

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 7, 2011

VOL. 364 NO. 14

Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory
Distress Syndrome

Margaret S. Herridge, M.D., M.P.H., Catherine M. Tansey, M.Sc., Andrea Matté, B.Sc., George Tomlinson, Ph.D.,
Natalia Diaz-Granados, M.Sc., Andrew Cooper, M.D., Cameron B. Guest, M.D., C. David Mazer, M.D.,
Sangeeta Mehta, M.D., Thomas E. Stewart, M.D., Paul Kudlow, B.Sc., Deborah Cook, M.D.,
Arthur S. Slutsky, M.D., and Angela M. Cheung, M.D., Ph.D.,
for the Canadian Critical Care Trials Group

聖マリアンナ救急医学

背景

- ARDSは公衆衛生上の問題といえる
 - 総合的に予後を追跡した研究は2年までのものしかない
 - トロントARDS追跡研究は、重症ARDSを発症した既往疾患の少ない比較的若年の患者を1998年から追跡している
- 今回5年間の追跡調査を行った
 - 身体的、精神的、QOLについて調査
 - 予後不良因子、医療機関利用増加の因子を調査

方法

- デザイン

- Prospective longitudinal cohort study
- ICUを退院した109名のARDS患者
- トロントの4病院
- 1998年5月から2001年5月にinclusion
- Inclusion criteriaとExclusion criteriaは前回示した
- 退院後1年の時点で4年のさらなる調査について同意を得た

- Inclusion
 - at least 16 years of age
 - a Pfratio of 200 or less while receiving mechanical ventilation with a positive end-expiratory pressure of at least 5 cm of water
 - evidence of air-space changes in all four quadrants on chest radiography
 - an identifiable risk factor for the acute respiratory distress syndrome
- Exclusion
 - immobile before being admitted to the ICU
 - a history of pulmonary resection
 - a documented neurologic or psychiatric disease.

患者の特性とICU経過

- ARDS発症時平均年齢44歳
- 83%は他に疾患がないか、あってもひとつ
- 83%はfull timeで勤務していた
- 敗血症、肺炎が原因であることが多かった
- 基本データと重症度スコア (APACHEII, MODscore, Modified Lung Injury Score)
- Characteristicsを表1に示す

Table 1. Characteristics of Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) at 1 Year and 5 Years after Discharge from the Intensive Care Unit (ICU).

Characteristic	At 1 Year (N=83)	At 5 Years (N=64)
Age at enrollment — yr		
Median	45	44
Interquartile range	36–56	35–57
Male sex — no. (%)	46 (55)	33 (52)
Coexisting illness — no. (%)*		
None	34 (41)	26 (41)
1	31 (37)	27 (42)
2 or more	18 (22)	11 (17)
Preexisting pulmonary disease — no. (%)	8 (10)	6 (9)
Working full time before ARDS — no. (%)	64 (77)	53 (83)
Education — yr		
Median	13	13
Interquartile range	9–16	12–16
Ever smoked — no. (%)	43 (52)	30 (47)
Presence of informal caregiver — no. (%)	73 (88)	58 (91)
Body-mass index ≥ 30 before ARDS — no. (%) [†]	27 (32)	21 (33)
APACHE II score [‡]		
Median	23	23
Interquartile range	17–27	16–28
Maximal Lung Injury Score [§]		
Median	3.7	3.7
Interquartile range	3.3–4.0	3.3–4.0
Maximal Multiple Organ Dysfunction Score [¶]		
Median	11	11
Interquartile range	10–13	10–13

Table 1. (Continued.)

Characteristic	At 1 Year (N = 83)	At 5 Years (N = 64)
Risk factor for ARDS — no. (%)		
Pneumonia	44 (53)	32 (50)
Sepsis	33 (40)	25 (39)
Trauma or burn	19 (23)	15 (23)
Pancreatitis	8 (10)	6 (9)
Other	25 (30)	20 (31)
Any renal-replacement therapy — no. (%)	11 (13)	9 (14)
Any paralytic agent — no. (%)	50 (60)	41 (64)
Any systemic glucocorticoid therapy — no. (%)	30 (36)	23 (36)
Tracheostomy — no. (%)	43 (52)	32 (50)
Ventilator use — days		
Median	21	24
Interquartile range	12–40	12–41
Length of stay in ICU — days		
Median	25	26
Interquartile range	14–47	16–49
Length of hospitalization — days		
Median	47	49
Interquartile range	26–73	29–72

方法

- フォローのプロトコール
 - 外来もしくはは自宅で評価
 - ICU退室後、3,6,12,24ヶ月後と3,4,5年後
 - インタビューと身体検査、肺機能検査、胸部X線、6-minute-walk test
 - さらに、Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey(SF-36)
 - 家族にもインタビューを行った

方法

- 医療機関の利用と医療費
 - 外来受診歴をチェック
 - 予定された訪問の際に、患者自身のメモや申告からも確認
 - 第三者機関(オンタリオ健康省)により医療費を推測
 - 入院、救急外来、通常外来、薬剤、検査、手技、リハビリ、ホームケア、長期療養施設での費用
 - インフレ率を考慮し補正、カナダドルで表記

方法

- 統計解析

- Continuous variablesについて

- 中央値と25パーセンタイル、75パーセンタイルで表示

- Categorical variablesについて

- 割合、95%信頼区間で表示
 - Bang&Tsaiのpartitioned estimatorでバイアスを省いた
 - Linの回帰手法で個々の患者が持つ因子と医療費の関係を分析した

結果

- 以下の点について示されている
 - 初期値とフォローアップ評価
 - 総合的な評価
 - 5年後の健康障害の状況
 - 肺機能評価と胸部X線
 - 生存率と復職状況
 - 医療機関利用状況と医療費

フォローの状況

- フォローされた109名のうち83名がさらに4年のフォローに同意した
- フォローアップされた患者の割合は
 - 1年86%
 - 2年85%
 - 3年90%
 - 4年82%
 - 5年86%

- 5年後の時点で診察上明らかな脱力はなし
- しかし、脱力感の訴えはあった
- 激しい運動は減少
- 体重変化はなし

Table 1. Characteristics of Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) at 1 Year and 5 Years after Discharge from the Intensive Care Unit (ICU).

Characteristic	At 1 Year (N=83)	At 5 Years (N=64)
Age at enrollment — yr		
Median	45	44
Interquartile range	36–56	35–57
Male sex — no. (%)	46 (55)	33 (52)
Coexisting illness — no. (%)*		
None	34 (41)	26 (41)
1	31 (37)	27 (42)
2 or more	18 (22)	11 (17)
Preexisting pulmonary disease — no. (%)	8 (10)	6 (9)
Working full time before ARDS — no. (%)	64 (77)	53 (83)
Education — yr		
Median	13	13
Interquartile range	9–16	12–16
Ever smoked — no. (%)	43 (52)	30 (47)
Presence of informal caregiver — no. (%)	73 (88)	58 (91)
Body-mass index ≥ 30 before ARDS — no. (%) [†]	27 (32)	21 (33)
APACHE II score [‡]		
Median	23	23
Interquartile range	17–27	16–28
Maximal Lung Injury Score [§]		
Median	3.7	3.7
Interquartile range	3.3–4.0	3.3–4.0
Maximal Multiple Organ Dysfunction Score [¶]		
Median	11	11
Interquartile range	10–13	10–13

Table 1. (Continued.)

Characteristic	At 1 Year (N = 83)	At 5 Years (N = 64)
Risk factor for ARDS — no. (%)		
Pneumonia	44 (53)	32 (50)
Sepsis	33 (40)	25 (39)
Trauma or burn	19 (23)	15 (23)
Pancreatitis	8 (10)	6 (9)
Other	25 (30)	20 (31)
Any renal-replacement therapy — no. (%)	11 (13)	9 (14)
Any paralytic agent — no. (%)	50 (60)	41 (64)
Any systemic glucocorticoid therapy — no. (%)	30 (36)	23 (36)
Tracheostomy — no. (%)	43 (52)	32 (50)
Ventilator use — days		
Median	21	24
Interquartile range	12–40	12–41
Length of stay in ICU — days		
Median	25	26
Interquartile range	14–47	16–49
Length of hospitalization — days		
Median	47	49
Interquartile range	26–73	29–72

初期値とフォローアップ評価

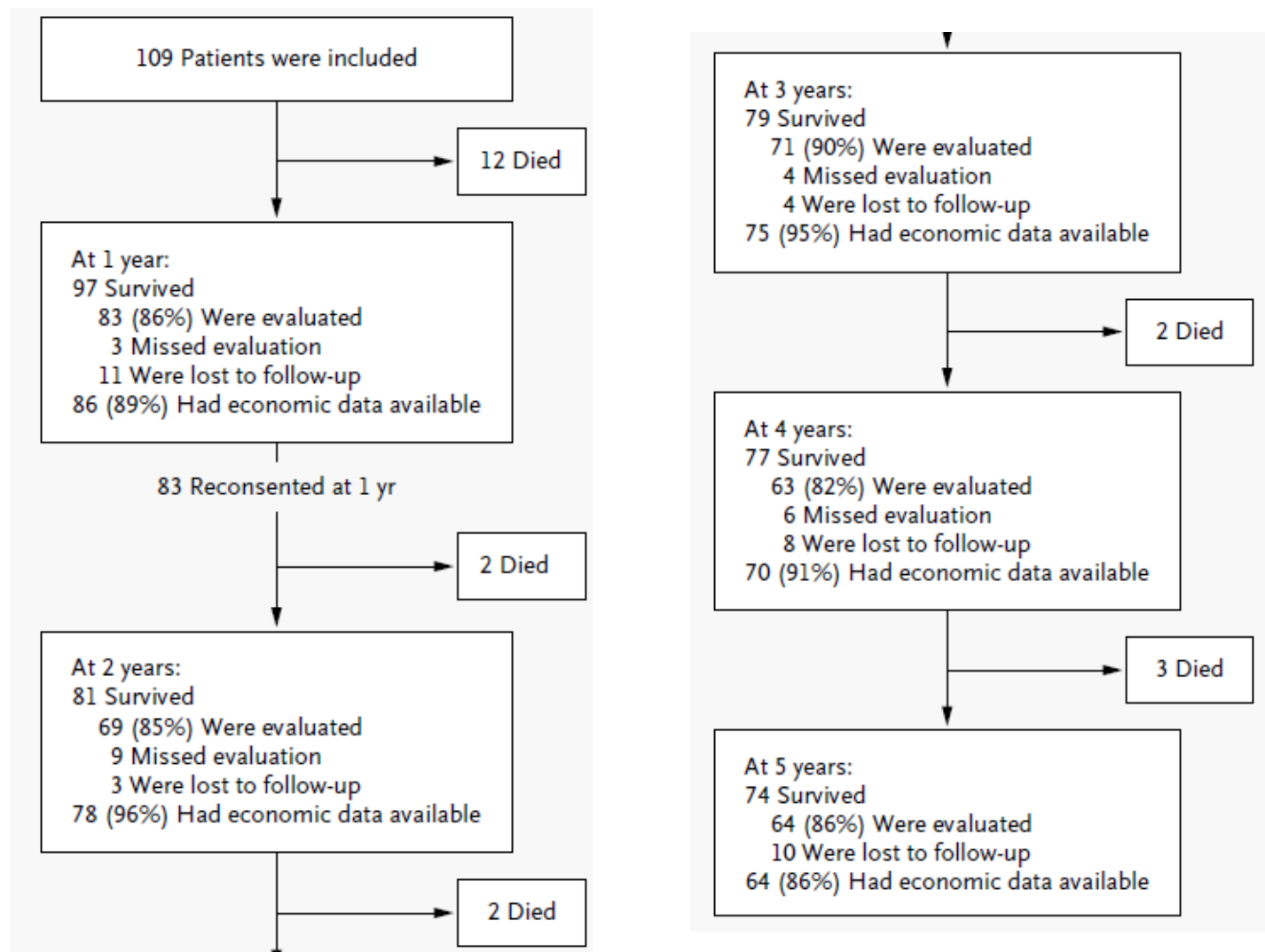
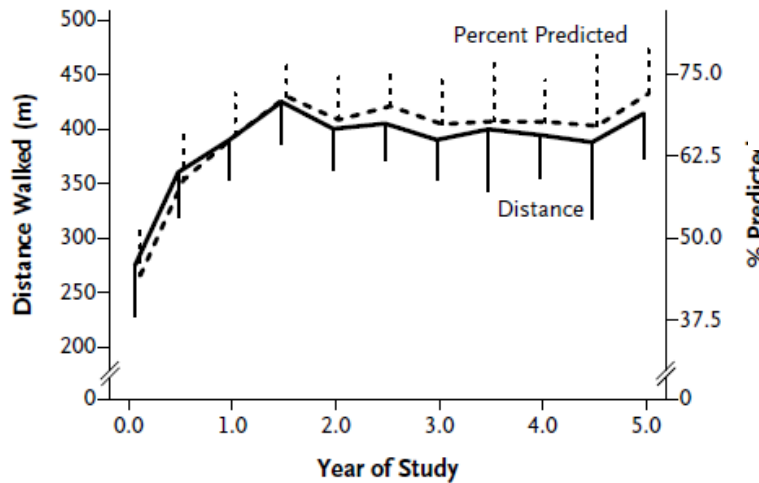
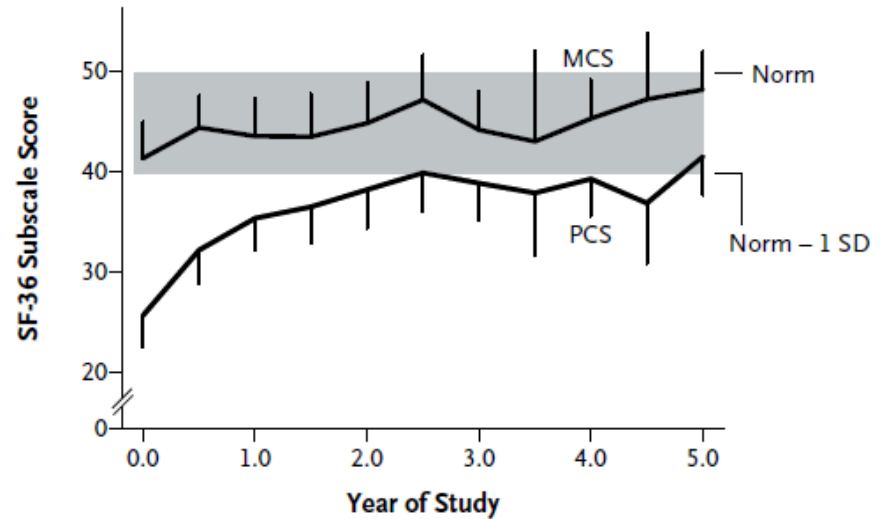
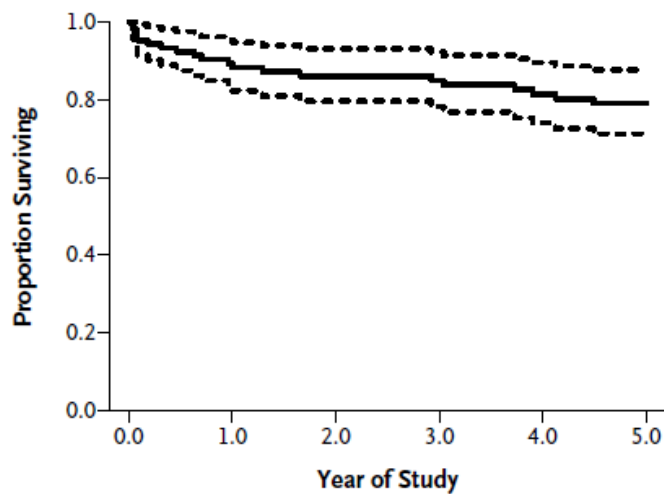


Figure 1. Follow-up Status of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome from 1 Year to 5 Years.

Global Assessment



No. at Risk	109	92	86	79	77	74	69	64
No. for 6-Min Walk	80	78	81	60	64	64	57	54
No. for SF-36	67	74	74	56	57	57	49	50

Figure 2. Survival Rates, 6-Minute Walk Distance, and Quality of Life for 5 Years after Discharge from the Intensive Care Unit.

5年間の健康障害の状況

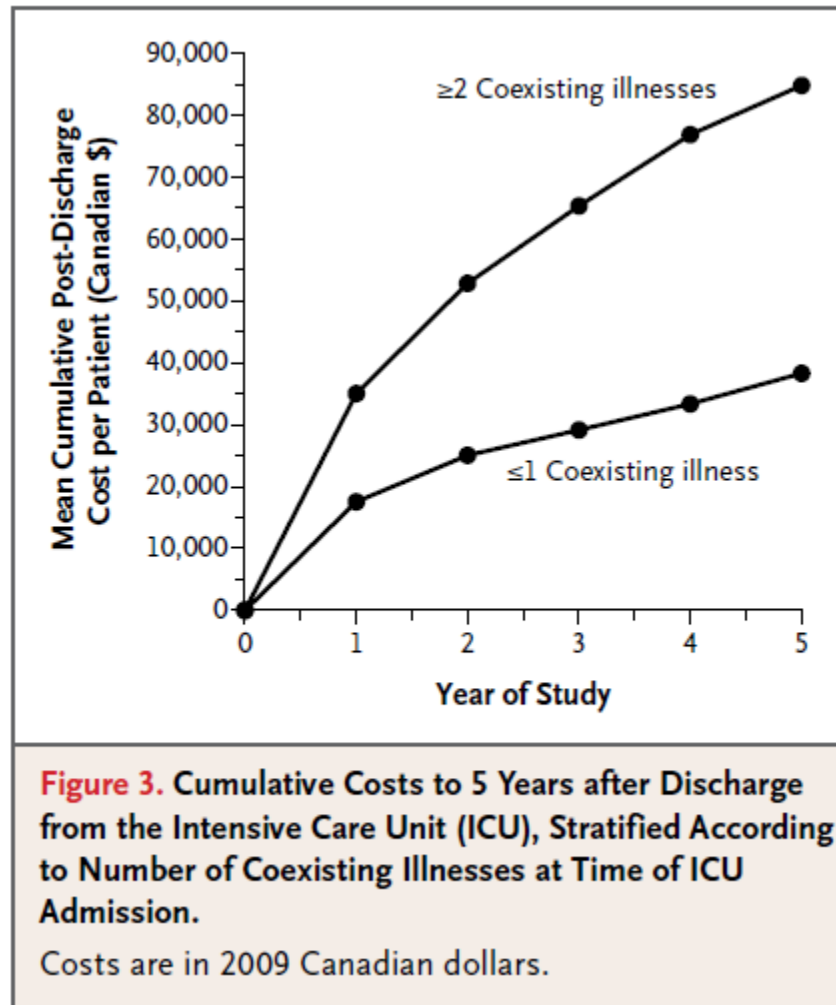
Table 2. Clinical Outcomes from 1 Year to 5 Years in Survivors of ARDS.

Clinical Outcomes	At 1 Year (N=83)	At 2 Years (N=69)	At 3 Years (N=71)	At 4 Years (N=63)	At 5 Years (N=64)
Site of visit — no. of patients (%)					
Clinic	60 (72)	44 (64)	42 (59)	36 (57)	35 (55)
Home	23 (28)	25 (36)	29 (41)	27 (43)	29 (45)
Returned to work — no. of patients (%)*	40 (48)	45 (65)	50 (70)	46 (73)	49 (77)
Returned to original work — no. of patients/ total no. (%)	31/40 (78)	36/45 (80)	46/50 (92)	41/46 (89)	46/49 (94)
Pulmonary function — % of predicted†					
Forced vital capacity					
Median	85	86	76	84	84
Interquartile range	71–98	71–100	67–98	70–100	72–101
Forced expiratory volume in 1 sec					
Median	86	87	79	85	83
Interquartile range	74–100	75–99	66–97	68–98	69–98
Total lung capacity‡					
Median	95	94	93	92	94
Interquartile range	81–103	84–108	78–107	79–104	78–105
Residual volume‡					
Median	105	96	101	96	96
Interquartile range	90–116	78–118	80–116	80–110	73–108
Carbon monoxide diffusion capacity‡					
Median	72	78	77	82	80
Interquartile range	61–86	63–89	63–93	68–94	70–86
Distance walked in 6 min§					
Median — m	422	416	418	406	436
Interquartile range	277–510	285–496	311–474	314–488	324–512
Percent of predicted¶	66	68	67	71	76
Oxygen saturation <88% — no. of patients/ total no. (%)	5/81 (6)	7/64 (11)	6/64 (9)	5/57 (8)	8/54 (15)
Change in weight from pre-ICU stay — %	-2	1	2	2	3

5年間の健康障害の状況(つづき)

Table 2. (Continued.)					
Clinical Outcomes	At 1 Year (N=83)	At 2 Years (N=69)	At 3 Years (N=71)	At 4 Years (N=63)	At 5 Years (N=64)
Median SF-36 score					
Physical functioning	60	70	70	75	75
Role, physical	25	50	100	75	88
Bodily pain	62	62	72	74	74
General health	52	62	55	59	62
Vitality	55	55	50	50	55
Social functioning	63	75	75	69	75
Role, emotional	100	100	100	100	100
Mental health	72	76	72	76	76
Mean costs after initial hospitalization — Canadian \$**					
Medication costs	1,441	1,652	2,288	2,713	2,152
Rehospitalization costs	11,875	3,727	2,217	1,945	2,700
Outpatient costs	8,993	4,506	1,558	1,091	714
Total	22,309	9,885	6,063	5,749	5,566

医療機関利用状況と医療費



考察

- 第一段落

- ARDSから回復した比較的若年の患者は5年後の時点でも運動制限や身体機能の低下があることがしめされた
- 肺機能はほぼ正常であった
- 身体的、神経精神学的要因だけでなく、持続する脱力感も運動低下の原因と考えられる
- ARDS発症前は健康で働いていた人に以前に比しずっと多くの医療費がかかるようになっていた

第二段落

- 入院後のコストとARDS発症時の既往歴の数が相関する
 - 以前の報告も同様
 - 今回コントロール群は設定されていない
 - 健常者と比較すると高い
 - 慢性疾患抱える人と同程度
- 健康だった人にこのような健康障害が発生し、以前のレベルに回復しないことが判った
 - これは公衆衛生上大きな問題である

第三段落

- ICU-acquired weaknessが長期的機能予後とQOLに關与することが示された
 - 身体的障害、神經精神的障害が加わっていることも影響している
 - これは過去に報告された重症疾患から回復した患者の長期予後と一致する
- 5年という期間にわたってこのような障害が残ることが示された

第四段落

- 6-minute walkとSF-36の値の低下はもともと健康だった人が重症の疾患後に不可逆的な体力低下をきたすことを示している。
 - この低下は、既往歴の多い高齢者における機能低下に比べると軽度ではある
 - 早期に運動とリハビリを開始することが重要と考えられるが、個々に最良なプログラムを提供するにはさらなる研究が必要である
- 最近、筋弛緩薬とステロイドの使用の是非が話題となっている
 - 治療中のメリットとICU-acquired weakness発症の可能性のデメリットがある
- 治療中の介入が長期の合併症を減らす可能性があり、現在研究が行われている。
 - ICU日誌を記録し、良くなった患者がそれを読むことでPTSDが軽減される

第五段落

- フォローの過程で、介助者への影響についても明らかになった
 - 介助者の心理的障害について報告されつつある
- 介助者がうごけなくなると、患者の回復とリハビリの進展にマイナスの影響となる。

第六段落

- 本研究の長所
 - 対象がはっきりしている、多施設研究である、患者特性を詳細に把握、longitudinal designである、5年後までの追跡率が高い、個々に詳しく調査を行なっている
 - 患者、家族、プライマリケアフィジシャン、重症疾患後の長期予後を研究する専門家、に役立つ情報を提供している

- 本研究の欠点

- サンプルサイズがあまり多くない、若くて既往歴が少なく、重症疾患からの回復者全般に当てはまるデータではない
- 既往症が過小評価されていた可能性はある
- 筋力の測定を行ったわけではない
 - しかし訪問時には毎回確認している
- 今回の調査自体に治療効果があったかもしれない
- 記憶を元に調査した医療機関受診歴には不正確なデータがあったかもしれない

第七段落

- まとめ

- ARDSから回復した比較的若年の患者は5年後の時点でも完全には回復しないことが示された
- 身体的、神経精神学的要因だけでなく、持続する脱力感も運動低下の原因と考えられる
- 患者の家族にも心理学的障害が生ずる
- 慢性疾患患者と同程度に医療を必要とする
- ICU-acquired weaknessの病態生理の解明が急務
- 長期予後改善に向けたリハビリの効果検証が必要