

## □講 座□

## 臨床論文の評価方法：治療効果を何で評価するか —非侵襲的換気補助の研究を例に—

福 岡 敏 雄\*

## 1. はじめに

Evidence based Medicine (EBM) という手法が、集中治療医学の分野でも取り上げられ<sup>1)</sup>、この手法を用いた教育や情報の利用、研究の評価が重要視されるようになった。この手法は、臨床での判断に妥当性の高い医療情報を利用できるように情報の見つけ方から評価方法、さらにその適用に至る手順を具体的に示している<sup>2)</sup>。EBMの視点は情報利用者（実地の臨床家）からのものである。しかし医療情報の妥当性にこだわった考え方には情報発信者（研究者、学会などの専門職集団）にとっても必要である。情報発信者は臨床で役に立つ妥当性の高い情報を提供することを期待されており、自らの提供する情報が臨床で妥当性が高いかどうかを自己評価し改善しなければならないからである。

日本呼吸療法医学会では、多施設による呼吸不全患者の調査、ARDSの治療ガイドラインの学会員への提示などが行われ、情報の集積・作成・提示といった作業を積極的に行ってきました。多施設による臨床試験を前提とした委員会の設置から、今後は臨床試験の計画と実施が行われる。ここでは、非侵襲的換気補助の臨床研究をまとめ、その中でこの分野の臨床研究で問題となる治療効果の評価基準についてまとめる。

## 2. 非侵襲的換気補助の効果に関する論文の検索

今回の検討にあたって用いたデータベースとその検索式を表1に示す。臨床試験をまとめる場合にどのような基準で選択するかは重要なポイントとなる。治療に関する論文の効果の証明の強さのレベルが示されしばしば用いられている（表2）<sup>3)</sup>。無作為割付によらない臨床研究では様々な

表1 今回の文献検索のデータベースと検索式

対象データベース	1) MEDLINE 1975～November 1998. 2) Cochrane Control Trial Register. In The Cochrane Library. Update Software, Oxford UK, Issue 1 1999.
検索式	1) Masks [MeSH] or Noninvasive [Text Word] or Nasal [Text Word] or NPPV [Text Word] or NIPPV [Text Word] Ventilation, artificial [MeSH] or Mechanical ventilation [Text Word] or Ventilator [Text Word] 2) Lung Diseases, Obstructive [MeSH] or Musculoskeletal disease [MeSH] or Respiratory insufficiency [MeSH] or COPD [Text Word] or Asthma [Text Word] or Pulmonary edema [Text Word] or Heart failure [MeSH] or ALS or Hypoventilation or Hypoxemia 3) Randomized controlled trial [Publication Type] or Random* [Text Word] or dt [all subheadings] or tu [all subheadings] 以上の AND 検索

「\*」はワイルドカードを示す。[MeSH] はすべて explode コマンドを用いた。

\* 名古屋大学医学部救急医学

表 2 臨床研究の治療の有効性を証明する根拠としての強さ

レベル	定義
I	無作為割付による臨床比較対照試験: 第 1 種, 第 2 種の危険率がともに低いもの (効果が大きく症例数も十分あり, 結果が明白なもの)
II	無作為割付による臨床比較対照試験: 第 1 種, 第 2 種の危険率のいずれかが高いもの (効果が小さいか症例数が少ないために, 結果が議論の余地を残すもの)
III	対照のある臨床比較対照試験: 対照が同時期であるもの
IV	対照のある臨床比較対照試験: 対照が過去であるもの
V	対照のない臨床報告: 症例報告や症例集積報告

治療効果を明らかにする場合は Level 1, 2 以上の根拠を必要とする。

Level 5 は基本的には治療効果を証明する意味を持たない。例外は, 予後の十分知られた疾患で, その予後がまったく変わった場合である。

表 3 今回の論文の選択基準

無作為割付による比較試験であること
死亡率, 在院日数, QOL のいずれかが評価基準とされていること
非侵襲的人工呼吸管理を行うか行わないかで比較した研究であること
総説の場合, 無作為割付による比較試験をまとめたものであること

バイアスの影響を受けやすい。このバイアスの影響は予測困難であり, 無作為割付によらない臨床試験をいくら足しあわせても真の効果を予測できないことが過去の臨床試験の集計から示されている<sup>4)</sup>。この研究では, 割付方法や目隠しの有無等の研究の質の違いが結果の違いにつながることも示されている。このような場合, 質の高い研究が真の効果を示していると考えるべきであり, 論文の研究デザインの質を検討することから結果の妥当性・信頼性を予測することができる。

今回は, このレベルに基づいて表 3 のような基準で論文を選択した。さらに, 妥当性の高い論文の引用文献も検討しリストに加えた。

#### 対象疾患に基づく分類

この論文のリストから, 対象疾患を検討したところ大きく急性疾患と慢性疾患に分けられ, さらにその内容を検討し表 4 の 5 種類に分けた。まず, 急性呼吸不全のうち対象患者に二酸化炭素貯留を必須条件とした無作為割付による比較研究が 3 つ見いだされた<sup>5)~7)</sup>。このうち, 前者 2 つは慢

性閉塞性肺疾患患者に対象を絞っている。急性呼吸不全患者を対象とし, 二酸化炭素貯留か低酸素血症のどちらかを呈する患者を対象とした無作為割付による研究も 3 つ見いだされた<sup>8)~10)</sup>。心原性肺水腫については比較的最近の体系的レビューが見いだされた<sup>11)</sup>。しかしこの結果では, マスク CPAP のみが無作為割付による比較試験で評価されており, 通常の換気補助法は未だ検討がなされていなかった。慢性疾患についての臨床研究は, 同一症例を対象に換気補助の有無で比較したものなどが多く, 見いだされた無作為割付による比較試験は慢性閉塞性肺疾患患者を対象にしたもの<sup>12)</sup>と, 筋ジストロフィー患者を対象としたもの<sup>13)</sup>一つずつに過ぎなかった。

今回は急性期治療に重点を置いてまとめた。

#### 3. 急性期治療に関する論文のまとめ

疾患別に検索論文をまとめる。まとめる基準はあくまでも死亡率 (多くは院内死亡率) とした。急性換気不全と急性呼吸不全患者に関する研究では, Peto 法を用いて集計を行った<sup>14)</sup>。

##### 1) 急性換気不全: 複数の無作為割付による比較試験から有効性が支持される

急性換気不全 (pH の低下と  $Pa_{CO_2}$  の上昇を伴う) に対する非侵襲的換気補助: 表 5 と図 1 に集計結果を示した。3 つの研究ともに死亡率を減少させる傾向にあり, すべてをまとめた結果ではオッズ比は 0.30, 95% 信頼区間 (95% CI) は [0.66~0.14] であった。このように複数の無作

表 4 対象疾患の分類

## 急性疾患

急性換気不全：炭酸ガス貯留を必須としたもの (Bott J 1993年, Brochard L 1995年, Kramer N 1995年)  
 急性呼吸不全：炭酸ガス貯留か低酸素血症を対象にしたもの (Wysocki M 1995年, Wood KA 1998年, Antonelli M 1998年)

心原性肺水腫 (体系的総説: Pang D 1998年)

## 慢性疾患

慢性閉塞性肺疾患 (Gay PC 1996年)  
 筋ジストロフィー (Raphael J-C 1994年)

表 5 急性呼吸不全に対する非侵襲的人工呼吸：急性換気不全患者 ( $\text{pH} < 7.35$ かつ  $\text{Pa}_{\text{CO}_2}$  の上昇) を対象としたもの

研究	介入群(死者数)	対照群(死者数)	死亡のオッズ比* [ ] 95% 信頼区間
Bott J (1993)	30(3)	30(9)	0.29 [1.03-0.08]
Brochard L (1995)	43(4)	42(12)	0.29 [0.85-0.10]
Kramer N (1995)	16(1)	15(2)	0.46 [4.76-0.04]
集計			0.30 [0.66-0.14]

\*：このオッズ比は Peto 法に基づくものであり、通常のオッズ比と必ずしも一致しない

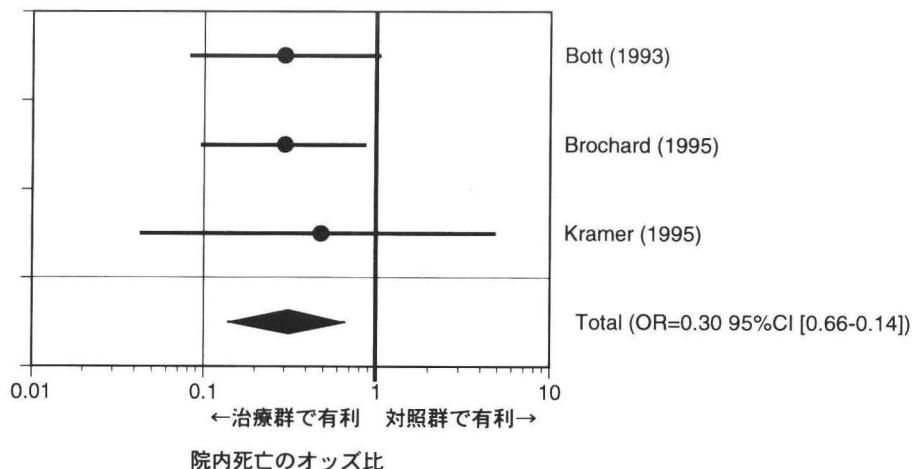


図 1 急性換気不全に対する非侵襲的換気補助の効果の集計

為割付による比較試験で指示されており、妥当性の高い治療法と判断される。

## 2) 急性呼吸不全：複数の無作為割付による比較試験があるが、その評価がまちまち

急性呼吸不全 ( $\text{Pa}_{\text{CO}_2}$  の上昇または  $\text{Pa}_{\text{O}_2}$  の低下) に対する非侵襲的換気補助：表 6 と図 2 に集計結果を示した。3 つの研究の治療効果は必ずし

も一致していない。Wood らの研究は統計学的有意差はないものの死亡率が増加した。さらにその集計結果はオッズ比が 0.63, 95% CI [1.35～0.31] と統計学的な有意差を示していない。このように結果にばらつきが見られる場合には詳しい検討が必要となる。ここでそれぞれの研究の ①行われた場所、②対象患者、③介入方法、④

表 6 急性呼吸不全に対する非侵襲的人工呼吸: 急性呼吸不全患者 ( $Pa_{CO_2}$  の上昇または  $Pa_{O_2}$  の低下) を対象としたもの

研究	介入群(死者数)	対照群(死者数)	死亡のオッズ比* [ ] 95% 信頼区間
Wysocki M (1995)	21(7)	20(10)	0.51 [1.75-0.15]
Wood KA (1998)	16(4)	11(0)	6.74 [56.2-0.81]
Antonelli M (1998)	32(9)	32(15)	0.46 [1.24-0.17]
集計			0.65 [1.35-0.31]

\*: このオッズ比は Peto 法に基づくものであり、通常のオッズ比と必ずしも一致しない

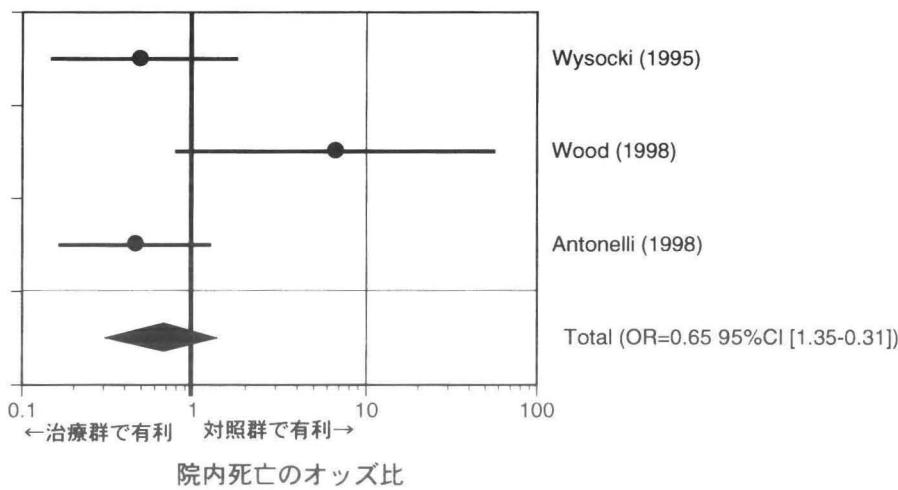


図 2 急性呼吸不全に対する非侵襲的換気補助の効果の集計

治療効果、の評価法を表 7 にまとめた。これを見ると、実施場所、対象患者、介入方法、治療効果の評価法のいずれも Wood らの研究は異なっていた。また、Wysocki らの研究では事後検討であるが  $Pa_{CO_2}$  の上昇している群で生存率を下げる効果があったとしている。

この結果を踏まえれば、救急外来で呼吸不全患者に非侵襲的換気補助を試みることは推奨できない。また、ICU 内の患者でも呼吸不全患者全体を対象とした場合には効果は少なくなることから、特に二酸化炭素貯留を認めていない患者への適用には慎重になる必要性がある。

### 3) 心原性肺水腫に対する非侵襲的換気補助

この課題に沿ってまとめた体系的レビューを見ると<sup>11)</sup>、マスク CPAP により挿管が避けられることは示されているが、死亡率に関しては統計学的有意差を示す研究はなく、その集計でも統計学

的有意差は示されなかった。肺水腫の原因が心筋虚血の場合、マスク CPAP よりも挿管し適切な鎮静を行って心筋酸素消費量を下げる事が重要であるとも推測されるのでこのような患者では避けるべきかもしれない。慢性心不全患者の増悪の場合にはより効果が出やすいとも考えられる。しかしこれらはいずれも病因病態に関する知識に基づく推測でしかない。

以上のように、同じ意味を示すように思える「急性呼吸不全」や「非侵襲的換気補助」の具体的な内容は研究によって全く異なり、急性呼吸不全全体を対象にした場合にはその効果も大きくばらついていた。このようなばらつきがないかどうか、臨床研究結果を実際の臨床に適用して行くためには、内容を注意深くチェックする必要がある。

表7 表6で示した研究内容の吟味

研究	場所	対象患者	介入方法	評価方法
Wysocki M (1995)	院内 ICU	ICU 入室患者で以下のうち 2 つ以上を満たすもの： 1) 呼吸回数 25 回以上, 2) 室内空気呼吸で $Pa_{O_2}$ が 60 mmHg 未満または酸素投与下に 80 mmHg 未満, 3) $Pa_{CO_2}$ が 50 mmHg 以上, 4) pH が 7.38 以下 全体の 41% が ICU 入室中に病状が悪化したもの, また全体の 29% が術後患者	Puritan-Bennett 7200 ae と顔マスクを用いた換気補助, pressure support を用いた	ICU 内死亡
Wood KA (1998)	救急 外来	救急外来に搬送された患者で呼吸回数が 25 回以上で, なおかつ以下のうち少なくとも 1 つを満たすもの： 1) pH が 7.35 未満, 2) $Pa_{CO_2}$ が 50 mmHg より高い, 3) 室内呼吸下に $Pa_{O_2}$ が 55 mmHg 未満, 4) 室内呼吸下に $Sp_{O_2}$ が 90% 未満, 5) 酸素投与下に肺胞動脈間酸素分圧較差が 100 mmHg より高い 全員が救急外来受診患者	BiPAP (Respironics 社) と鼻マスクを用いた換気補助	院内死亡
Antonelli M (1998)	院内 ICU	ICU 入室患者で以下の所見のいずれかを持つもの： 1) 研究者ではない医師により判断された安静時の重度の呼吸困難, 2) 呼吸回数 35 回以上, 3) ベンチュリーマスクによる酸素投与下で PF ratio が 200 未満, 4) 呼吸補助筋の活動が明らかに胸部と腹部の奇異性呼吸 全体の 55% が術後の呼吸不全患者	Puritan-Bennett 7200 または Servo 900 C と顔マスクを用いた換気補助, pressure support を用いた	ICU 内死亡

まずチェックすべきことは、研究のデザインがバイアスを避けたものであり、結果が信頼できるかどうかということである。さらに、自分の患者や状況（機材や人的資源、能力なども含む）を考慮しても結果が覆るほど大きな影響がないかどうか検討することが重要になる。今回のまとめから、非侵襲的換気補助は二酸化炭素の貯留を伴う急性換気不全患者には効果が期待できるが、換気不全を伴わない患者、特に救急外来を受診した患者に行うような方法は患者の予後を悪化させることが示唆されていることが明らかになった。

#### 4. 慢性疾患での検討

非侵襲的換気補助が慢性呼吸不全患者にどのような効果があるかについての無作為割付による臨床試験はあまり行われていない。従来からの研究の多くは、一人の患者で換気補助を行うときと行わないときとで睡眠や筋肉の活動性などを検討したものが多く、死亡率や生存期間を検討したものはほとんどない。

##### 1) COPD を対象にした無作為割付による臨床試験

このうち、Gay らの研究は無作為割付による

比較試験であり、対照群にはほとんど陽圧をかけない設定をした換気補助を行って検討を行っている。対象は、80 歳未満で  $Pa_{CO_2} > 45$ , 1 秒率 40% 未満,  $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$  を満たす COPD 患者であり、35 例登録され、最低 6 週間の導入期を経て 13 名が適当と判断された。これを BiPAP による夜間の非侵襲的人工呼吸管理 (IPAP 10, EPAP 2 程度) 群と、同機による CPAP のみの対照群とに分けた上で検討した。治療効果は、肺機能検査、6 分間歩行検査、睡眠などに関するアンケート調査などで検討した。結果をみると、3 カ月後に治療群では 7 例中 4 例しか機械の使用を継続していない。対照群では 6 例全例が使用を継続していた。ABG、肺気量検査、6 分間歩行検査に変化がない。睡眠に関しても差はなかったとされている。しかし、この研究では① 対象数が少ないので、② 治療群でのコンプライアンスが悪い、③ さらには解析にあたって脱落症例をのぞき 4 例と 6 例とで比較している (intention to treat analysis でない)、などの問題があった。

##### 2) Duchenne 型筋ジストロフィーを対象とした無作為割付による比較試験

Duchenne 型筋ジストロフィーへの使用を検討

した無作為割付による比較試験では、非侵襲的換気補助が患者の予後を悪化させるという結果となった。対象は、フランスのセンターに入院したDuchenne型筋ジストロフィー患者であり、以下のものを除外した。① %VC が<20% または>50%，② すでに1日2時間以上の換気補助を行っている，③ 室内呼吸下にて  $Pa_{CO_2} > 45$  mmHg または  $Pa_{O_2} < 60$  mmHg，④ 在宅人工呼吸か研究プロトコールの拒否。対象患者は全部で70人でありこれを無作為に2群に分けた。介入群の治療内容は鼻マスクを用いたvolume cycleの非侵襲的換気補助を夜間6時間以上行うというものであった。設定は換気量10 ml/kg以上、15～17回/分、酸素投与なしとした。この結果は、2年生存率が換気補助群が89%で対照群が96%，3年生存率が換気補助群で65%，対照群で77%と換気補助群の方が生存率が低く、呼吸機能の悪化の程度にも両群間に差はなかった。換気補助群では研究中に35人中8人が死亡しそのうち5人は気道内分泌物による呼吸不全であり、6人は自宅での死亡であった。一方対照群では35人中死亡例は2例であり、このうち1人が気道内分泌物の貯留による呼吸不全とされた。死亡率のリスク比は換気補助群で4倍となり、下肢のゆがみや心エコー上の異常所見などで補正するとリスク比は10倍とむしろ増加した。換気補助群でプロトコール通りに換気補助を行った20人の中での死亡例は5人(25%)、一方プロトコール通り行えなかったり途中で脱落した換気補助群の15人中の死亡例は3人(20%)と大差なかった。

このふたつの研究結果を見ると、必ずしも非侵襲的換気補助の治療効果は確実なものではなく、患者にとっても決して受け入れやすい治療ではないと思われた。また、この治療によって死亡率を増加させる研究結果が示されていることは、この治療法を今後の評価する場合には、生存率への影響を確認することが必要であることを示している。

このようにある治療法が、本当に安全なのか、どの程度有効なのか、どのような患者群に有効なのかは臨床研究で検討する必要がある。単なる症

例を集めた集積報告では真の治療効果を判断することは困難である。この筋ジストロフィーの研究で明らかになった3年間での死亡率が4倍になるということを、対照群を持たない短期の研究から予測することは不可能である。

### 3) COPDに対する非侵襲的換気補助のクロスオーバー試験

無作為割付ではない比較試験が多く行われているCOPDを対象にした過去の研究結果を見るところにする。換気補助をするかしないかで交互に行って比較したクロスオーバー試験のうち、換気補助を最初に行うか後に行うかの順番を無作為に決定した研究に限ってみても、睡眠を改善するという研究結果と<sup>15)16)</sup>、むしろ睡眠中の体動が増え睡眠は浅くなるというものがある<sup>17)</sup>。このように生理学的な短期評価ですら一致していない。しかもこのうちJonesらの研究以外は病院内で行われた検討であり、実際に自宅で使用した結果をどれだけ正確に反映するかに大きな疑問が生じる。

このように慢性呼吸不全に対する非侵襲的換気補助の効果は不明なままである。また、非侵襲的換気補助はコストも高く、患者に与える手間も少なくはない。また、ある患者群では死亡率を増加させることも示されている。このように治療効果が明らかでなく安全性にもあいまいさを残す場合には、治療効果をはっきりさせるための比較試験を計画し実行することが望ましい。少なくとも、治療の予後を把握するために対象患者の登録とその予後を追跡調査するシステム作りを行う必要がある。

### 5. 臨床研究における効果の指標：生理学的な代用指標は予後を反映するか

同じ治療を対象にした比較試験であっても、治療効果を単に動脈血ガス分析結果の改善で評価したものよりも、死亡率で評価したものの方がより重要である。たとえ動脈血ガス分析結果を改善するような治療であっても死亡率が上がるような治療であれば、避けなければならないからである。逆に、一時的に動脈血ガス分析結果が悪化してもその治療法が死亡率を下げるのであればその治療法は有効であると判断されるだろう。

このように、死亡率を研究結果の効果判定の指標とした研究を集計し紹介すると、それ以外の効果による有用性でも十分ではないかという議論が生じる。確かに、死亡率の低い疾患（例えば、かぜやぎっくり腰）で死亡率で効果判定を行うのは無意味である。このような場合には罹患期間や職場復帰までの時間、ADL や QOL などが評価基準とされるだろう。しかし、慢性呼吸不全や急性呼吸不全は決して死亡率の低い疾患ではない。ましてコストや手間、危険性も伴うのであれば生存率に関する情報が臨床で必要であると判断されよう。

一方で、死亡率を評価するためには時間もかかる。治療効果を評価するためには不可逆的な「死亡」という転帰よりも、動脈血ガス分析のような「検査結果」で代用して治療効果を述べたいとは自然な考え方のように思える。

このような代用指標に必要な点を表8に示し、いくつかの例を表9に示す。従来から代用指標に関する詳細な検討もなされている<sup>18)</sup>。もし臨床試験などで臨床での転帰の代用となる指標が見つかった場合、いくつかの利点がある。たとえば、死亡率などの評価には時間がかかるが、より早くに判定できる指標で代用できるとすれば、研究期間は短縮化しコストの削減も期待できる。研究期間の短縮化は、臨床での早期利用を可能にするために、有効な治療であれば患者への利益にもつながる。また、疾患頻度が少なく臨床研究は困難とされ検討されなかった疾患での臨床研究を可能にするかもしれない。適切な代用指標は大きなメリットをもたらしてくれる。その指標が代用指標として適切かどうかは結局臨床試験で判断する必要があり、この手続きを経なければその指標は

「代用指標」と呼ぶことはできない。

表9に示した代用指標はどれも有用であると思えるかもしれないが、これらの多くはかならずしも代用とならないことが示されている。たとえば、腫瘍の劇的な縮小効果が生存率の改善に結びつかなかった例がある。進行した結腸癌患者を対象に flurouracil と leucovorin との併用療法を比較した無作為割付による比較試験の集計では、腫瘍サイズを縮小させる効果があるものの（縮小の見られた症例：23% vs 11% オッズ比 0.36, 95% 信頼区間 [0.24-0.55], P<0.0000001），生存率を改善する効果はなく生存曲線も同一であった<sup>19)</sup>。また、代用指標で有用性が示されながらも、実際の臨床上の転帰は悪化した例もある。抗不整脈薬（flecainide と encainide の Ic 群の抗不整脈薬）や心不全治療薬（経口カテコラミンの ibopamine, 経口 PDE-III 阻害薬の milrinone）では不整脈の数を減少させたり左心室機能や運動耐用能を改善するにもかかわらず死亡率は増加した<sup>20)~22)</sup>。もし、これらの薬剤を代用指標の結果のみで有効であるとして生存率を検討しないまま

表 8 代用指標に必要な要素

妥当性のために必須な要素

その疾患の悪化と関連すること  
治療によって変化するものであること  
その指標に対する治療の効果は、予後への効果となること

さらに望ましい要素

臨床の転帰より早く判定できること  
臨床の転帰より頻度が高いこと  
臨床の転帰より判定が容易であること

表 9 代用指標の例

治療法	代用指標の候補の例	臨床での転帰の例
人工呼吸療法	動脈血ガス分析	抜管率、退院率、死亡率
抗腫瘍薬	腫瘍サイズ	死亡率、QOL
抗 HIV 薬	血中ウイルス量	AIDS 発症率、死亡率
降圧剤	血圧コントロール	死亡率、合併症発生率
抗不整脈薬	不整脈の頻度	死亡率、致死的不整脈発生率
慢性心不全治療薬	左心室駆出率	死亡率、ADL、QOL

使用を続けていたなら、患者にとって大きな不利益をもたらせたことになった。代用指標が代用となるかどうかは、生理学的な指標や病理病態からの推論や動物実験や基礎的な実験のみから予測するのは困難である。その代用指標と臨床の転帰を検討した無作為割付による比較試験を行う必要がある。

## 6. おわりに

どんな指標でも何らかの有効性が認められればその治療効果に対する期待は高まる。しかし、この段階で臨床に治療法として導入されることが容認されなければ、死亡率や罹患期間などの指標で評価しようとする動機付けは阻害される。なぜなら、生存率などによる評価は時間もかかり、結果的にその治療効果が否定されることもありうるからである。このような危険をあえて負うよりも良い結果でのた指標で有効性を証明したとして議論を終わらせたい誘惑に駆られるかもしれない。しかし、このような状況は効果のあいまいな治療法を多数容認することになる。これでは医療全体の質の低下につながりかねない。臨床情報をチェックする上でもまた臨床研究を計画したり、ガイドラインなどを作成するに中でも、生存率や罹患期間、ADL や QOL などにこだわることが質の高い治療法の選択につながる。これからも臨床研究やさまざまなガイドラインや総説などが次々に発表されるであろうが、情報利用者も情報発信者も臨床での重要な転帰に基づく評価が明らかでなければ治療法として有効であると認めがたいという姿勢を保つことが求められている。

## 引用文献

- 1) Cook DJ, Sibbald WJ, Vincent J-L, et al : Evidence based critical care medicine : what is it and what can it do for us. *Crit Care Med* 24 : 334-337, 1996
- 2) Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, et al : Evidence-based Medicine. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1997 (邦訳「根拠に基づく医療」久繁哲徳監訳. 薬業時報社, 1998)
- 3) Sackett DL : Rules of evidence and clinical recommendation on the use of antithrombotic agents. *Chest* 92 : 2 S-4 S, 1989
- 4) Kunz R, Oxman AD : The unpredictability paradox, Review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 317 : 1185-1190, 1998
- 5) Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al : Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 341 : 1555-1557, 1992
- 6) Brochard L, Magebo J, Wysocki M, et al : Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333 : 817-822, 1995
- 7) Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al : Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 1799-1806, 1995
- 8) Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al : Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 107 : 761-768, 1995
- 9) Wood KA, Lewis L, von Harz B, et al : The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department. *Chest* 113 : 1339-1349, 1998
- 10) Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al : A comparison of noninvasive positive pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339 : 429-435, 1998
- 11) Pang D, Keenan SP, Cook DJ, et al : The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 114, 1185-1192, 1998
- 12) Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW : Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 71 : 533-542, 1996
- 13) Raphael J-C, Chevret S, Chastang C, et al : Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet*

343 : 1600-1604, 1994

14) Petitti DB : Meta-analysis, Decision Analysis, and Cost-effective Analysis. Oxford, Oxford University Press, 1994, pp 100-102

15) Jones DFM, Paul EA, Jones PW, et al : Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 583-544, 1995

16) Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ, et al : Effects of noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest* 112 : 623-628, 1997

17) Lin C-C : Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 353-358, 1996

18) Prentice RL : Surrogate endpoints in clinical trials : definition and operational criteria. *Stat Med* 8 : 431-440, 1989

19) Modulation of flurouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. The advanced colorectal cancer meta-analysis project : evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 10 : 896-903, 1992

20) Preliminary report : effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 321 : 406-12, 1989

21) Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al : Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy. (PRIME II) Investigators *Lancet* 349 : 971-7, 1997

22) Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al : Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 325 : 1468-75, 1991