

## □委員会報告□

## ARDS に対する Clinical Practice Guideline

日本呼吸療法医学会・急性呼吸不全実態調査委員会

## はじめに

日本呼吸療法医学会・急性呼吸不全実態調査委員会は1995年7月に日本呼吸療法医学会評議員所属のICUおよび一部の救命救急センターを対象に、ICU病床数、入室患者総数、人工呼吸症例数、原疾患、特にARDS症例数、APACHEスコア、ICU内および院内死亡数、ICU在室期間、入院期間、ICUへの入室経路、換気様式などに関する疫学調査を依頼した。その結果31施設から協力が得られ、1997年1月から1年間にわたって実態調査が行われ、この調査結果を日本呼吸療法医学会機関誌「人工呼吸」に発表した<sup>1)</sup>。この調査結果をふまえ、本委員会では本邦における急性呼吸窮迫症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS)の臨床治療指針(Clinical Practice Guideline: CPG)を作成するため、合意形成会議(Consensus Conference; CC)を1998年11月から1999年5月のあいだに3回にわたって開催した。

近年、欧米では呼吸管理に関する数多くの無作為比較対照試験(RCT)が行われ、その結果

に基づいたCPGが制定されている。また、急性呼吸不全やARDSに関する頻度と予後に関する疫学調査も行われ、新たな医療政策を提起する上での疫学的根拠も提供している。翻って、本邦での急性呼吸不全では、頻度、予後、治療成績などの疫学調査も1981年以来行われていない。また、RCTは新薬治験以外では行われていない。

本来、本委員会はCCの現在のあり方には批判的である。基本的患者データを欠如したままの合意は権威者の意見(バイアス)の集大成でしかあり得ない。本邦で発表されるCPGも治療成績の臨床疫学的検討を行わずに、欧米でのCPGの寄せ集めである限りは、その臨床上の意義は薄い。

本CPGは、急性呼吸不全調査委員会が過去約2年にわたって収集した客観的患者データを基礎資料として、さらに3回にわたって開催されたCCの成果をまとめたものである。

## 第一章：ARDSの疫学

## 【1】ARDSの定義

実態調査にあたってARDSの定義はアメリカ・ヨーロッパのCCに従った<sup>2)</sup>。

## 【委員の氏名・所属・メールアドレス】

- 氏家良人(北海道立小児保健センター手術部/部長) ujike@sapmed.ac.jp  
 松川 周(東北大学集中治療部/助教授) s-matsuk@mail.cc.tohoku.ac.jp  
 多治見公高(帝京大学救命救急センター/講師) kimitaji@med.teikyo-u.ac.jp  
 ◎天羽敬祐(国士舘大学/教授・東北大学名誉教授・東京医科歯科大学名誉教授)  
 磨田 裕(横浜市立大学集中治療部/講師) usuda-y@mx2.nisiq.net  
 ◎武澤 純(名古屋大学救急医学・集中治療部/教授) juntake@med.nagoya-u.ac.jp  
 妙中信之(大阪大学集中治療部/講師) taenaka@hp-icu.med.osaka-u.ac.jp

○現委員長 ◎前委員長

## 【CPG作成協力学会員の氏名・所属・メールアドレス】

- 藤田 尚(帝京大学救命救急センター/助手) foujita@med.teikyo-u.ac.jp  
 宮川哲夫(昭和大学医療短期大学/助教授) miyagawa@showa-c.ac.jp  
 境田康二(船橋市立医療センター麻酔・集中治療科/部長) gonn@za2.so-net.ne.jp  
 神津 玲(聖隷三方原病院リハビリテーション科) ryoko@ea.mbn.or.jp  
 高橋英夫(名古屋大学救急医学・集中治療部/助教授) milcat@tsuru.med.nagoya-u.ac.jp  
 今中秀光(国立循環器病センター外科系集中治療科) imanakah@hsp.nevc.go.jp  
 時岡宏明(岡山労災病院麻酔科・救急部/部長) hirotoki@mocha.ocn.ne.jp  
 長野 修(岡山大学集中治療部/助手) nagano@cc.okayama-u.ac.jp

## 【II】人口あたりの ARDS 発症頻度

アメリカにおける ARDS の発生頻度は 1972 年に NIH が行った疫学調査では年間 15 万人、その死亡率は 50～60% と報告されている<sup>3)</sup>。その後、さらに定義を厳格に定め、より詳細な疫学的手法を用いて行った調査では 1.5 人/10 万人/年と報告されている<sup>4)</sup>。しかしながら、人口あたりの ARDS 患者の発生率を検討した調査は世界では 4 論文しか存在せず、その発生頻度はイギリス、ドイツ、アメリカにおいて約 1.5～5.6 人/10 万人/年と報告されている<sup>5)~7)</sup>。本邦においては保険承認 ICU における 1993 年の 1 年間の総退室患者数は約 115,000 人である<sup>8)</sup>。急性呼吸不全実態調査委員会の調査報告<sup>1)</sup>では ARDS の発生頻度は全 ICU 入室症例の 1.8% であった。従って、日本全国では 1 年間で保険承認 ICU に収容され、そのうち ARDS を発症するのは 2,024 人と推計される。つまり、保険承認 ICU に収容される ARDS 患者は人口 10 万あたり 1.7 人/年である。また、死亡率を 60% とすると、死亡者数は人口 10 万人あたり 1.0 人/年となる。ARDS の患者数は心原性の院外心停止の中での VF/VT で発見される頻度 (1.9 人/10 万人/年) とほぼ同等である<sup>9)</sup>。

ただし、この概数は保険承認 ICU 退室患者数をもとに推計されたが、保険承認を受けていない ICU が 2 倍以上存在すること、ARDS を発症しても一般病室で管理されている患者もいることから、実際の頻度はさらに高くなると思われる。今後、正確な頻度を知るには地域人口当たりの疫学調査が必要である。

## 【III】予後

急性呼吸不全実態調査委員会の調査報告では、本邦における 16 歳以上の ARDS 285 例では APACHE II system から算出した予測病院死亡率は 54.4% であった。これに対し実際の病院内死亡率は 64.8% であった。なお、ICU での死亡率は 48.9% であった。本邦における ARDS の死亡率は米国より約 10% ほど高く、そのことは本邦の集中治療の能力をあらわしている可能性がある。

## 第二章：ARDS の治療

### 【I】気道確保と管理

#### 【1】気道確保の方法

##### (1) 気管挿管

##### ① 経口気管挿管

ARDS に対する気道確保の方法として推奨する。

##### ② 経鼻挿管

頸椎の可動性がないか、伸展禁忌の場合は経鼻挿管の適応となる。経鼻挿管では鼻孔・鼻翼の壊死、副鼻腔炎、チューブの閉塞・狭窄が起こりやすい。また、気管支鏡が使用しにくい。

##### ③ 気管切開

経口、経鼻の気管挿管不能・禁忌例では最初に気管切開の適応になる。経口・経鼻挿管の後、いつ気管切開を施行するかは基準はない。長期人工呼吸の気道確保の方法に関しても一定の基準はない。従って、患者の苦痛度、予測される人工呼吸期間を考慮して決定する。

##### ④ その他

呼吸不全に対して気管挿管せずにマスクで人工呼吸をする方法は非侵襲的陽圧換気法 (non-invasive positive pressure ventilation ; NPPV) とよばれる。また、喉頭までの管 (ラリンジアルマスク) を利用して陽圧呼吸を行う方法もある。しかし、これらは確実な気道確保の方法ではなく ARDS には推奨できない。

##### (2) 気管チューブの固定

経口挿管では左右の口角に 24 時間ごとに固定し直し、固定部位の長さを記載する。経鼻挿管では鼻翼、鼻孔の圧迫・壊死に注意する。

##### (3) カフ圧の管理

気管チューブのカフ圧はカフ圧計にて通常 15～25 cm H<sub>2</sub>O 以下に設定する。一日に 2～3 回の測定が必要である。大量の空気を入れてもカフ圧が上昇しない場合はカフ洩れかカフの咽頭での膨張を考える。定期的にかフを虚脱させる必要はない。

##### (4) 気管チューブの交換

定期的な気管チューブの交換が、肺合併症の発生頻度を低下させたという証拠はないため、気管

チューブの入れ替えを定期的に行う必要性はない。入れ替えは気管チューブの狭窄・閉塞の場合にのみ適応となる。

#### (5) 説明と同意

気管挿管および人工呼吸開始にあたっては、緊急の場合以外、その理由、状況などを患者や家族に説明し、理解と同意を得る。特に、気管挿管のため、しばらくは発声・会話ができなくなることを説明する。

### 【2】気道管理

#### (1) 気管内吸引の手順

① 1～2時間ごとに行う。ただし、喀痰量が多い場合には更に頻回に行う。

② 一回ごとに、滅菌ディスポ手袋、滅菌カテーテルを使用し、無菌的に施行する（摂子でカテーテルを操作すること、薬液に浸漬して再使用することは勧められない）

③ 吸引カテーテルの太さは気管チューブの1/2以下とする。

④ ECGモニター、パルスオキシメーターによる監視下で行う。

⑤ 吸引操作により低酸素血症の発生が予測される場合には、100%酸素で十分に換気した後に行う。

⑥ 吸引操作は愛護的にいき、1回10～15秒以内とする。

⑦ 吸引カテーテルを無理に深く入れない。

⑧ カテーテルの入りぐあい、咳嗽反射の程度、吸引物の性状・量も観察する。

⑨ 吸引終了後、肺を十分に拡張させる。

⑩ 吸引圧は成人で120～150 mmHg、小児で80～120 mmHgに設定する（吸引圧上限が設定できる吸引装置を使用する）。

#### (2) 閉鎖式吸引カテーテルキット

吸引中の低酸素血症が予測される患者では、閉鎖式吸引カテーテルキットの使用を推奨する。閉鎖式吸引カテーテルキットを使用すると、PEEPをかけたまま、あるいは換気をつけながら気管内吸引でき、しかも、手袋を使わなくても清潔操作ができるなどの利点がある。一方、このキットは同一の吸引カテーテルを繰り返し使うことになるので、細菌が繁殖する危惧がある。しかし、従来

のカテーテルを毎回交換する方法と比較して、細菌繁殖はないという報告がある<sup>10)</sup>。

#### (3) トイレティンク

喀痰が粘稠な場合に行われることがあるが、低酸素血症などの合併症が起こることがあり、ルーチンの施行は奨励されない。

#### (4) 気管内吸引施行時の合併症

低酸素血症、血圧変動、頻脈、徐脈、不整脈、頭蓋内圧上昇、気道損傷と気道出血などがある。したがって、気管内吸引はバイタルサインに注意しながら短時間で行う。

#### (5) 口腔内清拭

口腔内清拭は重要である可能性は高い。しかし、肺炎の予防に有効であることを示す論文はない。従って、その頻度、使用薬剤は不明である。現時点では、8～12時間に一回、イソジンガーゲル液（30倍希釈）を用いた口腔内清拭を推奨する。

### 【II】人工呼吸器の初期設定

#### 【1】人工呼吸器の始業点検と動作確認

回路の組み立て後、患者に接続する前に、リークテスト、テスト肺を用いての動作確認をする。

#### 【2】初期設定

##### (1) 換気様式

##### ① 自発呼吸が無い場合

調節換気（controlled mechanical ventilation；CMV）の設定とする。

##### ② 自発呼吸がある場合

SIMV、PSV、Assist/Controlなどを選択する。自発呼吸をトリガーできるように、圧トリガーでは吸気トリガー感度を-1～-2 cm H<sub>2</sub>Oに、流量トリガーでは、2～3 L/分に設定する。

頻呼吸（40回/分以上）や強い吸気努力などを伴い、患者-人工呼吸器の同調性が悪い場合は、適正量の鎮静薬、筋弛緩薬を投与して調節換気に変更する。

##### (2) 吸気酸素濃度（F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>）

初期設定では1.0（100%）とする。15～30分後に血液ガス分析を行い、PaO<sub>2</sub>を参考にF<sub>I</sub>O<sub>2</sub>を低下させる。

##### (3) 一回換気量（VT）

5～10 ml/kgとする。12 ml/kg以上とすると

生命予後を悪化させる<sup>11)</sup>。PSV、PCVなどの圧規定型換気様式の場合、一回換気量は二次的に決定される。すなわち、モニタされる一回換気量を参考にPSV、PCVの圧を設定する。

#### (4) 換気回数

調節換気、SIMVの場合に設定が必要である。10～30回/分に設定する。

#### (5) PEEP

3～5 cm H<sub>2</sub>Oとする。PaO<sub>2</sub>、最高気道内圧、循環抑制の程度などを参考に調節する（通常は5～15 cm H<sub>2</sub>Oになる）。

#### (6) その他のパラメータ

必要に応じて、吸気フローパターン、吸気フロー、吸気ポーズなどを設定するが、どれを選択するかに関する合意はない。

#### (7) アラーム

最高気道内圧と最低分時換気量（最低一回換気量）のアラームを設定する。分時換気量の測定が出来ない機種では低圧アラームを設定する。バックアップ換気が設定できる人工呼吸器ではその設定を必ず行う。また、無停電電源のない病棟ではバッテリー駆動ができる人工呼吸器を使用することが望ましい。

#### (8) 加温加湿器

加湿器の水分供給能力について、アメリカ標準規格（ANSI）では絶対湿度30 mg/L以上としている<sup>12)</sup>。実際には、加湿器の温度を気管チューブ内に結露がある程度に調節する。

##### ① カスケード加湿器

Bubble diffusion型の改良されたもので、ガスを水中に導き、細かい泡状にしてガスと水との接触面積を増やしている。ガスが水中に入るため気流抵抗が高くなり、吸気トリガーの遅れの原因になる。水温は、ヒーター調節用ダイヤルで設定する。しかし、実際の吸入気の温度は口元の温度計でモニターする。

##### ② Pass-over型加温加湿器

使い捨ての加温加湿チャンバを使用する。気流抵抗は小さいが、高流量ガスに対して加湿効率は低下する<sup>13)</sup>。従って、高流量で使用する際には口元の温度を高めに設定する。ホースヒーター（熱線）付きのタイプは、吸気回路内に電熱線を入れ

ることにより、吸気ガス冷却による回路内結露を防ぐ。気管チューブ内および吸気回路終末部分にうっすらと結露していることを確認する。

##### ③ 水蒸気透過膜型

液体状の水は通過せず、水蒸気のみを通過させる高分子膜を利用した加温加湿器が開発されてきた。この膜は一枚構造のものや、中空糸構造にして表面積を大きくしたものなどがある。加湿効率は良好で高流量にも対応が可能である。

##### (9) 人工鼻 (heat and moisture exchanger ; HME)

人工鼻はYピースと気管チューブの間に装着する。内部は繊維、紙、スポンジなどでできており、呼気中の熱や水分を貯え、次の吸気時に放出するものである。機種によって加湿効率や気流抵抗、死腔量、さらには、除菌フィルター機能の有無などの違いがある<sup>14)</sup>。人工鼻は、湿度保持効率が悪く、気道抵抗を上昇させる。また、コストの面から長期人工呼吸管理を必要とするARDSに使用することは推奨できない。

#### 【III】人工呼吸器回路交換

人工呼吸器に関連する肺炎 (ventilator associated pneumonia ; VAP) の発生頻度からみて、回路交換の間隔は、1週間程度でよい<sup>15)16)</sup>。

#### 【IV】換気様式の選択と適正換気条件

換気様式には、調節換気として volume control ventilation (VCV) と pressure control ventilation (PCV)、部分的換気補助として synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV)、pressure support ventilation (PSV) があり、さらに評価の一定していない inverse ratio ventilation (IRV)、airway pressure release ventilation (APRV) などがある。ある換気様式が他の換気様式と比較して、ARDSに対して有用であると証明されたものはない。また、いずれの換気様式においてもARDS患者の生存率を改善させるかどうかの無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial : RCT) は行われていない。

ARDSの呼吸管理は気管挿管下の人工呼吸で行われる。この陽圧人工呼吸は、原則として調節換気でなく自発呼吸を残した部分的換気補助とす

る。換気様式としてはSIMVまたはPSVを採用する。ただし、吸気努力が介在すると最高気道内圧の制限を設定しても経肺胞圧差は30～35 cm H<sub>2</sub>Oを超えうること、またPSVの際には一回換気量が6～10 ml/kgを超えることもあるため、調節換気時の気道内圧モニターによるPIPの安全域は部分的換気補助の際にはそのままは当てはまらない。患者-人工呼吸器の同調性が悪いため、吸気努力が強くなる場合には、患者の自発呼吸努力に応じた換気補助ができないため、酸素化の改善は見られず、呼吸仕事量の増加をきたす。この場合には調節換気を選択する。

### 【1】調節換気

調節換気には換気量を設定するVCVと一定の気道内圧と吸気時間を設定するPCVがある。VCVにおいては一回換気量が規定されるので換気量の維持に優れる。これに対しPCVにおいては換気量は肺のインピーダンスにより変動するが、気道内圧は設定以上には上昇しない。PCVがVCVに比較して酸素化や予後の点から優れているという証拠はない<sup>17)18)</sup>。[Grade C]

自発呼吸の出現にそなえてトリガー感度を-1～-2 cm H<sub>2</sub>Oに設定する。PaO<sub>2</sub>は60 mmHg以上を維持する。高い気道内圧は残存する正常肺胞の過伸展を起こす。これを防ぐ気道内圧の上限圧は確立されていない。気道内圧を制御することによりARDS患者の生存率を改善させる報告<sup>19)</sup> [Grade C]と改善させない報告がある<sup>20)21)</sup>。[Grade A] Total lung capacityにおける経肺胞圧差は30 cm H<sub>2</sub>Oであること、また多くの動物実験のデータから判断すると、吸気終末の気道内圧のプラトー圧は35 cm H<sub>2</sub>Oを超えないことが望ましい<sup>20)~22)</sup>。[Grade E] FI<sub>O<sub>2</sub></sub>の設定は低酸素血症を防ぐために1.0で開始する。調節換気時のPaO<sub>2</sub>は平均気道内圧に相関するため、PaO<sub>2</sub>が低下している場合はPEEPを3～5 cmH<sub>2</sub>Oきざみに上げて平均気道内圧を上昇させる(PEEPの上限は20 cmH<sub>2</sub>O)。それでも十分なPaO<sub>2</sub>が得られない場合は吸気時間を延長させることを考えるが、通常吸気比が1を超えることはない。PaO<sub>2</sub>>60 mmHgを保つ限り、FI<sub>O<sub>2</sub></sub>を0.6まで低下させる。肺胸郭系の圧-容量曲線のlower

inflection pointを測定し、PEEPレベルはlower inflection pointを超える値がよいとする報告がある<sup>19)23)</sup> [Grade E]。しかし、その測定は煩雑であり、正確性、再現性も検証されていないので、ルーチンに行うことは推奨しない。

#### (1) Volume control ventilation (VCV)

初期設定として、一回換気量は5～10 ml/kgで呼吸数は10～30回/minとする。吸気流速は吸気呼気比が1:2から1:3前後になるように30～50 L/minで設定する。肺胞の過伸展を防ぐために、吸気終末のプラトー圧が35 cm H<sub>2</sub>Oを超える場合には一回換気量を低下させる。換気量の低下によるPaCO<sub>2</sub>の増加は、頭蓋内圧亢進症状の危険性がない場合は容認する(permissive hypercapnia)<sup>19)20)</sup>。PaCO<sub>2</sub>の上限は明らかでないが、一般的にはpH>7.2でPaCO<sub>2</sub><80 mmHgを目安とする。[Grade E]

#### (2) Pressure control ventilation (PCV)

初期設定として最高気道内圧15～25 cm H<sub>2</sub>O、吸気時間0.7～1.0秒とし、一回換気量が5～10 ml/kgであることを確認する。呼吸数を10～30回/minに設定する。結果として起こるPaCO<sub>2</sub>の上昇は、VCVと同様に許容する。

#### (3) Inverse ratio ventilation (IRV)

IRVはPEEPを用いてもPaO<sub>2</sub>の改善が見られないときに試みられる。しかし、IRVがPEEPを用いた従来の換気様式と比較して、酸素化に有効である証拠はない<sup>18)24)~26)</sup>。[Grade C] IRVを用いるときは深い鎮静や筋弛緩を必要とし、auto-PEEPによる循環抑制や圧外傷の発生に嚴重な注意が必要である。

### 【2】部分的換気補助

#### (1) Synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV)

SIMVは強制換気と自発呼吸が混在する換気様式である。強制換気と自発呼吸を合計した呼吸数が30回/min以下になるように強制換気回数は10～20回/minで設定する。強制換気はVCVあるいはPCVで行う。強制換気回数の増加に伴い患者の呼吸仕事量は低下する。強制換気の間には存在する自発呼吸の呼吸仕事量を軽減させるために、SIMVにPSVを併用

することは有用である。

(2) Pressure support ventilation (PSV)

PSV においてはすべての自発呼吸を一定の気道内圧で補助する。送気時間は一定のサポート圧を維持するのに必要な吸気流速が設定値より低下すると終了する。PSV レベルは呼吸数が 30 回/min 以下になるよう 15~25 cm H<sub>2</sub>O とする。5 cm H<sub>2</sub>O 程度の PSV は、気管チューブなどによる負荷呼吸仕事量を代償する。麻薬や鎮静薬などを用いて呼吸ドライブを抑制することにより、相対的に低い PSV レベルで患者-人工呼吸気同調性が改善し、呼吸仕事量の増加を防ぐことができる。ARDS のようにコンプライアンスの低い肺では人工呼吸器の種類によってプレッシャーサポートが患者の吸気時間より早く終了する (premature termination) ため、十分な一回換気量や吸気努力の軽減が得られない場合がある。このような場合はサポート停止の基準流量がなるべく低い人工呼吸器を使用する。

【V】離脱時期（過程）の呼吸管理と抜管の基準

【1】離脱の開始の条件

(1) ARDS が改善していること。

(2) 酸素化が十分であること。(F<sub>IO<sub>2</sub></sub> ≤ 0.6 で PaO<sub>2</sub>/F<sub>IO<sub>2</sub></sub> ≥ 200 mmHg<sup>27)28)</sup>, SpO<sub>2</sub> ≥ 90%<sup>29)30)</sup>, F<sub>IO<sub>2</sub></sub> ≤ 0.4, PEEP ≤ 5 cm H<sub>2</sub>O で PaO<sub>2</sub> ≥ 60~100 mmHg<sup>31)</sup>

(3) 一回換気量 (VT) ≥ 5 ml/kg · BW, 呼吸数 ≤ 30~35 回/分, 努力性呼吸がないこと。

【2】F<sub>IO<sub>2</sub></sub> と PEEP の軽減方法

PaO<sub>2</sub> が 60~100 mmHg を目標に F<sub>IO<sub>2</sub></sub> と PEEP を下げていく。F<sub>IO<sub>2</sub></sub> が 0.6 以下になるまでは、まず F<sub>IO<sub>2</sub></sub> を 0.05~0.1 刻みに下げる。F<sub>IO<sub>2</sub></sub> が 0.6 まで下がったら PEEP を 2~3 cm H<sub>2</sub>O 刻みに 3~5 cm H<sub>2</sub>O まで下げる。

【3】換気補助の軽減方法

離脱時期に推奨される換気様式に SIMV, PSV, T ピースがある。しかし、どれが優れているかは不明である。また、ARDS に限定した検討はなされていない。

呼吸不全患者で 24 時間以上人工呼吸を受け急性期を脱した後、2 時間の T ピース・トライアルに耐えられない患者を対象に T ピース, SIMV,

PSV を比較した前向き無作為化試験では、PSV による離脱が他の 2 法に比べて失敗率が低く、離脱に必要な期間、ICU 在室日数ともに短かった<sup>29)</sup>[Level I]。

一方、同様に 24 時間以上人工呼吸を受けている急性呼吸不全患者で、SIMV, PSV, 1 日 1 回の T ピース・トライアル, 1 日 2 回以上の自発呼吸試行, の 4 法を比較した多施設前向き無作為試験では、1 日 1 回の T ピースによる自発呼吸の試行が SIMV, PSV と比較してそれぞれ 3 倍及び 2 倍早く抜管が可能であった<sup>27)</sup> [Level I]。また、2 時間の自発呼吸の試行を行う場合、T ピースによるものも PSV によるものも同様の抜管成功率を示した<sup>31)</sup>[Level I]。

従って、SIMV, PSV, T ピースのうちで、それぞれの施設で慣れた方法を採用するのが妥当である。具体的には、

(1) SIMV では設定換気回数を 2~3 回/分ずつ下げる。

(2) PSV ではサポート圧を 2~3 cm H<sub>2</sub>O ずつ下げる。

(3) T ピースによる場合、自発呼吸の時間を徐々に延長していく (2 時間まで)。

(4) 何れの方法でも、呼吸回数の総数 30~35 回/分以下、分時換気量 10 L/min 以下を目安に進める。

(5) 参考にすべき換気パラメータとして P 0.1 ≤ 4.5 cm H<sub>2</sub>O<sup>30)</sup>, f/VT < 100<sup>30)32)</sup>, (< 80<sup>33)</sup>, < 105<sup>34)</sup>) がある。[Grade B]

【4】離脱の指標

感度および特異度が十分に高い単一指標はない。離脱 (あるいは抜管) の成否に関わる古典的な換気パラメータのカットオフ値としては、換気回数 (RR) ≤ 30~35 回/分, 一回換気量 (VT) > 5~10 ml/kg, 肺活量 (VC) > 10~12 ml/kg, 最大吸気陰圧 (MIP) < -20 cm H<sub>2</sub>O (-25 cm H<sub>2</sub>O), 分時換気量 (VE) < 10~15 L/分などの数値が一般的なものである。しかし、例えば VC > 10 ml/kg の場合の離脱成否の false positive は 18% で false negative は 50%<sup>35)</sup>, > 15 ml/kg の場合でも false positive が 15% で false negative は 63%<sup>36)</sup> というように、単一の指標での離脱成功

の予測率は低い。

Rapid shallow breathing index (f/VT)<sup>30)32)</sup>は、1分間のTピース・トライアルでの値が105回/分/Lを越えるか否かで離脱の成否が決まるとされる<sup>37)</sup>が、その有用性に関しては異論も多い<sup>38)~40)</sup>。f/VTのカットオフ値が80, 100, 120の時の感度および特異度はそれぞれ81%と89%, 97%と68%, 97%と50%といわれ<sup>41)</sup>、感度が高くても特異度は低い。

患者の呼吸中枢のドライブを示す $P_{0.1}$ が高値をとる場合は、吸気ドライブが過剰であり人工呼吸からの離脱過程は困難とされる<sup>42)</sup>。もっとも、測定に患者の吸気努力を必要としないが、高い気道抵抗や auto-PEEP の存在下では $P_{0.1}$ は吸気ドライブを正確に反映しなくなる。

## 【VI】鎮静薬・筋弛緩薬の使用法

### 【1】人工呼吸中の鎮静薬と筋弛緩薬投与の目的

ARDS に対する人工呼吸中には鎮静薬や、時として筋弛緩薬の投与が必要となる。鎮静薬・筋弛緩薬投与の目的には次のようなものがある。

(1) 患者の快適性・安全性の確保

- ① 不安を和らげる
- ② 気管チューブ留置の不快感の減少
- ③ 動揺・興奮を抑え安静を促進する
- ④ 睡眠の促進
- ⑤ 自己抜管の防止
- ⑥ 気管内吸引の苦痛を軽減
- ⑦ 処置・治療の際の意識消失（麻酔）
- ⑧ 筋弛緩薬投与中の記憶消失

(2) 酸素消費量・基礎代謝量の減少

(3) 換気の改善と圧外傷の減少

- ① 人工呼吸器との同調性の改善
- ② 呼吸ドライブの抑制

### 【2】鎮静薬と筋弛緩薬を投与する前に考慮すべきこと

患者とのコミュニケーションの確立、患者のおかれた状況の（患者への）詳しい説明、頻回の体位変換、患者家族のICU滞在時間の延長、など鎮静薬を用いないで解決できる問題をまず解決する。次に、鎮静の目的に応じた鎮静薬を選択し投与する。

### 【3】鎮静薬・筋弛緩薬の選択

(1) 鎮静薬として推奨する薬剤

① ミダゾラム<sup>48)</sup>

短時間作用性のベンゾジアゼピン系薬剤である。水溶性。作用発現は速やかである（2~2.5分）。逆行性健忘をきたす。速やかに再分布し、作用時間は短いので、長時間の鎮静には持続静注する。0.03 mg/kg/hr で持続静注する。鎮静効果をみて適宜増減するが、一日一回は投与を中止し、過剰の鎮静を防ぐ。長時間の持続静注を行うと効果が遷延することがある。

② プロポフォール<sup>48)</sup>

静脈麻酔薬。鎮静量の投与で鎮静、催眠、抗不安作用がある。逆行性健忘をきたす。ミダゾラムとほぼ同様に有用な鎮静薬<sup>43)</sup>である。鎮静量を静注投与すると1~2分で効果が現われ、効果は10~15分持続する。鎮静には持続静注がよい。長時間の持続静注を行うと脂肪組織に蓄積し、半減期は延長して300~700分に達する<sup>48)</sup>。投与は0.5 mg/kg/h で開始し、5~10分ごとに0.5 mg/kg ずつ増量し、効果をみながら調節する0.5~3 mg/kg/h で維持が可能である。副作用として低血圧がある。脂肪製剤であるため、静注ルートから感染することがある<sup>44)</sup>。鎮静のためにバイアルから直接プロポフォールが投与されるとき、プロポフォールの未使用部分は12時間以内に廃棄しなければならない<sup>45)</sup>。

③ ジアゼパム

ベンゾジアゼピン系薬。わが国で唯一、人工呼吸中の鎮静薬として保険適応を持つ薬剤であるが、末梢静脈から静注すると局所の疼痛や静脈炎を頻繁に起こすこと、作用時間が長いこと、などから最近あまり用いられなくなった。

④ ハロペリドール

神経遮断薬。鎮静薬としては推奨しないが、せん妄治療には有効<sup>46)</sup>。（せん妄に対してベンゾジアゼピン系薬や麻薬を用いるとせん妄を悪化させることがある）。本薬は静注後30~60分で効果が現われ4~8時間持続する。2~10 mg から開始し、これを2~4時間ごとに繰り返し投与する。副作用として錐体外路症状がある。抗パーキンソン病薬の併用が必要となることもある。また、心

電図上、QT 延長がみられることがあり、同様の副作用のある薬剤との併用は注意する<sup>47)</sup>。

#### ⑤ モルヒネ<sup>48)</sup>

麻薬。強い鎮痛作用があり、多幸感をもたらす。呼吸抑制作用があり、呼吸ドライブを抑制する。鎮咳作用もある。疼痛やストレスの強い人工呼吸患者にはモルヒネが最もよい。価格も安い。半減期は正常者で1.5～2時間である。モルヒネにはヒスタミン遊離作用があり、低血圧、掻痒感などの副作用が現われることがある。消化管の蠕動を抑制し、胃内容の停滞やイレウスがみられることがある。

成人に対する投与量は効果をみながら調節するが、0.05 mg/kg を初回投与量とし、これを5～15分かけて静注し、2～4 mg/h を追加する。追加投与は適宜一回静脈内投与とするか持続静注する。

#### ⑥ フェンタニル<sup>48)</sup>

麻薬。モルヒネとほぼ同様の利点を持つ。モルヒネよりも作用発現が速やかである。静注後すみやかに末梢組織に再分布して血中濃度は低下する。半減期は30～60分<sup>49)</sup>モルヒネよりも調節性に富む。しかし、長期に投与すると末梢組織に蓄積し半減期は9～16時間に達する<sup>50)</sup>。ヒスタミン遊離はなく、循環動態に与える影響は少ない。モルヒネにみられるような多幸感はほとんど得られない。1～2 mcg/kg を loading し (静注)、半減期が短いため0.5～2 mcg/kg/hr の持続静注を行う。

#### ⑦ プレノルフィン

Opiate agonist-antagonist。軽度～中等度の疼痛には有効である。

#### ⑧ ペンタゾシン

Opiate agonist-antagonist。15～30 mg を使用する。

#### ⑨ 吸入麻酔薬

鎮静目的での安全性、有効性は不明である。使用は認められない。

#### (2) 鎮痛薬として推奨はしないもの

#### ① 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

鎮痛作用において麻薬に劣る。消化管出血、血

小板機能低下、腎機能障害、ショックなどの副作用があるため、使用は避ける<sup>51)</sup>。

#### (3) 鎮静薬として推奨できる根拠を示した論文はないが、わが国で鎮静目的で臨床使用されている薬剤

#### ① ケタミン

鎮痛効果も持つ静脈麻酔薬。痛みを伴う処置時の鎮静薬として用いられることがある。ケタミンは血圧上昇、心拍数増加、頭蓋内圧上昇などの作用がある。

#### (4) 筋弛緩薬として推奨する薬剤

#### ① パンクロニウム<sup>48)</sup>

非脱分極性筋弛緩薬。0.06～0.08 mg/kg 静注により4分以内に効果が現われ75～90分持続する。0.02～0.03 mg/kg を1～2時間ごとに静注し維持する。持続投与する場合は0.06～0.08 mg/kg を静注し、0.02～0.03 mg/kg/hr の速度で持続静注する。過剰投与をさけるため、一日一回は持続投与を中止する。

パンクロニウムは形質細胞の脱顆粒を起こしてヒスタミンを遊離する<sup>52)</sup>。皮膚発赤、頻脈、軽度低血圧が現われることがある。通常は迷走神経遮断により頻脈、血圧上昇をきたす。

#### ② ベクロニウム

非脱分極性筋弛緩薬。0.08～0.1 mg/kg の静注後2～3分以内に効果が出現する。持続時間は25～30分と短いため、筋弛緩作用を持続させるには持続静脈内投与がよい。0.04～0.08 mg/kg/h を維持量とする。

### 【4】 効果の評価

#### (1) 鎮痛・鎮静深度

鎮痛・鎮静深度は定期的に評価しなければならない。深度モニターとして普遍的に用いられているものは Ramsey スコア以外ない。覚醒していても不安はなく、協調的であるか、眠っていても刺激に対して正確に反応し、咳反射の抑制がないレベルが望ましい。

#### (2) 筋弛緩作用

適切な鎮静薬の使用にもかかわらず、患者と人工呼吸器の同調性が得られない場合のみ筋弛緩薬の使用を考慮する。基本的には、過量投与を避けるために、必要に応じて単回投与をくり返す。投

与回数が頻回となる場合には、持続投与を考慮する。その場合には過剰投与をさけるため、一日一回は持続投与を中止し体動を確認する。

## 【VII】人工呼吸管理の合併症

### 【1】人工呼吸器に関連する肺炎

#### (1) 頻度と予後

人工呼吸管理を48時間以上必要とした243症例を対象とした調査<sup>53)</sup>では、人工呼吸器に関連する肺炎 (ventilator associated pneumonia: VAP) の合併率はARDS症例の55% (31/56) に対しARDS以外では28% (53/187) であった。本委員会のデータベースから同じ条件の症例を抽出しVAPの頻度を調べると全症例でのVAPの合併は5.9% (237/3984) で、ARDS症例では31.3% (91/291) で、両調査結果に大きな開きを認めた。しかし、いずれの報告でもARDS以外の人工呼吸施行症例における肺炎の合併は死亡率を増加させたが、ARDSについて検討すると合併例と非合併例との間に死亡率の差を認めなかった。

#### (2) 予防的治療

##### ① 静脈内抗菌薬投与

感染を合併していないARDSに予防的に抗菌薬を全身投与することは推奨しない。

② 選択的消化管内殺菌 (selective decontamination of digestive tract: SDD) [肺炎予防に関してはGrade Aであるが、耐性菌発現の問題が未解決でありARDSに用いることは推奨しない]

SDDにより肺炎の合併率は減るが、死亡率、入院期間、人工呼吸期間は対照群と変わらない。死亡率を改善したとする報告は1編のみである<sup>54)</sup>。[Grade B] このため北米では行われていない。SDDに関する重症度を加味したメタ・アナリシスによると、より重症なサブグループでは死亡率が改善している<sup>55)</sup>。(肺炎の予防に関しては[Grade A] ただし、SDDでは薬剤耐性菌の保菌が増加することが知られているため、院内感染対策からの評価も必要である。したがってARDSに対するSDDの適応はない。

##### ③ 空腸内経管栄養 [Grade A]

経静脈栄養と空腸経管栄養のRCTにおいて空

腸経管栄養の方が肺炎の発症率が低い<sup>56)</sup>。(オッズ比0.29; 95% CI: 0.01~0.83) また、メタ・アナリシスでも空腸経管栄養で肺炎の発症率が低いと報告されている<sup>57)</sup>。(肺炎の発症率のオッズ比0.35; 95% CI: 0.13~0.94) [Grade A] ただし、ARDSに対する経管栄養が院内肺炎の合併を低下させるかどうかは不明である。

#### ④ 声門下持続吸引 [Grade A]

肺炎の発症率を減少させる。声門下持続吸引を対象群と比較すると、1,000人工呼吸日数に対する肺炎発症数は19.9と39.6であった<sup>58)</sup>。(相対危険度1.98; 95% CI: 1.03~3.82)

### 【2】圧・容量外傷 [肺保護戦略の項を参照]

人工呼吸に関連した気胸を含む圧外傷は生命予後を悪化させないという報告がでていますが、高い気道内圧や換気量の使用を避け、患者-人工呼吸器の同調性を確保して、圧外傷を防ぐ努力が必要である。

### 【3】ストレス潰瘍 [すべてのARDS症例に対する予防的薬剤投与は推奨しない]

本邦における頻度と予後は不明である。欧米の報告でも診断基準が異なるため報告によって頻度はまちまちである。メタ・アナリシスによると臨床的に重要な消化管出血発症率は1.5%としている<sup>59)</sup>。しかし、ARDSに限定すると発症頻度は不明である。

#### (1) 現在使用可能なストレス潰瘍予防薬

##### ① 抗酸剤 [Grade A]

##### ② H<sub>2</sub> ブロッカー [Grade A]

##### ③ スクラルフェート [Grade A]

##### ④ 選択的ムスカリン受容体拮抗剤 [Grade A]

##### ⑤ プロトンポンプインヒビター [Grade B]

#### (2) 最新のメタ・アナリシス<sup>59)</sup>の結果

① H<sub>2</sub> ブロッカーがプラセボに対して明確な出血と臨床的に重要な出血の頻度を減らした

② H<sub>2</sub> ブロッカーが制酸剤に対して明確な出血の頻度を減らした。

③ スクラルフェートがプラセボに対して明確な出血の頻度を減らした。

出血の予防に関しては両薬剤ともに有効である。肺炎の発症は、スクラルフェートのほうが少ない

が、統計学的な有意差は認められない。

従って、ストレスによる消化管出血のリスクの高いARDS患者においてはH<sub>2</sub>ブロッカーまたはスクラルフェートの予防投与が推奨される。

## 【Ⅷ】呼吸理学療法

呼吸理学療法とは、呼吸障害の予防および治療を目的に徒手の治療手技、体位操作などで構成される呼吸管理の一手段である。貯留した気道分泌物の排除、末梢気道の開存、肺胞換気の維持・改善、酸素化の改善が主たる目的で、人工呼吸器からの早期離脱、早期離床と入院期間短縮、ADLの改善など、患者の最終転帰の改善が目標である。

ARDSに対する呼吸理学療法は、体位変換と体位ドレナージによって構成される。前者は新たな肺合併症の予防が目的であり、後者は排痰手技を併用して貯留分泌物の排出を促進することが目的である。

### 【1】体位変換

#### (1) 通常体位変換

体位変換は、左右側臥位を1～2時間ごとに繰り返す。

#### (2) 持続的体位変換 [推奨しない]

Kinetic Treatment Table (KTT) による持続的体位変換は左右40度、1日に120回で行う。KTTに関するメタ・アナリシス<sup>60)</sup>では、肺合併症を減少、挿管およびICU在室期間を短縮させたが、死亡率、入院日数には影響を及ぼさず、ARDSや敗血症の患者には無効であるとしている [Level II]。KTTと2時間ごとの体位変換はARDSにおけるガス交換、その他の転帰に関して、両者は同等であった<sup>61)</sup>。[Level II] 患者の重症度、ルートおよびチューブの数・部位、体位変換の頻度、患者数、スタッフ数などに従い、KTTか通常体位変換を選択する。

#### (3) 腹臥位 [Grade D]

腹臥位呼吸管理がARDS患者の酸素化能を改善するという数多くのレベルIII-Vの報告がある<sup>62)63)</sup>。RCTはないが、現在、進行中のヨーロッパにおける大規模なRCTでは、54名のARDS患者において、腹臥位6時間以内に81%が酸素化能の改善を認め、さらに、その半数が仰

臥位に戻した後も酸素化能改善が持続したと中間報告している。しかし、死亡率や在院日数などの予後に関する効果は不明である<sup>64)</sup>。また、ARDS症例の中にも、腹臥位呼吸管理に無効な場合がある。腹臥位の時間に関しては、30分～20時間と報告者によって異なるが、多くは2～8時間ほどである。従って、ヨーロッパでのRCTの結果が出るまではARDSに対する腹臥位の有効性を示す強い根拠はない。

### 【2】排痰手技を併用した体位ドレナージ [Grade E]

体位ドレナージは、貯留した気道内分泌物を肺区域から排出させる治療手段である。体位ドレナージが有効であるとする科学的根拠があるのは無気肺、分泌物（もしくは血液）の貯留など、ごくわずかな場合に限られる。したがって、ARDSでもそのような場合でのみ有効である。

体位ドレナージは治療体位（ドレナージ体位）、気道内分泌物の移動を促すための手技、咳嗽と強制呼出法または気管内吸引によって構成される。正確なドレナージ体位をとり、気道内分泌物の移動促進を目的に用手的もしくは機械的な軽打法、あるいは振動法を併用するのが従来からの標準的な方法であった。しかし、急性呼吸不全における体位ドレナージは、低酸素血症を改善しない<sup>65)66)</sup> [Level V]。むしろ、低酸素血症の増悪、心負荷の増大、酸素消費量の増加などの有害性が指摘される<sup>67)~72)</sup> [Level V]。従って、このような場合には頭低位などの極端なドレナージ体位は推奨できない。

気道内分泌物に流動性があれば側臥位などのドレナージ体位のみでも分泌物を排出しうる。ARDSで分泌物の誘導排出に軽打法を併用した体位ドレナージが有効かどうかは疑問であり、その他の急性呼吸不全において軽打法の施行に伴う疼痛や重症不整脈<sup>73)</sup>などの合併症が高率に発生することから、ARDSでは軽打法の併用は推奨できない。近年、それらにかわって、本邦では分泌物貯留部位に相当する胸壁を呼気時に圧迫するスクイーピングという分泌物移動の手技が試みられている。ARDS以外の急性呼吸不全例から類推すると、スクイーピングを併用した体位ドレ

ナージの方が有害性は少ない<sup>74)</sup>[Level III]。

ARDSの場合、分泌物は末梢気道に存在することが多いため、体位ドレナージ実施後15～30分後に気管内吸引を行う。本法の実施時間や頻度に関する一定の基準はないため、分泌物の量や性状により決定する。

### [3] 吸入療法 (エアロゾル療法) [推奨しない]

人工呼吸管理中のエアロゾル療法では、ネブライザを用いて、気管支拡張薬、喀痰溶解薬、抗菌薬が投与される。しかし、ARDSにおけるこれら薬剤の有効性は証明されていないため、その適応はない。

### [4] その他 [推奨しない]

呼吸理学療法にはリラクゼーション、呼吸訓練、呼吸筋訓練、離床と運動療法などの手段がある。これらは、慢性呼吸不全とその急性増悪時に有効性が認められているが、ARDSの急性期呼吸管理においては適応とならない。

## [IX] 補助的治療法

### [1] NO 吸入療法 [推奨しない]

肺胞低換気存在する肺胞では、肺胞毛細血管は低酸素性肺血管攣縮により収縮し肺内シャントが増加する。ARDSでも、換気血流比の不均等が増加し低酸素血症をおこす<sup>75)</sup>。5～20 ppm程度の低濃度のNO吸入により低酸素血症が改善する機序はNOが換気の多い肺胞へ到達し、その局所の毛細血管を拡張させ換気血流比が改善するためと考えられている。1993年にARDSに対してNO吸入が肺動脈圧を低下させ、酸素化を改善することが報告された<sup>76)</sup>。その後、多くのARDSに対するNO吸入の臨床報告がなされたが、投与方法、モニタリング方法、吸入濃度が研究者により異なり、臨床研究の進め方に大きな問題を孕んでいた。米国 NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) ではNOの臨床使用にあたって吸入システムをはじめ種々の勧告を行っている<sup>77)</sup>。

RCTによる評価では、30日死亡率、合併症発生率、人工呼吸器装着時間には有意差を認めず<sup>78)</sup>、酸素化、死亡率に関しても有意差を認めていない<sup>79)80)</sup>。これらのことから、ARDSに対する適応はない [Level II]。

### [2] 蛋白分解酵素阻害薬 [推奨しない]

Serine protease, elastase, collagenaseなどの酵素はマクロファージ、多核白血球の貪食機能に重要な位置を占めている。ARDS発症機序や組織傷害に関連して、BAL液中のelastase活性の上昇を認める点から、その重要性が示唆された。しかし、現時点では蛋白分解酵素阻害薬の有効性は示されていない。

### [3] ステロイド [急性期ARDSには推奨しない。慢性期(発症7日以降)に対してはGrade C]

ARDSの発生には活性化された白血球をはじめ多くのケミカルメディエータの関与が考えられている。ステロイドはこれらのメディエータの作用を抑制することから、ARDSに対してパルス療法として用いられてきた。しかし、血液ガスの改善を認めたという報告はあるが、死亡率などの転帰に差は見られなかった<sup>81)</sup>。これは、ステロイドにより一時的なガス交換の改善が見られても、リバウンド現象や免疫能抑制作用による感染症発生のため予後が改善しないことが考えられる。また、筋弛緩薬との併用で長期にわたる筋力低下が報告されている。従って、ARDSの急性期に対する適応はない。最近、ARDSの後期の線維増殖相でのステロイドの使用が有効であるとの症例報告が出た<sup>82)</sup>。さらに、発症後7日の時点で血液ガスの改善がみられなかったARDS症例に長期にわたって2 mg/kgのmethylpredonisoloneを投与したRCTでは、肺傷害スコア、P/F比、気管チューブの抜管、ICUの死亡率、院内死亡率が対照群に比較して改善したことが報告された<sup>83)</sup> [Level II]。この研究はRCTでステロイド投与の有効性を示したものであるが、ステロイド投与群16名、対照群8名と規模が小さく、確かな結果を得るためには今後、大規模なRCTが必要である。

### [4] CRRT (continuous renal replacement therapy) [推奨しない Grade E]

CRRTのひとつであるCHDFは濾過膜を介して、細胞外液とともに各種サイトカインを含む分子量3,000から10,000の中分子量を濾過して体外に排出する。しかし、ARDS症例にCHDFを

施行し、炎症性サイトカインの血中濃度が減少したことを示す報告はない。また、CHDFにより、肺血管の透過性の亢進、酸素化の改善、生存率の改善を得たとの症例集積報告がなされているが、その科学的根拠は弱い<sup>84)</sup>。急性腎不全を伴ったARDSでは酸素化が改善することがあるが、これが限界濾過による除水効果かCHDFによるサイトカインの除去が関与しているものか不明である。加えて、CHDFとCHFを比較した研究結果もない。従って、CHDF、CHFともにARDSに対する有効性を示す根拠はない。

### 【5】ECLA, ECMO [推奨しない]

ECLAは、ARDS患者においてPaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>を一時的に正常範囲に維持することが可能である。しかし、抗凝固薬を必要とする、出血の危険性が高い、侵襲が大きい、マンパワーと高額の治療費を必要とする、などの短所がある。また、成人に対するRCTによる検討では死亡率に有意差は認めず、ECMOの有効性は証明されていない<sup>85)86)</sup> [Level II]。

### 【6】サーファクタント補充療法 [不明である, Grade C]

ARDSにおいては、サーファクタントの産生異常や消費増大、肺胞内への血漿蛋白の漏出などにより活性低下が起こることが知られている<sup>87)</sup>。サーファクタント補充療法がARDSにおいて酸素化能の改善や救命に有効であったとの症例報告<sup>88)</sup>や非無作為化比較試験の報告<sup>89)</sup>はある。しかし、感染性ARDSに対するサーファクタント吸入のRCTでは、有効性は認められなかった<sup>90)</sup> [Level II]。重篤な敗血症性ARDS 725例で、合成サーファクタントであるExosurf®を吸入に用いたRCTでは治療群(364例)とPlacebo群(361例)の間で、投与30日後の生存率、ICU滞在日数、人工呼吸の期間、循環動態、酸素化などに差はみられなかった [Level II]。しかし、サーファクタント補充療法は使用するサーファクタントの種類、投与量、投与方法などによって効果も異なる可能性が高く、未だにその結論は確定していない。一方、その後の小規模の研究では有効性が報告され<sup>91)</sup>、また、本邦のウシから抽出されたサーファクタント(サーファクテン®)によ

る予備研究でも生存率の改善が認められている。しかし、現状ではARDSに対するサーファクタントの有効性を支持する強い根拠はない。

### 【8】肺保護戦略 [推奨する Grade A]

一呼吸ごとの肺泡虚脱と再開放によって発生するshear stressをPEEPによって防ぐ方法はopen lung approachと呼ばれている<sup>92)</sup>。また、肺保護戦略(lung protective strategy)としてopen lung approachと同時に高い気道内圧を制御した換気条件の設定が提唱されている。最近、この換気条件設定の有効性を示すRCTが報告された<sup>11)</sup>。一回換気量を6 ml/kgと12 ml/kgに割り付けた800症例の比較で死亡率が6 ml/kgの換気群で25%減少した。したがって、12 ml/kgを超える一回換気量の設定は避けるべきである [Level I]。

### 【X】循環管理

#### 【1】輸液の質と量

ARDS患者の適正循環血液量あるいは目標とする循環系指標に関する統一見解はない。また、初期輸液としてコロイド液とクリスタロイド液のどちらを選択すべきかの結論は得られていない。最近のメタ・アナリシスでアルブミンを使用した患者で死亡率の上昇がみられ<sup>93)</sup>。したがって、ARDS患者への投与は慎重に行う。

#### 【2】カテコラミン

安易なカテコラミンの使用は患者の生命予後を悪化させる可能性があるため、最低限の使用にとどめる。

#### 【3】肺動脈カテーテル

急性呼吸不全実態調査委員会の報告によるとARDS症例では35.7% (104/291)に使われていた。使用群の予測病院死亡率は56.9%、病院実死亡率は70.7%であった。これに対し非使用群ではそれぞれ53.6%、61.8%であった。つまり、肺動脈カテーテルの使用によって生命予後の改善は見られなかった。また、重症患者に対するスワンガンツカテーテルの使用は死亡率を上げるとする症例対照試験の報告がある<sup>94)</sup>。したがって、重症心不全を合併したARDS以外の症例では肺動脈カテーテルによる循環管理は推奨しない。

### 第三章：検査とモニタリング

#### 【I】検査

##### 【1】胸部X線

少なくとも一日に一回は撮影する。読影にあたっては経日的変化の所見を捉えることが重要である。

##### 【2】胸部CT撮影

移送中に低酸素血症発症の危険がある。ARDS治療法の選択、治療効果の評価、合併症の診断を含めて撮影の適応はない。

#### 【II】モニタリング

モニタリングの目的は、診断、治療の決断、重症度、予後の推定および患者の安全確保である。モニタリングは持続的または間欠的に行う。ARDS患者を対象に、この目的達成のため必要と考えられるモニタリング項目を示す<sup>95)96)</sup>。ただし、ARDSが多臓器不全の中の呼吸不全として存在している場合には、その他の臓器機能、感染、止血凝固等に関する検査をモニターする必要があるが、ここでは呼吸不全のみのモニタリングとする。

##### 【1】基本的モニター<sup>97)</sup>。

全ての患者に対して、患者の安全確保を目的に施行する。一般にバイタルサインと称される以下の項目である。

- (1) 意識レベル
- (2) 血圧
- (3) 脈拍
- (4) 呼吸数

##### 【2】持続的モニター

持続的モニタリングはバイタルサインを継続的に測定することによって患者の安全性を保障する目的で行われる。そのため、これらの項目に関してはアラームを設定することが必要である。ただし、すべてのモニタリング項目にアラームを設定すると、患者の安全性は逆に低下する<sup>98)</sup>。

- (1) 心電図  
心拍数算出、不整脈、心筋虚血の診断。
- (2) ヘモグロビン酸素飽和度

酸素化の簡便なモニターとして  $SpO_2$  を用いるが、アーチファクトに注意する。また、測定部位

による反応時間の差にも注意する。

##### (3) 観血的動脈圧

種々の原因による血行動態の急変（特に循環抑制）監視。

##### (4) 中心静脈圧

血管内容量、胸腔内圧の異常な上昇のモニターとして使用。測定はPEEPを付加した状態で行う。

##### (5) 分時換気量

人工呼吸器回路のリーク、ディスコネクト等の検出（人工呼吸器によっては低PIPアラームをこの目的で使用する機種もある）。

##### 【3】間欠的モニター

治療法の妥当性を検討するために行う

##### (1) 意識レベル

中枢神経障害の診断と至適鎮静レベルの評価。

##### (2) 筋弛緩レベル

筋弛緩剤を使用中は、至適筋弛緩レベルを得るためのモニターを施行するのが望ましい。

##### (3) 体重

水分バランス（IN/OUT バランス）の評価。

##### (4) 非観血的血圧測定

血圧に左右差がある場合。観血的動脈圧測定のみでは不正確であると判断された場合には、必要に応じ非観血的血圧測定を行う。

##### (5) 尿量

##### (6) 体温

##### (7) 動脈血ガス分析

##### 【4】呼吸不全患者に特異的なモニター

呼吸不全の改善、悪化の診断のために不可欠なガス交換、換気力学的指標に関するモニター項目。

##### (1) 酸素化に関する評価に必要な項目

- ①  $PaO_2$
- ②  $SpO_2$
- ③ P/F ratio ( $PaO_2/FiO_2$ )

##### (2) 換気に関する評価に必要な項目

- ①  $Paco_2$
- ② 呼吸数
- ③ 一回換気量および分時換気量
- ④ 気道内圧（PIP, Pplat, PEEP）
- ⑤ 呼吸パターン

呼吸パターンの異常には奇異呼吸，陥没呼吸，シーソー呼吸等があるが，ARDS症例では一度挿管されると患者-人工呼吸器の同調性の判断が優先される。異常を認めた場合には以下に示す点を検討する。

i) 患者の吸気努力の開始と人工呼吸器の送気開始の時間遅れ（吸気トリガー遅れ）。

ii) PSVで換気している時，患者の吸気努力が持続しているにもかかわらず人工呼吸器の送気が早期に終了する（Premature termination）。

iii) 患者の吸気努力をトリガーできない（auto-PEEPの発生）。

iv) Auto-cycling。

v) Fighting。

vi) 人工呼吸器の吸気流量や設定一回換気量の不足による気道内圧の低下。

vii) PSVの時に患者が呼気に移行しているのに人工呼吸器が吸気を続行する（呼気トリガー遅れ）。

**[5] 必須ではないが臨床教育用として推奨されるもの**

- (1) 気道抵抗
- (2) コンプライアンス
- (3) auto-PEEP
- (4)  $P_{0.1}$
- (5) グラフィックス
- (6) 食道内圧

#### おわりに

医療（治療法・システム）の質を改善するには，企画・立案（Plan），実施（Do），評価（Check/Evaluate），変革・変更（Act/Change）のPDCAサイクルを構築し連続させることが必要である。企画・立案にあたっては，まず，対象となる疾病の実態を把握する必要がある。残念ながら，本邦においては実態が調査されないままに，思いつきの企画・立案や，新しい治療法・システムが主に外国から導入されてきた。加えて，本邦では実施した結果に対する評価基準

も曖昧であり，実施に対する評価も実際には行いようがなかった。導入された新たな治療法の結果は学会で発表されるが，学会で正しく評価が行われることはほとんどない。

このように本邦では実態調査なき企画・立案，評価基準のない評価が行われたため，ひたすら実施だけが行われ，学会での症例報告・症例集積報告が積み重ねられてきた。このような実態調査や評価基準の欠如した活動は科学性に基づいた医療の質の改善に結びつかないだけでなく，本邦の医学・医療の国際競争力を著しく低下させることになる。

本CPGを作成するにあたって，基礎データの収集に協力をいただいた31の救急・集中治療施設の方々にお礼を申し上げたい。おそらくこれだけの規模で，しかも1年間という長期にわたって本邦の患者データの収集を行い，さらに1年を費やしてCPGを作成したのは本邦の学会では初めてであろう。今後，このCPGに基づいた治療法の標準化がはかられ，RCTが行われ，それを加えたデータベースの構築が続行され，そして，それに基づいてさらにCPGが改変されていくことを心から願いたい。

最後に，本委員会の要請を快く受け入れ，CCに参加していただいた委員会以外の学会会員の協力者にお礼を申し上げる。

#### 委員会総括

今回，CPG作成の最終過程として，総会期間中の質問コーナーと電子メールによる質問の受け付けを行いました。その結果，会員および関係諸氏からの後記のような質問と批判を頂きました。委員会の予想に反して，寄せられた質問と批判の数は少ないものでした。特に，本学会で多く取り上げられている，ARDSに対する（実験的）補助的治療法の項目に対する質問は皆無でした。このことは，今の学会のあり方に重大な問題が内在していることを示唆しているのではないのでしょうか。

## 会員および関係諸氏からの質問と、それに対する委員会による回答

【質問1】 Honglin Du, MD, Director of Clinical Research, Newport Medical Instruments

Thanks to a friend in Japan, I have had a chance to read the ARDS Clinical Practice Guideline (Draft) recently. I can imagine how much energy that you have put to make such a nice document.

I would like to make a comment on the draft. In the section IV-[2]-(2) Pressure Support Ventilation, the document says that “In the patients with low compliance (e.g., ARDS), PSV may cycle off earlier than the patient neural inspiratory time which causes insufficient tidal volume. In this case, a ventilator with low termination criteria should be used”.

This statement is correct, however, it may mislead the readers to think that a ventilator with low termination criteria (e.g. 5% of peak flow) is better than the one with high termination criteria. In fact, the best termination criteria are dependent on many factors including patient time constant, the set target pressure and patient effort. In a paper published by Tobin's group (AJRCCM 1995 ; 152 : 129-136), it has been shown that the patients who had long time constant had a delayed termination (indicated by the patient expiratory effort during PSV inspiration) while the patients with short time constant did not. While the premature termination of PSV limits the tidal volume, the delayed termination also hurts patients by decreasing expiratory time and causing auto PEEP. If a reader thinks that the ventilators with 5% termination criteria work better in all situations, he may use these ventilators in COPD patients and therefore cause delayed termination (which has been demonstrated in a bench study Respiratory Care 1998 ; 43 : 1048-1057)

Therefore, the statement could be balanced if the following sentence is added : “Meanwhile, in the patients with long time constant, attention should be paid to avoid delayed PSV termination. A ventilator with high termination criteria might work better in this situation”.

【回答1】

Thank you very much for your comment on our

CPG for ARDS. I just wonder how you could read Japanese document. I suppose that Mr. Inoue helped you read it. Anyway, I absolutely agree with your statement regarding termination criteria. We have several times reported the importance of equipping adjustable termination criteria in the ventilator. Although there is an inherit risk of maladjustment of termination criteria by physicians who do not well understand the concept of termination criteria, the adjustable termination criteria will be very helpful to provide optimal PSV to patients with short or long time constant. We are in the process of making a new ventilator incorporated with adjustable termination criteria and practical algorithm.

Our CPG is focusing on ARDS and not COPD. When we make CPG for COPD or asthma, we will surely include your statement. Thank you again for your interest and comment on our CPG.

【質問2】 相馬一玄 (北里大学医学部救急医学)

p. 4 (5) 口腔内—人工呼吸中の一嫌気性菌によって起こることが多い、とありますが出典は何でしょうか。

【回答2】 委員会 文献を示します。

「口腔内には嫌気性菌が圧倒的に多い」：医薬微生物学 (第2版) 加藤延夫編 260, 1996

「誤嚥性肺炎の起炎菌は嫌気性菌によるものが多い」：Principles and practice of infectious disease Churchill Livingstone, New York, USA 1995, p 630

【回答2に対する反論】 相馬一玄 (北里大学医学部救急医学) 口腔内には嫌気性菌が圧倒的に多いことには全く異論ありません。誤嚥性肺炎で起炎菌として嫌気性菌が多いというのは承服しかねます。なぜなら通常の喀痰検査では嫌気性培養に意味はないと思います。どのような方法で、対象患者はどうであったのでしょうか。

【反論に対する回答】 委員会

ご指摘のように、ARDS患者で嫌気性菌による肺炎が多いという、報告はありません。従って、この記述はCPGからは削除します。もっとも、通常は起炎菌の同定に嫌気性培養は行われないうこと、また、例え行っても、その感度/特異度が不明なため、通常は「意味が無い」といわれています。また、通常は閉鎖腔を持った肺化膿症のとき以外起炎菌が同定されないのも事実です。しかし、好気性の起炎菌に対して感受性のある抗生物質を投与しても改善しない誤

嚥性肺炎には嫌気性菌による混合感染が疑われます。ただし、この推測に対する根拠はありません。

**【質問3】 相馬一玄（北里大学医学部救急医学）**

p. 10：胸部CT撮影の適応はない、とありますが、胸部単純写真の限界から縦隔病変、肺膿瘍の診断、胸腔ドレーナージの効果など感染巣の外科的処置を決定する必要性には胸部CTは危険性よりも益は大と思いますが、いかがでしょうか。

**【回答3】 委員会**

本CPGはARDSの呼吸管理に関するものです。ARDSの誘因には種々の疾患あるいは病態があります。その診断および治療に必要な検査については言及していません。

**【質問4】 鈴川（自治医科大学救急医学）**

非侵襲的陽圧換気（NPPV）を推奨していませんが、早期に改善するARDSには有効ではないでしょうか。また、NPPVによる早期呼吸管理がARDSの重症化を防げるのではないのでしょうか。

**【回答4】 委員会**

結果として、48時間以内に改善するARDSにはNPPVの適応はあると思います。ただし、どのような原因で起こったARDSが48時間以内に改善するかは不明です。従って、それが判明するまではすべてのARDSにNPPVをFirst line treatmentとして推奨することはできないと思います。また、可能性はあるにせよ、NPPVによる早期呼吸管理がARDSの重症化を防いだり、在室/在院日数を短縮したという証拠はまだ提供されていません。

**【質問5】 竹田（小山市市民病院）**

一回換気量6 ml/kgと12 ml/kgを比較したARDSNet studyは、まだ結果が出ていない文献のようですが、推奨するのでしょうか。

**【回答5】 委員会** 印刷物としては出版されていませんが、インターネット上に出ています。完全な解析はまだされていませんが、インターネット上で得られる情報から、研究方法、サンプルサイズ、統計処理などを批判的に吟味し、現在得られる最も強いEvidenceと結論し推奨しました。医学研究の結果が出版物よりも早くインターネット上に報告される時代が来たということでしょう。

**【質問6】 川前（福島県立医科大学麻酔科）**

SDDが推奨されていませんが、最近のメタアナリシスとコクランレビューで有効性が示されています。どう考えたらよいのでしょうか。

**【回答6】 委員会**

問題が二つあります。第一はSDDが本邦では保険

の適応になっていないことです。第二は、薬剤耐性菌の出現に関する情報が少ないことです。またそれ以前に、本邦では人工呼吸器関連肺炎（VAP：ventilator associated pneumonia）あるいは院内感染の頻度、患者と社会が受ける不利益がわかかっていません。従って、いかなる治療法を介入させてもその有効性は不明です。院内感染サーベイランスによる実態の把握がまず優先されるべきです。その結果、VAPに対してSDDを行って、病院全体に対する薬剤耐性菌による感染症の影響が少ないことが判明すれば、推奨することができます。

付

文献の批判的吟味の方法

注臨床研究論文のランク付け、及び推奨のレベルは以下の表に従った。

表1 臨床研究論文のランク付け<sup>99)</sup>

| レベル | 内容  |
|-----|---|
| I   | 大規模のRCTで結果が明らかなもの（偽陽性[type Iの過誤]および偽陰性[type IIの過誤]が少ない）   |
| II  | 小規模のRCTで結果が明らかでないもの（偽陽性[type Iの過誤]および偽陰性[type IIの過誤]が大きい） |
| III | 無作為割付によらない同時期の対照群を有するもの                                   |
| IV  | 無作為割付によらない過去の対照群を有するもの、および専門家の意見が加わったもの                   |
| V   | 症例集積研究（対照群のないも）、および専門家の意見が加わったもの                          |

RCT（Randomized Controlled Trial）：無作為化比較対照試験

表2 推奨のランク付け<sup>100)</sup>

| 推奨度 | 内容                        |
|-----|---------------------------|
| A   | 最低2つ以上のレベルIの臨床研究に裏付けられる   |
| B   | 1つのレベルIの臨床研究に裏付けられる       |
| C   | レベルIIの臨床研究に裏付けられる         |
| D   | 最低1つ以上のレベルIIIの臨床研究で裏付けられる |
| E   | レベルIVまたはVの臨床研究しか存在しない     |

## 文 献

- 1) 多治見公高, 武澤 純, 松川 周, ほか: 急性呼吸不全実態調査委員会報告. 人工呼吸 16(1) : 33-42, 1999
- 2) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al : Report of the American-European consensus conference on ARDS : definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. Intensive Care Med 20(3) : 225-32, 1994
- 3) National Heart, Lung Institute : Respiratory diseases : Task force report on problems, research, approaches, needs. Washington DC : US Government Printing Office : 167-80. DHEW publication, NIH 74-435, 1972
- 4) Viller J, Slutsky AS : The incidence of adult respiratory distress syndrome Am Rev Respir Dis 140 : 814, 1989
- 5) Webster NR, Cohen AT, Nunn JF : Adult respiratory distress syndrome—How many cases in UK? Anesthesia 43 : 923-926, 1988
- 6) Thomsen GE, Morris AH, Danino D, et al : Incidence of the respiratory distress syndrome in Utah. Am Rev Respir Dis 147 : A 347, 1983
- 7) Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, et al : Incidence, severity and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. Am Rev Respir Dis 151 : 1121-1125, 1985
- 8) 長谷川敏彦 : 健康変革の世界的潮流の下, 医療の効率と質が求められている “集中治療の質と投入資源の分析” 日集治学雑誌 5 : 85-94, 1998
- 9) 松尾 汎, ほか : 院外心停止に関するコンセンサスカンファレンス報告書
- 10) DePew CL, Noll ML : Inline closed-system suctioning : a research analysis. Dimens Crit Care Nurs 13 : 73-83, 1994
- 11) www.hedwig.mgh.harvard.edu National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Network
- 12) American National Standards Institute (ANSI). American national standard for humidifiers and nebulizers for medical use. ANSI Z 79. 9, 1979
- 13) Harrison DA, Breen DP, Harris ND, et al : The performance of two intensive care humidifiers at high gas flows. Anaesthesia 48 : 902-905, 1993
- 14) Vanderbroucke-Grauls CM, Teeuw KB, Ballemans K, et al : Bacterial and viral removal efficiency, heat and moisture exchange properties of four devices. J Hosp Infect 29 : 45-56, 1995
- 15) Stamm AM : Ventilator-associated pneumonia and frequency of circuit changes. Am J Infect Control 26 : 71-73, 1998
- 16) Fink JB, Krause SA, Barrett L, et al : Extending ventilator circuit change interval beyond 2 days reduces the likelihood of ventilator-associated pneumonia. Chest 113 : 405-411, 1998
- 17) Rappaport SH, Shpiner R, Yoshihara G, et al : Randomized, prospective trial of pressure-limited versus volume-controlled ventilation in severe respiratory failure. Crit Care Med 22 : 22-32, 1994
- 18) Lessard MR, Guerot E, Lorino H, et al. Effects of pressure-controlled with different I : E ratios versus volume-controlled ventilation on respiratory mechanics, gas exchange, and hemodynamics in patients with adult respiratory distress syndrome. Anesthesiology 80 : 983-991 1994
- 19) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al : Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 338 : 347-354, 1998
- 20) Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al : Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. pressure- and volume-limited ventilation strategy group. N Eng J Med 338 : 355-361, 1998
- 21) Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al : Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in

- acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158 : 1831, 1998
- 22) Slutsky AS : Consensus conference on mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 20 : 64-79, 1994
  - 23) Amato MB, Barbas CS, Medeiros, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *J Respir Crit Care Med* 152 : 1835-1846, 1995
  - 24) Mercat A, Graini L, Teboul JL, et al. Cardiorespiratory effects of pressure controlled ventilation with and without inverse-ratio in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 104 : 871-875, 1993
  - 25) Mercat A, Titiriga M, Anguel N, et al. Inverse ratio ventilation (I/E=2/1) in acute respiratory distress syndrome. a six-hour controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1637-1642, 1997
  - 26) Zavala E, Ferrer M, Polese G, et al. Effect of inverse I : E ratio ventilation on pulmonary gas exchange in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 88 : 35-42, 1988
  - 27) Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al : A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 332 : 345-350, 1995. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al : Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 150 : 896-903, 1994
  - 28) Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al : A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 25(4) : 567-74, 1997
  - 29) Brochard L, Rauss A, Benito S, et al : Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 150 : 896-903, 1994
  - 30) Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, et al : Clinical characteristic functional parameters, and outcome of a two-hour t-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Amer J Respir & Crit Care Med* 158(6) : 1855-1862, 1998
  - 31) Esteban A, Alia I, Gordo F, et al : Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 156(2 Pt 1) : 459-465, 1997
  - 32) Yang KL, Tobin MJ : A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 324 : 1445-1450, 1991
  - 33) Dries DJ : Weaning from mechanical ventilation. *J Trauma* 43 : 372-384, 1997
  - 34) Leitch EA, Moran JL, Grealy B : Weaning and extubation in the intensive care unit. Clinical or index-driven approach? *Intensive Care Med* 22(8) : 752-759, 1996
  - 35) Tahvanainen J, Salmenpera M, Nikki P : Extubation criteria after weaning from intermittent mandatory ventilation and continuous positive airway pressure. *Crit Care Med* 11 : 702-707, 1983
  - 36) Milbern SM, Weinstein ME, Smith DE, et al : Physiological CPAP : Fact or fiction. *Crit Care Med* 6 : 97, 1978
  - 37) Leitch EA, Moran JL, Grealy B : Weaning and extubation in the intensive care unit. Clinical or index-driven approach? *Intensive Care Med* 22(8) : 752-759, 1996
  - 38) Lee KH, Hui KP, Chan TB, et al : Rapid shallow breathing (frequency-tidal volume ratio) did not predict extubation outcome. *Chest* 105 : 540-543, 1994
  - 39) Epstein SK : Etiology of extubation failure and the predictive value of the rapid-shallow breathing index. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 545-549, 1995
  - 40) Epstein SK, Ciubotaru RL : Influence of gender and endotracheal tube size on pre-extubation breathing pattern. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 1647-1652, 1996
  - 41) Jaeshke RZ, Meade MO, Guyatt GH, et al :

- How to use diagnostic test articles in the intensive care unit : Diagnosing weanability using f/Vt. *Crit Care Med* 25 : 1514-21, 1997
- 42) Sahn SA, Lakshminarayan S : Bedside criteria for discontinuation of mechanical ventilation. *Chest* 63 : 1002-1005, 1973
  - 43) Roekaerts PMHJ, et al : Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 7 : 142-147, 1993
  - 44) Bennett SN, et al : Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 333 : 147-154, 1995
  - 45) ASA guideline : Recommendations for infection control for the practice of anesthesiology : second edition
  - 46) Fish DN : treatment of delirium in the critically ill patient. *Clin Pharm* 10 : 456-466, 1991
  - 47) Huyse F, et al : Haloperidol and cardiac arrest. *Lancet* ii : 568-569, 1988
  - 48) Shapiro BA, et al : Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit : An executive summary.
  - 49) Mather LE : Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokinet* 8 : 422-446, 1983
  - 50) Shafer A, et al : Use of a fentanyl infusion in the intensive care unit : Tolerance to its anesthetic effects. *Anesthesiology* 59 : 245-248, 1983
  - 51) Brown CR, et al : Comparison of intravenous ketorolac tromethamine and morphine sulfate in the treatment of postoperative pain. *Pharmacology* 10(S) : 116 S-121 S, 1990
  - 52) Levy JH, et al : Wheal and flare responses to muscle relaxants in humans. *Agents Actions* 34 : 302-308, 1991
  - 53) Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al : Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 157(4 Pt 1) : 1165-72, 1998
  - 54) Rocha LA, Martin MJ, Pita S, et al. Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract : A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Inten Care Med* 18 : 398-404, 1992
  - 55) Sun X, Wagner DP, Knaus WA : Dose selective decontamination of the digestive tract reduce mortality for severely ill patients? *Crit Care Med* 24 : 753-755, 1996
  - 56) Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 215 : 503-513, 1992
  - 57) Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The result of a meta-analysis. *Ann Surg* 216 : 172-183, 1992
  - 58) Valles J, Artigas A, Rello J, et al : Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Am Coll Physic* 122 : 179-186, 1992
  - 59) Cook DJ, Reeve BK, Guyatt G, et al : Stress ulcer prophylaxis in the critically ill patients : Resolving discordant meta-analysis. *JAMA* 275 : 308-314, 1996
  - 60) Choi SC, Nelson LD : Kinetic therapy in critically ill patients ; combined results based on meta-analysis. *J Crit Care* 7 : 57-62, 1992
  - 61) Traver GA, Tyler ML, Hudson LD, et al : Continuous oscillation : outcome in critically ill patients. *J Crit Care* 10(3) : 97-103, 1995
  - 62) Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, et al : The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest* 94 : 103-107, 1988
  - 63) Chatte G, Sab JM, Dubois JM, et al : Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 473-478, 1998
  - 64) Gattinoni L, Tognoni G, Brazzi L, et al : Ventilation in the prone position. *Lancet*

- 350 : 815, 1997
- 65) Connors AF Jr, Hammon WE, Martin RJ, Rogers RM : Chest physical therapy. The immediate effect on oxygenation in acutely ill patients. *Chest* 78(4) : 559-64, 1980
- 66) Poelaert J, Lannoy B, Vogelaers D, et al : Influence of chest physiotherapy on arterial oxygen saturation. *Acta Anaesthesiol Belg* 42(3) : 165-70, 1991
- 67) Harding J, Kemper M, Weissman C : Midazolam attenuates the metabolic and cardiopulmonary responses to an acute increase in oxygen demand. *Chest* 106(1) : 194-200, 1994
- 68) Weissman C, Kemper M, Damask MC, et al : Effect of routine intensive care interactions on metabolic rate. *Chest* 86(6) : 815-818, 1984
- 69) Klein P, Kemper M, Weissman C, et al : Attenuation of the hemodynamic responses to chest physical therapy. *Chest* 93(1) : 38-42, 1998
- 70) Swinamer DL, Phang PT, Jones RL, et al : Twenty-four hour energy expenditure in critically ill patients. *Crit Care Med* 15(7) : 637-43, 1987
- 71) Horiuchi K, Jordan D, Cohen D, et al : Insights into the increased oxygen demand during chest physiotherapy. *Crit Care Med* 25(8) : 1347-1351, 1997
- 72) Connors AF Jr, Hammon WE, Martin RJ, et al : Chest physical therapy. The immediate effect on oxygenation in acutely ill patients. *Chest* 78(4) : 559-564, 1980
- 73) Hammon WE, Connors AF Jr, McCaffree DR : Cardiac arrhythmias during postural drainage and chest percussion of critically ill patients. *Chest* 102(6) : 1836-1841, 1992
- 74) 立石彰男, 鶴田良介, ほか : 人工呼吸中の MOF 患者における肺理学療法の効果と安全性. *日本集中治療医学会誌* 1-S : 136, 1994
- 75) Frostell C, et al : *Circulation* 83 : 2038, 1991
- 76) Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al : Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328 : 399-405, 1993
- 77) Zapol WM, Rimar S, Gillis N, et al : NHLBI workshop summary. Nitric oxide and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 1375-1380, 1994
- 78) Dellinger P, Zimmerman J, Taylor R, et al : Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome : Results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 26 : 15-23, 1998
- 79) Michael JR, Barton RG, Saffle JR, et al : Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 1372-1380, 1998
- 80) Troncy E, Collet JP, Shapiro S, et al : Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 1483-1488, 1998
- 81) Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al : High dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317 : 1565-1570, 1987
- 82) Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, et al : Fibroproliferative phase of ARDS : clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 100 : 943-952, 1991
- 83) Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al : Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA* 280 : 159-165, 1998
- 84) Sanchez-RJA, Alted E, Lazano MJ, et al : Influence of continuous hemofiltration on the hemodynamics of trauma patients. *Surgery* 122 : 902-908, 1997
- 85) Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al : Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure : A randomized prospective study. *JAMA* 242 : 2193-2196, 1979
- 86) Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al : Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 295-305, 1994
- 87) Lewis J, Jobe A : Surfactant and the adult

- respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 147 : 218-233, 1993
- 88) Nosaka S, Sasaki T, Yonekura M, et al : Surfactant for adults with respiratory failure. *Lancet* 336 : 947-948, 1990
- 89) Weg JG, Balk RA, Tharratt RS, et al : Safety and potential efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis-induced adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 272 : 1433-1438
- 90) Anzureto A, Baughman RP, Guntupalli KK, et al : Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 334 : 1417-1421, 1996
- 91) Gregory TJ, et al : *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1309, 1997
- 92) Snyder JV, Froese A : The open lung approach : Concept and application, *Oxygen Transport in the Critically ill*. Year Book Medical Publishers, 1987, pp 374-395
- 93) Cochrane Injuries Group : Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ* 317 : 235-240, 1998
- 94) Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, et al : The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 18 : 276(11) : 889-897, 1996
- 95) Tobin MJ : Respiratory monitoring in the intensive care unit. *Am Rev Respir Dis* 138 : 1625-1642, 1988
- 96) Jubran A, Tobin MJ. Monitoring during mechanical ventilation. *Clinics Chest Med* 17 : 453-473, 1996
- 97) Task force on guidelines ; Society of critical care medicine Guidelines for standards of care for patients with acute respiratory failure on mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 19 ; 275-278, 1991
- 98)
- 99) Sackett DL : Rules of evidence and clinical recommendation on the use of antithrombotic agents. *Chest* 952 : 2 S-4 S, 1989
- 100) Cook DL, Guyatt GH, Laupacis A, et al : Rules of evidence and clinical recommendation on the antithrombotic agents. *Chest* 104 : 305 S-311 S, 1992
-