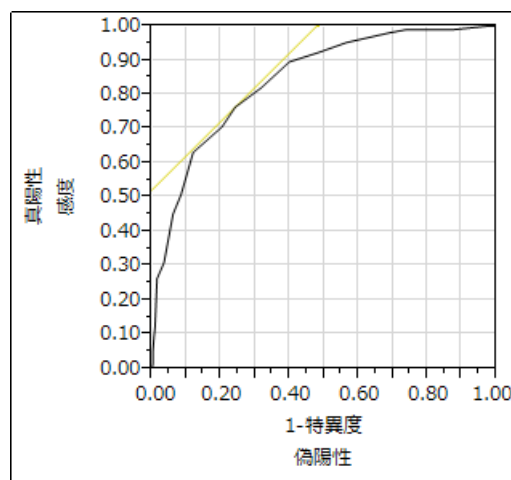
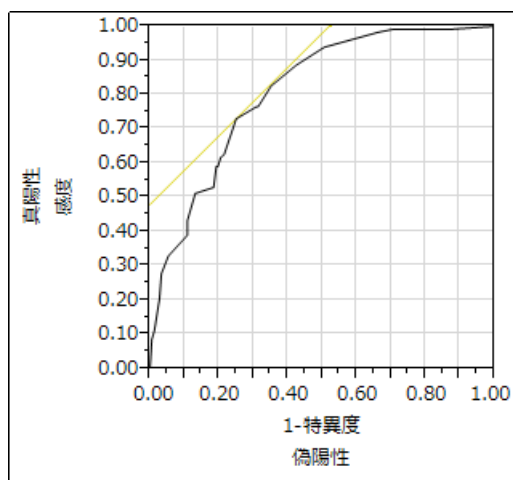


図 3 IMPACT の ROC 曲線と AUC の値

A. IMPACT core model AUC=0.81

B. IMPACT extended model AUC=0.85



考察

本研究の目的は、国際的に使用されている予後予測モデルの、我が国の重症頭部外傷症例への適用可能性の検証である。退院時転帰（予測生存率）を予測するための手法である TRISS モデルは国内でも使われることが多いが、主に長期予後（受傷後 6 か月の Favorable/Unfavorable outcome）を予測するための手法である CRASH や IMPACT モデルの適用可能性については現在のところ評価されていない。これは、受傷 6 か月後の転帰を予測するための標準的な手法が国内で確立していないことを意味する。よって、国内症例データに基づいて国際的な予後モデルを評価することは意義がある。短期予後と長期予後のそれぞれに適用できる手法の確立を目指し、短期予後（退院時転帰）については

TRISS モデルの検証を行い、長期予後（受傷後 6 か月）については先行研究の多い CRASH モデルおよび IMPACT モデルの 2 つ手法の検証を行った。

最も大きな論点は予測モデルの実用性である。実用的な予測モデルは、余計な手間を省くため、診療の中で定常的に測定される検査項目のみを用い、できるだけ少ない項目で構成されることが望ましく、項目の欠損により適用できない症例が少ないことが重要である。本研究で使用した JNTDB において、退院時転帰の記載された症例は 635 件であった。このうち、呼吸数 (RR) の欠損値は、全症例の約 5% であった。TRISS スコアの推計には呼吸数のデータが必要であるため、TRISS スコアは全症例 635 件の 94.5% (600 件) に対してのみ推計可能である。推計できない症例は約 5% があるが、表 6 に示すように TRISS の AUC は 0.75 であり、統計上このモデルが日本の症例に適用できることを示している。ただし、日本の重症頭部外傷症例の予後の予測に TRISS モデルが最適かどうかは検証できておらず、最適な予測モデルはまだ明らかではない。今後、日本の状況に最適な予測モデルの策定を進める予定である。受傷 6 か月後予後が記載されていたデータは 512 件であった。各モデルにより推計可能な症例数は、CRASH basic 511 件 (99.8%)、CRASH CT 504 件 (98.4%)、IMPACT core 511 件 (99.8%)、IMPACT extended 450 件 (87.9%) であった。

海外の先行研究では、TRISS、CRASH、および IMPACT モデルの有用性が検証されている [18-20]、[14, 21-26]。先行研究での転帰の AUC は、IMPACT core モデル 0.65-0.85、IMPACT extended 0.69-0.88、IMPACT lab 0.69-0.90 であった。受傷 6 か月後予後の AUC は、IMPACT core モデル 0.66-0.84、IMPACT

extended 0.71-0.88、IMPACT lab 0.70-0.87 であった。それに対し、JNTDB では、IMPACT core モデル 0.81、IMPACT extended 0.85 であった。今回の分析結果は、これらと同等に高い値を示しており、国内の症例に対しても有用と考えられる。

多変量解析の結果として、AEDH の存在は、6 か月転帰の良い状況に関係していたが、その理由は解明できていない。AEDH の患者では、急性硬膜下血腫の頻度は有意に低かった ($p < 0.0001$)。他の病理学的状態の違いが、AEDH 患者の予後に影響を与えた可能性が考えられるが、この問題を明らかにするには、さらなる研究が必要であり、今後の課題である。

米国人のデータにおける AUC の状況については、TRISS モデルの原点となった論文では AUC は報告されていない[7]。また、CRASH モデルについてみると、データベースの構築には多くの国が参加しており、CRASH モデルの予測値は「high income countries」と「low and middle income countries」に分けて計算されているが、米国人のデータについての AUC の報告は見つけれなかった[18]。IMPACT モデルについてみると、IMPACT のデータベースは、米国および欧州の 8 件の RCT (Randomized Controlled Trial) と 3 件の観察研究結果から構築されており、米国人だけの AUC 状況は分からないが、IMPACT データベース全体での 6 か月後 Unfavorable Outcome の AUC は 0.70 から 0.84 と報告されている[19]。

今回、外部評価の対象とした予後予測モデル (TRISS、CRASH、IMPACT) は国外で開発されており、その元となった症例データベースは、JNTDB の症例と相

違がないとは言えない。日本人と米国人との間で予測モデルに相違が生じるとしたら、その成因としては、患者側の要因（年齢、性別、人種、受傷原因など）、患者搬送の要因（搬送時間、病院前医療の内容など）、入院後に提供された医療の要因（体制、設備、治療法、治療技術など）、データベースが構築された年代による要因（治療技術の進歩など）、データ収集の要因（登録症例の重症度などの偏り）などが考えられる。これらの要因による退院時生存率および長期予後への影響についての明確な研究報告は見つけることができず、今後の課題である。

本研究により、TRISS、CRASH、IMPACT の 3 つの指標がわが国でも有効であることが明らかとなった。しかし、前述のような理由により、日本人と米国人等との間で予測の相違が生じる可能性はあり得る。今後、日本人の頭部外傷や日本の救急医療により一層適合させることを目指して日本版の新しい指標を作成することが重要である。今回、各モデルの外部検証により有効性を確認できたことにより、今後策定する日本版指標の有効性を判定するための比較基準を確立することができたと考えている。

日本版の新しい指標を作るにあたっての現時点での基本方針は、最適化による予測精度の向上および実臨床における使いやすさの両立である。日本版指標では、TRISS、CRASH、IMPACT とは異なる項目で予測をすることも考えられる。JNTDB の過去のバージョンであるプロジェクト 1998 を使用した研究では、退院時生存率に影響する因子として「性別」が抽出された。今後の研究でも予測に使用する項目の候補と考えている。また、データ欠損値の多い呼吸数（RR）な

どは含めないことも考えている。GCS や年齢などの各項目も、直線的に影響するのではなくカテゴリーに区分し、段階的に影響度を変えるようなことも考えている。具体的な内容は最新版のデータ分析の過程で検討する予定であり、今後の課題である。また、実臨床における使いやすさは重要である。これを診療情報の活用という視点から見ると、これには二つの場面がある。一つ目は症例の情報を収集する場面であり、二つ目は予後予測の結果を活用する場面である。一つ目の情報収集については、診療の過程で通常把握する項目であること（データ収集の省力化）、医師が入力作業をしなくても容易に情報システムに取り込まれる項目であること（データ入力の省力化）が望ましい。データ欠損による予測不能を防ぎ、より多くの症例に適用できることは指標の使いやすさとして重要である。二つ目の情報活用については、その症例の治療への活用と、事後の診療全体の改善への活用に分けられる。現時点の統計的予測モデルは、その個々の症例の治療に即時に影響を与えるほど精度は高くない。今後の臨床診断 AI の研究が進めば精度も高められていくと考えられるので、今後の進歩に期待したい。現時点での予測モデルの意義は、予測と実際を比較することによって、提供された医療の質を評価し、事後的に診療全体の改善につなげることにありとされる。病院内での症例検討、他施設との比較評価、外部（行政）からの支援の根拠資料など、予測指標を活用した質改善の方策の明確化は重要な課題である。

本研究にはいくつかのリミテーションがある。第一に JNTDB プロジェクト 2009 に参加した医療機関は救命救急センター等または大学病院である。他の急

性期病院に入院している頭部外傷患者の特性と異なる可能性がある。第二に、IMPACT lab 等の予測の精度を検証することができなかった。これらのモデルに適用できるデータがあれば、より高い AUC が得られる可能性はある。第三に、今回の分析に使用されている JNTDB データセットは、最新のものではない。日本での頭部外傷後の予後は、本分析に使用した 2009 年データ以降における医療技術的進歩等により改善される可能性が高い[27]。今後、最新データを使用して、これらの予測モデルを再評価する予定である。第四に、JNTDB データセットの対象・除外基準の制限のため、今回は重症頭部外傷患者に限定して予測モデルの外部評価を行った。JNTDB プロジェクト 2009 のデータ収集対象範囲には 3 つの収載基準がある。入院時 GCS スコアが 8 以下の患者、フォローアップ中に GCS スコアが 8 以下となった患者、および開頭術を受けた患者（GCS スコアが 8 を超える者を含む）の 3 つである。TRISS、CRASH、IMPACT の 3 つの予測モデルには、これらの区分けはない。本来、日本の頭部外傷患者全体に対し、TRISS、CRASH、IMPACT の 3 つのモデルの検証を実施するためには、手術実施などの特定の条件で限定せずに、GCS スコアが 8 を超える患者もすべて分析対象に含めるべきである。しかし、フォローアップ中 GCS スコア 8 以下および開頭手術実施患者だけを分析対象に含めると、入院時に GCS スコアが 8 を超える患者のうちの一部だけを含めることになり、症例の重症度に偏りができる。その影響によりモデルの検証が不正確になる可能性がある。偏りのないデータを得るために、今回の分析では入院時の GCS8 以下という基準を設定した。今後、GCS スコアが 8 を超える患者についても偏りのないデータを得ようとした場合

には、データ収載基準を、入院時の GCS12 以下の患者の全て、または GCS16 以下の患者の全て、などのようにデータ収集対象範囲を拡大するという方策が考えられる。しかし、既存のデータベースの収載基準を変更することは、登録対象症例数が増えることに伴う登録労力の増大など、参加施設の同意を得て実現するには大きな困難が伴う。他の方策としては、本研究で使用した JNTDB ではなく、日本外傷データバンク (Japan Trauma Data Bank) を使用することも考えられる。JTDB の症例選定基準は「AIS (Abbreviated Injury Scale) 重症度スコア 3 以上の外傷を有するもの」などがあり、JNTDB とは異なる。JTDB の活用は本研究の範囲ではないが、今後の研究の発展に向けた課題として検討したい。

今回の分析は JNTDB のうち入院時の GCS スコア 8 以下の重症症例に限定して行ったが、分析の結果の AUC の値は高く、3 つのモデルすべてが重症頭部外傷患者の予後予測に有効であることを明確に示している。なお、JNTDB は日本の重症頭部外傷に関する詳細かつ唯一のデータベースであるため、本研究の妥当性を他のデータから検証評価することは出来ていない。次回、最新版の JNTDB を用いて分析する際に、今回のデータによる結果との検証を実施する予定である。

第五に、本研究では、TRISS の外部評価を行う際には「退院時転帰 (死亡・生存)」を用いて検証を行っている。CRASH および IMPACT の外部評価を行う際には「受傷後 6 か月の Favorable/Unfavorable outcome」を用いて検証を行っ

ている。算定された AUC の値はいずれも高いが、この数値の高低により TRISS と CRASH および IMPACT の比較評価ができるものではない。

本研究の関連研究として、日本人の小児の重症頭部外傷の予測モデルを確立した[28]。今回、TRISS、CRASH、および IMPACT モデルを外部検証することにより、我が国での適用の有効性を明らかにすることができたと考えられる。

結論

TRISS、CRASH、および IMPACT 予測モデルの外部検証を行った結果、これらのモデルは日本の重症頭部外傷の予後の予測に有効であることが明らかとなった。

参考文献

1. Jinadasa S, Boone MD. Controversies in the Management of Traumatic Brain Injury. *Anesthesiol Clin*. 2016;34(3):557-575.
2. States JD. The Abbreviated and the Comprehensive Research Injury Scales. *SAE International*; 1969.
3. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr., Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974;14(3):187-196.
4. Kunitz SC, Gross C. A National Traumatic Coma Data Bank. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*. 1980;2:1333-1339.

5. Vos PE, van Voskuilen AC, Beems T, Krabbe PF, Vogels OJ. Evaluation of the traumatic coma data bank computed tomography classification for severe head injury. *J Neurotrauma*. 2001;18(7):649-655.
6. Mataro M, Poca MA, Sahuquillo J, Pedraza S, Ariza M, Amoros S, et al. Neuropsychological outcome in relation to the traumatic coma data bank classification of computed tomography imaging. *J Neurotrauma*. 2001;18(9):869-879.
7. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score. *J Trauma*. 1987;27(4):370-378.
8. Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, Copes W, Fouty WJ. Trauma score. *Crit Care Med*. 1981;9(9):672-676.
9. Voskresensky IV, Rivera-Tyler T, Dossett LA, Riordan WP, Jr., Cotton BA. Use of scene vital signs improves TRISS predicted survival in intubated trauma patients. *J Surg Res*. 2009;154(1):105-111.
10. Akay S, Ozturk AM, Akay H. Comparison of modified Kampala trauma score with trauma mortality prediction model and trauma-injury severity score: A National Trauma Data Bank Study. *Am J Emerg Med*. 2017;35(8):1056-1059.
11. Osler T, Glance L, Buzas JS, Mukamel D, Wagner J, Dick A. A trauma mortality prediction model based on the anatomic injury scale. *Ann Surg*. 2008;247(6):1041-1048.
12. Mathis S, Kellermann S, Schmid S, Mutschlechner H, Raab H, Wenzel V, et al. [Modified McPeck score in multiple trauma patients. Prospective evaluation of a points system for recording follow-up factors]. *Anaesthesist*. 2014;63(5):387-393.
13. Menon DK, Zahed C. Prediction of outcome in severe traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(5):437-441.

14. Han JX, See AAQ, Gandhi M, King NKK. Models of Mortality and Morbidity in Severe Traumatic Brain Injury: An Analysis of a Singapore Neurotrauma Database. *World Neurosurg.* 2017;108:885-893 e1.
15. Maejima S, Katayama Y. Neurosurgical trauma in Japan. *World J Surg.* 2001;25(9):1205-1209.
16. Takeki Ogawa, Junichi Ono. Outline of the Japan Neurotrauma Data Bank Project 2009-2011: Analysis of the data in 1091 cases with traumatic brain injury. *Neurotraumatology.* 2013;36(1):1-9.
17. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(3):452-458.
18. MRC CRASH Trial Collaborators; Pablo Perel, Miguel Arango, Tim Clayton, Phil Edwards, Edward Komolafe, Stuart Poccock, Ian Roberts, Haleema Shakur, Ewout Steyerberg, Surakrant Yutthakasemsunt. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *Neurotraumatology. BMJ* 2008;336(7641):425-9.
19. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, Murray GD, Marmarou A, Roberts I, Habbema JD, Maas AI. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med.* 2008;5(8): e165.
20. Sun H, Lingsma HF, Steyerberg EW, Maas AI. External Validation of the International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury: Prognostic Models for Traumatic Brain Injury on the Study of the Neuroprotective Activity of Progesterone in Severe Traumatic Brain Injuries Trial. *J Neurotrauma.* 2016;33(16):1535-1543.

21. Panczykowski DM, Puccio AM, Scruggs BJ, Bauer JS, Hricik AJ, Beers SR, et al. Prospective independent validation of IMPACT modeling as a prognostic tool in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012;29(1):47-52.
22. Roozenbeek B, Lingsma HF, Lecky FE, Lu J, Weir J, Butcher I, et al. Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) and Corticoid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) prognostic models. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1609-1617.
23. Lingsma H, Andriessen TM, Haitsema I, Horn J, van der Naalt J, Franschman G, et al. Prognosis in moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the IMPACT models and the role of extracranial injuries. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(2):639-646.
24. Wong GK, Teoh J, Yeung J, Chan E, Siu E, Woo P, et al. Outcomes of traumatic brain injury in Hong Kong: validation with the TRISS, CRASH, and IMPACT models. *J Clin Neurosci*. 2013;20(12):1693-1696.
25. Skolnick BE, Maas AI, Narayan RK, van der Hoop RG, MacAllister T, Ward JD, et al. A clinical trial of progesterone for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2467-2476.
26. Brennan PM, Murray GD, Teasdale GM. Simplifying the use of prognostic information in traumatic brain injury. Part 1: The GCS-Pupils score: an extended index of clinical severity. *J Neurosurg*. 2018;128(6):1612-1620.
27. Maegele M, Fröhlich M, Caspers M, Kaske S. Volume replacement during trauma resuscitation: a brief synopsis of current guidelines and recommendations. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017;43(4):439-443.

28. Ichikawa R, Maeda Y, Shibuya A, Umesato Y, Kondo Y, Maeda T, et al. Prediction of Poor Prognosis After Severe Head Injury in Children Using Logistic Regression. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(12):825-831.