

Journal Club

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIAL ARTICLE

Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome

Marcelo B.P. Amato, M.D., Maureen O. Meade, M.D., Arthur S. Slutsky, M.D.,
Laurent Brochard, M.D., Eduardo L.V. Costa, M.D., David A. Schoenfeld, Ph.D.,
Thomas E. Stewart, M.D., Matthias Briel, M.D., Daniel Talmor, M.D., M.P.H.,
Alain Mercat, M.D., Jean-Christophe M. Richard, M.D.,
Carlos R.R. Carvalho, M.D., and Roy G. Brower, M.D.

2015年4月14日

東京ベイ・浦安市川医療センター

PGY4 磯本

論文の背景

ARDSの患者において

- 低プラトー圧
- 低1回換気量
- 高PEEP

を用いる人工換気戦略は生存率の改善を来す

N Engl J Med. 1998;338:347-54

N Engl J Med. 2000;342:1301-8

Crit Care Med. 2006;34:1311-8

JAMA 2010;303:865-73

論文の背景

- しかしながら、この3つの戦略の内1つを最適化すると他の戦略に悪影響を及ぼすことがしばしばある
(PEEPを上げるとプラトー圧の上昇を来すなど)
- 各戦略の相対的な理想的バランスは不明である

論文の背景

- 特に1回換気量は通常、予測体重をもとに算出されている
- ARDS患者において換気に用いられる肺容量は著明に低下しており、その肺容量は※静的コンプライアンス(CRS)に影響される

※ 1回換気量 (V_T)
プラトー圧 (P_{PLAT}) - PEEP

Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:160-6

Am Rev Respir Dis. 1987;136:730-6

J Thorac Imaging. 1988;3:59-64

Intensive Care Med. 2005;31:776-84

論文の背景

静的コンプライアンスを考慮した

$$\Delta P \text{ (Driving Pressure: 駆動圧)} = V_T / C_{RS}$$

$$= P_{PLAT} - PEEP$$

が人工換気により良い指標となるのではないか

論文のPECO

P

過去の9つのRCT、3562人

E・C

ΔP の変化

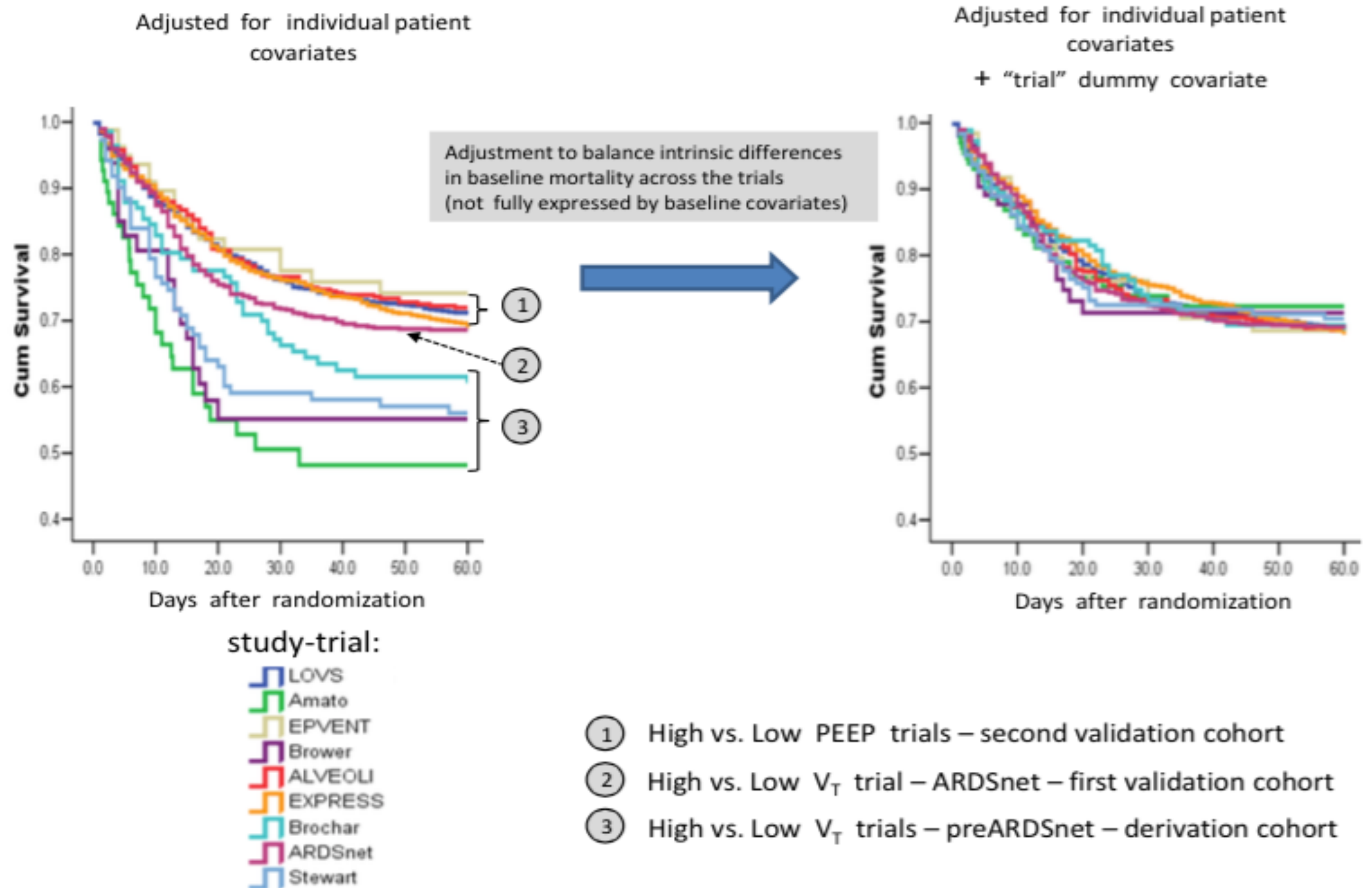
O

60日の死亡率
(60日以内の退院は生存としているものとした)

Inclusion

	Years of recruitment	Patients (N)	Randomization Cont. / Treat.	Age mean (SD)	Sepsis at Entry (%)	Pneumonia/Aspiration*	MV.Days at entry [†]	Interventions (within treatment-arm)	Outcome Treatment-arm (RR; 95%CI)
Lower vs. Higher V_T-trials[‡]:									
Amato et al. ^{1 §}	1991-1995	53	24 / 29	34 (13)	83%	28%	1	V _T ≤ 6mL/kg; ΔP ≤ 20cmH ₂ O P _{PLAT} ≤ 40cmH ₂ O;	0.38 (0.18↔0.79)
Stewart et al. ²	1995-1996	118	59 / 59	59 (18)	40%	58%	0	V _T ≤ 8mL/kg; P _{PEAK} ≤ 30cmH ₂ O	0.99 (0.60↔1.70)
Brochard et al. ³	1994-1996	113	57 / 56	57 (15)	n.a.	n.a.	2	V _T < 10mL/kg; P _{PLAT} ≤ 25cmH ₂ O	1.28 (0.73↔2.25)
Brower et al. ⁴	1994-1996	52	26 / 26	48 (16)	23%	54%	n.a.	V _T ≤ 8mL/kg; P _{PLAT} ≤ 30cmH ₂ O	1.11 (0.48↔2.57)
ARDSnet _{V_T} ⁵	1996-1999	861	429 / 432	51 (17)	27%	49%	1	V _T ≤ 6mL/kg; P _{PLAT} ≤ 30cmH ₂ O;	0.74 (0.58↔0.93)
Higher vs. Lower PEEP-trials:									
ARDSnet _{PEEP} ⁶	1999-2002	545	271 / 274	51 (17)	38%	55%	1	Higher PEEP guided by higher PEEP/ FiO ₂ table; V _T = 6.0±0.9 mL/kg/pbw	1.11[†] (0.80↔1.54) stopped for futility
EXPRESS ⁷	2002-2005	767	382 / 385	60 (15)	61%	72%	1.5	Highest PEEP keeping P _{PLAT} < 30cmH ₂ O; V _T = 6.1±0.3 mL/kg/pbw	0.87[†] (0.69↔1.09) ↑ vent. free days stopped for futility
LOVS ⁸	2000-2006	983	508 / 475	56 (17)	47%	64%	2	Higher PEEP guided by higher PEEP/ FiO ₂ table; V _T = 7.0±1.5 mL/kg/pbw	0.88 (0.71↔1.08) ↓ refract. hypoxemia
Talmor et al. ⁹	2004-2007	61	31 / 30	53 (20)	48%	20%	n.a.	Higher PEEP guided by esophageal-pressure; V _T = 7.6±1.5 mL/kg/pbw	0.49 (0.20↔1.24) ↑ oxygenation ↑ compliance, rs

Figure S2: Accounting for residual heterogeneities across the trials (control and treatment are pooled together for each trial)



Exclusion

呼吸努力を示唆する以下の2つ

- Pressure support ventilationを受けた患者
- 呼吸回数が人工呼吸器設定より多い患者

(除外は全体の3%未満であった)

方法 ①

- ARDS関連の4つのRCT、336人より院内死亡の予測モデルを抽出 (derivation cohort)
- ARDSの861人を対象としたHigh VT vs Low VTのRCTで予測モデルを検証、再検討 (First validation cohort)
- 最終的にARDSの2365人を対象とした高PEEP VS 低PEEPのRCTで検証を行った (Second validation cohort)

結果 ①

Table S3 (website): Univariate Cox Regression Model – 60-Day Mortality

VARIABLES:	Hypothesis generation cohort - Univariate - (N = 336)		First Validation cohort - Univariate - (N = 861)		Second Validation cohort - Univariate - (N = 2360)	
	RR (95% C.I.)	P-value	RR (95% C.I.)	P-value	RR (95% C.I.)	P-value
Trial *		0.27		---		< 0.001
Randomized arm	0.93 (0.68 – 1.28)	0.67	0.74 (0.58 – 0.93)	0.01	0.90 (0.78 – 1.03)	0.13
Days on MV before	1.12 (0.97 – 1.27)	0.16	---	---	---	---
Age	1.03[‡] (0.88 – 1.22)	0.68	1.73 (1.52 – 1.97)	< 0.001	1.70 (1.57 – 1.83)	< 0.001
APACHE/SAPS risk	1.59 (1.34 – 1.89)	< 0.001	1.51 (1.34 – 1.69)	< 0.001	1.83 (1.70 – 1.98)	< 0.001
Organ Failures [†]	---	---	1.40 (1.25 – 1.57)	< 0.001	1.48 (1.37 – 1.59)	< 0.001
Arterial pH at entry	0.69 (0.61 – 0.79)	< 0.001	0.66 (0.58 – 0.77)	< 0.001	0.59 (0.55 – 0.63)	< 0.001
PaO ₂ /FIO ₂ at entry	0.73 (0.65 – 0.83)	< 0.001	0.84 (0.74 – 0.96)	0.01	0.70 (0.64 – 0.76)	< 0.001
Tidal compl. at entry	---	---	---	---	0.76 (0.67 – 0.87)	< 0.001
ΔP at entry	---	---	---	---	1.27 (1.15 – 1.40)	< 0.001
Tidal compl. 1 st day	0.80 (0.66 – 0.97)	0.02	0.90 (0.74 – 1.09)	0.29	0.91 (0.87 – 0.94)	< 0.001
PaCO ₂ - 1 st day	1.08 (0.95 – 1.23)	0.22	0.85 (0.72 – 1.00)	0.05	1.14 (1.06 – 1.22)	< 0.001
FIO ₂ - 1 st day	1.51 (1.28 – 1.77)	< 0.001	1.39 (1.22 – 1.57)	< 0.001	1.54 (1.45 – 1.65)	< 0.001
V _T - 1 st day	1.08 (0.91 – 1.30)	0.37	1.06 (0.98 – 1.15)	0.16	0.99 (0.88 – 1.12)	0.92
Respir. rate - 1 st day	1.18 (0.88 – 1.88)	0.12	1.17 (1.07 – 1.28)	< 0.001	1.30 (1.21 – 1.41)	< 0.001
P _{PLAT} - 1 st day	1.50 (1.26 – 1.77)	< 0.001	1.32 (1.20 – 1.45)	< 0.001	1.39 (1.28 – 1.51)	< 0.001
PEEP - 1 st day	1.15 (0.98 – 1.36)	0.09	1.62 (1.38 – 1.89)	< 0.001	1.13 (1.04 – 1.22)	0.003
ΔP - 1 st day	1.35 (1.16 – 1.58)	< 0.001	1.19 (1.07 – 1.33)	0.001	1.50 (1.36 – 1.67)	< 0.001
Mean P _{AW} - 1 st day	1.42 (1.19 – 1.70)	< 0.001	1.48 (1.33 – 1.65)	< 0.001	1.44 (1.24 – 1.67)	< 0.001

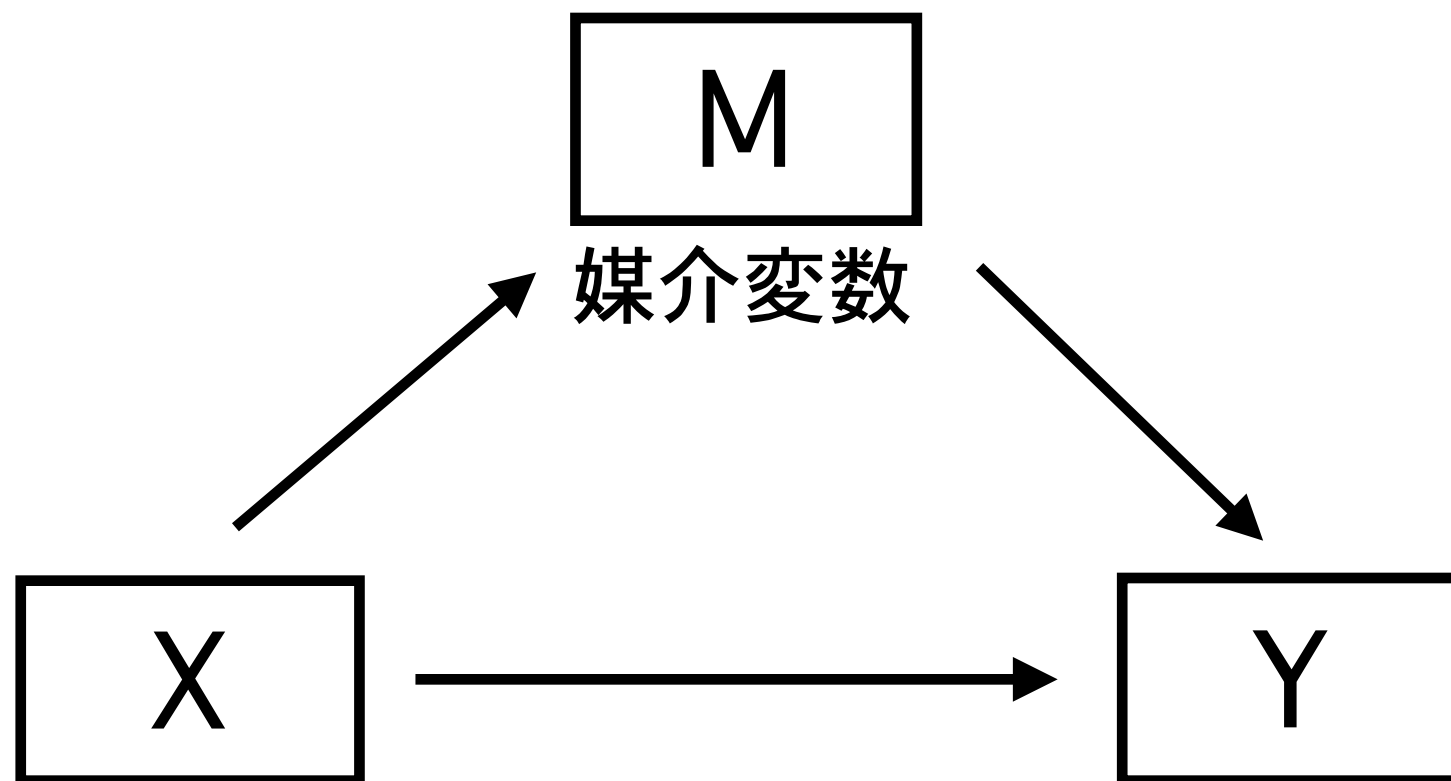
Table 1. Multivariate Cox Regression Model for 60-Day Hospital Survival.*

Variable	High- V_T vs. Low- V_T Trials (N = 1020)		High-PEEP vs. Low-PEEP Trials (N = 2060)		Combined Analysis (N = 3080)	
	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Model 1						
Trial	—	<0.001	—	0.83	—	<0.001
Age	1.51 (1.36–1.69)	<0.001	1.64 (1.50–1.79)	<0.001	1.59 (1.48–1.70)	<0.001
Risk of death†	1.34 (1.20–1.49)	<0.001	1.41 (1.29–1.54)	<0.001	1.38 (1.29–1.48)	<0.001
Arterial pH at entry	0.69 (0.63–0.77)	<0.001	0.68 (0.63–0.74)	<0.001	0.68 (0.64–0.72)	<0.001
PaO ₂ :FIO ₂ at entry	0.85 (0.77–0.95)	0.004	0.88 (0.80–0.96)	0.005	0.87 (0.81–0.93)	<0.001
Day 1 Δ P	1.35 (1.24–1.48)	<0.001	1.50 (1.35–1.68)	<0.001	1.41 (1.31–1.51)	<0.001
Model 2 (including all the variables in model 1)						
Day 1 Δ P	1.32 (1.19–1.47)	<0.001‡	1.51 (1.35–1.68)	<0.001‡	1.40 (1.30–1.51)	<0.001‡
Day 1 V_T	1.04 (0.95–1.14)	0.42§	1.05 (0.90–1.23)	0.52§	1.02 (0.95–1.10)	0.58§
Model 3 (including all the variables in model 1)						
Day 1 Δ P	1.36 (1.24–1.49)	<0.001‡	1.50 (1.34–1.68)	<0.001‡	1.41 (1.32–1.52)	<0.001‡
Day 1 PEEP	0.97 (0.80–1.18)	0.78§	0.99 (0.91–1.09)	0.90§	1.03 (0.95–1.11)	0.51§

方法 ②

- ΔP が1回換気量、PEEP、プラトー圧と比較して死亡と強く相関することを証明するために媒介分析 (Mediation Analysis) を使用した
- R software version 2.10.1 R Package for Causal Mediation Analysisを使用 (その他の分析にはSPSSを使用)
- 背景の呼吸器疾患の重症度によるバイアスを避けるため、すべての媒介モデルをbaselineの肺の弾性力で調整した

媒介分析

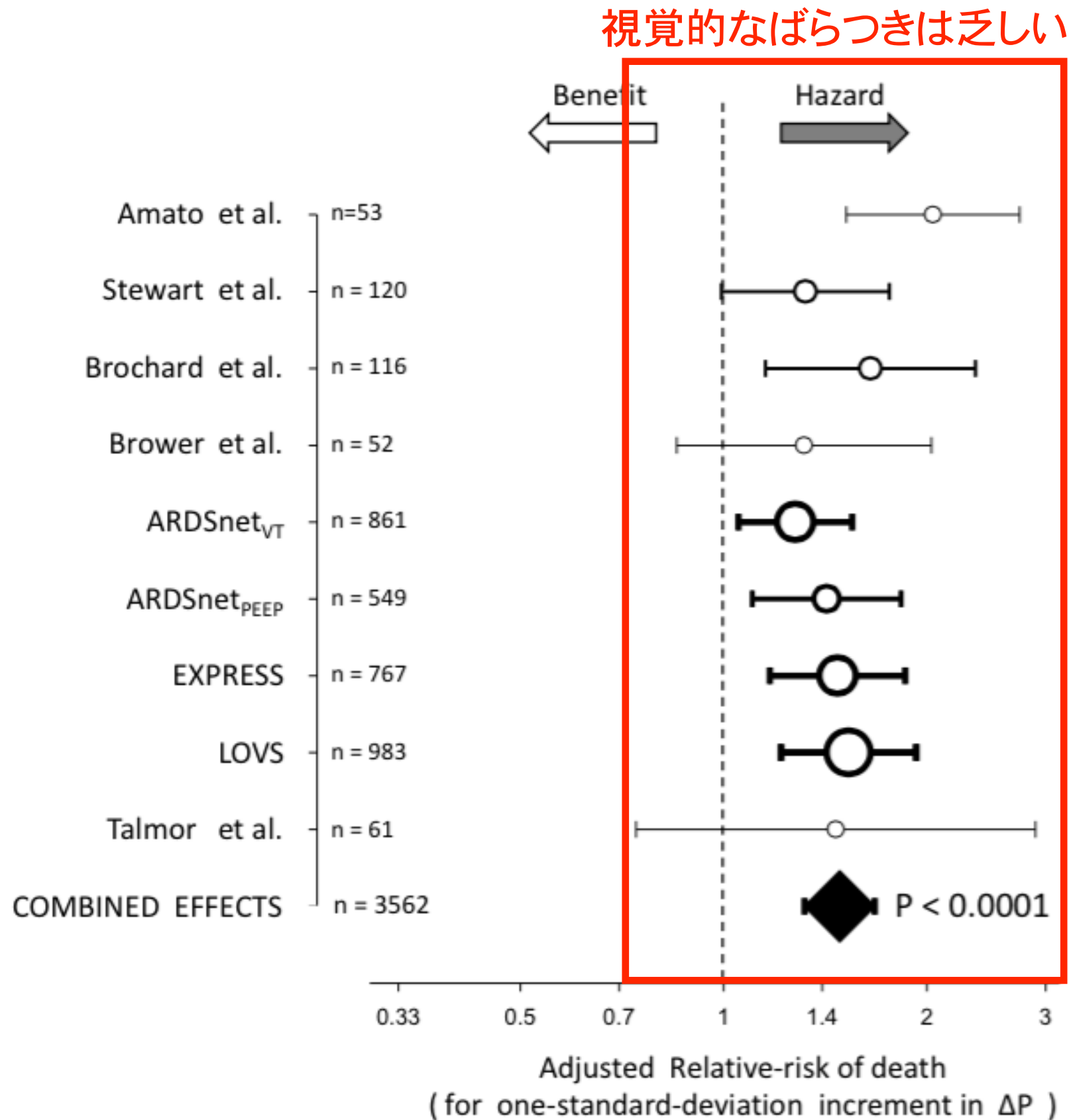


- ある独立変数Xと結果変数Yとの間を、媒介変数Mが介在しているようなモデルを検討する分析
- 間接的に媒介する変数の存在を確認し、またその媒介変数の影響力の強さを検証する方法

結果 ②

ΔPの上昇と死亡の相対危険度との関連

Figure S4: Relative risk of death associated to increments in ΔP within each of the trials



Heterogeneity test:
P = 0.13

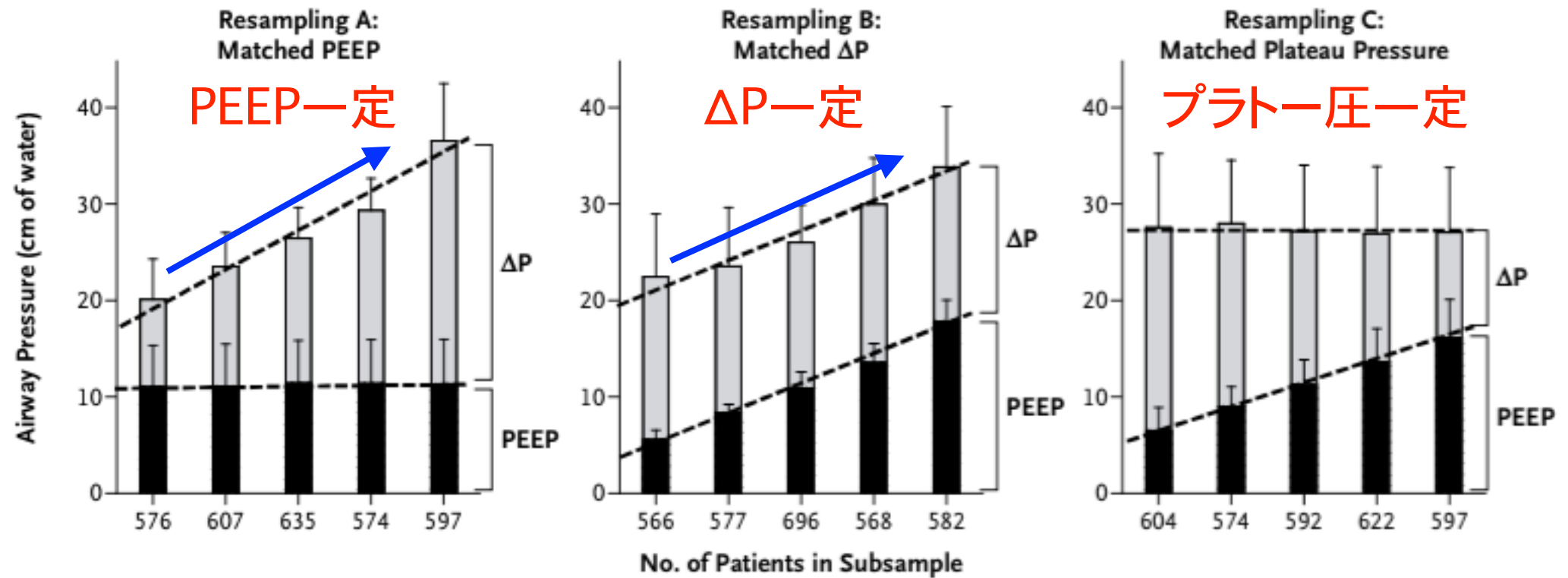
異質性検定
P=0.13(有意差なし)



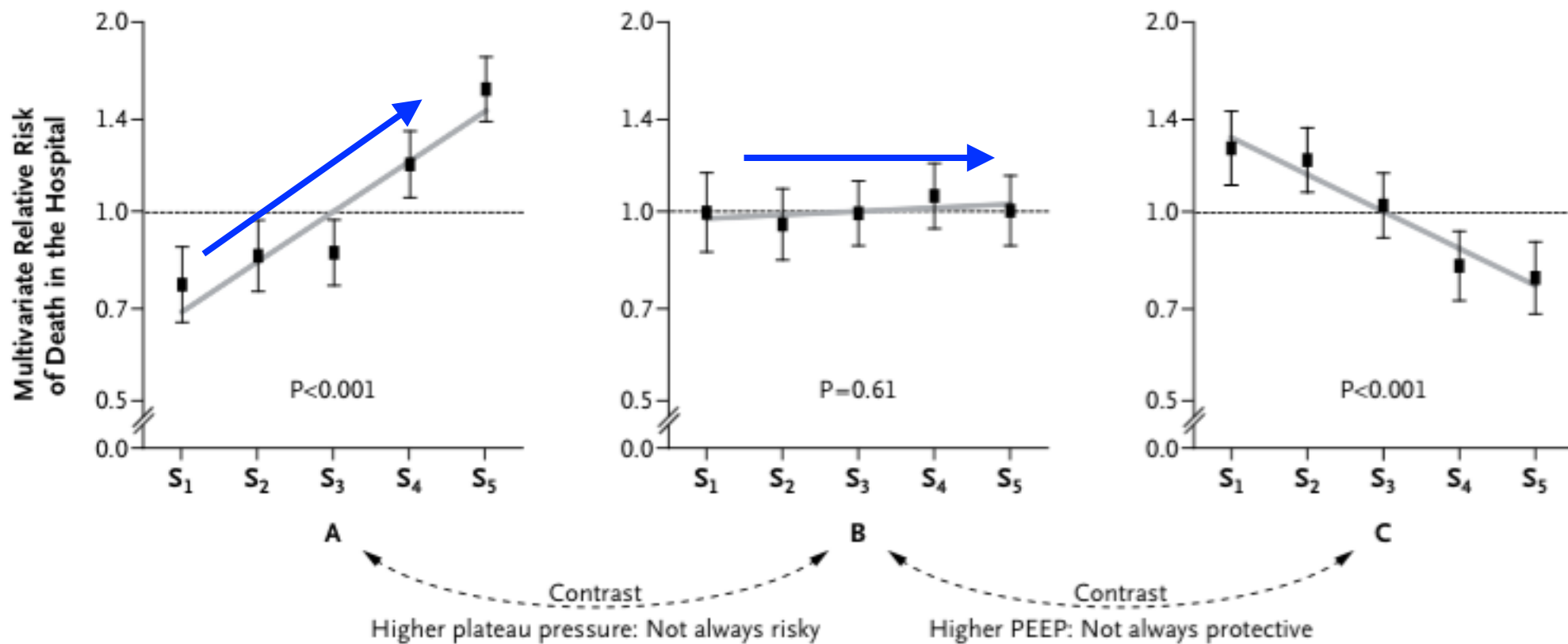
各研究間でΔPが高ければ
死亡率上昇するという結果
に一貫性あり

PEEP、プラトー圧、 ΔP のうち1つを一定値とし、
それぞれについて5つのサブサンプルに分け検証

プラトー圧



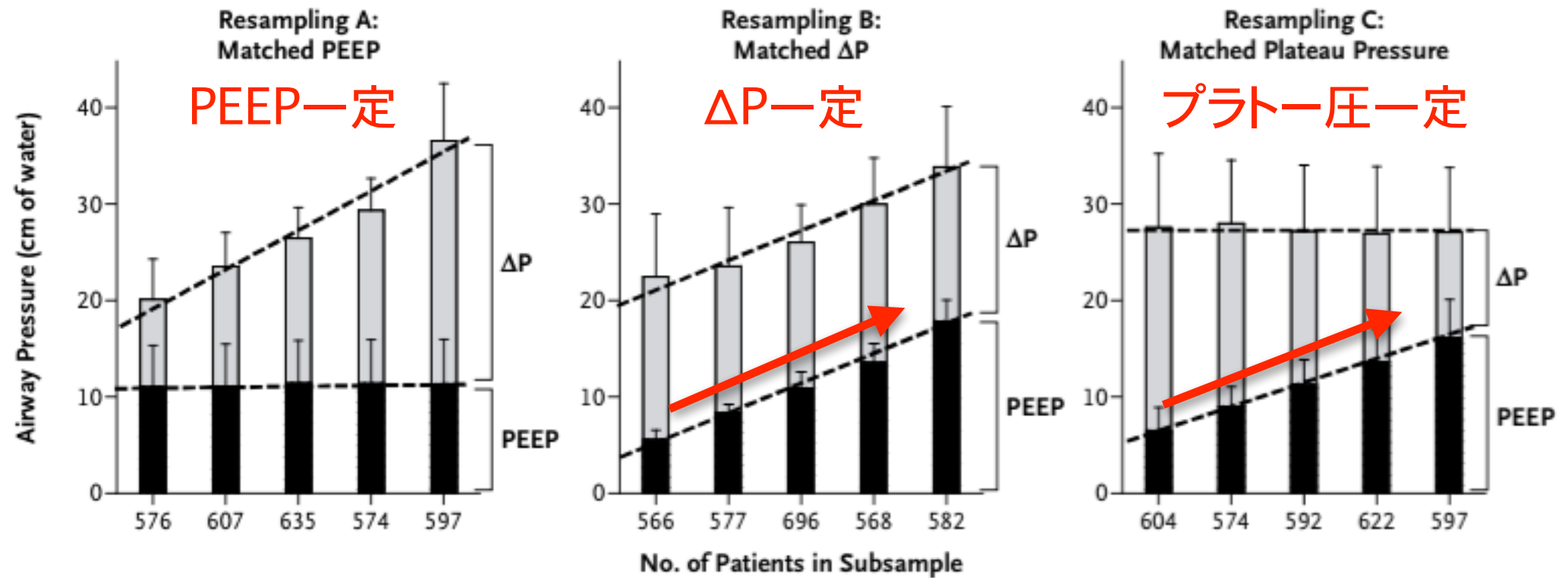
院内死亡の
相対危険度



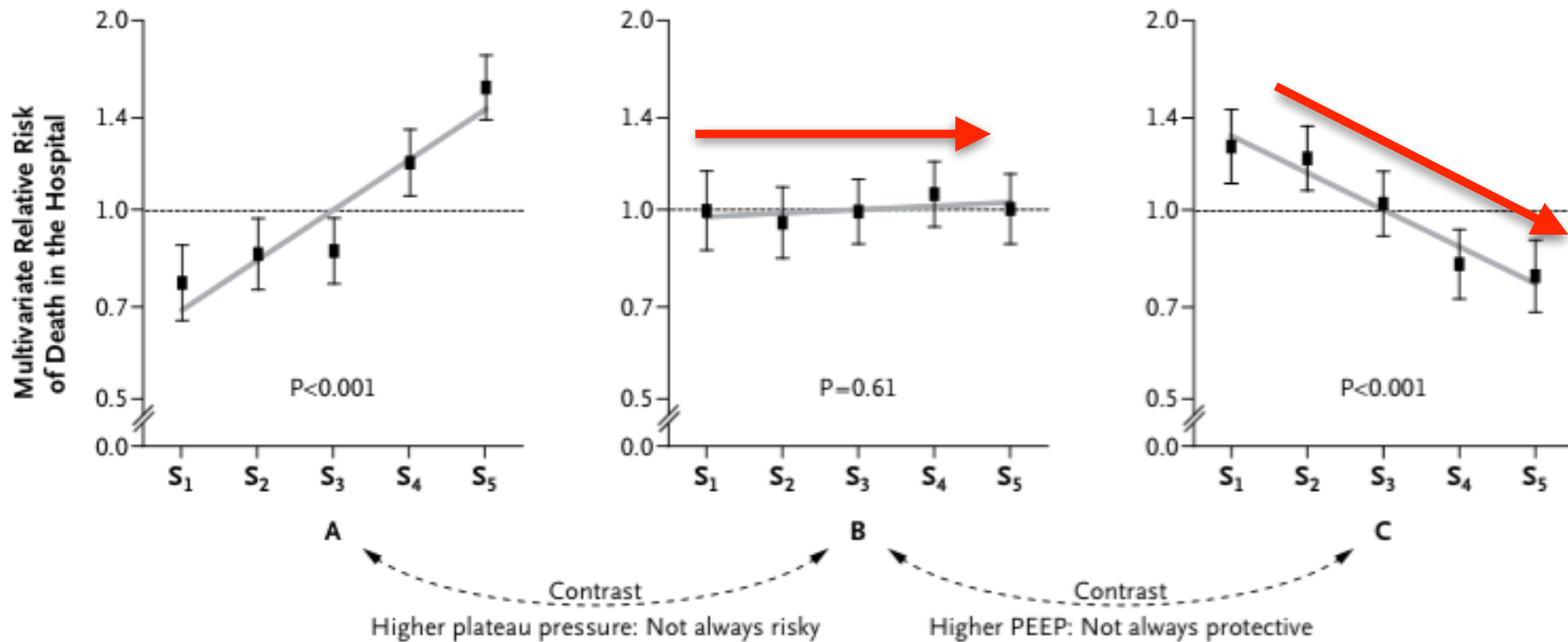
プラトー圧高値は必ずしも有害ではない

PEEP、プラトー圧、 ΔP のうち1つを一定値とし、
それぞれについて5つのサブサンプルに分け検証

プラトー圧



院内死亡の
相対危険度



PEEP高値が死亡率改善に寄与しない

Figure S5: Survival effects of tidal volume, before and after “lung-sizing”

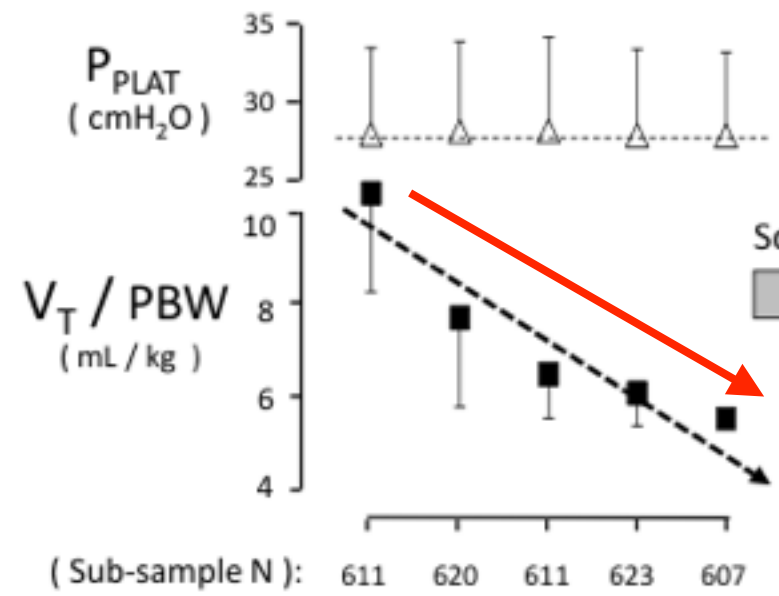
Resampling D
 - matched P_{PLAT} ,
 - decreasing ranks of V_T / PBW

Resampling E
 - matched P_{PLAT} ,
 - decreasing ranks of $V_T / C_{RS} (= \Delta P)$

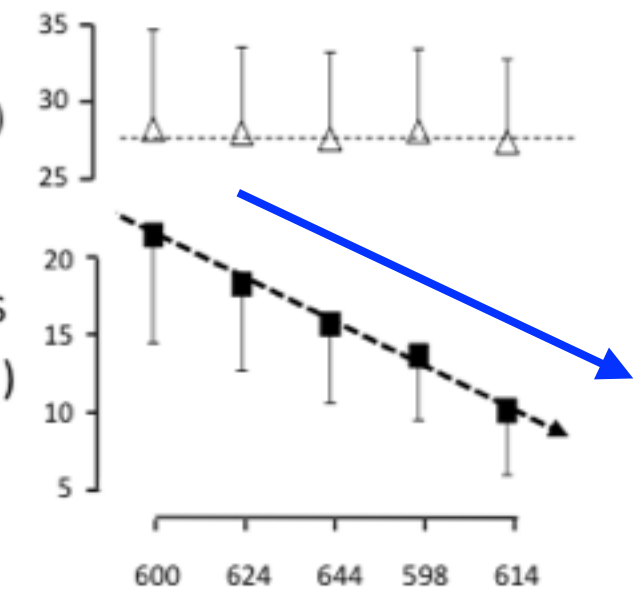
予測体重

肺コンプライアンス

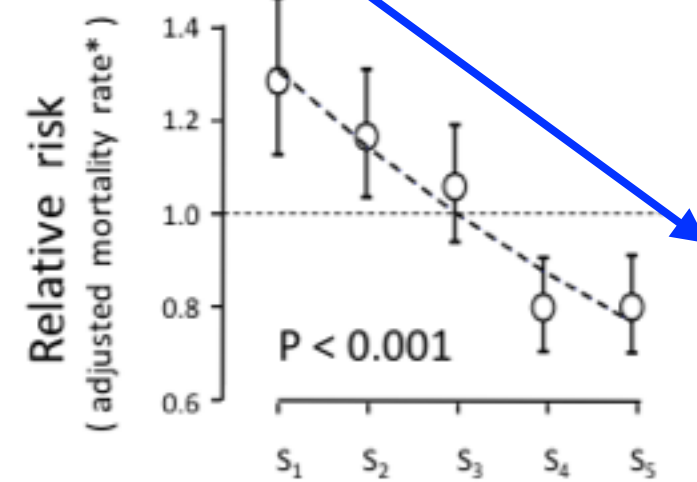
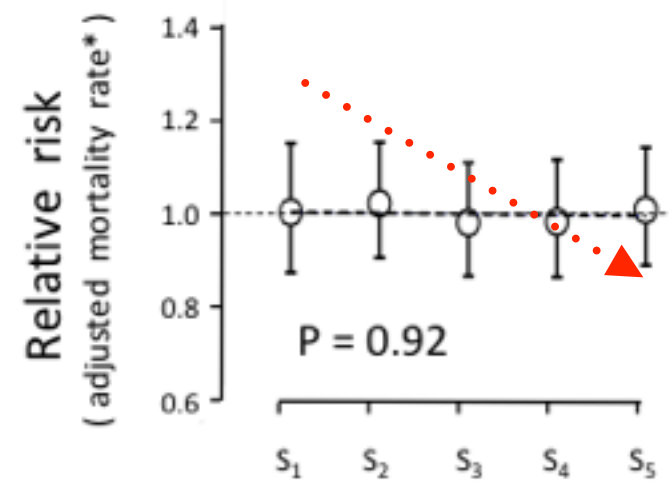
標準化
1回換気量



Scaling V_T to C_{RS}
Instead of PBW



院内死亡の
相対危険度



* : mortality rate adjusted for age, APACHE/SAPS risk, arterial-pH, P/F ratio, and Trial (Cox Proportional Hazard Regression)

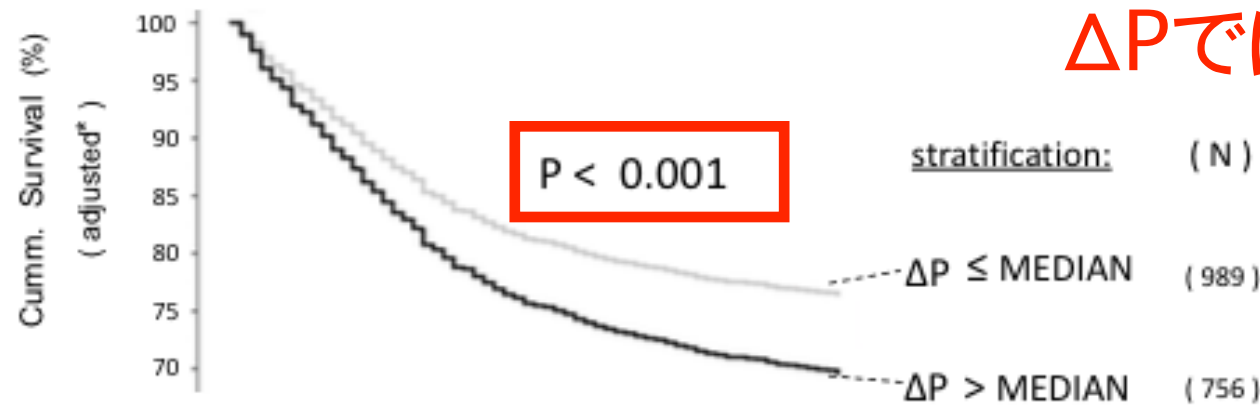
プラトー圧を一定とした場合、1回換気量は予測体重ではなく、肺コンプライアンスで標準化したとき死亡率増加とよく相関した

プラトー圧 ≤ 30 cmH₂O、 $V_T \leq 7$ ml/kgの患者において

(N = 1745)

All with Plateau-pressure ≤ 30 cmH₂O & $V_T \leq 7$ mL / ibw

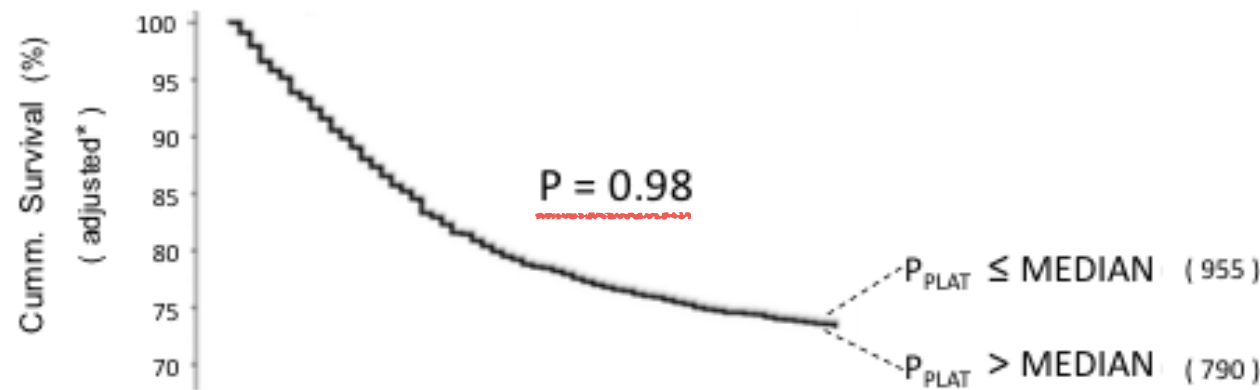
* : survival adjusted for Age, APACHE/SAPS risk, Arterial-pH, P/F ratio, and Trial



ΔP では死亡率に有意差あり

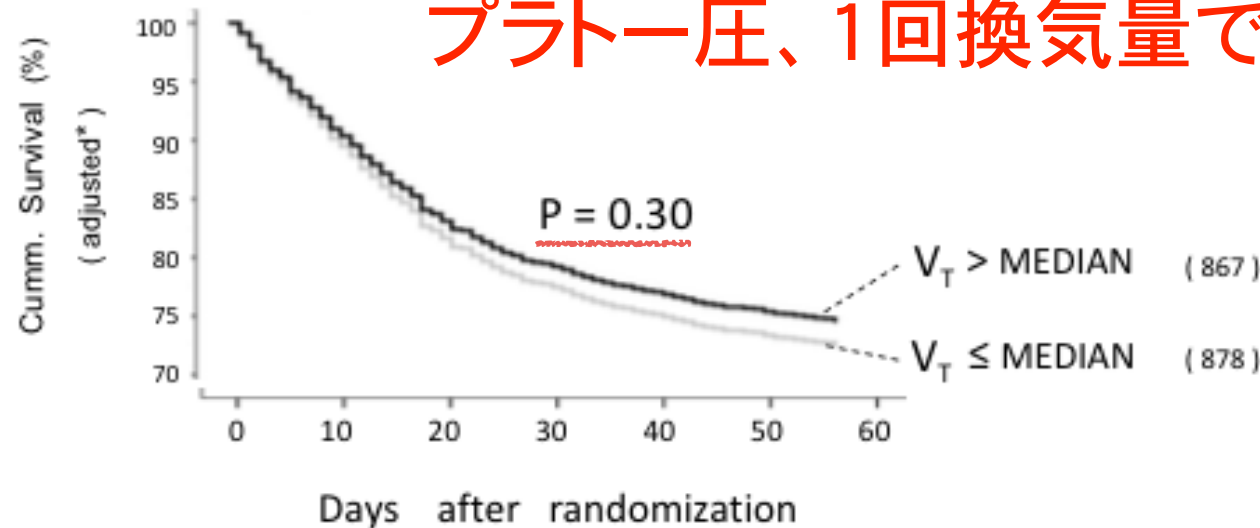
$\Delta P \leq 13$ cmH₂O

$\Delta P > 13$ cmH₂O



プラトー圧 ≤ 26 cmH₂O

プラトー圧 > 26 cmH₂O



プラトー圧、1回換気量では死亡率に有意差なし

1回換気量 > 6 ml/kg

1回換気量 ≤ 6 ml/kg

プラトー圧に対する ΔP の割合の増加と死亡率が有意に相関した

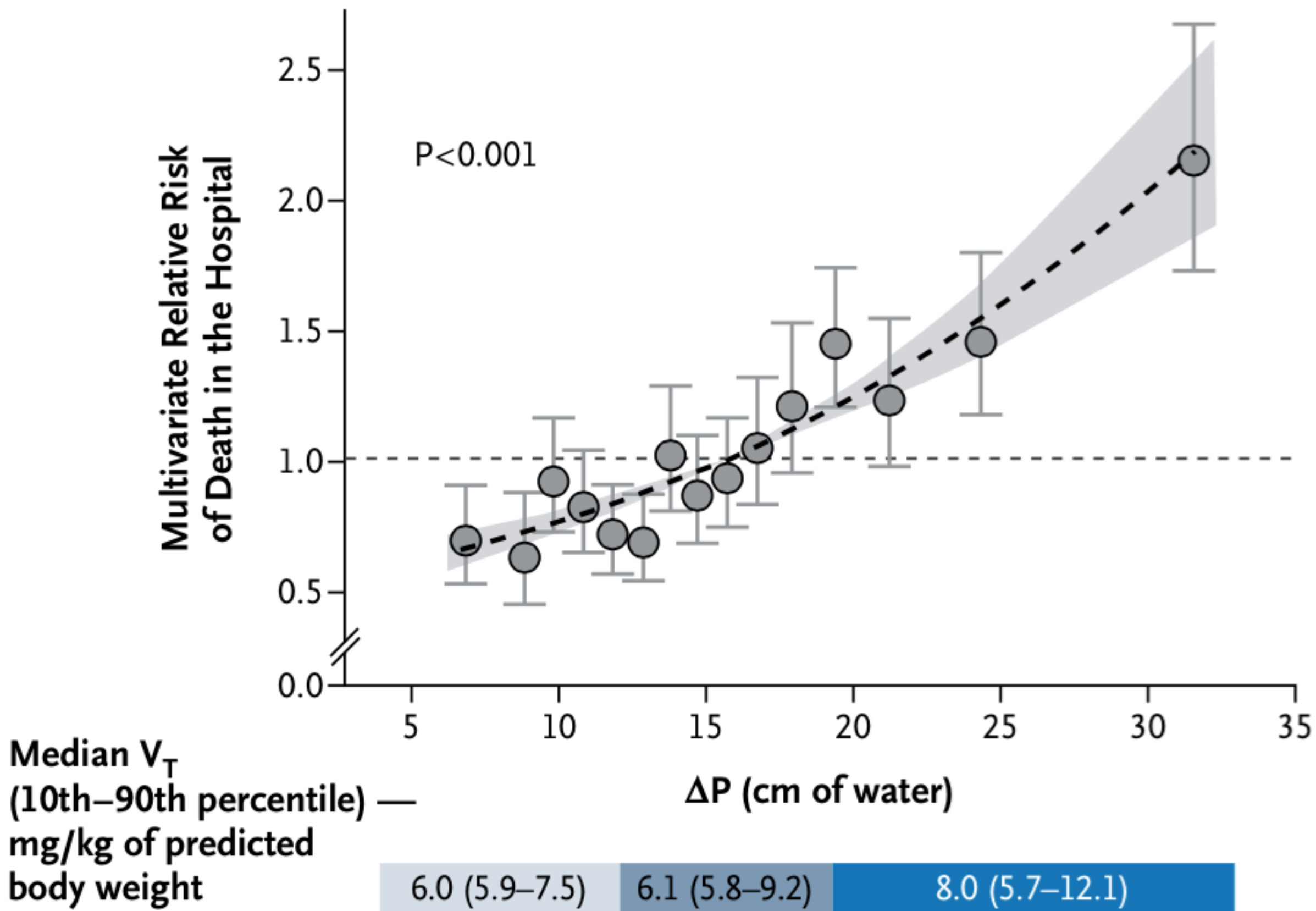
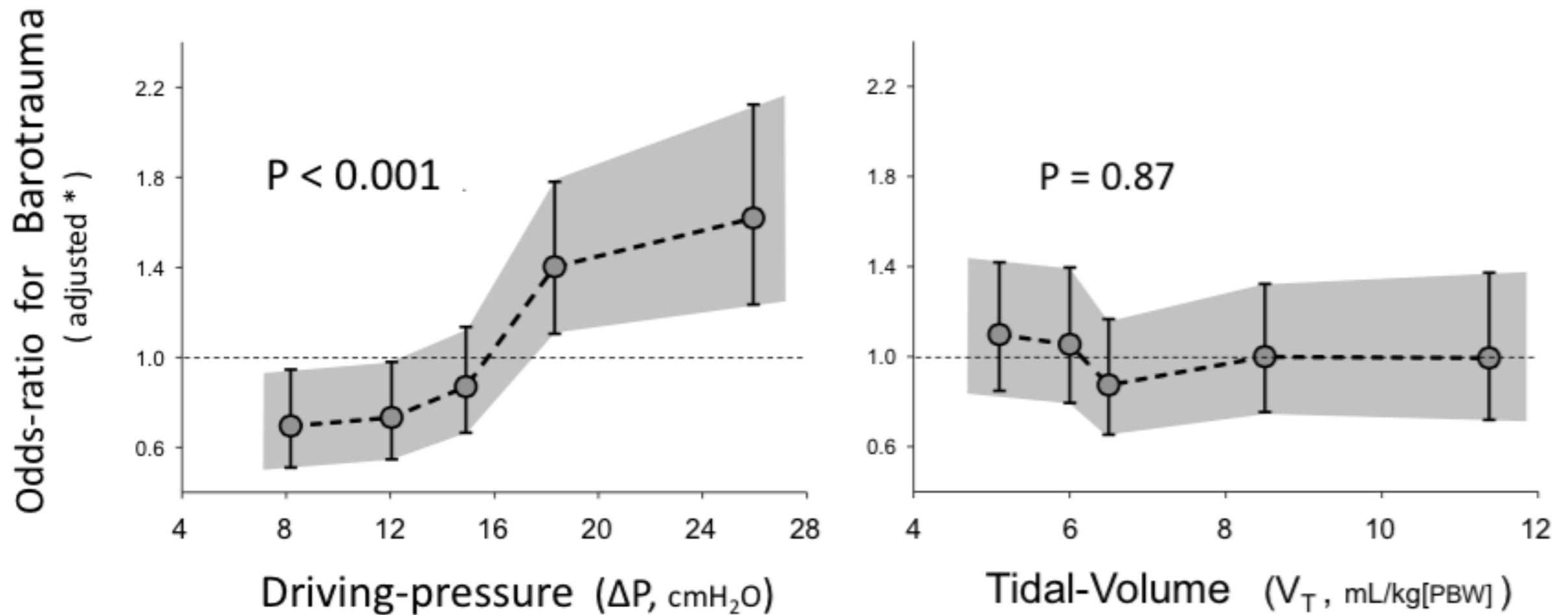


Figure S7: Odds for Barotrauma across quintiles of ΔP or V_T :
Combined population of ARDS (N = 3080)

Chest tube挿入が必要となる気胸



ΔP の上昇は気胸のリスクを有意に上昇させた

1回換気量の増加との関連は認めなかった

* : adjusted for age, APACHE/SAPS risk, arterial-pH, P/F ratio, and Trial

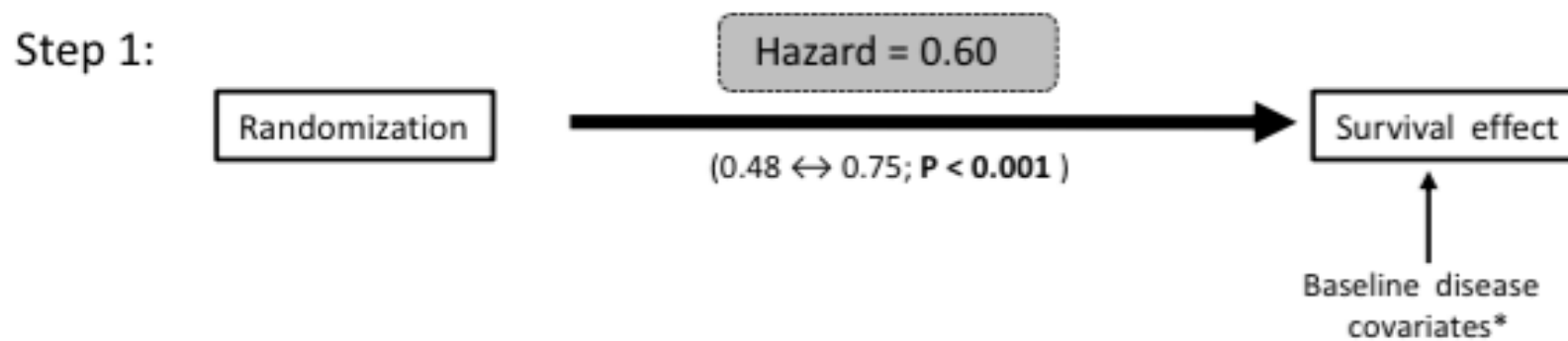
(multivariate logistic regression where both ΔP and V_T co-participate in Model-1)

方法 ③

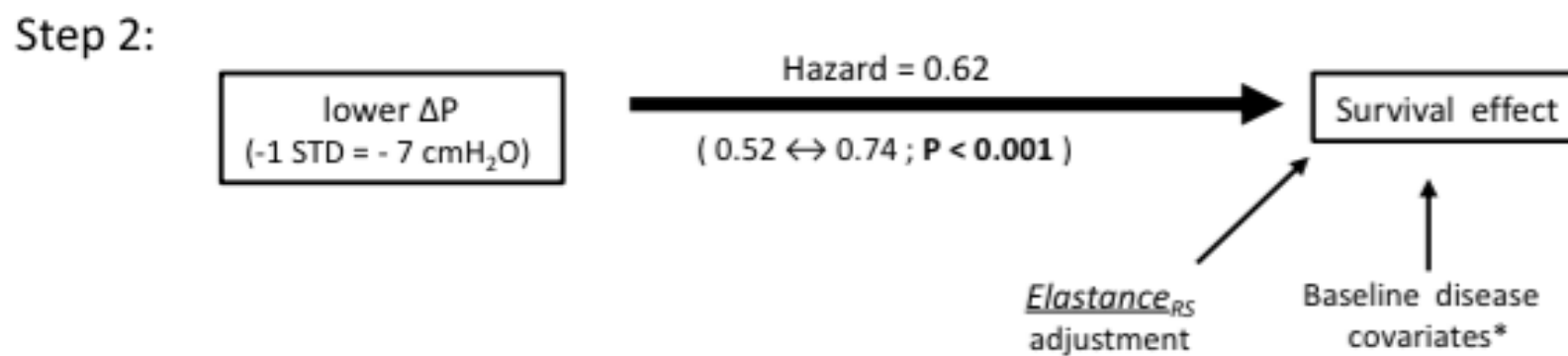
- ΔP がARDSの人工換気戦略において重要な変数であることが示唆された
- ΔP が1回換気量、PEEPから独立した重要な変数であることを確認するため、9つの研究においてマルチレベル媒介分析を行った
- moderated mediationを検定したconsistency analysisは各研究での横断的な一貫性の存在を示唆した

Figure S8: Mediation in the Lower vs. Higher V_T -trials: 低 vs 高1回換気量

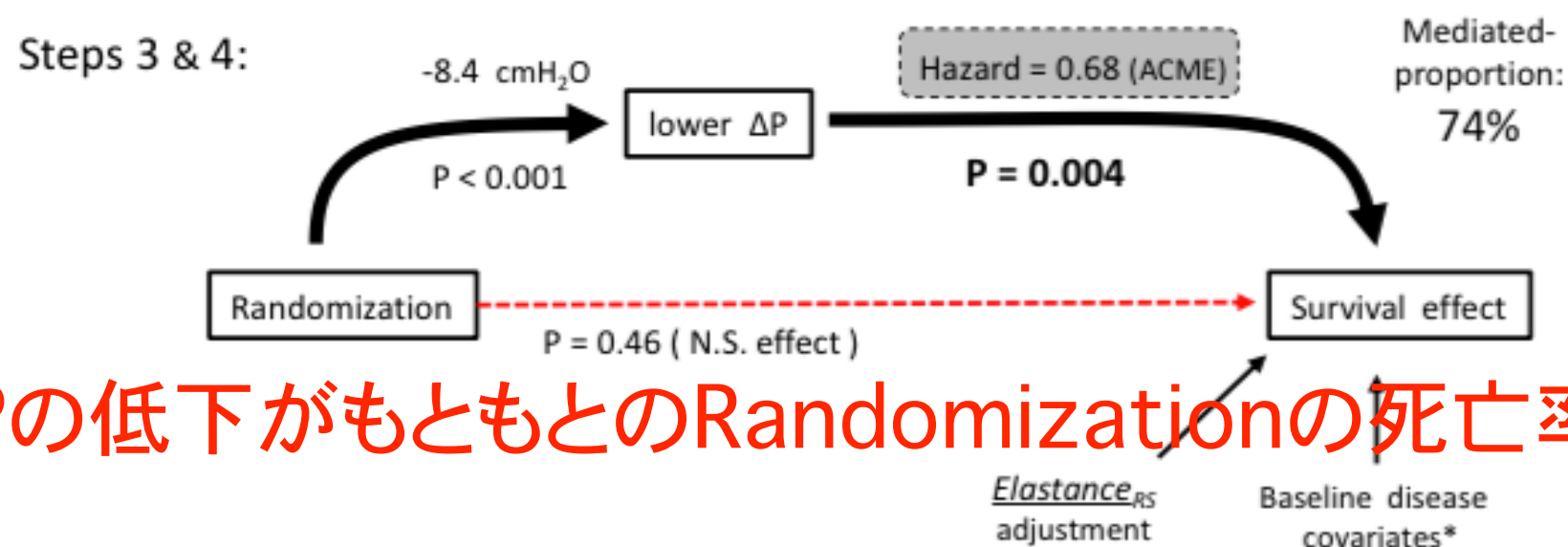
Tested mediator: ΔP -changes driven by randomization 媒介変数: ΔP の変化



model 1の共変量を調整



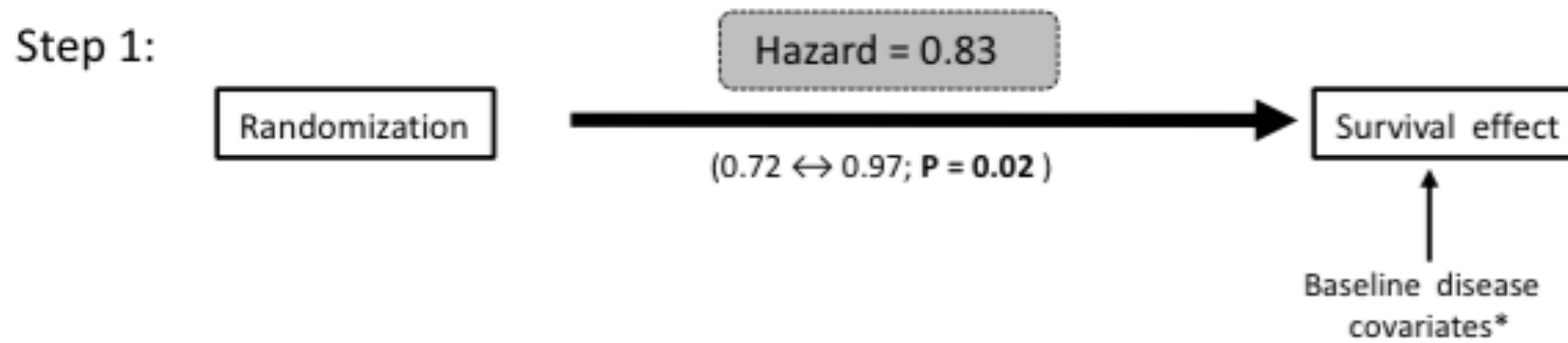
baselineの肺の状態を調整



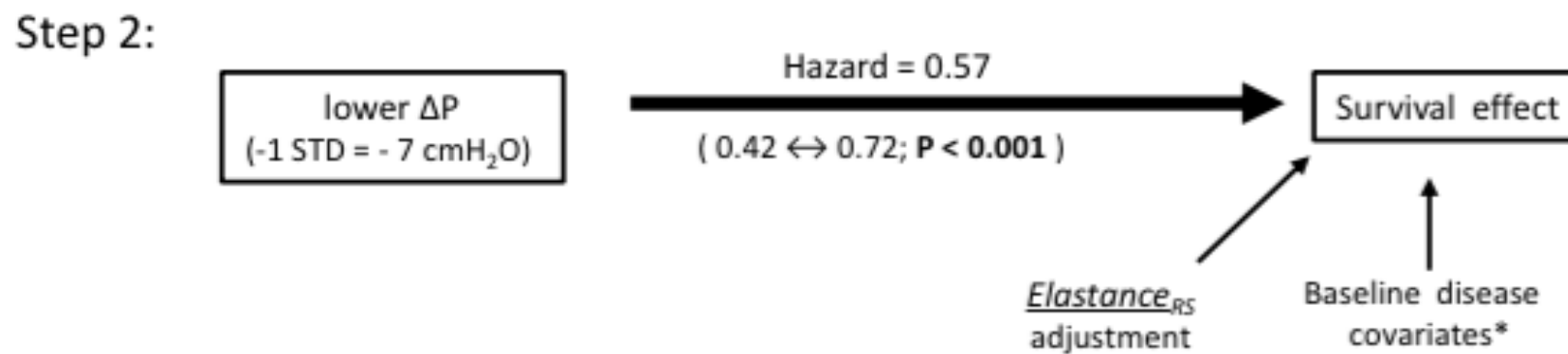
ΔP の低下がもともとのRandomizationの死亡率低下を媒介

Figure S9: Mediation in the Higher vs. Lower PEEP-trials: **低 vs 高PEEP**

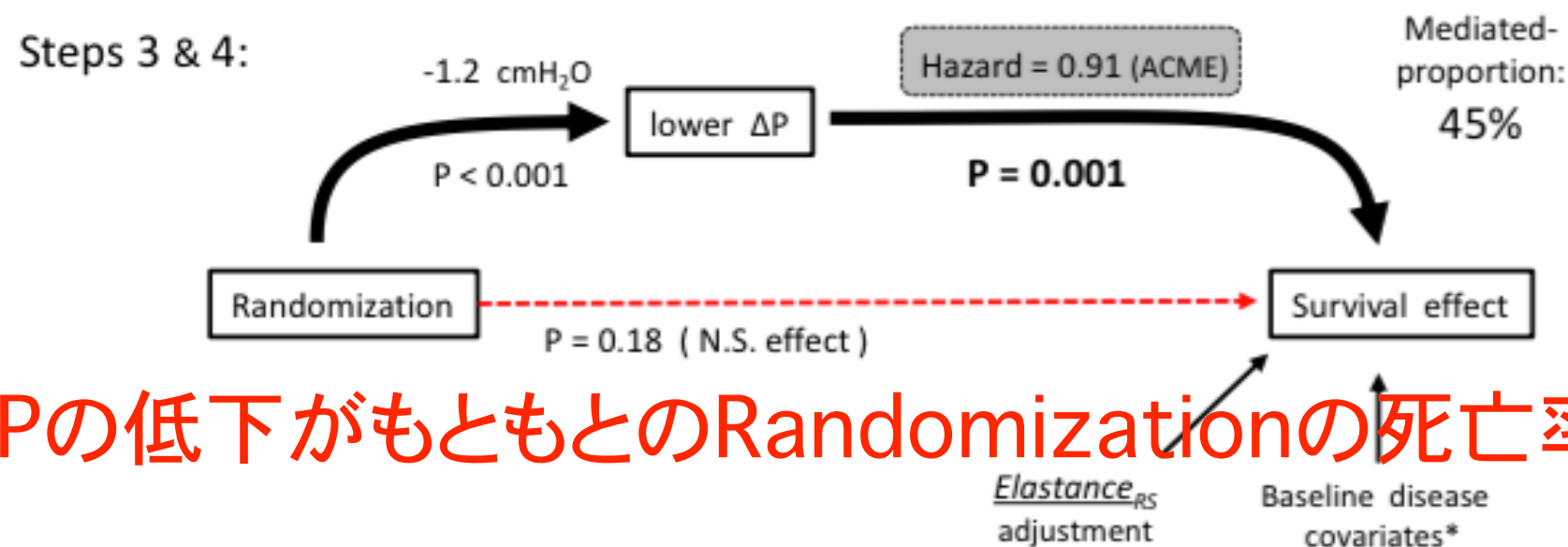
Tested mediator: ΔP -changes driven by randomization **媒介変数: ΔP の変化**



model 1の共変量を調整



baselineの肺の状態を調整



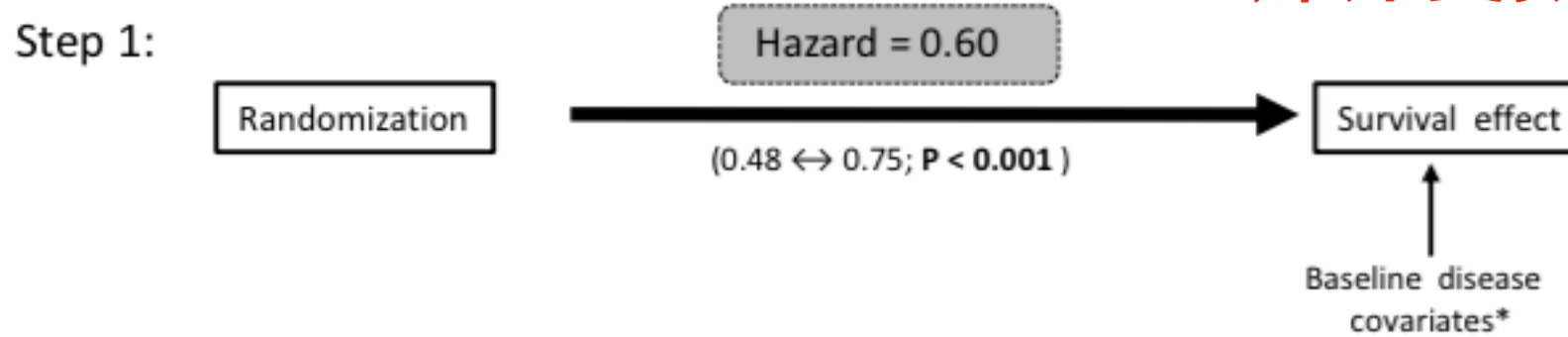
ΔP の低下がもともとのRandomizationの死亡率低下を媒介

Figure S10: Mediation in the Lower vs. Higher V_T -trials:

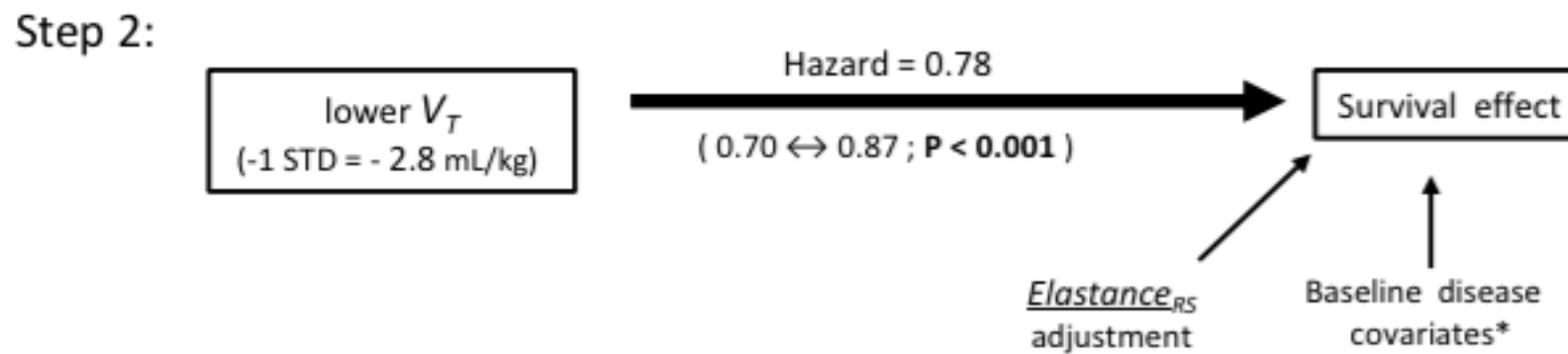
低 vs 高1回換気量

Tested mediator: V_T -changes driven by randomization

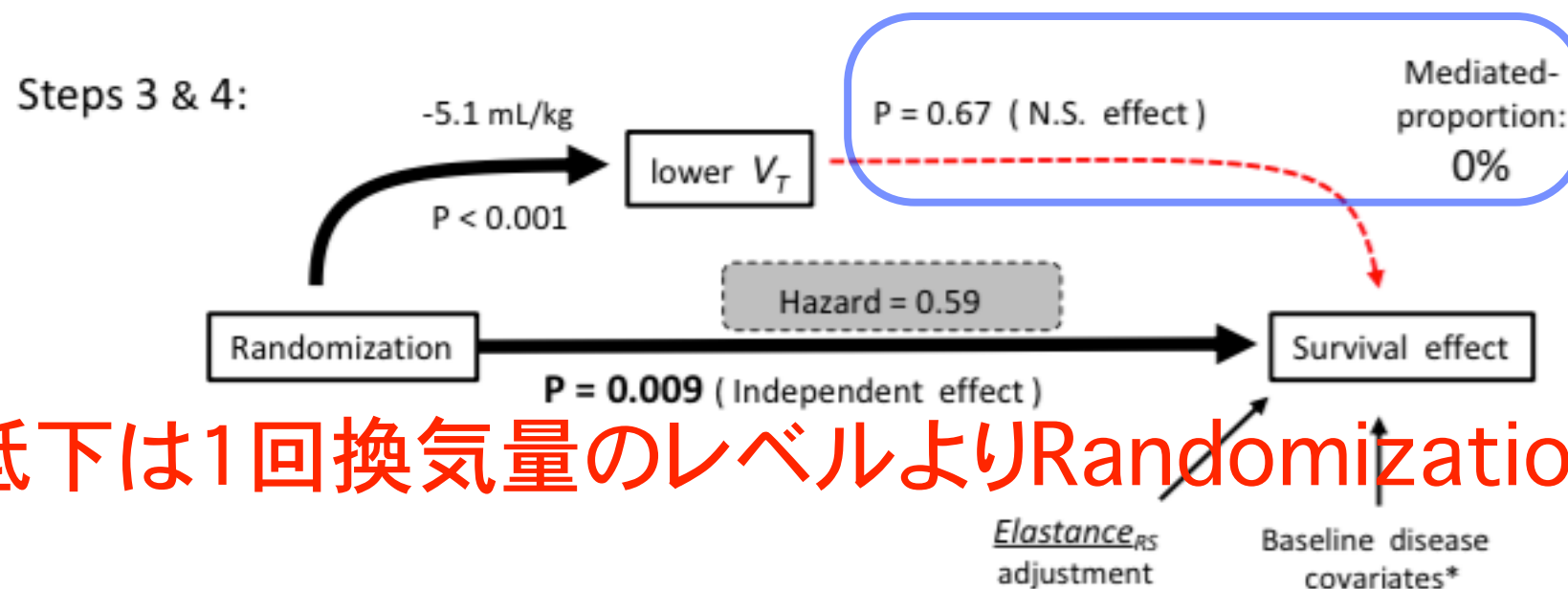
媒介変数: 1回換気量の変化



model 1の共変量を調整



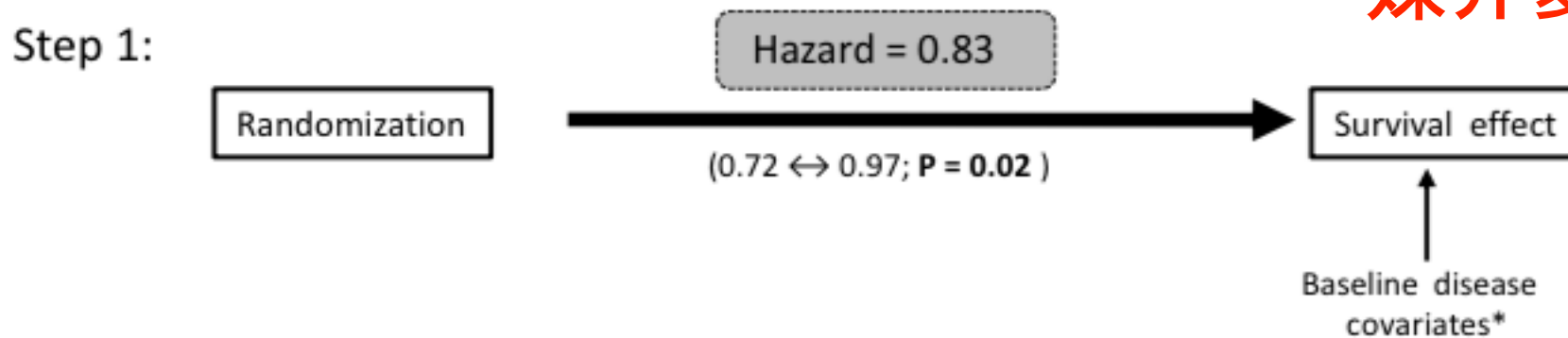
baselineの肺の状態を調整



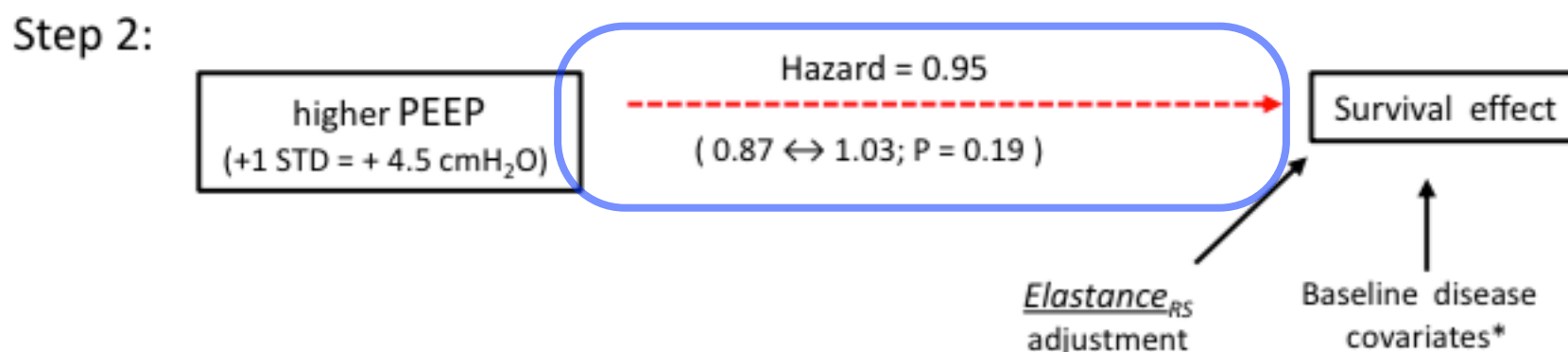
死亡率低下は1回換気量のレベルよりRandomizationの影響が大きい

Figure S11: Mediation in the Higher vs. Lower PEEP-trials: 低 vs 高PEEP

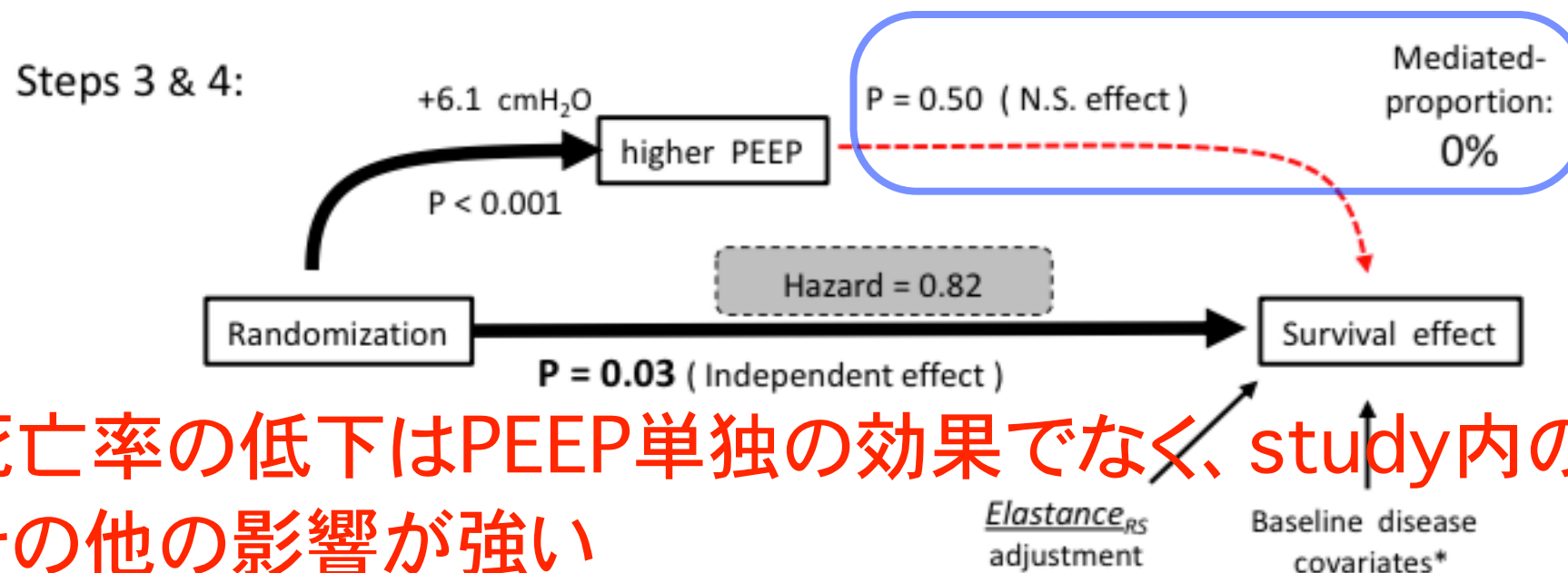
Tested mediator: **PEEP**-changes driven by randomization 媒介変数: PEEPの変化



model 1の共変量を調整



baselineの肺の状態を調整



死亡率の低下はPEEP単独の効果でなく、study内のbundleなどその他の影響が強い

媒介分析の結果

- 低 vs 高1回換気量のstudyの結果は、低1回換気量の影響より ΔP の低下による影響の部分的なものを見ている可能性が示唆された
- 同様に高 vs 低PEEPのstudyの結果も ΔP の低下による影響が示唆された

Discussion

- ARDS患者における人工換気戦略のstudyにおける死亡率改善効果は、1回換気量とPEEPの背景にある ΔP という独立変量と強い関連が示唆された
- 低1回換気量、高PEEP戦略は ΔP が低下しているときにおいて有益であった

Discussion

- 肺障害の原因としてcyclic strain(繰り返しの肺実質の歪み)があり、 ΔP はbarotraumaの関連から評価、調節が簡便なcyclic strainの surrogateとも言える
- それはつまりARDSにおける機能的肺容量は予測体重よりも肺コンプライアンス(ΔP)により良く評価されうる可能性を示唆する
- ΔP の大部分は肺の拡張に使用されるため、経肺圧の surrogateとも言える(極端な低胸郭コンプライアンスの患者を除く)

Limitation

- Exclusionされた呼吸努力のある患者においては本研究は適応できない(活発に呼吸している患者の ΔP は評価が困難)
- 変量範囲の制限 - プラトー圧40cmH₂O以上、PEEP5cmH₂O未満、呼吸数35回以上には適応できない
- ΔP は肺実質障害の要因であると考えられている経肺圧を直接的に推定したものではない
- Retrospective studyである

Conclusion

- ARDSの人工換気戦略において ΔP が死亡リスクの層別化に有用である
- ΔP の低下と死亡率改善の強い相関を認めた
- Prospective studyでの確認が必要である