

Journal Club

急性心筋梗塞に対する酸素療法
AVOID study

2015年09月29日

東京ベイ・浦安市川医療センター 集中治療科
初期研修医 三高 隼人

今回の論文

AVOID study



Air Versus Oxygen in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction

Dion Stub, Karen Smith, Stephen Bernard, Ziad Nehme, Michael Stephenson, Janet E. Bray, Peter Cameron, Bill Barger, Andris H. Ellims, Andrew J. Taylor, Ian T. Meredith and David M. Kaye
on behalf of the AVOID Investigators*

今回の論文の背景

- ・ 低酸素血症がない患者に酸素を投与することは別に悪いことではない？
- ・ ACSの初期治療として “M0NA” が行われてきたため、低酸素血症がないACS患者に対してもルーチンに酸素投与が行われている。
- ・ 本当に害はないのか？

歴史的背景

- ・ 1900年 重症狭心症に対する酸素投与について初めて報告

BMJ. 1900;2:1568.

- ・ 1930年 4人のAMI患者に対して酸素投与を行うことで臨床的改善を得たと報告

JAMA. 1930;94:1363.

- ・ 心筋虚血部位に少しでも多くの酸素を届けることで梗塞巣を小さくする？

- ・ 酸素投与をすることで痛みが良くなるという報告も

JAMA. 1940;114:1512

歴史的背景

- ・ 1976年に発表されたRCT
- ・ 低酸素血症のないAMI患者を、24時間酸素投与群80例と非投与群77例の2群に無作為割付け
- ・ 有意差はないものの、酸素投与群で死亡率が高い傾向 (11.3% vs 3.8%)
- ・ 心筋傷害 (ASTで評価) は、酸素投与群で有意に大きい (99.9IU/ml vs 80.7IU/ml, $p < 0.05$)

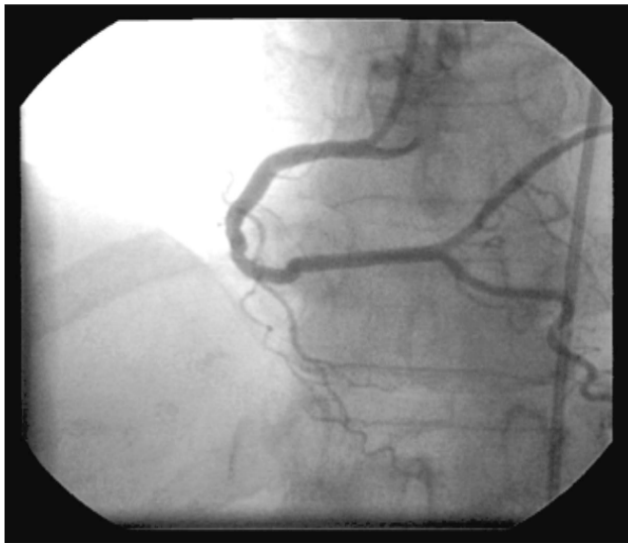
どれもPCI以前の報告



高酸素血症の冠血流に与える影響

- 18名の安定狭心症で冠動脈造影を受けた患者
- 100%酸素 vs. 酸素投与なしで冠血流、冠動脈抵抗、アセチルコリンに対する反応などを比較

Room air



Acetylcholine, 20 μ g/min

100% oxygen



Acetylcholine, 20 μ g/min

酸素投与群で

- 冠血管抵抗 \uparrow 30%
- 冠血流 \downarrow 40%
- アセチルコリンへの反応 \downarrow

ACS患者に対する酸素投与に関する ガイドラインの記載

ACC/AHA Practice Guideline

- ・ 「酸素飽和度90%以下、呼吸困難あり、もしくは低酸素血症の高リスク患者に対して酸素投与すべき (Class 1, LOE B)
- ・ 「**すべての患者に**来院後6時間の酸素投与は**妥当である**」 (Class 2a, LOE C)

2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.

日本のガイドラインも ACC/AHAとほぼ同様の推奨

循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012年度合同研究班報告)

ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン(2013年改訂版)

Guidelines for the management of patients with ST-elevation acute myocardial infarction
(JCS 2013)

- ・ クラス I
肺うっ血や動脈血酸素飽和度低下(94%未満)を認める患者に対する投与(レベル B)
- ・ クラス IIa
すべての患者に対する来院後 6 時間の投与(レベル C)

論文のPICO

P 救急隊の心電図でSTEMIと判断された患者

I 搬送時に酸素投与 8L/min

C SpO₂ \geq 94%では酸素投与なし

O 心筋逸脱酵素で予測される梗塞サイズ

研究デザイン

- ・ Air Versus Oxygen in MI (AVOID) study
- ・ 多施設共同、前向き、オープンラベルRCT
- ・ オーストラリア メルボルンにある
24時間体制でPCI施行可能な9病院 + 救急隊
- ・ 2011年10月-2014年7月
- ・ 638名をランダム割付け
- ・ 441名がSTEMI → 主要エンドポイント解析に

組み入れ基準 inclusion criteria

- ・ 18歳以上の胸痛患者（発症後12時間以内）を救急隊がスクリーニング
- ・ 救急隊が心電図で**STEMI**と判断した患者

（連続した肢誘導で ≥ 0.1 mVのST上昇、
連続した胸部誘導で ≥ 0.2 mVST上昇、新規の左脚ブロック）

除外基準 exclusion criteria

- ・ SpO₂ < 94%
- ・ β 刺激薬ネブライザーが必要な気管支けいれん
- ・ ランダム割付け前の酸素投与
- ・ 意識障害
- ・ 研究非参加施設への搬送が決定している
- ・ 病院到着後、STEMIではないと診断された場合

ランダム割付け・盲検化

- ランダム割付け randomized されている
 - ＝ コンピュータで生成した割付け入り封筒を救急車に置く
- ブラインド（盲検化）されていない
 - － 患者
 - － 介入（治療）実施者
- ブラインド（盲検化）されている
 - － アウトカム評価者
 - － データ解析者

介入群 Intervention

- ・ 救急隊による
フェイスマスク酸素 8L/分 投与
- ・ カテ後、病棟に移るまで継続

比較群 Comparison

- ・ 酸素投与なし
- ・ SpO₂ < 94% となった場合
 - 鼻カヌラ 4L/分 or マスク 8L/分
 - SpO₂ ≥ 94%を達成する

その他の治療

- ・ アスピリン 300mg
全ての患者に救急隊が投与
- ・ 追加の抗血小板薬、抗凝固療法、
PCI戦略は、循環器内科医が
各施設のプロトコルに沿って決定

一次アウトカム

Primary Outcome

- ・ 心筋逸脱酵素（CK, TnI）で評価する梗塞サイズ
- ・ ベースラインから 6, 12, 18, 24 時間後に採血
- ・ その後 36, 48, 60, 72 時間後に採血
- ・ 実際に緊急CAGでSTEMIと診断された患者でITT解析を施行

二次アウトカム

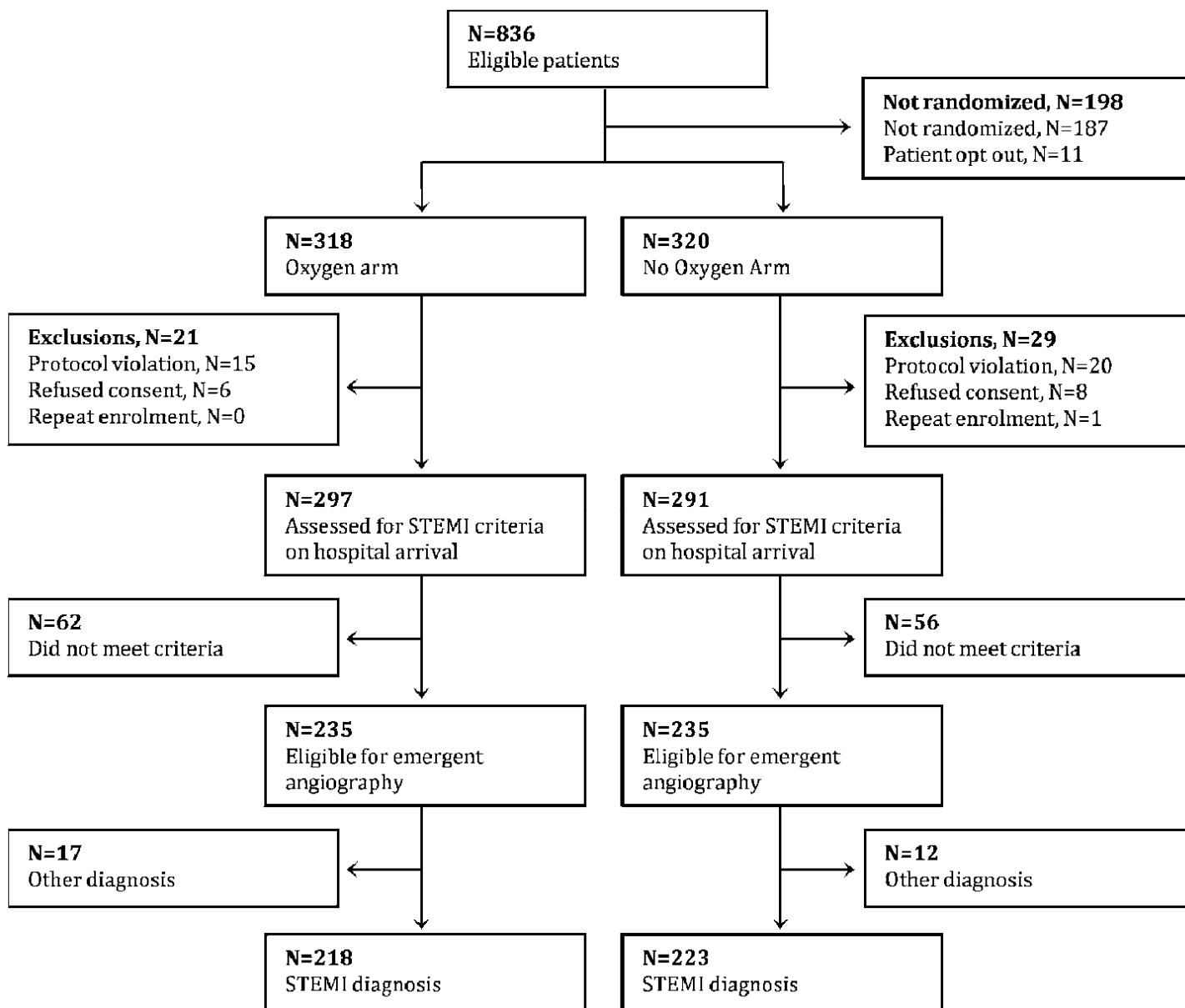
Secondary Outcome

- ・ 心筋梗塞の再発
- ・ 不整脈
- ・ 6ヶ月後の造影心臓MRIで評価された梗塞サイズ（全てのSTEMI患者にオファー）

サンプルサイズ

- ・ 酸素を制限することで、20%の心筋傷害を抑制すると予測
BMJ, 1976, 1, 1121-1123 (前述のRCT)
- ・ 平均peak cTnI level $75 \pm 35 \mu\text{g/L}$ と予測
JACC Cardiovasc Interv. 2008;1:415-42
- ・ Power 90%、type 1 error 0.01として^{3.}サンプルサイズをそれぞれの群で163名 (計326名) 必要と算出
- ・ 病院前のSTEMI診断の陽性的中率は100%ではないこと、プロトコール違反などを考慮し、病院前でのランダム割り付け目標を計600名とした

フローチャート



計638名の胸痛患者が救急隊によりランダム割り付け

プロトコール違反などで計50名が除外

病院到着後STEMIではないと判断されたのが計118名

最終的に冠動脈造影で診断された、計441名が解析に含まれた

(割付け時の71%)

Baseline

- 2群間のベースラインは同等と考えられる。

Table 1. Baseline Characteristics of Patients With Confirmed STEMI

Characteristic	Oxygen Arm (n=218)	No Oxygen Arm (n=223)
Age, mean (SD), y	63.0 (11.9)	62.6 (13.0)
Male, n (%)	174 (79.8)	174 (78.0)
Body mass index, median (IQR), kg/m ² *	27.4 (25.1–31.1)	27.7 (24.7–30.8)
Past history and risk factors, n (%)		
Diabetes mellitus	37 (17.0)	41 (18.4)
Hypertension	130 (59.6)	123 (55.2)
Dyslipidemia	121 (55.5)	118 (52.9)
Current or ex-smoker†	141 (65.3)	165 (74.3)
Peripheral vascular disease	4 (1.8)	11 (4.9)
Stroke	11 (5.0)	15 (6.7)
Ischemic heart disease	38 (17.4)	40 (17.9)
Previous PCI	24 (11.0)	26 (11.7)
Previous CABG	4 (1.8)	3 (1.3)
Medication only	8 (3.7)	12 (5.4)
Creatinine > 120 μmol/L	17 (7.8)	19 (8.5)
Status on arrival of paramedics		
Heart rate, median (IQR), bpm	74.0 (61.0–84.0)	72.0 (60.0–80.3)
Systolic blood pressure, median (IQR), mm Hg	130.0 (105.0–150.0)	130.0 (110.0–150.0)
Oxygen saturation, median (IQR), %	98.0 (97.0–99.0)	98.0 (97.0–99.0)
Pain score, median (IQR)	7.0 (5.0–9.0)	7.0 (5.0–8.0)

CABG indicates coronary artery bypass grafting; IQR, interquartile range; PCI, percutaneous coronary intervention; and STEMI, ST-segment–elevation myocardial infarction.

*Available in 280 of 441 patients.

†*P* for difference <0.05.

治療内容

- 以下の項目に有意差はなかった
 - interventionまでの時間
 - 病変枝数（単枝、多枝、LMCA）
 - TIMI flow（intervention前後とも）など
- 酸素飽和度に有意差あり（median, IQR）
 - 酸素投与群：100（99-100）%
 - 非投与群：98（96-99）%
- 対照群で酸素投与されたのは、
 - 17名（7.7%）
 - 投与量は4.0（2.0-8.0）L/min

Table 2. Procedural Details of Patients With Confirmed STEMI

Characteristic	Oxygen Arm (n=218)	No Oxygen Arm (n=223)
Status on arrival at the catheterization laboratory		
Oxygen saturation, median (IQR), %*	100.0 (99.0-100.0)	98.0 (96.0-99.0)
Oxygen being administered, n (%)*	208 (95.9)	17 (7.7)
Oxygen dose, median (IQR), L/min*	8.0 (8.0-8.0)	4.0 (2.0-8.0)
Preintervention oxygen duration, median (IQR), min*†	79.0 (59.3-94.0)	51.5 (41.3-91.8)
Cardiac arrest, n (%)	10 (4.6)	8 (3.6)
Inotrope use, n (%)	11 (5.0)	12 (5.4)
Intubation, n (%)	0	3 (1.3)
Thrombolysis, n (%)	2 (0.9)	0
Killip class ≥II, n (%)	23 (11.1)	27 (12.7)
Culprit artery, n (%)		
LAD	82 (38.0)	74 (33.8)
LCx	21 (9.7)	31 (14.2)
RCA	100 (46.3)	101 (46.1)
Other	11 (5.1)	15 (6.8)
Extent of coronary disease, n (%)		
Single vessel	95 (43.8)	84 (37.7)
Multivessel	122 (56.2)	139 (62.3)
LMCA Involvement	9 (4.1)	7 (3.1)
Preprocedural TIMI flow 0/1, n (%)	191 (89.3)	191 (88.0)
Postprocedural TIMI flow 2/3, n (%)	208 (98.1)	211 (95.9)
Procedural details, n (%)		
Radial intervention	72 (33.2)	74 (33.3)
Stent implanted	202 (92.7)	201 (90.1)
Drug-eluting stent	112 (51.4)	114 (51.1)
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor	97 (44.5)	90 (40.4)
Thrombus aspiration	107 (49.1)	105 (47.1)
Intra-aortic balloon pump	7 (3.2)	12 (5.4)
CABG	5 (2.3)	9 (4.0)
Time intervals, median (IQR), min		
Call to hospital arrival	55.0 (46.0-69.0)	56.5 (48.0-68.8)
Paramedic on scene to hospital arrival	45.0 (35.0-55.0)	46.0 (38.0-57.0)
Symptom to intervention	150.5 (125.0-213.8)	162.0 (130.0-240.0)
Hospital arrival to intervention	54.0 (39.0-66.3)	56.0 (42.0-70.8)
Length of stay, median (IQR), d	4.0 (4.0-5.0)	4.0 (3.0-5.0)

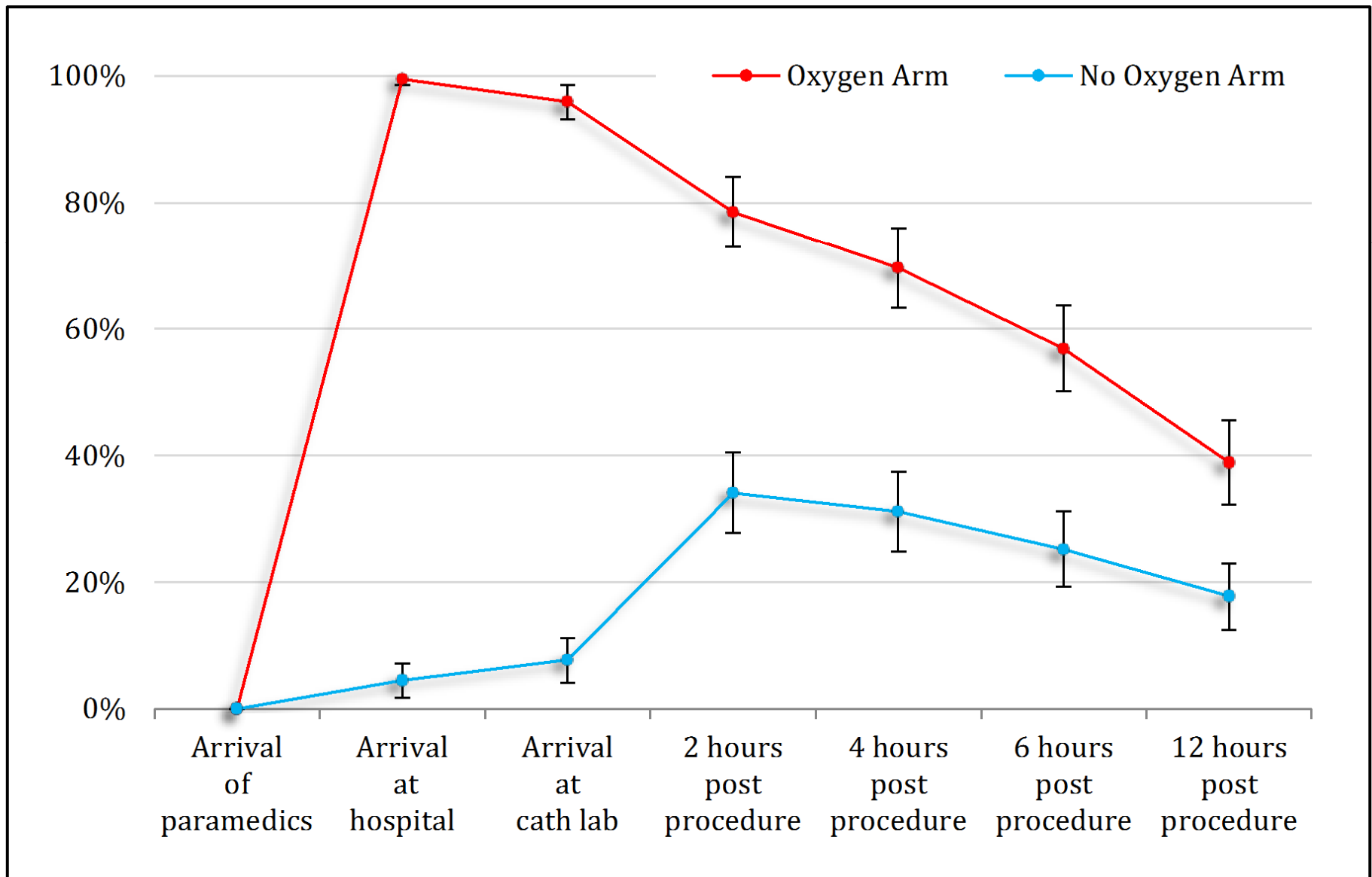
CABG indicates coronary artery bypass grafting; IQR, interquartile range; LAD, left anterior descending artery; LCx, left circumflex artery; RCA, right coronary artery; STEMI, ST-segment-elevation myocardial infarction; and TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

*P for difference <0.05.

†Duration on oxygen therapy from randomization to first procedural intervention (eg, aspiration, ballooning) measured in patients who received oxygen therapy.

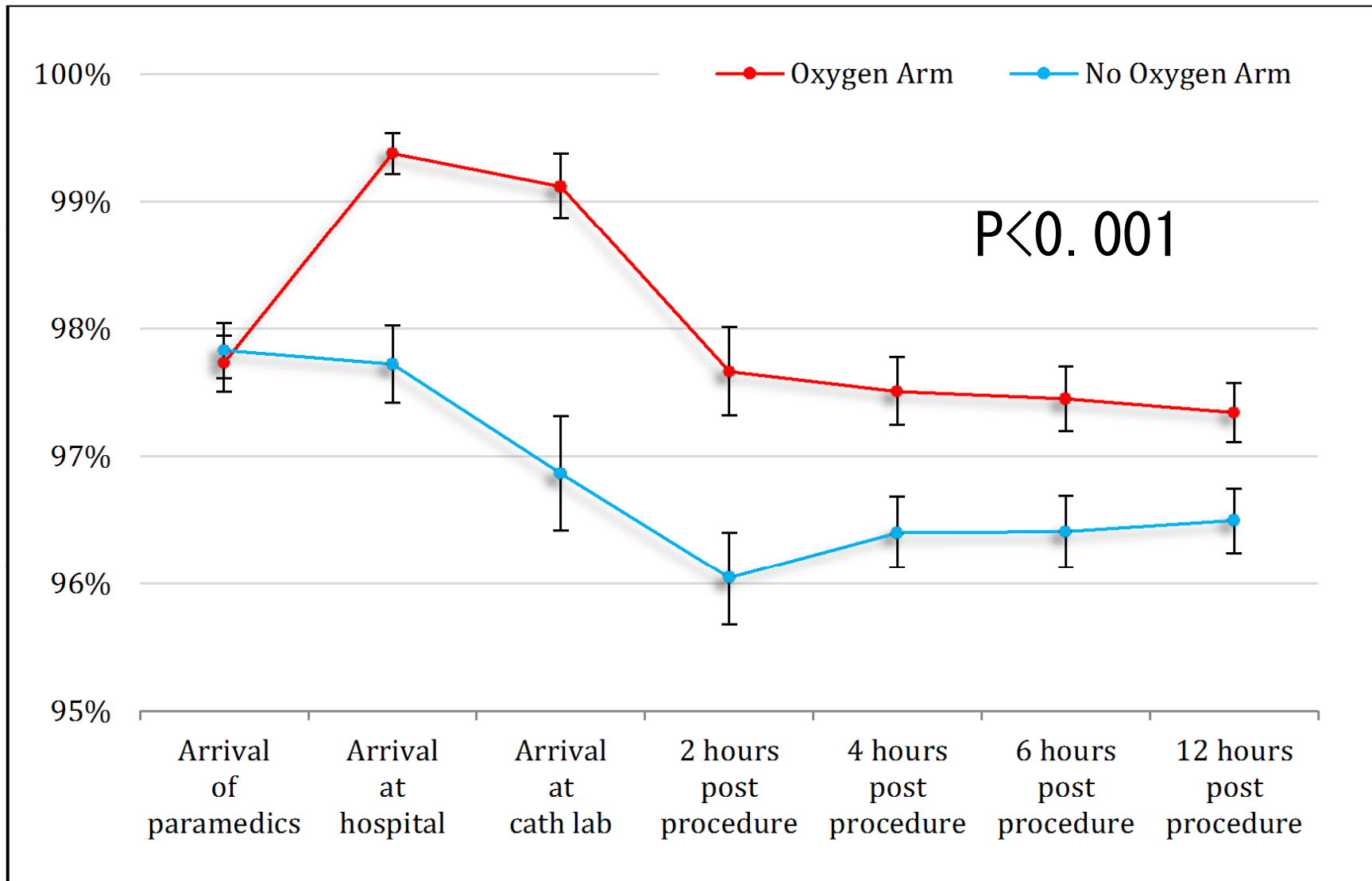
実際に酸素投与を受けた患者

Figure S2. Proportion of patients receiving supplemental oxygen across study time points and treatment groups in patients with confirmed STEMI.



実際のSpO₂値

Figure S3. Geometric mean (95% CI) for peripheral blood oxygen saturation (SpO₂) across time points in patients with confirmed STEMI.

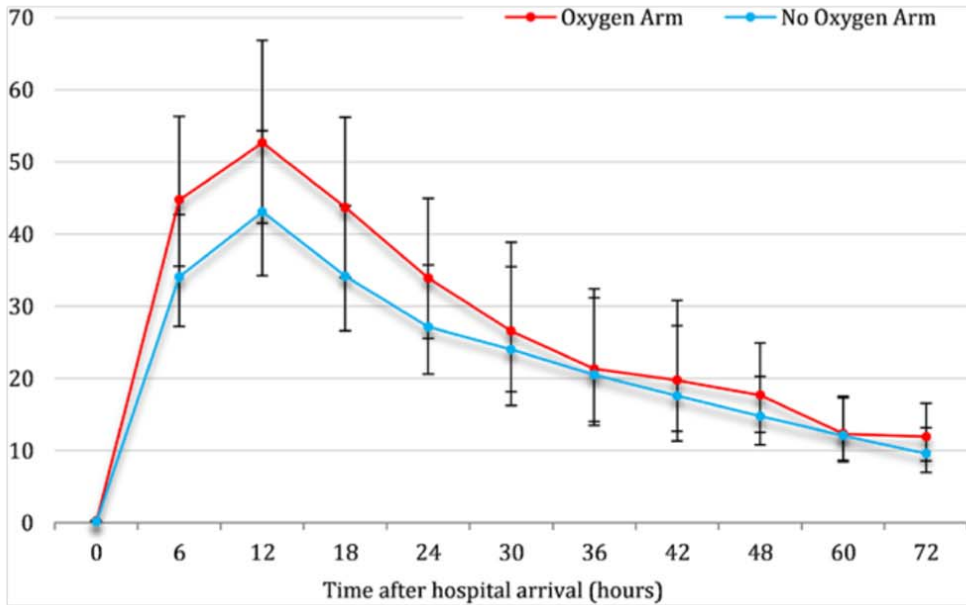


結果：梗塞サイズ

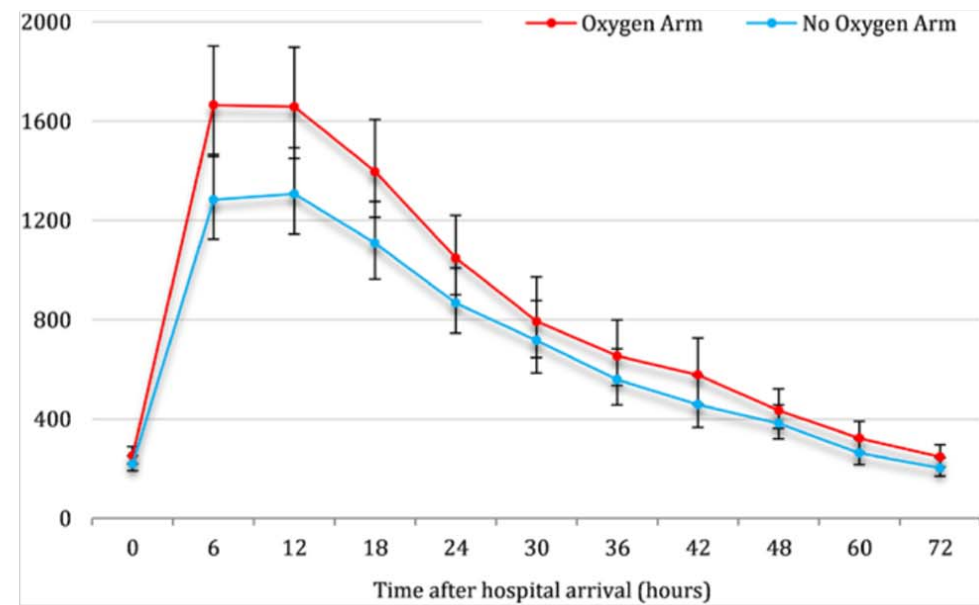
Table 3. Measures of Infarct Size in Patients With Confirmed STEMI

End Point	Oxygen Arm (n=218)	No Oxygen Arm (n=223)	Ratio of means (Oxygen/No Oxygen)	P Value
cTnl				
Sample size, n	200	205		
Median peak (IQR), µg/L	65.7 (30.1–145.1)	62.1 (19.2–144.0)		
Geometric mean peak (95% CI), µg/L	57.4 (48.0–68.6)	48.0 (39.6–58.1)	1.20 (0.92–1.55)	0.18
Median AUC ₇₂ (IQR), µg/L	2336.4 (965.6–5043.1)	1995.5 (765.7–4426.0)		
Geometric mean AUC ₇₂ (95% CI), µg/L	2000.4 (1692.8–2363.9)	1647.9 (1380.1–1967.6)	1.21 (0.95–1.55)	0.12
Creatine kinase, U/L				
Sample size, n	217	222		
Median peak (IQR), U/L	2073 (1065–3753)	1727 (737–3598)		
Geometric mean peak (95% CI), U/L	1948 (1721–2205)	1543 (1341–1776)	1.26 (1.05–1.52)	0.01
Median AUC ₇₂ (IQR), U/L	64 620 (35 751–107 066)	51 757 (29–141–10 6029)		
Geometric mean AUC ₇₂ (95% CI), U/L	60 395 (54 185–67 316)	50 726 (44 861–57 358)	1.19 (1.01–1.40)	0.04
Infarct size on CMR*				
Sample size, n	61	66		
Median (IQR), g	20.3 (9.6–29.6)	13.1 (5.2–23.6)		0.04
Geometric mean (95% CI), g	14.6 (11.3–18.8)	10.2 (7.7–13.4)	1.43 (0.99–2.07)	0.06
Median (IQR) proportion of LV mass, %	12.6 (6.7–19.2)	9.0 (4.1–16.3)		0.08
Geometric mean (95% CI) proportion of LV mass, g	10.0 (8.1–12.5)	7.3 (5.7–9.3)	1.38 (0.99–1.92)	0.06
ECG ST-segment resolution >70%, measured 1 d after hospital admission, n (%)	132 (62.0)	149 (69.6)		0.10

時間軸で見ると



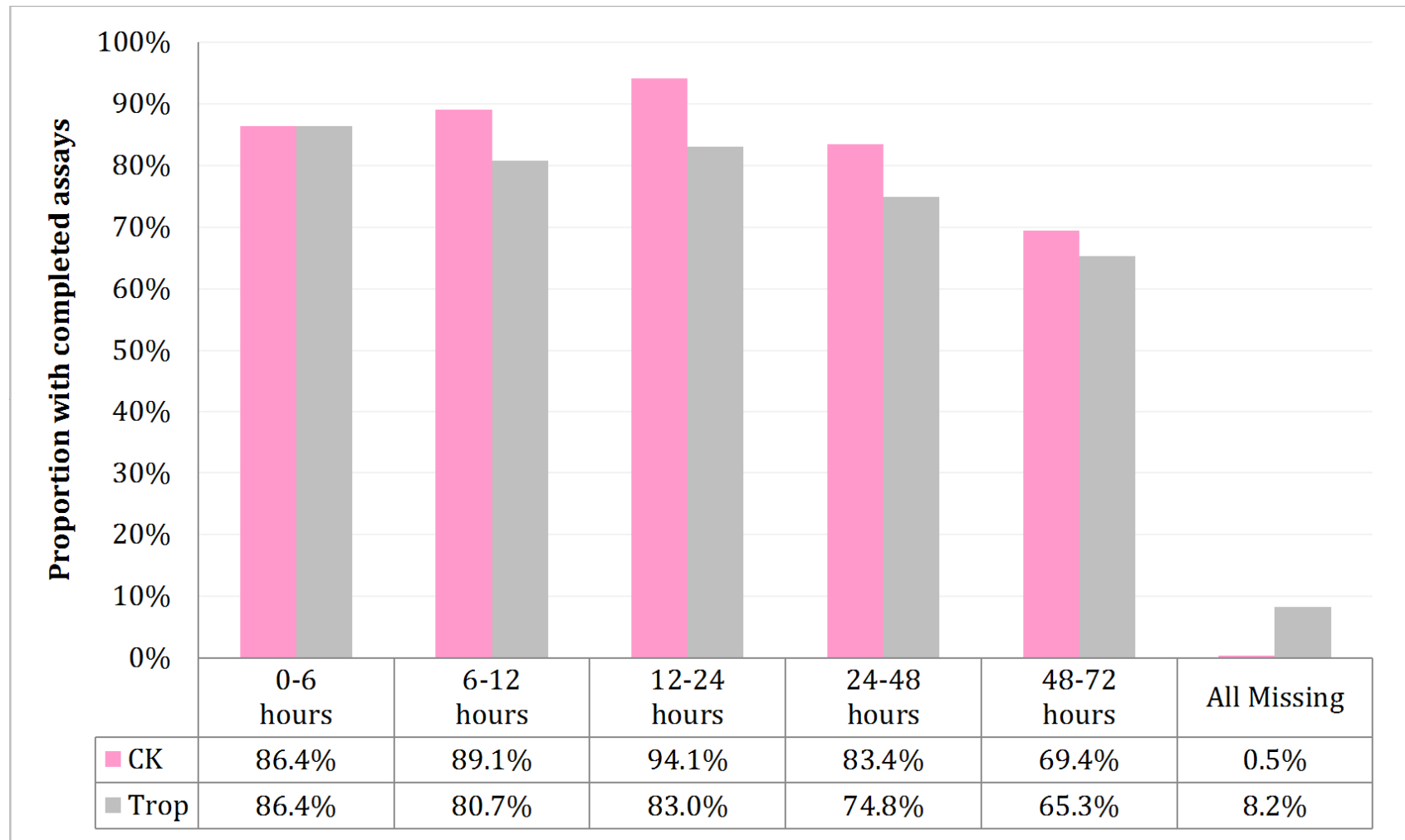
cTnI



CK

それぞれの時間で ちゃんと測定されていたか？

Figure S1: Proportion of patients with completed biomarker assays for each time-point.



Primary Outcome

- TnIのピーク値は、両群で有意差はなかった
- CKのピーク値は、酸素投与群で有意に高かった

	酸素投与群	非投与群	
ピークTnI (μg/L)	57.4	48.0	有意差なし P=0.18
ピークCK (U/L)	1948	1543	有意差あり P=0.01

Secondary Outcome

酸素投与群で心筋梗塞の再発率、不整脈が多く、6ヶ月後の梗塞サイズが大きかった

	酸素投与群	非投与群	
退院時 心筋梗塞の再発	12 (5.5%)	2 (0.9%)	有意差あり P=0.006
退院時 不整脈	88 (40.4%)	70 (31.4%)	有意差あり P=0.05
6ヶ月後 心筋梗塞の再発	16 (7.8%)	8 (3.6%)	有意差なし P=0.07
6ヶ月後cMRI 梗塞サイズ (g)	20.3	13.1	有意差あり P=0.04

Table 4. Adverse Clinical End Points at Hospital Discharge and the 6-Month Follow-Up in Patients With Confirmed STEMI

Clinical End Point	Oxygen Arm (n=218)	No Oxygen Arm (n=223)	P Value
At hospital discharge, n (%)			
Mortality, any cause	4 (1.8)	10 (4.5)	0.11
Cardiac cause	4 (1.8)	7 (3.1)	...
Massive hemorrhage	0	2 (0.8)	...
Sepsis	0	1 (0.4)	...
Recurrent myocardial infarction	12 (5.5)	2 (0.9)	0.006
Stroke or transient ischemic attack	3 (1.4)	1 (0.4)	0.30
Cardiogenic shock	20 (9.2)	20 (9.0)	0.94
Coronary artery bypass grafting	5 (2.3)	9 (4.0)	0.30
Major bleeding	9 (4.1)	6 (2.7)	0.41
Arrhythmia	88 (40.4)	70 (31.4)	0.05
At the 6-mo follow-up, n (%) [*]			
Mortality, any cause	8 (3.8)	13 (5.9)	0.32
Cardiac cause	6 (2.9)	9 (4.1)	...
Massive hemorrhage	0	2 (0.9)	...
Sepsis	0	1 (0.5)	...
Renal failure	1 (0.5)	0	...
Cancer	0	1 (0.5)	...
Recurrent myocardial infarction	16 (7.6)	8 (3.6)	0.07
Stroke or transient ischemic attack	5 (2.4)	3 (1.4)	0.43
Repeat revascularization	23 (11.0)	16 (7.2)	0.17
MACEs	46 (21.9)	34 (15.4)	0.08

MACE indicates major adverse cardiac events (all-cause mortality, recurrent myocardial infarction, repeat revascularization, stroke); and STEMI, ST-segment-elevation myocardial infarction.

^{*}Fourteen of 441 were lost to follow-up.

批判的吟味

- ・ オープンラベル試験であり、患者・治療者はブラインドされていない
- ・ 実際に解析されたのは、ランダム割付けされたうちの71%
- ・ 一次アウトカムがバイオマーカー（CK、TnI）
- ・ 差が出ているのはあくまでCK（サンプルサイズはTnIで計算されている）
- ・ ミスデータが多い（TnIは8.2%の症例で未測定）

結果のまとめ

低酸素血症を伴わないSTEMIに対する
酸素療法は…

- ・急性期の心筋障害を増加させるかもしれない
- ・6ヶ月後に評価された梗塞サイズが大きかった

しかし問題点が多く
結果の解釈は慎重にすべきである

実際の臨床へ応用できるか？

- ・ 本研究では確かなことはいえないが、個人的には、低酸素血症を伴わない急性心筋梗塞にはルーチンで酸素投与を行わなくてもよいと考える

(∵低酸素血症のない患者に対する酸素投与のメリットが証明されていない)

- ・ 現在大規模試験が進行中であるので、その結果を待つ (DET02X-AMI trial)