

# Journal Club ARDSに対する オープンラングアプローチ

東京ベイ・浦安市川医療センター  
PGY4 國谷有里

2016.04.26

# 本日の論文

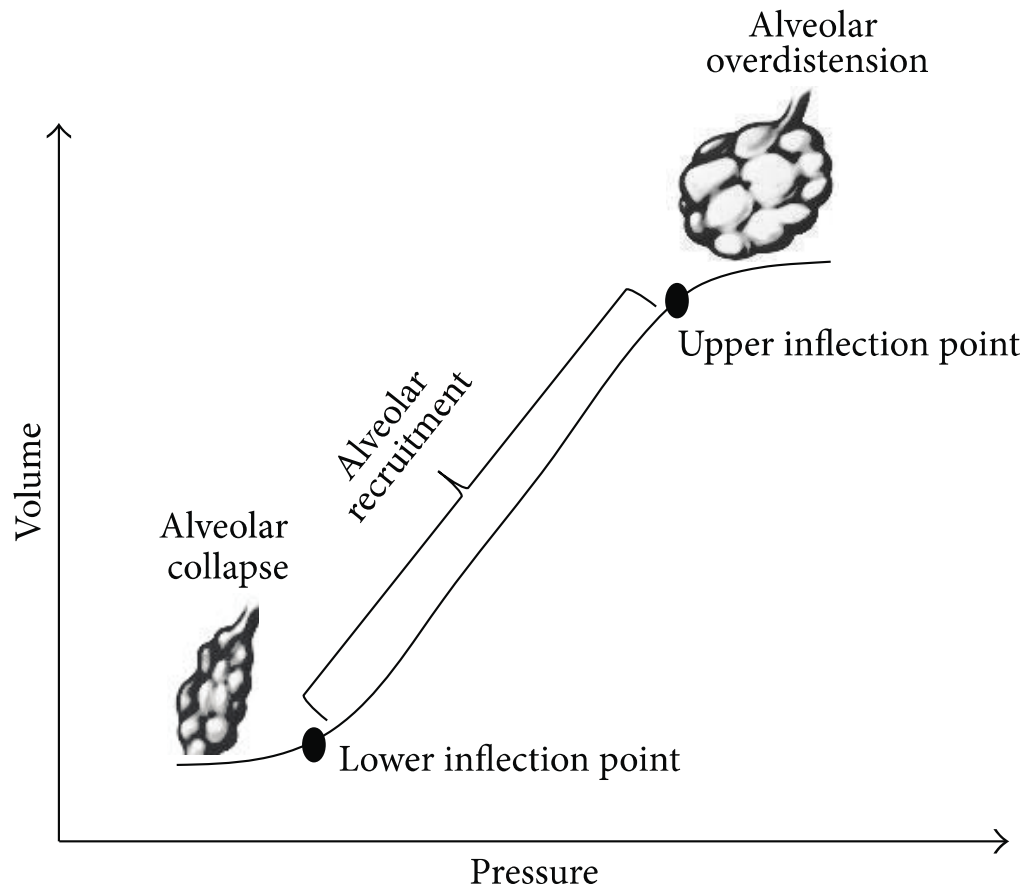
## Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial\*

Robert M. Kacmarek, PhD, RRT, FCCM<sup>1,2</sup>; Jesús Villar, MD, PhD, FCCM<sup>3,4</sup>;  
Demet Sulemanji, MD<sup>1,2</sup>; Raquel Montiel, MD<sup>5</sup>; Carlos Ferrando, MD, PhD<sup>6</sup>;  
Jesús Blanco, MD, PhD<sup>3,7</sup>; Younsuck Koh, MD, PhD, FCCM<sup>8</sup>; Juan Alfonso Soler, MD, PhD<sup>9</sup>;  
Domingo Martínez, MD<sup>10</sup>; Marianela Hernández, MD<sup>11</sup>; Mauro Tucci, MD, PhD<sup>12</sup>;  
Joao Batista Borges, MD, PhD<sup>12</sup>; Santiago Lubillo, MD, PhD<sup>5</sup>; Arnoldo Santos, MD, PhD<sup>13</sup>;  
Juan B. Araujo, MD<sup>14</sup>; Marcelo B. P. Amato, MD, PhD<sup>12</sup>; Fernando Suárez-Sipmann, MD, PhD<sup>3,13</sup>;  
the Open Lung Approach Network

*Crit Care Med 2016; 44:32-42*

# ARDSにおける呼吸器管理

人工呼吸器関連肺傷害（VILI）を防ぎ、  
いかに「これ以上肺を悪化させない」かが重要

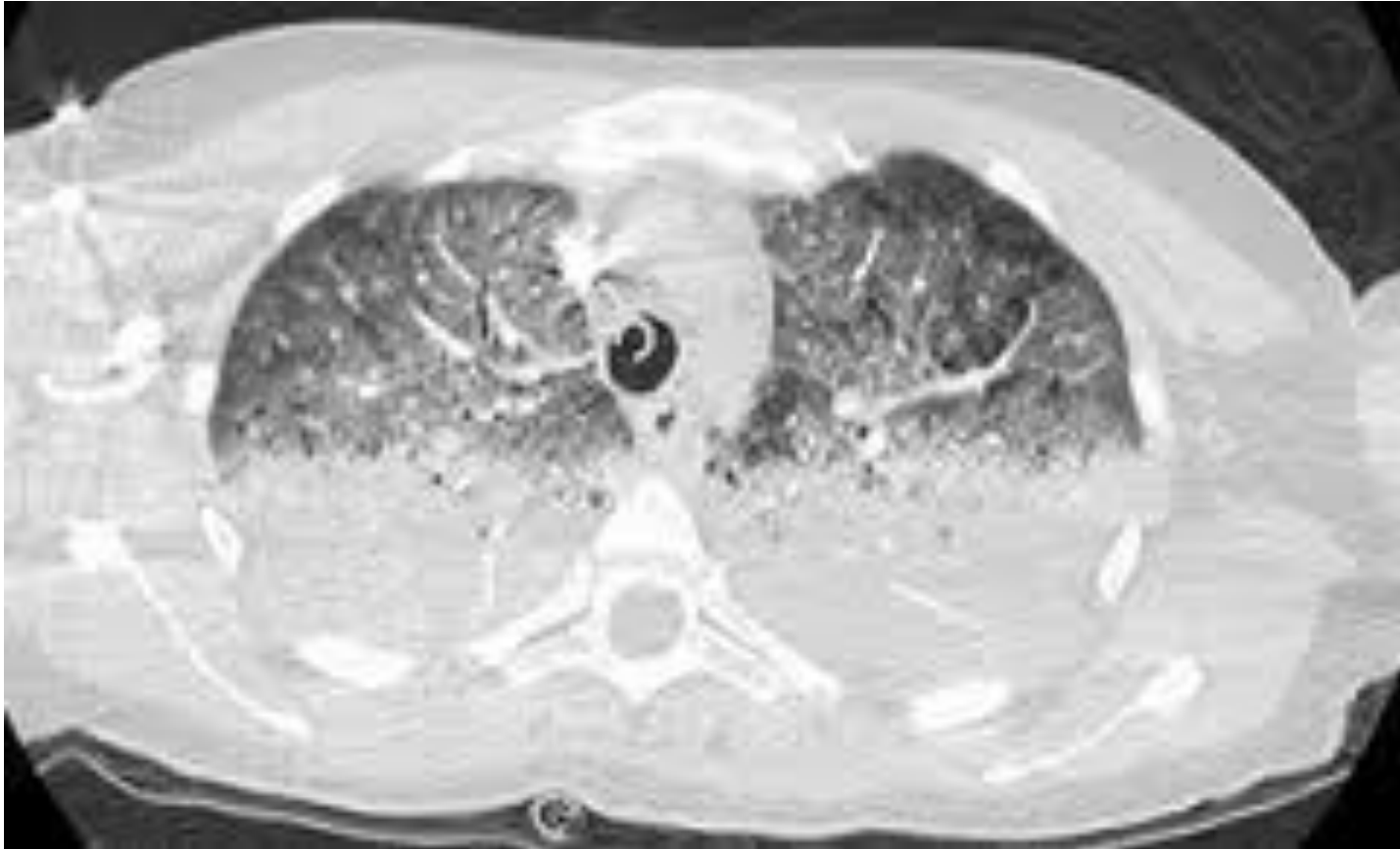


「過伸展の防止」  
low tidal strategy

「虚脱の防止」  
PEEP

# 適切なPEEPとは？

High PEEPによって虚脱した肺胞を開く戦略  
open lung strategyがいいのか？



# Higher vs Lower PEEP

|                      | ALVEOLI<br>2004                     | LOVS<br>2008                                           | ExPress<br>2008              |
|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|
| 対象患者                 | P/F $\leq$ 300<br>273 vs 276        | P/F $\leq$ 250<br>508 vs 475                           | P/F $\leq$ 300<br>382 vs 385 |
| 介入                   | FiO <sub>2</sub> によって決められるhigh PEEP | FiO <sub>2</sub> によって決められるhigh PEEP<br>プラトー圧 $\leq$ 40 | プラトー圧が28~30になるような最大PEEP      |
| 比較                   | FiO <sub>2</sub> によって決められるlow PEEP  | FiO <sub>2</sub> によって決められるlow PEEP                     | 酸素化の目標が達成される5~9のPEEP         |
| 介入初日のPEEP            | 8.9 vs 14.7 (p<0.01)                | 10.1 vs 15.6 (p<0.001)                                 | 7.1 vs 14.6 (p<0.001)        |
| 院内死亡率                | 24.9% vs 27.5%<br>(p=0.48)          | 40.4% vs 36.4%<br>(p=0.19)                             | 39.0% vs 35.4%<br>(p=0.31)   |
| 非人工呼吸器使用日数<br>(28日間) | 14.5日 vs 13.8日<br>(p=0.5)           | 10日 vs 10日 (p=0.92)                                    | 3日 vs <u>7日</u> (p=0.04)     |

JAMA. 2010;303(9):865-873

# Higher vs Lower PEEP メタ解析

| Outcomes                                                                                          | All Patients                 |                             |                                      |            | With ARDS                   |                            |                                      |            | Without ARDS                |                            |                                       |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------|
|                                                                                                   | No. (%)                      |                             | Adjusted RR<br>(95% CI) <sup>a</sup> | P<br>Value | No. (%)                     |                            | Adjusted RR<br>(95% CI) <sup>a</sup> | P<br>Value | No. (%)                     |                            | Adjusted RR<br>(95% CI) <sup>a</sup>  | P<br>Value |
|                                                                                                   | Higher<br>PEEP<br>(n = 1136) | Lower<br>PEEP<br>(n = 1163) |                                      |            | Higher<br>PEEP<br>(n = 951) | Lower<br>PEEP<br>(n = 941) |                                      |            | Higher<br>PEEP<br>(n = 184) | Lower<br>PEEP<br>(n = 220) |                                       |            |
| Death in hospital                                                                                 | 374 (32.9)                   | 409 (35.2)                  | 0.94<br>(0.86 to 1.04)               | .25        | 324 (34.1)                  | 368 (39.1)                 | 0.90<br>(0.81 to 1.00)               | .049       | 50 (27.2)                   | 44 (19.4)                  | 1.37<br>(0.98 to 1.92)                | .07        |
| Death in ICU <sup>b</sup>                                                                         | 324 (28.5)                   | 381 (32.8)                  | 0.87<br>(0.78 to 0.97)               | .01        | 288 (30.3)                  | 344 (36.6)                 | 0.85<br>(0.76 to 0.95)               | .001       | 36 (19.6)                   | 37 (16.8)                  | 1.07<br>(0.74 to 1.55)                | .71        |
| Pneumothorax<br>between day<br>1 and day 28 <sup>c</sup>                                          | 87 (7.7)                     | 75 (6.5)                    | 1.19<br>(0.89 to 1.60)               | .24        | 80 (8.4)                    | 64 (6.8)                   | 1.25<br>(0.94 to 1.68)               | .13        | 7 (3.8)                     | 11 (5.0)                   | 0.72<br>(0.37 to 1.39)                | .33        |
| Death after<br>pneumothorax <sup>c</sup>                                                          | 43 (3.8)                     | 40 (3.5)                    | 1.11<br>(0.73 to 1.69)               | .63        | 41 (4.3)                    | 35 (3.7)                   | 1.20<br>(0.79 to 1.81)               | .39        | 2 (1.1)                     | 5 (2.3)                    | 0.44<br>(0.08 to 2.35) <sup>g</sup>   | .34        |
| Days with<br>unassisted<br>breathing<br>between day 1<br>and day 28,<br>median (IQR) <sup>d</sup> | 13 (0 to 22)                 | 11 (0 to 21)                | 0.64<br>(-0.12 to 1.39) <sup>e</sup> | .10        | 12 (0-21)                   | 7 (0-20)                   | 1.22<br>(0.39 to 2.05) <sup>e</sup>  | .004       | 17 (0-23)                   | 19 (5.5-24)                | -1.74<br>(-3.60 to 0.11) <sup>e</sup> | .07        |
| Total use of rescue<br>therapies <sup>f</sup>                                                     | 138 (12.2)                   | 216 (18.6)                  | 0.64<br>(0.54 to 0.75)               | <.001      | 130 (13.7)                  | 200 (21.3)                 | 0.63<br>(0.53 to 0.75)               | <.001      | 8 (4.4)                     | 16 (7.3)                   | 0.60<br>(0.25 to 1.43) <sup>g</sup>   | .25        |
| Death after rescue<br>therapy <sup>f</sup>                                                        | 85 (7.5)                     | 132 (11.3)                  | 0.65<br>(0.52 to 0.80)               | <.001      | 82 (8.6)                    | 124 (13.2)                 | 0.66<br>(0.52 to 0.82)               | <.001      | 3 (1.6)                     | 8 (3.6)                    | 0.37<br>(0.10 to 1.46) <sup>g</sup>   | .15        |
| Use of<br>vasopressors                                                                            | 722 (63.6)                   | 759 (65.3)                  | 0.93<br>(0.75 to 1.14) <sup>g</sup>  | .49        | 627 (65.9)                  | 647 (68.8)                 | 0.90<br>(0.72 to 1.13) <sup>g</sup>  | .37        | 95 (51.6)                   | 111 (50.5)                 | 0.92<br>(0.56 to 1.50) <sup>g</sup>   | .72        |

Higher PEEP群で、ICU死亡率、レスキュー治療を行った割合が低い  
P/F ≤ 200に限れば、Higher PEEP群で病院死亡率が低い

# ARDS Networkのプロトコル

## Lower PEEP/higher FiO<sub>2</sub>

|                        |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.7 | 0.7 |
| <b>PEEP</b>            | 5   | 5   | 8   | 8   | 10  | 10  | 10  | 12  |

|                        |     |     |     |     |     |       |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | 0.7 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 1.0   |
| <b>PEEP</b>            | 14  | 14  | 14  | 16  | 18  | 18-24 |

## Higher PEEP/lower FiO<sub>2</sub>

|                        |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 |
| <b>PEEP</b>            | 5   | 8   | 10  | 12  | 14  | 14  | 16  | 16  |

|                        |     |         |     |     |     |     |
|------------------------|-----|---------|-----|-----|-----|-----|
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | 0.5 | 0.5-0.8 | 0.8 | 0.9 | 1.0 | 1.0 |
| <b>PEEP</b>            | 18  | 20      | 22  | 22  | 22  | 24  |

# ARDS Networkのプロトコル

## Lower PEEP/higher FiO<sub>2</sub>

|                        |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.7 | 0.7 |
| <b>PEEP</b>            | 5   | 5   | 8   | 8   | 10  | 10  | 10  | 12  |

個別化したPEEPの設定方法  
が必要では？

## Higher PEEP/lower FiO<sub>2</sub>

|                        |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 |
| <b>PEEP</b>            | 5   | 8   | 10  | 12  | 14  | 14  | 16  | 16  |

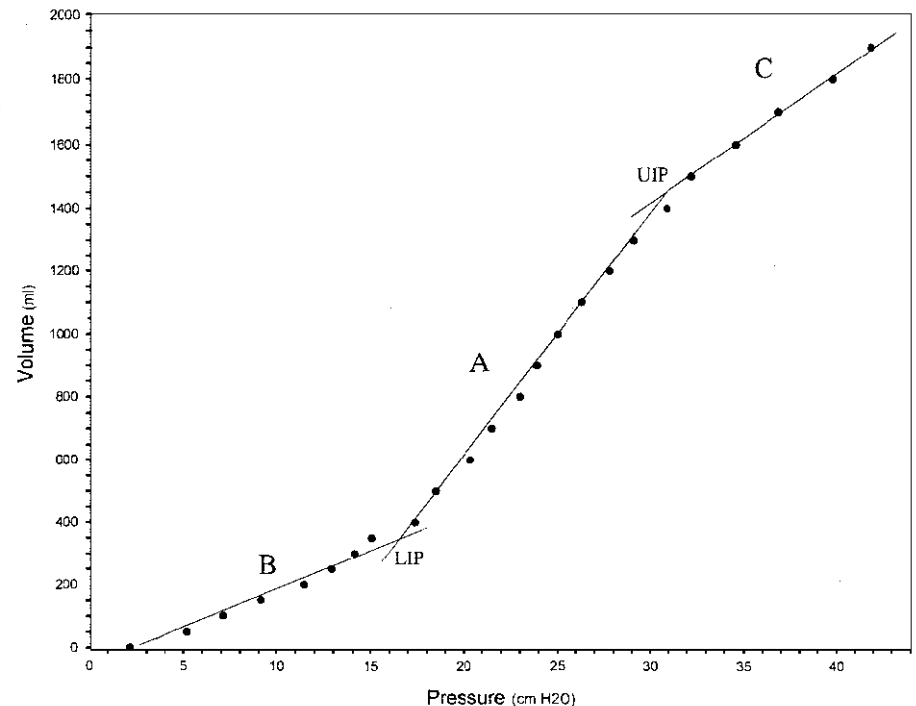
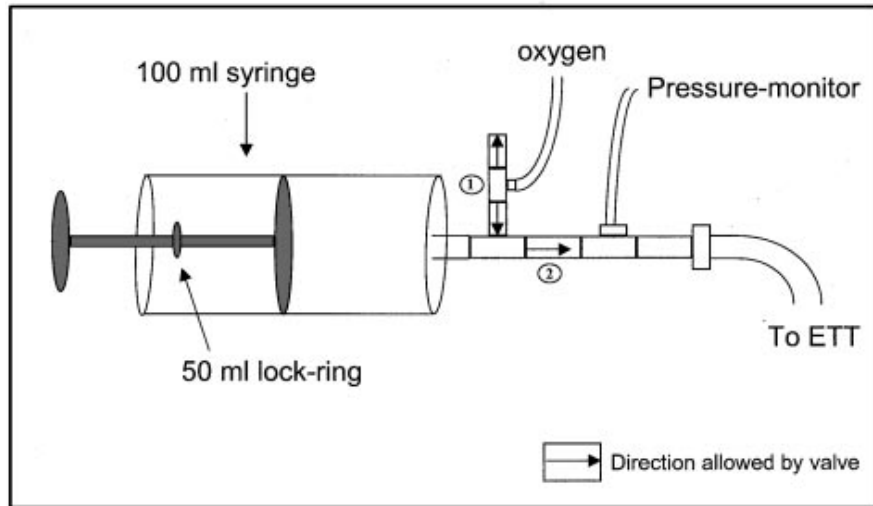
|                        |     |         |     |     |     |     |
|------------------------|-----|---------|-----|-----|-----|-----|
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | 0.5 | 0.5-0.8 | 0.8 | 0.9 | 1.0 | 1.0 |
| <b>PEEP</b>            | 18  | 20      | 22  | 22  | 22  | 24  |



# その他のPEEPの決め方

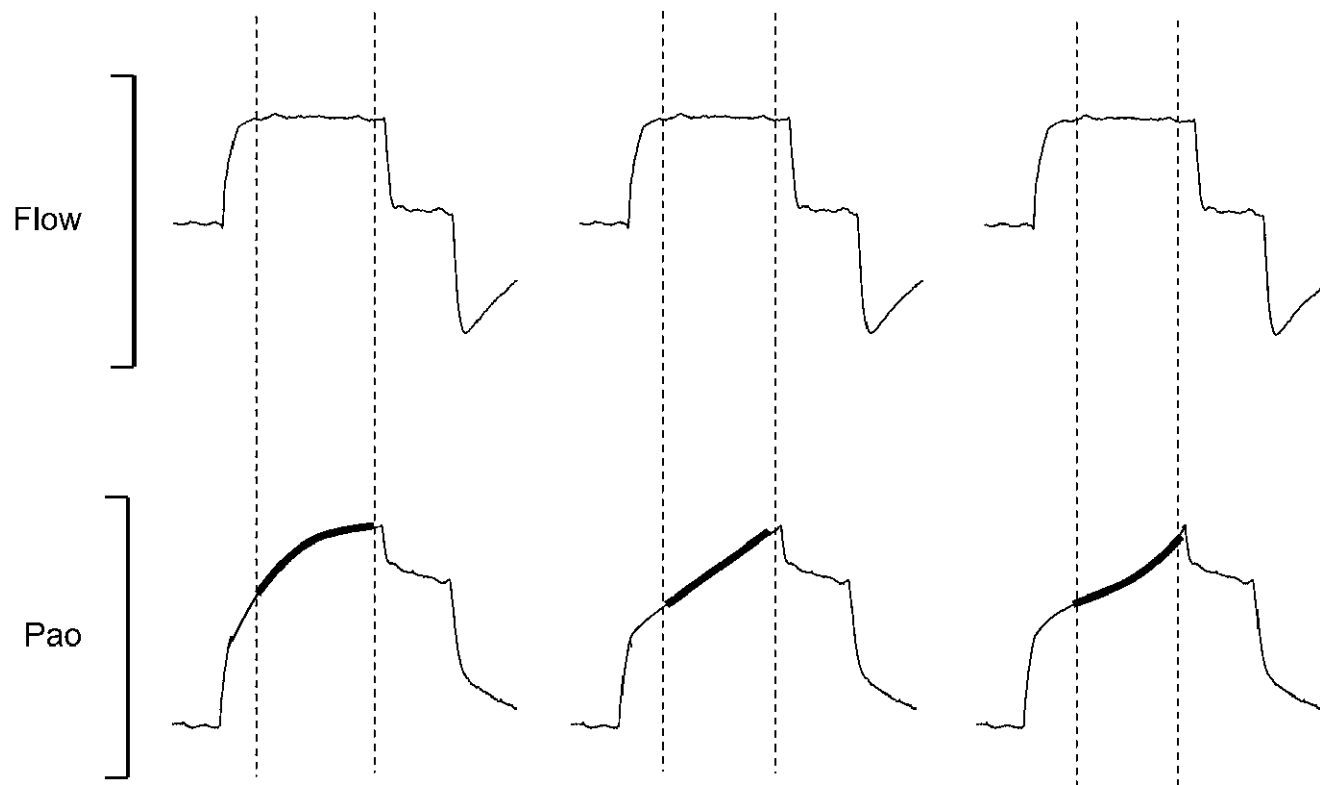
- LIPを指標にする方法
- Best compliance method
- 人工呼吸器の圧波形stress index
- 食道内圧
- CT
- EIT (electrical inpedance tomography)

# LIPを指標にする方法 supersylinge法



大きなシリンジを上図のように挿管チューブに接続し、少しずつ volume を入れながら、その都度 pressure を測定し、PVループを描く方法

# 人工呼吸器の圧波形 stress index



VCV（矩形波）の圧  
波形は、PEEP設定が  
ちょうどよく虚脱も  
過膨張もしていなけ  
れば、ピーク圧まで  
の波形は直線状とな  
る  
(stress index=1)

*Stress index < 1*

PEEPが低い  
肺が虚脱

*Stress index = 1*

*Stress index > 1*

PEEPが高い  
肺が過膨張

# 食道内圧を用いたPEEPの設定

## Esophageal-Pressure-Guided Group

|                               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| FiO <sub>2</sub>              | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 1.0 |
| P <sub>Le<sub>exp</sub></sub> | 0   | 0   | 2   | 2   | 4   | 4   | 6   | 6   | 8   | 8   | 10  | 10  |

## Control Group

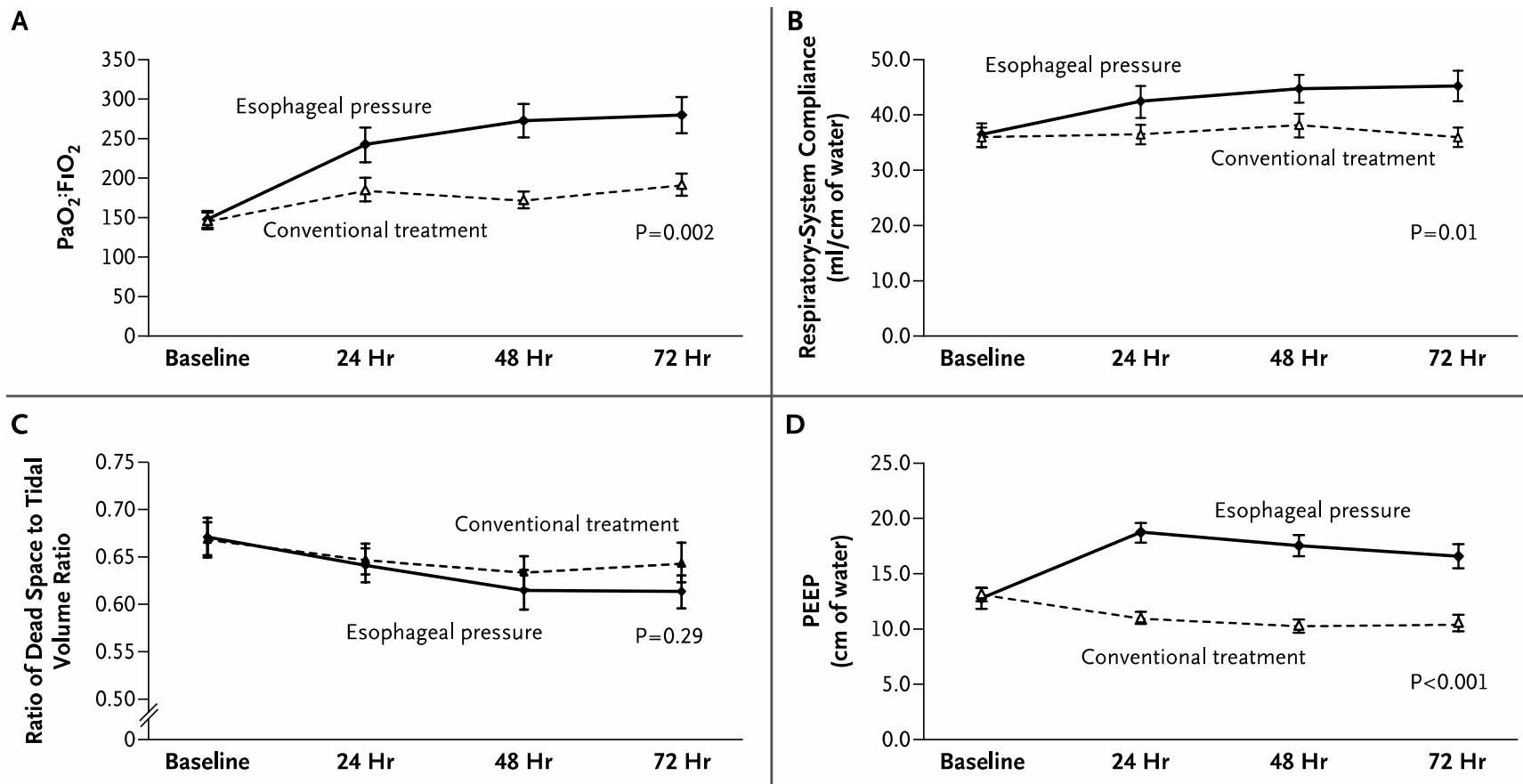
|                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |       |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| FiO <sub>2</sub> | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 1.0   |
| PEEP             | 5   | 5   | 8   | 8   | 10  | 10  | 10  | 12  | 14  | 14  | 14  | 16  | 18  | 20–24 |

### Figure 1. Ventilator Settings According to the Protocol.

For the intervention group, keep the partial pressure of arterial oxygen (PaO<sub>2</sub>) between 55 and 120 mm Hg or keep the oxygen saturation, as measured by pulse oximeter, between 88 and 98% by using the ventilator settings in one column at a time. Set the positive end-expiratory pressure (PEEP) at such a level that transpulmonary pressure during end-expiratory occlusion (P<sub>Le<sub>exp</sub></sub>) stays between 0 and 10 cm of water, and keep transpulmonary pressure during end-inspiratory occlusion at less than 25 cm of water. For the control group, keep PaO<sub>2</sub> between 55 and 120 mm Hg (or keep oxygen saturation according to pulse oximeter between 88 and 98%) by using the ventilator settings in one column at a time. Set the PEEP and tidal volume at such levels that the airway pressure during end-inspiratory occlusion stays at less than 30 cm of water. In both groups, apply ventilation with either pressure-control ventilation or volume-control ventilation with a ratio of inspiratory time to expiratory time between 1:1 and 1:3 to minimize dyssynchrony between the patient and the ventilator while achieving a tidal volume of 6±2 ml per kilogram of predicted body weight and a respiratory rate of 35 breaths per minute or less. Lung-recruitment maneuvers are permitted to reverse episodic hypoxemia after suctioning or inadvertent airway disconnection, but not on a routine basis.

呼気終末の経肺圧（気道内圧－食道内圧）をFiO<sub>2</sub>に応じて決め、その呼気終末経肺圧になるようにPEEPを設定する

# 食道内圧を用いたPEEPの設定



食道内圧を用いてPEEPを設定した方が、結果的に設定PEEPは高くなり、酸素化とコンプライアンスが改善した

# Best Compliance method

- 徐々にPEEPを上げていき、静的コンプライアンスが一番良くなるPEEP値を選ぶ
- Recruitment Maneuverを行い病的肺を広げてから、コンプライアンスが一番良くなるPEEP値を設定すれば、よりコンプライアンスの改善、driving pressureの改善が得られるのでは？

# 本日の論文

## Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial\*

Robert M. Kacmarek, PhD, RRT, FCCM<sup>1,2</sup>; Jesús Villar, MD, PhD, FCCM<sup>3,4</sup>;  
Demet Sulemanji, MD<sup>1,2</sup>; Raquel Montiel, MD<sup>5</sup>; Carlos Ferrando, MD, PhD<sup>6</sup>;  
Jesús Blanco, MD, PhD<sup>3,7</sup>; Younsuck Koh, MD, PhD, FCCM<sup>8</sup>; Juan Alfonso Soler, MD, PhD<sup>9</sup>;  
Domingo Martínez, MD<sup>10</sup>; Marianela Hernández, MD<sup>11</sup>; Mauro Tucci, MD, PhD<sup>12</sup>;  
Joao Batista Borges, MD, PhD<sup>12</sup>; Santiago Lubillo, MD, PhD<sup>5</sup>; Arnoldo Santos, MD, PhD<sup>13</sup>;  
Juan B. Araujo, MD<sup>14</sup>; Marcelo B. P. Amato, MD, PhD<sup>12</sup>; Fernando Suárez-Sipmann, MD, PhD<sup>3,13</sup>;  
the Open Lung Approach Network

*Crit Care Med 2016; 44:32-42*

# 目的

Moderate/Severe ARDSの管理において

ARDS net protocolによる呼吸器管理と

Recruitment Maneuverに引き続き、  
Best compliance methodでPEEPを設定する  
Open Lung Approachによる呼吸器管理を  
比較する



# 論文のPICO

|          |                                        |
|----------|----------------------------------------|
| <b>P</b> | <b>ARDS患者</b>                          |
| <b>I</b> | <b>Open Lung Approach</b>              |
| <b>C</b> | <b>ARDS network protocol</b>           |
| <b>O</b> | <b>60日死亡率<br/>ICU死亡率<br/>人工呼吸器離脱期間</b> |

# 方法 Design

- 多施設パイロットランダム化比較試験
- MGH（アメリカ）、Hospital das Clinicas（ブラジル）、Ulsan College（韓国）、スペイン17施設の計20施設（**THE OPEN LUNG APPROACH NETWORK**）
- 各施設での倫理審査済み
- 患者・家族の同意あり
- Web-based systemで割り付け、施設、年齢（55歳<, or >）、APACHE II（<20, or  $\geq 20$ ）で層別化

# 方法 Patient

- **Inclusion**

18歳以上のICUに入室した挿管患者

AECC定義を満たすARDS患者 ( $P/F < 200$ )

人工呼吸管理開始から96時間以内

上記基準を満たし48時間以内に本研究に参加

# 方法 Patient

## Exclusion

- 18歳以下、80歳以上
- 理想体重35kg以下
- BMI 50以上
- 慢性肺疾患(COPD/喘息/嚢胞性線維症etc)の
- 急性増悪による気管挿管
- 急性頭部外傷
- 頭蓋内圧の上昇(ICP>18mmHg)
- 免疫不全患者（化学療法/放射線療法施行2ヶ月以内)
- 重症心疾患(NYHA class 3 or 4/ACS/persistent VT)
- 妊娠
- 神経筋疾患
- 末期癌患者
- 4つ以上の肺以外の臓器不全あり
- barotarumaあり
- 血行動態不安定が持続している（max doseの昇圧剤投与でも2h以上MAP<60mmHgが遷延)

# 方法 Mechanical ventilation

基準を満たしたら、以下のStandard ventilation settingsに変更して24時間  
その後Specific ventilation settingsに変更して、moderate / severe ARDS  
であるかをre-assessmentする（エンロール後12-36時間以内に）

|                               |                                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Standard ventilation settings | All enrolled patients                                 |
| Ventilator mode               | VC                                                    |
| $V_T$ range                   | 4–8 mL/kg PBW                                         |
| Respiratory rate              | Adjusted to maintain $Paco_2$ between 35 and 60 mm Hg |
| PEEP                          | Set using $FiO_2$ -PEEP table                         |
| $FiO_2$                       | Set using $FiO_2$ -PEEP table                         |
| Recruitment maneuvers         | No                                                    |
| Inspiratory time              | $\leq 1$ s                                            |
| Plateau pressure goal         | $\leq 30$ cm $H_2O$                                   |
| Specific ventilation settings | All enrolled patients                                 |
| Ventilator mode               | VC                                                    |
| $V_T$                         | $\leq 6$ mL/kg PBW                                    |
| Respiratory rate              | Adjusted to maintain $Paco_2$ between 35 and 60 mm Hg |
| PEEP                          | $\geq 10$ cm $H_2O$                                   |
| $FiO_2$                       | $\geq 0.5$                                            |
| Recruitment maneuvers         | No                                                    |
| Inspiratory time              | $\leq 1$ s                                            |
| Plateau pressure goal         | $\leq 30$ cm $H_2O$                                   |

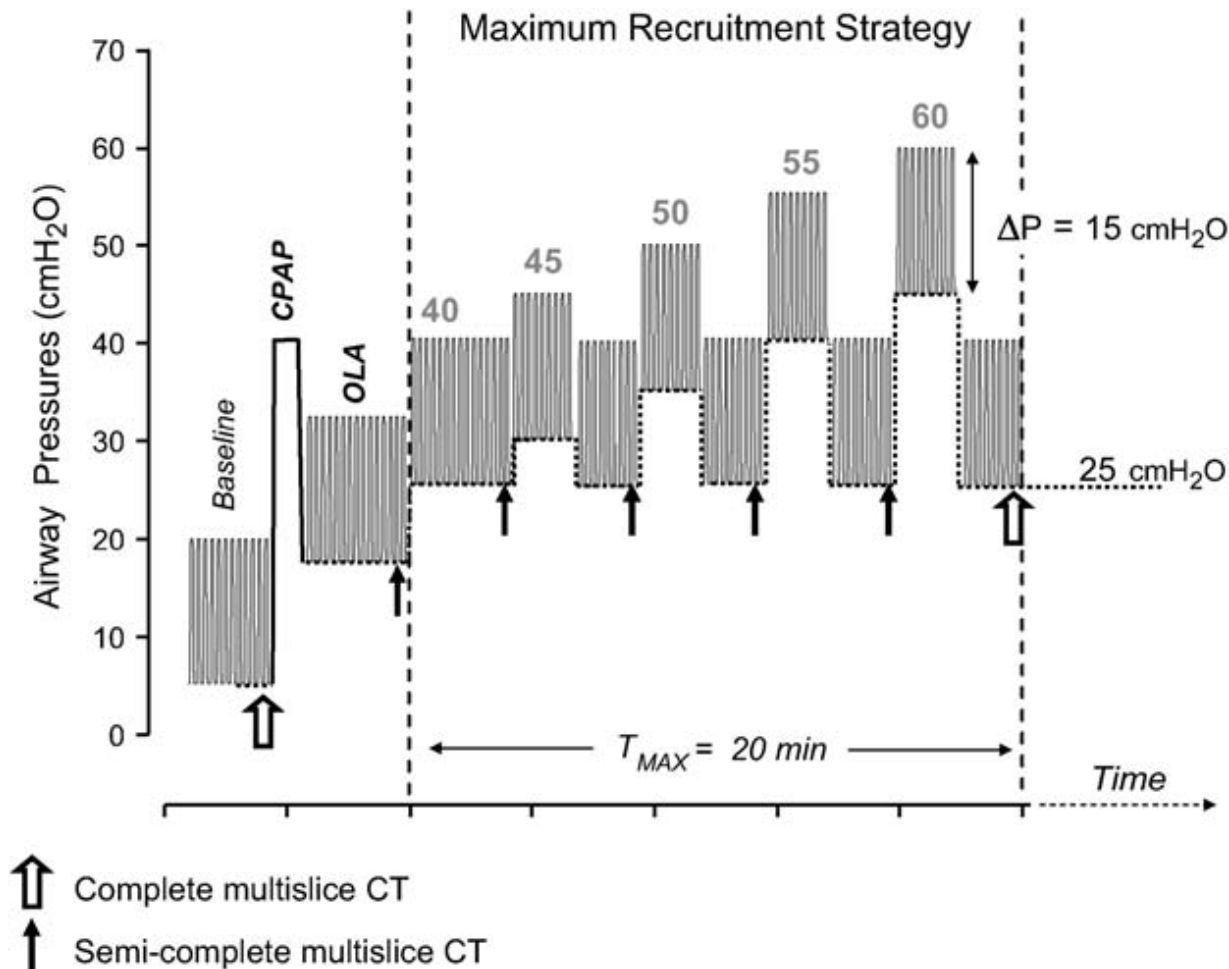
# 方法 Intervention

- Open Lung Approach

| After randomization settings             | Open lung approach               |
|------------------------------------------|----------------------------------|
| Ventilator mode                          | PC                               |
| $V_T$ target                             | 6 mL/kg PBW                      |
| $V_T$ range                              | 4–8 mL/kg PBW                    |
| Respiratory rate                         | $\leq 35$ breaths/min            |
| PEEP                                     | Set using decremental PEEP trial |
| Recruitment maneuvers                    | Yes                              |
| Inspiration: expiration ratio            | 1:1–1:3                          |
| Arterial pH goal                         | $\geq 7.30$ and $\leq 7.45$      |
| Plateau pressure goal                    | $\leq 30$ cm H <sub>2</sub> O    |
| Partial pressure of arterial oxygen goal | 55–80 mm Hg                      |
| Oxygen saturation by pulse oximetry      | 88–95%                           |

# 方法 Intervention

## Recruitment Maneuver (RM)



RM前に無呼吸になる  
よう鎮静±筋弛緩  
循環動態安定を確認

①CPAP 40cmH<sub>2</sub>O,  
40sec(いわゆる40-40)

②OLA=PVカーブにより  
得たLIPから設定した  
PEEP

③RM  
PEEP 25cmH<sub>2</sub>O, Pi  
15cmH<sub>2</sub>Oで開始, 4分  
換気後、5cm刻みで上  
げていく、2分換気した  
ら40/25に戻し、これを  
最大換気圧が  
60cmH<sub>2</sub>Oになるまで継  
続する

# 方法 Intervention

## RM前の循環動態安定とは？

- $PPV \leq 10$  (測定時はTV 8ml/kg PBW $\leq$ にする)
- $SvO_2$  or  $ScvO_2 \geq 70\%$
- $CVP > 12\text{cmH}_2\text{O}$

上記を満たさなければ、適宜輸液を投与する

## RMの中止基準

- $MAP < 60\text{mmHg}$  or 20mmHg以上の低下
- $SpO_2 < 88\%$
- $HR > 130$  or  $< 60/\text{min}$
- 新規不整脈の出現
- $SvO_2 < 65\%$  or 20%以上の低下



# 方法 Intervention

## The decremental PEEP trial

- ①RM後、AC/VC TV 4-6ml/kg、PEEP 25cmH<sub>2</sub>Oに設定
- ②3分間安定したのを確認して、動的コンプライアンスを測定
- ③PEEPを2cmH<sub>2</sub>Oずつ減らしながら、コンプライアンスを測定していく（Servo iが自動測定）
- ④最大コンプライアンスが測定されたら、再度RMを行い、最大コンプライアンスのPEEP+3cmH<sub>2</sub>O（max 25）に設定する  
（その際AC/PCで、Ppeak 30cmH<sub>2</sub>O以下、TV 4-8ml/kgにする。TV<5ml/kgに成ってしまう場合は、Ppeak 30cmH<sub>2</sub>Oを許容）
- ⑤徐々にFiO<sub>2</sub>を減らす、FiO<sub>2</sub> 0.4になるまで24時間PEEPはそのまま、PEEPを減らすときは2cm/8時間を超えないように

# 方法 Comparison

- **ARDS net protocol**

After randomization settings

Ventilator mode

$V_T$  target

$V_T$  range

Respiratory rate

PEEP

Recruitment maneuvers

Inspiration: expiration ratio

Arterial pH goal

Plateau pressure goal

Partial pressure of arterial oxygen goal

Oxygen saturation by pulse oximetry

Acute Respiratory Distress  
Syndrome network protocol

VC

6 mL/kg PBW

4–8 mL/kg PBW

$\leq 35$  breaths/min

Set using  $F_{IO_2}$ -PEEP table

No

1:1–1:3

$\geq 7.30$  and  $\leq 7.45$

$\leq 30$  cm  $H_2O$

55–80 mm Hg

88–95%

# 方法 Comparison

- ARDS net protocol

## Lower PEEP/higher FiO<sub>2</sub>

|                        |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.7 | 0.7 |
| <b>PEEP</b>            | 5   | 5   | 8   | 8   | 10  | 10  | 10  | 12  |

|                        |     |     |     |     |     |       |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | 0.7 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 1.0   |
| <b>PEEP</b>            | 14  | 14  | 14  | 16  | 18  | 18-24 |

## Higher PEEP/lower FiO<sub>2</sub>

|                        |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 |
| <b>PEEP</b>            | 5   | 8   | 10  | 12  | 14  | 14  | 16  | 16  |

|                        |     |         |     |     |     |     |
|------------------------|-----|---------|-----|-----|-----|-----|
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | 0.5 | 0.5-0.8 | 0.8 | 0.9 | 1.0 | 1.0 |
| <b>PEEP</b>            | 18  | 20      | 22  | 22  | 22  | 24  |

# 方法 Others

その他、以下についてはprotocolに記載あり

- Fluid Management
- Vasopressors
- Inotropic therapy
- Glucose control
- SBT
- Post-extubation
- General care after randomization

# Outcome

- **Primary Outcome**

60日死亡率

- **Secondary Outcome**

28日目の人工呼吸器離脱率

気道傷害の発生率

肺外臓器傷害

ICU/院内入院期間

ICU/院内死亡率

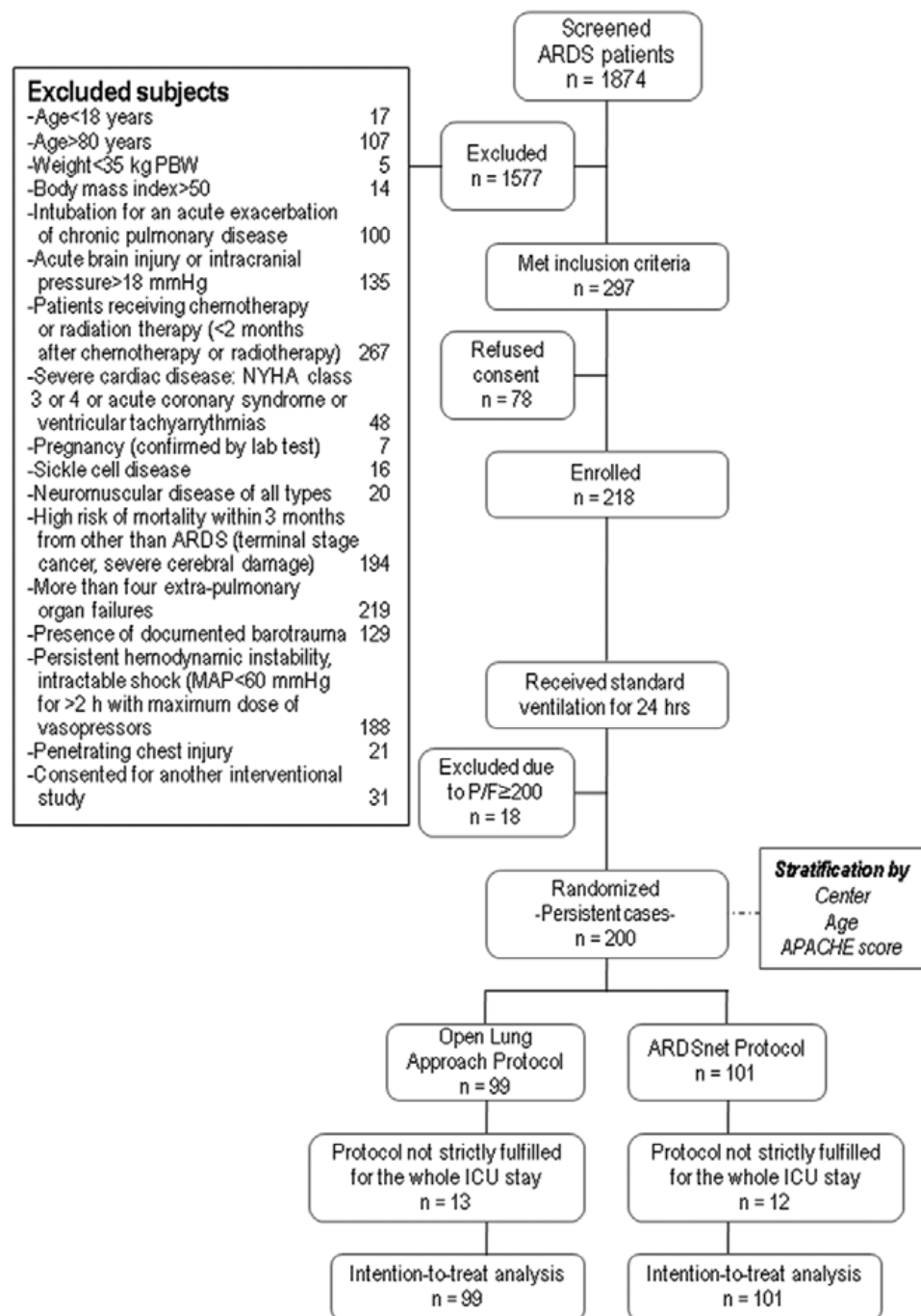
# 統計

- スペインのEspana Studyでは $V_T$  6~8ml/kgで管理されたARDSの死亡率45.5%、対してOLA群は33%という結果となった
- これらのデータからイベント発生率45%と換算し、 $\alpha$ エラー0.05 power 80%として、必要なサンプルサイズは600人とした
- $p$ 値<0.05を有意とした
- Intention-to-treat解析

# 結果 割り付け

登録期間：  
2007/9/1～2013/8/9

登録数が少なかったため、  
予定サンプルサイズが集  
まる前に、当初予定され  
ていた中間分析期間に研  
究を終了した



# 結果

## Baseline

| Characteristics                                         | Open Lung Approach ( <i>n</i> = 99) | Acute Respiratory Distress Syndrome Network Protocol ( <i>n</i> = 101) |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| At the time of screening for ARDS                       |                                     |                                                                        |
| Age (yr)                                                | 52.2 ± 15.1                         | 53.4 ± 14.5                                                            |
| Gender (male/female, <i>n</i> )                         | 57/42                               | 67/34                                                                  |
| Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score | 18 ± 10                             | 17 ± 6                                                                 |
| PBW (kg)                                                | 61 ± 11                             | 62 ± 11                                                                |
| Risk factors for ARDS, no. of patients (%)              |                                     |                                                                        |
| Sepsis                                                  | 45 (45)                             | 44 (44)                                                                |
| Pneumonia                                               | 53 (54)                             | 54 (53)                                                                |
| Aspiration of gastric content                           | 14 (14)                             | 13 (13)                                                                |
| Other                                                   | 16 (16)                             | 23 (23)                                                                |
| $V_T$ (mL/kg PBW)                                       | 7.4 ± 1.8                           | 7.1 ± 1.5                                                              |
| Plateau pressure (cm H <sub>2</sub> O)                  | 27 ± 5                              | 27 ± 5                                                                 |
| Set PEEP (cm H <sub>2</sub> O)                          | 11.9 ± 3.3                          | 11.9 ± 3.8                                                             |
| P/F ratio (mm Hg)                                       | 121 ± 37                            | 114 ± 33                                                               |
| Pao <sub>2</sub> (mm Hg)                                | 85 ± 26                             | 81 ± 19                                                                |
| Fio <sub>2</sub> (%)                                    | 70 (50–100)                         | 70 (60–90)                                                             |
| Arterial pH                                             | 7.32 ± 0.09                         | 7.32 ± 0.09                                                            |
| Paco <sub>2</sub> (mm Hg)                               | 48 ± 12                             | 47 ± 12                                                                |
| Respiratory rate (breaths/min)                          | 22 ± 6                              | 22 ± 6                                                                 |
| Minute ventilation (L/min)                              | 9.2 ± 2.3                           | 9.3 ± 2.3                                                              |
| Organ/system dysfunctions, no. of patients (%)          |                                     |                                                                        |
| Coma                                                    | 6 (6)                               | 3 (3)                                                                  |
| Renal                                                   | 17 (17)                             | 16 (16)                                                                |
| Hepatic                                                 | 1 (1)                               | 5 (5)                                                                  |
| Cardiovascular                                          | 50 (51)                             | 59 (58)                                                                |
| Disseminated intravascular coagulation                  | 4 (4)                               | 6 (6)                                                                  |



# 結果

## Baseline

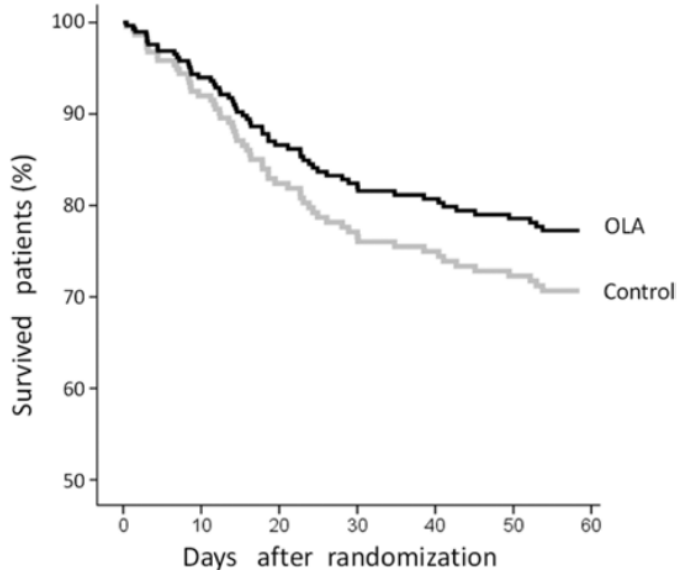
Baseline    Characteristics は同等

| Characteristics                                                                                                       | Open Lung Approach (n = 99) | Acute Respiratory Distress Syndrome Network Protocol (n = 101) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|
| At the time of “qualifying arterial blood gas” (after 12- to 36-hr standard ventilation and 30-min specific settings) |                             |                                                                |
| V <sub>T</sub> (mL/kg PBW)                                                                                            | 6.3±0.9                     | 6.2±0.8                                                        |
| Plateau pressure (cm H <sub>2</sub> O)                                                                                | 25.9±5.5                    | 25.9±4.4                                                       |
| Set PEEP (cm H <sub>2</sub> O)                                                                                        | 12±2.7                      | 12±2.3                                                         |
| Respiratory rate (breaths/min)                                                                                        | 25.8±6                      | 25.2±4.7                                                       |
| Minute ventilation (L/min)                                                                                            | 9.6±2.3                     | 9.6±2.3                                                        |
| P/F ratio (mm Hg)                                                                                                     | 133±38                      | 128±31                                                         |
| PaO <sub>2</sub> (mm Hg)                                                                                              | 86±22                       | 82±15                                                          |
| F <sub>IO<sub>2</sub></sub> (%)                                                                                       | 70 (50–70)                  | 70 (51–70)                                                     |
| Arterial pH                                                                                                           | 7.32±0.08                   | 7.34±0.08                                                      |
| Paco <sub>2</sub> (mm Hg)                                                                                             | 49.7±11                     | 47.9±9                                                         |
| At the time of “baseline arterial blood gas” (F <sub>IO<sub>2</sub></sub> = 100%)                                     |                             |                                                                |
| PaO <sub>2</sub> (mm Hg)                                                                                              | 179±88                      | 174±74                                                         |
| Arterial pH <sup>a</sup>                                                                                              | 7.33±0.08 <sup>a</sup>      | 7.35±0.09 <sup>a</sup>                                         |
| Paco <sub>2</sub> (mm Hg)                                                                                             | 47 (41–55.5)                | 46.4 (40.5–54)                                                 |
| At the time of randomization                                                                                          |                             |                                                                |
| Duration of mechanical ventilation (d)                                                                                | 1.9±1.3                     | 2.0±1.2                                                        |

# 結果 Primary Outcome

**TABLE 3. Study Outcomes**

| Outcomes                     | Open Lung Approach | Acute Respiratory Distress Syndrome Network Protocol | <i>p</i> |
|------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------|----------|
| 28-d mortality, <i>n</i> (%) | 22 (22)            | 27 (27)                                              | 0.51 F   |
| 60-d mortality, <i>n</i> (%) | 28 (29)            | 33 (33)                                              | 0.54 F   |
| ICU mortality, <i>n</i> (%)  | 25 (25)            | 30 (30)                                              | 0.53 F   |
|                              |                    | 35 (35)                                              | 0.45 F   |
|                              |                    | 16 (11–28)                                           | 0.79 W   |
|                              |                    | 23 (14–41)                                           | 0.49 W   |
|                              |                    | 7 (0–20)                                             | 0.53 W   |
|                              |                    | 10 (33)                                              | 0.11 F   |
|                              |                    | 3 (10)                                               | 0.01 F   |
|                              |                    | 10 (33)                                              | 0.22 F   |
|                              |                    | 1 (3)                                                | 0.99 F   |
|                              |                    | 4 (13)                                               | 0.48 F   |
|                              |                    | 2 (7)                                                |          |



60日死亡率 有意差なし

# 結果 Secondary Outcome

**TABLE 3. Study Outcomes**

| Outcomes                                                   | Open Lung Approach | Acute Respiratory Distress Syndrome Network Protocol | <i>p</i> |
|------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------|----------|
| 28-d mortality, <i>n</i> (%)                               | 22 (22)            | 27 (27)                                              | 0.51 F   |
| 60-d mortality, <i>n</i> (%)                               | 28 (29)            | 33 (33)                                              | 0.54 F   |
| ICU mortality, <i>n</i> (%)                                | 25 (25)            | 30 (30)                                              | 0.53 F   |
| Hospital mortality, <i>n</i> (%)                           | 29 (30)            | 35 (35)                                              | 0.45 F   |
| Length of ICU stay, d, median (IQR)                        | 18 (10–28)         | 16 (11–28)                                           | 0.79 W   |
| Length of hospital stay, d, median (IQR)                   | 27 (16–46)         | 23 (14–41)                                           | 0.49 W   |
| Ventilator-free days, d, median (IQR)                      | 8 (0–20)           | 7 (0–20)                                             | 0.53 W   |
| Primary cause of death in ICU—univariate analysis          |                    |                                                      |          |
| Progressive respiratory failure, <i>n</i> (% nonsurvivors) | 3 (12)             | 10 (33)                                              | 0.11 F   |
| Septic shock, <i>n</i> (% of nonsurvivors)                 | 10 (40)            | 3 (10)                                               | 0.01 F   |
| Multiple organ failure, <i>n</i> (% of nonsurvivors)       | 4 (16)             | 10 (33)                                              | 0.22 F   |
| Cardiac failure, <i>n</i> (% of nonsurvivors)              | 1 (4)              | 1 (3)                                                | 0.99 F   |
| Other, <i>n</i> (% of nonsurvivors)                        | 6 (24)             | 4 (13)                                               | 0.48 F   |
| Unknown cause of death, <i>n</i> (% of nonsurvivors)       | 1 (4)              | 2 (7)                                                |          |

IQR = interquartile range, *p* values: F = Fisher exact test, W = Wilcoxon rank test.

ICU/院内死亡率・人工呼吸器離脱期間・気道傷害  
・臓器障害・入院期間 有意差なし

# 結果 Secondary Outcome

**TABLE 4. Change of Ventilatory Parameters and Arterial Blood Gas Variables Over Time**

| Variables                                                     | Groups  | Day 0            | Randomization           |                         |                         |                        |
|---------------------------------------------------------------|---------|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
|                                                               |         |                  | Day 1                   | Day 3                   | Day 5                   | Day 7                  |
| No. of patients (n)                                           | ARDSnet | 101              | 101                     | 98                      | 86                      | 78                     |
|                                                               | OLA     | 99               | 94                      | 90                      | 83                      | 73                     |
| Ventilation                                                   |         |                  |                         |                         |                         |                        |
| Peak inspiratory pressure (cm H <sub>2</sub> O)               | ARDSnet | 31.9±5.5         | 32.2±6.1                | 30.7±8.0 <sup>a</sup>   | 30.0±8.8 <sup>a</sup>   | 30.0±10.1 <sup>a</sup> |
|                                                               | OLA     | 32.8±5.2         | 30.1±3.7 <sup>b,c</sup> | 28.2±5.2 <sup>a,b</sup> | 26.9±5.4 <sup>a,b</sup> | 25.9±5.8 <sup>ab</sup> |
| Plateau pressure (cm H <sub>2</sub> O)                        | ARDSnet | 26.2±4.3         | 25.2±4.6                | 24.5±5.1                | 24.4±4.8                | 24.8±5.9               |
|                                                               | OLA     | 25.1±4.7         | 27.9±3.8 <sup>c,d</sup> | 26.2±3.9 <sup>b</sup>   | 24.8±3.9                | 23.7±6.0               |
| Mean airway pressure (cm H <sub>2</sub> O)                    | ARDSnet | 17.9±3.7         | 17.3±3.2                | 16.5±4.6                | 16.5±4.8                | 16.8±5.8               |
|                                                               | OLA     | 18.4±3.7         | 20.6±3.6 <sup>c,d</sup> | 19.7±4.7 <sup>d</sup>   | 16.5±4.3 <sup>c</sup>   | 16.7±4.7               |
| PEEP (cm H <sub>2</sub> O)                                    | ARDSnet | 12.0±2.4         | 11.6±2.5                | 10.7±3.3 <sup>c</sup>   | 10.4±3.7 <sup>c</sup>   | 10.5±3.9 <sup>c</sup>  |
|                                                               | OLA     | 11.8±2.4         | 15.8±3.8 <sup>a,d</sup> | 14.3±3.9 <sup>a,d</sup> | 12.5±3.9 <sup>d</sup>   | 11.2±4.4               |
| Driving pressure (cm H <sub>2</sub> O)                        | ARDSnet | 14.2±3.9         | 13.8±3.7                | 13.6±3.8                | 13.3±3.4                | 13.9±4.1               |
|                                                               | OLA     | 14.0±4.3         | 11.8±3.5 <sup>c,d</sup> | 11.4±3.1 <sup>c,d</sup> | 12.4±3.2                | 12.9±3.8               |
| Auto-PEEP (cm H <sub>2</sub> O)                               | ARDSnet | 0 (0–1)          | 0 (0–1)                 | 0 (0–1)                 | 0 (0–1)                 | 0 (0–1.1)              |
|                                                               | OLA     | 0 (0–1)          | 0.5 (0–1)               | 0 (0–1)                 | 0 (0–1)                 | 0 (0–1)                |
| Tidal volume (mL/kg predicted body weight)                    | ARDSnet | 6.5±1.0          | 6.2±0.7                 | 6.4±1.1                 | 6.4±1.2                 | 6.7±1.6                |
|                                                               | OLA     | 6.6±1.3          | 5.6±1.1 <sup>a,d</sup>  | 5.8±1.2 <sup>a,d</sup>  | 6.4±1.4                 | 6.8±1.5                |
| Compliance of the respiratory system (mL/cm H <sub>2</sub> O) | ARDSnet | 28.0 (22.5–36.7) | 28.8 (22.0–36.9)        | 27.5 (22.0–34.6)        | 28.2 (22.0–38.1)        | 27.1 (21.1–37.1)       |
|                                                               | OLA     | 29.0 (21.8–38.9) | 29.6 (20.6–38.1)        | 30.4 (23.4–39.5)        | 29.8 (25.3–34.0)        | 30.8 (23.0–35.8)       |
| Respiratory rate (breaths/min)                                | ARDSnet | 24.8±5.0         | 26.0±4.8                | 26.4±4.9                | 25.4±5.5                | 25.8±5.4               |
|                                                               | OLA     | 25.1±6.0         | 28.9±5.6 <sup>a,d</sup> | 28.4±5.5 <sup>a,b</sup> | 27.2±6.7 <sup>b,c</sup> | 25.3±6.7               |
| Inspiratory time (s)                                          | ARDSnet | 0.8 (0.7–1.0)    | 0.8 (0.7–0.9)           | 0.8 (0.7–0.9)           | 0.8 (0.6–1.0)           | 0.8 (0.6–1.0)          |
|                                                               | OLA     | 0.9 (0.7–1.0)    | 0.8 (0.8–0.9)           | 0.8 (0.7–1)             | 0.8 (0.7–0.9)           | 0.8 (0.7–1.0)          |

# 結果 Secondary Outcome

**TABLE 4. Change of Ventilatory Parameters and Arterial Blood Gas Variables Over Time**

| Variables                                | Groups  | Day 0      | Randomization             |                           |                           |                           |
|------------------------------------------|---------|------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                          |         |            | Day 1                     | Day 3                     | Day 5                     | Day 7                     |
| Blood gas                                |         |            |                           |                           |                           |                           |
| PaO <sub>2</sub> (mm Hg)                 | ARDSnet | 82.2±14.9  | 81.7±21.3                 | 83.8±24.5                 | 81.9±21.7                 | 85.1±26.4                 |
|                                          | OLA     | 85.5±22    | 100.6±58.4 <sup>a,d</sup> | 90.3±25.6 <sup>d</sup>    | 87±25.4                   | 81.8±24.3                 |
| Fio <sub>2</sub> (%)                     | ARDSnet | 70 (50–70) | 60 (50–70)                | 60 (50–70) <sup>c</sup>   | 60 (45–70) <sup>a</sup>   | 50 (40–70) <sup>a</sup>   |
|                                          | OLA     | 70 (51–70) | 40 (40–60) <sup>a,d</sup> | 40 (40–50) <sup>a,d</sup> | 40 (40–50) <sup>a,d</sup> | 40 (40–50) <sup>a,d</sup> |
| PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> ratio | ARDSnet | 128.3±30.5 | 135.6±43.5                | 148.3±54.9                | 154.0±70.1 <sup>c</sup>   | 168.3±82.9 <sup>a</sup>   |
|                                          | OLA     | 133.4±37.8 | 198.5±78.6 <sup>a,d</sup> | 212.5±84.4 <sup>a,d</sup> | 197.3±73.8 <sup>a,d</sup> | 193.0±75.7 <sup>a,b</sup> |
| Paco <sub>2</sub> (mm Hg)                | ARDSnet | 47.9±8.8   | 48.2±9.4                  | 51.1±12.4                 | 50.1±11.9                 | 49.5±13.1                 |
|                                          | OLA     | 49.7±11.1  | 57.2±16.6 <sup>c,d</sup>  | 50.4±13.9                 | 49.3±12.7                 | 49.5±13.3                 |
| pH                                       | ARDSnet | 7.34±0.08  | 7.36±0.08                 | 7.38±0.09 <sup>c</sup>    | 7.41±0.08 <sup>a</sup>    | 7.41±0.08 <sup>a</sup>    |
|                                          | OLA     | 7.32±0.08  | 7.30±0.1 <sup>d</sup>     | 7.37±0.1                  | 7.39±0.09                 | 7.30±0.89                 |
| Spo <sub>2</sub> (%)                     | ARDSnet | 94.5±3.0   | 93.9±4.9                  | 94.8±2.9                  | 95.1±3.2                  | 94.1±4.6                  |
|                                          | OLA     | 94.2±4.1   | 95.1±3.7 <sup>b</sup>     | 95.5±3.3 <sup>b</sup>     | 95.2±3.1                  | 95.0±2.9                  |

# 結果

- OLA群でのday1の筋弛緩薬の使用は60/99例
  - ARDSnet群での筋弛緩薬の使用は42/101例
- $P < 0.05$
- ベースライン、その後の筋弛緩薬の使用については両群間で差はなし
  - ICUAWなど筋弛緩の有害性を示すデータは提示されていない
  - 腹臥位療法を施行したのはARDSnet群10例、OLA群4例

# 結果 Adverse Event

- 気胸(OLA 6%vs 8%)
- 心停止(8%vs6%)
- 低血圧(35% vs 29%)
- SpO2低下(34% vs 22%)
- 不整脈(15% vs 10%)

両群有意差なし

# 結果のまとめ

- primary outcome : 60日目の死亡率は両群有意差なし
- secondary outcome : ICU/院内死亡率・人工呼吸器離脱期間・気道傷害・臓器障害・入院期間 両群有意差なし
- 24・48・72時間後のDriving Pressure・P/F ratioはOLA群が有意に改善していた
- 有害事象 : 両群有意差なし



# Limitation

- 必要としていたサンプルサイズに達していない
- 肺リクルートメント手技期間以外では fluid management を施行していない
- 腹臥位療法の施行を protocol に含めていない

# Discussion

- OLAは死亡率や人工呼吸離脱率、有害事象の出現率を悪化させることなく酸素化・Driving Pressureを改善させることが可能であった
- OLAは、atelectraumaを防ぐとともにDriving Pressureを改善させることによって、ARDSの経過を変えるかもしれない

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.

- 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 $\Delta P$ 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 $\Delta P$ が低下しているときにおいて有益であった

# Discussion

- 必要なサンプルサイズが集まらなかった原因として、ヨーロッパのARDS患者数が少ないこと・資金面で研究の継続が困難であったこと・研究者のequiposeの欠如等が考えられる
- 肺リクルートメント手技・decremental PEEP trialについて、大規模多施設研究による検証が望まれる

# 当院の見解

- OLAは、driving pressureを改善させるという点では評価できるが、アウトカムの改善は得られず本研究の結果ではルーチーンの使用は容認できない
- 酸素化を改善させる方法の一つとしては、severe ARDSに対して筋弛緩と組み合わせたOLAの使用はいいかもしれない