Journal Club

ARDSに対する 肺リクルートメント

2017/10/24 東京ベイ・浦安市川医療センター 片岡 惇

EDICAL CENTER





Research

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Clinical Trial

Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators

JAMA. doi:10.1001/jama.2017.14171 Published online September 27, 2017.

Background



Alveolar Recruiment for ARDS Trial

The concept of "baby lung"

Luciano Gattinoni Antonio Pesenti



ARDS肺では、正常の換気ができる部分は、 5-6歳の子供の肺と同程度の大きさになる

Intensive Care Med. 2005 Jun;31(6):776-84.

人工呼吸器関連肺傷害

Normal lungs After 5 min of ventilation

After 20 min of ventilation



Am J Respir Crit Care Med 1998;157:294-323.

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

The Scientific World Journal Volume 2014, Article ID 852356

Low tidal strategy The New England Journal of Medicine

© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 342

MAY 4, 2000

NUMBER 18



VENTILATION WITH LOWER TIDAL VOLUMES AS COMPARED WITH TRADITIONAL TIDAL VOLUMES FOR ACUTE LUNG INJURY AND THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK*

P:ARDS患者 I:VT 6ml/kg, Pplat 30cmH₂O C:VT 12ml/kg, Pplat 50cmH₂O O:院内死亡率

Low tidal strategy

TABLE 4. MAIN OUTCOME VARIABLES.*

Variable	GROUP Receiving Lower Tidal Volumes	GROUP Receiving Traditional Tidal Volumes	P VALUE	
Death before discharge home and breathing without assistance (%)	31.0	39.8	0.007	NNT = 11
Breathing without assistance by day 28 (%)	65.7	55.0	< 0.001	
No. of ventilator-free days, days 1 to 28	12±11	10 ± 11	0.007	
Barotrauma, days 1 to 28 (%)	10	11	0.43	
No. of days without failure of nonpulmonary organs or systems, days 1 to 28	15±11	12±11	0.006	

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

SPECIAL ARTICLE

Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome



N Engl J Med 2015;372:747-55.





N Engl J Med 2006;354:1775-86.

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

MGHを中心に行われた多施設RCT(全世界20施設) 6年施行も必要なサンプルサイズ(計600名)が集まらず早期中止

Ρ	ARDS患者(P/F<200)
Ι	Open Lung Approach (n=99) RM + Best compliance methodによるPEEP設定
С	ARDS network protocol (n=101)
0	60日死亡率

Crit Care Med 2016; 44:32-42



主要なアウトカムには、有意な差はなかった

Crit Care Med 2016; 44:32-42

FROM THE INSIDE



Is mechanical ventilation a cure for ARDS?

L. Gattinoni^{*} and M. Quintel

我々の積極的な人工呼吸器管理は ARDS肺をcureするのか?

Intensive Care Med (2016) 42:916–917



Research

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Clinical Trial

Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators

JAMA. doi:10.1001/jama.2017.14171 Published online September 27, 2017.

	PICO
Ρ	中等症以上のARDS(P/F≦200)
Ι	肺リクルートメント
С	従来のARDS netのプロトコル (low-PEEP strategy)
0	28日死亡率

Methods



Alveolar Recruiment for ARDS Trial

Study Design and Oversight

- ・多施設ランダム化比較試験(非盲検)
- 9か国、120のICUで施行 2011.11~2017.4
 ブラジル、アルゼンチン、コロンビア、イタリア、ポーランド、ポルトガル、マレーシア、スペイン、ウルグアイ
- プロトコルと統計プランは事前に出版

Trials. 2012;13(1):153.

全ての施設で倫理委員会の許可を得た
全ての参加者にICを得た

Patients

- ・人工呼吸器管理開始後<u>72時間以内</u>の
 中等症~重症のARDS(P/F≦200)
- ・ ARDSの定義は<u>AECC criteria</u>

Am J Respir Crit Care Med. 1994;149(3 pt 1):818-824.

• <u>除外項目</u>

18歳以下、MAP<65mmHg、過去2時間以内に血管 作動薬の用量増加、高CO2血症の禁忌あり(ICP↑、 ACS)、気胸・皮下気腫・縦隔気腫・ブラ、緩和ケ アonly

Patients

 研究導入前に、少なくとも3時間 ARDSnet protocolに準拠した、low-PEEP and low-tidal volume strategyが 施行されている

N Engl J Med. 2000;342(18):1301-1308.

導入の確認として、PEEP≧10cmH₂O、
 FiO₂ 1.0に30分間して、P/F≦200である
 ことを確認する

Randomization and Masking

- ・患者は、<u>RM群</u>と<u>low-PEEP strategy群</u>に1:1で ランダムに割り付け
- ランダム化はcomputer generated random number listにより施行(臨床家は一切関わっていない)
- ランダム化は4人のブロックを形成して施行され、
 施設、年齢(55歳以下か)、P/F(100以下か)で
 層別化
- 割り付けの隠蔽化は、central web-based system により保障されている
- 参加者、臨床家、アウトカム評価者は、盲検化されていない



Interventions ~Low PEEP群~

ARDSnet protocolに準拠した管理 AC/VC TV 4-6mL/kg PBW Plateau pressure ≦30cmH2O RR ≦35bpm PEEPは以下の表に従う(目標SpO2 88-95%)

10

12 14

14

5

PEEP

5

8 8

10

10

N Engl J Med. 2000;342(18):1301-1308.

14

16

18

18-24

Interventions ~肺リクルートメント群~

- まず<u>筋弛緩bolus</u>、fluid responsivenessが ある場合は輸液しておく
- ・ <u>RMの施行法</u> AC/PC ΔP=15cmH2O

①PEEP=25cmH2O 1分

②PEEP=35cmH20 1分

③PEEP=45cmH2O 2分

・ RM施行後、AC/VC PEEP=23cmH2Oにして、 <u>4分おきにCrsを測定しながら3cmH2Oずつ</u> <u>PEEPを下げていく</u>(min 11cmH2O)

Interventions ~肺リクルートメント群~

- Best compliance + 2cmH2Oを適正PEEPとして設定する
- その前に、もう一度45cmH2O 2分間でRMを 行う
- 2015.6(556人目の患者)~
 心停止が3件発生したことから以下に変更
 RM 25→30→35 それぞれ1分
 decremental PEEP trialは3分おき
 その後のRMは35cmH2Oで施行







Outcomes

- Primary outcome 28日死亡率
- Secondary outcomes
 ICU滞在日数、入院日数、人工呼吸器日装着期間 (28日間)、ドレナージが必要な気胸(7日間)、
 圧外傷(7日間)、ICU・入院・6か月死亡率

圧外傷の定義

気胸、皮下気腫、縦隔気腫、新たに出現した2cm 以上のブラ

Statistical Analysis

- Event-driven study
- Power 90%, type1 error=0.05として、
 先行研究からハザード比 0.75と予測して、
 サンプルサイズを計算 N Engl J Med. 2013;368(23):2159-2168.
 JAMA. 2008;299(6):646-655.
- イベント(28日死亡)が520回生じるまで
 継続することとした

Statistical Analysis

- 全ての解析はITT principleで施行
- サンプルサイズの1/3, 2/3のところで中間解析を 施行
- Primary outcomeは、Cox proportional hazard modelを用いて解析(有意level=0.042)
- 因子として、P/F<100か、SAPS3<50か、肺外 ARDSか、ARDSの期間≤36hrか、人工呼吸器期 間(≤2 days, 3-4 days, ≥5 days)、腹臥位
- 解析は全てR software(R Core Team, 2016)

Results



Alveolar Recruiment for ARDS Trial

Flow of Patients





最終解析は計1010名で施行(3名がfollow-up lost) RM群のうち、21名はRMを施行できなかった

Baseline Characteristics

Characteristic	Lung Recruitment Maneuver With PEEP Titration Group (n = 501)	Low-PEEP Group (n = 509)
Age, mean (SD), y	51.3 (17.4)	50.6 (17.4)
Women, No. (%)	188 (37.5)	191 (37.5)
SAPS 3 score, mean (SD) ^a	63.5 (18.1)	62.7 (18.1)
No. of nonpulmonary organ failures, median (IQR)	2 (2-3)	2 (2-3)
Septic shock, No. (%)	336 (67.1)	331 (65.0)

平均年齢50歳、敗血症性ショック6割、肺炎によるARDSが6割、 P/F比は120程度、その他介入前のTV、ΔPなど差はなし

Characteristic	Lung Recruitment Maneuver With PEEP Titration Group (n = 501)	Low-PEEP Group (n = 509)
Cause of ARDS, No. (%)		
Pulmonary ARDS	313 (62.5)	313 (61.5)
Pneumonia	280 (55.9)	276 (54.2)
Gastric aspiration	26 (5.2)	32 (6.3)
Lung contusion	7 (1.4)	4 (0.8)
Near drowning	0	1 (0.2)
Extrapulmonary ARDS	188 (37.5)	196 (38.5)
Nonseptic shock	9 (1.8)	12 (2.4)
Sepsis or septic shock	99 (19.8)	97 (19.1)
Trauma without lung contusion	5 (1.0)	5 (1.0)
Cardiac surgery	3 (0.6)	0
Other major surgery	20 (4.0)	23 (4.5)
Head trauma	4 (0.8)	6 (1.2)
Smoke inhalation	4 (0.8)	6 (1.2)
Multiple transfusions	8 (1.6)	3 (0.6)
Drug or alcohol abuse	1 (0.2)	2 (0.4)
Other	35 (7.0)	42 (8.3)

Characteristic	Lung Recruitment Maneuver With PEEP Titration Group (n = 501)	Low-PEEP Group (n = 509)
Prone position, No./total No. (%) ^b	31/304 (10.2)	30/303 (9.9)
Time since onset of ARDS, median (IQR), h	15 (7-34)	16 (7-30)
Days intubated prior to randomization, median (IQR)	2 (1-4)	2 (1-4)
Respiratory measures, mean (SD)		
Pao ₂ :Fio ₂ c	119.5 (43.5)	117.2 (41.9)
Tidal volume, mL/kg predicted body weight	5.8 (1.1)	5.8 (1.0)
Plateau airway pressure, cm H ₂ O	25.8 (4.7)	26.2 (5.2)
Minute ventilation, L/min	8.9 (2.5)	8.9 (2.4)
Respiratory rate, breaths/min	25.3 (6.4)	25.3 (6.4)
Driving pressure, cm H ₂ O ^d	13.5 (4.2)	13.5 (4.6)
Positive end-expiratory pressure, cm H ₂ O	12.2 (3.0)	12.7 (3.3)
Respiratory system static compliance, mL/cm H ₂ O ^e	29.2 (12.4)	30.3 (14.4)

Tidal Volume



PEEP



P/F比



Driving pressure



Primary outcome 28日死亡率



Secondary outcome

Outcome	Lung Recruitment Maneuver With PEEP Titration Group (n = 501)	Low-PEEP Group (n = 509)	Type of Effect Estimate	Effect Estimate (95% CI)	P Value
Death, No. of events/total No. (%)					
In intensive care unit	303/500 (60.6)	284/509 (55.8)	RD	4.8 (-1.5 to 11.1)	.13
In hospital	319/500 (63.8)	301/508 (59.3)	RD	4.5 (-1.7 to 10.7)	.15
Within 6 mo ^a	327/501 (65.3)	305/509 (59.9)	HR	1.18 (1.01 to 1.38)	.04
Length of stay, d					
Intensive care unit, mean (SD)	18.2 (22.4)	19.2 (25.9)	MD	-1.0 (-4.0 to 2.0)	.51
Median (IQR)	12.0 (5.0 to 23.0)	14.0 (7.0 to 23.0)			
Hospital, mean (SD)	25.5 (32.3)	26.2 (31.7)	MD	-0.7 (-4.6 to 3.3)	.74
Median (IQR)	15.0 (5.0 to 32.0)	18.0 (7.0 to 35.0)			
No. of ventilator-free d from d 1 to d 28, mean (SD), d	5.3 (8.0)	6.4 (8.6)	MD	-1.1 (-2.1 to -0.1)	.03
Median (IQR)	0.0 (0.0 to 11.0)	0.0 (0.0 to 14.0)			
Pneumothorax requiring drainage ≤7 d, No./total No. (%)	16/501 (3.2)	6/509 (1.2)	RD	2.0 (0.2 to 3.8)	.03
Barotrauma ≤7 d, No./total No. (%)	28/501 (5.6)	8/509 (1.6)	RD	4.0 (1.5 to 6.5)	.001

6か月死亡率はRM群で有意に高い 人工呼吸器非装着期間もRM群で有意に短い 気胸、圧外傷がRM群で有意に多い

Exploratory outcome

Outcome	Lung Recruitment Maneuver With PEEP Titration Group (n = 501)	Low-PEEP Group (n = 509)	Type of Effect Estimate	Effect Estimate (95% CI)	P Value
Death					
Within 7 d	160/501 (31.9)	130/509 (25.5)	RD	6.4 (0.6 to 12.2)	.03
With refractory hypoxemia ≤7 d ^b	45/501 (9.0)	51/509 (10.0)	RD	-1.0 (-4.9 to 2.8)	.59
With refractory acidosis ≤7 d ^c	68/501 (13.6)	56/509 (11.0)	RD	2.6 (-1.7 to 6.8)	.25
With barotrauma ≤7 d ^d	7/501 (1.4)	0/509 (0.0)	RD	1.4 (0.2 to 2.6)	.007
Cardiorespiratory arrest on day 1e	5/501 (1.0)	2/509 (0.4)	RD	0.6 (-0.6 to 1.8)	.28
Need of commencement or increase of vasopressors or hypotension (MAP <65 mm Hg) within 1 h	174/500 (34.8)	144/508 (28.3)	RD	6.5 (0.5 to 12.4)	.03
Refractory hypoxemia (Pao₂<55 mm Hg) ≤1 h	8/496 (1.6)	10/506 (2.0)	RD	-0.4 (-2.2 to 1.5)	.81
Severe acidosis (pH<7.10) ≤1 h	65/496 (13.1)	55/506 (10.9)	RD	2.2 (-2.0 to 6.5)	.29

7日間での死亡は、RM群で有意に多い 圧外傷による死亡は7例 1時間以内の低血圧はRM群で多い

Subgroup analysis 28日死亡率

Subgroup		P Value for Interaction
PaO2 : FIO2		
≤ 100 mmHg		0.33
> 100 mmHg	-	
SAPS 3		
< 50		0.42
≥ 50		_
Type of ARDS		
Extrapulmonary		- 0.15
Pulmonary		<u> </u>
Duration of ARDS		
≤ 36h	-	0.63
> 36h to <72h		
Position		
Supine		0.21
Prone		
	0.33 0.50 0.75 1.00 1.2	5 2.00 3.00
	Favors LR maneuver	Favors Low-PEEP

Discussion



Alveolar Recruiment for ARDS Trial

良好な効果が出ず 悪い効果ばかり出た理由

- 今回の研究では、RM後のCrsやdriving pressure のデータを見ると、肺リクルートメントという点 で小さな効果しかなかったかもしれない
- 一方で、圧外傷や循環動態不安定という、高圧を かけることによる悪い効果が目立ってしまった
- 対照群の肺保護換気がしっかりと行われていた点
 も挙げられる
- AC/VCで管理していたので、double triggerが生じ、より高いPEEPの介入群で、それによる圧外傷の影響が出てしまったかもしれない

本研究の強み

- バイアスは、割り付けの隠蔽化、ITT解析、 follow-up lossの少なさから、コントロール されている
 十分なイベント数からランダムエラーもコン トロールされている
 導入された患者は、導入前もしっかり肺保護 換気がなされている
- 両群とも標準的な肺保護換気が行なわれている
- 9か国にわたる大規模研究であり、結果は標準化できる

Limitations

- 盲検化されていない
- PEEPに反応性があるかどうかで、層別化 されていない
- •研究に6年間かかっている
- RM前に、筋弛緩投与や輸液負荷がされており、それらの影響がどれだけあったかはわからない

Conclusions



Alveolar Recruiment for ARDS Trial



ルーチンの肺リクルートメントは 推奨されない

本研究での疑問

- 酸素化も改善し、driving pressureも下がっているのでリクルートメント自体はされている?
- リクルートメントマニューバーがいけないか、その後のhigh PEEPがいけないか?
- リクルートメントは全ての患者に避けられるべきか?
 (効果がある患者に絞れば予後改善効果はある?)
- そもそもリクルートメントさせても意味がないのか?
 →逆にVILIにつながるのか?

FROM THE INSIDE



Is mechanical ventilation a cure for ARDS?

L. Gattinoni^{*} and M. Quintel

Intensive Care Med (2016) 42:916–917

In our opinion, mechanical ventilation is a symptomatic measure to ameliorate the deterioration in the gas exchange.

It is not a causal cure for ARDS since it acts neither on its etiology nor on its pathophysiology.

It is a procedure that buys time for causal treatment to take effect and for natural healing processes to take place.

Great efforts must be taken to prevent the risks associated with mechanical ventilation from outweighing its benefits.

結局我々が実行すべき エビデンスは以下の2つのみ?

.		•
Jou	rnal of Medic	ine
© Cop	pyright, 2000, by the Massachusetts Medical Soc	iety
VOLUME 342	MAY 4, 2000	NUMBER 18
VENTILATION WITH	H LOWER TIDAL VOLUMES AS	COMPARED WITH
TRADITIONAL	TIDAL VOLUMES FOR ACUTE	LUNG INJURY
AND THE AC	UTE RESPIRATORY DISTRESS	SYNDROME
The A	CUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWO	DRK*
The N	IEW ENGLA	ND
The N	EW ENGLA	ND
The N JOURI	IEW ENGLA NAL of MEDI	N D I C I N E
The N JOURN	IEW ENGLA NAL of MEDI	N D I C I N E
The N JOURN ESTABLISHED IN 1812	IEW ENGLA NAL of MEDI JUNE 6, 2013	ND CINE Vol. 368 No. 23
The N JOURN ESTABLISHED IN 1812	IEW ENGLA NAL of MEDI JUNE 6, 2013	ND CINE VOL. 368 NO. 23
The N JOURN ESTABLISHED IN 1812 Prone Positionin	IEW ENGLA NAL of MEDI JUNE 6, 2013 ng in Severe Acute Respi	ND CINE VOL. 368 NO. 23
The N JOURN ESTABLISHED IN 1812 Prone Positionin	IEW ENGLA NAL of MEDI JUNE 6, 2013 ng in Severe Acute Respi Syndrome	ND CINE VOL. 368 NO. 23 iratory Distress





本年発表された ARDSの国際ガイドライン

Strong Recommendation



Am J Respir Crit Care Med Vol 195, Iss 9, pp 1253–1263, May 1, 2017

本年発表された ARDSの国際ガイドライン

Conditional(条件次第)

 中等症から重症のARDS患者において、 高PEEP管理を行う (moderate quality)
 中等症から重症のARDS患者において、 リクルートメント手技を行う (Low-moderate quality)

Am J Respir Crit Care Med Vol 195, Iss 9, pp 1253–1263, May 1, 2017

本論文を受けて

- 重症ARDSであろうとも、ルーチンの recruitment maneuverは行わない
- 非常に重篤な低酸素があり、循環動態が 安定かつ、圧外傷のリスクが少ないと判 断した場合のみ、施行を考慮する
- PEEPの決定は、これまでどおりARDS net protocol (low strategyの方)を参考 に行う
- 当院では食道内圧も参考にする

現在進行中の注目すべきRCT

・食道内圧を用いたPEEP設定は、予後を改善しうるか(EPVent 2 trial)

ClinicalTrials.gov NCT01681225

重症ARDSに対するECMO(EOLIA)

ClinicalTrials.gov NCT01470703

- ・ ECCO₂Rを用いた超肺保護換気(4mL/kg) (SUPERNOVA trial) ClinicalTrials.gov NCT02282657
- ・ ECCO₂Rを用いた超肺保護換気(3mL/kg) (REST trial) ClinicalTrials.gov NCT02654327