# JHOSPITALIST network Journal Club

## COPD急性増悪に対するNPPV/気管挿管の選択 NPPV失敗の予測因子は?

A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation

The European Respiratory Journal 2005

August 1st, 2016 藤田保健衛生大学病院·救急総合内科 担当者 竹内 元規 監修 寺澤 晃彦

#### 症例)78歳男性

#### 主訴)呼吸苦•咳

#### 現病歴)

COPDで当院呼吸器内科に通院中で抗コリン薬の吸入治療を行っている 半年前に上気道炎によりCOPD急性増悪を起こし入院の既往があるが、 経過は良く1週間ほどで退院となった

今回は4日ほど前から咳・痰が徐々に悪化しており、2日前から発熱を伴った徐々に体動による息切れも生じてきたが、受診日昼頃から呼吸苦が増強し増悪傾向のため、救急搬送となった

#### 身体所見)

Vital sign: 意識レベル(E:3 V:5 M:6) BP 180/95 PR 130 reg. RR 30~35回/min BT 38.2°C SpO2: 89% (RM10L/min)

顔面はやや浮腫状で頸静脈怒張あり 呼吸様式は努力様で浅く頻呼吸 肺野に広く、吸気呼気に喘鳴あり 心音は異常なし 腹部に異常なし 四肢の浮腫なし

#### 検査所見)

動脈血液ガス: pH 7.29 PaCO<sub>2</sub> 58mmHg HCO<sub>3</sub>-28mEq/L PaO<sub>2</sub> 55mmHg (RM10L/min)

WBC: 12800 Hb: 12.5 Ht: 41 BUN/Cr = 38/1.8 Na/Cl/K =140/98/4.9 肝胆道系:基準範囲



細菌性肺炎によるCOPD急性増悪の診断で入院加療の方針

## 疑問

こんな患者さんに夜間のER当直で出会ったら。。。

## 挿管すべきか?!

VS

NPPVで乗り切れるか?!



どちらにすべきかの予測に役立つ指標ってないの?

## Clinical Question

COPD急性増悪に対するNPPV/気管挿管の選択に役立つ 予測モデルはあるか?

## EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

## EBMの実践 5 steps

☆Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

## STEP1 問題の定式化

- P COPD急性増悪の治療に人工呼吸器が必要な患者
- I/C NPPV成功/失敗の予測モデルを使用するかどうか
- モデルの使用で患者マネジメントが変わるか?

## EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

☆Step2 論文の検索

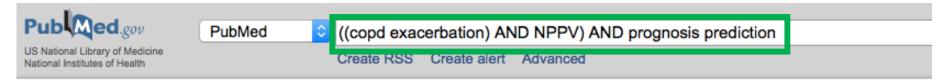
Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し



### COPD exacerbation AND NPPV AND Prognosis predictionで検索



Format: Abstract → Send to →

Eur Respir J. 2005 Feb;25(2):348-55.

#### A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation.

Confalonieri M<sup>1</sup>, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, Kodric M, Resta O, Marchese S, Gregoretti C, Rossi A; Italian noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) study group.

Author information

## この1文献のみがヒット!

#### Abstract

Knowing the likelihood of failure of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) could indicate the best choice between NPPV and endotracheal intubation instituted earlier. For this purpose, two risk charts were designed (at admission and after 2 h of NPPV) that included all relevant measurable clinical prognostic indicators derived from a population representing the patients seen routinely in clinical practice. Risk stratification of NPPV failure was assessed in 1,033 consecutive patients admitted to experienced hospital units, including two intensive care units, six respiratory intermediate care units, and five general wards. NPPV was successful in 797 patients. Patients with a Glasgow Coma Score <11, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II > or =29, respiratory rate > or =30 breaths x min(-1) and pH at admission <7.25 have a predicted risk of failure >70%. A pH <7.25 after 2 h greatly increases the risk (>90%). The risk charts were validated on an independent group of 145 consecutive COPD patients treated with NPPV due to an acute ventilatory failure episode. To identify patients with a probability of failure >50%, the sensitivity and specificity were 33% and 96.7% on admission and 52.9% and 94.1% after 2 h of NPPV, respectively. The prediction chart, based on data from the current study, can function as a simple tool to predict the risk of failure of noninvasive positive pressure ventilation and thus improve clinical management of patients tailoring medical intervention.

## アブストラクトをチェック

Eur Respir J. 2005 Feb;25(2):348-55.

#### A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation.

Confalonieri M<sup>1</sup>, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, Kodric M, Resta O, Marchese S, Gregoretti C, Rossi A; Italian noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) study group.

#### Author information

#### Abstract

Knowing the likelihood of failure of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) could indicate the best choice between NPPV and endotracheal intubation instituted earlier. For this purpose, two risk charts were designed (at admission and after 2 h of NPPV) that included all relevant measurable clinical prognostic indicators derived from a population representing the patients seen routinely in clinical practice. Risk stratification of NPPV failure was assessed in 1,033 consecutive patients admitted to experienced hospital units, including two intensive care units, six respiratory intermediate care units, and five general wards. NPPV was successful in 797 patients. Patients with a Glasgow Coma Score <11, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II > or =29, respiratory rate > or =30 breaths x min(-1) and pH at admission <7.25 have a predicted risk of failure >70%. A pH <7.25 after 2 h greatly increases the risk (>90%). The risk charts were validated on an independent group of 145 consecutive COPD patients treated with NPPV due to an acute ventilatory failure episode. To identify patients with a probability of failure >50%, the sensitivity and specificity were 33% and 96.7% on admission and 52.9% and 94.1% after 2 h of NPPV, respectively. The prediction chart, based on data from the current study, can function as a simple tool to predict the risk of failure of noninvasive positive pressure ventilation and thus improve clinical management of patients tailoring medical intervention.

COPD急性増悪に対してNPPVと気管挿管の選択を適切に行うために NPPV失敗の予測因子を明らかにしたい

## 文献を決定

Eur Respir J 2005; 25: 348–355 DOI: 10.1183/09031936.05.00085304 Copyright©ERS Journals Ltd 2005



# A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation

M. Confalonieri\*, G. Garuti<sup>#</sup>, M.S. Cattaruzza<sup>¶</sup>, J.F. Osborn<sup>¶</sup>, M. Antonelli<sup>+</sup>, G. Conti<sup>+</sup>, M. Kodric\*, O. Resta<sup>§</sup>, S. Marchese<sup>f</sup>, C. Gregoretti\*\* and A. Rossi, on behalf of the Italian noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) study group<sup>##</sup>

PMID: 15684302

## 予後予測モデル研究

## EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

☆Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

## 論文の背景

•COPD急性増悪に対するNPPVは挿管率と死亡率を低下させる

- ・NPPVによる治療成功の予測の試みは単施設の少人数を対象とした研究しかない
  - → 研究結果の外的妥当性には疑問が残る



#### 本研究の目的

複数の病院のNPPVを使い慣れている多様な病棟において患者選択の制限のない大きなPopulationを対象に調査することによってNPPV失敗のリスクチャートを作成する

## 論文のPICO

- P COPD急性増悪による呼吸不全でNPPVを使用した患者
- I/C NPPV成功/失敗の予測モデルを使用するかどうか
- 予測モデルのパフォーマンス

## Methods

## Setting

The purpose of the current study was to assess the risk of NPPV failure in a large unselected population admitted to different hospital units with expertise in the application of NPPV and to build a risk chart of failure of NPPV to be used in hospitals.

From December 1998 to March 2000 prospective data was collected from 1,033 consecutive patients affected by COPD exacerbation and respiratory acidosis that were treated by NPPV in addition to standard medical therapy (oxygen supplementation, systemic corticosteroids, inhaled bronchodilators, antibiotics, and diuretics if needed). These patients were admitted to two ICU, five general wards and six respiratory intermediate intensive care units (RIICU) where NPPV is the first-line intervention for such patients [17]. The

イタリアの多施設のICU・RIICU・一般病棟における観察研究

期間:1998年11月~2000年3月

## Patient: inclusion criteria

From December 1998 to March 2000 prospective data was collected from 1,033 consecutive patients affected by COPD exacerbation and respiratory acidosis that were treated by NPPV in addition to standard medical therapy (oxygen supplementation, systemic corticosteroids, inhaled bronchodilators, antibiotics, and diuretics if needed). These patients were admitted to two ICU, five general wards and six respiratory intermediate intensive care units (RIICU) where NPPV is the first-line intervention for such patients [17]. The

mask. Every patient who received NPPV because of hypercapnic respiratory failure and respiratory acidosis due to exacerbation of COPD was included in the current observational study. Post-operative patients and patients receiving NPPV for weaning were excluded. The definition of COPD exacerbation was in accordance with that of the American Thoracic Society [18]. NPPV failure was defined as the need for

#### Consecutive Patients

COPD急性増悪と呼吸性アシドーシスでNPPV+標準的治療を行っている患者標準的治療:酸素投与・ステロイドの全身投与・気管支拡張薬吸入・抗菌薬・必要に応じて利尿薬

COPD急性増悪の定義はATSの基準に一致するもの

→ Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: S77–S121.

## Patient: exclusion criteria

NPPV for weaning were excluded. The definition of COPD

術後やウィーニングのためにNPPVを使用している患者

## Outcomes

#### ~今回のモデルが予測するアウトカム~

The outcome variable was defined as failure of NPPV due to invasive ventilation or death.

endotracheal intubation. Pre-determined criteria for endotracheal intubation included: 1) worsening of pH and carbon dioxide tension in arterial blood ( $P_{a,CO_2}$ ) in spite of correct NPPV administration (e.g. pH  $\leq$ 0.04 and  $P_{a,CO_2} \geq$ 0.8 kPa ( $\geq$ 6 mmHg)); 2) the need to protect the airways (coma or seizure disorders) or to manage copious secretions; 3) haemodynamic instability (heart rate  $\leq$ 50 beats·min<sup>-1</sup> with loss of alertness, and/or systolic blood pressure  $\leq$ 70 mmHg); and 4) agitation and inability to tolerate the mask.

## 気管挿管による人工呼吸の導入・死亡

#### 気管挿管の導入基準

- 1)NPPVの導入によってもpHや動脈血のCO2濃度の悪化(pH≦0.04,PaCO2≧6mmHg)
- 2)気道の保護(意識障害・痙攣)や大量の分泌物の対応が必要
- 3)血行動態の不安定 (意識障害を伴うHR<50/min and/or 収縮期血圧<70mmHg)
- 4)NPPVのマスクに耐えられない

## PICOにも示したように本研究のアウトカムは予測モデルのパフォーマンス

~統計解析方法~

① 「予測因子」について単変量解析

非対応の2群の差の検定・連続変数 → unpaired t-testを使用



どのように予測因子を選択したかの記載はない

② 「予測モデル」作成のための多変量解析

ロジスティクス回帰モデルを使用

多変量解析を行った因子を どのように選択したのかの記載はない

除外因子: 交絡因子

それ以外の統計学的に5%Levelで有意差のない変数

多くの患者で測定されていない変数



除外因子の具体的な記載はない

③ リスク予測能の評価



④ リスクチャートの作成

#### ~リスクチャートの作成~

- ① ロジスティクス回帰モデルの結果をもとに作成
- ② 入院時 or 入院2時間後に分けて作成
- ③ チャートは失敗リスクの可能性を四分位に色分けして表示 (縁0-24%; 黄25-49%; 橙50-74%; 赤75-100%)
- ④ 失敗リスクを25%、50%、75%のCut-off値毎に分類し、 それらの感度・特異度・予測の正確性を求めた

~Validation(正確性と外的妥当性)~

① Performance(正確性)の評価

CalibrationによるエラーとDiscriminationによるエラーを評価する

Calibration → 予測リスクを十分位に分類し、予測と結果の差を統計学的に分析

Discrimination → ROC曲線のAUCを測定することによる

② Validation(外的妥当性の評価)

メインの研究のサンプルとは独立した群を使用して評価する

独立したサンプルによってPerformanceを評価する

~サンプルサイズの設定~

メインの研究、Validationともにサンプルサイズの設定方法の手順に関して はっきりした記載は見当たらない

一般的なサンプルサイズの設定に関しては「サンプルサイズは十分か」の項を参照

## 倫理的配慮

インフォームドコンセントや倫理委員会に関する記載は見当たらない



倫理的配慮に関しては不明

## 結果は妥当か

#### ①介入群と対照群は同じ予後で開始したか

- 患者はランダム割付されていたか
- ランダム割付は隠蔽化されていたか。
- ・既知の予後因子は群間で似ていたか

#### ②研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか

・研究はどの程度盲検化されていたか

#### ③研究完了時点で、両群は予後のバランスがとれていたか

- 追跡は完了しているか
- ・患者はIntention to treat解析されたか
- ・試験は早期中止されたか

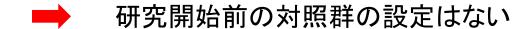
#### 4サンプルサイズは十分か

上記は介入研究の評価方法であるため、 予後予測モデル研究にはなじまない部分もある

→ 実施にはPROBASTという評価ツールなどが有用

①介入群と対照群は同じ予後で開始したか ・患者はランダム割付されていたか ・ランダム割付は隠蔽化されていたか

本研究はNPPVを使用した患者を連続的に研究対象とし観察研究を行った



②研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか ・研究はどの程度盲検化されていたか

NPPV使用、もしくは気管挿管による人工呼吸器使用の盲検化はなされていない (現実的に盲検化は不可能と考えられる)

## ③研究完了時点で、両群は予後のバランスがとれていたか・ ・追跡は完了しているか

・患者はIntention to treat解析されたか・試験は早期中止されたか

参加症例1033例は全例でアウトカム(治療成功/気管挿管/死亡)が確認できており、 途中脱落例はなかった

➡ 試験の早期中止もない

## ④サンプルサイズは十分か

#### ~メインの研究に関して~

#### RESEARCH METHODS & REPORTING

Prognosis and prognostic research: what, why, and how?

Karel G M Moons, 1 Patrick Royston, 2 Yvonne Vergouwe, 1 Diederick E Grobbee, 1 Douglas G Altman3

BMJ. 2009 Feb 23;338:b375.

#### Required number of patients

The multivariable character of prognostic research makes it difficult to estimate the required sample size. There are no straightforward methods for this. When the number of predictors is much larger than the number of outcome events, there is a risk of overestimating the predictive performance of the model. Ideally, prognostic studies require at least several hundred outcome events. Various studies have suggested that for each candidate predictor studied at least 10 events are required, 6 8 35 36 although a recent study showed that this number could be lower in certain circumstances. 37

1033例の登録があり サンプルサイズとしては十分



前述のように本研究ではサンプルサイズの 設定について言及がない

Prognostic studyについて解説したBMJの論文では 左下ような記載もある



予測因子毎に10のアウトカムイベントが必要とすると本研究では何イベント必要か? (どの因子を予測因子の候補に挙げたかのはっきりした記載がないが測定項目として挙げられているものを20因子とすれば)



20×10=200イベント必要

NPPV失敗確率が20%とすると 200 ÷ 0.2 = 1000例のサンプルサイズが必要 と考えることができる

## ④サンプルサイズは十分か

#### ~Validationに関して~

## 本研究はValidationに関してもサンプルサイズの設定に関して特に言及がない

Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models

Yvonne Vergouwe\*, Ewout W. Steyerberg, Marinus J.C. Eijkemans, J. Dik F. Habbema

Journal of Clinical Epidemiology 58 (2005) 475-483

上記の論文では、少なくとも100イベントが必要としている



メインの研究と同様にNPPV失敗確率を20%とすると、

100 ÷ 0.2 = 500例のサンプルサイズが 必要と判断される



145例でValidationしておりサンプルサイズとしては不十分と考えられる

## Result

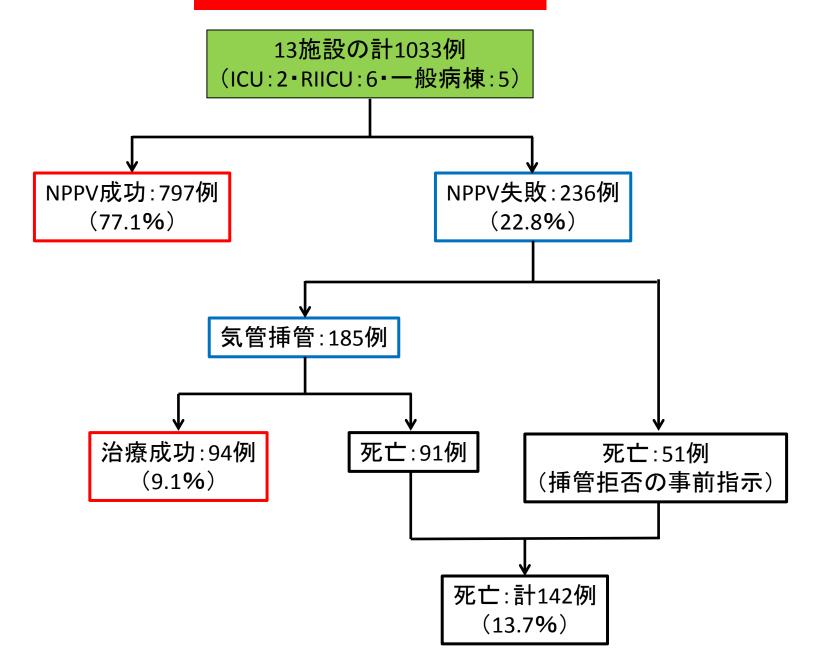
## 参加登録者の特徴

	General ward	RIICU	ICU	All units
Patients	176 (17.0)	779 (75.4)	78 (7.6)	1033 (100)
Males	127 (72.2)	515 (66.4)	40 (72.7)	682 (66.0)
Age yrs	68.1 ± 9.8	69.7±8.9	71.5±7.9	69.5±9.0
APACHE II score	18.2 ± 4.5	20.3±6.1	25.7±6.2	20.3 ± 5.9
Glasgow Coma Scale	14.3 ± 1.5	13.0±2.4	12.3±3.0	13.2 ± 2.3
Previous LTOT	99 (56.2)	329 (42.2)	18 (23.0)	446 (43.1)
Previous home MV	30 (17.0)	90 (11.5)	18 (23.0)	138 (13.4)
Hospitalisations-yr <sup>-1</sup>	1.8±2.3	1.6±1.8	2.7 ± 1.1	1.6±1.9
Chronic comorbidity	113 (64.2)	344 (44.2)	64 (82.1)	521 (50.4)
Pa,O <sub>2</sub> mmHg	57.8 ± 19.4	54.3±15.7	50.0±21.2	54.5 ± 16.9
Pa,CO <sub>2</sub> mmHg	75.9±16.3	80.7±16.9	88.0 ± 18.3	80.4±16.9
pH	$7.31 \pm 0.08$	$7.28 \pm 0.06$	$7.22 \pm 0.06$	7.28±0.07
Pa,O <sub>2</sub> /Fi,O <sub>2</sub>	201.9±43.6	186.9±46.8	127.1 ± 58.1	180.3 ± 48.2
RR breaths·min <sup>-1</sup>	28.9±5.6	29.0±6.3	33.9±5.7	29.4 ± 6.1
Pneumonia	32 (18.3)	93 (12.0)	5 (6.4)	130 (12.6)

Data are presented as mean ±sp or n (%). RIICU: respiratory intermediate intensive care units; ICU: intensive care unit; APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; LTOT: long-term oxygen therapy; MV: mechanical ventilation;  $P_{a,O_2}$ : arterial oxygen tension;  $P_{a,CO_2}$ : carbon dioxide arterial tension;  $F_{i,O_2}$ : inspiratory oxygen fraction; RR: respiratory rate. 1 mmHg=0.133 kPa.

- ・RIICU入院の患者が約75%を占める
- ・在宅酸素療法を行っている患者が全体の40%以上を占める
- ・各Unitの重症度比較でAPACHE II SCOREやGCS、血液ガス所見は平均値では
- 一般病棟 <RIICU <ICUの順に成績が悪くなっている

## 参加登録者のアウトカム



## 単変量解析による成功/失敗群の比較

#### unpaired t-test を使用

重症度は APACHE II SCORE で評価

NPPVに関するデータは 血液ガス所見で 入院時・入院2時間後に 分けて評価 TABLE 3

Univariate comparison between patients that succeeded or failed after treatment with noninvasive positive pressure ventilation

	Success	Failure	p-value	
Subjects n	797	236		
Age	69.1 ±9.1	71.0 ±8.5	0.0041	
Glasgow Coma Scale	13.7 ± 1.9	11.6 ±3.0	< 0.0001	
APACHE II score	18.9 ±5.1	$25.2 \pm 6.7$	< 0.0001	
ABG at admission				
Pa,O <sub>2</sub> mmHg	54.7 ± 16.3	$53.9 \pm 19.0$	0.5331	
Pa,CO <sub>2</sub> mmHg	$78.8 \pm 16.2$	$86.0 \pm 19.0$	< 0.0001	
pH	$7.29 \pm 0.06$	$7.25 \pm 0.08$	< 0.0001	
RR	28.7 ±5.8	$32.0 \pm 7.3$	< 0.0001	
Pa,O <sub>2</sub> /Fi,O <sub>2</sub>	189.7 ±47.2	155.1 ±57.8	< 0.0001	
ABG after 2 h				
Pa,O <sub>2</sub> mmHg	63.4 ± 11.9	62.8 ±21.5	0.5972	
Pa,CO <sub>2</sub> mmHg	69.0 ± 14.1	$76.8 \pm 18.7$	< 0.0001	
pH	$7.34 \pm 0.05$	$7.27 \pm 0.1$	< 0.0001	

Data are presented as mean $\pm$ so. APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; ABG: arterial blood gases;  $P_{a,O_2}$ : arterial oxygen tension;  $P_{a,CO_2}$ : carbon dioxide arterial tension; RR: respiratory rate;  $F_{i,O_2}$ : inspiratory oxygen fraction.

NPPVが成功した患者



- ・年齢が若い
- ・導入時のGCSが高く、APACHE II SCOREが低い
- PaCO2; pH; RR; P/F比がより良い値

## 多変量解析によるリスク因子の抽出

#### ロジスティクス回帰モデルを使用

## 統計学的な有意差のある NPPV失敗の予測因子を示している

TABLE 4 Logistic regression model used to build the risk chart							
Variables	Admission			After 2 h			
	OR	p-value	95% CI	OR	p-value	95% CI	
APACHE II score ≥ 29	3.30	0.0001	1.81–6.01	4.79	0.0001	2.20-10.44	
GCS 12-14	2.29	0.0008	1.41-3.72	1.93	0.0493	1.00-3.72	
GCS ≤11	4.40	< 0.0001	2.59-7.49	5.16	< 0.0001	2.54-10.50	
pH <7.25	1.97	0.0046	1.23-3.15	21.02	< 0.0001	10.07-43.87	
pH 7.25-7.29	1.08	0.7511	0.68-1.72	2.92	0.0004	1.62-5.28	
RR 30-34	1.83	0.0086	1.17-2.88	2.67	0.0021	1.43-4.99	
RR ≽35	2.66	< 0.0001	1.66-4.25	4.95	< 0.0001	2.64-9.29	

OR: odds ratio; CI: confidence intervals; APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; RR: respiratory rate.

#### 入院時リスク因子

APACHE II score ≥ 29
GCS 12–14
GCS ≤ 11
pH <7.25
RR 30-34/min
RR>35/min



#### 入院2時間後リスク因子

APACHE II score  $\ge 29$  GCS 12–14 GCS  $\le 11$ 

pH < 7.25

pH 7.25-7.30

RR 30-34/min

RR>35/min

## モデルの予測能の評価

#### 前項のリスク因子から失敗リスクを求める

## Calibration

失敗リスクと実際に観察された失敗を比較

カイ2乗検定により解析

入院時

入院2時間後

カイ2乗値=3.46 自由度=8 p=0.9023 カイ2乗値=1.33 自由度=9 p=0.9982



リスク予測と観察された失敗の間に 統計学的な有意差はなかった



モデルの予測能は高いと考えられる

## Discrimination

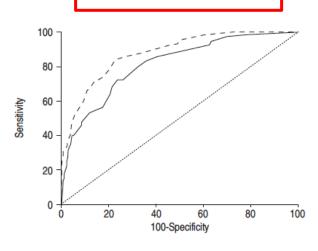


FIGURE 1. Receiver operating characteristic curves at admission (—) and after 2 h (---) of noninvasive positive pressure ventilation. ·····: line corresponds to a test which is useless as a discriminator between successes and failures.

予測能を示すためにROC曲線を作成 AUC

入院時: 0.81 (95%CI 0.78- 0.84)

入院2時間後: 0.88(95%CI 0.85-0.90)



入院2時間後の予測能の方が優れている

## NPPV失敗リスクの算出

Prognostic studyではロジスティクス回帰モデルから得られたリスク因子と、 その因子のリスク比からリスクスコアを求め下記の式から確率を算出する

Predicted probability =  $1/(1+e^{-(risk score)})$ 

#### Box 1 | Example of a prognostic model

corresponding predictor.

Risk score from a logistic regression model to predict the risk of postoperative nausea or vomiting (PONV) within the first 24 hours after surgery<sup>2</sup>:

Risk score =  $-2.28+(1.27 \times \text{female sex})+(0.65 \times \text{history})$ of PONV or motion sickness) +  $(0.72 \times \text{non-smoking})+(0.78 \times \text{postoperative opioid use})$ 

where all variables are coded 0 for no or 1 for yes.

The value -2.28 is called the intercept and the other numbers are the estimated regression coefficients for the predictors, which indicate their mutually adjusted relative contribution to the outcome risk. The regression coefficients are log(odds ratios) for a change of 1 unit in the

The predicted risk (or probability) of PONV= $1/(1+e^{-risk score})$ .

しかし、本研究には左のようなRisk score式の 記載がなく具体的なリスクの算出方法は不明

BMJ. 2009 Mar 31;338:b604.

# NPPV失敗リスクチャート

#### 入院時

		pH admiss	pH admission <7.25		pH admission 7.25-7.29		pH admission >7.30	
	RR	APACHE ≥29	APACHE <29	APACHE ≥29	APACHE <29	APACHE ≥29	APACHE <29	
000	<30	29	11	18	6	17	6	
GCS 15	30-34	42	18	29	11	27	10	
	≥35	52	24	37	15	35	14	
000	<30	48	22	33	13	32	12	
GCS 12-14	30-34	63	34	48	22	46	21	
12-14	≥35	71	42	57	29	55	27	
000	<30	64	35	49	23	47	21	
GCS ≤11	30-34	76	49	64	35	62	33	
211	≥35	82	59	72	44	70	42	

入	院2	冉	間	後
_ \	ツしん	- 'I	1 12 1	

Ŧ	可俊		pH after 2	2 h <7.25	pH after 2 h	7.25-7.29	pH after	2 h ≥7.30
		RR	APACHE ≥29	APACHE < 29	APACHE ≥29	APACHE <29	APACHE ≥29	APACHE <29
	000	<30	72	35	27	7	11	3
	GCS 15	30-34	88	59	49	17	25	7
		≥35	93	73	64	27	38 11	11
	000	<30	84	51	41	13	19	5
	GCS 12-14	30-34	93	74	65	28	39	12
	12-14	≥35	96	84	78	42	54	20
	000	<30	93	74	65	28	39	12
	GCS ≤11	30-34	97	88	83	51	63	26
	211	≥35	99	93	90	66	76	40

FIGURE 3. Failure risk chart of noninvasive positive pressure ventilation after 2 h (the values in the table correspond to the percentage of patients who fail in each category). 

0-24%; 25-49%; 50-74%; 75-100%. RR: respiratory rate; APACHE: acute physiology and chronic health evaluation II score; GCS: Glasgow Coma Scale.

色分けされたセル内の数値は失敗リスク(%)を示している

表の左下に行くほど重症度が高く失敗リスクが高いことが示されている

## NPPV失敗予測の有用性評価

NPPV失敗のリスク予測のCut-offを25%、50%、75%に分け 各々の感度・特異度・予測の正確性(成功/失敗)を評価した

定義 真陽性: Cut-off以上の時に失敗する 真陰性: Cut-off以下の時に成功する

Risk of failure %	Measurement	Admission	After 2 h
25	Sensitivity	68.4 (59.9–76.1)	75.0 (66.9–82.0)
	Specificity	78.4 (74.3-82.1)	81.7 (77.9-85.1)
	Patients correctly classified	76.1	80.2
50	Sensitivity	33.1 (25.3-41.7)	52.9 (44.2-61.5)
	Specificity	96.7 (94.7-98.2)	94.1 (91.6-96.1)
	Patients correctly classified	82.1	84.7
75	Sensitivity	13.2 (8.0-20.1)	28.7 (21.3-37.1)
	Specificity	99.3 (98.1-99.9)	99.1 (97.8-99.8)
	Patients correctly classified	79.6	83.0

感度はCut-offを下げることで改善する  $\rightarrow$  感度75.0%(Cut-off25%:入院2時間後)特異度はCut-offを上げることで改善する  $\rightarrow$  特異度99.3%(Cut-off75%:入院時)

予測の正確性は80%前後で良好

# 予測能のValidation

今回のモデルのValidationは145例の独立した症例によって行われた (Temporal validation: 同施設内での評価)

### Calibration

カイ2乗検定により解析

入院時

入院2時間後

カイ2乗値=2.96 自由度=8 p=0.9371 カイ2乗値=3.53 自由度=9 p=0.9397



リスク予測と観察された失敗の間に明らかな統計学的な有意差はなかった



Validationによっても モデルの予測能は高いと考えられる

しかし、このValidationですでに本研究の Performanceより低下している

### Discrimination

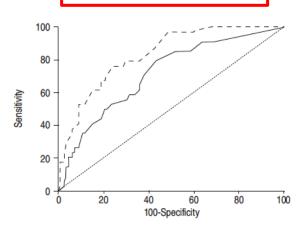


FIGURE 4. Receiver operating characteristic curves at admission (—) and after 2 h (---) of noninvasive positive pressure ventilation using the predicted failure percentages of the risk charts, applied to the 145 patients that were prospectively collected (independent sample). ······: line corresponds to a test which is useless as a discriminator between successes and failures.

#### ROC曲線のAUC

入院時: 0.71 (95%CI 0.63- 0.79)

入院2時間後: 0.83(95%CI 0.76-0.89)



入院2時間後の予測能の方が優れている

# その他の批判的吟味

評価項目に記載があるが、欠損データが多く除外されている項目がある(例:体重)



- 本当にProspective研究なのか?Prospectiveであればこのような欠損が多くなるのは不自然
- ・除外されていない項目の欠損データの扱いはどうしたのか?

メインの研究のc index (≒AUC)が入院2時間後で0.88と、かなり良好な結果となっている

# RESEARCH METHODS & REPORTING

左の論文には典型的にはc indexの値は0.6-0.85を 取ると記載されている

Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model

Patrick Royston, 1 Karel G M Moons, 2 Douglas G Altman, 3 Yvonne Vergouwe 2

higher probability of an event to the former. The *c* index for a prognostic model is typically between about 0.6 and 0.85 (higher values are seen in diagnostic settings<sup>21</sup>). Another measure is R<sup>2</sup>, which for logistic

0.88は良好すぎる結果で再現性には疑問が残る

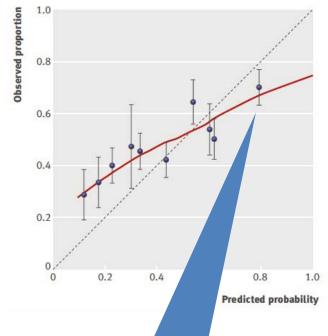


内部のValidationでは0.83とやや低い値になっているが 外部での更なるValidationの必要性がある

BMJ. 2009 Mar 31;338:b604.

## その他の批判的吟味

Validationでのモデルの予測能評価(Calibration)でリスクを十分位に分類しているが カイ2乗検定の結果のみ示されており、各リスク分類毎の評価は記載されていない



例えば・・・

左図はBMJの論文から引用したCalibration plotの例

予測リスクが低いとき:実際はよりリスクが高い

Underestimateしていた

予測リスクが高いとき:実際はよりリスクが低い

Overestimateしていた

予測リスクと実際の観察結果の関係性を このような表に示すことによって、より知ることができる

予測リスクを80%とし時に 実際は約70%の リスクだった

BMJ. 2009 May 28;338:b605.

# EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

☆Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# 論文結果の患者への適用の吟味

#### 結果を患者のケアにどのように適用できるか

- ①研究患者は自身の診療における患者と似ていたか
- ②患者にとって重要なアウトカムはすべて考慮されたか
- ③見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか

#### ①研究患者は自身の診療における患者と似ていたか

今回の症例は本研究のinclusion criteriaを満たし、exclusion criteriaに該当しない

本研究と日常臨床の患者特性の相違

- ・日本では一般的ではないRIICUへの入院患者が多い
- ・在宅酸素/在宅人工呼吸器の利用が通常扱う患者群に比べて多い印象
- イタリアでの研究であり人種の相違があると考えられる
- ・NPPV治療は77.1%で成功しており、全体の死亡率が13.7%

COPD急性増悪の入院死亡率は全体で2.5%、高二酸化炭素血症がある場合は10%とされており 本研究の死亡率はやや高く、重症度が高い傾向にあった可能性がある

- Arch Intern Med. 2003 May 26;163(10):1180-6.
- · GOLD 2016

#### ②患者にとって重要なアウトカムはすべて考慮されたか

本研究のアウトカムは

### 予測モデルのパフォーマンス



このモデルが予測するアウトカムである

## 気管挿管による人工呼吸の導入・死亡

は、臨床的(NPPVを使用する際)にも患者にとっても 最も重要なアウトカムと考えられる

#### ③見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか

#### 患者にとってのNPPVの利点(気管挿管との比較)

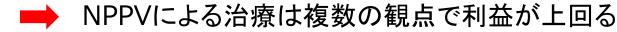
- 苦痛が少ない
- ・鎮静の必要性が低く、体動が取れる
- コミュニケーション制限が少なくなる

#### 臨床的にも利点

- VAPなどの合併症のリスク低下
- 入院期間の減少
- 挿管を回避した生存率の改善に寄与

などの多くの利点が報告されている

GOLD・日本呼吸器学会NPPVガイドライン(エビデンスレベル I)でも推奨されており現在のCOPD急性増悪の呼吸管理の手段として一般化してる



# EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

☆Step5 Step1-4の見直し

# STEP1~4の見直し

#### STEP1 疑問の定式化

COPD急性増悪の呼吸管理の手段として、NPPVと気管内挿管の選択を適切に行うためにNPPV失敗の予測因子を明らかする事にした

#### STEP2 論文の検索

PubMedを用いて短時間で検索できた

#### STEP3 論文の批判的吟味

統計解析を行った変数(予測因子)の選択の根拠、サンプルサイズ決定の根拠、 欠損データの扱いなど十分な記載がない事項が目立つ。また、本研究のcindex が良好すぎる点も気になる。しかし、予後予測モデル作成のプロセスとして必要な 手順と評価が行われている。

#### STEP4 情報の患者への適応

本予測チャートは管理戦略の変更・患者利益に関して有用であることを期待する。但し、本研究の結果の有用性を評価するため、さらなる外的妥当性の検討は必要である。

個別症例に対しては患者背景なども考慮した上で使用を考慮する必要がある。

# まとめ

- 本研究はCOPD急性増悪の治療としてのNPPV失敗の予測モデルを 知るためのものである
- 今回の予測モデルを使用することは、NPPV失敗を事前に予測するための 良い指標になるかもしれない
- 予後予測モデル研究の統計解析プロセスや構造を知るために有用な 論文であった
- これまでも有名な多くの予測モデルが発表されいるが、有用性に関して 十分な評価が行われていないものも多い
- 予後予測モデルは外的妥当性の評価が非常に重要であり、Validationが 不十分な予測スコアについては使用に慎重になる必要がある