

自治医大さいたま医療センター ICU Journal Club

2018年6月25日

小野将平、増山智之



*Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine
Jichi Medical University, Saitama Medical Center*



どんなJCにしたいか

- 日常臨床の中なので”1 時間以内”
- 新しい医学的知識を得るというより、論文の妥当性を評価する場にしたい
- そうはいつでも扱う文献はごくごく最近のものを選択
- 場合によってはLetterを書いてみる
- 自分が実際に臨床研究を行うことにつながるような視点で他人の論文から学ぶ

クリニカルクエスチョン

- ・重症ARDSの患者に対するV-V ECMO療法は効果があるのか？

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 24, 2018

VOL. 378 NO. 21

Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute
Respiratory Distress Syndrome

A. Combes, D. Hajage, G. Capellier, A. Demoule, S. Lavoué, C. Guervilly, D. Da Silva, L. Zafrani, P. Tirot, B. Veber, E. Maury, B. Levy, Y. Cohen, C. Richard, P. Kalfon, L. Bouadma, H. Mehdaoui, G. Beduneau, G. Lebreton, L. Brochard, N.D. Ferguson, E. Fan, A.S. Slutsky, D. Brodie, and A. Mercat, for the EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet*

EOLIA trial

Introduction

Introduction 一言でいうならば

- わかっていることは何か
ECMOはARDSに有効！
- わかっていないことはなにか
ECMOはARDSに有効？

それを説明する前に…
ECMOの歴史

1930年 ローラーポンプの開発

成人におけるECMOは苦悩の日々

1953年 初めて心臓手術に用いる

1957年 シリコン膜型人工肺(現在の人工肺の原型)

1972年 BartlettのRCT?(randomized play the winner)

1979年 Zapolら 成人ECMOのRCT ECMO否定



1989年 ELSO設立

1994年 Morrisら 成人ECMOのRCT ECMO否定

1995年 Firminn 小児ECMOのRCT ECMO有効

2009年 **H1N1パンデミック**
CESAR trial

2009年そんな歴史に終止符を打つ事件が
二つ同時に起きる

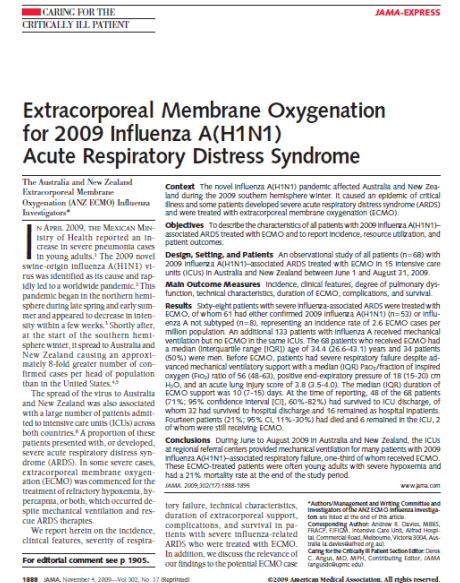
2018年 EOLIA trial ? ?

2009H1N1 influenza pandemic①

Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome

- オーストラリア、ニュージーランド15のICU
- 2009H1N1パンデミックの際の重症肺炎
- 平均PFRatio 0.56、ECMO期間10日、Murray3.8
- ICU生存退院率**71%**

当時の非ECMOARDS生存率 (40%)と比較して
成績が良かった、というケースシリーズ



2009H1N1 influenza pandemic②

Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic

- オーストラリア、ニュージーランド
- H1N1インフルエンザ肺炎発症した妊婦12人
- ARDS生存率 **66%**

当時の非ECMOARDS生存率 (40%)と比較して成績が良かった、というケースシリーズ

Intensive Care Med (2011) 37:646–654
DOI 10.1187/00004-011-2138-4

ORIGINAL

Priya Nair
Andrew R. Davies
John Beca
Rinaldo Bellomo
David Ellwood
Paul Forrest
Andrew Jackson
Roger Pye
Ian Seppelt
Elizabeth Sullivan
Steve Webb

Extracorporeal membrane oxygenation
for severe ARDS in pregnant and postpartum
women during the 2009 H1N1 pandemic

Received: 3 June 2010
Accepted: 17 January 2011
Published online: 12 February 2011
© Copyright 2011 held by Springer and
BSCM 2011

For The Australia and New Zealand
Extracorporeal Membrane Oxygenation
(ANZ ECMO) Influenza Investigators and
the Australian Maternity Outcome
Surveillance System

Electronic supplementary material
The online version of this article
(doi:10.1007/s00134-011-2138-4) contains
supplementary material, which is available
to authorized users.

P. Nair (✉) · R. Pye
Department of Intensive Care,
Intensive Care Unit, St Vincent's Hospital,
Sydney, NSW 2100, Australia
e-mail: pnair@stvincents.com.au
Tel.: +61-2-43525611
Fax: +61-2-4352567

A. R. Davies · R. Bellomo
Australian and New Zealand Intensive Care
Research Centre, Monash University,
Melbourne, Australia

A. R. Davies
Department of Intensive Care,
Alfred Hospital, Melbourne, Australia

I. Seppelt
Department of Intensive Care, Auckland
City Hospital, Auckland, New Zealand

R. Bellomo
Department of Intensive Care,
Austin Hospital, Melbourne, Australia
D. Ellwood
Department of Obstetrics and Gynaecology,
The Canberra Hospital, Australian National
University, Canberra, ACT, Australia

P. Forrest
Department of Anaesthetics, Royal Prince
Alfred Hospital, Sydney, Australia

A. Jackson
Department of Anaesthetics,
St Vincent's Hospital, Sydney, Australia

I. Seppelt
Department of Intensive Care Medicine,
Newman Hospital, Sydney Medical
School-Newman, University of Sydney,
Sydney, Australia

E. Sullivan
Perinatal and Reproductive Epidemiology
Research Unit, School of Women's and
Children's Health, University of New South
Wales, Sydney, Australia

S. Webb
Department of Intensive Care,
Royal Perth Hospital, Perth, Australia

S. Webb
School of Population Health and School
of Medicine and Pharmacology, University
of Western Australia, Perth, Australia

Abstract Purpose: To describe
the technical challenges, efficacy,
complications and maternal and
infant outcomes associated with

extracorporeal membrane oxygenation
(ECMO) for severe adult
respiratory distress syndrome

(ARDS) in pregnant or postpartum
patients during the 2009 H1N1 pandemic.

Methods: Twelve critically
ill pregnant and postpartum women
were included in this retrospective
observational study on the application
of ECMO for the treatment of severe
ARDS refractory to standard treatment.

The study was conducted at
seven tertiary hospitals in Australia
and New Zealand. Results: Of the
12 patients treated with ECMO, 7

(58%) were pregnant and 5 (42%)
were postpartum. Their median
interquartile range (IQR) age was
29 (26–33) years, 6 (50%) were
obese. Two patients were initially
treated with veno-arterial (VA)

ECMO. All others received veno-
venous (VV) ECMO with one or two
drainage cannulae. ECMO circuit-
related complications were rare, cir-
culation change was needed in only two
cases and there was no sudden circuit
failure. On the other hand, bleeding
was common, leading to relatively
large volumes of packed red blood
cell transfusion (median [IQR] vol-
ume transfused was 3,409

[1,451–4,874] ml) and was the main
cause of death (three cases). Eight

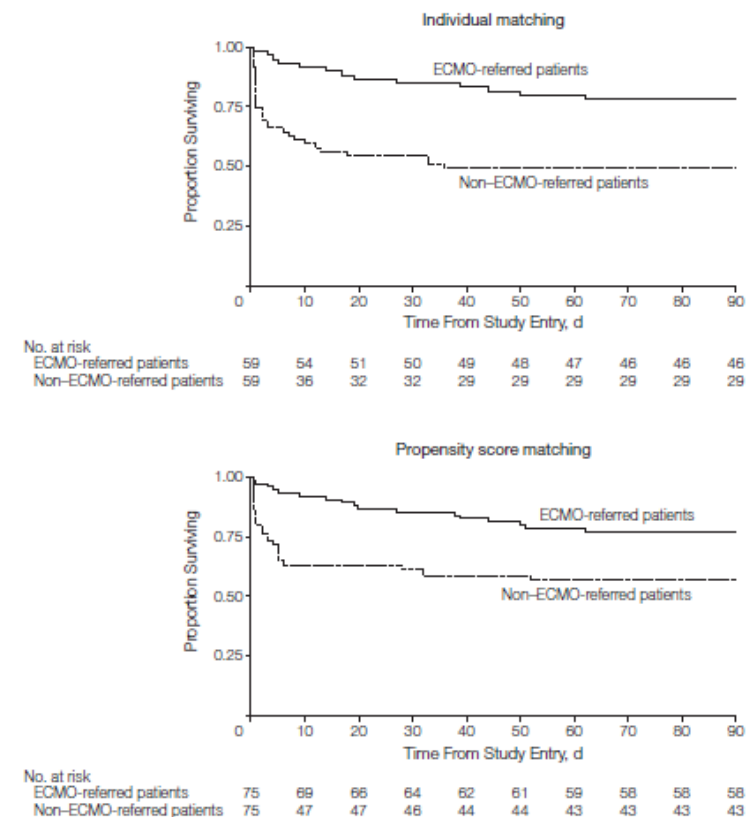
(66%) patients survived to discharge
and seven were ambulant, with normal
oxygen saturations. The survival
rate of infants whose mothers

2009H1N1 influenza pandemic③

Referral to an Extracorporeal Membrane Oxygenation Center and Mortality
Among Patients With Severe 2009 Influenza A(H1N1)

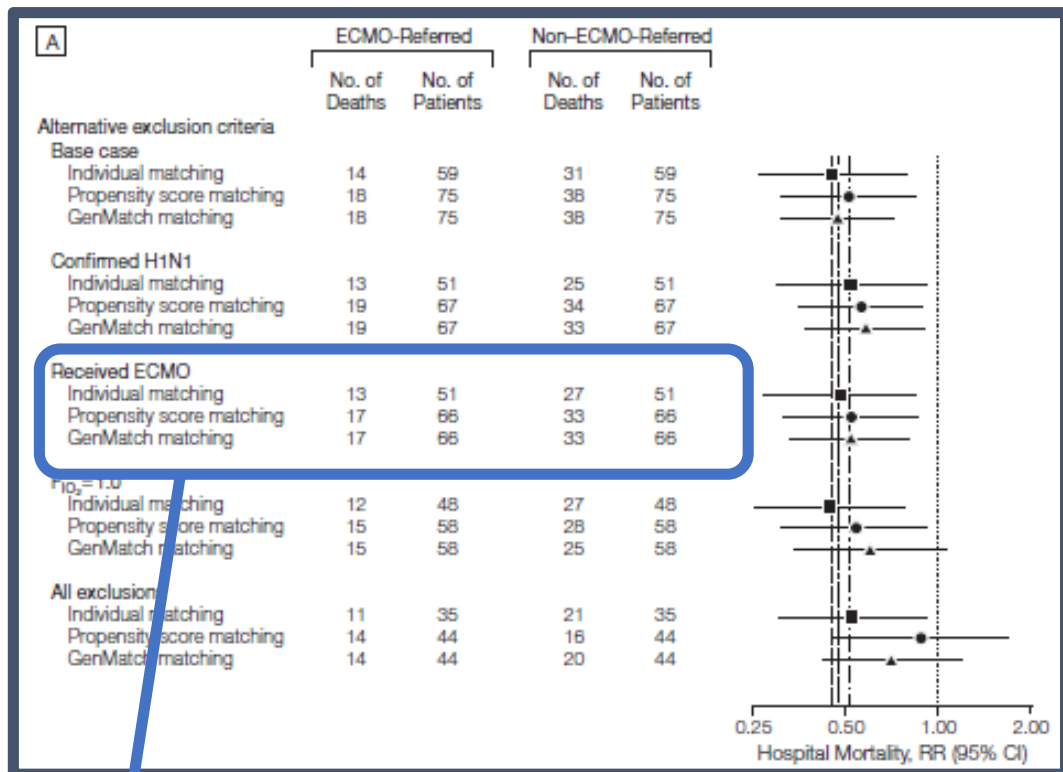
- 4つのECMOセンターに搬送されたH1N1とECMOセンター以外の患者生存率
- 前向きコホート
- 死亡率は**23.7%** vs **52.5%**
- PSmatchingでは**24%** vs **50.7%**

ECMOセンターとそれ以外の施設の
「施設間のコホートstudy」

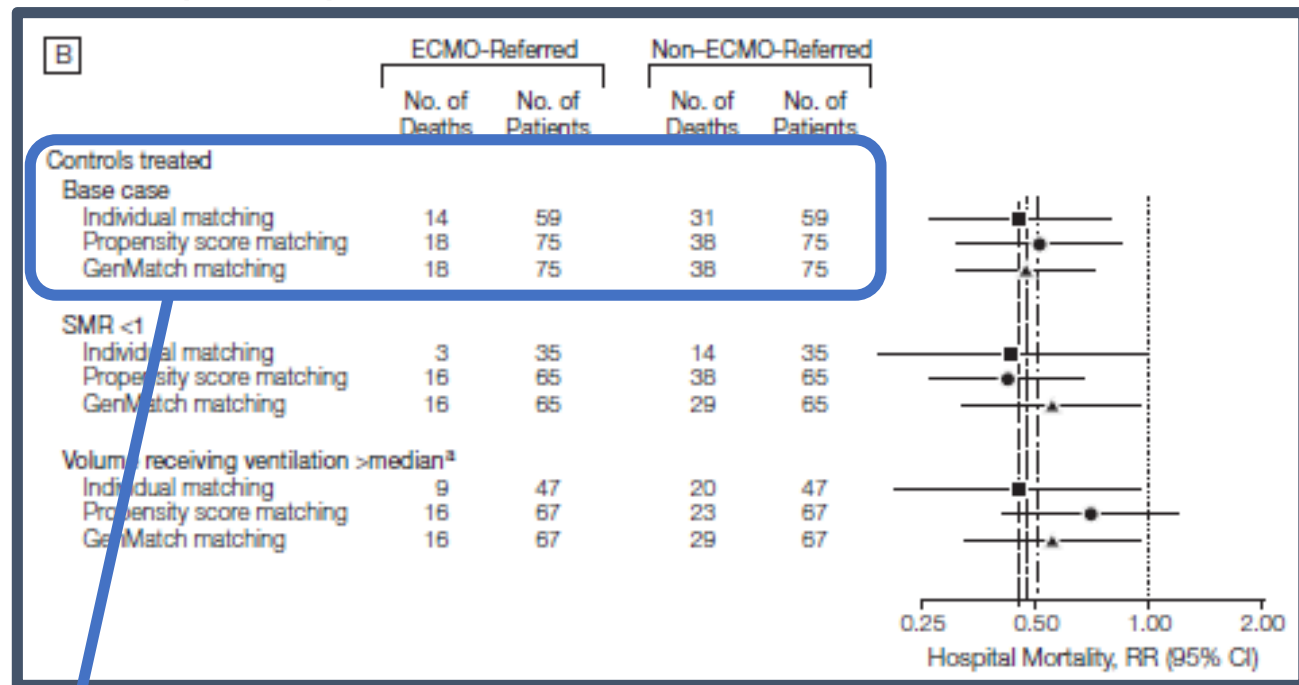


2009H1N1 influenza pandemic③

Referral to an Extracorporeal Membrane Oxygenation Center and Mortality Among Patients With Severe 2009 Influenza A(H1N1)



- ECMOを受けた場合の予後はECMOセンターの方がいい



- ECMOを受けていない場合でもECMOセンターの方がいい

CESAR trial.

Peek GJ et al, Lancet. 2009 Oct 17; 374(9698):1351-63

- P: 18～65歳重症呼吸不全
(Murray > 3.0, pH < 7.20)
- I: ECMOセンターへ搬送
- C: 従来治療群
- O: 6か月あるいは退院時の死亡率
身体障害の発現率

ようやくECMOに関するRCT！！

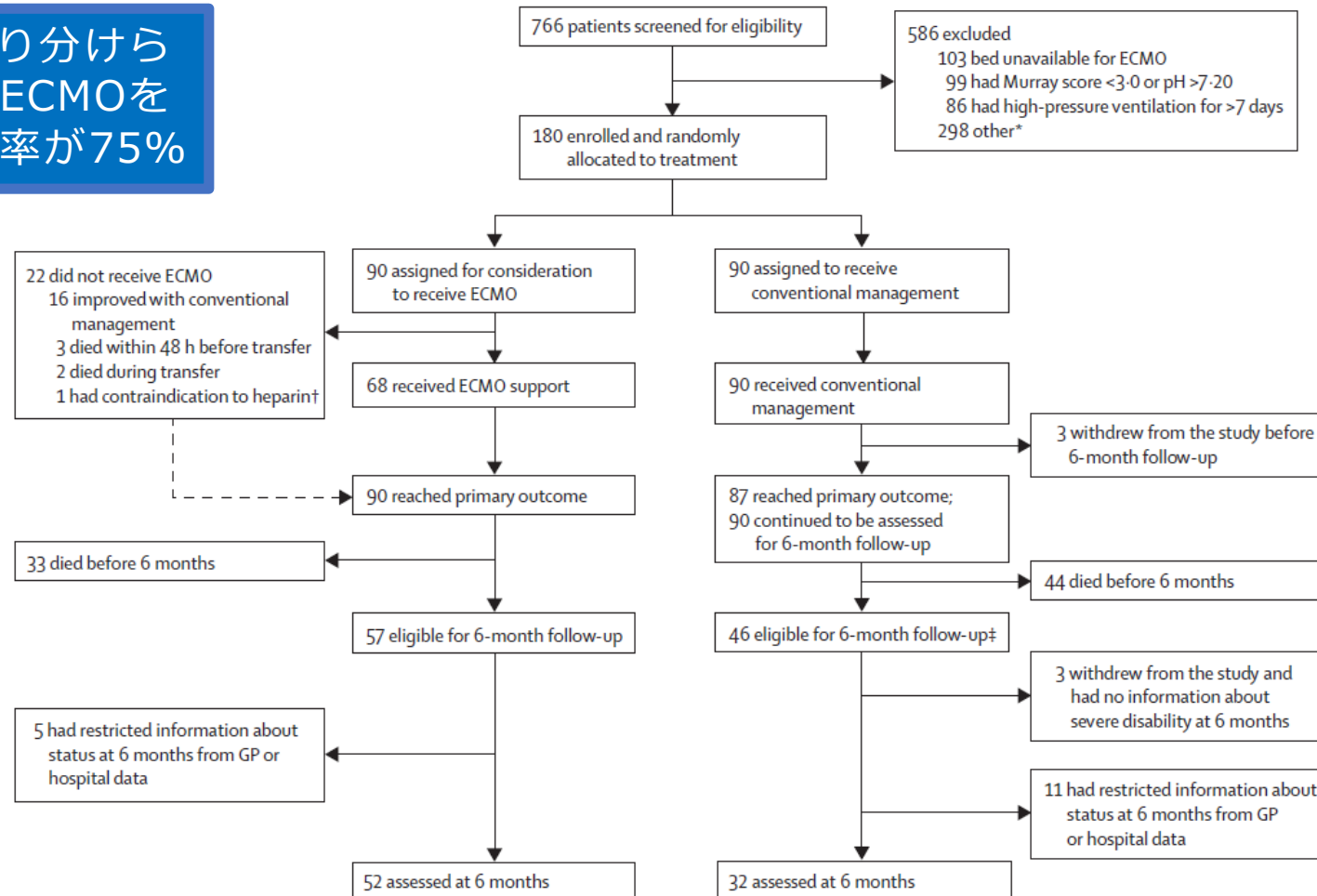
ただしECMO centerと非ECMO centerの比較

CESAR trial.

Peek GJ et al, Lancet. 2009 Oct 17; 374(9698):1351-63

ECMOセンター群に振り分けられているにもかかわらずECMOを回避。しかもその生存率が75%

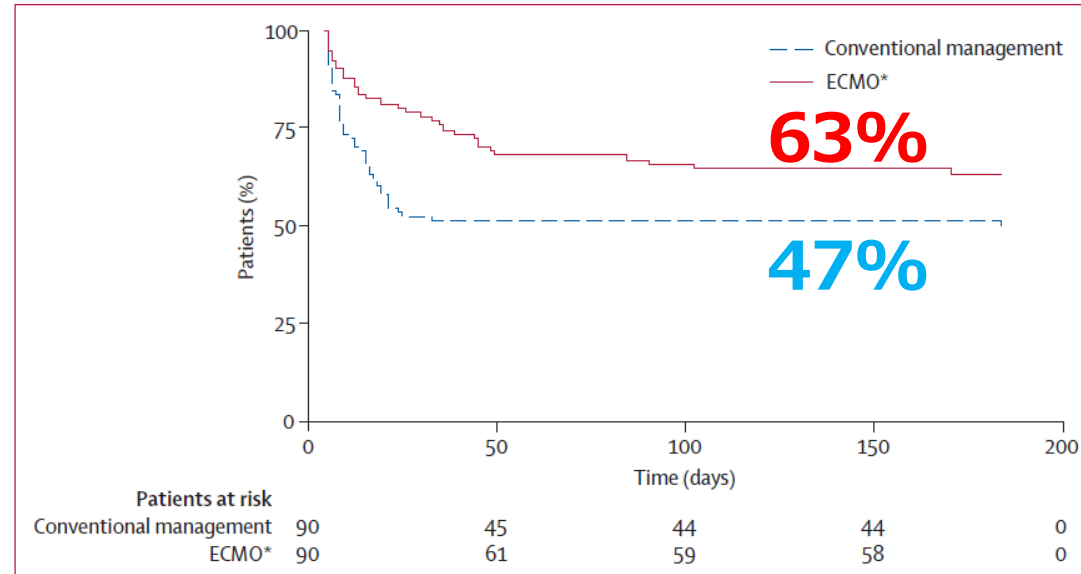
2例が搬送中の死亡



3例のデータ欠損

CESAR trial.

Peek GJ et al, Lancet. 2009 Oct 17; 374(9698):1351-63



- ECMO center群で予後良好
- ただし、ECMOセンター搬送群で22%の患者がECMO回避

ちなみに、日本では…

2009H1N1 influenza pademic④

Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure in Japan.

- 日本での生存率は35%
- 4日に1回の回路交換
- 酸素化不良、大量出血、DICが多かった。
- 多くはPCPS(ECLS)の際に使用されていた機械、細いカニューレ径をそのまま使用。
- スタッフの知識の欠乏

J Anesth (2012) 26:650–657
DOI 10.1007/s00540-012-1402-x

ORIGINAL ARTICLE

Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure in Japan

Shinhiro Takeda · Toru Kotani · Satoshi Nakagawa · Shingo Ichiba · Toshiyuki Aokage · Ryoschi Ochiai · Nobuyuki Tamaoka · Kaneyuki Kawamae · Masaji Nishimura · Yoshihito Ujike · Kimiaki Tajimi · Committee of Crisis Control, the Japanese Society of Respiratory Care Medicine and Committee of Pandemic H1N1 Surveillance, the Japanese Society of Intensive Care Medicine

Received: 7 March 2012 / Accepted: 17 April 2012 / Published online: 23 May 2012
© The Author(s) 2012. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Purpose To evaluate procedures and outcomes of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy applied to 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure patients in Japan.

Methods This observational study used database information about adults who received ECMO therapy for

H1N1-related severe respiratory failure from April 1, 2010 to March 31, 2011.

Results Fourteen patients from 12 facilities were enrolled. Anti-influenza drugs were used in all cases. Before the start of ECMO, the lowest PaO_2/FiO_2 was median (interquartile) of 50 (40–55) mmHg, the highest peak inspiratory pressure was 30 (29–35) cmH₂O, and mechanical ventilation had

S. Takeda (✉)
Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit,
Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8603, Japan
e-mail: shinhiro@nms.ac.jp

T. Kotani
Department of Anesthesiology and Critical Care,
Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho,
Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

S. Nakagawa
Critical Care Medicine, National Center for Child
Health and Development, 2-10-4 Okura, Setagaya-ku,
Tokyo 157-8535, Japan

S. Ichiba
Department of Community and Emergency Medicine,
Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry, and Pharmaceutical Sciences,
2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

T. Aokage
Intensive Care Unit and Cardiac Care Unit, Nippon Medical
School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8603, Japan

R. Ochiai
The First Department of Anesthesiology, Toho University
School of Medicine, 6-11-1 Omori-Nishi, Ohta-ku,
Tokyo 143-8541, Japan

N. Tamaoka
Takara City Hospital, 4-5-1 Kohama,
Takara City 665-0827, Japan

K. Kawamae
Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Yamagata
University, 2-2-2 Iida-Nishi, Yamagata 990-9585, Japan

M. Nishimura
Emergency and Critical Care Medicine, The University
of Tokushima Graduate School, 3-18-15 Kumamoto,
Tokushima 770-8503, Japan

Y. Ujike
Department of Emergency and Critical Care Medicine,
Okayama University School of Medicine and Hospital,
2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

K. Tajimi
Department of Emergency and Critical Care Medicine,
Akita University Graduate School of Medicine,
1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan

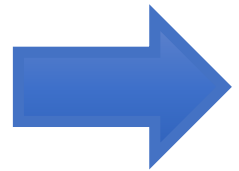
あくまでexpert opinionだが...

◆日本はPCPS (VA-ECMO)大国

- ECMOの機器に問題があった可能性は否定できない。
- 日本におけるPCPS機器は短期間使用に向いている傾向。
- カニユーレが細く簡便に挿入できるが長期管理に不利

わかっている事は何か

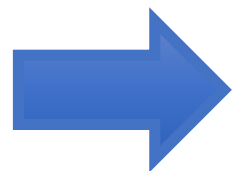
- 重症ARDSの死亡率は一般的に60%を超えるといわれている。
- 世界的H1N1パンデミックの際、インフルエンザによるARDSに対してのECMOは予後を改善した(死亡率40%)可能性がある。
- その他の重症ARDSにおいてもECMOは予後を改善するかもしれない。(従来治療60% vs ECMO群40%)



ECMOはARDSの死亡率をさげる可能性がある

わかっていないことは何か？

- 近年ARDSの死亡率は低下してきており、過去のRCTよりも死亡率が低下している可能性がある。
- 過去のRCTは脱落が多く、biasが生じている可能性がある。
- 同様にECMOのdeviceや技術も進化してきている。
- 成人ARDSに対するECMOの有効性を示したstudyは一遍のRCTと、多数のコホート(そのほとんどがH1N1)のみ。
- 現代の状況に則したECMOの有効性は確立されていない



**ECMOは従来治療(肺保護換気)に比較して
ARDSの死亡率を下げるか？**

1930年 ローラーポンプの開発

成人におけるECMOは苦悩の日々

1953年 初めて心臓手術に用いる

1957年 シリコン膜型人工肺(現在の人工肺の原型)

1972年 BartlettのRCT?(randomized play the winner)

1979年 Zapolら 成人ECMOのRCT ECMO否定



1989年 ELSO設立

1994年 Morrisら 成人ECMOのRCT ECMO否定

1995年 Firminn 小児ECMOのRCT ECMO有効

2009年 H1N1パンデミック
CESAR trial

2009年そんな歴史に終止符を打つ事件が
二つ同時に起きる

2018年 EOLIA trial ??

Knowledge gap

ECMOはARDSの死亡率を改善する
と考えられている。



実際には十分な検出力とstudy
designを有したRCTはいまだない。

そこで本日の論文

Extracorporeal Membrane
Oxygenation for Severe Acute
Respiratory Distress
Syndrome(**EOLIA trial**)

A.Combes, et al:NEJM, May 24,2018;378:1965-1975

研究デザイン(Study design)

- P : 重症ARDS
- I : ECMO群
- C : 従来治療群
- O : ①60日死亡率
 ②治療失敗

P(Inclusion)

- AECCのARDS定義を満たす
- 気管挿管され、7日未満の人工呼吸器管理
- Tidal 6ml/kg, PEEP 10, Pplat < 35の肺保護療法下で下記のどれか
 1. PFR < 50が3時間以上持続
 2. PFR < 80が6時間以上持続
 3. pH < 7.25でPaCO₂ > 60mmHgが6時間以上持続
- 筋弛緩薬と腹臥位はランダム化の前に使用する事を推奨
- NO、リクルートメントマニューバー、HFOV、アルミトリンは医師の裁量次第

AECC

定義	経過	酸素化能	XR	肺動脈楔入圧	PEEP
ALI	急性	PF<300	両側浸潤影	<18	問わない
ARDS		PF<200			

Berlin

定義		経過	酸素化能	XR	PEEP
ARDS	軽症	1週間以内	200<PF<300	両側浸潤影	5以上
	中等症		100<PF<200		
	重症		PF<100		

P(Inclusion)

- AECCのARDS定義を満たす
- 気管挿管され、7日未満の人工呼吸器管理
- Tidal 6ml/kg, PEEP 10, Pplat < 35の肺保護療法下で下記のどれか
 1. PFR < 50が3時間以上持続 20%
 2. PFR < 80が6時間以上持続 75%
 3. pH < 7.25でPaCO₂ > 60mmHgが6時間以上持続 5%
- 筋弛緩薬と腹臥位はランダム化の前に使用する事を推奨
- NO、リクルートメントマニューバー、HFOV、アルミトリンは医師の裁量次第

P(Exclusion)

- <18歳,
- 7日間を超える呼吸器管理
- 妊婦
- 体重kg>身長cm
- BMI>45
- 慢性呼吸器疾患でHOTやNIV導入
- VA-ECMOが必要な心不全合併
- HIT既往
- 悪性腫瘍で予後5年以内
- SAPS-II>90
- 薬剤以外の昏睡
- 心停止
- 不可逆性神経障害
- DNAR

Intervention

- **回路** : HLSカニューレ(Marque) 、 CARDIOHELPシステム
- **カニューレーション** : 経皮的
- **抗凝固** : 未分画ヘパリンでAPTTを40-55s、抗 X a活性を0.2-0.4IU/mL
- **ECMOセンターでECMO群割付患者が発生したら :**
そのままprotocolに準じた管理を行う
- **非ECMOセンターでECMO群割付患者が発生したら :**
2 時間以内にECMOチームが現地でECMOを確立
その後ECMOセンターへ搬送
- **ECMO導入後** : AC-VCV, FIO₂ 0.3-0.6, PEEP>10,
Pplat<25,RR10-30, あるいはAPRV

Comparison

- EXPRESSの肺保護換気療法を推奨
- 筋弛緩薬と腹臥位を推奨
- リクルートメントマニューバー、NO吸入、アルミトリンは酸素が限界に達したときに考慮
- それらの治療を行っても6時間以上、SaO₂が80%未満であったときにECMOへクロスオーバーする事を検討する。
- 主治医がECMOを行う事でoutcomeを変えうるならばECMOへのクロスオーバーを考慮。
- その際に、非ECMOセンターであった場合にはECMO搬送チームに通知される。

Express study

- P : ARDS
- I : 高PEEP15以上
- C : 低PEEP9
- O : 生存率

重症ARDS(PF<200)以外生存率に有意差なし

Express study

Ventilator Mode	Volume-Assist Control
Tidal volume goal	6 mL/kg of predicted body weight ^a
Plateau pressure limit	≤ 30 cm H ₂ O
Ventilation rate and pH goals	≤ 35 ; adjusted for a pH between 7.30 and 7.45
Oxygenation goals	
PaO ₂	55-80 mm Hg
SpO ₂	88%-95%
PEEP ^b	
Minimal distension group ^c	Total PEEP between 5 and 9 cm H ₂ O
Increased recruitment group ^d	Plateau pressure between 28 and 30 cm H ₂ O
Recruitment maneuvers	Allowed but not recommended
Adjunctive therapies (prone position or inhaled nitric oxide or almitrine bismesylate)	Allowed when the oxygenation goal was not met despite FIO ₂ ≥ 0.8
PEEP weaning test	
In patients with PaO ₂ :FIO ₂ >150 mm Hg with FIO ₂ ≤ 0.6 daily from day 4 onward; FIO ₂ of 0.5 and PEEP of 5 cm H ₂ O for 20-30 min	Successful if PaO ₂ ≥ 100 mm Hg; subsequent ventilation with PEEP of 5 cm H ₂ O, tidal volume <10 mL/kg predicted body weight, and plateau pressure <30 cm H ₂ O

Comparison

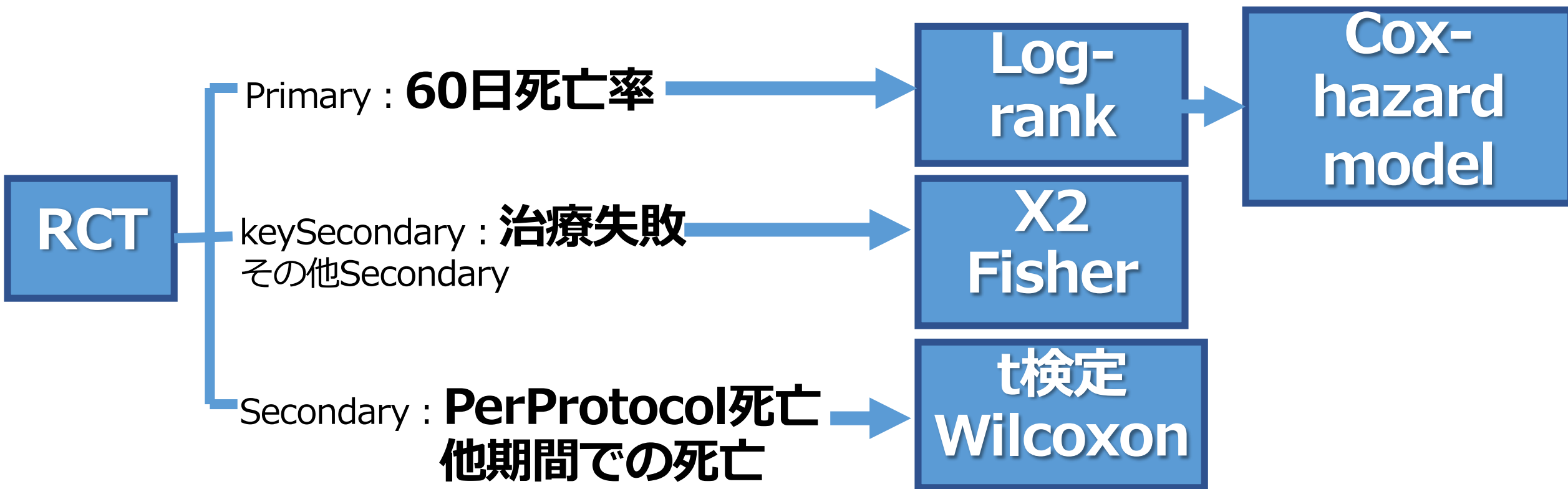
- **呼吸器** : EXPRESSの肺保護換気療法を推奨
- **追加治療** : リクルートメントマニューバー、NO吸入、アルミトリンは酸素が限界に達したときに考慮
- **ECMOへのクロスオーバー** :
 - 1) 上記治療を行っても6時間以上、SaO₂が80%未満
 - 2) 主治医が「ECMOを行う事でoutcomeを変える」と判断。
 - 3) 上記の際に、非ECMOセンターであった場合にはECMO搬送チームに通知される。

純粋な ECMO vs 非ECMOは
倫理的に困難と判断された。

Outcome

- **Primary Endpoint : 60日死亡率**
- **Key secondary endpoint : 治療失敗** (死亡とECMOへのコンバージョン)
- **他のendpoint :**
他期間での死亡率/生存期間、per treatment死亡率
- **Safety end point :**
気胸、脳梗塞、ECMOカニューレ感染、カニューレ血栓、回路交換、血管内溶血、VAP、重症出血性合併症、赤血球輸血

研究デザイン



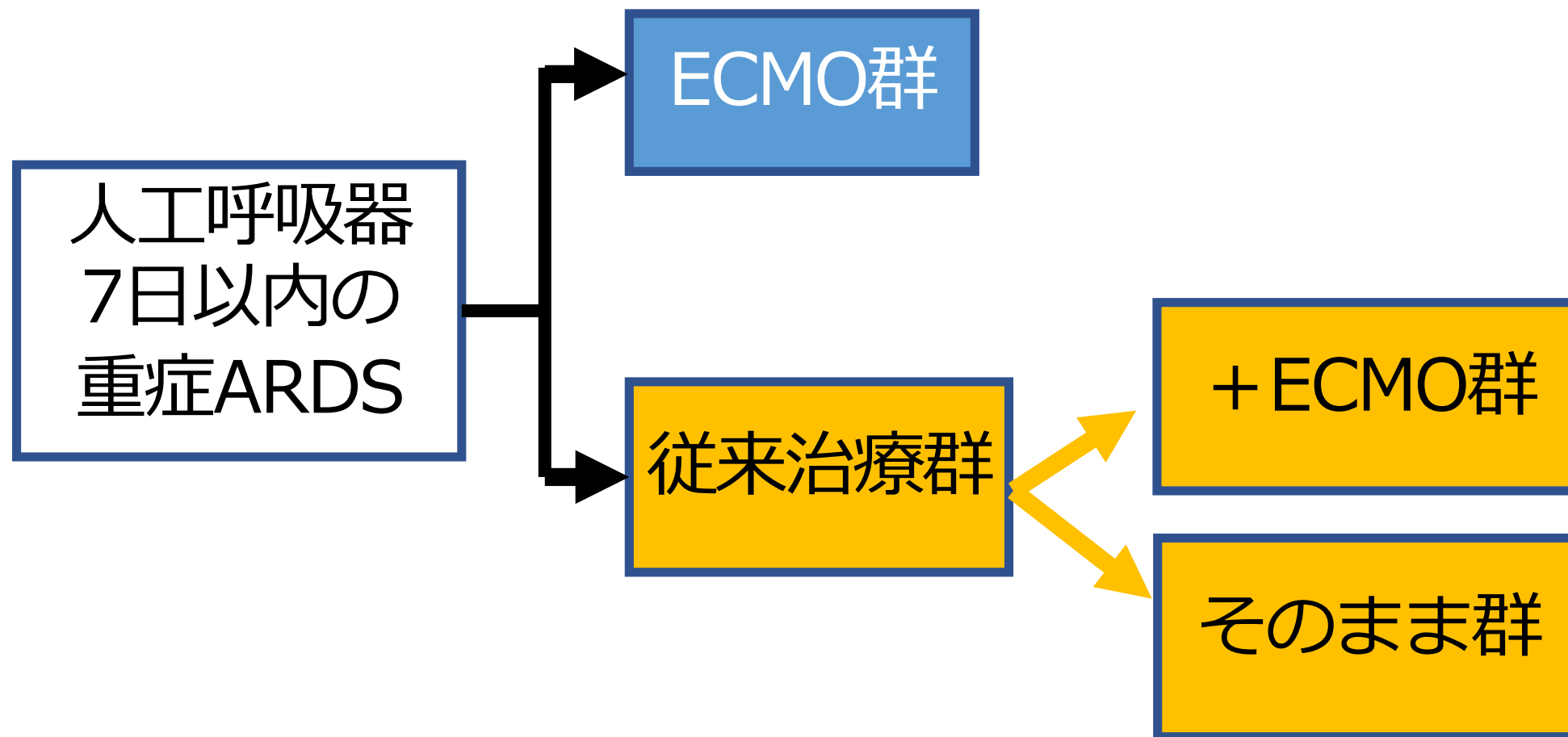
研究デザイン

- フランスの39施設 +米国2施設 +カナダ1施設 +ANZ1施設
- 国際的な多施設ランダム化比較研究
- ECMOセンターも非ECMOセンターも参加
- Web basedのランダム割付
- オープンラベル

STATICS

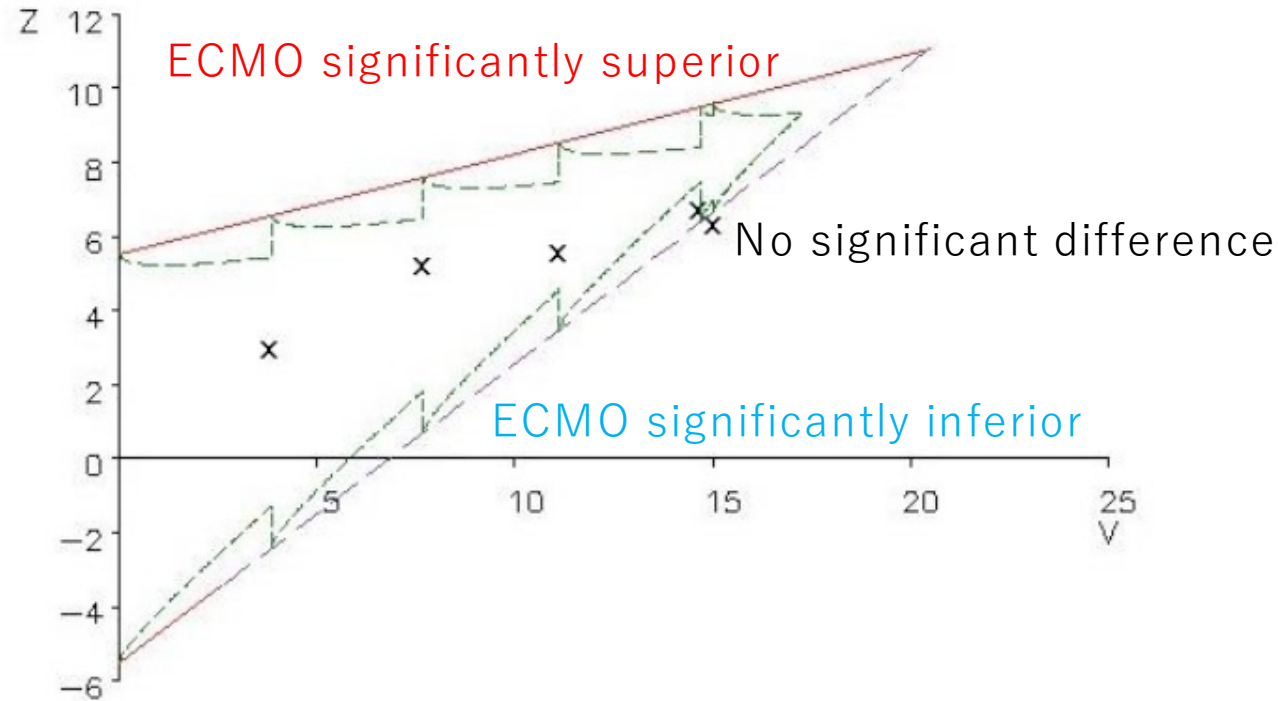
- 60日死亡率は、対照群60%、ECMO群40%と見積もり
- 検出力80%、両側、 α 値5%とすると331人必要。
- 中間解析としてtwo-sided triangular testを採用
- 変数の分析は以下の通り
 - ①カテゴリー：X2、Fisher
 - ②連続：t、wilcoxon
 - ③60日死亡率：カプランマイヤー、logrank、Cox比例ハザード
- Primary end pointはITT
- R ver3.3.3、SAS ver9.2、PEST ver4を使用

ITT(intention to treat)



治療の現状には即しているが、治療効果を過小評価する可能性あり

中間解析



Whitehead's triangular test(Preliminary analysis set)

Primary endpoint解析において

有益、有害、無益が明らかである場合は即刻中止

RESULT

1015 Patients were assessed for eligibility

728 Were excluded
166 Were already receiving venovenous ECMO for ARDS
130 Had been receiving mechanical ventilation for >7 days
86 Had moribund condition with SAPS-II >90
66 Had cardiac failure resulting in venoarterial ECMO
57 Had severe chronic respiratory insufficiency
50 Had decision to limit therapeutic interventions
48 Had cancer with life expectancy of ≤ 5 yr
45 Had cardiac arrest
30 Had weight >1 kg/cm or BMI >45
7 Were <18 yr of age
43 Had other reason
38 Were eligible but did not undergo randomization
14 Did not have family consent
14 Were overlooked by ICU staff
6 Had been enrolled in another trial
4 Did not have CardioHelp device immediately available

1015人が適応
728人が除外基準で除外
38人は訳ありで除外

Follow up率
100% ?

249 Underwent randomization

249人が組み込まれた時点で
中間解析で有意差なしのため終了

124 Were assigned to receive ECMO
121 Received ECMO

125 Were assigned to receive conventional
mechanical ventilation
35 Received rescue ECMO

クロスオーバー：
35人(28%)がECMOへ
ランダム割付後 6.5±9.7日

124 Were included in the primary analysis

125 Were included in primary analysis

Table 1. Characteristics of the Patients at Randomization.*

Characteristic	ECMO Group (N = 124)	Control Group (N = 125)
Age — yr	51.9±14.2	54.4±12.7
Male sex — no. (%)	87 (70)	90 (72)
Immunocompromised condition — no. (%)	27 (22)	27 (22)
SOFA score†	10.8±3.9	10.6±3.5
Median time since intubation (interquartile range) — hr	34 (15–89)	34 (17–100)
Cause of ARDS — no. (%)		
Pneumonia		
Bacterial	54 (44)	58 (46)
Viral	26 (21)	20 (16)
Other	44 (35)	47 (38)
Pao ₂ :Fio ₂ — mm Hg	73±30	72±24
PEEP — cm of water	11.7±3.9	11.8±3.7
Tidal volume — ml/kg of predicted body weight	6.0±1.3	6.1±0.9
Respiratory rate — breaths/min	30.4±4.7	31.2±4.5
Plateau pressure — cm of water	29.8±5.5	29.5±4.8
Driving pressure — cm of water	17.8±7.0	17.7±5.8
Respiratory-system compliance — ml/cm of water	25.0±11.5	25.4±10.8
Arterial blood pH	7.24±0.13	7.24±0.12
Pao ₂ — mm Hg‡	69±25	68±22
Paco ₂ — mm Hg	57±15	57±16
Prone positioning — no. (%)§	70 (56)	78 (62)
Inhaled nitric oxide or prostacyclin — no. (%)§	64 (52)	68 (54)
Recruitment maneuvers — no. (%)§	22 (18)	34 (27)
Neuromuscular blockade — no. (%)§	114 (92)	120 (96)

ランダム化の時点で
患者背景に有意差なし

Pplatとdriving Pだけ一部データ欠損

FIO2は0.96±0.1 vs 0.96±0.09

割付後の管理

(ECMO群)

- 割付 3.3 ± 2.8 時間で導入
- 96%がF-Jでカニキュレーション
- 48/124例がMobile症例
- ECMにより呼吸器設定(TV, platuP, Δ P, RR)は改善した。

(従来群)

- ECMOセンターでも非ECMOセンターでもLTV, LPの肺保護換気
- 90%がPP, 83%がNO, 100%がNMBA s を行った

Table 2. End Points.*

End Point	ECMO Group (N = 124)	Control Group (N = 125)	Relative Risk or Difference (95% CI) [†]	P Value
Primary end point: mortality at 60 days — no. (%)	44 (35)	57 (46)	0.76 (0.55 to 1.04)	0.09
Key secondary end point: treatment failure at 60 days — no. (%) [‡]	44 (35)	72 (58)	0.62 (0.47 to 0.82)	<0.001
Other end points				
Mortality at 90 days — no. (%)	46 (37)	57 (46)		
Median length of stay (interquartile range) — days				
In the ICU	23 (19)	23 (19)		
In the hospital	36 (29)	36 (29)		
Median days free from mechanical ventilation (inter- quartile range) [§]	23 (0-46)	23 (0-46)		
Median days free from vasopressor use (interquar- tile range) [§]	49 (0-100)	49 (0-100)		
Median days free from renal-replacement therapy (interquartile range) [§]	50 (0-100)	50 (0-100)		
Prone position — no. (%) [¶]	82 (66)	113 (90)	-24 (-34 to -14)	
Recruitment maneuvers — no. (%) [¶]	27 (22)	54 (43)	-21 (-32 to -10)	
Inhaled nitric oxide or prostacyclin — no. (%) [¶]	75 (60)	104 (83)	-23 (-33 to -12)	
Glucocorticoids — no. (%) [¶]	80 (65)	82 (66)	-1 (-13 to 11)	

・ **60日死亡率**：有意差なし

だが、ECMO群が低い傾向あり

・ **60日治療失敗率**：有意差あり

死亡とECMOへのcrossover

(ただし、元データのまま)

Table 2. End Points.*

End Point	EC	EC	EC
Primary end point: mortality at 60 days — no. (%)			
Key secondary end point: treatment failure at 60 days — no. (%)‡			
Other end points			
Mortality at 90 days — no. (%)	46 (37)	59 (47)	-10 (-22 to 2)
Median length of stay (interquartile range) — days			
In the ICU	23 (13–34)	18 (8–33)	5 (-1 to 10)
In the hospital	36 (19–48)	18 (5–43)	18 (6 to 25)
Median days free from mechanical ventilation (interquartile range)§	23 (0–40)	3 (0–36)	20 (-5 to 32)
Median days free from vasopressor use (interquartile range)§	49 (0–56)	40 (0–53)	9 (0 to 51)
Median days free from renal-replacement therapy (interquartile range)§	50 (0–60)	32 (0–57)	18 (0 to 51)
Prone position — no. (%)¶	82 (66)	113 (90)	-24 (-34 to -14)
Recruitment maneuvers — no. (%)¶	27 (22)	54 (43)	-21 (-32 to -10)
Inhaled nitric oxide or prostacyclin — no. (%)¶	75 (60)	104 (83)	-23 (-33 to -12)
Glucocorticoids — no. (%)¶	80 (65)	82 (66)	-1 (-13 to 11)

- 血管収縮薬の使用期間：対照群 短い
- 血管収縮薬の使用期間：対照群 短い
- 病院滞在期間：対照群 短い

(ただし、元データのまま)

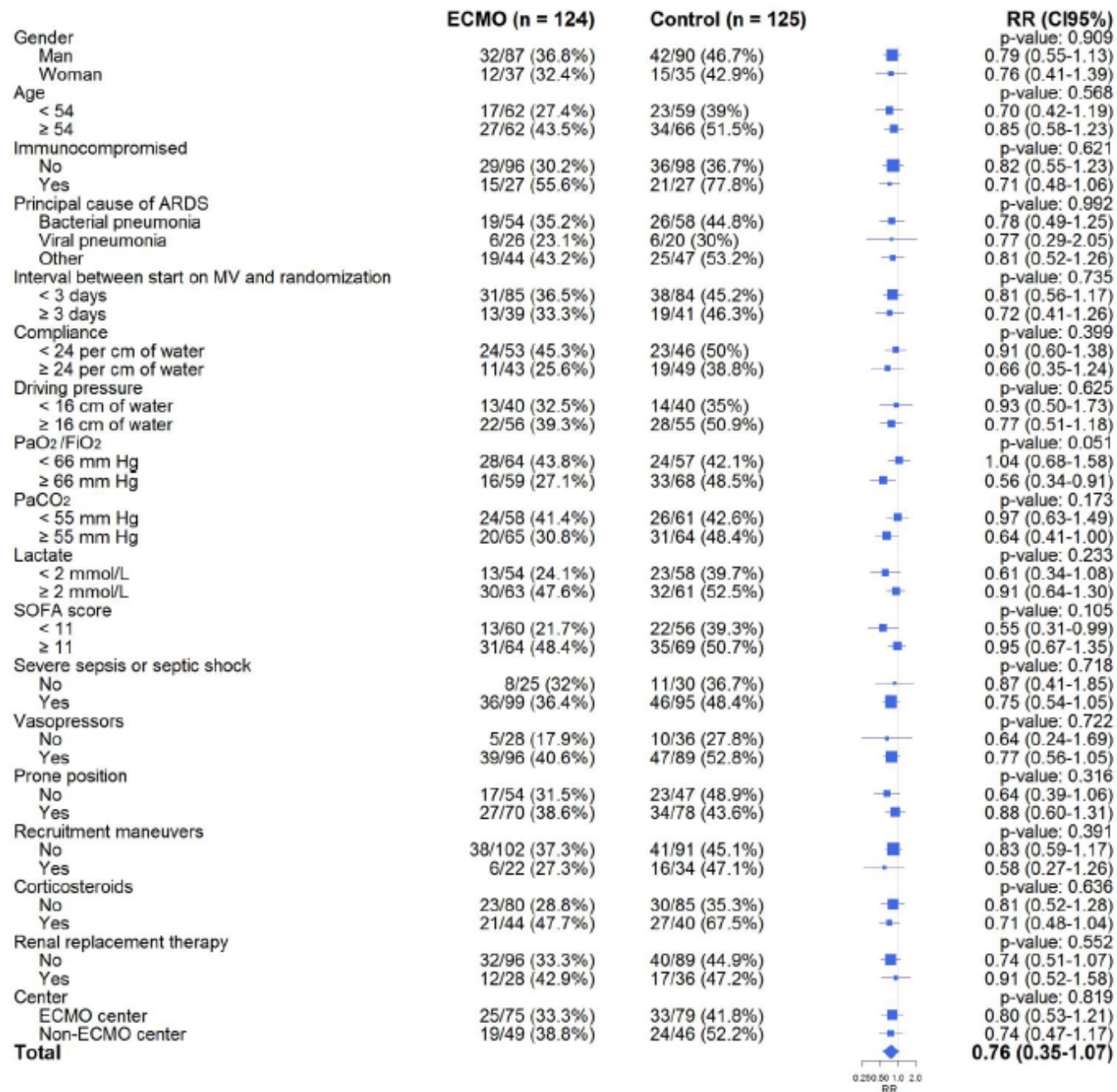
Secondary endpoint

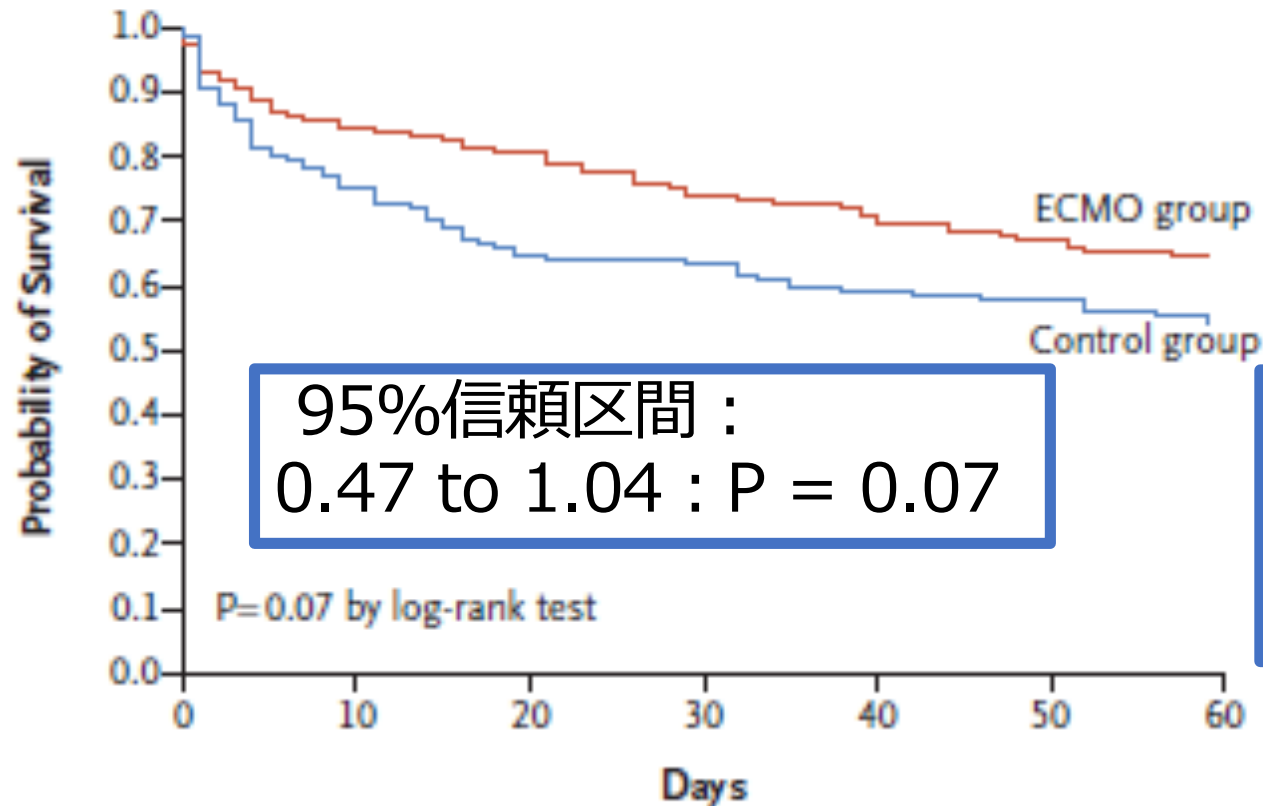
(ECMO群)

- ECMO群のほうが
PP free daysが長い 59vs46
RRT free daysが長い 50vs32
ARF free daysが長い 46vs21
Cardiac failure free daysが長い 48vs21
- MOF, 呼吸不全, Septic shockが主な死因

サブグループ解析

サブグループ解析でも有意な交互作用は認めず。





結果(log-rank test)を予後因子で補正(Cox-Hazard model)しても結果は不変だった。

HR0.70(95%CI;0.47-1.04, P=0.07)

No. at Risk

ECMO	124	105	100	92	88	83	80
Control	125	94	81	79	74	72	69

Figure 2. Kaplan–Meier Survival Estimates in the Intention-to-Treat Population during the First 60 Days of the Trial.

Table 3. Adverse Events as Defined by the Trial Protocol in the Intention-to-Treat Population.

Event	ECMO Group (N= 124)	Control Group (N= 125)	Absolute Risk Difference (95% CI)*
	<i>number (percent)</i>		<i>percentage points</i>
Pneumothorax	18 (15)	16 (13)	2 (-7 to 10)
Thrombocytopenia†			
Any	50 (40)	40 (32)	8 (-4 to 20)
Severe	33 (27)	20 (16)	11 (0 to 21)
Hypothermia‡	28 (23)	27 (22)	1 (-9 to 11)
Bleeding			
Leading to transfusion	57 (46)	35 (28)	18 (6 to 30)
Massive§	3 (2)	1 (1)	2 (-2 to 6)
Cardiac rhythm disturbances	38 (31)	46 (37)	-6 (-18 to 6)
Cardiac arrest	24 (19)	22 (18)	2 (-8 to 12)
Stroke¶	3 (2)	8 (6)	-4 (-10 to 1)
Ischemic stroke	0	6 (5)	-5 (-10 to -2)
Hemorrhagic stroke	3 (2)	5 (4)	-2 (-7 to 3)
Massive stroke	2 (2)	1 (1)	1 (-3 to 5)
Ventilator-associated pneumonia treated with antibiotic agents	48 (39)	46 (37)	2 (-10 to 14)
Gas emboli	0	0	0 (-3 to 3)

- ・重症血栓症
- ・輸血した出血

がECMO群で多かった

- ・脳梗塞

が対照群で多かった

Cross Over to ECMO群の特徴

- 死亡率20/35 57%
- 他の呼吸器群と比較し、
 - Pplat 31.7 ± 5.5 vs 28.5 ± 4.1
 - ΔP 20.2 ± 6.1 vs 16.6 ± 5.3
 - コンプライアンス 21.3 ± 9.2 vs 27.1 ± 11
 - 胸部X線陰影 3.7 ± 0.6 vs 3.3 ± 0.9
- ECMO導入前：PF51, SaO₂ 77%
- Crossover前に9例がCPA. 6例はECPR
- Crossover前に7例がVA-ECMO

RESULTのまとめ

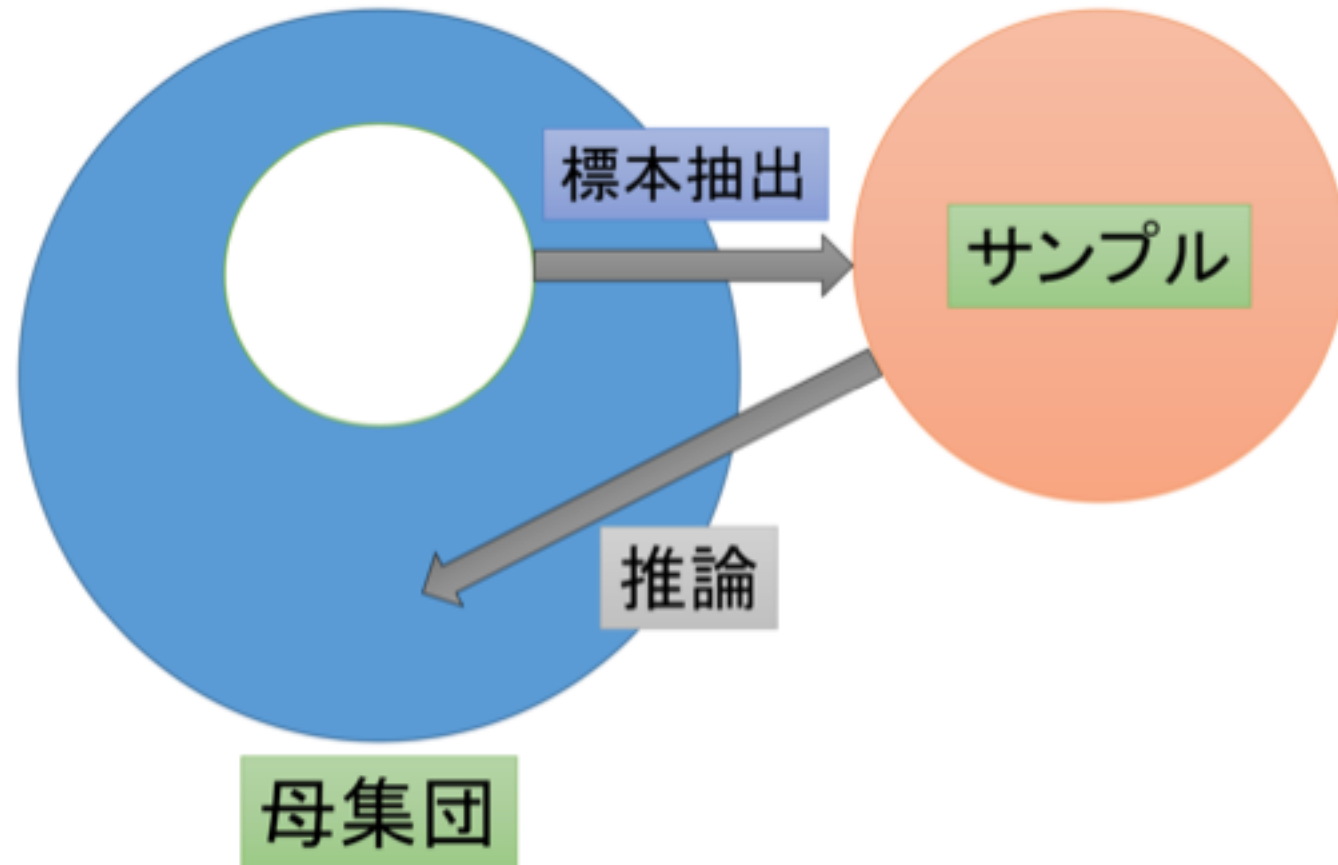
- 60日死亡はECMO群と対照群で35% vs. 46%(RR 0.76; 95% CI 0.55-1.04)
- 生存期間解析ではログランクで $P=0.07$
- Cox-Hazard modelでも同様の結果
- 治療失敗割合は35% vs 58%(RR 0.62)、t検定で $P<0.001$
- 合併症は大きな差はなかったが、輸血を要する出血はECMO群で多く(46% vs. 28%)、血小板減少もECMO群で多く(27% vs. 16%)、脳梗塞は対照群が多かった(0% vs. 5%)

ミニレクチャー

記述統計学と推測統計学について

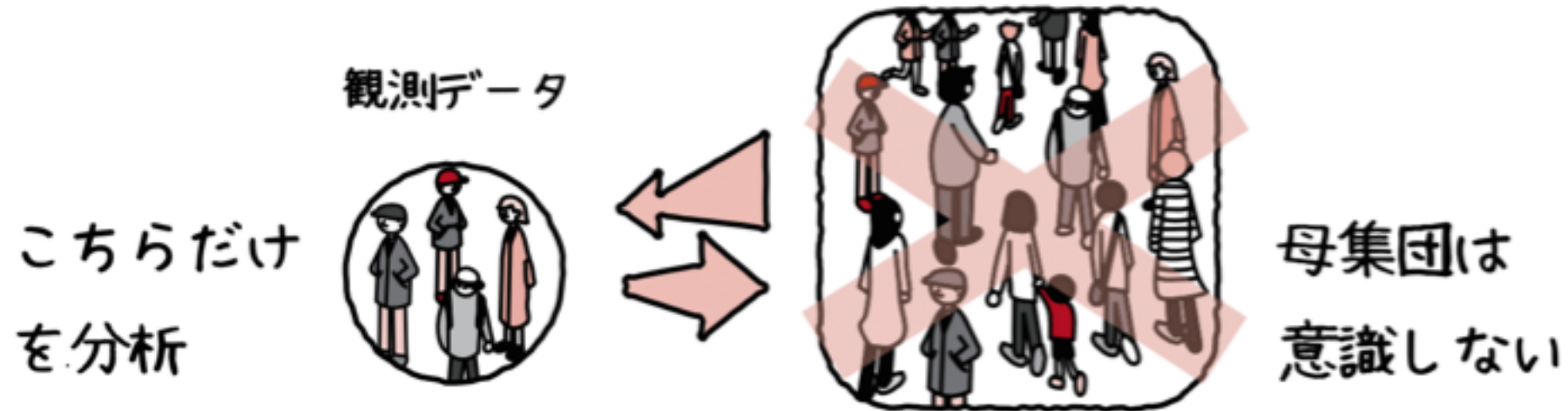
記述統計学と推測統計学

母集団と標本集団



▶▶▶ 記述統計学

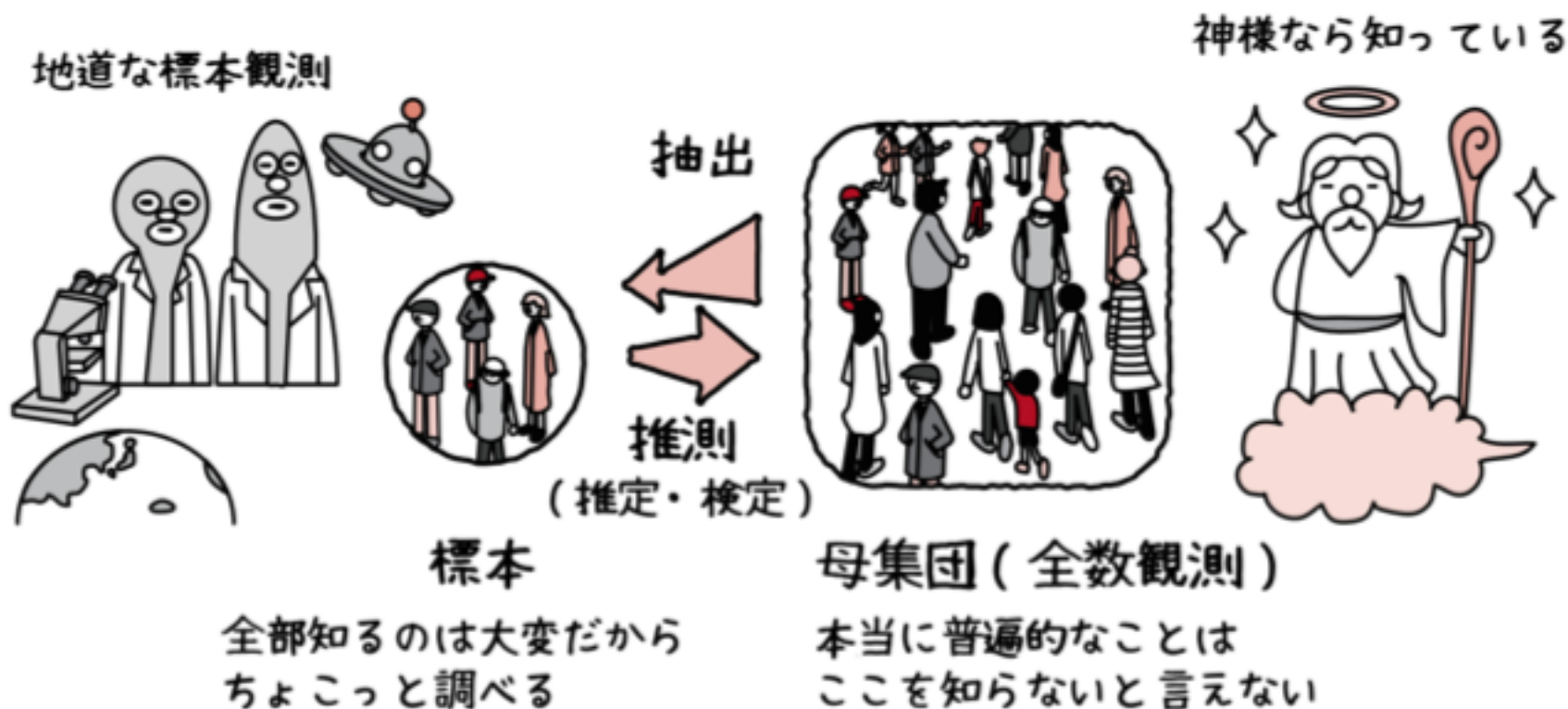
- 記述統計学（第1章）では、基本的に手元にある観測データの特徴をとらえることを考え、母数の推測は行いません



▶▶▶ 推測統計学

『統計学図鑑』
栗原伸一・丸山敦史

- 標本を使って、その抽出元である母集団の特徴(母数)を推測します。
- 母数とは、母集団の平均や分散など、母集団の分布の形を決める値のことで、パラメータ(parameter)とも呼ばれます。



母集団 (population) ... 標本の背景にある、本来の興味の対象となる集団。

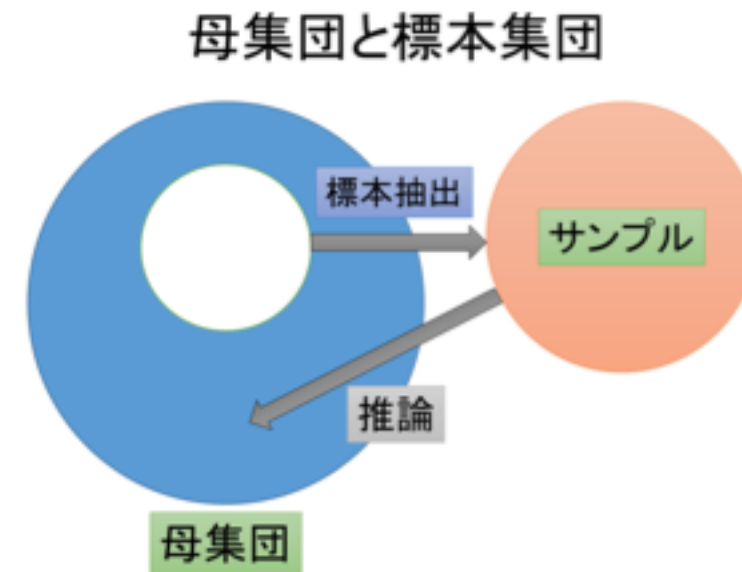
標本 (sample) ... 母集団から無作為に抽出されたデータ集合で、観測されたデータがこれにあたる。

End Point	ECMO Group (N = 124)	Control Group (N = 125)	Relative Risk or Difference (95% CI) [†]	P Value
Primary end point: mortality at 60 days — no. (%)	44 (35)	57 (46)	0.76 (0.55 to 1.04)	0.09

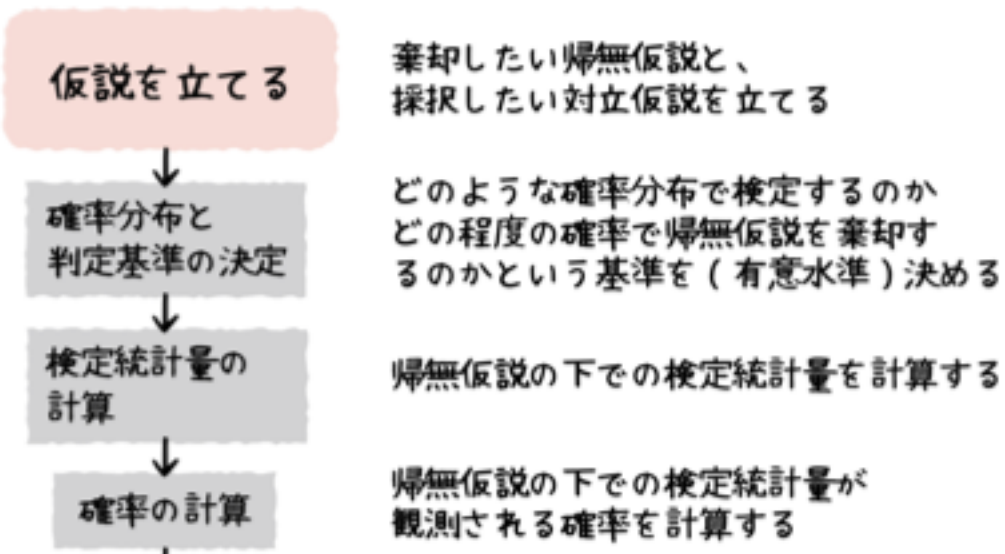
推測統計学で行うこと

RR 0.76は

- ①母集団では滅多に起こらない？
(帰無仮説を棄却できる？)
- ②母集団におけるRRはどのくらいの幅があるか？
(95%信頼区間)



「サンプルでの観察データから母集団の特徴を推定する」

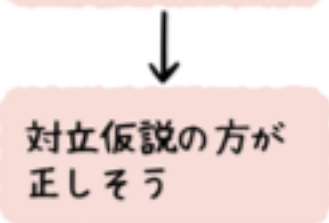
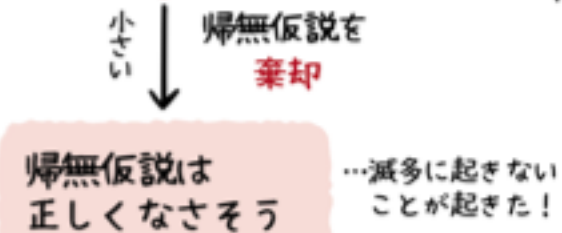


棄却したい帰無仮説と、
採択したい対立仮説を立てる

どのような確率分布で検定するのか
どの程度の確率で帰無仮説を棄却す
るのかという基準を（有意水準）決める

帰無仮説の下での検定統計量を計算する

帰無仮説の下での検定統計量が
観測される確率を計算する



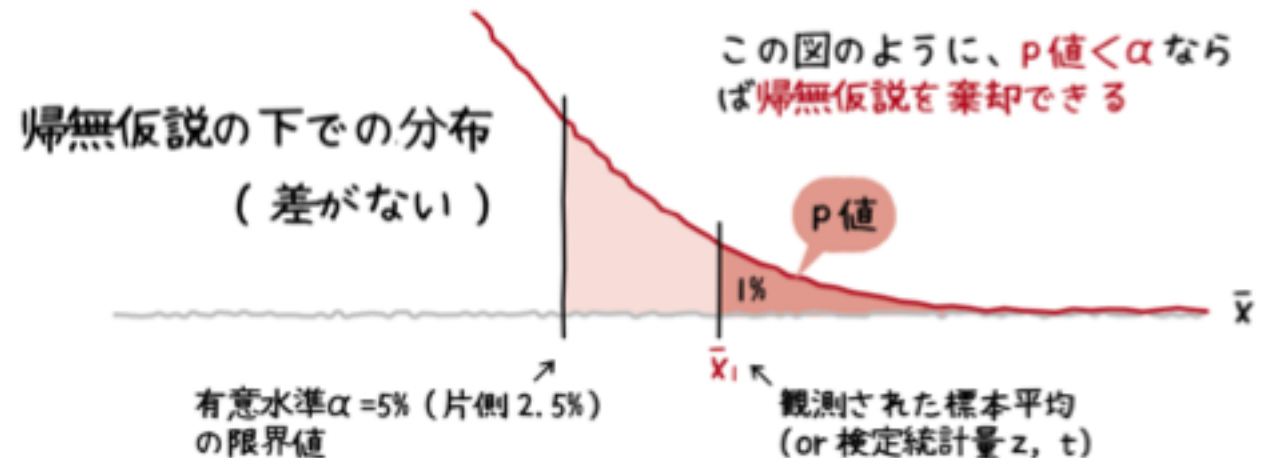
主張したいことと
逆の仮説を立てて
成り立ちにくい
ことを示して反証
するんだね

『統計学図鑑』
栗原伸一・丸山敦史

帰無仮説： 母集団において、
ECMO群とcontrol群の死亡割合は同じ（RR=1）

帰無仮説の分布において、
RR = 0.76となる確率値 P値=0.09
有意水準 $\alpha=0.05$ と設定しているので
帰無仮説は棄却できない

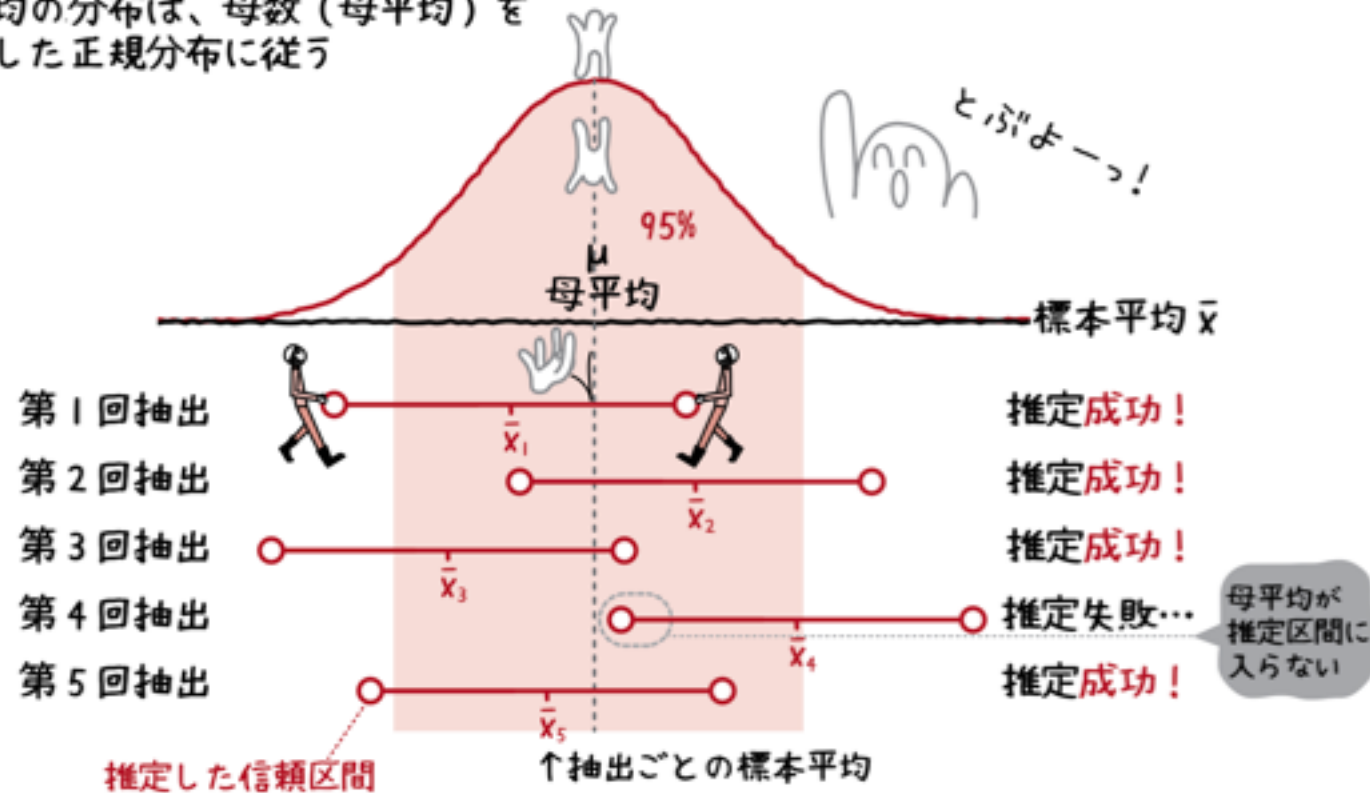
しかし、帰無仮説を採択することはできない
「判定を保留する」程度の解釈。



▶▶▶信頼係数(信頼度、信頼水準)

- 抽出と区間推定を100回実施した場合に、母数が推定区間に95回ぐらい入ることを「**信頼係数95%**」といいます。**やや浮世離れした定義**
- 信頼係数は95%とするのが一般的です。もちろん99%の方が良いのですが、区間が広くなりすぎると役に立たない推定になってしまいますので注意してください。

標本平均の分布は、母数(母平均)を中心とした正規分布に従う



EOLIAを100回行った時に、母集団における真のRR値は推定区間[0.55-1.04]に95回入る。

※示された区間の中に真値があるということが95%正しいということではない

信頼区間の考え方

Mean differenceの場合

- ・信頼区間にゼロが含まれなければ有意差あり

Odds ratio/Hazard ratioの場合

- ・信頼区間に1が含まれなければ有意差あり

有意差を認めなかった場合

信頼区間の上限値が行き過ぎた値の場合にはサンプルサイズの問題の可能性あり

有意差を認めた場合

信頼区間の下限値が臨床的な有意差を超えていなければ結果の解釈に注意する

P値



帰無仮説が正しい時、試験結果
よりも大きな差が得られる確率

確率なので、 $P=0.05$ と $P=0.01$ を量的に評価することはできない

P値

MD/OR/HR
95%信頼区間
帰無仮説よりも大きな差が得られる確率

確率なので、 $P=0.05$ と $P=0.01$ を量的に評価することはできない

P value<0.05、本当に有意差がある？

統計的有意差 vs. 臨床的有意差

	A治療 N=5000	B治療 N=5000	P値
死亡, n (%)	225 (4.5%)	250 (5.0%)	0.03

本当に意味ある差??

P value>0.05、本当に有意差がない？

サンプルサイズ

症例数がサンプルサイズに満たない場合・・・
有意差がなくてもまだまだ判断つかず



$P < 0.05$: 有意差あり

$P > 0.05$: 肯定も否定もできず

ミニレクチャー ここまで

Discussion(本文上の)

- 重症呼吸不全への**ECMO使用は過去10年で明らかに増加**しているが未だcontroversial
- 1900年代の**2 編のRCTは否定的な結果**だったが、2009年の**CESAR trialは推奨**するものであった
- しかし、CESAR trialもECMO群の中にECMOを使用しないものがいたり、呼吸療法が標準のものでなかったりと問題があった。

Discussion(本文上の)

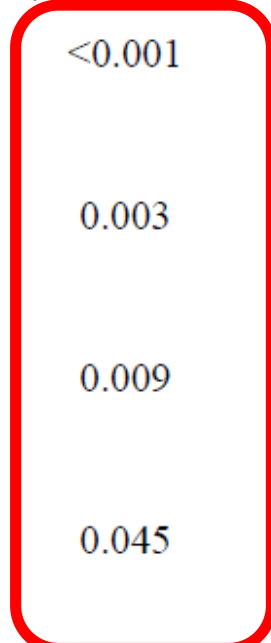
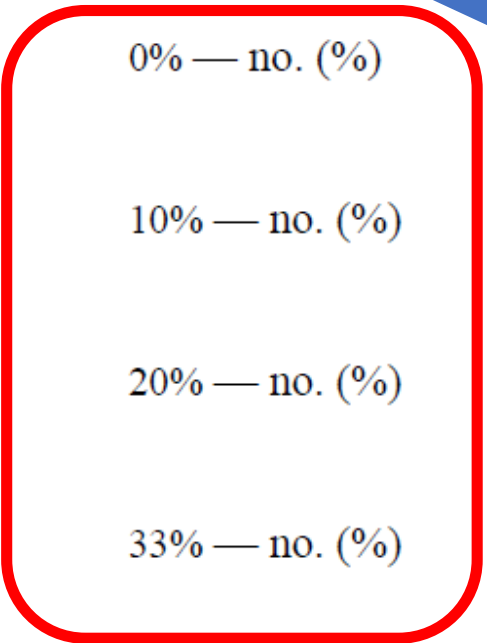
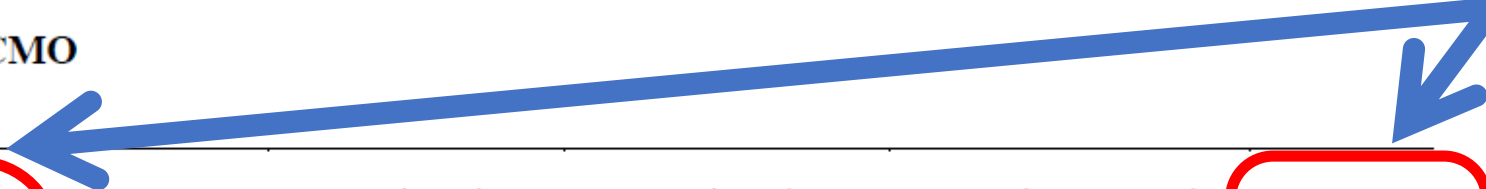
- 重症ARDSを対象にした本研究では**60日死亡率はECMO群で低いも有意差なし**
- 今回の研究ではECMO群の98%がECMOを施行した。
- 対照群の90%が腹臥位と筋弛緩薬を使用した。
- これらの治療にも関わらず対象群の28%は結局ECMOへ
- **これらのCross overが結果をわかりにくくしてしまった。**
- Secondary EndpointはECMO群で有意であることはCrossoverがECMO群に不利な結果を招いてしまった可能性を示唆している。

RPSFT法

Table S5. Post-Hoc Sensitivity Analysis of Treatment Failure at Day 60 Considering Different Survival Rates in Control Patients Crossed Over to ECMO

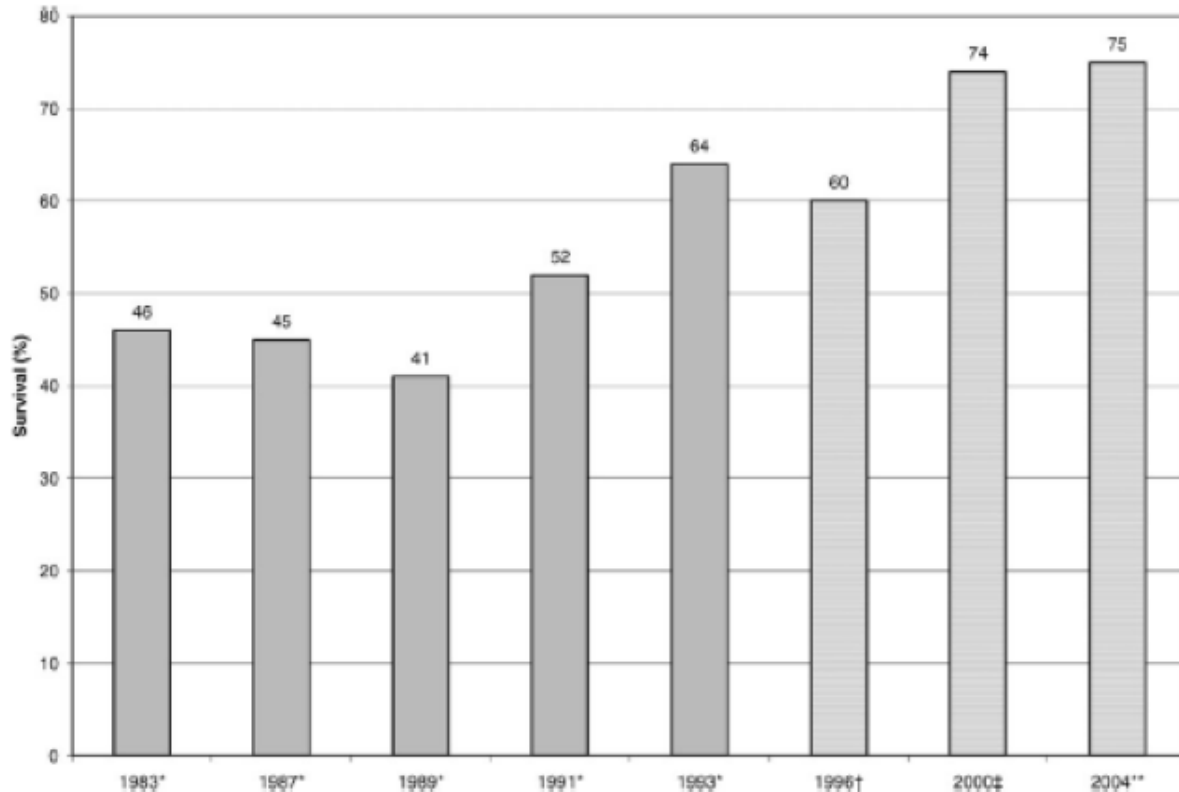
Survival Rate in Control-Group Patients Crossed Over to ECMO	ECMO Group (N = 124)	Control Group (N = 125)	Relative Risk (95% CI)	P Value
0% — no. (%)	44 (35.5)	72 (57.6)	0.62 (0.47–0.82)	<0.001
10% — no. (%)	44 (35.5)	68 (54.4)	0.65 (0.50–0.87)	0.003
20% — no. (%)	44 (35.5)	65 (52.0)	0.68 (0.51–0.91)	0.009
33% — no. (%)	44 (35.5)	60 (48.0)	0.74 (0.55–0.99)	0.045

Crossed Overの
死亡率を調整する
とECMOが有効に



パワー不足の可能性

- 本研究ではARDS死亡率60%で検出力80%に設定したが、ARDSの死亡率は近年改善傾向であり、30-40%とされている。



Bernard GR, et al. J Respir Crit Care Med.2005
Rubenfeld G,et al.NEJM2005

Discussionまとめ

- 得られた結果：ECMOは60日死亡率を改善しない
- 結果の妥当性：Cross Overが結果を不明確にしている
- 既存研究との違い：CESAR trialとは異なる結果に
- 誰にとって有用か：ECMOによる合併症を減らせる▶患者
ECMOによる医療コスト削減▶全世界
治療を単純化▶医療者→患者
- 研究の限界：プロトコールのために75%で試験が中断されている
28%の患者がクロスオーバーしている
従来治療群はECMOセンターとそうでない病院
クロスオーバー許容による検出力不足
- 臨床を変えるか：次ページ

Discussionまとめ

- **ECMO積極派の見方：**

ITTでも絶対リスク減少率11%は統計学的に意味がなくとも臨床には有意義？

➡マネジメントは変わらない

- **ECMO消極派の見方：**

早期のルーチンECMOは60日死亡率をかえない。

➡ECMOの存在は否定しないが、積極的にやるものではない。

JCでの議論内容

- 本研究は重症ARDSの60日死亡をECMO早期介入により60%から40%に減じることを、 α レベル0.05、検出力80%で見積もりサンプルサイズ計算がされている。
- よって、60日死亡割合が11%のリスク減少あったとしても、P値が0.09なので統計学的有意差はなく、偶然の結果かもしれない。
- 従来治療の予後の見積もりが、60%であったのが実際は46%であったので、検出力がunderestimateになっている可能性は高く β エラーの可能性もある。
- 同じようなデザインでサンプルサイズ見積もりを見直した研究がいくつか出た後のメタアナリシスを待ちたい。

JCでの議論内容

- サンプルサイズの見積もりは研究者の恣意的な考えに左右されることが多いが、興味深いことは本研究者達は、ECMO導入により20%のリスク減少が得られると見積もっていること。
- 解釈によっては、ECMO導入するなら、臨床的に20%は減少してくれないと導入する価値がないと考えた結果かもしれない。

JCでの議論内容

- ECMO適応患者を積極的に当ICUで今後みていくのであれば
 - ➡ELSO認定レベルの質の高いECMO管理を行えるように、我々自身がよりトレーニングを積み、近隣におけるECMOセンターを目指す努力をすべきかもしれない。
 - ➡もしくは、近隣のICUと協議して、どこの施設がECMOセンターを担うべきかの医療連携を考える必要があるかもしれない。

発表のまとめ

- ECMOはCESAR trial以降、急激に増加しており本邦も同様。
- 本研究の結果は、CESAR trialの結果を支持するものではなかった
- 更には、ECMOは一部の合併症を増やしうる。
- 過去の研究と比較してARDSの死亡率は従来治療でも改善。
- 以上より、ECMOの使用に関しては慎重に検討すべき。
- 研究の限界(Cross overと、それにともなう?検出力不足)を考慮するとARDSの転帰を改善する可能性はある。
- ELSOの推奨ではECMOはECMOセンターで行うべきとしている。本研究においてもECMOセンターの結果であり、非ECMOセンターにおいて同様のことが言えるわけではない。

Acknowledgements

スライドの一部は、「JSPETIC-CTG臨床研究セミナー
Journal clubをやってみよう！RCT編」の講義資料から許可
を得て転載しています。

このセミナーは論文の批判的吟味の仕方を
系統的に学べるのでオススメです。
定期的に行なっているのでJSEPTICのHPを
チェックしてみてください！

