

ARDS

診療ガイドライン2021



JAPANESE SOCIETY OF
RESPIRATORY CARE MEDICINE



JSICM

一般社団法人 日本呼吸療法医学会

一般社団法人 日本呼吸器学会

一般社団法人 日本集中治療医学会

ARDS診療ガイドライン2021作成委員会

『ARDS 診療ガイドライン 2021』の発刊にあたって

成人領域

この度、日本呼吸器学会、日本呼吸療法医学会、日本集中治療医学会の3学会は『ARDS 診療ガイドライン 2021』を作成しました。

1999年に日本呼吸療法医学会によってわが国初の『ARDSに対する Clinical Practice Guideline』が刊行され、2004年には同第2版が刊行されました。一方、日本呼吸器学会も『ARDS診療のためのガイドライン』を2005年に発表し、ついで2010年には第2版が刊行されました。その後、日本呼吸器学会のARDS診療ガイドライン第3版と日本呼吸療法医学会/日本集中治療医学会合同のガイドラインとの作成時期が重なったこともあり、作成途中から3学会合同かつ2委員会合同という形で『ARDS診療ガイドライン 2016』が発表されました。同ガイドラインでは、総論部分に相当するPart 1を主に日本呼吸器学会ガイドライン作成委員会が担当し、Narrative Reviewの形式を踏襲して作成しました。一方、Part 2は日本呼吸療法医学会/日本集中治療医学会合同ガイドライン作成委員会が主に担当し、臨床課題（clinical questions：CQ）に対するシステマティックレビュー（systematic review：SR）と推奨という形式で作成されました。Part 1がARDSの全体像を理解する手引き書として、Part 2が診療ガイドライン作成の国際標準様式であるGRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）アプローチを用いたSRと推奨として、いずれも良くできたものでしたが、双方の記載内容に一部齟齬があるなどご批判もいただく結果となりました。

今回の改訂ではこの反省を踏まえ、準備段階から3学会で意思統一を図り、単一の作成委員会を組織しました。SR担当として、呼吸器内科医、集中治療医、救急医、麻酔科医、さらには、放射線科医、病理医など幅広い専門医集団からご協力をいただきました。また、CQの選定、推奨の決定にあたっては、臨床現場での判断に関わるあらゆるステークホルダーが参画する必要があることから、専門医はもちろんこと、ARDS診療に従事する総合診療医、看護師、薬剤師、臨床工学技士、理学療法士、さらには患者家族など様々な方々をパネル会議の構成員としてお迎えしました。

今回のガイドラインの特色の1つは、CQの多さ、幅広さにあります。前版では、成人ARDS患者の呼吸管理、薬物治療を中心に13のCQを扱いましたが、今回は海外のガイドラインでも類を見ない診断・予後予測や理学療法に関するCQを含め、46のCQを成人ARDSに関して設定し、加えて小児に関しても15のCQを設定しました。もう1つの特色は、SRや推奨について新しい手法・パターンを採り入れたことです。非侵襲的呼吸補助のよ

うに複数の管理方法が存在する CQ では、ネットワークメタ解析を用いることにより、直接的な比較の結果が存在しなくとも間接比較により推奨を決定することが可能になりました。また、SR に基づく推奨のほかに、正式な文献検索を行わなくとも間接エビデンスによって医療行為の正味の利益が確実である場合は、「Good Practice Statement」(GPS) として推奨することとしました。一方、推奨するにはエビデンスが不十分で、現在の臨床の実践パターンに基づくガイダンスが適切と考えられる場合は「in our practice statement」として、現状の標準的な診療について記述しました。

本診療ガイドラインを通して質の高いARDS診療に対する更なる理解と啓発を期待したいと思います。本書はパブリックコメントによる評価を経ていますが、発行後も内容にご意見がある場合はいつでもご連絡いただければ幸いです。

最後になりますが、新型コロナウイルス感染症対応などで多忙を極める中、ガイドライン作成に多大なるご協力をいただいた先生方、そして、パネル委員会の皆様、各学会事務局の皆様がこの場をお借りして深謝いたします。本書がARDSの治療成績の向上、そして、わが国発のエビデンス創出のきっかけとなれば、これに勝る喜びはありません。

2022年8月

日本呼吸器学会
ARDS診療ガイドライン2021作成委員会
委員長 田坂 定智

日本呼吸療法医学会/日本集中治療医学会
ARDS診療ガイドライン2021作成委員会
委員長 讚井 将満

小児領域

成人に関する本診療ガイドラインの骨子が固まった2018年の暮れ頃に、両委員長から小児のARDSのガイドラインを一緒に出版しないかとお誘いがありました。海外では、小児の呼吸不全を成人の集中治療医や呼吸内科医が診るというのは一般的ではないかもしれませんが、しかし、わが国では多くの成人中心の集中治療室で小児のARDSが管理されている現状があります。ですから、成人と一緒に小児のガイドラインを作成し、より多くの臨床医に小児のARDSの治療指針を提示することは、わが国では十分な意味があると判断し、このプロジェクトに加えていただきました。

しかし、小児のガイドライン作成にあたって問題になるかもしれないと考えたことが、以下の3つでした。

- ・ガイドライン作成に関する知識や経験が豊富な人材が少ないのではないかと？
- ・作業を行うための十分な人数を集めることができないのではないかと？
- ・SRをしたとしても、十分なエビデンスが存在せず、ほとんどがin our practice statementになってしまうのではないかと？

人材に関する不安に関しては、事務局の方々のサポートなども含み可能な限り組織を成人

と共有し、たとえば、文献検索でも共同で行えるところまでは共同で行うなどにより、効率化することで、対応可能でした。また、共同で作業を行うことにより、成人から多くを学ぶことができました。このような成人班の協力があつたからこそ、小児のガイドラインを完成させることができたと思います。両委員長など成人運営委員の皆様や、パネル委員の皆様をはじめ、小児班の作業に協力してくださった、すべての方々に感謝いたします。また、多くの小児科医や小児集中治療医が、このプロジェクトに参画していただき、多くの時間を費やしていただきました。ありがとうございました。このことは、今後のガイドライン作成時に、有意義な経験になると思います。

エビデンスに関しては、実際にSRを行ったところ、重大outcomeに対する確実性が中以上だったCQは、予想どおりというか、残念ながらというか、1つしかありませんでした。ですので十分なエビデンスに基づく新たな情報発信、という点では不十分な成果かもしれません。それでも、小児のARDSに対して、世界で初めてGRADEアプローチに則った推奨を作成したことは、意義があると思っています。検索式を建て、SRを行い、この分野でのエビデンスが少ないことを示したことで、今後の我々の課題は明確になりました。また、今後の小児のARDSのガイドラインは、本診療ガイドラインを基礎にすればよいということも重要な成果だと思います。

多くの人の手により発刊にいたった本診療ガイドラインが、たくさんの臨床医やご家族の、診療や理解の手助けになり、その結果、ARDSの治療成績向上に大きく貢献することを心から願っております。

2022年8月

日本呼吸療法医学会/日本集中治療医学会
ARDS診療ガイドライン2021作成委員会
副委員長/小児運営委員長 竹内 宗之

目次

『ARDS 診療ガイドライン 2021』の発刊にあたって	2
CQ-推奨 早見表	6
第1章 (総論)	11
本診療ガイドラインの基本理念・概念	12
パブリックコメントおよび回答	56
本診療ガイドライン作成方法の概略	62
第2章 (CQ)	72
結果	73
● 成人領域	74
・ 領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価	74
CQ1～CQ13	
・ 領域 B 非侵襲的呼吸補助	362
CQ14～CQ18	
・ 領域 C 侵襲的呼吸補助	472
CQ19～CQ30	
・ 領域 D 呼吸器周辺治療	686
CQ31～CQ38	
・ 領域 E 薬物療法・非薬物療法	824
CQ39～CQ46	
小児の ARDS 総論	969
● 小児領域	972
・ 領域 F 小児領域	972
PCQ1～PCQ15	

CQ-推奨 早見表

成人領域

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価	74
CQ1 急性呼吸不全の患者に ARDS の診断を行うか？	74
推奨 急性呼吸不全の患者に対して、ARDSの診断を行うことを強く推奨する (Good practice statement).	
CQ2 急性呼吸不全の原因疾患 (心原性肺水腫) の鑑別に際して、血中 BNP、血中 NT-proBNP を用いるか？	84
推奨 急性呼吸不全患者に対し、心原性肺水腫の鑑別に際して、血中 BNP または血中 NT-proBNP を用いることを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).	
CQ3 ARDS の原因疾患 (細菌性肺炎) の鑑別に際して、血清 CRP、血清 PCT を用いるか？	107
推奨 ARDS の原因疾患 (細菌性肺炎) の鑑別に際して、血清 CRP、血清 PCT の結果のみで判断しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).	
CQ4 ARDS の原因疾患 (肺炎球菌性肺炎) の鑑別に際して、尿中肺炎球菌莢膜抗原検査、喀痰グラム染色を用いるか？	127
推奨 ARDS の原因疾患 (肺炎球菌性肺炎) の鑑別に際して、尿中肺炎球菌莢膜抗原、喀痰グラム染色を用いることを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).	
CQ5 ARDS の原因疾患 (レジオネラ肺炎) の鑑別に際して、尿中レジオネラ抗原検査を用いるか？	150
推奨 ARDS の原因疾患 (レジオネラ肺炎) の鑑別に際して、尿中レジオネラ抗原検査を用いることを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).	
CQ6 ARDS の原因疾患 (マイコプラズマ肺炎) の鑑別に際して、抗原検査 (咽頭拭い液)、遺伝子検査 (咽頭拭い液)、血清抗体検査を用いるか？	168
推奨 ARDS の原因疾患としてマイコプラズマ肺炎の鑑別に際して、抗原検査 (咽頭拭い液)、遺伝子検査 (咽頭拭い液)、血清抗体検査を用いるかどうかについて、特定の推奨を下すことはできない。これらの検査は、臨床医の経験などに基づいて用いられているのが現状である (in our practice statement).	
CQ7 ARDS の原因疾患 (インフルエンザウイルス肺炎) の鑑別に際して、抗原検査 (咽頭拭い液・鼻腔拭い液)、PCR 検査 (気管支肺胞洗浄液) を用いるか？	182
推奨 ARDS の原因疾患 (インフルエンザウイルス肺炎) の鑑別に際して、抗原検査 (咽頭拭い液・鼻腔拭い液)、PCR 検査 (気管支肺胞洗浄液) を用いるかどうかについて、特定の推奨を下すことはできない。これらの検査は、臨床医の経験などに基づいて用いられているのが現状である (in our practice statement).	
CQ8 ARDS の原因疾患 (サイトメガロウイルス肺炎) の鑑別に際して、PCR 検査 (気管支肺胞洗浄液)、血液アンチゲネミア法を用いるか？	195
推奨 ARDS の原因疾患 (サイトメガロウイルス肺炎) の鑑別に際して、PCR 検査 (気管支肺胞洗浄液)、血液アンチゲネミア法を用いることを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).	
CQ9 ARDS の原因疾患 (ニューモシスチス肺炎) の鑑別に際して、血清 β-D-グルカンを用いるか？	225
推奨 ARDS の原因疾患 (ニューモシスチス肺炎) の鑑別に際して、血清 β -D-グルカン検査を用いることを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).	
CQ10 ARDS の原因疾患 (侵襲性肺アスペルギルス症) の鑑別に際して、血清 β-D-グルカン、ガラクトマンナン抗原 (血中、気管支肺胞洗浄液中) を用いるか？	243
推奨 ARDS の原因疾患 (侵襲性肺アスペルギルス症) の鑑別に際して、血清 β -D-グルカン検査結果のみで判断しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).	
ARDS の原因疾患 (侵襲性肺アスペルギルス症) の鑑別に際して、血中ならびに気管支肺胞洗浄液中ガラクトマンナン抗原検査を用いることを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).	

CQ11 ARDSの原因疾患（粟粒結核）の鑑別に際して、胸部単純X線写真、胸部高分解能CT、インターフェロンγ遊離試験を用いるか？ 288

推奨 ARDSの原因疾患（粟粒結核）の鑑別に際して、胸部単純X線写真、胸部高分解能CT、インターフェロンγ遊離試験を用いるかどうかについて、特定の推奨を下すことはできない。胸部単純X線検査はARDS診療においてほぼ全例に使用されており、胸部高分解能CTならびにインターフェロンγ遊離試験は、臨床医の経験などに基づいて用いられているのが現状である（in our practice statement）。

CQ12 ARDS患者の予後予測に際して、解剖学的指標（肺生検の病理所見、胸部CTの画像所見）を用いるか？ 303

推奨 ARDS患者の予後予測に際して、肺生検の病理所見のみ、あるいは胸部CTの画像所見のみでは判断しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

CQ13 ARDS患者の予後予測に際して、生理学的指標（PaO₂/FiO₂比）を用いるか？ 340

推奨 ARDS患者の予後予測に際して、PaO₂/FiO₂比（カットオフ：100, 200）の結果のみでは判断しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

領域 B 非侵襲的呼吸補助 362

CQ14 ARDS患者に非侵襲的呼吸補助（NPPV, HFNC）を使用するべきか？ 362

推奨 ARDSが疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、酸素療法と比較して、非侵襲的呼吸補助（NPPV/HFNC）を行うことを条件付きで推奨する。
NPPV（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。
HFNC（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。
気管挿管と比較して、非侵襲的呼吸補助（NPPV/HFNC）を行うことを条件付きで推奨する。
NPPV（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。
HFNC（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

CQ15 ARDS患者に酸素療法よりもNPPVを使用するべきか？ 364

推奨 ARDSが疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、酸素療法と比較してNPPVを行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

CQ16 ARDS患者に酸素療法よりもHFNCを使用するべきか？ 393

推奨 ARDSが疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、酸素療法と比較してHFNCを行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

CQ17 ARDS患者に気管挿管を行う前にNPPVを使用するべきか？ 421

推奨 ARDSが疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、気管挿管と比較して、NPPVを行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

CQ18 ARDS患者に気管挿管を行う前にHFNCを使用するべきか？ 448

推奨 ARDSが疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、気管挿管と比較して、HFNCを行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

領域 C 侵襲的呼吸補助 472

CQ19 人工呼吸器管理された成人ARDS患者に対して1回換気量を制限するべきか？ 472

推奨 人工呼吸器管理された成人ARDS患者に対して1回換気量を4~8 mL/kgに制限することを強く推奨する（強い推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 1B）。

CQ20 人工呼吸器管理された成人ARDS患者に高いPEEPを使用するべきか？ 491

推奨 人工呼吸器管理された成人ARDS患者に高いPEEPを用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

CQ21 成人ARDS患者ではプラトー圧制限を行うべきか？ 512

推奨 成人ARDS患者において、人工呼吸器管理を実施する際、プラトー圧制限を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

CQ22 成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理において、PCV と VCV のどちらが望ましいか？	530
推奨 成人 ARDS 患者において、換気条件として PCV もしくは VCV のどちらの換気条件を使用すべきかについて、本 SR の結果からは推奨を行うことはできない (in our practice statement).	
CQ23 成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理において、APRV を使用するか？	546
推奨 成人 ARDS 患者において、APRV と通常の人工呼吸器管理 (A/C など) のどちらを使用すべきかについて、本 SR の結果からは推奨を行うことはできない。自発呼吸を残した人工呼吸器管理を行っている際は APRV を考慮してもよい (in our practice statement).	
CQ24 成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理において、SIMV と A/C のどちらが望ましいか？	563
推奨 成人 ARDS 患者において、SIMV と A/C のどちらの換気モードを使用すべきかについて、本 SR の結果からは推奨を行うことはできない (in our practice statement).	
CQ25 自発呼吸のある成人 ARDS 患者で人工呼吸を実施する際、PSV と A/C のどちらが望ましいか？	579
推奨 成人の ARDS 患者に対して、PSV モードと A/C モードのどちらが望ましいとする推奨はできない。個々の患者の病態および状態に基づいて換気モードを選択することが一般的に行われている (in our practice statement).	
CQ26 成人 ARDS 患者に人工呼吸を実施する際リクルートメント手技を行うか？	591
推奨 成人 ARDS 患者において、リクルートメント手技を日常的に使用しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D).	
CQ27 呼吸不全患者の人工呼吸器離脱にプロトコルは有用か？	610
推奨 成人 ARDS 患者において、プロトコル化された人工呼吸器離脱法を行うことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D).	
CQ28 成人 ARDS 患者に高頻度振動換気 (HFOV) を使用するか？	630
推奨 中等症以上の成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理に HFOV を実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/高い確実性のエビデンス：GRADE 2A).	
CQ29 成人 ARDS 患者に人工呼吸を実施する際、駆動圧を指標にするべきか？	650
推奨 成人の ARDS 患者に対して、駆動圧を指標として人工呼吸器管理を行うべきかの推奨はできない。理想体重に基づいた 1 回換気量やプラトー圧を制限する標準的な肺保護換気を実践に行った上で、高二氧化碳血症や酸塩基平衡異常の害に注意しながら可能であれば駆動圧を制限することの重要性が増している (in our practice statement).	
CQ30 成人 ARDS 患者において低 SpO₂ (PaO₂) を目標とする管理を行うか？	664
推奨 成人 ARDS 患者において過度な低 SpO ₂ (PaO ₂) を目標とした管理を行わないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D).	
領域 D 呼吸器周辺治療	
CQ31 中等症もしくは重症の成人 ARDS 患者の早期に筋弛緩薬を使用すべきか？	686
推奨 中等度または重度の成人 ARDS 患者において、早期に筋弛緩薬を投与することを条件付きで推奨する (弱い推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D).	
CQ32 ARDS 患者の PEEP 設定に経肺圧を使用すべきか？	707
推奨 ARDS 患者の PEEP 設定に経肺圧をルーティンに用いないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B).	
CQ33 ARDS 患者の PEEP 設定に EIT を使用するべきか？	725
推奨 ARDS 患者の PEEP 設定に EIT (electrical impedance tomography) を日常的に使用することができない (in our practice statement).	
CQ34 ARDS 患者の PEEP 設定に肺エコーを使用すべきか？	736
推奨 ARDS 患者の PEEP 設定に肺エコーを使用するのは一般的ではない (in our practice statement).	
CQ35 中等症または重症の成人 ARDS 患者に腹臥位を行うべきか？	747
推奨 中等症および重症の成人 ARDS 患者において、長時間の腹臥位を行うことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D).	
CQ36 重症の成人 ARDS 患者に ECMO を行うべきか？	768
推奨 重症の成人 ARDS 患者において ECMO を実施することを条件付きで推奨する (条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B).	
CQ37 成人 ARDS 患者において、早期気管切開を行うべきか？	787

推奨 成人 ARDS 患者において、早期気管切開を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

CQ38 成人 ARDS 患者ではルーチンで人工呼吸器関連肺炎予防バンドルを実施すべきか？ … 808

推奨 人工呼吸器を装着した成人 ARDS 患者ではルーチンの人工呼吸器関連肺炎（VAP）予防バンドルを実施することを推奨する（Good practice statement）。

領域 E 薬物療法・非薬物療法

CQ39 ARDS 患者にトロンボモジュリン製剤を用いるか？ … 824

推奨 ARDS 患者に対するトロンボモジュリン製剤の投与について推奨を提示することはできない（in our practice statement）。

CQ40 ARDS 患者に一酸化窒素吸入を使用するか？ … 835

推奨 ARDS 患者に一酸化窒素吸入を使用しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

CQ41 ARDS 患者にシベレスタットを使用するか？ … 851

推奨 ARDS 患者にシベレスタットを使用しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

CQ42 成人 ARDS 患者に副腎皮質ステロイドを使用するか？ … 867

推奨 成人 ARDS 患者に高用量副腎皮質ステロイドを使用しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/低い確実性のエビデンス：GRADE 2C）。

成人 ARDS 患者に低用量副腎皮質ステロイドを使用することを強く推奨する（強い推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 1B）。

CQ43 成人 ARDS 患者に早期リハビリテーション介入を行うか？ … 891

推奨 成人 ARDS 患者に早期（72 時間以内）リハビリテーションを行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/低い確実性のエビデンス：GRADE 2C）。

CQ44 成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うか？ … 910

推奨 成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

CQ45 成人 ARDS 患者の補助療法として、水分を制限した体液管理を行うか？ … 930

推奨 成人 ARDS 患者の補助療法として、水分を制限した体液管理を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

CQ46 ARDS 患者に ω 3 脂肪酸の含有率が高い経腸栄養を行うか？ … 951

推奨 ARDS 患者に ω 3 脂肪酸の含有率が高い経腸栄養を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

小児領域

領域 F 小児領域

PCQ1 小児 ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助（NPPV/HFNC）を使用するか？ … 972

推奨 小児 ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助（NPPV/HFNC）を使用しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

PCQ2 小児 ARDS 患者は 1 回換気量を制限するか？ … 992

推奨 小児 ARDS 患者に対する 1 回換気量の制限に関して、推奨を提示することはできないが、成人 ARDS 患者の治療戦略に則り、生理的な 1 回換気量を超えないように一般的に実施されている（in our practice statement）。

PCQ3 中等症以上の小児 ARDS 患者に高い PEEP を使用するか？ … 1006

推奨 中等症以上の小児 ARDS 患者に高い PEEP を使用するかの推奨を提示することはできないが、臨床医の経験や成人 ARDS 患者における知見に基づいて高い PEEP の使用が行われている（in our practice statement）。

PCQ4 小児 ARDS 患者にプラトー圧を制限するか？ … 1020

推奨 小児 ARDS 患者に対するプラトー圧の制限に関して、推奨を提示することはできないが、成人 ARDS 患者の治療戦略に則り、プラトー圧を制限しての呼吸管理が実行されている（in our practice statement）。

- PCQ5 小児呼吸不全患者の呼吸器離脱においてプロトコルを使用するか?** 1033
推奨 24時間以上の人工呼吸を要した小児呼吸不全患者の呼吸器離脱において、プロトコルを使用することを条件付きで推奨する (条件付きで推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).
- PCQ6 中等症以上の小児 ARDS 患者に高頻度振動換気 (HFOV) を使用するか?** 1049
推奨 小児 ARDS 患者において、高頻度振動換気 (HFOV) を実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).
- PCQ7 小児 ARDS 患者に APRV を使用するか?** 1069
推奨 小児 ARDS 患者において、換気条件として APRV を実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).
- PCQ8 小児 ARDS 患者の SpO₂ の目標値をどのように設定するか?** 1088
推奨 小児 ARDS 患者に対する特定の SpO₂ 目標値は推奨を提示できないが、臓器障害を生じるような高酸素血症や低酸素血症を避けられるように SpO₂ 目標値を設定している (in our practice statement).
- PCQ9 中等症以上の小児 ARDS 患者の早期に筋弛緩薬を使用するか?** 1101
推奨 中等症以上の小児 ARDS 患者に対する筋弛緩薬の早期使用の推奨を提示することはできないが、中等症以上の成人 ARDS 患者の治療戦略に則り、早期に筋弛緩薬が使用されることがある (in our practice statement).
- PCQ10 中等症以上の小児 ARDS 患者に腹臥位を行うか?** 1114
推奨 中等症以上の小児 ARDS 患者に腹臥位を行うことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).
- PCQ11 小児 ARDS 患者に一酸化窒素吸入療法を使用するか?** 1131
推奨 小児 ARDS 患者に対する一酸化窒素吸入療法をルーチンでは実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/低い確実性のエビデンス: GRADE 2C).
- PCQ12 小児 ARDS 患者にサーファクタントを使用するか?** 1147
推奨 小児 ARDS 患者に対してサーファクタントを使用しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).
- PCQ13 小児 ARDS 患者にステロイドを使用するか?** 1165
推奨 小児 ARDS 患者にステロイドを使用するかについて、本 SR の結果からはその推奨を提示することはできない。ステロイドの投与は患者背景、病態を含めて検討する必要がある (in our practice statement).
- PCQ14 小児呼吸不全患者の鎮静においてプロトコルを使用するか?** 1183
推奨 小児呼吸不全患者の鎮静にプロトコルを使用することを条件付きで推奨する (条件付き推奨/中程度の確実性の中程度のエビデンス: GRADE 2B).
- PCQ15 小児呼吸不全患者に毎日の鎮静中断 (daily sedation interruption: DSI) を行うか?** 1200
推奨 小児呼吸不全患者に、毎日の鎮静中断 (DSI) を実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).

第 1 章

- ・本診療ガイドラインの基本理念・概念
- ・パブリックコメントおよび回答
- ・本診療ガイドライン作成方法の概略

本診療ガイドラインの基本理念・概念

● 目的

本診療ガイドラインは、急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome : ARDS）の患者の診療において、患者の予後を改善させるためにこれまでに出示された利用可能なエビデンスを解釈し、それに基づいて個々の患者の価値観や嗜好を踏まえた上で適切な臨床上の判断を行うために推奨を提供することを目的とするものである。

● 対象（本診療ガイドラインの利用者）

本診療ガイドラインの利用者として想定しているのは、ARDSの診療に従事する専門医、非専門医（総合診療医、小児科医、家庭医、一般医、他領域専門医など）、看護師、薬剤師、臨床工学技士などの医療従事者である。特に、ARDSの診療において非専門的な医療従事者に焦点を当てて作成された。

● 利用にあたっての注意

本診療ガイドラインは臨床現場における医療従事者および患者、患者家族の意思決定を支援するために推奨を提供するものであり、提示された推奨に必ず従うよう強要するものではない。実際の判断には、本診療ガイドラインの推奨のみならず、その基となるエビデンスと推奨が決定される理由となる価値観やコストやリソースなどのほかの要因も確認した上で、個々の状況に応じて最適な選択をされたい。本診療ガイドラインの推奨は、それらに従って医療判断を行えば患者の転帰が必ず改善することを保証するものではない。推奨を参考に臨床現場で医療行為に関する判断を行ったことで生じた結果に対して、本診療ガイドライン作成委員会は一切の責任を負うものではない。また、本診療ガイドラインは、医療裁判の証拠として利用されることを想定していない。あくまで臨床現場での一般的な診療についての推奨を提示するものである。実際の診療上での判断は、患者の病状、リソースやマンパワーなど周囲を取り巻く環境、患者の価値観や嗜好などといった個別の状況を勘案した上で下されるべきである。したがって、医療事故が起こった際に、本診療ガイドラインに示す推奨のとおり診療が行われなかったという理由で過失があったと判断されるのは不適切である。本診療ガイドライン作成委員会は、本診療ガイドラインを裁判の証拠として利用することを認めない。最後に、本診療ガイドラインの推奨を実現するために必要な資源を用意することが望ましいが、個々の医療機関の状況によってそれが困難な場合もあることを明記しておく。

● 対象となる患者

本診療ガイドラインの扱う患者は、原則的に集中治療室（intensive care unit：ICU）または一般病棟に入院している成人および小児 ARDS 患者である。

● 内容

本診療ガイドラインは成人および小児 ARDS 患者に対する人工呼吸管理、薬物療法、理学療法などのエビデンスのシステマティックレビュー（systematic review：SR）を行って推奨を明示している。

● 取り扱う臨床上の課題

本診療ガイドラインでは成人 46、小児 15 の臨床疑問（clinical question：CQ）を以下の 5 つの領域に分けて推奨を明示した。

- ・ ARDS の診断、予後予測はどうするべきか？（領域 A）
- ・ ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助を使用するべきか？（領域 B）
- ・ ARDS 患者の侵襲的呼吸補助はどのように行うべきか？（領域 C）
- ・ ARDS 患者の呼吸器周辺治療は何をどのように行うべきか？（領域 D）
- ・ ARDS 患者の薬物治療、非薬物治療は何をどのように行うべきか？（領域 E）
- ・ 小児 ARDS 患者の治療はどのように行うべきか？

● 患者の価値観や意向

GRADE アプローチでは、推奨の決定に際して患者の価値観や意向を考慮することが求められている。このため、本診療ガイドラインパネル会議のパネリストとして患者代表に入ってもらい、患者の価値観や意向など患者の立場での意見を表明し、推奨決定に寄与していただいた。なお、本ガイドラインでは、集団の視点ではなく、個人の患者の視点で推奨を明示した。

● 診療ガイドライン利用促進の工夫

本診療ガイドラインでは、委員会報告、詳細版を作成した。詳細版は各学会サイトと Minds で公開予定である。また、本診療ガイドラインの活用を促進することを目的として、イラストを用いた推奨の要約、および一般の方（患者、患者家族など非医療従事者）を対象とした平易な文章による診療ガイドラインの解説を作成した。

また、診療ガイドライン利用促進のための各種講演会や講習会を開催する予定にしている。

● 推奨の適用モニタリングのための指標

各 CQ の推奨がどれくらい適用されているか、また、アウトカム改善が達成されているかのモニタリングのための基準を、各 CQ に付した。

● 診療ガイドライン作成グループの構成

ARDS 診療ガイドライン作成委員会

成人運営委員

委員長：

田坂 定智 弘前大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学講座
讃井 将満 自治医科大学附属さいたま医療センター 麻酔科 集中治療部

副委員長：

竹内 宗之 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 集中治療科
天下 慎一郎 広島大学大学院 医系科学研究科 救急集中治療医学

委員：

江木 盛時 京都大学大学院 医学研究科 侵襲反応制御医学講座・麻酔科学分野
橋本 悟 京都府立医科大学附属病院 集中治療部
一門 和哉 済生会 熊本病院 呼吸器内科
津島 健司 国際医療福祉大学医学部 呼吸器内科学
安田 英人 自治医科大学附属さいたま医療センター 救急科

コンサルタント：

南郷 栄秀 社会福祉法人聖母会 聖母病院 総合診療科：成人小児兼任

小児運営委員

委員長：

竹内 宗之 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 集中治療科

委員：

志馬 伸朗 広島大学大学院 医系科学研究科 救急集中治療医学
松本 正太郎 国立成育医療研究センター 集中治療科
齊藤 修 東京都立小児総合医療センター 救命・集中治療部

診療ガイドライン作成 SR 運営統括委員

SR 統括委員長：

天下 慎一郎 広島大学大学院 医系科学研究科 救急集中治療医学

SR 統括副委員長：

安田 英人 自治医科大学附属さいたま医療センター 救急科

委員：

岡森 慧 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科
櫻谷 正明 JA 広島総合病院 救急・集中治療科
則末 泰博 東京ベイ・浦安市川医療センター
加茂 徹郎 済生会宇都宮病院 救急集中治療科
矢田部 智昭 公立西知多総合病院 麻酔科
近藤 豊 順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科
福田 龍将 琉球大学大学院 医学研究科 救急医学講座

中島 幹男 都立広尾病院 救命救急センター
青木 善孝 浜松医科大学医学部附属病院 集中治療部
飯塚 悠祐 自治医科大学附属さいたま医療センター 麻酔科
林 健一郎 東京大学医学部附属病院 小児科
三浦 慎也 The Royal Children's Hospital Melbourne
石原 唯史 順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科

診療ガイドライン作成サポート委員

班長：

岡田 遥平 京都大学大学院 医学研究科 初期診療救急医学分野

委員：

阿南 圭祐 済生会 熊本病院 呼吸器内科
阿部 良伸 東北医科薬科大学 救急・災害医療学
岡野 弘 国立病院機構 横浜医療センター 救急総合診療科
真弓 卓也 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 循環器内科学研究分野
岸原 悠貴 武蔵野赤十字病院 救命救急センター
成田 知大 静岡県立総合病院 救命救急科/集中治療科
岡崎哲ロバート 亀田総合病院 集中治療科
窪田 佳史 亀田総合病院 感染症科
岩崎 夢大 東北大学大学院 医学系研究科 麻酔科学周術期医学分野
川上 大裕 神戸市立医療センター中央市民病院
對東 俊介 広島大学病院 診療支援部リハビリテーション部門
林 健一郎 東京大学医学部附属病院 小児科
竹下 淳 大阪母子医療センター 麻酔科
寺山 毅郎 防衛医科大学校 精神科学講座
林 拓也 埼玉県立小児医療センター 集中治療科
三浦 慎也 The Royal Children's Hospital Melbourne
石原 唯史 順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科

診療ガイドライン作成領域責任委員

吉田 拓生 東京慈恵会医科大学 麻酔科学講座集中治療部
岡田 遥平 京都大学大学院 医学研究科 初期診療救急医学分野
安藤 浩一 昭和大学医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門
増山 智之 自治医科大学附属さいたま医療センター 集中治療部
西村 哲郎 大阪市立大学 医学研究科 救急医学
成田 知大 静岡県立総合病院 救命救急科/集中治療科
片岡 惇 練馬光が丘病院 総合救急診療科 集中治療部門
米倉 寛 藤田医科大学ばんだね病院 麻酔・疼痛制御学
對東 俊介 広島大学病院 診療支援部リハビリテーション部門

パネル会議パネリスト（パネル会議メンバー）

成人

奥田 拓史	帯広第一病院 総合診療科/東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
三木 誠	仙台赤十字病院 呼吸器内科
安藤 幸吉	仙台市立病院 麻酔科
新井 奈々	東京大学大学院 医学系研究科 社会医学専攻医療倫理学
飯塚 悠祐	自治医科大学附属さいたま医療センター 麻酔科
吉田 健史	大阪大学大学院 医学系研究科 生体統御医学講座 麻酔・集中治療医学教室
瀬尾 龍太郎	神戸市立医療センター中央市民病院 救命救急センター
土肥 智史	徳島大学病院 看護部
森實 雅司	済生会 横浜市東部病院 臨床工学部
神津 玲	長崎大学病院 リハビリテーション部
横山 仁志	聖マリアンナ医科大学病院 リハビリテーションセンター
吉川 博	広島大学病院 薬剤部
石村 慶子	大阪大学 医学系研究科 公衆衛生学
武澤 恵理子	患者家族

小児

中川 聡	国立成育医療研究センター 集中治療科
川崎 達也	静岡県立こども病院 小児集中治療科
野坂 俊介	国立成育医療研究センター 放射線診療部
榎本 有希	筑波大学 救急・集中治療
三浦 慎也	The Royal Children's Hospital Melbourne
新井 奈々	東京大学大学院 医学系研究科 社会医学専攻医療倫理学
山谷 明正	国立成育医療研究センター 薬剤部
武澤 恵理子	患者家族
飯塚 悠祐	自治医科大学附属さいたま医療センター 麻酔科
土肥 智史	徳島大学病院 看護部
八木 健輔	東京都立小児総合医療センター 麻酔科 臨床工学技士
齊藤 修	東京都立小児総合医療センター 救命・集中治療部
石川 順一	大阪市立総合医療センター

外部評価委員

大田 えりか	聖路加国際大学 看護学研究科国際看護学
福岡 敏雄	倉敷中央病院
湯浅 秀道	国立病院機構 豊橋医療センター 歯科口腔外科
山川 一馬	大阪医科薬科大学 救急医学教室

SR 班員

青木 信将	新潟大学大学院 医歯学総合研究科 呼吸器・感染症内科
阿河 昌治	横浜市立市民病院

浅野 健吾 東京慈恵会医科大学 麻酔科学講座 集中治療部
 阿南 圭祐 済生会 熊本病院 呼吸器内科
 安部 光洋 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科
 阿部 良伸 東北医科薬科大学 救急・災害医療学
 井口 直也 大阪大学大学院 医学系研究科 生体統御医学講座 麻酔・集中治療医学教室
 池辺 諒 大阪母子医療センター
 石井 賢二 聖路加国際病院
 石井 賢造 福山市民病院 麻酔科・集中治療室
 石川 順一 大阪市立総合医療センター
 石川 雅巳 呉共済病院 麻酔・救急集中治療部
 石原 唯史 順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科
 石丸 剛 草加市立病院
 市山 崇史 信州大学医学部附属病院 集中治療部
 伊藤 健太郎 松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科
 伊藤 博之 亀田総合病院 呼吸器内科
 伊東 幸恵 大阪母子医療センター 集中治療科
 井上 明彦 兵庫県災害医療センター 救急部
 井上 寧 国際医療福祉大学三田病院 呼吸器センター
 井原 祥一 大阪警察病院
 今井 亮介 聖路加国際病院
 今長谷 尚史 東京大学大学院 医学系研究科
 岩井 英隆 社会医療法人博愛会 開西病院
 岩崎 夢大 東北大学大学院 医学系研究科 麻酔科学周術期医学分野
 岩下 義明 島根大学医学部 救急医学講座
 岩永 航 浦添総合病院 救急集中治療部
 上地 隆史 大阪医療センター
 上田 朝美 済生会 横浜市東部病院
 上野 太輔 川崎医科大学 救急医学
 宇城 敦司 大阪市立総合医療センター 集中治療部
 内御堂 亮 東京医科歯科大学病院 集中治療部
 梅垣 岳志 関西医科大学 麻酔科学講座
 江口 善友 済生会 熊本病院
 大木 伸吾 広島大学大学院 医系科学研究科 救急集中治療医学
 大澤 一郎 国立成育医療研究センター
 大島 良康 医療法人徳洲会 神戸徳洲会病院
 太田 啓介 静岡県立総合病院 集中治療センター
 太田 浩平 広島大学大学院 医系科学研究科 救急集中治療医学
 大野 孝則 昭和大学藤が丘病院

大村 拓 千葉大学医学部附属病院 救急科集中治療部
岡崎哲ロバート 亀田総合病院 集中治療科
岡澤 成祐 富山大学附属病院 第一内科
岡田 和也 横須賀市立うわまち病院 集中治療部
岡野 弘 国立病院機構 横浜医療センター 救急総合診療科
小川 顕太 東京慈恵会医科大学 麻酔科学講座 集中治療部
小倉 崇以 済生会 宇都宮病院 栃木県救命救急センター 救急・集中治療科
尾崎 将之 小牧市民病院 救急集中治療科
甲斐 慎一 京都大学医学部附属病院
貝沼 関志 稲沢市民病院 麻酔・救急・集中治療部門
柏浦 正広 自治医科大学附属さいたま医療センター 救急科
春日井 大介 名古屋大学医学部附属病院 救急科
数馬 聡 札幌医科大学医学部 集中治療医学
勝田 知也 愛媛県立中央病院 呼吸器内科
桂田 雅大 兵庫県立丹波医療センター
金子 唯 三重大学医学部附属病院 救命救急・総合集中治療センター
狩野 謙一 福井県立病院 救命救急センター
亀井 純 倉敷中央病院
川上 大裕 神戸市立医療センター中央市民病院
川崎 剛 千葉大学大学院 医学研究院 呼吸器内科学
河野 圭史 岡山大学病院
喜久山 和貴 昭和大学病院 集中治療科
岸原 悠貴 武蔵野赤十字病院 救命救急センター
木全 俊介 京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻予防医療学分野
京 道人 広島大学大学院 医系科学研究科 救急集中治療医学
楠本 耕平 兵庫県立尼崎総合医療センター 小児救急集中治療科
窪田 佳史 亀田総合病院 感染症科
栗原 祐太郎 北里大学医学部 救命救急医学
小出 俊一 浦添総合病院 救急集中治療部
高慶 承史 東京都立多摩総合医療センター 救命救急センター
河野 通彦 堺市立総合医療センター
小坂 順子 岡山大学病院 麻酔科蘇生科
古田島 太 埼玉医科大学国際医療センター 集中治療科
紺田 眞規子 奈良県立医科大学 麻酔科
齋藤 俊輔 沖縄県立中部病院
酒井 瑞 高知大学医学部 呼吸器・アレルギー内科
阪本 仁 島根県立中央病院 呼吸器外科
佐藤 新太郎 さいたま赤十字病院 呼吸器内科

佐藤 大三 順天堂大学医学部 麻酔科学ペインクリニック
 佐藤 哲哉 東北大学病院 高度救命救急センター
 佐藤 仁信 国立循環器病研究センター 集中治療科
 佐藤 光則 静岡県立こども病院 小児集中治療科
 佐藤 隆平 京都大学大学院 医学研究科 人間健康科学系専攻 先端中核看護科学講座クリティカルケア
 看護学分野
 澤本 徹 東海大学医学部附属八王子病院
 柴田 純平 藤田医科大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座
 島谷 竜俊 広島大学大学院 医系科学研究科 救急集中治療医学
 清水 一茂 天理よろづ相談所病院 臨床工学部
 生野 雄二 九州大学病院 救命救急センター
 水堂 祐広 麻生総合病院 呼吸器内科
 杉原 潤 柏市立柏病院 呼吸器内科
 杉村 宗典 姫路獨協大学 医療保健学部臨床工学科
 杉村 洋子 千葉県こども病院 集中治療科
 杉本 裕史 甲南医療センター 呼吸器内科
 関根 秀介 東京医科大学 麻酔科学分野
 席 望 富山大学附属病院 救急科
 高山 千尋 横浜労災病院 集中治療科
 滝本 浩平 亀田総合病院 集中治療科
 竹下 淳 大阪母子医療センター 麻酔科
 竹原 朋宏 慶應義塾大学 呼吸器内科
 豎 良太 東京ベイ・浦安市川医療センター
 田中 愛子 大阪大学大学院 医学系研究科 麻酔・集中治療医学教室
 田中 健之 長崎大学病院 感染制御教育センター
 田辺 裕子 虎の門病院 臨床腫瘍科
 谷河 篤 東北大学病院 高度救命救急センター
 谷口 琢也 地方独立行政法人 市立大津市民病院 循環器内科
 田畑 恵里奈 神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科
 田村 高廣 名古屋大学医学部附属病院 麻酔科
 鉄本 訓史 市立吹田市民病院 呼吸器リウマチ科
 寺山 毅郎 防衛医科大学校 精神科学講座
 徳永 健太郎 熊本大学病院 集中治療部
 土手 尚 聖隷浜松病院
 富岡 義裕 戸田中央総合病院 麻酔科・ICU
 富永 直樹 日本医科大学附属病院
 董 理 京都大学医学部附属病院 麻酔科/京都大学大学院 医学研究科社会健康医学系専攻医療疫
 学分野

内藤 紘一 医療法人相志和診会 岩間循環器内科
 長尾 工 公益財団法人 日本心臓血圧振興会附属 榊原記念病院
 中川 夏樹 公立学校共済組合 関東中央病院 呼吸器内科
 仲川 宏昭 滋賀医科大学 呼吸器内科
 中島 拓郎 熊本大学病院 集中治療部
 中瀧 恵実子 徳島県立中央病院
 中谷 友香 昭和伊南総合病院 内科
 長門 直 JCHO 東京山手メディカルセンター
 中野 諭 埼玉県立小児医療センター
 中野 泰 川崎市立井田病院
 長嶺 祐介 横浜市立大学附属病院 麻酔科・集中治療部
 中村 浩士 呉医療センター・中国がんセンター 総合診療科
 中村 悠太 済生会 熊本病院
 中村 嘉 日本赤十字社 京都第二赤十字病院 救急科
 中森 裕毅 三重大学大学院 医学系研究科 分子病態学講座
 成宮 博理 京都第二赤十字病院 救急科
 西岡 典宏 京都大学大学院 医学研究科 予防医療学分野
 西野 智哉 東海大学医学部 総合診療学系救命救急医学
 丹羽 崇 神奈川県立循環器呼吸器病センター
 萩原 祥弘 済生会 宇都宮病院
 橋本 克彦 福島県立医科大学
 橋本 紘幸 京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野
 濱口 純 東京都立多摩総合医療センター 救命救急センター
 濱本 学 埼玉県立小児医療センター 救急診療科
 林 実 福井県立病院
 東 晶子 千葉大学病院
 東島 潮 長崎大学大学院 麻酔集中治療医学
 福田 陽佑 昭和大学医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門
 藤井 遼 栃木県済生会 宇都宮病院 救急・集中治療科
 藤田 健亮 済生会 宇都宮病院
 藤田 義人 愛知医科大学 麻酔科・周術期集中治療部
 藤本 潤一 横浜労災病院 集中治療科
 藤本 佳久 TMG あさか医療センター
 古川 拓 自治医科大学附属さいたま医療センター 麻酔科・集中治療部
 穂苅 諭 新潟大学歯学総合病院 呼吸器・感染症内科
 星 進悦 岩手県釜石保健所
 星野 晴彦 国際医療福祉大学 成田看護学部
 本郷 貴識 岡山済生会 総合病院

本藤 憲一 東京医科歯科大学病院 救急科
 牧 盾 九州大学病院 集中治療部
 増永 愛子 熊本大学病院 呼吸器内科
 増永 直久 京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻 医療疫学分野
 真弓 卓也 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 循環器内科学研究分野
 丸橋 孝昭 北里大学医学部 救命救急医学
 御室 総一郎 浜松医科大学医学部附属病院 集中治療部
 宮川 幸子 琉球大学大学院 医学研究科 救急医学講座
 宮下 徳久 兵庫県立こども病院 小児集中治療科
 村田 哲平 東京都健康長寿医療センター
 村田 真紀 京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学専攻医療疫学分野
 安尾 俊祐 京都桂病院 救急科
 安福 祐一 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室
 山内 康太 製鉄記念八幡病院 リハビリテーション部
 山口 嘉一 横浜市立市民病院
 山下 幸一 日本赤十字社 高知赤十字病院 救命診療部
 山本 章太 東海大学医学部付属八王子病院 画像診断科
 山田 浩平 防衛医科大学校病院 救急部
 山田 淑恵 京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻 医療疫学分野
 山本 良平 京都大学大学院 社会健康医学専攻医療疫学分野
 横山 俊樹 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科/救急部集中治療室
 吉武 重徳 九州保健福祉大学
 吉田 拓也 小牧市民病院 救急集中治療科
 吉田 英樹 聖マリアンナ医科大学
 吉永 晃一 自治医科大学附属さいたま医療センター 麻酔科・集中治療部
 吉廣 尚大 JA 広島総合病院 薬剤部
 吉村 聡志 京都大学大学院 予防医療学分野
 和田 宗一郎 手稲溪仁会病院 小児科

SR サポート図書館司書

神山 貴子 京都府立医科大学 附属図書館
 日詰 千栄 京都府立医科大学 附属図書館
 中川 好子 京都府立医科大学 附属図書館
 鈴木 孝明 奈良県立医科大学 附属図書館

■一般の方向け解説作成担当班

岡田 遥平 京都大学大学院 医学研究科 初期診療救急医学分野（作成班統括）
 杉本 裕史 甲南医療センター 呼吸器内科（作成班リーダー）
 増永 愛子 熊本大学病院 呼吸器内科
 高山 千尋 横浜労災病院 集中治療科

杉村 宗典 姫路獨協大学 医療保健学部臨床工学科
大島 良康 医療法人徳洲会 神戸徳洲会病院
山田 浩平 防衛医科大学校病院 救急部
狩野 謙一 福井県立病院 救命救急センター
櫻谷 正明 JA 広島総合病院 救急・集中治療科
長尾 工 公益財団法人 日本心臓血圧振興会附属榊原記念病院
武澤 恵理子 患者家族
新谷 薫 イラストレーター（イラスト作成）

■ Visual abstract 作成

岡田 遙平 京都大学大学院 医学研究科 初期診療救急医学分野
石原 唯史 順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科
武澤 恵理子 患者家族

● 透明性の確保

本診療ガイドライン作成にあたって、診療ガイドライン作成の趣旨を公開し SR 作成委員とパネル会議パネリストを公募した。これにより、診療ガイドライン作成を、診療ガイドライン作成委員会（各学会を代表）、SR 作成委員、パネル会議パネリストには一部の重複があるものの、独立してそれぞれの作業を進めることで作成過程の透明性を確保した。また、単に推奨を記述するのみならず、推奨決定の過程を診療ガイドライン本文中に開示することも、透明性を確保する上で重視したことである。さらに、学会ホームページウェブサイトなどを通じてパブリックコメントを求め、さらに外部委員によるレビューを依頼した。

● 資金および協力組織

本診療ガイドラインは日本呼吸器学会、日本集中治療医学会、日本呼吸療法医学会の資金を得て作成した。公募した SR 作成委員、パネル会議パネリストには日当などは支払われず、必要な場合のみ交通費宿泊費を支給した。検索式作成や文献検索についても、図書館司書の方々のボランティア活動によって行われた。なお、完成した診療ガイドラインは PDF 版を各学会サイトおよび日本医療機能評価機構 Minds ガイドラインライブラリ¹⁾において無償公開することとしている。さらに、SR の一部を peer review 英文誌に掲載する予定である。これらすべての資金は上記 3 学会で分担した。推奨の作成にあたっては、資金提供者である上記 3 学会や Minds の意向や利益はその内容に影響していない。

● 利益相反

本診療ガイドラインの利益相反（COI）開示の方針に関して

- ・経済的利益相反（conflict of interest : COI）と学術的 COI ならびに各メンバーの役割を巻末または付録に開示する。
- ・委員相互の学術的 COI の干渉を避けるために、推奨草案に対しての委員の投票は匿名化して行う。

- ・日本集中治療医学会，日本呼吸器学会，日本呼吸療法医学会などのいずれの学会所属者も日本医学会の指針に基づく同一基準とし，所属学会の区別なく提出する。
- ・作成委員，パネル委員，SR 統括委員，SR 領域責任委員，SR 班員においても COI 開示方針に関して区別を設けないこととする。
- ・提出のフォーマットは別紙の COI 自己申告書を用い回答・集計する。
- ・COI 開示の基準については以下に準ずる。

COI の分類

本ガイドラインでは COI を経済的 COI および学術的 COI に分類し，また，その重要性から，Primary COI, Secondary COI に分類する。Primary COI があるメンバーは推奨に関する議論，投票には参加できない。Secondary COI については開示のみの対応とする。経済的 COI および学術的 COI の基準については下記を参照。

	経済的 COI	学術的 COI	対 応
Primary COI	3 年以内で下記の基準	<ul style="list-style-type: none"> ・推奨に引用されている 1 次研究論文の著者 ・研究資金を獲得しガイドラインに関連する項目の研究を実施している場合 	推奨に関する議論，投票などに関与しない
Secondary COI	下記の基準を満たすが失効済みのもの（契約終了済みなど）	上記以外の学術的 COI	開示のみ

経済的 COI について

- ・下記の基準 A, B, C に該当する場合は開示を行う。
- ・過去 3 年間（2018 年 1 月から 2021 年 12 月まで）に遡り開示する。
- ・製薬メーカーなどの競争的資金なども，COI の対象とする。
- ・主任教授，部門責任者などの立場にある場合，教室（部門）全体に入った資金と見なされる場合には COI として開示する（注：下記の C の項目を参照）。

【A. 自己申告者自身の申告事項】

A-1

企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額（1 つの企業・団体からの報酬額が年間総額 100 万円以上のものを記載）

A-2

株の保有と，その株式から得られる利益（1 年間の本株式による利益）（1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの，あるいは当該株式の 5% 以上保有のものを記載）

A-3

企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（有/無）（1つの特許使用料が年間総額100万円以上のものを記載）

A-4

企業や営利を目的とした団体より，会議の出席（発表，助言など）に対し，研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当，講演料などの報酬（1つの企業・団体からの講演料が年間総額50万円以上のものを記載）

A-5

企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料（1つの企業・団体からの原稿料が年間総額50万円以上のものを記載）

A-6

企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費〔1つの企業・団体から，医学系研究（共同研究，受託研究，治験など）に対して，申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた年間総額100万円以上のものを記載〕

A-7

企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金（1つの企業・団体から，申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して，申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で，実際に割り当てられた年間総額100万円以上のものを記載）

A-8

企業などが提供する寄附講座（企業などからの寄附講座に所属している場合に記載）

A-9

その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行，贈答品など）（1つの企業・団体から受けた報酬が年間5万円以上のものを記載）

【B. 申告者の配偶者，1親等内の親族，または収入・財産的利益を共有する者の申告事項】

B-1

企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額（1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上のものを記載）

B-2

株の保有と、その株式から得られる利益（1年間の本株式による利益）（1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有のものを記載）

B-3

企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（有/無）（1つの特許使用料が年間100万円以上のものを記載）

【C. 申告者の所属する研究機関・部門にかかる COI 開示事項】

（申告者が所属研究機関・部門の長と過去3年間に共同研究者、分担研究者の関係にあったか、あるいは現在ある場合に有）

C-1

企業や営利を目的とした団体が当該の研究機関・部門に対して提供する研究費〔1つの企業・団体が契約に基づいて、申告者の医学系研究（助成研究、共同研究、受託研究など）に関連して、当該の長に対して過去3年以内に実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられたもの〕について、1つの企業・団体からの年間総額が1,000万円以上のものを記載

C-2

企業や営利を目的とした団体が当該の研究機関・部門に対して提供する寄附金〔1つの企業・営利団体から、申告者の研究に関連して、所属研究機関そのもの、あるいは部門（病院、学部またはセンター、講座）の長に対して提供され、過去3年以内に実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられたもの〕について、1つの企業・団体からの年間総額が200万円以上のものを記載

C-3

その他（申告者が所属する研究機関そのもの、あるいは機関・部門の長が本学会の事業活動に関係する企業などの株式保有、特許使用料、あるいは投資など）（本学会の事業活動において影響を与える可能性が想定される場合に記載）

学術的 COI について

- ・下記の基準 A, B, C に該当する場合は開示を行う。
- ・過去3年間（2018年1月から2021年12月まで）に遡り開示する。
- ・C-1の項目は Primary COI として扱う。
- ・C-3, 4については、獲得した研究資金を基に研究している場合は、研究資金源と研究名いずれも開示し、Primary COI として扱う。それ以外の競争的研究資金を用いない研究、発表、論文の場合は Secondary COI として扱う。

【A. 学術団体における役職】

2018年1月1日以降2021年12月末までに、すべての全国規模以上の学術団体およびそれに準ずるもの（呼吸器、集中治療など以外のすべての領域の学会を含む）の理事、監事以上の役職についている場合、役職、学会名を記載する

【B. ガイドラインへの関与】

B-1

2018年1月1日以降2021年12月末までに、あらゆる診療ガイドラインおよびそれに準ずるものにメンバーとして関わった場合、または関わる可能性がある場合、関わったガイドライン名、役職を記載する

B-2

前版の『ARDS 診療ガイドライン 2016』の推奨に関与したパネル委員の場合、その旨を記載する

【C. 関連する研究への関与】

C-1

推奨形成のためのシステマティックレビューに1次研究として含まれている論文の著者（共著者）の場合、論文名、雑誌名を公開する（時期については過去3年間以前も含む）

C-2

推奨形成のためのシステマティックレビューの出版済み論文の著者（共著者）の場合、論文名、雑誌名を公開する（時期については過去3年間以前も含む）

C-3

2018年1月1日以降2021年12月末までに、当ガイドラインの臨床疑問に関連する論文または学会発表の著者または演者（共著者または共同演者を含む）がある場合、論文名、雑誌名または学会発表の演題名、発表学会を開示する

C-4

2018年1月1日以降2021年12月末までに、当ガイドラインの臨床疑問に関連する研究に関与している場合（研究計画書が作成され倫理委員会で承認されており、研究責任者または共同研究者として研究計画書に記載されている場合）、関与している研究名を開示する

利益相反 (COI : conflict of interest) 一覧

*には詳細を下に付記.

経済的 COI (経済的 COI 管理基準 A-1~C-3 項目詳細については別記参照)

名 前	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	A-7	A-8	A-9	B-1	B-2	B-3	C-1	C-2	C-3
田坂 定智	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
讚井 將満	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
大下 慎一郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
竹内 宗之	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
一門 和哉	無	無	無	有*1	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
江木 盛時	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
志馬 伸朗	無	無	無	有*2	無	無	有*3	無	無	無	無	無	無	無	無
津島 健司	無	無	無	有*4	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
橋本 悟	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
安田 英人	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
齊藤 修	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
松本 正太郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
南郷 栄秀	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
青木 善孝	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
飯塚 悠祐	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
石原 唯史	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
岡森 慧	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
加茂 徹郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
近藤 豊	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
櫻谷 正明	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
中島 幹男	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
則末 泰博	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
林 健一郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
福田 龍将	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
三浦 慎也	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
矢田部 智昭	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
安藤 浩一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
岡田 遥平	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
尾崎 将之	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
片岡 惇	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
對東 俊介	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
成田 知大	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
西村 哲郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
増山 智之	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
吉田 拓生	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無

米倉 寛	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
青木 信将	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
阿河 昌治	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
浅野 健吾	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
阿南 圭祐	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
安部 光洋	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
阿部 良伸	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
井口 直也	無	無	無	無	無	有*5	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
池辺 諒	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
石井 賢二	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
石井 賢造	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
石川 順一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
石川 雅巳	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
石丸 剛	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
市山 崇史	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
伊藤 健太郎	無	無	無	有*6	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
伊藤 博之	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
伊東 幸恵	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
井上 明彦	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
井上 寧	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
井原 祥一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
今井 亮介	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
今長谷 尚史	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
岩井 英隆	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
岩崎 夢大	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
岩下 義明	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
岩永 航	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
上地 隆史	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
上田 朝美	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
上野 太輔	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
宇城 敦司	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
内御堂 亮	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
梅垣 岳志	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
江口 善友	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
大木 伸吾	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
大澤 一郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
大島 良康	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
太田 啓介	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
太田 浩平	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
大野 孝則	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
大村 拓	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無

岡崎哲口バート	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
岡澤 成祐	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
岡田 和也	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
岡野 弘	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
小川 顕太	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
小倉 崇以	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
甲斐 慎一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
貝沼 関志	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
柏浦 正広	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
春日井 大介	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
数馬 聡	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
勝田 知也	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
桂田 雅大	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
金子 唯	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
狩野 謙一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
亀井 純	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
川上 大裕	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
川崎 剛	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
河野 圭史	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
喜久山 和貴	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
岸原 悠貴	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
木全 俊介	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
京 道人	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
楠本 耕平	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
窪田 佳史	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
栗原 祐太郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
小出 俊一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
高慶 承史	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
河野 通彦	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
小坂 順子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
古田島 太	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
紺田 眞規子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
齋藤 俊輔	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
酒井 瑞	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
阪本 仁	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
佐藤 新太郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
佐藤 大三	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
佐藤 哲哉	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
佐藤 仁信	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
佐藤 光則	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
佐藤 隆平	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無

澤本 徹	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
柴田 純平	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
島谷 竜俊	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
清水 一茂	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
生野 雄二	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
水堂 祐広	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
杉原 潤	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
杉村 宗典	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
杉村 洋子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
杉本 裕史	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
関根 秀介	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
席 望	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
高山 千尋	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
滝本 浩平	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
竹下 淳	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
竹原 朋宏	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
豎 良太	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
田中 愛子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
田中 健之	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
田辺 裕子	無	無	無	無	無	有*7	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
谷河 篤	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
谷口 琢也	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
田畑 恵里奈	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
田村 高廣	無	無	無	無	無	無	無	無	有*8	無	無	無	無	無	無	無
鉄本 訓史	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
寺山 毅郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
徳永 健太郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
土手 尚	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
富岡 義裕	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
富永 直樹	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
董 理	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
内藤 紘一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
長尾 工	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
中川 夏樹	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
仲川 宏昭	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
中島 拓郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
中瀧 恵実子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
中谷 友香	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
長門 直	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
中野 諭	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
中野 泰	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無

長嶺 祐介	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
中村 浩士	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
中村 悠太	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
中村 嘉	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
中森 裕毅	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
成宮 博理	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
西岡 典宏	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
西野 智哉	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
丹羽 崇	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
萩原 祥弘	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
橋本 克彦	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
橋本 紘幸	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
濱口 純	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
濱本 学	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
林 実	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
東 晶子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
東島 潮	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
福田 陽佑	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
藤井 遼	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
藤田 健亮	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
藤田 義人	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
藤本 潤一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
藤本 佳久	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
古川 拓	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
穂苅 諭	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
星 進悦	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
星野 晴彦	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
本郷 貴識	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
本藤 憲一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
牧 盾	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
増永 愛子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
増永 直久	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
真弓 卓也	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
丸橋 孝昭	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
御室 総一郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
宮川 幸子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
宮下 徳久	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
村田 哲平	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
村田 真紀	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
安尾 俊祐	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
安福 祐一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無

山内 康太	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
山口 嘉一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
山下 幸一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
山本 章太	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
山田 浩平	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
山田 淑恵	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
山本 良平	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
横山 俊樹	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
吉武 重徳	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
吉田 拓也	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
吉田 英樹	無	無	無	無	無	無	無	無	*9	無	無	無	無	無	無
吉永 晃一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
吉廣 尚大	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
吉村 聡志	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
和田 宗一郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
新井 奈々	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
安藤 幸吉	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
石村 慶子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
奥田 拓史	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
神津 玲	無	無	無	*10	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
瀬尾 龍太郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
武澤 恵理子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
土肥 智史	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
三木 誠	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
森實 雅司	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
横山 仁志	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
吉川 博	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
吉田 健史	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
榎本 有希	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
川崎 達也	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
中川 聡	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
野坂 俊介	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
八木 健輔	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
山谷 明正	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
林 拓也	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
大田 えりか	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
福岡 敏雄	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
山川 一馬	無	無	無	無	無	*11	*12	無	無	無	無	無	無	無	無
湯浅 秀道	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無

学術的 COI 開示事項詳細

- *1 日本ベーリンガーインゲルハイム：2020年/190万円.
- *2 ファイザー：2017, 2019年, 大日本住友製薬：2017年, MSD：2018, 2019年/いずれも50万円以上100万円以下.
- *3 ファイザー：寄附金, 2017, 2018年, 旭化成ファーマ：寄附金, 2017年.
- *4 日本ベーリンガーインゲルハイム：2019年/210万円.
- *5 Baxter Healthcare Corporation：競争的資金, 2021年, 38000 USD.
- *6 日本イーライリリー：2021年/180万円, 日本ベーリンガーインゲルハイム：2021年/160万円, Astra Zeneca, MSD, ファイザー, 小野薬品, 中外製薬, 武田薬品工業：いずれも50万円以下.
- *7 大鵬薬品工業：治験, 2020年/1,557,600円, 小野薬品工業：治験, 2020年/5,472,000円, MSD：2021年/100万円以上1,000万円未満治験, イーライリリー：2021年/100万円以上1,000万円以下受託研究.
- *8 ヘモネテイクスジャパン合同会社：講演謝礼, 2020年/5万円.
- *9 ビオメリュー・ジャパン：日本集中治療医学会ランチョンセミナー講演料, 2020年/7万円.
- *10 帝人ファーマ：講演料, 2019年/67万円.
- *11 JIMRO：共同研究, 2020年度, 400万円.
- *12 旭化成ファーマ：2020年度/200万円, 日本製薬：2020年度/100万円.

COI 一覧（学術的 COI）

*には詳細を下に付記。

（COI 管理基準：学術的 COI の A-1～C-4 項目詳細については別記参照）

名 前	A 学会, 役職, 期間	B-1 診療ガイド ライン, 役職	B-2 前版の パネル委員	C-1 論文名, 雑誌	C-2 : 論文名, 雑誌名 C-3 : 演題名, 学会	C-4 関連する研究
讃井 将満	日本呼吸療法医学 会, 理事, 2020 年 10 月	ARDS 診療 ガイ ドライン 2021, 作成委員長	有	無	デクスメトミジ ンは本当に最良 な鎮静剤なのか? Cons の立場から の考察, 第 45 回 日本集中治療医 学会学術集会 重症肺出血に対 して VVECMO を 使用した 1 例, 第 45 回日本集中治 療医学会学術集会 急性呼吸促迫症 候群に対する個 別化医療, THE LUNG-perspec- tives 2018 ; 26 : 165-8	無
田坂 定智	日本呼吸器学会, 理事, 2018 年 4 月～現在	無	無	Prognostic val- ues of the Berlin definition criteria, blood lactate level, and fibrop- roliferative changes on high-resolution computed tomography in ARDS patients, BMC Pulm Med 2019 ; 19 : 37	無	無
大下 慎一郎	無	J-SSCG2020, アカデミック GL 推進班. 日本蘇生 協議会 (JRC) 蘇生ガイドライン, 委員. 国際蘇生連 絡委員会 (ILCOR) 心肺蘇生ガイド ライン, 委員	有	無	無	無
竹内 宗之	日本小児集中治 療研究会, 理事, 2018～2020 年	the international Pediatric Acute Lung Injury Con- sensus Confer- ence update (PALICC 2), 作 成委員	無	無	無	無

一門 和哉	無	特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き第3版, 分担執筆者	無	Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT : validation in 44 cases, Radiology 2006 ; 238 : 321-9 Fibroproliferative changes on high-resolution CT in the acute respiratory distress syndrome predict mortality and ventilator dependency : a prospective observational cohort study, BMJ Open 2012 ; 2 : e000545	無	無
江木 盛時	無	J-SSCG2020, 委員長, 日本医学会連合 COVID-19 expert opinion, COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations	有	無	無	無
志馬 伸朗	理事：日本集中治療医学会, 日本呼吸療法医学会, 日本小児集中治療研究会, 2018～2020年	J-SSCG2020, 委員. 肺炎診療ガイドライン, 委員. 深在性真菌症診療ガイドライン, 委員. J-SSCG2020 特別編 COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations, アドバイザリーボード. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン, 委員	無	無	無	無
津島 健司	無		無	無	無	無
橋本 悟	日本集中治療医学会, 理事, 2018年～現在. 日本呼吸療法医学会, 監事, 2018年～現在. 日本ショック学会, 理事, 2018～2021年	J-SSCG2020, WG メンバー	無	無	無	無

安田 英人	日本集中治療教育研究会 (JSEPTIC), 理事, 2019年4月~2021年3月	J-SSCG2020, アカデミック GL 推進班. JRC 蘇生ガイドライン, SR 委員	無	無	無	無
齊藤 修	無		無	無	無	無
松本 正太郎	無		無	無	無	無
南郷 栄秀	日本プライマリ・ケア連合学会, 理事, 2016年~. コクランジャパン, 監事, 2017年~	てんかん診療ガイドライン2018, 外部委員 パーキンソン病診療ガイドライン2018, 外部委員 リハビリテーション栄養学会診療ガイドライン2018, 診療ガイドライン作成協力委員 特発性肺線維症の治療ガイドライン2017, 協力者 腹膜透析ガイドライン2019, 外部評価委員	無	無	無	無
青木 善孝	無	J-SSCG2020, アカデミック GL 推進班 兼 PAD 班 WG メンバー	無	無	ARDS 診療ガイドライン2021 へ向けて GRADE システムの課題と展望. 第46回日本集中治療医学会学術集会2019	無
飯塚 悠祐	無		無	無	無	無
石原 唯史	無	J-SSCG2020, WG メンバー, COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations, CQ 班長	無	無	無	無
岡森 慧	無		無	無	*5-10 参照	無
加茂 徹郎	無		無	Prognostic values of the Berlin definition criteria, blood lactate level, and fibroproliferative changes on high-resolution computed tomography in ARDS patients, BMC Pulm Med 2019 ; 19 : 37	無	無

近藤 豊	無	J-SSCG2020, アカデミック GL 推進班. JRC 蘇生ガイドライン2020, 脳神経蘇生作業部会委員. 2022 年改訂版非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン, 協力委員. 熱中症診療ガイドライン, 作成委員	無	無	無	無
櫻谷 正明	無	J-SSCG2020, アカデミック GL 推進班	有	無	*1, 2	無
中島 幹男	無	ARDS2016, SR 委員	無	無	無	無
則末 泰博	無	J-SSCG2020, WG メンバー	有	無	無	無
林 健一郎	無		無	無	無	無
福田 龍将	無	J-SSCG2020, アカデミック GL 推進班. JRC 蘇生ガイドライン2020, ALS 作業部会	無	無	無	無
三浦 慎也	無	J-SSCG2020, アカデミック GL 推進班	無	無	無	無
矢田部 智昭	無	J-SSCG2020, 委員 (アカデミック GL 推進班班長)	無	無	無	無
安藤 浩一	無	動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版, SR 委員	無	無	*3-8	無
岡田 遥平	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー. 「新型コロナウイルス感染症の流行を踏まえた 熱中症予防に関する提言」, 日本救急医学会 熱中症及び低体温症に関する委員会, 委員	無	無	*3-8, Early versus delayed mobilization for in-hospital mortality and health-related quality of life among critically ill patients : a systematic review and meta-analysis, J Intensive care 2019 ; 7 : 57	無
尾崎 将之	無	J-SSCG2020, WG メンバー	無	無	無	無
片岡 惇	無		無	無	無	無

對東 俊介	無	理学療法ガイドライン第2版, SR班. J-SSCG2020, アカデミックGL推進班. 日本版重症患者リハビリテーションガイドライン2022, 委員	無	無	無	無
成田 知大	無	J-SSCG2020, SRグループメンバー. J-SSCG2020 特別編 COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations, タスクフォースメンバー	無	無	無	無
西村 哲郎	無	J-SSCG2020, WGメンバー	無	無	無	無
増山 智之	無		無	無	*1, 2	無
吉田 拓生	ABCD-sonography, 理事, 2014年5月～現在		無	無	*3-8	無
米倉 寛	無	J-SSCG2020, WGメンバー. 周術期禁煙ガイドライン, WGメンバー. 術後痛ガイドライン (プラクティカルガイド), WGメンバー. 医療情報データベースを用いる研究のための Outcome Definition Repository, タスクフォース委員, WGメンバー	無	無	Early versus late tracheostomy in patients with traumatic brain injury, Intensive Care Med 2020 ; 46 : 1286-7	無
青木 信将	無	無	無	無	無	無
阿河 昌治	無	無	無	無	無	無
浅野 健吾	無	無	無	無	無	無
阿南 圭祐	無	IPFの治療ガイドライン, 協力者. 肺がん検診エビデンスレポート作成会議, 文献レビュー委員会メンバー	無	無	*4, 8	無
安部 光洋	無	無	無	無	無	無
阿部 良伸	無	無	無	無	無	無

井口 直也	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
池辺 諒	無	無	無	無	無	無
石井 賢二	無	無	無	無	無	無
石井 賢造	無	無	無	無	無	無
石川 順一	無	無	無	無	無	無
石川 雅巳	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー. JRC 蘇生ガ イドライン2020, BLS 共同座長	無	無	無	無
石丸 剛	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー. J-SSCG2020 特 別編 COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living rec- ommendations, タスクフォースメ ンバー	無	無	無	無
市山 崇史	無	無	無	無	無	無
伊藤 健太郎	無	無	無	無	無	無
伊藤 博之	無	無	無	無	*3	無
伊東 幸恵	無	無	無	無	無	無
井上 明彦	無	無	無	無	無	無
井上 寧	無	無	無	無	無	無
井原 祥一	無	無	無	無	無	無
今井 亮介	無	無	無	無	*8	無
今長谷 尚史	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
岩井 英隆	無	無	無	無	無	無
岩崎 夢大	無	無	無	無	無	無
岩下 義明	無	無	無	無	*4	無
岩永 航	無	無	無	無	無	無
上地 隆史	無	無	無	無	無	無
上田 朝美	無	無	無	無	無	無
上野 太輔	無	無	無	無	無	無
宇城 敦司	無	無	無	無	無	無
内御堂 亮	無	無	無	無	無	無
梅垣 岳志	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
江口 善友	無	無	無	無	無	無
大木 伸吾	無	無	無	無	無	無
大澤 一郎	無	無	無	無	無	無
大島 良康	無	無	無	無	*4	無
太田 啓介	無	無	無	無	無	無

太田 浩平	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
大野 孝則	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
大村 拓	無	無	無	無	無	無
岡崎哲口バート	無	無	無	無	無	無
岡澤 成祐	無	無	無	無	無	無
岡田 和也	無	無	無	無	無	無
岡野 弘	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	*1, 2	無
小川 顕太	無	無	無	無	無	無
小倉 崇以	無	無	無	無	*4	無
甲斐 慎一	無	無	無	無	無	無
貝沼 関志	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー. JRC 蘇生ガ イドライン 2020	無	無	無	無
柏浦 正広	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
春日井 大介	無	無	無	無	無	無
数馬 聡	無	無	無	無	無	無
勝田 知也	無	無	無	無	無	無
桂田 雅大	無	無	無	無	無	無
金子 唯	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
狩野 謙一	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
亀井 純	無	無	無	無	無	無
川上 大裕	無	無	無	無	無	無
川崎 剛	無	結核診療ガイド ライン, SR 班	無	無	*6, 7	無
河野 圭史	無	無	無	無	無	無
喜久山 和貴	無	無	無	無	無	無
岸原 悠貴	無	無	無	無	無	無
木全 俊介	無	無	無	無	*1, 2	無
京 道人	無	無	無	無	無	無
楠本 耕平	無	無	無	無	無	無
窪田 佳史	無	無	無	無	無	無
栗原 祐太郎	無	無	無	無	無	無
小出 俊一	無	無	無	無	無	無
高慶 承史	無	無	無	無	無	無
河野 通彦	無	無	無	無	無	無
小坂 順子	無	無	無	無	無	無

古田島 太	無	無	無	無	無	無
紺田 眞規子	無	無	無	無	無	無
齋藤 俊輔	無	無	無	無	無	無
酒井 瑞	無	無	無	無	無	無
阪本 仁	無	無	無	無	無	無
佐藤 新太郎	無	無	無	無	無	無
佐藤 大三	無	無	無	無	無	無
佐藤 哲哉	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
佐藤 仁信	無	無	無	無	無	無
佐藤 光則	無	無	無	無	無	無
佐藤 隆平	無	無	無	無	無	無
澤本 徹	無	無	無	無	無	無
柴田 純平	無	無	無	無	無	無
島谷 竜俊	無	無	無	無	無	無
清水 一茂	無	無	無	無	無	無
生野 雄二	無	無	無	無	無	無
水堂 祐広	無	無	無	無	*5	無
杉原 潤	無	無	無	無	無	無
杉村 宗典	無	無	無	無	無	無
杉村 洋子	無	無	無	無	無	無
杉本 裕史	無	無	無	無	*3	無
関根 秀介	無	J-SSCG2020, WG メンバー	無	無	無	無
席 望	無	無	無	無	無	無
高山 千尋	無	無	無	無	無	無
滝本 浩平	無	無	無	無	無	無
竹下 淳	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
竹原 朋宏	無	無	無	無	無	無
豎 良太	無	無	無	無	無	無
田中 愛子	無	無	無	無	無	無
田中 健之	無	無	無	無	*3, Serotonin and vascular permeability (Serotonin beyond the brain) Analysis of Serotonin in Sepsis and ARDS, APSR 2018 in Taipei, Taiwan	急性肺障害患者におけるセロトニンの動態解析
田辺 裕子	無	乳癌診療ガイド ライン, 病理小委 員会委員	無	無	*4	無
谷河 篤	無		無	無	無	無
谷口 琢也	無		無	無	*8	無
田畑 恵里奈	無		無	無	*5	無

田村 高廣	無	大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン, SRグループメンバー	無	無	無	無
鉄本 訓史	無		無	無	無	無
寺山 毅郎	無	J-SSCG2020, アカデミック GL 推進班	無	無	*8	無
徳永 健太郎	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー	無	無	無	無
土手 尚	無		無	無	無	無
富岡 義裕	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー	無	無	無	無
富永 直樹	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー	無	無	無	無
董 理	無		無	無	無	無
内藤 紘一	無		無	無	無	無
長尾 工	無		無	無	無	無
中川 夏樹	無	がん薬物療法に伴う神経障害診療ガイドライン 2022 年版, SR 委員	無	無	*6, 7	無
仲川 宏昭	無		無	無	*5	無
中島 拓郎	無		無	無	無	無
中瀧 恵実子	無		無	無	無	無
中谷 友香	無		無	無	無	無
長門 直	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー, 結核診療ガイドライン, SR 班員, 脳卒中治療ガイドライン 2021, WG 委員, 重症患者リハビリテーション診療ガイドライン, WG 委員	無	無	無	無
中野 諭	無		無	無	無	無
中野 泰	無	がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン, WG 員	無	無	無	無
長嶺 祐介	無		無	無	無	無

中村 浩士	中性脂肪学会, デジタル担当理事, 2020年~現在	中性脂肪蓄積心筋血管症 成果報告 2020 年度版- 診断基準 2020・分類・鑑別診断-, 委員	無	無	無	情動と痛みの数値化を目的としたストレスセンサの開発とオンライン診療への期待, 日本病院総合診療医学会雑誌 2021	運動と食事による行動変容の観察研究
中村 悠太	無	無	無	無	無	無	無
中村 嘉	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー	無	無	無	無	無
中森 裕毅	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー	無	無	無	右室-肺動脈カプリングの視点による循環管理で右室機能不全を併発した ARDS 患者を救命する, 循環制御 2020	無
成宮 博理	無	無	無	無	無	無	無
西岡 典宏	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー, 血管炎・自己免疫疾患診療ガイドライン, SR 委員	無	無	無	無	無
西野 智哉	無	無	無	無	無	無	無
丹羽 崇	無	無	無	無	無	無	無
萩原 祥弘	無	無	無	無	無	無	無
橋本 克彦	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー	無	無	無	無	無
橋本 紘幸	無	無	無	無	無	*5	無
濱口 純	無	無	無	無	無	無	無
濱本 学	無	無	無	無	無	無	無
林 実	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー	無	無	無	無	無
東 晶子	無	無	無	無	無	*4	無
東島 潮	無	無	無	無	無	無	無
福田 陽佑	無	無	無	無	無	*3	無
藤井 遼	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー	無	無	無	無	無
藤田 健亮	無	無	無	無	無	*4	無
藤田 義人	無	無	無	無	無	無	無
藤本 潤一	無	無	無	無	無	無	無
藤本 佳久	無	JRC 蘇生ガイドライン 2020 脳神経蘇生領域, SR 委員	無	無	無	無	無
古川 拓	無	無	無	無	無	無	無

穂苅 諭	無	無	無	無	*1, 2	無
星 進悦	無	無	無	無	無	無
星野 晴彦	無	無	無	無	無	無
本郷 貴識	無	無	無	無	無	無
本藤 憲一	無	無	無	無	無	無
牧 盾	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
増永 愛子	無	無	無	無	無	無
増永 直久	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
真弓 卓也	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー, COVID-19 リビ ングガイドライ ン, タスクフォ ースメンパー	無	無	無	無
丸橋 孝昭	無	JRC 蘇生ガイド ライン2020, 二 次救命処置 WG 委員	無	無	無	無
御室 総一郎	無	無	無	無	無	無
宮川 幸子	無	無	無	無	無	無
宮下 徳久	無	無	無	無	無	無
村田 哲平	無	J-SSCG2020, SR グループメン バー	無	無	無	無
村田 真紀	無		無	無	*6, 7	無
安尾 俊祐	無		無	無	*6, 7	無
安福 祐一	無	理学療法ガイド ライン第2版, (間質性肺炎) SR 委員. リハビリテーショ ン栄養ガイドライ ン, SR 委員	無	無	無	無
山内 康太	無	無	無	無	無	無
山口 嘉一	無	無	無	無	無	無
山下 幸一	無	無	無	無	無	無
山本 章太	無	門脈圧亢進症診 療における部分 脾動脈塞栓術の 手技に関するガ イドライン, ガイ ドライン作成メ ンバー (SR 担当)	無	無	*5	無

山田 浩平	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー	無	無	無	The efficacy of albumin with diuretics in the mechanically ventilated patients with hypoalbuminemia : systematic review and meta-analysis
山田 淑恵	無	無	無	無	*3	
山本 良平	無	無	無	無	無	
横山 俊樹	無	日本呼吸器学会 COPD ガイドライン, SR 委員	無	無	無	本邦における急性 I 型呼吸不全に対する非侵襲的人工呼吸器 (NPPV) と高流量鼻カニュラ酸素療法 (HFNC) の多施設ランダム化比較試験 (JaN-PHi trial)
吉武 重徳	無	無	無	無	*5	無
吉田 拓也	無	無	無	無	無	無
吉田 英樹	無	無	無	無	無	無
吉永 晃一	無	無	無	無	無	無
吉廣 尚大	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー, 重症患者におけるリハビリテーション診療ガイドライン J-ReCIP 2022, アカデミック班	無	無	無	無
吉村 聡志	無	無	無	無	無	無
和田 宗一郎	無	無	無	無	無	無
新井 奈々	無	無	無	無	無	無
安藤 幸吉	無	J-SSCG2020, WG メンバー	無	無	無	無
石村 慶子			無	無	無	無
奥田 拓史	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー	無	無	無	無
神津 玲	日本呼吸療法医学会, 理事, 2018~2020 年. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 理事, 2018~2020 年	理学療法ガイドライン第 2 版 (日本理学療法士学会), 作成統括委員	有	無	無	無
瀬尾 龍太郎	無	無	有	無	無	無
武澤 恵理子	無	無	有	無	無	無

土肥 智史	無	無	無	無	無	長期間の多職種連携による離床により人工呼吸器からの離脱に成功した acute respiratory distress syndrome (ARDS) の 1 症例, 四国医学雑誌 2019 ; 75 : 103-8	無
三木 誠	日本結核・非結核性抗酸菌症学会, 理事, 2017 年~現在	日本結核・非結核性抗酸菌症学会 結核診療ガイドライン, 作成委員	無	無	無	無	無
森實 雅司	無	無	無	無	無	無	無
横山 仁志	無	無	無	無	無	無	無
吉川 博	無	無	無	無	無	無	無
吉田 健史	無	J-SSCG2020, WG メンバー, the Pleural Pressure Working Group, Acute Respiratory Failure Section of the European Society of Intensive Care Medicine, パネリスト	無	無	無	無	無
榎本 有希	無	J-SSCG2020, SR グループメンバー	無	無	無	無	無
川崎 達也	無	J-SSCG2020, 委員. J-SSCG2020 特別編 COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations, アドバイザリーボード. COVID-19 急性呼吸不全への人工呼吸と ECMO 小児における基本的注意事項, WG メンバー	無	無	無	無	無
中川 聡	World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, President, from December 2020 to present time	COVID-19 PICU guidelines : for high- and limited-resource settings, 著者	無	無	無	無	無

野坂 俊介	一般社団法人日本救急放射線研究会, 理事, 2018年4月～現在	胆道閉鎖症診療ガイドライン, ガイドライン作成グループ	無	無	無	無
八木 健輔	無	無	無	無	無	無
山谷 明正	無	無	無	無	無	無
林 拓也	無	J-SSCG2020, SRグループメンバー	無	無	無	無
大田 えりか	コ克蘭ジャバン, 副理事長, 2018～現在	看護ケアのための高齢者の便秘時の大腸便貯留アセスメントに関する診療ガイドライン, 作成メンバー. 日本歯内療法学会歯内療法ガイドライン (診療ガイドライン作成の専門家), 日本緩和医療学会 小児がん疼痛に関するガイドライン (診療ガイドライン作成の専門家), 日本糖尿病学会 妊娠糖尿病に関するガイドライン (診療ガイドライン作成の専門家), WHO antenatal care guideline, WHO guideline development group, WHO nutrition and food safety guideline, methodologist.	無	無	無	無
福岡 敏雄	無	JRC BLS/ALS ガイドライン2020, 外部評価委員	無	無	無	無
山川 一馬	無	J-SSCG2020, 委員	無	無	無	無
湯浅 秀道	無	顎関節症診療ガイドライン, 副委員長, 腹膜透析ガイドライン, 外部委員, 口腔癌診療ガイドライン, アドバイザー	無	無	無	無

注) J-SSCG2020：日本版 敗血症診療ガイドライン 2020.

(J-SSCG2020 関係…アカデミック GL 推進班：アカデミックガイドライン推進班, WG メンバー：ワーキンググループメンバー, SR グループメンバー：システマティックレビューグループメンバー).

学術的 COI 詳細

*1

Sakuraya M, Okano H, Masuyama T, et al. Efficacy of non-invasive and invasive respiratory management strategies in adult patients with acute hypoxaemic respiratory failure : a systematic review and network meta-analysis. Crit Care 2021 ; 25 : 414.

*2

Okano H, Sakuraya M, Masuyama T, et al. Respiratory support strategy in adults with acute hypoxemic respiratory failure : A systematic review and network meta-analysis. Under review.

*3

Fukuda Y, Sugimoto H, Yamada Y, et al. Safety and feasibility of lung biopsy in diagnosis of acute respiratory distress syndrome : protocol for a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2021 ; 11 : e043600.

*4

Anan K, Oshima Y, Ogura T, et al. Safety and harms of bronchoalveolar lavage for acute respiratory failure : A systematic review and meta-analysis. Respir Investig 2022 ; 60 : 68-81.

*5

Hashimoto H, Yamamoto S, Nakagawa H, et al. Clinical utility of surgical lung biopsy for patients with acute respiratory distress syndrome : A systematic review and meta-analysis. Respiration 2022 ; 101 : 422-32.

*6

Murata M, Nakagawa N, Kawasaki T, et al. Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients : A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med 2022 ; 52 : 13-9.

*7

Kawasaki T, Nakagawa N, Murata M, et al. Diagnostic accuracy of urinary antigen tests for legionellosis : A systematic review and meta-analysis. Respir Investig 2022 ; 60 : 205-14.

*8

Terayama T, Taniguchi T, Imai R, et al. Protocol for a systematic review and meta-analysis of studies on the use of brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide levels in the diagnosis of cardiopulmonary edema in acute respiratory failure. Syst Rev 2021 ; 10 : 314.

● 外部評価

本診療ガイドラインはドラフトを作成した時点で公開に先立ち、集中治療専門医および救急医、診療ガイドライン作成方法専門家、およびSR専門家による外部評価を受けた。外部評価には診療ガイドライン評価の国際標準ツール AGREE II^{2,3)}を用いた。AGREE IIは6領域23項目からなる個別項目と、全体評価からなっている。各項目1～7点で採点し、領域ごとに領域別スコアを算出する。領域別スコアは0～100%の値を取り、該当領域で要求されている内容の充足率を意味する。表1、表2にその評価結果を示す。また、各学会のサイトを通じてパブリックコメントを募集した。これら外部評価の結果は、可能な限り本診療ガイドラインに反映させた。反映できなかった部分

に関しては、次回の改訂時の検討事項とした。また、公開後も、学会サイトなどを通じて、広くフィードバックを受け、次回改訂時に活かす予定である。

表 1 公開後の最終稿に対する AGREE II による外部評価の結果の概要

(各項目および各領域の領域別スコアと全体評価)

ガイドライン全体の評価および各領域のスコア：4名の評価者の平均点（7点満点）で示した。

観 点	項 目	AGREE-II 得点 (平均)	領域別 AGREE-II 充足率
ドメイン 1 対象と目的	1. ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている	7.0	100%
	2. ガイドラインが取り扱う健康上の課題が具体的に記載されている	7.0	
	3. ガイドラインの適用が想定される対象集団（患者、一般市民など）が具体的に記載されている	7.0	
ドメイン 2 利害関係者の 参加	4. ガイドライン作成グループには、関係するすべての専門家グループの代表者が加わっている	6.8	92%
	5. 対象集団（患者、一般市民など）の考えや意向が考慮されている	5.5	
	6. ガイドラインの利用者が明確に定義されている	7.0	
ドメイン 3 作成の厳格さ	7. エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている	6.8	92%
	8. エビデンスの選択基準が明確に記載されている	6.3	
	9. エビデンス総体 (body of evidence) の強固さと限界が明確に記載されている	6.8	
	10. 推奨文を作成する方法が明確に記載されている	6.8	
	11. 推奨文の作成にあたって、健康上の利益、副作用、リスクが考慮されている	6.3	
	12. 推奨文とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である	6.5	
	13. ガイドラインの公表に先立って、専門家による外部評価がなされている	5.5	
ドメイン 4 提示の明確さ	14. ガイドラインの改訂手続きが示されている	7.0	85%
	15. 推奨が具体的であり、曖昧でない	6.3	
	16. 患者の状態や健康上の問題に応じて、他の選択肢が明確に示されている	6.0	
ドメイン 5 適用可能性	17. どれが重要な推奨が容易にわかる	5.5	82%
	18. ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている	5.3	
	19. どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している	6.3	
	20. 推奨の適用にあたり、関係するリソースへの影響が考慮されている	5.3	
	21. ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている	6.3	

ドメイン 6 編集の独立性	22. 資金源によりガイドラインの内容が影響されていない	6.8	96%
	23. ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記載され、適切な対応がなされている	6.8	
全体評価	1. このガイドライン全体の質を評価する	6.0	86%
	2. このガイドラインの使用を推奨する	推奨する：4名 推奨する（条件付き）：0名 推奨しない：0名	

表 2 外部評価委員からのコメント

以下に外部評価委員からの AGREE II 評価に付されたコメントを掲載する。
最終稿において修正可能なものに関しては修正した。

観点	項目	評価者 1	評価者 2	評価者 3	評価者 4
ドメイン 1 対象と目的	1. 目的の具体的な記載	p.12 に記載されている	ガイドラインの対象と目的について、詳細に記載されている	第 1 章に明確に記載されている	
	2. 取り扱う健康問題の具体的な記載	p.13 に記載されている		第 1 章に明確に記載されている	
	3. 対象集団（患者、公衆など）の具体的な記載	p.13 に記載されている		第 1 章に明確に記載されている	
ドメイン 2 利害関係者の参加	4. 専門家代表者の作成への参加	p.14~22 に記載されている	幅広い医療職に加えて、患者の視点の代表者、また、図書館員やイラストレーターなど、多岐にわたったチーム編成であった	関連する 3 学会合同で作成されている 専門分野名/専門内容については記載されていない	
	5. 対象集団（患者、公衆など）の価値観や好みへの考慮	p.13 に少し記載があり、患者のご家族がパネリストに含まれていたが、考えや意向がどう考慮されたのかは不明であった。患者家族がパネリストに含まれているが、患者は含まれていないため、次回の改訂の際には、そちらも考慮するとよいと思う		パネリストに患者家族が含まれている、第 1 章に一部記載が見られる 広く価値観や希望に関する収集を行ったかどうかについては記載が見受けられなかった	そもそも、ARDS なので、患者の考えが入りにくい分野であり 6 としたが、パネリストに患者家族も入っており、評価した
	6. 利用者の明確な定義	p.12 に記載されている		第 1 章に明確に記載されている	

ド メ イ ン 3 作 成 の 厳 格 さ	7. エビデンスの系統的な検索	それぞれのCQの箇所に記載あり	システマティックレビュー（SR）の作成手順については、詳細に記述されている 診断・検査についてもSRが行われ推奨作成につなげており、意欲的な取り組みである。 今後のガイドライン作成において、模範となる	各CQごとに検索式を含め明確に提示されている 一方で、全体の分量が多くなり過ぎており見つけやすいとは言い難い	
	8. エビデンスの選択基準の記載	それぞれのCQに対するPICOの記載はあるが、詳細なクライテリアが不明なCQがある（例えば、対象を重症の人工呼吸器患者とした場合、こういった患者を重症とみなしたのかなど）	選択手順は詳述されている	各CQごとにPICOを含め明確に提示されている 一方で、全体の分量が多くなり過ぎており見つけやすいとは言い難い	
	9. Body of evidence（総体エビデンス）の強さと限界の記載	p.65～69に記載されている	詳細に検討されている	各CQごとにEPを含め明確に提示されている 一方で、全体の分量が多くなり過ぎており見つけやすいとは言い難い	
	10. 推奨決定方法の記載	p.68で、推奨決定の際の詳細な方法は、「各推奨に記載」などと記載するといったと思った	詳細に記述されている	第1章に明確に記載されている	
	11. 健康上の利益・副作用・リスクの考慮	p.68に記載はあるが、どう用いられたのかを記載するといったと思う	詳細に記述されている	各CQごとの本文記載において明確に提示されている 一方で、全体の分量が多くなり過ぎており見つけやすいとは言い難い	
	12. 推奨とエビデンスの明確な対応関係	それぞれの推奨の箇所に記載あり		各CQごとにEP、EtDを含め明確に提示されている 一方で、全体の分量が多くなり過ぎており見つけやすいとは言い難い	

ドメイン3 作成の厳格さ	13. 公表前の外部 審査	p.48に記載されて いる		公開後に AGREE- II による専門家外 部評価を行った パブリックコメン トについては公開 前に広く受け付け られた	
	14. 改訂手続きの 予定	p.55に記載されて いる		第1章に明確に記 載されている	5年後の2026年 に改訂予定
ドメイン4 提示の明確さ	15. 推奨の具体性	それぞれの推奨の 箇所に記載あり 明確に推奨が示さ れている	人工呼吸設定の PEEP などの推奨 について、「高い」 PEEP といった記 述にとどめている 付帯事項や解説を 読めば、数値は示 されている	多くの CQ で明確 な推奨が提示され ている、付帯事項 も適切に提示され ている ただし、一部の CQ では in our prac- tice statement と いう形で臨床上有 益とは思えない表 現が示されている ことは残念である (情報提供でも推 奨でもない)	
	16. 患者の状態や 健康問題に応じた 選択肢の明示	あまり示されてい ない箇所もあるよ うに思う		サブグループの検 討事項や実施上の 考慮事項などの項 において明確に提 示されている	条件付き推奨と あっても、条件が すべて記載されて いるのでもないの で、点数を下げた 「提案する」との文 言でもよかったか なと思うが、この あたり、本当に悩 ましい
	17. 重要な推奨の 明確さ	p.62 で図示された 要約があり、明確 に推奨が示されて いる		第1章の図1は視 認性良く、明確に 表現されている 一方で、1200 ページを超える分 量であるため、CQ 推奨一覧の表の提 示があるほうがよ かったと考える	第2章の冒頭に、 結果として以下、 成人5領域および 小児領域に分け て、CQ とその推 奨と理由を記述す るとあるが、もう 一つ、推奨文と付 帯事項の一覧表み たいなものが欲し かったかなと（見 落としならすいま せん、この場合は、 7になります）

ド メ イ ン 5 適 用 可 能 性	18. 推奨を診療に取り入れる方法のアドバイスやツールの提供	あまり示されていないように思う	ECMOなどの推奨について、費用についても検討されていた。また、具体的な数値には反映されていないが、入院期間の短縮などの効果を算入することが行われている（例：CQ42, 44など） 成人の部分では「費用対効果」という記述になっていたが、小児の部分では「医療費」の「軽減」といった記述になっている 次回改訂においては、経済分析の視点から記述形式を揃えられるとよいと感じた	第1章の診療ガイドライン利用促進の工夫において一部記載が見られるが十分とは言えない	これも難しい項目で、記載も難しいが、全体として評価した
	19. 推奨の適用に際する促進や阻害要因	それぞれの推奨の箇所に記載あり		第1章に記載されている 委員会報告、詳細版、一般向け（患者・家族向け）リーフレットといった複数の媒体を用いて普及に努めている	これも難しい項目で、記載も難しいが、全体として評価した
	20. 推奨適用に伴うリソースの考慮	あまり示されていないように思う		CQによっては言及しているものも見られる 本領域の特性上、詳細な記載は困難な項目である	これも難しい項目で、記載も難しいが、全体として評価した。コストも考えて作られているとは思いますが、保険点数など具体的な記述が少なかったもので少し下げた
	21. モニタリング・監査の存在	それぞれの推奨の箇所に記載あり		第1章ならびに各CQにおいて記載されているが、具体的な内容には乏しい	

ド メ イ ン 6 編 集 の 独 立 性	22. ガイドライン 編集の資金源から の独立性	p.22に記載されて いる		第1章に明確に記 載されている	
	23. ガイドライン 作成グループメン バーの利害関係の 記載	p.22~48に記載 されている		第1章に明確に記 載されている	これ以上は、難し いと思うが、やは り、専門家として、 学術的なところ がある人は、投票 から離れたとかの 具体的記述がな かったので、一つ 下げた。でも、 詳細に検討され ているので、素 晴らしい
全 体 評 価	1. このガイドラ イン全体の質を評 価する	全体としてよくま とまっていると 思った	極めて質が高いガ イドラインであ る。疾患の特性や 治療、検査など 多様性・複雑さを 乗り越えようとし ていた。また、多 くの結果はSRの 形でまとめられて おり、累積的に今 後の改訂にも負担 少なく取り組める プラットフォーム が構築されている と見受けられた	本ガイドラインの 作成の質は極めて 高水準であろう。 一方で、視認性が 低く、ガイドライ ン利用者が求める 情報に容易にアク セスできるかとい う観点からすると 改善の余地は大 きいと考え	これ以上とする と、経済的な指標 であるが、日本 では、患者さんが 高額医療費で安 いので（これも高 いという方もい る）、世界的には 信じられない安 価）、必要ない といえれば必要 ない
	2. このガイドラ インの使用を推奨 する		疾患の特性、症 例の背景、それ ぞれの治療法や 検査方法の特性 などを踏まえる 必要があるが、 そのことも含 めて検討されて いる この詳細で緻密 なガイドライン の内容が実践でき るよう、ハンド ブックやセミナー などの実施が期 待される		強く推奨する

● 改訂予定

本診療ガイドラインは、新しい臨床試験などの結果を受けて、5年後の2026年に改訂予定である。ただし、重要な知見が得られた場合には、必要に応じて改訂時期の前倒しや部分改訂を検討する。

● 文 献

- 1) 医療情報サービス Minds. 日本医療機能評価機構, <http://minds.jcqhc.or.jp/> (2022年6月閲覧)
- 2) AGREE II. <http://www.agreetrust.org/> (2022年6月閲覧)
- 3) AGREE II. 日本語訳. 日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部, https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE-II_Japanese.pdf (2022年6月閲覧)

パブリックコメントおよび回答

1 パブリックコメントの公募

2021年6月11日(金)~6月24日(木)にEtDドラフト版を公開しパブリックコメントを公募した。5名の方から以下のパブリックコメントをいただいた。それぞれのコメントについて委員会で吟味し、ドラフト版の修正および追加のパネル会議での審議の材料とした。また、それぞれのコメントについて回答を作成した。

2 パブリックコメントに関する COI 開示

パブリックコメントをいただいた方の利益相反について開示した。

- ・経済的な利益相反について：2名の方から開示があった。
 - 企業からの報酬 1名。
 - 講演料 1名。
- ・学術的な利益相反について：3名の方から開示があった。
 - 関連する学会理事 1名。
 - 関連する診療ガイドラインへの関与 2名。
 - SRに含まれる可能性のある研究への関与 1名。
 - 関連する臨床疑問に関する論文 1名。
 - 関連する臨床疑問に関する研究 1名。

3 コメントに対する領域別の回答

【A領域】1件

Q1：急性呼吸不全の患者に ARDS の診断を行うか？

<コメント>

ARDSの定義をベルリン定義(急性、肺の両側性陰影、低酸素血症、左心不全の除外)で行えば、ARDSでない急性呼吸不全はわずかであります。他方、病態の定義(血管内皮・肺胞上皮の透過性亢進によって生じる非心原性肺水腫)でARDSの診断を行う場合は、臨床的には検証困難な「透過性亢進」を証明する必要があります。私自身は、現在のARDSの定義は誤っており、ARDSと同様に「肺サーファクタント機能不全によって肺胞が広範に虚脱した状態」

であると考えています。COVID-19 肺炎による急性呼吸不全がその典型ですが、本ガイドラインには COVID-19 に関する記述が一切ありません。COVID-19 肺炎では II 型肺胞上皮細胞の感染によって急速に肺胞虚脱と低酸素血症が進行することを、この 1 年半で多くの臨床医が実感されたはずですが、COVID-19 肺炎を契機に ARDS の従来概念や診断治療法を見直す必要に迫られています。2019 年現在はこれまでの知見をまとめるには時期尚早です。ガイドラインの発行を来年度以降に延期されることを希望します。

<回答>

コメントいただきましたとおり、現在広く使用されている ARDS のベルリン定義は、臨床的現象のみから定義されており、ARDS の疾患本態である「肺胞上皮傷害に伴う血管透過性亢進による非心原性肺水腫」というミクロの観点が含まれていません。この問題点は、多くの臨床医が認識しつつも、ARDS の病態解明・新規治療法確立のための研究を進めていく上で、何らかの客観的定義が必要であるため、ベルリン定義が採用されている現状があります。本診療ガイドラインでは、そのようなベルリン定義の限界があることは理解しつつも、ベルリン定義を用いることで臨床における ARDS の早期の認知につながり、本診療ガイドラインで推奨する診療につながると考えております。また、ご指摘いただいたとおり、新型コロナウイルスの流行に伴い、ARDS の病態再考・再定義が行われる可能性があります。おそらく十分な知見が得られるまではしばらく時間を要すると予測されます。今後も、本診療ガイドラインは定期的な改訂していく予定ですので、ある程度の数の論文が出版されてきましたら、本診療ガイドラインの改訂も行いたいと思います。

【B 領域】 2 件

CQ14：ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助（NPPV、NHFT）を使用すべきか？

<コメント>

NHFT という用語は一般的ではありません。現時点では HFNC が最も広く使われており、日本呼吸器学会・日本呼吸ケア・リハビリテーション学会で「酸素療法マニュアル」作成時に用語委員会にも検討していただいて、HFNC（高流量鼻カニューラ）に統一した経緯があります。また、NHF（ネーザルハイフロー）はフィッシャー&パイクル社の商標登録名であり、ガイドラインとして不適切と考えます。

<回答>

ご指摘ありがとうございます。ご指摘いただいたとおり、ハイフロー酸素療法の一般的略称と商標登録上の略称を不適切に使用していたものと考えられます。日本呼吸療法医学会の用語集に準じて診療ガイドラインにおける記述の用語を修正いたしました。

CQ16：ARDS患者に酸素療法よりもNHFTを使用すべきか？

<コメント>

前述のようにNHFTという用語が一般的でなく、ネーザルハイフローという商標登録名由来の用語で不適切です。HFNCを採用すべきだと思います。

<回答>

ご指摘をありがとうございます。CQ14と同様に、本CQの記述も日本呼吸療法医学会の用語集に準じて用語を修正いたしました。

【C領域】1件

CQ20：人工呼吸管理された成人ARDS患者に高いPEEPを使用すべきか？

<コメント>

このCQに限ったことではないのですが、弱い推奨の幅が大きいかと思いました。本CQはほかの弱い推奨に比較して強いに近い弱い推奨のようにEtDからうかがえるかと思えます。参考にされる医療従事者は内容まで十分確認してガイドラインを参考にされるかとは思いますが、推奨の程度の評価の基準もどこかに示していただけるとわかりやすいです。

<回答>

ご指摘をありがとうございます。診療ガイドラインの推奨は、単なるシステマティックレビュー（SR）とメタ解析の論文とは異なり、メタ解析の数値のみではなく、エビデンスの確実性、利益と害のバランス、実臨床における現状（受け入れ、実行可能性）なども加味してEtDと推奨を作成します。推奨の作成過程については本診療ガイドラインの「作成方法」に記載しておりますので参考にしていただけると幸いです。

【D領域】1件

CQ31：中等度または重度の成人ARDS患者の早期に筋弛緩薬を使用すべきか？

<コメント>

筋弛緩薬投与はROSE studyとACURASYS trialとは結果が異なり、筋弛緩薬早期投与の有効性には更なる評価が必要です。また、P-siliが人においても確かな現象であるかどうか評価が必要となるし、もし、人でも認められるとしても、ICU-AWやウィニング期間の延長などへの悪影響を評価しなければなりません。早期という時間の曖昧さ、また、筋弛緩薬の必要性を評価するモニター方法は推奨しておらず（経肺圧、EIT、エコーなど）、どのように評価するか示しておらず、条件付きであっても推奨するというガイドラインは危険であると思われま

す。せいぜい、投与を考慮する、または、決められない、ということが現段階では妥当と考えられます。

<回答>

ご指摘ありがとうございます。本 CQ につきましては、ご指摘のとおり ROSE study と ACURASYS trial という 2 大重要研究が相反する結果を示したことから、議論すべき点が多い CQ だと考えております。このため、SR 班では ICU-AW、人工呼吸日数のほか、多くのアウトカムについて入念にメタ解析を実施しました。しかし、大部分のアウトカムにつきましては、評価をできる研究が存在せず、結果的に EtD にお示した 5 つのアウトカムのみの記載となりました。GRADE アプローチに準じて推奨を作成しましたところ、「弱く推奨する」という結果になりましたため、このような記載とさせていただきます。ご指摘のようにモニター方法や評価法を扱った研究が存在しないため、この点は注意するべきという考え、これらの注意点につきましては、EtD の「付帯事項」「モニタリングと評価」の箇所に記載いたしました。ご確認いただけると幸いです。

【E 領域】 4 件

CQ39：ARDS 患者にトロンボモジュリン製剤を用いるか？

<コメント>

CQ39 から CQ42 まで、個別の薬剤 4 つについて「投与を推奨しない」とされていますが、2016 年のガイドライン（CQ13）では、これ以外の多数の薬剤について「使用しないことを推奨する」とされています。ただし、サーファクタントに関しては、2016 年版では「エビデンスの確信性は非常に低い」となっています。薬剤に対する 2016 年の評価が、2021 年版でも踏襲されるのか否かを明らかにするべきだと思います。

<回答>

2016 年版と 2021 年版ガイドラインで、取り扱っている薬剤がやや異なっているのは、2016 年時点と 2021 年時点での臨床現場のニーズが異なってきていることに起因します。また、2021 年版ガイドラインでは、前回の推奨と関係なく SR・メタ解析を行い、推奨を作成しました。2016 年版の評価を踏襲しているわけではございませんのでご留意いただければ幸いです。

CQ42：成人 ARDS 患者にステロイドを使用するか？

<コメント>

GRADE アプローチを用いたガイドラインなので 1B になるのかと思いますが、本 CQ のように同一のグループからの RCT が複数含まれ、それをもって強い推奨になっている CQ はあるのでしょうか。ブラインドされていれば故意に結果がねじまげられているような状況はないかとは思いますが違和感があります。

<回答>

同一研究グループから複数の論文が発表されている場合でも、これらの論文は独立した論文としてバイアス評価、メタ解析が行われパネル会議の結果によって推奨が決定されます。同一のグループから出版された RCT の結果ばかりであったとしても、推奨作成の過程で特別な考慮は一般にされておりません。同一研究グループの論文ばかりを集めて行われた推奨作成に違和感をお感じになる方もおられるかと思いますが、その解釈については読者個人でご判断いただけると幸いです。

CQ46：ARDS 患者に ω 3 脂肪酸の含有率の高い経腸栄養剤を使用するか？

<コメント>

ガイドラインの推奨と本邦の臨床の乖離が生じてしまうことが気がかりです。本 CQ はどのガイドラインでもどうしても ω 3 系脂肪酸含有栄養剤使用推奨の方向になりますが、対照群によって分けたサブ解析を行うべきです。今現在一般的に使われている、n6 系の脂肪酸が多過ぎない栄養剤と比較するとほぼ差がないと考えられています。サブ解析を行った上でも推奨になるかはかなり疑問です。また、本研究の対象となっていた栄養剤が本邦ではもはや売られていないことから、本邦での臨床に应用可能なガイドラインとするためには Oxepa 対象の研究を外したサブ解析の必要があるかもしれません。その場合おそらく SR 自体が成立しなくなりますけれども。

<回答>

貴重なご指摘をありがとうございます。ご指摘のとおり ω 3 脂肪酸含有率の高い経腸栄養剤は販売終了となり、本邦では現在、流通しておりません。このためパネル会議で再度議論を行い、CQ を「ARDS 患者に ω 3 脂肪酸の含有率が高い経腸栄養を行うか？」に変更いたしました。また、付帯事項で「現時点では ω 3 脂肪酸の含有率の高い経腸栄養剤は販売中止となっており、それと同等の含有率の高い経腸栄養を行うためには通常の経腸栄養に ω 3 脂肪酸製剤の追加が必要となる」と注釈を追加しました。また、実行可能性ではこの点について考慮し推奨を作成いたしました。

【小児領域】 1 件

PCQ1：小児 ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助（NPPV/NHFT）を使用するか？

<コメント>

前述のように NHFT はネーザルハイフローという商標登録名由来でありガイドラインとして不適切な用語です。HFNC を採用するべきだと考えます。

<回答>

ご指摘をありがとうございます。CQ14 と同様に、本 CQ の記述も日本呼吸療法医学会の用語集に準じて用語を修正いたしました。

診療ガイドライン全体について

<コメント>

各 CQ へのコメント欄のみなので全体への質問をこちらにさせていただきます。SR の後の推奨文作成、パネル会議、と多くの方のご意見が入っているのだと思いますし、文献的な後付けもあるのかとは思いますが、解釈によって推奨は結構変わってくるのではないかな、というのが全 CQ を見渡しての感想でした。ただ、SR があつてのガイドラインですから GRADE やこの表示に惑わされずに EtD や、扱った論文の検討も必要に思いました。ガイドラインの容量は決まっているのかもしれませんが、文献の PMID などが示していただけるとありがたいです。

<回答>

ご指摘のとおり、ガイドラインの推奨は、単なるメタ解析論文とは異なり、メタ解析の結果、エビデンスの確実性、利益と害のバランス、実臨床における現状（受け入れ、実行可能性など）も加味して作成されています。このためメタ解析結果のみで推奨が作成されているわけではありません。EtD にはメタ解析の結果のみならずエビデンスの確実性、効果のバランス、臨床における受け入れや実行可能性の点についても記載しておりますので、ご参照いただくと幸いです。また、メタ解析に使用された論文は、本診療ガイドライン中にすべて引用元を記載しておりますのでご参照いただけましたら幸いです。

本診療ガイドライン作成方法の概略

推奨の作成にあたっては、SRと診療ガイドライン作成の国際標準様式であるGRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) アプローチ^{1,2)}を採用することを診療ガイドライン作成委員会が提案し、パネル会議パネリストの賛同を得た。GRADEアプローチではCQについてアウトカムごとにSRを行い、その結果に基づいて推奨を作成するという2段階の方法を取る(図1)。

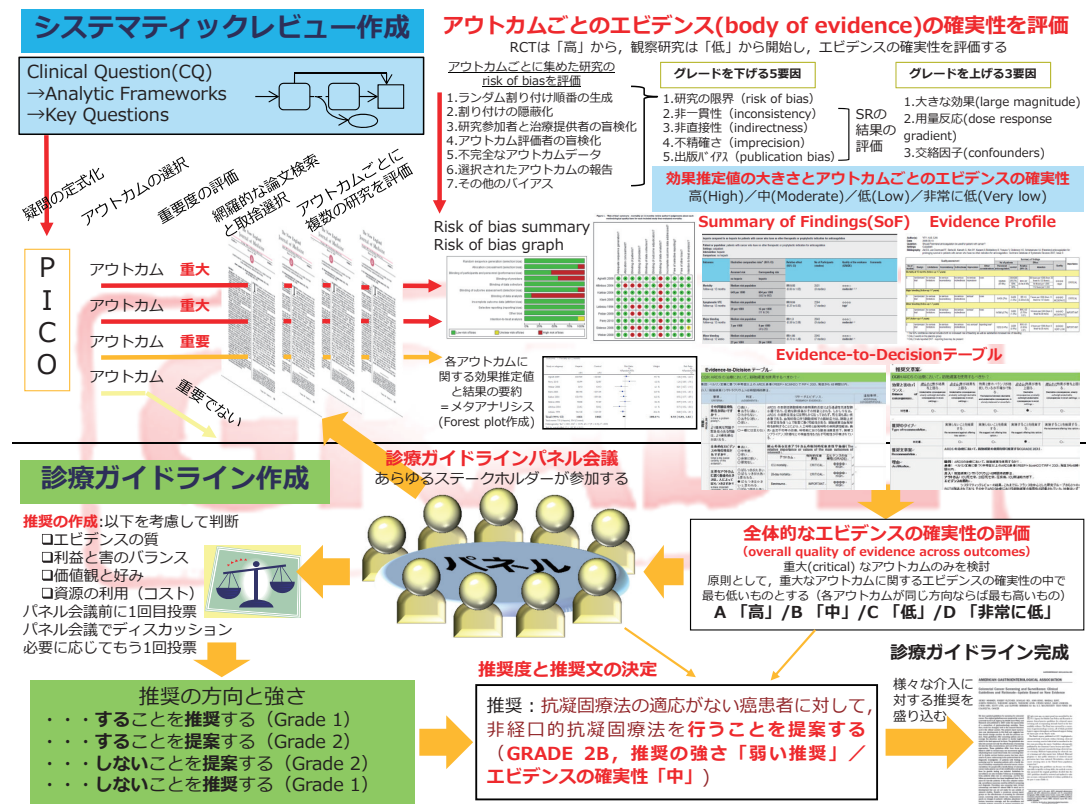


図1 GRADEアプローチを用いた診療ガイドライン作成の全体像

● 重要臨床課題の設定

作成委員会において、前回の診療ガイドラインおよびパブリックコメント（2019年7～9月）などを参考に61（成人46，小児15）のCQを選定した（小児のCQはpediatric CQ：PCQとした）。CQは以下の5つの領域に分け、それぞれに領域担当者を置いた。

- ・ ARDS の診断， 予後予測はどうするべきか？（領域 A）
- ・ ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助を使用するべきか？（領域 B）
- ・ ARDS 患者の侵襲的呼吸補助はどのように行うべきか？（領域 C）
- ・ ARDS 患者の呼吸器周辺治療は何をどのように行うべきか？（領域 D）
- ・ ARDS 患者の薬物治療， 非薬物治療は何をどのように行うべきか？（領域 E）
- ・ 小児 ARDS 患者の治療はどのように行うべきか？

● Analytic framework（分析の枠組み）

上記の重要臨床課題においてSRを行うべきCQの構成要素を抽出，整理するために，臨床のフローに合わせてAnalytic frameworkを作成し，以下の定義に基づきKey Question（KQ）1～5を設定した。このAnalytic frameworkは各SR領域の統括委員，責任委員を中心に素案が提案され，パネル委員会の承認を得て決定した。この重要臨床課題における各KQで，それぞれSRを行うCQをPICO型（またはPECO型，PICOT型，それ以外の型）に定式化を行った。

● 診断/予測に関する重要臨床課題

KQ1：（包括的疑問）診断/予測は最終的な予後を改善するか？

KQ2：診断/予測は誰を対象として行うべきか？

KQ3：診断/予測のアウトカムの診断/予測性能はどうか？

KQ4：診断/予測における害は何か？

KQ5：中間アウトカムと最終アウトカムの関連はあるか？

● 介入に関する重要臨床課題

KQ1：（包括的疑問）介入は最終的な予後を改善できるか？

KQ2：介入は誰を対象として行うべきか？

KQ3：介入のアウトカムへの効果はどうか？

KQ4：介入における害は何か？

KQ5：中間アウトカムと最終アウトカムの関連はあるか？

● PICO シートの作成

上記で整理された定式化されたCQにおいて対象患者，対象となる診断/予測，介入，アウトカムなどをPICOシートと呼ばれるシートに整理した。このPICOシートは各SR領域の統括委員，責任委員を中心に素案が提案され，パネル委員会の承認を得て決定した。本診療ガイドラインの対象はARDS患者であるため，対象患者は原則，ARDS患者とした。一部のCQにおいてはAnalytic frameworkに準じて「ARDSが疑われる急性呼吸不全の患者」を対象とした。また，ARDS患者の

みを対象とした臨床試験の報告が乏しいが、集中治療患者や人工呼吸器装着患者などを対象とした臨床試験の結果がARDS患者に適応可能である診療領域に関連するCQでは、対象患者を集中治療患者や人工呼吸器装着患者など類似の病態の患者に設定した。

● アウトカムの相対的重要性

アウトカムは有益なものや害を列挙し7個以内にまとめ、GRADEアプローチに則り、1~9点(1点:最も重要でない, 9点:最も重要)で相対的に点数化した。点数は各SR領域の統括委員、責任委員を中心に素案が提案され、パネル委員会の承認を得て決定した。

*点数については、そのアウトカムしか発生しないと仮定して、各アウトカムが意思決定に重大である場合に(7~9点)、重要である場合に(4~6点)、重要でない場合に(1~3点)とした。推奨文については、原則として「重大」と評価されたアウトカムを用いて決定した。

● SRの方針

各CQにおいて、SR班は予備検索を行い、以下の4つの方針のどれかを選択した。

- ・既存のSRを評価し、その結果を適用する(下記を参照)。
- ・新規にSRを行う。
- ・該当文献が非常に乏しいと思われるためSRを行わない。
- ・相対的に臨床的な重要性が低いためSRを行わない。

■ GRADE-Adolpment (既存のSRの評価と適用)

既存のSRを評価し、以下の基準を満たした場合には、その結果を適用した。

- ・CQが一致している。
- ・網羅的に研究を検索している。
- ・研究の選択や除外のための適格基準が明確に定義されている。
- ・研究のバイアスのリスクについて適切な批判的吟味がなされている。
(介入研究ならばCochrane risk of bias tool, 観察研究ならばROBINSなど)
- ・(適切な場合)効果を推定する定量的統合(メタ解析)を実施している。
- ・AMSTAR2またはAGREE IIで評価して、SRの質に問題がない。
- ・既存SRの出版が検索式作成開始日の2020年4月より2年以上前である場合、同じ検索式で追加検索することとする。
- ・介入のSRに関しては、既存SRの発表後に新規のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)が実施されている場合、原則として新規にSRを実施する。
- ・既存SR論文と評価した結果(PICOやAMSTAR2)を方法論班に提示する。
- ・方法論班2名で内容を再検討し、その論文が利用可能かを確認する。その結果を作成委員会へ提示し、最終決定として承認(もしくは拒否)する。
- ・作成委員会の最終決定に従い、既存SRを利用できるかどうか判断する。既存SRが利用できない場合でも、検索式やrisk of biasを利用することは各班の裁量に任せる。
- ・RCTのSR既存論文を利用する場合、アウトカムによっては観察研究を含めることとする。RCTに大規模なものが多く、害について十分な症例数/イベント発症数が確保されていれば、観察研

究は評価しない。一方、害のアウトカムに関して評価がない場合は、観察研究も調べることを基本とする。

■ SRとメタ解析

Step 1：文献検索

先行研究、前回のARDS診療ガイドラインなどから文献検索を行い、CQに当てはまると考えられる重要論文を抽出し、その重要論文を必ず含むように文献検索式を作成した。文献の検索式作成に当たっては、京都府立医科大学附属医学図書館の監修を受け最終決定した。データベースは原則として、MEDLINE (PubMed)、CENTRAL、医学中央雑誌を使用して文献検索を行った。検索期間は原則として制限なしとした。言語は英語または日本語のみとした。

Step 2：一次抽出

Step 1で特定されたすべての文献のタイトルと抄録を入手した。文献管理ソフトウェアEnd-Note (Clarivate Analytics, USA) またはMendeley (Mendeley Ltd, UK) の自動重複除去機能を用いて、重複した文献を除去し、手作業で重複した論文を除去した。論文スクリーニング作業は、Web上のRayyan (<https://rayyan.qcri.org/welcome>) で行った。独立した2名の担当者が、文献のタイトルと抄録をレビューし、下記の点で明らかに異なる文献を除外した。介入研究の場合、研究デザイン、対象患者、介入方法、言語で選択した。診断/予測研究の場合、研究デザイン、対象患者、Index test, Reference standard, 2×2表の作成の可否、言語で選択した。2名の担当者の意見が一致しなかった場合は、3人目の担当者が評価し、協議を行って判断した。

Step 3：二次抽出（フルテキストレビュー）

一次抽出の結果を基に本文を取り寄せ、対象となる文献を選択した。介入研究の場合、研究デザイン、対象患者、介入方法で選択した。診断、予測研究の場合、研究デザイン、対象患者、Index test, Reference standard, 2×2表の作成の可否で選択した。2名の担当者の意見が一致しなかった場合は3人目の担当者が評価し、協議を行って判断した。一次、二次抽出を通じて文献検索、抽出の過程についてのフローダイアグラムを作成した。

Step 4：データの抽出

各班で、研究に関する情報の抽出シートをあらかじめ作成し、それに基づき情報を抽出した。データは各CQで決定したアウトカムごとに分け記載した。データが不足する場合は、必要に応じて著者に問い合わせを行った。

Step 5：質的評価、量的統合

エビデンスの確実性の評価は、GRADE working groupの提唱する方法に従い、各CQでメタ解析に組み入れる一次研究に関して、Cochraneのrisk of bias tool (ver. 1) (表1)、またはQUADAS-2 toolなどの標準的なバイアス評価ツールを用いてrisk of biasを評価し、そのほかに非一貫性、非直接性、不精確性、出版バイアスも評価し(表2)、最終的にhigh(高)、moderate(中)、low(低)、very low(非常に低)の4段階にグレーディングした(表3)。RCTのみを対象とした

CQでは、エビデンスの確実性はhigh（高）から開始し、グレードを下げる5要因を評価して、グレードの調整を行った。観察研究を対象としたCQではエビデンスの確実性はlow（低）から開始し、グレードを上げる3要因も評価した（図2）。

表1 バイアスのリスク（risk of bias）評価項目

要 因	説 明
ランダム割り付け順番の生成 random sequence generation（選択バイアス selection bias）	介入の有無以外の outcome に影響し得る因子（=交絡因子）を群間で揃えるために行う
割り付けの隠蔽化 allocation concealment（選択バイアス selection bias）	研究に患者などの研究参加者を組み入れる際に、その研究参加者がどちらの群に割り付けられる可能性が高いかを隠しておく
研究参加者と治療提供者のマスクング blinding of participants and personnel（施行バイアス performance bias）	介入内容を知っていることによって患者などの研究参加者と治療提供者の行動が変わり、アウトカムの発生に影響を及ぼしてしまうのを防ぐ
アウトカム評価者のマスクング blinding of outcome assessment（検出バイアス detection bias）	アウトカム評価者についても介入内容を知っていると結果の判定に影響が生じるのを防ぐ
不完全なアウトカムデータ incomplete outcome data（症例減少バイアス attrition bias）	ランダム割り付けされた人が脱落したり、解析の際に除外されたりすると、ランダム割り付けで各群の背景因子が揃ったにもかかわらず、群間に差が出てしまう
選択されたアウトカムの報告 selective outcome reporting（報告バイアス reporting bias）	研究計画で決められたものと異なるアウトカムを報告している場合は、バイアスとなり得る
その他のバイアス other sources of bias	その他、研究における効果推定値の確実性を揺るがす他のあらゆるバイアスの可能性を検討する

表2 グレードダウン5要因

要 因	説 明
バイアスのリスク（risk of bias）	個々の研究の結果を歪めるバイアスが含まれる可能性が研究方法にどのくらい存在し得るか
非一貫性（inconsistency）	研究間の治療効果の推定値のばらつき
非直接性（indirectness）	集められた研究のPICOが推奨を作成するCQの想定しているPICOとどれだけ乖離しているか（外的妥当性）
不精確さ（imprecision）	研究に含まれる患者数（サンプルサイズ）やイベント数が少ないためにランダム誤差が大きくなって効果推定値の確実性が損なう程度
出版バイアス（publication bias）	出版されていない研究結果が存在するために効果推定値が正しい値を示さないこと

表3 エビデンスの確実性の分類

確実性	シンボル	定義	表記
高い (high)	⊕⊕⊕⊕	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある	A
中程度 (moderate)	⊕⊕⊕○	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある	B
低い (low)	⊕⊕○○	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である	C
非常に低い (very low)	⊕○○○	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない	D

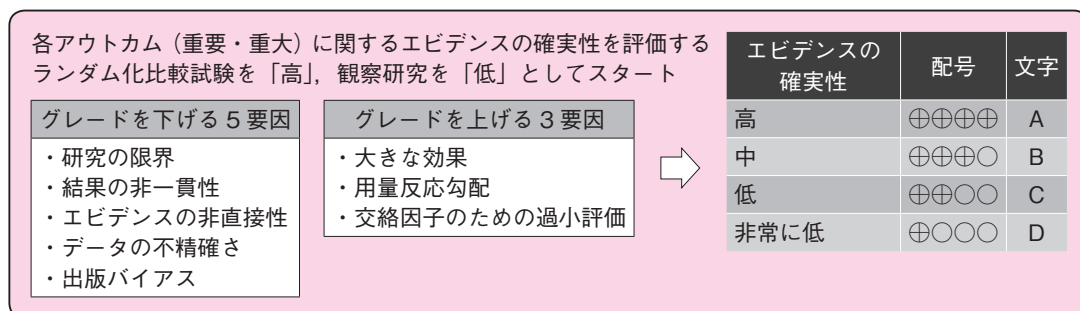


図2 グレードを下げる/上げる要因とエビデンスの確実性

また、各アウトカムデータのメタ解析は、Cochrane Review Manager (RevMan5) software ver. 5.4 (<http://tech.cochrane.org/revman>) または、一般的な統計ソフトウェアを用いて、効果の推定値の種類に応じた量的統合を行った。

最終的なエビデンスの確実性の決定およびメタ解析を行った後、Summary of findings table (SoF table) と GRADE Evidence Profile (EP) の表を作成した。両表の作成には、GRADEpro GDT (<http://gdt.guidelinedevelopment.org/>) を用いた。SoF table と EP が各 SR 班で作成された後、方法論班を中心に診療ガイドライン作成委員、教育班、サポート班で相互査読を行った。なお、領域 B の「ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助を使用すべきか？」に関してはネットワークメタ解析を実施し、エビデンスの確実性の評価は GRADE working group の手法を基に行った (Stata 15.1 : StataCorp LLC, College Station, TX, USA)。ネットワークメタ解析に組み入れられた研究はすべて RCT であり、直接比較のエビデンスの確実性は、high (高) から開始し、risk of bias, 非一貫性, 非直接性, 出版バイアスを評価し、これを予備的グレードとした^{3,4)}。続いて、間接エビデンスの評価において、最も優勢な 1 次ループの共通比較との予備的グレードのうち低いほうを採用し、非推移性を評価し、間接比較の予備的グレードを決定した。直接比較および間接比較の最終グレードは、それぞれの予備的グレードに、不精確さの評価を加え決定した。ネットワークエビデンスの最終グレードは、直接比較および間接比較の予備的グレードのうち高いほうを採用し⁵⁾、さらに、非整合性と不精確さの評価を行い決定した^{6,7)}。

Step 6 : エビデンスの総体の作成

各 CQ に対する推奨は、エビデンスの確実性と効果と害のバランスに加え、患者の価値観とコスト

トやリソースを検討して決定した（表4）。具体的には、EPを基に「Evidence-to-Decision (EtD) Framework」と呼ばれる表を作成し推奨文案作成のためにパネル会議に提出した。

表4 推奨決定の4要因

要因	説明
アウトカム全般にわたる全体的なエビデンスの確実性	エビデンスの確実性が高いほど、推奨に確信が持てる
利益と害のバランス	利益が効果を凌駕するならば強く推奨できる
患者の価値観や好みのばらつき	価値観や好みのばらつきが少ないほど強く推奨できる
資源（コストやリソース）	必要とするコストが低く、リソースが少ないほど強く推奨できる

■ 推奨の作成

● SRを行った、または既存のSRを評価し、その結果を適用する場合

SRを行い、または既存のSRを評価し、その結果を適用する場合には、推奨の決定に先立ち、委員会のメンバー（診療ガイドライン作成委員、統括委員SR領域担当、各領域責任委員、方法論班、教育班、サポート班）が協働してEtDテーブルと推奨文の草案を作成した。EtDテーブルと推奨文草案は、方法論班を中心に他の作成委員、サポート班で相互査読を行い、内容について推敲した。推奨文草案の作成については「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017⁸⁾」に準じた。その後、草案を基にエビデンスの確実性・効果のバランス・価値観・受け入れ、実行可能性の4要因を加味し、以下の手続きによりパネル委員会での合議により推奨を策定した。

● 信頼に足るエビデンスがない、またはSRを実施していない場合

SRを行ったが該当論文がないなど信頼に足るエビデンスがなかった場合や、SRを行わなかった場合は、GRADEアプローチによる推奨の作成とならない(Ungraded)とした。この場合、領域責任委員およびSR統括委員会のメンバー（各領域SR統括委員、方法論班、教育班）が協働して下記の基準を参考に推奨文の草案を作成し、パネル会議で①あるいは②の方針を決定した。

① Good practice statement (GPS) として強く推奨する。

② 推奨は示さずに標準的な診療の現状について記述を行った (in our practice statement)。

● Good practice statement

正式な文献検索を行わなくとも、間接エビデンスによって当該医療行為の正味利益が確実であることが示される場合、または、当該推奨を支持するリンク付けされた間接エビデンスを収集する作業が膨大かつ非生産的である場合などは、GPSとして提示することを検討した^{9,10)}。この場合、推奨としては「強い」とし、エビデンスの確実性としては「Ungraded」(Ungraded Recommendation)とした^{9,10)}。推奨文にはGPSであることを明記した。GPSについては、パネル会議で支持する・しないの2つの選択肢を示し、パネル委員の90%以上の合意をもってGPSとした。

なお、GPSと判断するための基準は以下の7項目である。

① 記述は明確かつ実行可能か、② そのメッセージは本当に必要か、③ 正味の利益が大きく、

なおかつ疑いの余地のないものか、④ その臨床疑問に関するエビデンスは、収集と要約が困難であるか、⑤ 検討すべき具体的問題はあるか、⑥ 根拠を明確に示しているか、⑦ 正式な GRADE アプローチに基づく評価を行ったほうがよいか。

● In our practice statement

推奨にはエビデンスが不十分で、GPS にも当てはまらないが、現在の臨床の実践パターンに基づくガイダンスが適切であると考えられる場合、「in our practice statement」として、現状の標準的な診療について記述した^{9,10}。「in our practice statement」は、現在の診療を記述することを意図したものであり、推奨として解釈されることは想定していない⁹。

● パネル委員会での推奨決定

パネル委員会での合意形成は修正 Delphi 法を用いた。

STEP 1：事前投票

各パネル委員は作成された推奨草案に対し 1 点から 9 点まで点数（1 点：同意できない、9 点：同意できる）をそれぞれ独立して付けた。7 点未満の得点を付けた委員は、判断をした理由も併せて提示した。投票は匿名で、オンラインで実施した。投票に関わっていない独立したメンバー（サポート班もしくは作成委員会事務局）が集計を行い、得点の中央値（median）、パーセンタイル範囲（inter-percentile range：IPR）、対象を補正したパーセンタイル範囲（inter-percentile range adjusted for symmetry：IPRAS）、見解不一致指数（disagreement index：DI）を算出した。

STEP 2：パネル会議

集計結果に基づき下記のようにパネル会議を行い、合意形成を行った。

① 合意を得なかった場合（median < 6.5 あるいは DI ≥ 1 の場合）

委員会で協議を行った後、EtD と推奨文の修正を行い再投票とした。
投票は最大 3 回までとした。

② 合意を得た場合（median ≥ 6.5 かつ DI < 1 の場合）

投票の際に委員より提示されたコメントで推奨に対する重大な意見がなかった場合、委員間で投票結果の確認を行い合意形成とした。推奨に対する重大な意見があった場合、委員会で協議を行った後、EtD と推奨文の修正を行い、再投票とした。

■ 推奨の強さについて

GRADE アプローチで示される推奨の強さは、1：強い推奨/非推奨・2：弱い推奨/非推奨の 4 つのカテゴリーに分類した（表 5）。なお、「推奨の強さ」の意味するところの表記を表 6 に記した。

表5 推奨文のカテゴリ

推 奨	例 文	表 記
強い推奨	「XX (医療行為) を推奨する。」	1
弱い推奨	「XX (医療行為) を条件付きで推奨する。」	2
強い非推奨	「XX (医療行為) をしないことを推奨する。」	1
弱い非推奨	「XX (医療行為) をしないことを条件付きで推奨する。」	2

表6 推奨の強さのグレード

推奨の強さ	表 現	数 字	定 義	説 明
強い推奨	～する/しないことを推奨する	1	介入による望ましい効果 (利益) が望ましくない効果 (害・負担・コスト) を上回る, または下回る確信が強い	明確な根拠がない限り, ほとんどの環境でほぼ全員の患者が行うべき治療である
弱い推奨	～する/しないことを条件付きで推奨する	2	介入による望ましい効果 (利益) が望ましくない効果 (害・負担・コスト) を上回る, または下回る確信が弱い	推奨の内容に従うことが提案されるが, 実際の判断は現場の状況や患者の価値観に応じて決めるべきであり, 推奨に反する判断をすることも許容される

■ 推奨文作成とパブリックコメント

推奨文, 推奨の強さが決定された後, 作成委員が解説の文章を執筆した。その後, 各学会のホームページで2021年6月11日から6月24日までパブリックコメントを募集した。期間中に10件のコメントがあり, 記載の追加などを行った。

■ COVID-19 に関する推奨

COVID-19 関係については, 記載するだけのエビデンスが未だ蓄積しておらず, 今回の診療ガイドラインには特に取り上げなかったため, 他書を参照していただきたい。

参考文献

- 1) GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org/> (2022年9月1日閲覧)
- 2) 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム (第2版). 弘前, 凸版メディア, 2015.
- 3) Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ* 2014 ; 349 : g5630.
- 4) Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2018 ; 93 : 36-44.
- 5) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference : definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992 ; 20 : 864-74.
- 6) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011 ; 64 : 1283-93.

- 7) Brignardello-Petersen R, Guyatt GH, Mustafa RA, et al. GRADE guidelines 33 : Addressing imprecision in a network meta-analysis. J Clin Epidemiol 2021 ; 139 : 49-56.
- 8) 日本医療機能評価機構. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. https://minds.jcqh.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/manual_0_2017.pdf (2022年9月1日閲覧)
- 9) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Pediatr Crit Care Med 2020 ; 21 : e52-106.
- 10) Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements : guidance from the GRADE working group. J Clin Epidemiol 2016 ; 80 : 3-7.

第 2 章

・成人領域 CQ1～CQ46





・小児領域 PCQ1～PCG15

結 果











以下，成人5領域および小児領域に分けて，CQとその推奨と理由を記述する．なお，イラストを用いた推奨の要約は図1，図2を，一般の方向け解説については「患者さん，ご家族の方，一般の方向け解説（リーフレット）」を参照していただきたい．

ARDS診療ガイドライン2021 推奨される管理の要約 成人患者向け

強く推奨

	ARDSを診断		1回換気量の制限 (4~8mL/kg)
	人工呼吸器関連肺炎 予防バンドル		低用量 副腎皮質ステロイド (メチルプレドニゾン1~2mg/kg)

弱く推奨（条件付きで推奨）

	筋弛緩薬の使用 <small>中等症・重症のARDS患者の早期を対象に</small>		長時間の腹臥位管理 (12時間以上) <small>中等症・重症のARDS患者を対象に</small>
	水分制限した 体液管理		プラトー圧の制限 高いPEEP設定
	初期の呼吸管理として 非侵襲的呼吸補助 <small>(非侵襲的陽圧換気/高圧置換カニューレ置換療法)</small>		V-V ECMO <small>重症のARDS患者を対象に</small>
	浅い鎮静/無鎮静 人工呼吸器離脱 プロトコルの使用		早期 リハビリテーション (72時間以内から)
	早期の気管切開		ω-3脂肪酸含有率の 高い経腸栄養




* 推奨の詳細については必ず
診療ガイドライン本体を参照ください

ARDS診療ガイドライン作成委員会

図1 成人患者向け 推奨の要約

ARDS診療ガイドライン2021 推奨される管理の要約 小児患者向け

弱く推奨（条件付きで推奨）

	人工呼吸管理を必要とする小児患者を対象に 人工呼吸器離脱プロトコルの使用
	中等症・重症の小児ARDS患者を対象に 腹臥位管理
	* 人工呼吸管理を必要とする小児患者を対象に 鎮静プロトコルの使用

弱く非推奨（条件付きで非推奨）

	非侵襲的呼吸補助 <small>ARDS以外の呼吸不全初期の患者の使用を否定するものではない</small>		HFO <small>覆れている施設における実施を 否定するものではない</small>
	APRV <small>覆れている施設における実施を 否定するものではない</small>		一酸化窒素 <small>限定的な状況での使用を考慮さ れるが、保険適用外使用である</small>
	サーファクタント		鎮静の中断 <small>人工呼吸管理を必要とする 小児患者を対象に</small>

* 推奨の詳細については必ず
診療ガイドライン本体を参照ください

ARDS診療ガイドライン作成委員会

図2 小児患者向け 推奨の要約

成人領域

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ
1

急性呼吸不全の患者に ARDS の診断を行うか？

推奨

急性呼吸不全の患者に対して、ARDS の診断を行うことを強く推奨する (Good practice statement)。

付帯事項

ARDS の診断だけでなく、ARDS の原因となった疾患の診断、治療が予後改善に重要である。

1 背景、この問題の優先度

急性呼吸不全の原因となる疾患・病態は多岐にわたる。中でも、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は、重篤で緊急性を要する病態であり、その診断と治療は極めて重要である。

ARDS は、原因となる疾患や傷害に引き続いて発症する、血管内皮・肺胞上皮の透過性亢進によって生じる非心原性肺水腫である。実臨床における ARDS の診断は、2012 年に提唱されたベルリン定義に基づく。すなわち、① 急性発症、② 胸部画像上の両側性陰影、③ 左心不全のみで病態を説明できないこと、④ 低酸素血症の 4 項目で診断される。

ARDS と診断することは、病態の把握、重症度の評価、治療方針に大きな影響を与える。さらに、本診療ガイドラインに提示されている推

奨を実施することで、潜在的に予後が改善されることが考えられる。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：急性呼吸不全の患者。

介入 (I)：ARDS の診断を行う。

対照 (C)：ARDS の診断を行わない。

2 エビデンスの要約

急性呼吸不全の原因となる疾患・病態は多岐にわたり、ARDS はその代表的なものの 1 つである。急性呼吸不全患者に対し、ARDS の診断を行う、行わない、を比較した臨床研究は存在せず、本 CQ についての良質なエビデンスを提示することが難しい。しかし、急性呼吸不全患者に ARDS の診断を行うことで、予後の改善が期待される適切な治療 (肺保護戦略など) を提

供することにつながる。このため ARDS の診断を行うことが有用であると、高い確実性を持って考えられ、① 記述は明確かつ実行可能か、② そのメッセージは本当に必要か、③ 正味の利益が大きく、なおかつ疑いの余地のないものか、④ その臨床疑問に関するエビデンスは、収集と要約が困難であるか、⑤ 検討すべき具体的問題（例：公平性）はあるか、⑥ 根拠を明確に示しているか、⑦ 正式な GRADE アプローチに基づく評価を行ったほうがよいかについて十分な議論を行い、パネル委員の全会一致に「Good practice statement (GPS)」として可決された。

急性呼吸不全の患者を対象として、ARDS か否かの診断を行うことが、診断を行わないことに比べて、直接的に患者アウトカムを改善させるかを比較した臨床研究は存在しない。ARDS と診断された場合は、本診療ガイドラインに提示されているエビデンスに基づいた推奨を行うことで、予後が改善される可能性がある。

3 エビデンスの確実性

高い。GPS の 7 項目を満たしている。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

ARDS と診断することで、病態の把握、重症度の評価、治療方針の決定といった重大な臨床的判断を下すことが可能となり、さらには本診療ガイドラインに提示されている推奨を実施することで、予後が改善される可能性がある。したがって、急性呼吸不全患者に対して ARDS の診断を行うことの利益は大きい。

ARDS の診断は、2012 年に提唱されたベルリン定義に基づく。診断項目に最低限必要となるのは、病歴や身体所見に加えて、胸部画像検査（胸部単純 X 線写真、胸部 CT）と動脈血液ガス分析であり、患者に対する害や、医療機関

に対する追加のコストはおそらく小さいと考えられる。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が全員一致で支持された。パネル会議では、推奨文の意図について臨床医が理解しやすいように記載の変更の提案があった。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

すでに日常臨床で実行されており、コスト、有害性、認容性などを考慮しても、特に問題は生じないと思われる。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

該当なし。

6 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで ARDS の診断が臨床現場でどのように治療方針の決定に結びつくか、情報収集が必要である。

7 今後の研究の可能性

ARDS の患者に対しては、適切な治療を行うことで予後が改善することが知られている。しかしながら、急性呼吸不全患者を対象として、ARDS か否かの診断を行うことが、診断を行わないことに比べて、直接的に患者アウトカムを改善させるかを比較した臨床研究は存在しない。かつ、そのような比較介入試験は、倫理上実施が困難と思われる。

⑧ 文献検索式と文献選択

該当なし.

⑨ 本 CQ で対象とした研究

該当なし.

参考文献

なし.

⑩ 資料一覧

・資料 CQ1-1 Evidence-to-Decision.

資料 CQ1-1 Evidence-to-Decision

疑問

CQ1：急性呼吸不全の患者に ARDS の診断を行うか？	
集団：	急性呼吸不全の患者
介入：	ARDS の診断を行う
比較対照：	ARDS の診断を行わない
主要なアウトカム：	退院後の健康関連 QOL (quality of life), 長期生存・死亡 (3 か月よりも長期), 短期生存・死亡 [3 か月以内, 院内, 集中治療室 (intensive care unit : ICU) 内], 重篤な有害事象 (死亡, 重篤な後遺症)
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	急性呼吸不全の原因となる疾患・病態は多岐にわたる。中でも, ARDS は, 重篤で緊急性を要する病態であり, その診断と治療は極めて重要である ARDS は, 原因となる疾患や傷害に引き続いて発症する, 血管内皮・肺胞上皮の透過性亢進によって生じる非心原性肺水腫である。実臨床における ARDS の診断は, 2012 年に提唱されたベルリン定義に基づく。すなわち, ① 急性発症, ② 胸部画像上の両側性陰影, ③ 左心不全のみで病態を説明できないこと, ④ 低酸素血症の 4 項目で診断される ARDS と診断することは, 病態の把握, 重症度の評価, 治療方針に大きな影響を与える。さらに, 本診療ガイドラインに提示されている推奨を実施することで, 潜在的に予後が改善されると考えられる
利益相反：	なし

Good practice statement と判断するための 7 つの基準

質問	回答
(1) 記述は明確かつ実行可能か	はい, 理由: ARDS の診断を行うことは安価で合併症も少なく容易に実行可能である
(2) そのメッセージは本当に必要か	はい, 理由: ARDS と診断することで病態の把握, 重症度の評価, 治療方針に大きな影響を与えられ, 必要なメッセージである。ARDS を診断し, 本診療ガイドラインに提示されている推奨を実施することにより予後が改善される可能性がある
(3) 正味の利益が大きく, なおかつ疑いの余地のないものか	はい, 理由: ARDS と診断することで病態の把握, 重症度の評価, 治療方針に大きな影響を与え, 潜在的に患者利益に資すると思われる。具体的には ARDS を診断し, 本診療ガイドラインに提示されている推奨を実施することにより予後が改善される可能性がある
(4) その臨床疑問に関するエビデンスは, 収集と要約が困難であるか	はい, 理由: ARDS が疑われる急性呼吸不全患者を対象として, ARDS の診断を行うか行わないかを比較した臨床研究が存在しない

(5) 検討すべき具体的問題(例：公平性)はあるか	いいえ，理由：問題はない
(6) 根拠を明確に示しているか	はい，理由：ARDS 患者に対して本診療ガイドラインに提示されている推奨を実施することにより予後が改善される可能性があるため，ARDS の診断を行うことは重要である
(7) 正式な GRADE アプローチに基づく評価を行ったほうがよいか	いいえ，理由：エビデンスの要約は困難であり，利益と害のバランスや公平性，コストを検討の必要性はないと思われる

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>急性呼吸不全の原因となる疾患・病態は多岐にわたる。中でも，ARDS は，重篤で緊急性を要する病態であり，その診断と治療は極めて重要である</p> <p>ARDS は，原因となる疾患や傷害に引き続いて発症する，血管内皮・肺胞上皮の透過性亢進によって生じる非心原性肺水腫である。実臨床における ARDS の診断は，2012 年に提唱されたベルリン定義に基づく。すなわち，① 急性発症，② 胸部画像上の両側性陰影，③ 左心不全のみで病態を説明できないこと，④ 低酸素血症の 4 項目で診断される</p> <p>ARDS と診断することは，病態の把握，重症度の評価，治療方針に大きな影響を与える。さらに，本診療ガイドラインに提示されている推奨を実施することで，潜在的に予後が改善されると考えられる</p> <p>これらのことから，この問題の優先度は高い</p>	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>該当のエビデンスはないが，ARDS と診断されれば，本診療ガイドラインに提示されている推奨を実施することにより予後が改善につながると考えられ，予想される効果は大きいと考えられる</p>	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ベルリン定義を用いた ARDS の診断は、主に病歴と身体所見、胸部画像検査（胸部単純 X 線写真、胸部 CT）、動脈血液ガス分析で行われる。これらの検査は一般的に行われている医療行為であり、害はわずかと考えられる	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？
What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	急性呼吸不全の患者を対象として、ARDS か否かの診断を行うことが、診断を行わないことに比べて、直接的に患者アウトカムを改善させるかどうかを比較した臨床研究は存在しない	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	ARDS と診断することで、潜在的に生命予後改善などの患者利益につながると考えられる。この価値の大きさについて、人によるばらつきは小さいと思われる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input checked="" type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	効果と害を比べると、ARDS の診断を行うことの効果は大きいと考えられる	

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般的に行われている医療行為であり、たぶん受け入れられる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	すでに日常臨床で実行されているため実行可能と思われる	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨 Strong recommen- dation against the intervention ○	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨 Conditional recom- mendation against the intervention ○	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨 Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison ○	介入を行うことを 条件付きで推奨 Conditional recom- mendation for the intervention ○	介入を行うことを 強く推奨 Strong recommen- dation for the inter- vention ●
---	---	--	---	---

結 論

推 奨 Recommendation

急性呼吸不全の患者に対して、ARDS の診断を行うことを強く推奨する（Good practice statement）。

付帯事項

ARDS の診断だけでなく、ARDS の原因となった疾患の診断、治療が予後改善に重要である。

理 由 Justification

疑 問 急性呼吸不全の患者に対して、ARDS の診断を行うか？

患 者 急性呼吸不全の患者。

介 入 ARDS の診断を行う。

対 照 ARDS の診断を行わない。

解 説

急性呼吸不全の原因となる疾患・病態は多岐にわたり、ARDSはその代表的なものの1つである。急性呼吸不全患者に対し、ARDS の診断を行う、行わない、を比較した臨床研究は存在せず、本CQについての良質なエビデンスを提示することが難しい。しかし、急性呼吸不全患者にARDS の診断を行うことで、予後の改善が期待される適切な治療（肺保護戦略など）を提供することにつながる。このため、ARDS の診断を行うことが有用であると高い確実性を持って考えられ、(1) 記述は明確かつ実行可能か、(2) そのメッセージは本当に必要か、(3) 正味の利益が大きく、なおかつ疑いの余地のないものか、(4) その臨床疑問に関するエビデンスは収集と要約が困難であるか、(5) 検討すべき具体的問題（例：公平性）はあるか、(6) 根拠を明確に示しているか、(7) 正式なGRADEアプローチに基づく評価を行ったほうがよいかについて十分な議論を行い、パネル委員の全会一致で「Good practice statement」として可決された。

エビデンスの要約

急性呼吸不全の患者を対象として、ARDS か否かの診断を行うことが、診断を行わないことに比べて、直接的に患者アウトカムを改善させるかどうかを比較した臨床研究は存在しない。ARDS と診断された場合は、本診療ガイドラインに提示されているエビデンスに基づいた推奨を行うことで、予後が改善される可能性がある。

エビデンスの確実性

高い。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

ARDS と診断することで、病態の把握、重症度の評価、治療方針の決定といった重大な臨床的判断を下すことが可能となり、さらには本診療ガイドラインに提示されている推奨を実施することで、予後が改善される可能性がある。したがって、急性呼吸不全患者に対してARDS の診断を行うことの利益は大きい。

ARDS の診断は、2012年に提唱されたベルリン定義に基づく。診断項目に最低限必要となるのは、病歴や身体所見に加えて、胸部画像検査（胸部単純X線写真、胸部CT）と動脈血液ガス分析であり、患者に対する害や医療機関に対する追加のコストは、おそらく小さいと考えられる。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が全員一致で支持された。パネル会議では、推奨文の意図について臨床医が理解しやすいように記載の変更の提案があった。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

ARDS の診断だけでなく、ARDS の原因となった疾患の診断、治療が予後改善に重要である。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

すでに、日常臨床で実行されており、コスト、有害性、認容性などを考慮しても、特に問題は生じないと思われる。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本診療ガイドライン公表後に、アンケートなどで ARDS の診断が臨床現場でどのように治療方針の決定に結びつくか情報収集が必要である。

研究の可能性 Research priorities

ARDS の患者に対しては、適切な治療を行うことで予後が改善することが知られている。しかしながら、急性呼吸不全患者を対象として、ARDS か否かの診断を行うことが、診断を行わないことに比べて、直接的に患者アウトカムを改善させるかどうかを比較した臨床研究は存在しない。かつ、そのような比較介入試験は、倫理上実施が困難と思われる。

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ
2

急性呼吸不全の原因疾患(心原性肺水腫)の鑑別に際して、血中BNP、血中NT-proBNPを用いるか？

推奨

急性呼吸不全患者に対し、心原性肺水腫の鑑別に際して、血中BNPまたは血中NT-proBNPを用いることを条件付きで推奨する(条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D)。

付帯事項

臨床状況(対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観)が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

1 背景、この問題の優先度

ベルリン定義に基づくARDS診断基準において、「ARDSは心原性肺水腫では説明できない両側の浸潤影を伴う急性の呼吸不全」とされている。したがって、ARDS診療の過程において、心原性肺水腫の鑑別は重要である。BNP値(脳性ナトリウム利尿ペプチド：brain natriuretic peptide)、NT-proBNP値(N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド：N-terminal pro-brain natriuretic peptide)はいずれも血液検査で測定可能であり、心不全診療における補助診断手段として広く浸透している検査である。これらは、心筋(主には心室)に対する伸展ストレスに応じ分泌される。心房からも10%程度分泌されており、心房細動でも軽度上昇するほか、腎機能低下症例でも値が上昇する。

急性呼吸不全患者の診療において、心原性肺水腫の診断が正しく下されれば、適切な利尿薬、血管拡張薬の使用により予後の改善が期待される。正しく除外診断されれば、他の呼吸不全の原因を積極的に検索することとなる。一方、誤診断した場合は、薬剤の適切ではない投与や、他の呼吸不全原因疾患を見逃してしまう可能性が生じ、有害である。

よって、血中BNP検査、血中NT-proBNP検査の実施は急性呼吸不全患者の診療に大きな影響を与えると考えられ、本問題は臨床上重要と考えられた。これらから「急性呼吸不全の原因疾患(心原性肺水腫)の鑑別に際して、血中BNP、血中NT-proBNPを用いるか？」という疑問が設定された。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：急性呼吸不全の患者。

検査：血中 BNP，血中 NT-proBNP。

目的：救急外来，ICU またはそれに準ずる場所での心原性肺水腫の鑑別。

検査結果に基づく診療：陽性であれば治療の主体は心不全管理となり，心機能を加味した前負荷や後負荷の調整が主たる治療となる。陰性であれば心不全特異的な体液管理は行わず，かつ，呼吸不全を呈する他の原因疾患や病態の鑑別をより強く進めていくこととなる。

2 エビデンスの要約

血中 BNP (カットオフ値 400~500 pg/mL) (3RCT：n=252) の心原性肺水腫に対する統合感度は，0.77 (95%CI：0.65~0.85)，統合特異度は，0.62 (95%CI：0.53~0.70) であった。

血中 BNP (カットオフ値 1,000 pg/mL) (2RCT：n=128) では，心原性肺水腫に対する統合感度は，0.50 (95%CI：0.36~0.64)，統合特異度は，0.82 (95%CI：0.72~0.89) となった。

血中 NT-proBNP (カットオフ値 4,000 pg/mL) (1RCT：n=121) では，心原性肺水腫に対する統合感度は，0.71 (95%CI：0.53~0.85)，統合特異度は，0.89 (95%CI：0.80~0.94) となった。

3 エビデンスの確実性

検査の診断性能に関するエビデンスの確実性は，ほぼすべてで「非常に低い」と判定された。

4 効果のバランス，受け入れ，実行可能性の判定

急性呼吸不全患者における BNP 検査ならびに NT-proBNP 検査に関して，それら検査実施による望ましい効果，望ましくない効果の両者のバランスを加味すれば，検査実施はおおむね支持される。一方で，検査全般に関するエビデンスの確実性は「非常に低い」か「低い」である。実行可能性は問題なく，一般に受け入れられている医療行為である。

5 パネル会議

事前投票では，修正 Delphi 法により，「推奨文案」が，中央値 7 点，見解不一致指数 0.164 であった。パネル会議では BNP または NT-proBNP のどちらかを測定したほうがいいのかなどの質問があったが，エビデンスを示してどちらが有用とはいえないと議論があった。また，保険診療上，両方の検査を同時に行うことはできないといった議論があった。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

BNP 値，NT pro-BNP 値ともに，心房細動，慢性心不全，腎機能低下症例において上昇する可能性がある。結果解釈に関して検査時の他の状態を併せて考慮する必要がある。上記検査は，保険診療においては同時に実施することはできない点に留意が必要である。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

いずれもエビデンスの確実性は低く、ICU患者での、より多くの診断精度研究が望まれる。可能であるならば検査実施によって患者の重要なアウトカムが改善するかを評価するランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）が求められる。

8 文献検索式と文献選択

「BNP」「NT-proBNP」「Cardiopulmonary

Edema」をキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRAL および ClinicalTrials.gov で2020年6月2日までの文献を検索したところ1,204件の研究が同定され、スクリーニングの結果4件の研究¹⁻⁴⁾を採用した。

9 本CQで対象とした研究

Karpaliotis 2007¹⁾, Levitt 2008²⁾, Komiya 2011³⁾, Monnet 2007⁴⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ2-1 Search strategy.
- ・資料 CQ2-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ2-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ2-4 Forest plot.
- ・資料 CQ2-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ2-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. Chest 2007 ; 131 : 964-71.
- 2) Levitt JE, Vinayak AG, Gehlbach BK, et al. Diagnostic utility of B-type natriuretic peptide in critically ill patients with pulmonary edema : a prospective cohort study. Crit Care 2008 ; 12 : R3.
- 3) Komiya K, Ishii H, Teramoto S, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein combined with brain natriuretic peptide in acute pulmonary edema : a cross sectional study. Respir Res 2011 ; 12 : 83.
- 4) Monnet X, Anguel N, Osman D, et al. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. Intensive Care Med 2007 ; 33 : 448-53.

資料 CQ2-1 Search strategy

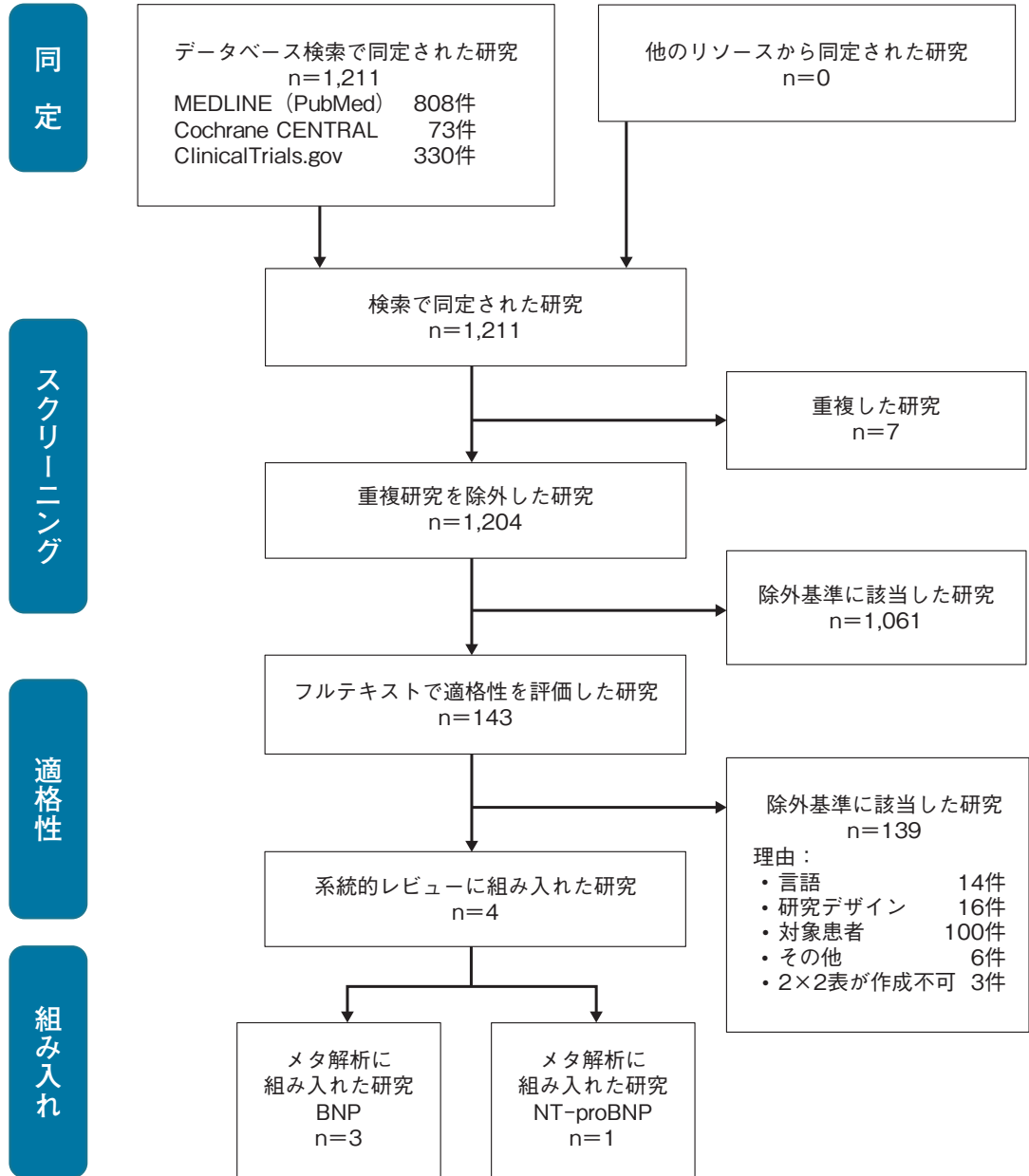
MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/2)

#1	Natriuretic Peptide, Brain[mh] OR BNP OR B type natriuretic peptide OR brain natriuretic peptide
#2	Respiratory distress syndrome, adult[mh] OR shock lung OR acute respiratory distress syndrome OR Adult respiratory distress syndrome
#3	ARDS OR ALI
#4	Respiratory Insufficiency[mh] OR Respiratory Failure OR Respiratory Depression OR Ventilatory Depression OR Depressions, Ventilatory OR acute respiratory failure
#5	Acute lung injury[mh] OR Acute lung injuries OR lung injury
#6	severe acute respiratory syndrome[mh] OR severe acute respiratory syndrome
#7	Pulmonary edema[mh] OR Cardiogenic pulmonary edema
#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	#1 AND #8
#10	animals[mh] NOT humans[mh]
#11	#9 NOT #10

CENTRAL (Search date : 2020/6/2)




#1	MeSH descriptor: [Natriuretic Peptide, Brain] explode all trees
#2	bnp
#3	b type natriuretic peptide
#4	natriuretic peptide, brain
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	MeSH descriptor: [Respiratory Distress Syndrome, Adult] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Respiratory Insufficiency] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Lung Injury] explode all trees
#10	respiratory distress syndrome adult
#11	respiratory distress syndrome acute
#12	respiratory insufficiency
#13	severe acute respiratory syndrome
#14	lung injury
#15	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#5 and #15

資料 CQ2-2 フローダイアグラム



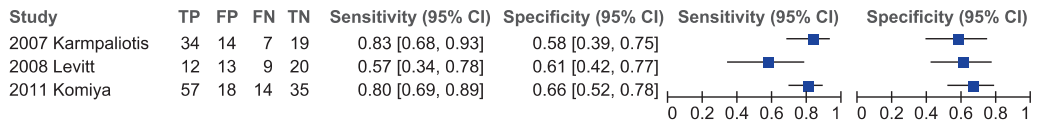
資料 CQ2-3 Risk of bias

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
2007 Karpaliotis	+	?	+	-	+	+	+
2008 Levitt	-	+	+	+	+	+	+
2011 Komiya	+	-	+	-	+	+	+
2012 Lin	-	-	+	+	+	+	+

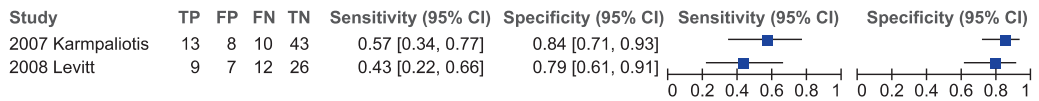
 High	 Unclear	 Low
--	---	---

資料 CQ2-4 Forest plot

血中BNP（カットオフ値400~500 pg/mL）



血中BNP（カットオフ値1,000 pg/mL）



血中NT-proBNP（カットオフ値4,000 pg/mL）



資料 CQ2-5 エビデンスプロファイル

検査：血中BNP（カットオフ値 400～500 pg/mL）

感度	0.77 (95% CI : 0.65~0.85)
特異度	0.62 (95% CI : 0.53~0.70)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (Index test が陽性で、複数の専門家により心不全と診断された患者)	3 研究 252 患者	横断（コホートタイプの精度研究）	非常に深刻 ^a	深刻でない ^b	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	38 (32~43)	77 (65~85)	153 (130~170)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (Index test が陰性で、複数の専門家により心不全と診断された患者)								12 (7~18)	23 (15~35)	47 (30~70)	
真陰性 (Index test が陰性で、複数の専門家により心不全ではないと診断された患者)	3 研究 252 患者	横断（コホートタイプの精度研究）	非常に深刻 ^a	深刻でない ^b	深刻 ^c	深刻でない ^e	なし	590 (504~669)	559 (478~634)	497 (425~563)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (Index test が陽性で、複数の専門家により心不全ではないと診断された患者)								360 (281~446)	341 (266~422)	303 (237~375)	

説明

- a：QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 1/3 個、インデックス検査 (index test) で 2/3 個、参照基準で 0/3 個、フローとタイミングで 2/3 個であった。このように、2 項目以上で、高リスクまたはリスク不明であった文献の割合が 2/3 程度以上であったため、「非常に深刻」と判断した。
- b：各研究における applicability はすべて low risk of bias である。以上より「深刻でない」と判断した。
- c：システマティックレビュー (SR) に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。3 つの研究において、点推定値と信頼区間 (CI) に相違があるが、異質性を説明するためのサブグループ解析や感度解析ができず原因を特定できなかった。したがって、「深刻」と判断した。
- d：SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、0.1 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 5% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異なり、臨床的判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断した。
- e：SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、7 回の真陰性につき 1 回の偽陰性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陰性と重み付けした偽陰性の差）を検討した。有病割合を 10% ないし 20% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異ならず、臨床的判断は変化しないと考えられた。以上より、全体として不精確さは「深刻でない」と判断した。

検査：血中BNP（カットオフ値 1,000 pg/mL）

感度	0.50 (95% CI : 0.36~0.64)
特異度	0.82 (95% CI : 0.72~0.89)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直 接性	非一 貫性	不精 確性	出版 バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (Index test が陽性で、複 数の専門家により心不 全と診断された患者)	2 研究 128 患者	横断（コホー トタイプの精 度研究）	深刻 ^a	深刻で ない ^b	深刻 ^c	深刻 ^d	なし	25 (18~ 32)	50 (36~ 64)	100 (71~ 129)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (Index test が陰性で複 数の専門家により心不 全と診断された患者)								25 (18~ 32)	50 (36~ 64)	100 (71~ 129)	
真陰性 (Index test が陰性で複 数の専門家により心不 全ではないと診断され た患者)	2 研究 128 患者	横断（コホー トタイプの精 度研究）	深刻 ^a	深刻で ない ^b	深刻 ^c	深刻で ない ^e	なし	780 (689~ 845)	739 (653~ 800)	657 (580~ 711)	⊕⊕○○ 低
偽陽性 (Index test が陽性で複 数の専門家により心不 全ではないと診断され た患者)								170 (105~ 261)	161 (100~ 247)	143 (89~ 220)	

説 明

- a：QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 1/2 個、インデックス検査 (index test) で 1/2 個、参照基準で 0/2 個、フローとタイミングで 1/2 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- b：各研究における applicability はすべて low risk of bias である。以上より「深刻でない」と判断した。
- c：SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。2 つの研究において、点推定値と CI に相違があるが、異質性を説明するためのサブグループ解析や感度解析ができず原因は特定できなかった。したがって、「深刻」と判断した。
- d：SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、5 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 5%ないし 10%と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異ならず、臨床的判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。
- e：SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.1 回の真陰性につき 1 回の偽陰性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陰性と重み付けした偽陰性の差）を検討した。有病割合を 10%ないし 20%と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異ならず、臨床的判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。

検査：血中 NT-proBNP（カットオフ値 4,000 pg/mL）

感度	0.71 (95% CI : 0.53~0.85)
特異度	0.89 (95% CI : 0.80~0.94)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直 接性	非一 貫性	不精 確性	出版 バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (Index test が陽性で、複 数の専門家により心不 全と診断された患者)	1 研究 121 患者	横断（コホ ートタイプの精 度研究）	非常に 深刻 ^a	深刻で ない ^b	深刻で ない ^c	深刻 ^d	なし	36 (27~ 43)	71 (53~ 85)	142 (106~ 170)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (Index test が陰性で複 数の専門家により心不 全と診断された患者)								14 (7~ 23)	29 (15~ 47)	58 (30~ 94)	
真陰性 (Index test が陰性で複 数の専門家により心不 全ではないと診断された患者)	1 研究 121 患者	横断（コホ ートタイプの精 度研究）	非常に 深刻 ^a	深刻で ない ^b	深刻で ない ^c	深刻 ^e	なし	845 (760~ 893)	801 (720~ 846)	712 (640~ 752)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (Index test が陽性で複 数の専門家により心不 全ではないと診断された患者)								105 (57~ 190)	99 (54~ 180)	88 (48~ 160)	

説 明

- a : 1 つの研究のみが採用された。QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断されたドメインは、患者選択、インデックス検査 (index test) であった。ARDS と CPE の両方の要素を満たす患者群を除外され、index test のカットオフ値は事前に設定されていない。したがって、「非常に深刻」と判断した。
- b : 採用された研究における applicability はすべて low risk of bias である。以上より、「深刻でない」と判断した。
- c : 深刻でないとしているが、研究は 1 つしかない。
- d : SR に組み込まれた患者総数が最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不正確である可能性がある。さらに、5 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 5%ないし 10%と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異ならず、臨床の判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不正確さは「深刻」と判断した。
- e : SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.1 回の真陰性につき 1 回の偽陰性を許容できると考えた場合、検査の正味の利益（真陰性と重み付けした偽陰性の差）を検討した。有病割合を 10%ないし 20%と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異ならず、臨床の判断は変化しないと考えられた。

資料 CQ2-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ2：急性呼吸不全の原因疾患（心原性肺水腫）の鑑別に際して、血中BNP、血中NT-proBNPを用いるか？	
集団：	急性呼吸不全の患者
診断対象：	心原性肺水腫
検査：	血中BNP，NT-proBNP
検査の目的/役割：	ARDS診療における心原性肺水腫の鑑別診断
セッティング：	救急外来またはICUに準じた状況
主要なアウトカム：	生命予後，検査による重大な有害事象
検査結果に基づく診療：	陽性であれば治療の主体は心不全の管理となり，心機能を加味した前負荷や後負荷の調整が主たる治療となる．陰性であれば心不全に特異的な体液管理は行わず，かつ，呼吸不全を呈する他の原因疾患や病態の鑑別をより強く進めていくこととなる
視点：	個人
背景：	<p>ベルリン定義に基づくARDS診断基準において，「ARDSは心原性肺水腫では説明できない両側の浸潤影を伴う急性の呼吸不全」とされている．したがって，ARDS診療の過程において，心原性肺水腫の鑑別は重要である．BNP値（脳性ナトリウム利尿ペプチド：brain natriuretic peptide），NT-proBNP値（N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド：N-terminal pro-brain natriuretic peptide）はいずれも血液検査で測定可能であり，心不全診療における補助診断手段として広く浸透している検査である．これらは，心筋（主には心室）に対する伸展ストレスに応じ分泌される．心房からも10%程度分泌されており心房細動でも軽度上昇するほか，腎機能低下症例でも値が上昇する</p> <p>急性呼吸不全患者の診療において，心原性肺水腫の診断が正しく下されれば，適切な利尿剤，血管拡張薬の使用により予後の改善が期待される．正しく除外診断されれば，他の呼吸不全の原因を積極的に検索することとなる．一方，誤診断した場合は，薬剤の適切でない投与や，他の呼吸不全原因疾患を見逃してしまう可能性が生じ，有害である</p> <p>よって，血中BNP検査，血中NT-proBNP検査の実施は急性呼吸不全患者の診療に大きな影響を与えると考えられ，本問題は臨床上重要と考えられた．これらから「急性呼吸不全の原因疾患（心原性肺水腫）の鑑別に際して，血中BNP，血中NT-proBNPを用いるか？」という疑問が設定された</p>
利益相反：	なし

評価

問題 Problem
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高くない <input type="radio"/> 優先度は高くない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	急性呼吸不全患者の診療において、心原性肺水腫の診断が正しく下されれば、適切な利尿剤、血管拡張薬の使用により予後の改善が期待される。正しく除外診断されれば、他の呼吸不全の原因を積極的に検索することとなる。一方、誤診断した場合は、薬剤の適切ではない投与や、他の呼吸不全原因疾患を見逃してしまう可能性が生じ、有害であるよって、血中BNP検査、血中NT-proBNP検査の実施は急性呼吸不全患者の診療に大きな影響を与えられ、本問題は臨床上重要と考えられた。したがって、この臨床疑問の優先度は高いと考えられた	

検査の精度 Test accuracy
予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?

判断	リサーチエビデンス	備考																													
<input type="radio"/> 非常に正確 <input type="radio"/> 正確 <input type="radio"/> 不正確 <input type="radio"/> 非常に不正確 <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SRとメタ解析の結果、以下のような結果が得られた 検査のカットオフによって検査の精度は異なるため、検査の精度は「一概には言えない」と判断した 血中BNP検査 <カットオフ値 400~500 pg/mL> (3 RCT : n=252) 統合感度 : 0.77 (95% CI : 0.65~0.85) 統合特異度 : 0.62 (95% CI : 0.53~0.70) (bivariate model)																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>BNP</th> <th colspan="3">1,000人に検査を実施した場合に該当する人数</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>事前確率</td> <td>5%</td> <td>10%</td> <td>20%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>真陽性</td> <td>38 (32~43)</td> <td>77 (65~85)</td> <td>153 (130~170)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陰性</td> <td>12 (7~18)</td> <td>23 (15~35)</td> <td>47 (30~70)</td> </tr> <tr> <td>真陰性</td> <td>590 (504~669)</td> <td>559 (478~634)</td> <td>497 (425~563)</td> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陽性</td> <td>360 (281~446)</td> <td>341 (266~422)</td> <td>303 (237~375)</td> <td>非常に低</td> </tr> </tbody> </table>	BNP	1,000人に検査を実施した場合に該当する人数			エビデンスの確実性	事前確率	5%	10%	20%		真陽性	38 (32~43)	77 (65~85)	153 (130~170)	非常に低	偽陰性	12 (7~18)	23 (15~35)	47 (30~70)	真陰性	590 (504~669)	559 (478~634)	497 (425~563)	非常に低	偽陽性	360 (281~446)	341 (266~422)	303 (237~375)	非常に低	
BNP	1,000人に検査を実施した場合に該当する人数			エビデンスの確実性																											
事前確率	5%	10%	20%																												
真陽性	38 (32~43)	77 (65~85)	153 (130~170)	非常に低																											
偽陰性	12 (7~18)	23 (15~35)	47 (30~70)																												
真陰性	590 (504~669)	559 (478~634)	497 (425~563)	非常に低																											
偽陽性	360 (281~446)	341 (266~422)	303 (237~375)	非常に低																											

血中 BNP 検査

<カットオフ値 1,000 pg/mL>

(2 RCT : n=128)

統合感度 : 0.50 (95% CI : 0.36~0.64)

統合特異度 : 0.82 (95% CI : 0.72~0.89)

(bivariate model)

BNP	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数			エビデンスの確実性
	事前確率	5%	10%	
真陽性	25 (18~ 32)	50 (36~ 64)	100 (71~ 129)	非常に低
偽陰性	25 (18~ 32)	50 (36~ 64)	100 (71~ 129)	
真陰性	780 (689~ 845)	739 (653~ 800)	657 (580~ 711)	低
偽陽性	170 (105~ 261)	161 (100~ 247)	143 (89~ 220)	

血中 NT-proBNP

<カットオフ値 4,000 pg/mL>

(1 RCT : n=121)

感度 : 0.71 (95% CI : 0.53~0.85)

特異度 : 0.89 (95% CI : 0.80~0.94)

NT-proBNP	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数			エビデンスの確実性
	事前確率	5%	10%	
真陽性	36 (27~ 43)	71 (53~ 85)	142 (106~ 170)	非常に低
偽陰性	14 (7~ 23)	29 (15~ 47)	58 (30~ 94)	
真陰性	845 (760~ 893)	801 (720~ 846)	712 (640~ 752)	非常に低
偽陽性	105 (57~ 190)	99 (54~ 180)	88 (48~ 160)	非常に低

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい影響はどの程度のものか？
How substantial are the desirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																																																
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>検査のカットオフによって好ましい効果として得られる真陽性の数が異なるため、「一概には言えない」と判断した</p> <p>1,000 人の患者を対象とした場合に適切な治療の利益を受ける人数（真陽性の人数）</p> <p>血中 BNP 検査 <カットオフ値 400~500 pg/mL></p> <table border="1" data-bbox="412 581 920 832"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>38 人</td> <td>77 人</td> <td>153 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>50 人</td> <td>100 人</td> <td>200 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table> <p>血中 BNP 検査 <カットオフ値 1,000 pg/mL></p> <table border="1" data-bbox="412 913 920 1164"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>25 人</td> <td>50 人</td> <td>100 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>50 人</td> <td>100 人</td> <td>200 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table> <p>血中 NT-proBNP <カットオフ値 4,000 pg/mL></p> <table border="1" data-bbox="412 1277 920 1528"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>36 人</td> <td>71 人</td> <td>142 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>50 人</td> <td>100 人</td> <td>200 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	38 人	77 人	153 人	検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	25 人	50 人	100 人	検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	36 人	71 人	142 人	検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	<p>検査結果によらず全員治療する場合は、(治療の利益を受ける人数) = 1,000 × (検査前確率) と考えた</p> <p>検査結果によらず全員治療しない場合は、治療の利益を受ける人数は 0 人と考えた</p>
検査前確率	5%	10%	20%																																															
検査結果に基づいて治療をする	38 人	77 人	153 人																																															
検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人																																															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人																																															
検査前確率	5%	10%	20%																																															
検査結果に基づいて治療をする	25 人	50 人	100 人																																															
検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人																																															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人																																															
検査前確率	5%	10%	20%																																															
検査結果に基づいて治療をする	36 人	71 人	142 人																																															
検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人																																															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人																																															

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																																																
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けを 0.1 と設定</p> <p>1,000 人の患者を対象とした場合に不必要な治療の害を受ける人数を検討した結果、望ましくない効果は「わずか」と判断した</p> <p>血中 BNP 検査 <カットオフ値 400~500 pg/mL></p> <table border="1" data-bbox="412 614 920 865"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>36 人</td> <td>34 人</td> <td>30 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>95 人</td> <td>90 人</td> <td>80 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table> <p>血中 BNP 検査 <カットオフ値 1,000 pg/mL></p> <table border="1" data-bbox="412 942 920 1193"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>17 人</td> <td>16 人</td> <td>14 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>95 人</td> <td>90 人</td> <td>80 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table> <p>血中 NT-proBNP <カットオフ値 4,000 pg/mL></p> <table border="1" data-bbox="412 1309 920 1561"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>10 人</td> <td>10 人</td> <td>9 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>95 人</td> <td>90 人</td> <td>80 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	36 人	34 人	30 人	検査結果によらず全員治療する	95 人	90 人	80 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	17 人	16 人	14 人	検査結果によらず全員治療する	95 人	90 人	80 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	10 人	10 人	9 人	検査結果によらず全員治療する	95 人	90 人	80 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	<p>検査を実施した場合、不必要な治療の害を受ける人数は(偽陽性の人数)×(臨床的重み付け)で計算した</p> <p>全員治療する場合は偽陽性の人数を(1-検査前確率)×1,000, 全員治療しない場合は, 0 人と考えた. 不必要な治療の害を受ける人数は, 上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算定した</p>
検査前確率	5%	10%	20%																																															
検査結果に基づいて治療をする	36 人	34 人	30 人																																															
検査結果によらず全員治療する	95 人	90 人	80 人																																															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人																																															
検査前確率	5%	10%	20%																																															
検査結果に基づいて治療をする	17 人	16 人	14 人																																															
検査結果によらず全員治療する	95 人	90 人	80 人																																															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人																																															
検査前確率	5%	10%	20%																																															
検査結果に基づいて治療をする	10 人	10 人	9 人																																															
検査結果によらず全員治療する	95 人	90 人	80 人																																															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人																																															

検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	エビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低い」と判断した	

検査の影響に関するエビデンスの確実性

Certainty of the evidence of test's effects

重大または重要な直接的な利益、有害事象、検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	直接的な検査の影響について検討したエビデンスなし	

検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of management's effect

検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	一般に体液管理などの心原性肺水腫の治療は「優れた医療上の慣行」として治療による生命予後などの改善効果が期待される。一方、偽陽性と判断され不必要な治療では望ましくない効果（薬剤の有害事象など）が想定される。しかし、治療が生命予後などの最終アウトカムに与える影響に関してエビデンスとして考慮した研究はない	

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of test result/management

検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？

How certain is the link between test results and management decisions?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	通常，検査結果に基づいて速やかに心原性肺水腫の治療が開始されるため，結果と治療の意思決定の関係について確実性は高いと考えてよいと思われるが，エビデンスとして組み入れられた研究はない	

検査の影響の確実性 Certainty of effects

検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	検査の精度のエビデンスの確実性が「非常に低い」であるため，検査の影響全体のエビデンスの確実性は「非常に低い」となる	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて，重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある可能性がある <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはおそらくない <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはない	真陽性の望ましい効果，偽陽性や有害事象などの望ましくない効果の価値は医療者や患者など個々人の価値観や経験が変われば，その価値観によって異なる可能性がある（真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けは医療者や患者の個々人の価値観や経験が変われば，その価値観によって異なる可能性がある）	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査実施する、しないのどちらを支持するか？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																																
<input type="radio"/> 検査を支持する <input checked="" type="radio"/> たぶん検査を支持する <input type="radio"/> どちらも支持しない <input type="radio"/> たぶん検査を支持しない <input type="radio"/> 検査を支持しない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>真陽性と診断され適切な治療が実施される利益と、偽陽性と診断され不必要な治療を受ける不利益、および検査の害について正味の利益 (net-benefit) を求めた</p> <p>血中BNP検査 <カットオフ値 400~500 pg/mL> 正味の利益 (net-benefit) (1,000人に検査を実施した際に正味の利益を受ける人数)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>2人</td> <td>43人</td> <td>124人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>-45人</td> <td>10人</td> <td>120人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0人</td> <td>0人</td> <td>0人</td> </tr> </tbody> </table> <p>真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重みを0.1と考え、事前確率5~20%でのnet-benefitを計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた 検査を実施して治療する場合、検査を実施せずに全員に治療する場合、検査を実施せずに治療をしない場合で正味のnet-benefitを比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は多いと思われる</p> <p>血中BNP検査 <カットオフ値 1,000 pg/mL> 正味の利益 (net-benefit) (1,000人に検査を実施した際に正味の利益を受ける人数)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>8人</td> <td>34人</td> <td>86人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>-45人</td> <td>10人</td> <td>120人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0人</td> <td>0人</td> <td>0人</td> </tr> </tbody> </table> <p>真陽性に対する偽陽性の相対的な偽陽性の臨床的重みを0.1と考え、事前確率5~20%でのnet-benefitを計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた。</p>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	2人	43人	124人	検査結果によらず全員治療する	-45人	10人	120人	検査結果によらず全員治療しない	0人	0人	0人	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	8人	34人	86人	検査結果によらず全員治療する	-45人	10人	120人	検査結果によらず全員治療しない	0人	0人	0人	<p>正味の利益 (net-benefit) は、1,000人の患者を対象とした時に得られる(適切な治療を受けられる真陽性の人数) - (不必要な治療を受ける偽陽性の人数) × (臨床的重み付け) - (検査の重大な有害事象の人数) で計算した</p> <p>重大な有害事象が無視できる程度の場合は、0として計算した</p>
検査前確率	5%	10%	20%																															
検査結果に基づいて治療をする	2人	43人	124人																															
検査結果によらず全員治療する	-45人	10人	120人																															
検査結果によらず全員治療しない	0人	0人	0人																															
検査前確率	5%	10%	20%																															
検査結果に基づいて治療をする	8人	34人	86人																															
検査結果によらず全員治療する	-45人	10人	120人																															
検査結果によらず全員治療しない	0人	0人	0人																															

検査を実施して治療する場合、検査を実施せずに全員に治療する場合、検査を実施せずに治療をしない場合で net-benefit を比較すると、事前確率 5、10%と想定した場合は、検査をすることで正味の利益を得られることが推定される。一方で、事前確率 20%と想定した場合は、検査を実施するより、検査を実施せずに全員に治療する場合が正味の利益が得られることが推定される

血中 NT-proBNP

<カットオフ値 4,000 pg/mL>

正味の利益 (net-benefit)

(1,000 人に検査を実施した際に正味の利益を受ける人数)

検査前確率	5%	10%	20%
検査結果に基づいて治療をする	25 人	61 人	133 人
検査結果によらず全員治療する	-45 人	10 人	120 人
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人

真陽性に対する偽陽性の相対的な偽陽性の臨床的重みを 0.1 と考え、事前確率 5~20%での net-benefit を計算した。検査を実施して治療する場合、検査を実施せずに全員に治療する場合、検査を実施せずに全員に治療をしない場合で net-benefit を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は多いと思われる

以上より、「多分検査実施は支持される。ただし、BNP 検査に関して cutoff 値を 1,000 pg/mL とした場合、有病率が 20%を超えるような状況であれば、検査をせずに陽性と考え診療を行ったほうが利益を有する可能性がある

受け入れ Acceptability

検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられない <input type="radio"/> 受け入れられない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、許容可能と考えられる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 可能 <input type="radio"/> たぶん可能 <input type="radio"/> たぶん困難 <input type="radio"/> 困難 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、実施可能と考えられる	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響に関する エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査によって 導かれる治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない

検査結果/ 治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/ management	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	検査を 支持し ない	たぶん 検査を 支持し ない	どちらも 支持し ない	たぶん 検査を 支持する	検査を 支持する	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	受け入れ られない	たぶん 受け入れ られない	たぶん 受け入れ られる	受け入れ られる		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん 困難	たぶん 可能	可能		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

検査を行わないこ とを強く推奨	検査を行わないこ とを条件付きで推 奨	検査を実施する、し ないかのどちらを 行うか条件付きで 推奨	検査を行うことを 条件付きで推奨	検査を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the test	Conditional recom- mendation against the test	Conditional recom- mendation for either the test or the com- parison	Conditional recom- mendation for the test	Strong recommen- dation for the test
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

急性呼吸不全患者に対し、心原性肺水腫の鑑別に際して血中 BNP または血中 NT-proBNP を用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し異なる選択肢が推奨される可能性がある。

理 由 Justification

疑 問 急性呼吸不全の原因疾患（心原性肺水腫）の鑑別に際して、血中 BNP、血中 NT-proBNP 検査を用いるか？

患 者 急性呼吸不全の患者。

検 査 血中 BNP、血中 NT-proBNP。

検査の目的、役割、セッティング

救急外来、ICU、またはそれに準ずる場所での心原性肺水腫の鑑別。

検査結果に基づく診療

陽性であれば治療の主体は心不全管理となり、心機能を加味した前負荷や後負荷の調整が主たる治療となる。陰性であれば心不全特異的な体液管理は行わず、かつ、呼吸不全を呈する他の原因疾患や病態の鑑別をより強く進めていくこととなる。

エビデンスの要約

血中 BNP<カットオフ値 400~500 pg/mL> (3 RCT : n=252),

統合感度：0.77 (95% CI : 0.65~0.85), 統合特異度：0.62 (95% CI : 0.53~0.70).

血中 BNP<カットオフ値 1,000 pg/mL> (2 RCT : n=128),

統合感度：0.50 (95% CI : 0.36~0.64), 統合特異度：0.82 (95% CI : 0.72~0.89).

血中 NT-proBNP<カットオフ値 4,000 pg/mL> (1 RCT : n=121),

統合感度：0.71 (95% CI : 0.53~0.85), 統合特異度：0.89 (95% CI : 0.80~0.94).

エビデンスの確実性

検査の診断性能に関するエビデンスの確実性は、ほぼすべてで「非常に低い」と判定された。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

急性呼吸不全患者における BNP 検査ならびに NT-proBNP 検査に関して、それら検査実施による望ましい効果、望ましくない効果の両者のバランスを加味すれば、検査実施はおおむね支持される。一方で、検査全般に関するエビデンス確実性は「非常に低い」か「低い」である。実行可能性は問題なく、一般に受け入れられている医療行為である。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が、中央値 7 点、見解不一致指数 0.164 であった。

パネル会議では BNP または NT-proBNP のどちらかを測定したほうがいいかなどの質問があったが、エビデンスを示してどちらが有用とは言えないと議論があった。また、保険診療上、両方の

検査を同時に行うことはできないといった議論があった。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

事前確率が高くなれば（目安として 30% 付近）、検査結果にかかわらず心不全ありと考慮して治療を進めるほうが、検査結果に基づいて治療方針を決めるより利益が勝る可能性がある。また、上記の効果のバランスは検査前確率と偽陽性の臨床的重み付け、検査性能に依存している。したがって、臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の偽陽性の臨床的重み付けなどの価値観）が変化すれば、効果のバランスが変化し異なる選択肢が推奨される可能性がある。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

BNP 値、NT pro-BNP 値ともに、心房細動、慢性心不全、腎機能低下症例において上昇する可能性がある。結果解釈に関して、検査時の他の状態を併せて考慮する必要がある。上記検査は、保険診療においては同時に実施することはできない点に留意が必要である。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

いずれもエビデンスの確実性は低く、ICU 患者での、より多くの診断精度研究が望まれる。可能であるならば、検査実施によって患者の重要なアウトカムが改善するかどうかを評価する RCT が求められる。

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ
3

ARDS の原因疾患（細菌性肺炎）の鑑別に際して、血清 CRP、血清 PCT を用いるか？

推奨

ARDS の原因疾患（細菌性肺炎）の鑑別に際して、血清 CRP、血清 PCT の結果のみで判断しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

1 背景、この問題の優先度

ARDS の原因疾患のうち、肺炎は最も頻度が高く（約 30～60%）、また、細菌性肺炎が最も一般的である。細菌性肺炎を早期に認知し抗菌薬投与を開始することは生命予後の改善が期待でき、ARDS の診療の過程において重要である。CRP（C 反応性タンパク）、PCT（プロカルシトニン）は炎症反応により産生されるタンパク質およびペプチドである。救急外来、ICU で測定され、高値の場合には細菌性肺炎が疑われ、更なる検査、治療が行われる。検査により早期診断を行うことで適切な治療介入を提供でき、潜在的に患者の生命予後改善に寄与することが期待される一方で、誤診断した場合、不必要な抗菌薬の投与となり、耐性菌の発生や薬剤の副反応などの害につながる可能性がある。また、不適切な抗菌薬の狭域化を招くことで、患

者予後を悪くする可能性が考えられる。これらから「ARDS の原因疾患（細菌性肺炎）の鑑別に、血清 CRP、血清 PCT を用いるか？」という疑問が設定された。

2 解説

1 PICO

患者（P）：ARDS の患者。

検査：血清 CRP、血清 PCT。

目的：救急外来、ICU、または、それに準じた状況での ARDS 診療における鑑別診断。

検査結果に基づく診療：陽性（細菌性肺炎が疑われる）であれば、更なる診断検査を行い、適切な抗菌薬選択による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗菌薬治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う。

2 エビデンスの要約

血清 CRP (14RCT : n=3,093) の細菌性肺炎に対する統合感度は、0.76 (95%CI : 0.63~0.89), 統合特異度は、0.78 (固定) であった。血清 PCT (21RCT : n=4,721) では、統合感度は、0.64 (95%CI : 0.56~0.73), 統合特異度は、0.83 (固定) となった (HSROC モデルを用いた推定, 一次研究の特異度の中央値で固定)。

3 エビデンスの確実性

バイアスのリスク, 非直接性, 非一貫性, 不精度性を考慮し, 検査の影響に関するエビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された。

4 効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

血清 CRP 値や血清 PCT 値の検査結果に基づいて細菌性肺炎を疑い診療を開始する場合と, それらの検査結果にかかわらず細菌性肺炎があると考えて診療する場合とを比較すると, より多くの臨床状況で利益を得られるのは, 後者の場合と考えられる。検査の合併症は臨床の意思決定に関して無視できるほどわずかと考えた。実行可能性はおそらく問題なく, 一般に受け入れられている医療行為である。

5 パネル会議

事前投票では, 修正 Delphi 法により, 「推奨文案」が中央値 8 点, 見解不一致指数 0.292 であった。パネル会議では, 推奨文の表現について議論があった。推奨文の日本語表現を一部変更し, 最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

今回, メタ解析では HSROC モデルによる統合であり, 明確なカットオフは定義できていない。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について, 更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

今回のメタ解析の結果の確実性は「非常に低い」であり, CRP 値や PCT 値の細菌性肺炎の診断性能に関する更なる確実性の高い研究が望まれる。

8 文献検索式と文献選択

「Pneumonia」「C-reactive protein」「Procalcitonin」をキーワードとして PubMed および Cochrane CENTRAL で 2020 年 7 月 10 日までの文献を検索したところ, 648 件の研究が同定され, スクリーニングの結果, 22 件の研究¹⁻²²⁾を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Holm 2007¹⁾, Heining 2016²⁾, Ramirez 2008³⁾, Legriél 2019⁴⁾, Shokri 2018⁵⁾, Porfyridis 2014⁶⁾, Müller 2007⁷⁾, Self 2017⁸⁾, Titova 2019⁹⁾, Ding 2018¹⁰⁾, Boussekey 2005¹¹⁾, Chen 2018¹²⁾, Bafadhel 2011¹³⁾, Alba 2016¹⁴⁾, Le Bel 2015¹⁵⁾, Habib 2016¹⁶⁾, Dallas 2011¹⁷⁾, Dufflo 2002¹⁸⁾, Berge 2018¹⁹⁾,

Luyt 2008²⁰), Wussler 2019²¹), Adnet 1997²²).

10 資料一覧

・資料 CQ3-1 Search strategy.

・資料 CQ3-2 フローダイアグラム。
 ・資料 CQ3-3 Risk of bias。
 ・資料 CQ3-4 Forest plot。
 ・資料 CQ3-5 エビデンスプロファイル。
 ・資料 CQ3-6 Evidence-to-Decision。

参考文献

- 1) Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007 ; 57 : 555-60.
- 2) Heining L, Giesa C, Ewig S. MR-proANP, MR-proADM, and PCT in Patients Presenting with Acute Dyspnea in a Medical Emergency Unit. *Lung* 2016 ; 194 : 185-91.
- 3) Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008 ; 31 : 356-62.
- 4) Legriel S, Grigoresco B, Martel P, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Early Aspiration Pneumonia in Critically Ill Patients with Coma : a Prospective Study. *Neurocrit Care* 2019 ; 30 : 440-8.
- 5) Shokri M, Ghasemian R, Bayani M, et al. Serum and alveolar procalcitonin had a weak diagnostic value for ventilator-associated pneumonia in patients with pulmonary infection score \geq 6. *Rom J Intern Med* 2018 ; 56 : 9-14.
- 6) Porfyridis I, Georgiadis G, Vogazianos P, et al. C-reactive protein, procalcitonin, clinical pulmonary infection score, and pneumonia severity scores in nursing home acquired pneumonia. *Respir Care* 2014 ; 59 : 574-81.
- 7) Müller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007 ; 7 : 10.
- 8) Self WH, Balk RA, Grijalva CG, et al. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017 ; 65 : 183-90.
- 9) Titova E, Christensen A, Henriksen AH, et al. Comparison of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count and clinical status in diagnosing pneumonia in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD : a prospective observational study. *Chron Respir Dis* 2019 Jan-Dec ; 16 : 1479972318769762.
- 10) Ding HG, Zhou HF, Diao MY, et al. A novel biomarker of serum Histidine-Rich Glycoprotein (HRG) for diagnosing and predicting prognosis of ventilator-associated pneumonia (VAP) : a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018 ; 22 : 7920-7.
- 11) Boussekey N, Leroy O, Georges H, et al. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005 ; 33 : 257-63.
- 12) Chen C, Yan M, Hu C, et al. Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, C-reactive protein concentration and clinical pulmonary infection score in Ventilator-Associated Pneumonia. *Med Sci (Paris)*. 2018 ; 34 Focus issue F1 : 26-32.
- 13) Bafadhel M, Clark TW, Reid C, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma

- or COPD. *Chest* 2011 ; 139 : 1410-8.
- 14) Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, et al. Diagnostic and prognostic utility of procalcitonin in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Am J Med* 2016 ; 129 : 96-104.e7.
 - 15) Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. *Crit Care* 2015 ; 19 : 366.
 - 16) Habib SF, Mukhtar AM, Abdelreheem HM, et al. Diagnostic values of CD64, C-reactive protein and procalcitonin in ventilator-associated pneumonia in adult trauma patients : a pilot study. *Clin Chem Lab Med* 2016 ; 54 : 889-95.
 - 17) Dallas J, Brown SM, Hock K, et al. Diagnostic utility of plasma procalcitonin for nosocomial pneumonia in the intensive care unit setting. *Respir Care* 2011 ; 56 : 412-9.
 - 18) Dufflo F, Debon R, Monneret G, et al. Alveolar and serum procalcitonin : diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002 ; 96 : 74-9.
 - 19) Berge K, Lyngbakken MN, Einvik G, et al. Diagnostic and prognostic properties of procalcitonin in patients with acute dyspnea : Data from the ACE2 Study. *Clin Biochem* 2018 ; 59 : 62-8.
 - 20) Luyt CE, Combes A, Reynaud C, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 1434-40.
 - 21) Wussler D, Kozhuharov N, Tavares Oliveira M, et al. Clinical Utility of Procalcitonin in the Diagnosis of Pneumonia. *Clin Chem* 2019 ; 65 : 1532-42.
 - 22) Adnet F, Borron SW, Vicaut E, et al. Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest* 1997 ; 112 : 466-71.

資料 CQ3-1 Search strategy

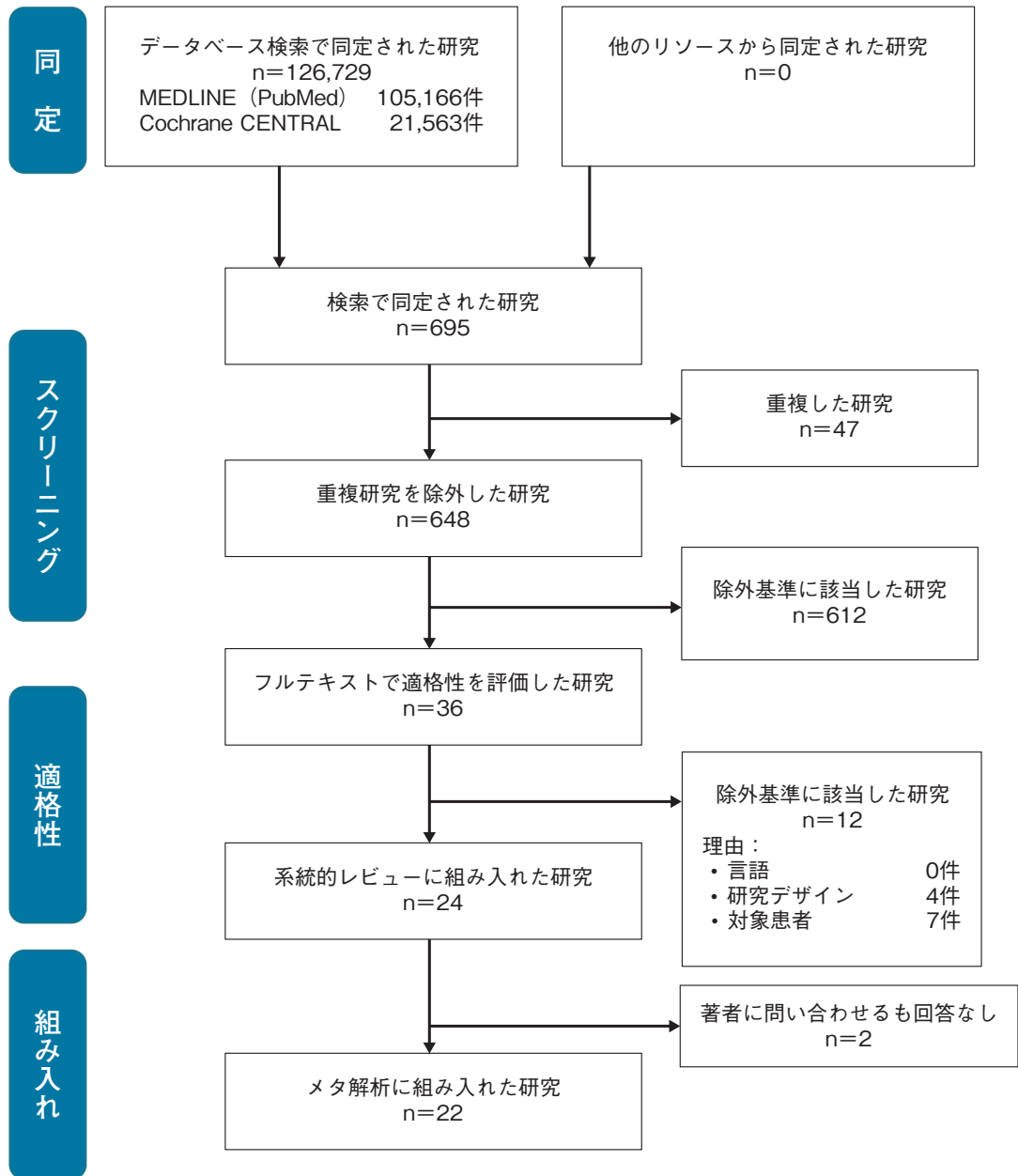
MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/10)

#1	Pneumonia/diagnosis[Mesh]
#2	C-reactive protein[MH]
#3	CRP[tiab]
#4	Procalcitonin[Mesh]
#5	Calcitonin[Mesh]
#6	psep[TIAB]
#7	presepsin[TIAB]
#8	presepsin protein, human [NM]
#9	"soluble CD14 subtype"[tiab]
#10	sCD14-ST[tiab]
#11	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	#1 AND #11

CENTRAL (Search date : 2020/6/10)

#1	[mh Pneumonia]
#2	[mh "C-reactive protein"]
#3	CRP:ti,ab
#4	[mh Procalcitonin]
#5	[mh Calcitonin]
#6	psep:ti,ab
#7	presepsin:ti,ab
#8	presepsin protein, human:kw
#9	"soluble CD14 subtype":ti,ab
#10	"sCD14-ST":ti,ab
#11	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	#1 AND #11

資料 CQ3-2 フローダイアグラム



資料 CQ3-3 Risk of bias

血清CRP検査

	Risk of Bias				Applicability Concerns			
	Patient Selection	Index Test: CRP	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test: CRP	Reference Standard	
Anette, Holm (2007)	●	+	+	+	●	+	+	+
Beat, Muller (2007)	?	+	?	+	●	+	●	+
Changgin, Chen (2018)	+	?	+	+	+	+	+	+
Desiree, Wussler (2019)	?	?	+	+	?	+	+	+
Elena Titova (2019)	+	+	+	+	+	+	+	+
F, Adnet 1997	+	?	+	+	+	+	+	+
H-G, Ding (2018)	?	?	+	+	?	?	+	+
Ilias, Porfyridis (2014)	?	?	+	+	●	+	+	+
Josselin, Le Bel (2015)	?	+	+	+	●	+	+	+
Kristian, Berge (2018)	+	+	+	+	+	+	+	+
Mona, Bafadhel (2011)	?	+	+	+	+	+	+	+
P, Ramirez (2008)	+	+	+	+	+	+	+	+
Sara F, Habib (2016)	?	?	+	+	?	+	●	+
Stephane, Legriel (2019)	●	+	+	+	●	+	+	+

● High ? Unclear + Low

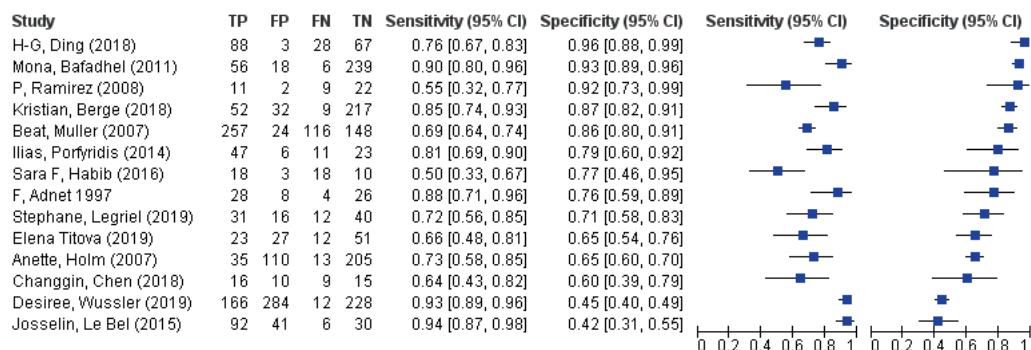
血清PCT検査

	Risk of Bias				Applicability Concerns			
	Patient Selection	Index Test: PCT	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test: PCT	Reference Standard	
Anette, Holm (2007)	●	+	+	+	●	+	+	+
Beat, Muller (2007)	?	+	?	+	●	+	●	+
Changgin, Chen (2018)	+	?	+	+	+	+	+	+
Charles-Edouard, Luyt (2008)	+	?	+	+	+	+	+	+
Desiree, Wussler (2019)	?	?	+	+	?	+	+	+
Elena Titova (2019)	+	+	+	+	+	+	+	+
Frederic, Dufo (2002)	+	?	+	+	+	+	+	+
George A, Alba (2016)	●	?	+	+	?	?	?	+
H-G, Ding (2018)	?	?	+	+	?	?	+	+
Ilias, Porfyridis (2014)	?	?	+	+	●	+	+	+
John, Dallas (2011)	?	?	+	+	+	+	+	+
Josselin, Le Bel (2015)	?	?	+	+	●	+	+	+
Kristian, Berge (2018)	+	+	+	+	+	+	+	+
Lars, Heining (2016)	+	?	+	+	?	?	+	+
Mehran Shokri (2018)	●	?	+	+	●	?	+	+
Mona, Bafadhel (2011)	?	+	+	+	+	+	+	+
N, Boussekey (2005)	+	?	+	+	?	?	?	+
P, Ramirez (2008)	+	+	+	+	+	+	+	+
Sara F, Habib (2016)	?	?	+	+	?	+	●	+
Stephane, Legriel (2019)	●	+	+	+	●	+	+	+
Wesley, Self (2017)	?	?	+	+	+	+	+	+

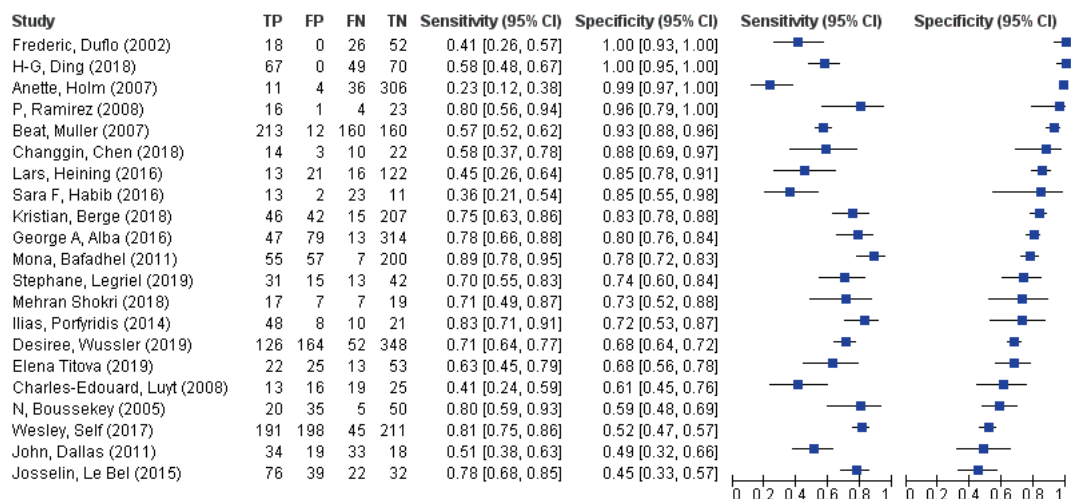
● High ? Unclear + Low

資料 CQ3-4 Forest plot

血清CRP検査



血清PCT検査



資料 CQ3-5 エビデンスプロファイル

血清 CRP 検査

感 度 ¹	0.76 (95% CI : 0.63~0.89)
特異度 ¹	0.78 (固定)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 効果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (細菌性肺炎を持つ患者)	14 研究 3,093 患者	横断 (コホート タイプの精 度研究)	深刻 ^a	深刻 ^b	非常に 深刻 ^c	深刻 ^d	なし	38 (32~ 44.5)	76 (63~ 89)	152 (126~ 178)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って細菌性肺炎を 持っていないと分類 された患者)								12 (5.5~ 18)	24 (11~ 37)	48 (22~ 74)	
真陰性 (細菌性肺炎のない患者)	14 研究 3,093 患者	横断 (コホート タイプの精 度研究)	深刻 ^a	深刻 ^b	非常に 深刻 ^c	なし ^e	なし	741	702	624	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤って細菌性肺炎を持 つと分類される患者)								209	198	176	

説 明

1. HSROC モデルを用いて算出した。感度算出のために、特異度を一次研究の中央値である 0.765 で固定した。このため、特異度では CI の記載はない。
- a. QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 9/14 個、インデックス検査で 6/14 個、参照基準で 1/14 個、フローとタイミングで 0/14 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- b. QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 5/14 個、インデックス検査で 2/14 個、参照基準で 0/14 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が 1/2 程度以上の項目が 1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり、対象を ARDS 患者に限らず、急性呼吸不全患者あるいは細菌性肺炎（肺炎）として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- c. SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- d. SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、1 回の真陽性につき 3 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 5% ないし 10% と設定した場合によって、検査に正味の利益があるかどうか異なり、臨床的判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。
- e. HSROC モデルを用いて感度の推定を行った際に特異度を固定したため、特異度の不精確性の評価は行わなかった。

血清 PCT 検査

感 度 ¹	0.64 (95% CI : 0.56~0.73)
特異度 ¹	0.83 (固定)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (細菌性肺炎を持つ患者)	21 研究 4,721 患者	横断 (コホート タイプの精 度研究)	深刻 ^a	深刻 ^b	非常に 深刻 ^c	深刻 ^d	なし	32 (28~ 37)	64 (56~ 73)	128 (112~ 146)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って細菌性肺炎を 持っていないと分類さ れた患者)								18 (13~ 22)	36 (27~ 44)	72 (54~ 88)	
真陰性 (細菌性肺炎のない患 者)	21 研究 4,721 患者	横断 (コホート タイプの精 度研究)	深刻 ^a	深刻 ^b	非常に 深刻 ^c	なし ^e	なし	789	747	664	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤って細菌性肺炎を持 つと分類される患者)								161	153	136	

説 明

1. HSROC モデルを用いて算出した。感度算出のために、特異度を一次研究の中央値である 0.78 で固定した。このため、特異度では CI の記載はない。
- a. QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 12/21 個、インデックス検査で 12/21 個、参照基準で 3/21 個、フローとタイミングで 0/21 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- b. QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 9/21 個、インデックス検査で 5/21 個、参照基準で 4/21 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が 1/2 程度以上の項目が 1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり、対象を ARDS 患者に限らず、急性呼吸不全患者あるいは細菌性肺炎 (肺炎) 患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- c. SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- d. SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、1 回の真陽性につき 3 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益 (真陽性と重み付けした偽陽性の差) を検討した。有病割合を 5%ないし 10%と設定した場合によって、検査に正味の利益があるかどうか異なり、臨床の判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。
- e. HSROC モデルを用いて感度の推定を行った際に特異度を固定したため、特異度の不精確性の評価は行わなかった。

資料 CQ3-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ3：ARDSの原因疾患（細菌性肺炎）の鑑別に際して、血清CRP、血清PCTを用いるか？

集団：	ARDSの患者または急性呼吸不全患者
診断対象：	細菌性肺炎
検査：	血清CRP、血清PCT
検査の目的/役割：	ARDS診療における鑑別診断
セッティング：	救急外来またはICUに準じた状況
主要なアウトカム：	生命予後、検査による重大な有害事象
検査結果に基づく診療：	陽性（細菌性肺炎が疑われる）であれば、更なる診断検査を行い、適切な抗菌薬選択による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗菌薬治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う
視点：	個人
背景：	ARDSの原因疾患のうち、肺炎は最も頻度が高く（約30～60%）、また、細菌性肺炎が最も一般的である。細菌性肺炎を早期に認知し抗菌薬投与を開始することは生命予後の改善が期待でき、ARDSの診療の過程において重要である。CRP（C反応性タンパク）、PCT（プロカルシトニン）は炎症反応により産生されるタンパク質およびペプチドである。救急外来、ICUで測定され、高値の場合には細菌性肺炎が疑われ、更なる検査、治療が行われる。検査により早期診断を行うことで適切な治療介入を提供でき、潜在的に患者の生命予後改善に寄与することが期待される一方で、誤診断した場合、不必要な抗菌薬の投与となり、耐性菌の発生や薬剤の副反応などの害につながる可能性がある。また、不適切な抗菌薬の狭域化を招くことで、患者予後を悪くする可能性が考えられる。これらから「ARDSの原因疾患（細菌性肺炎）の鑑別に、血清CRP、血清PCTを用いるか？」という疑問が設定された
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高くない <input type="radio"/> 優先度は高くない <input type="radio"/> 一概には言えない	細菌性肺炎は急性呼吸不全を引き起こし早期の治療介入が重要である。検査により早期診断を行うことで適切な治療介入を提供でき、潜在的に患者の予後改善に寄与することが期待される。一方で、誤診断した場合、不必要な抗菌薬の投与となり、耐性菌の発生や薬剤の副反応などの害につながる可能性がある。また、不適切な抗菌薬の狭域化を招くことで、患者予後を悪くする可能性が考えられる。これ	

○わからない	らの検査の利益と害を検証することはARDS診療において重要課題である。したがって、この臨床疑問の優先度は高いと考えられた																																																									
検査の精度 Test accuracy 予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?																																																										
判 断	リサーチエビデンス	備 考																																																								
<input type="radio"/> 非常に正確 <input checked="" type="radio"/> 正確 <input type="radio"/> 不正確 <input type="radio"/> 非常に不正確 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>SRとメタ解析の結果、以下のような結果が得られた 検査の精度については「正確」と判断した</p> <p>血清CRP (14 RCT : n=3,093) 感度：0.76 (95%CI : 0.63~0.89), 特異度：0.78 (固定)</p> <table border="1" data-bbox="401 627 934 1023"> <thead> <tr> <th>CRP</th> <th colspan="3">1,000人に検査を実施した場合に該当する人数</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> <tr> <th>事前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真陽性</td> <td>38 (32~44.5)</td> <td>76 (63~89)</td> <td>152 (126~78)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陰性</td> <td>12 (5.5~18)</td> <td>24 (11~37)</td> <td>48 (22~74)</td> </tr> <tr> <td>真陰性</td> <td>741</td> <td>702</td> <td>624</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陽性</td> <td>209</td> <td>198</td> <td>176</td> </tr> </tbody> </table> <p>血清PCT (21 RCT : n=4,721) 感度：0.64 (95%CI : 0.56~0.73), 特異度：0.83 (固定) (HSROCモデルを用いた推定, 一次研究の特異度の中央値で固定)</p> <table border="1" data-bbox="401 1203 934 1599"> <thead> <tr> <th>PCT</th> <th colspan="3">1,000人に検査を実施した場合に該当する人数</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> <tr> <th>事前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真陽性</td> <td>32 (28~37)</td> <td>64 (56~73)</td> <td>128 (112~146)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陰性</td> <td>18 (13~22)</td> <td>36 (27~44)</td> <td>72 (54~88)</td> </tr> <tr> <td>真陰性</td> <td>789</td> <td>747</td> <td>664</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陽性</td> <td>161</td> <td>153</td> <td>136</td> </tr> </tbody> </table>	CRP	1,000人に検査を実施した場合に該当する人数			エビデンスの確実性	事前確率	5%	10%	20%		真陽性	38 (32~44.5)	76 (63~89)	152 (126~78)	非常に低	偽陰性	12 (5.5~18)	24 (11~37)	48 (22~74)	真陰性	741	702	624	非常に低	偽陽性	209	198	176	PCT	1,000人に検査を実施した場合に該当する人数			エビデンスの確実性	事前確率	5%	10%	20%		真陽性	32 (28~37)	64 (56~73)	128 (112~146)	非常に低	偽陰性	18 (13~22)	36 (27~44)	72 (54~88)	真陰性	789	747	664	非常に低	偽陽性	161	153	136	
CRP	1,000人に検査を実施した場合に該当する人数			エビデンスの確実性																																																						
事前確率	5%	10%	20%																																																							
真陽性	38 (32~44.5)	76 (63~89)	152 (126~78)	非常に低																																																						
偽陰性	12 (5.5~18)	24 (11~37)	48 (22~74)																																																							
真陰性	741	702	624	非常に低																																																						
偽陽性	209	198	176																																																							
PCT	1,000人に検査を実施した場合に該当する人数			エビデンスの確実性																																																						
事前確率	5%	10%	20%																																																							
真陽性	32 (28~37)	64 (56~73)	128 (112~146)	非常に低																																																						
偽陰性	18 (13~22)	36 (27~44)	72 (54~88)																																																							
真陰性	789	747	664	非常に低																																																						
偽陽性	161	153	136																																																							

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい影響はどの程度のものか？
How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																
<input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	1,000 人の患者を対象とした場合に適切な治療の利益を受ける人数（真陽性の人数） 血清 CRP	検査結果によらず全員治療する場合は、（治療の利益を受ける人数）＝1,000×（検査前確率）と考えた 検査結果によらず全員治療しない場合は、治療の利益を受ける人数は 0 人と考えた																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>38 人</td> <td>76 人</td> <td>152 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>50 人</td> <td>100 人</td> <td>200 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>		検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	38 人	76 人	152 人	検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人
	検査前確率		5%	10%	20%													
	検査結果に基づいて治療をする		38 人	76 人	152 人													
	検査結果によらず全員治療する		50 人	100 人	200 人													
	検査結果によらず全員治療しない		0 人	0 人	0 人													
	血清 PCT																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>32 人</td> <td>64 人</td> <td>128 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>50 人</td> <td>100 人</td> <td>200 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>		検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	32 人	64 人	128 人	検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人
	検査前確率		5%	10%	20%													
	検査結果に基づいて治療をする		32 人	64 人	128 人													
検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人															

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けを 0.05 と設定 1,000 人の患者を対象とした場合に不必要な治療の害を受ける人数	検査を実施した場合、不必要な治療の害を受ける人数は（偽陽性の人数）×（臨床的重み付け）で計算した 全員治療する場合は偽陽性の人数を（1－検査前確率）×1,000、全員治療しない場合は、0 人と考えた。不必要な治療の害を受ける人数は、上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算																
	血清 CRP																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>10 人</td> <td>10 人</td> <td>9 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員を治療する</td> <td>48 人</td> <td>45 人</td> <td>40 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員を治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>		検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	10 人	10 人	9 人	検査結果によらず全員を治療する	48 人	45 人	40 人	検査結果によらず全員を治療しない	0 人	0 人	0 人
	検査前確率		5%	10%	20%													
	検査結果に基づいて治療をする		10 人	10 人	9 人													
検査結果によらず全員を治療する	48 人	45 人	40 人															
検査結果によらず全員を治療しない	0 人	0 人	0 人															

	血清 PCT				定した
	検査前確率	5%	10%	20%	
	検査結果に基づいて治療をする	8人	8人	7人	
	検査結果によらず全員を治療する	48人	45人	40人	
	検査結果によらず全員を治療しない	0人	0人	0人	

検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	エビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し、「非常に低い」と判断した	

検査の影響に関するエビデンスの確実性

Certainty of the evidence of test's effects

重大または重要な直接的な利益、有害事象、検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	直接的な検査の影響について検討したエビデンスなし	

検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of management's effect

検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中	一般に真陽性に対する抗菌薬などの治療は「優れた医療上の慣行」として治療による生命予後などの改善効果が期待される。一方、偽陽性と判断され不必要な治療では望まし	

○高 ●研究がない ○わからない	くない効果(薬剤の有害事象など)が想定される。しかし、治療が生命予後などの最終アウトカムに与える影響に関してエビデンスとして考慮した研究はない	
------------------------	---	--

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性
Certainty of evidence of test result/management
 検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？
 How certain is the link between test results and management decisions?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
○非常に低い ○低 ○中 ○高 ●研究がない ○わからない	通常、検査結果に基づいて速やかに抗菌薬の治療が開始されるため、結果と治療の意思決定の関係について確実性は高いと考えてよいと思われるが、エビデンスとして組み入れられた研究はない	

検査の影響の確実性 Certainty of effects
 検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性は何か？
 What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
●非常に低い ○低 ○中 ○高 ○研究がない ○わからない	検査の精度のエビデンスの確実性が「非常に低い」であるため、検査の影響全体のエビデンスの確実性は「非常に低い」となる	

価値観 Values
 人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
 Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
○重要な不確実性やばらつきがある ●重要な不確実性やばらつきがある可能性がある ○重要な不確実性やばらつきはおそらくない ○重要な不確実性やばらつきはない	真陽性の望ましい効果、偽陽性や有害事象などの望ましくない効果の価値は医療者や患者など個々人の価値観や経験が変わればその価値観によって異なる可能性がある(偽陽性の臨床的重み付けは医療者や患者の個々人の価値観や経験が変わればその価値観によって異なる可能性がある)	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査実施する、しないのどちらを支持するか？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																																
<input type="radio"/> 検査を支持する <input type="radio"/> たぶん検査を支持する <input type="radio"/> どちらも支持しない <input checked="" type="radio"/> たぶん検査を支持しない <input type="radio"/> 検査を支持しない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>真陽性と診断され適切な治療が実施される利益と、偽陽性と診断され不必要な治療の受ける不利益、および検査の害について正味の利益 (net-benefit) を求めた</p> <p>CRP 検査 <u>正味の利益 (net-benefit)</u> (1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>28 人</td> <td>66 人</td> <td>143 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員を治療する</td> <td>3 人</td> <td>55 人</td> <td>160 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員を治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table> <p>真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重みを 0.05 と考え、事前確率 5~20%での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた。検査結果に基づいて治療する場合、検査結果によらずに全員に治療する場合、検査結果によらずに治療をしない場合で net-benefit を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床的状况は検査前確率が 10%以下の限定的な状況と思われた</p> <p>PCT 検査 <u>正味の利益 (net-benefit)</u> (1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>24 人</td> <td>56 人</td> <td>121 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>3 人</td> <td>55 人</td> <td>160 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table> <p>真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重みを 0.05 と考え、事前確率 5~20%での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた。検査結果に基づいて治療する場合、検査結果によらずに全員に治</p>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	28 人	66 人	143 人	検査結果によらず全員を治療する	3 人	55 人	160 人	検査結果によらず全員を治療しない	0 人	0 人	0 人	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	24 人	56 人	121 人	検査結果によらず全員治療する	3 人	55 人	160 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	<p>正味の利益 (net-benefit) は、1,000 人の患者を対象とした時に得られる (適切な治療を受けられる真陽性の人数) - (不必要な治療を受ける偽陽性の人数) × (臨床的重み付け) - (検査の重大な有害事象の人数) で計算した</p> <p>重大な有害事象が無視できる程度の場合は、0 として計算した</p>
検査前確率	5%	10%	20%																															
検査結果に基づいて治療をする	28 人	66 人	143 人																															
検査結果によらず全員を治療する	3 人	55 人	160 人																															
検査結果によらず全員を治療しない	0 人	0 人	0 人																															
検査前確率	5%	10%	20%																															
検査結果に基づいて治療をする	24 人	56 人	121 人																															
検査結果によらず全員治療する	3 人	55 人	160 人																															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人																															

	療する場合、検査結果によらずに治療をしない場合で net-benefit を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床的状況は検査前確率が 10%以下の限定的な状況と思われた。これらから、効果のバランスは「多分検査を支持しない」と判定した
--	--

受け入れ Acceptability

検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input checked="" type="radio"/> 受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられない <input type="radio"/> 受け入れられない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、許容可能と考えられる。考慮されたエビデンスなし	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 可能 <input checked="" type="radio"/> たぶん可能 <input type="radio"/> たぶん困難 <input type="radio"/> 困難 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、おそらく実施できると考えられるが、施設によっては気管支肺胞洗浄検査を実施できない可能性がある。考慮されたエビデンスなし	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない

検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響に関する エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査によって 導かれる治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査結果/ 治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/ management	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	検査を 支持し ない	たぶん 検査を 支持し ない	どちらも 支持し ない	たぶん 検査を 支持する	検査を 支持する	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	受け入れ られない	たぶん 受け入れ られない	たぶん 受け入れ られる	受け入れ られる		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん 困難	たぶん 可能	可能		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

検査を行わないことを強く推奨	検査を行わないことを条件付きで推奨	検査を実施する、しないかのどちらを行うか条件付きで推奨	検査を行うことを条件付きで推奨	検査を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the test	Conditional recommendation against the test	Conditional recommendation for either the test or the comparison	Conditional recommendation for the test	Strong recommendation for the test
○	●	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

ARDS の原因疾患（細菌性肺炎）の鑑別に際して、血清 CRP、血清 PCT の結果のみで判断しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し異なる選択肢が推奨される可能性がある。

理由 Justification

疑問 ARDS の原因疾患（細菌性肺炎）の鑑別に際して、血清 CRP、血清 PCT を用いるか？

患者 ARDS の患者。

検査 血清 CRP、血清 PCT。

検査の目的、役割、セッティング

救急外来、ICU、またはそれに準じた状況での ARDS 診療における鑑別診断。

検査結果に基づく診療

陽性（細菌性肺炎が疑われる）であれば、更なる診断検査を行い、適切な抗菌薬選択による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗菌薬治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う。

エビデンスの要約

血清 CRP (14 RCT : n=3,093), 感度 : 0.76 (95% CI : 0.63~0.89), 特異度 : 0.78 (固定)。

血清 PCT (21 RCT : n=4,721), 感度 : 0.64 (95% CI : 0.56~0.73), 特異度 : 0.83 (固定)。

(HSROC モデルを用いた推定, 一次研究の特異度の中央値で固定。)

エビデンスの確実性

バイアスのリスク, 非直接性, 非一貫性, 不精確性を考慮し検査の影響に関するエビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された。

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

血清 CRP 値や血清 PCT 値の検査結果に基づいて細菌性肺炎を疑い診療を開始する場合と, それ

らの検査結果にかかわらず細菌性肺炎があると考えて診療する場合とを比較すると、より多くの臨床状況で利益を得られるのは、後者の場合と考えられる。検査の合併症は臨床の意思決定に関して無視できるほどわずかと考えた。実行可能性はおそらく問題なく、一般に受け入れられている医療行為である。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が、中央値 8 点、見解不一致指数 0.292 であった。

パネル会議では推奨文の表現について議論があった。推奨文の日本語表現を一部変更し、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

事前確率が 15～20% 以上の場合、検査結果にかかわらず細菌性肺炎の可能性があると考えて治療を決定する。ただし、事前確率が 10% 以下で細菌性肺炎が積極的には疑われない状況では、血清 CRP 値や血清 PCT 値に基づいて細菌性肺炎の可能性を考えて診療を行うことは妥当と思われる。また、上記の効果のバランスは検査前確率と偽陽性の臨床的重み付け、検査性能に依存している。したがって、臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の偽陽性の臨床的重み付けなどの価値観）が変化すれば、効果のバランスが変化し異なる選択肢が推奨される可能性がある。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

今回メタ解析では HSROC モデルによる統合であり、明確なカットオフは定義できていない。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

今回のメタ解析の結果の確実性は「非常に低い」であり、CRP 値や PCT 値の細菌性肺炎の診断性能に関する更なる確実性の高い研究が望まれる。

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ
4

ARDS の原因疾患（肺炎球菌性肺炎）の鑑別に際して、尿中肺炎球菌莢膜抗原検査，喀痰グラム染色を用いるか？

推奨

ARDS の原因疾患（肺炎球菌性肺炎）の鑑別に際して、尿中肺炎球菌莢膜抗原，喀痰グラム染色を用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性，検査の特性やタイミング，検査前確率，患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し，異なる選択肢が推奨される可能性がある。

1 背景，この問題の優先度

肺炎球菌性肺炎は急性呼吸不全を引き起こし ARDS の誘因と成り得，早期の医療介入が重要である。肺炎球菌性肺炎の早期診断を行うことで適切な抗菌薬選択による治療介入を提供でき，潜在的に患者の予後改善に寄与することが期待される。一方で，誤診断した場合，不適切な抗菌薬選択などにより，患者予後を悪化させる可能性がある。これらの利益，不利益を考慮し検査の実施の是非を検証することは ARDS 診療において重要課題である。これらから「ARDS の原因疾患（肺炎球菌性肺炎）の鑑別に際して，尿中肺炎球菌莢膜抗原，喀痰グラム染色を用いるか？」という疑問が設定された。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：ARDS の患者。

検査：尿中肺炎球菌莢膜抗原，喀痰グラム染色。

目的：救急外来，ICU，またはそれに準じた状況での ARDS 診療における鑑別診断。

検査結果に基づく診療：陽性であれば，特に肺炎球菌をカバーする抗菌薬を選択し治療を開始する。陰性であれば，他の起炎菌を考慮した抗菌薬が選択され，ARDS を誘発するような他の病態に対する検査や経過観察を行う。

2 エビデンスの要約

本 CQ ではグラム染色検査の診断性能に関する

るSRおよびメタ解析については、すでに出版公開されているSRおよびメタ解析¹⁾の結果を再利用した。

尿中肺炎球菌莢膜抗原 (23RCT : n=10,900) の統合感度は、0.65 (95%CI : 0.61~0.68)、統合特異度は、0.91 (95%CI : 0.85~0.95) であった。喀痰グラム染色 (11RCT : n=1,794) では、統合感度は、0.69 (95%CI : 0.56~0.80)、統合特異度は、0.91 (95%CI : 0.83~0.96) となった。

3 エビデンスの確実性

いずれの検査も、診断性能に関するエビデンスの確実性は「非常に低い」と判定された。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

検査を実施することによる、望ましい効果 (適切な治療が迅速に受けることができる) は、望ましくない効果 (合併症、偽陽性や偽陰性のデメリット) と比較し、望ましい効果が大きいと考えられる。検査のコストは少なく、実行可能性はおそらく問題なく、一般に受け入れられている医療行為である。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値7点、見解不一致指数0.164であった。パネル会議では、抗菌薬の決定と狭域化について、感染症・敗血症診療に関する他のガイドラインも参考にしつつ総合的に判断するよう、実施上の考慮事項について記載するべきであるという議論があり追記された。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

グラム染色に関しては、鏡検、菌種の判定に関して一定の技能、経験のある医療従事者が実施する必要がある。よって、施設、時間帯など臨床状況によっては迅速に結果を得ることが難しい可能性がある。また、検査結果を基に肺炎球菌のみをターゲットに抗菌薬を狭域化する場合は、重症度も勘案して総合的に判断する必要がある。抗菌薬の選択については、日本呼吸器学会による『成人肺炎診療ガイドライン2017』『日本版敗血症診療ガイドライン2020』なども参考にすることが望ましい。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

ARDS 患者に限定した質の高い診断精度研究や、可能であれば、検査によって患者の重要なアウトカムが改善するかを評価するRCTが求められる。

8 文献検索式と文献選択

1 グラム染色

本CQは、既存SRを利用したため、その検索式に基づき、「sputum」「Gram stain」「pneumonia」をキーワードとして、MEDLINEとEmbaseで2018年8月23日までの文献を検索したところ800件の研究が同定され、スクリーニングの結果、該当する研究が11

件²⁻¹²⁾該当した。

2 尿中抗原

「Pneumococcal pneumonia」 「urinary antigen」 「sputum」 をキーワードとして PubMed および Cochrane CENTRAL で 2020 年 6 月 3 日までの文献を検索したところ 2,150 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 23 件¹³⁻³⁵⁾の研究を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

1 グラム染色

Akter 2014²⁾, Butler 2003³⁾, Ferré 2011⁴⁾, Fine 1991⁵⁾, Fukuyama 2014⁶⁾, Garcia 2004⁷⁾, Miyashita 2008⁸⁾, Rein 1978⁹⁾, Rosón 2000¹⁰⁾, Yang 2005¹¹⁾, Zhang 1988¹²⁾.

2 尿中抗原

Abeldaim 2009¹³⁾, Athlin 2017¹⁴⁾, Briones 2006¹⁵⁾, Burel 2001¹⁶⁾, Burgos 2018¹⁷⁾, Butler 2003¹⁸⁾, Farina 2002¹⁹⁾, Fukushima 2015²⁰⁾, Genné 2006²¹⁾, Gutiérrez 2003²²⁾, Ikegame 2017²³⁾, Ishida 2004²⁴⁾, Laijen 2017²⁵⁾, Lasocki 2006²⁶⁾, Lee 2020²⁷⁾, Marcos 2003²⁸⁾, Molinos 2015²⁹⁾, Murdoch 2001³⁰⁾, Sordé 2011³¹⁾, Strålin 2004³²⁾, Tzeng 2006³³⁾, Weatherall 2008³⁴⁾, Zhou 2018³⁵⁾.

10 資料一覧

- ・資料 CQ4-1 Search strategy.
- ・資料 CQ4-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ4-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ4-4 Forest plot.
- ・資料 CQ4-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ4-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Ogawa H, Kitsios GD, Iwata M, et al. Sputum Gram stain for bacterial pathogen diagnosis in community-acquired pneumonia : a systematic review and Bayesian meta-analysis of diagnostic accuracy and yield. *Clin Infect Dis* 2020 ; 71 : 499-513.
- 2) Akter S, Shamsuzzaman SM, Jahan F. Community acquired bacterial pneumonia : aetiology, laboratory detection and antibiotic susceptibility pattern. *Malays J Pathol* 2014 ; 36 : 97-103.
- 3) Butler JC, Bosshardt SC, Phelan M, et al. Classical and latent class analysis evaluation of sputum polymerase chain reaction and urine antigen testing for diagnosis of pneumococcal pneumonia in adults. *J Infect Dis* 2003 ; 187 : 1416-23.
- 4) Ferré LC, Llopis RF, Jacob J, et al. Is sputum Gram staining useful in the emergency department's management of pneumonia? *Emergencias* 2011 ; 23 : 108-11.
- 5) Fine MJ, Orloff JJ, Rihs JD, et al. Evaluation of housestaff physicians' preparation and interpretation of sputum Gram stains for community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1991 ; 6 : 189-98.
- 6) Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K, et al. Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia : a prospective observational study. *BMC Infect Dis* 2014 ; 14 : 534.
- 7) Garcia-Vazquez E, Marcos MA, Mensa J, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 1807-11.

- 8) Miyashita N, Shimizu H, Ouchi K, et al. Assessment of the usefulness of sputum Gram stain and culture for diagnosis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Med Sci Monit* 2008 ; 14 : CR171-6.
- 9) Rein MF, Gwaltney JM, Jr., O' Brien WM, et al. Accuracy of Gram's stain in identifying pneumococci in sputum. *JAMA* 1978 ; 239 : 2671-3.
- 10) Rosón B, Carratalà J, Verdager R, et al. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 869-74.
- 11) Yang S, Lin S, Khalil A, et al. Quantitative PCR assay using sputum samples for rapid diagnosis of pneumococcal pneumonia in adult emergency department patients. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 3221-6.
- 12) Zhang XP, Deng KE, Ye YQ, et al. Rapid detection of pneumococcal antigens in sputa in patients with community-acquired pneumonia by coagglutination. *Med Microbiol Immunol* 1988 ; 177 : 333-8.
- 13) Abdeldaim G, Herrmann B, Korsgaard J, et al. Is quantitative PCR for the pneumolysin (ply) gene useful for detection of pneumococcal lower respiratory tract infection?. *Clin Microbiol Infect* 2009 ; 15 : 565-70.
- 14) Athlin S, Iversen A, Özenci V. Comparison of the ImmuView and the BinaxNOW antigen tests in detection of *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in urine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017 ; 36 : 1933-8.
- 15) Briones ML, Blanquer J, Ferrando D, et al. Assessment of analysis of urinary pneumococcal antigen by immunochromatography for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Vaccine Immunol* 2006 ; 13 : 1092-7.
- 16) Burel E, Dufour P, Gauduchon V, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001 ; 20 : 840-1.
- 17) Burgos J, García-Pérez JN, di Lauro SG, et al. Usefulness of Sofia Pneumococcal FIA® test in comparison with BinaxNOW® Pneumococcal test in urine samples for the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018 ; 37 : 1289-95.
- 18) Butler JC, Bosshardt SC, Phelan M, et al. Classical and latent class analysis evaluation of sputum polymerase chain reaction and urine antigen testing for diagnosis of pneumococcal pneumonia in adults. *J Infect Dis* 2003 ; 187 : 1416-23.
- 19) Farina C, Arosio M, Vailati F, et al. Urinary detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen for diagnosis of pneumonia. *New Microbiol* 2002 ; 25 : 259-63.
- 20) Fukushima K, Nakamura S, Inoue Y, et al. Utility of a Sputum Antigen Detection Test in Pneumococcal Pneumonia and Lower Respiratory Infectious Disease in Adults. *Intern Med* 2015 ; 54 : 2843-50.
- 21) Genné D, Siegrist HH, Lienhard R. Enhancing the etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults using the urinary antigen assay (Binax NOW). *Int J Infect Dis* 2006 ; 10 : 124-8.
- 22) Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 286-92.
- 23) Ikegame S, Nakano T, Otsuka J, et al. The Evaluation of the Sputum Antigen Kit in the

- Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia. *Intern Med* 2017 ; 56 : 1141-6.
- 24) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al. A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia : utility and clinical impact on the reported etiology. *J Infect Chemother* 2004 ; 10 : 359-63.
 - 25) Laijen W, Snijders D, Boersma WG. Pneumococcal urinary antigen test : diagnostic yield and impact on antibiotic treatment. *Clin Respir J* 2017 ; 11 : 999-1005.
 - 26) Lasocki S, Scanvic A, Le Turdu F, et al. Evaluation of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay in intensive care patients hospitalized for pneumonia. *Intensive Care Med* 2006 ; 32 : 1766-72.
 - 27) Lee J, Song JU. Performance of pneumococcal urinary antigen test in patients with community-onset pneumonia : a propensity score-matching study. *Korean J Intern Med* 2020 ; 35 : 630-40.
 - 28) Marcos MA, Jiménez de Anta MT, de la Bellacasa JP, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003 ; 21 : 209-14.
 - 29) Molinos L, Zalacain R, Menéndez R, et al. Sensitivity, specificity, and positivity predictors of the pneumococcal urinary antigen test in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2015 ; 12 : 1482-9.
 - 30) Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 : 3495-8.
 - 31) Sordé R, Falcó V, Lowak M, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Arch Intern Med* 2011 ; 171 : 166-72.
 - 32) Strálin K, Kaltoft MS, Konradsen HB, et al. Comparison of two urinary antigen tests for establishment of pneumococcal etiology of adult community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 3620-5.
 - 33) Tzeng DH, Lee YL, Lin YH, et al. Diagnostic value of the Binax NOW assay for identifying a pneumococcal etiology in patients with respiratory tract infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2006 ; 39 : 39-44.
 - 34) Weatherall C, Paoloni R, Gottlieb T. Point-of-care urinary pneumococcal antigen test in the emergency department for community acquired pneumonia. *Emerg Med J* 2008 ; 25 : 144-8.
 - 35) Zhou F, Gu L, Qu JX, et al ; CAP-China network. Evaluating the utility of Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in adults with community acquired pneumonia in China. *Clin Respir J* 2018 ; 12 : 425-32.

CQ4 資料

本 CQ では、グラム染色検査の診断性能に関する SR およびメタ解析については、すでに出版公開されている SR およびメタ解析の結果を再利用した（下記文献を参照）。

Ogawa H, Kitsios GD, Iwata M, Terasawa T. Sputum Gram Stain for Bacterial Pathogen Diagnosis in Community-acquired Pneumonia : A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis of Diagnostic Accuracy and Yield. Clin Infect Dis 2020 ; 71 (3) : 499-513. doi : 10.1093/cid/ciz876

資料 CQ4-1 Search strategy**尿中肺炎球菌莢膜抗原検査**

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/3)

#1	pneumococcal infections[mh]
#2	"Pneumonia, Pneumococcal"[mh]
#3	streptococcus pneumonia* [tiab]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	"Antigens"[Mesh]
#6	antigen[tiab]
#7	#5 OR #6
#8	urine[mh]
#9	urin*[tiab]
#10	#8 OR #9
#11	#7 AND #10
#12	"Sputum"[Mesh]
#13	"Blood Culture"[Mesh]
#14	"Polymerase Chain Reaction"[Mesh]
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#4 AND #15
#17	animals[mh] NOT (animals[mh] AND humans[mh])
#18	#16 NOT #17

CENTRAL (Search date : 2020/6/3)

#1	[mh "pneumococcal infections"]
#2	[mh "Pneumonia, Pneumococcal"]
#3	streptococcus pneumonia*:ti,ab
#4	pneumococcal:ti,ab
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	[mh Antigens]
#7	antigen*:ti,ab
#8	#6 OR #7
#9	[mh Urine]
#10	urin*:ti,ab
#11	#9 OR #10
#12	#8 AND #11

#13	#5 AND #12
#14	[mh animals] NOT ([mh animals] AND [mh humans])
#15	#13 NOT #14

喀痰グラム染色検査

下記文献の Electronic search strategies (supplemental material) を参照.

Ogawa H, Kitsios GD, Iwata M, Terasawa T. Sputum Gram Stain for Bacterial Pathogen Diagnosis in Community-acquired Pneumonia : A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis of Diagnostic Accuracy and Yield. Clin Infect Dis 2020 ; 71 (3) : 499-513. doi : 10.1093/cid/ciz876

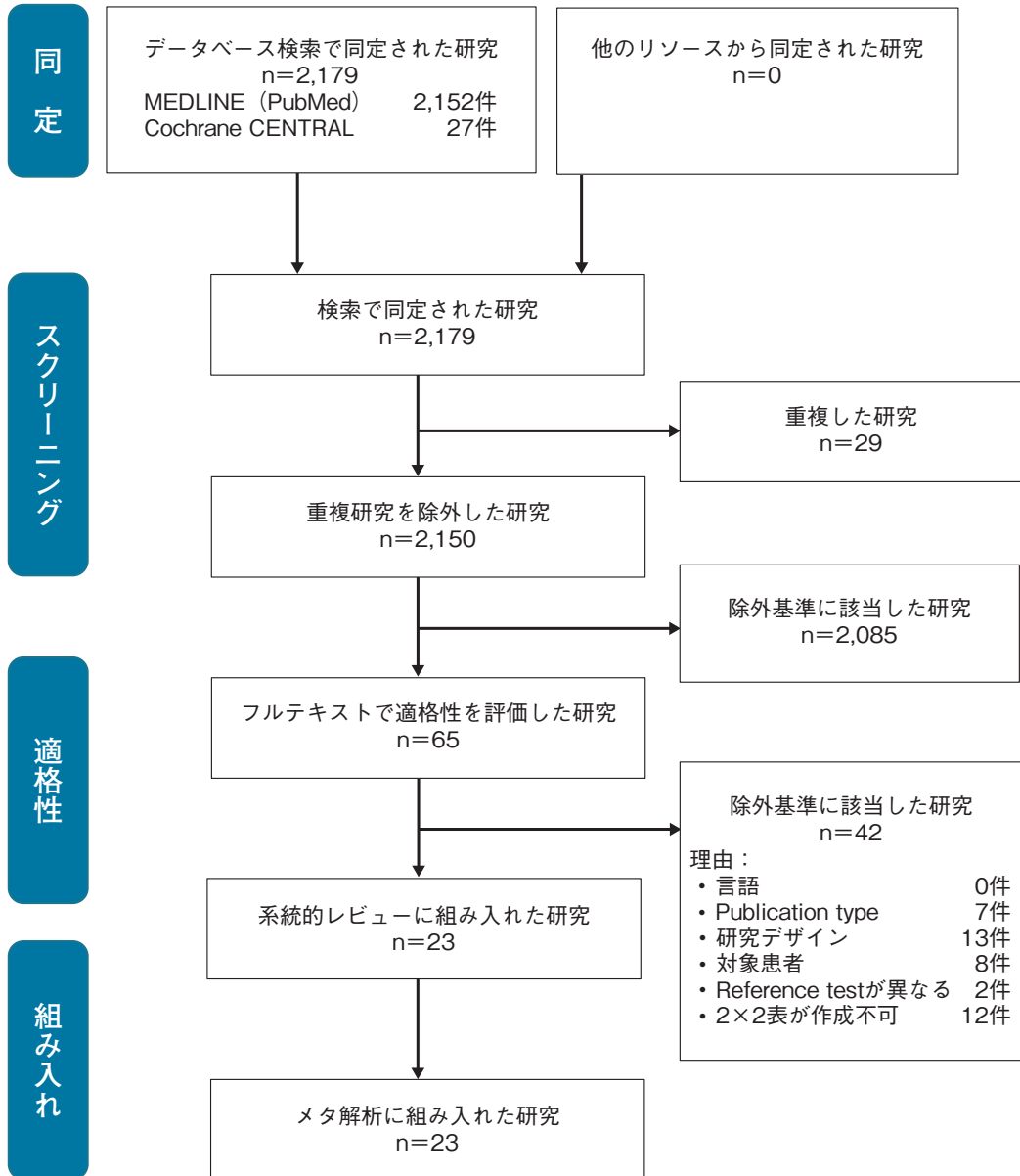
資料 CQ4-2 フローダイアグラム

喀痰グラム染色検査

下記文献の Figure 1 を参照.

Ogawa H, Kitsios GD, Iwata M, Terasawa T. Sputum Gram Stain for Bacterial Pathogen Diagnosis in Community-acquired Pneumonia : A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis of Diagnostic Accuracy and Yield. Clin Infect Dis 2020 ; 71 (3) : 499-513. doi : 10.1093/cid/ciz876

尿中肺炎球菌莢膜抗原検査



資料 CQ4-3 Risk of bias

尿中肺炎球菌莢膜抗原検査

喀痰グラム染色検査

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
2001 David R. Murdoch	+	+	+	-	-	+	+
2001 E. Burel	?	+	+	?	-	+	+
2002 Farina C	+	+	-	+	-	+	-
2003 Felix Gutierrez	+	+	+	-	-	+	+
2003 Jay C. Butler	-	+	+	-	-	+	+
2003 M.A. Marcos	+	+	+	+	-	+	+
2004 Kristoffer Stra°lin	+	+	-	+	-	+	-
2004 Tadashi Ishida	+	+	+	+	-	+	+
2006 Dah-Hsing Tzeng	+	+	+	?	-	+	+
2006 Daniel Genne	+	+	-	?	-	+	-
2006 Maria Luisa Briones	+	+	+	+	-	+	+
2006 Sigismund Lasocki	?	+	+	-	-	+	+
2007 C Weatherall	+	+	-	-	-	+	-
2009 G. Abdeldaim	+	+	+	-	-	+	+
2011 Roger Sorde	+	+	+	-	-	+	+
2015 Kiyoyasu Fukushima	+	+	-	+	-	+	-
2015 Luis Molinos	-	+	+	-	-	+	+
2017 S. Athlin	-	+	-	?	-	+	-
2017 Satoshi Ikegame	-	+	+	-	-	+	+
2017 Wendy Laijen	-	+	+	?	-	+	+
2018 Joaquin Burgos	+	+	+	?	-	+	+
2018 Zhou, F	-	+	-	-	-	+	-
2020 Jonghoo Lee	+	+	+	?	-	+	+

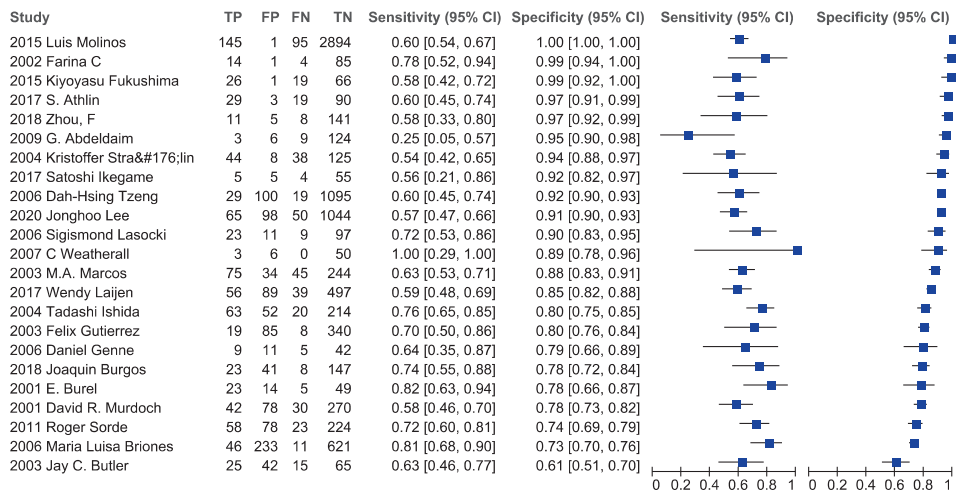
● High ? Unclear + Low

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Akter	+	?	-	+	+	?	-
Butler	-	+	-	-	+	?	-
Ferre	-	+	-	?	+	+	-
Fine	-	+	-	-	+	+	-
Fukuyama	?	?	-	?	+	?	-
Garcia	+	+	-	+	+	?	-
Miyashita	+	+	-	+	+	+	-
Rein	+	+	-	+	+	+	-
Roson	+	+	-	+	+	+	-
Yang	+	+	-	+	+	?	-
Zhang	-	+	-	?	+	?	-

● High ? Unclear + Low

資料 CQ4-4 Forest plot

尿中肺炎球菌荚膜抗原検査



喀痰グラム染色検査

下記文献の Figure S1 を参照,

Ogawa H, Kitsios GD, Iwata M, Terasawa T. Sputum Gram Stain for Bacterial Pathogen Diagnosis in Community-acquired Pneumonia : A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis of Diagnostic Accuracy and Yield. Clin Infect Dis 2020 ; 71 (3) : 499-513. doi : 10.1093/cid/ciz876

資料 CQ4-5 エビデンスプロファイル

検査：尿中肺炎球菌莢膜抗原検査

感 度	0.65 (95% CI : 0.61~0.68)
特異度	0.91 (95% CI : 0.85~0.95)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (肺炎球菌性肺炎を持つ患者)	23 研究 10,900 患者	横断 (コホート タイプの精 度研究)	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻で ない ^d	なし	32 (30~ 34)	65 (61~ 68)	129 (121~ 137)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って肺炎球菌性肺炎 を持っていないと分類 された患者)								18 (16~ 20)	35 (32~ 39)	71 (63~ 79)	
真陰性 (肺炎球菌性肺炎のない 患者)	23 研究 10,900 患者	横断 (コホート タイプの精 度研究)	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻で ない ^c	深刻で ない ^e	なし	864 (807~ 900)	819 (764~ 853)	728 (679~ 758)	⊕⊕○○ 低
偽陽性 (誤って肺炎球菌性肺炎 を持つと分類される患 者)								86 (50~ 143)	81 (47~ 136)	72 (42~ 121)	

説 明

- QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 8/23 個、インデックス検査で 0/23 個、参照基準で 5/23 個、フローとタイミングで 17/23 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 23/23 個、インデックス検査で 1/23 個、参照基準で 5/23 個であった。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり、対象を ARDS 患者に限らず、呼吸不全のない市中肺炎患者も含めて文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.1 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益 (真陽性と重み付けした偽陽性の差) を検討した。有病割合を 5% ないし 10% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異ならず、臨床的判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.1 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益 (真陽性と重み付けした偽陽性の差) を検討した。有病割合を 10% ないし 20% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異ならず、臨床的判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。

検査：喀痰グラム染色検査

感 度	0.69 (95% CI : 0.56~0.80)
特異度	0.91 (95% CI : 0.83~0.96)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直 接性	非一 貫性	不精 確性	出版 バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (肺炎球菌性肺炎を持つ 患者)	11 研究 1,794 患者	横断 (コホ ートタイプの精 度研究)	深刻 ^a	非常に 深刻 ^b	非常に 深刻 ^c	深刻で ない ^d	なし	34 (28~ 40)	69 (56~ 80)	138 (112~ 160)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って肺炎球菌性肺炎 を持っていないと分類 された患者)								16 (10~ 22)	31 (20~ 44)	62 (40~ 88)	
真陰性 (肺炎球菌性肺炎のない 患者)	11 研究 1,794 患者	横断 (コホ ートタイプの精 度研究)	深刻 ^a	非常に 深刻 ^b	深刻 ^c	深刻で ない ^e	なし	864 (789~ 912)	819 (747~ 864)	728 (664~ 768)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤って肺炎球菌性肺炎 を持つと分類される患 者)								86 (38~ 161)	81 (36~ 153)	72 (32~ 136)	

説 明

- QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 4/11 個、インデックス検査で 2/11 個、参照基準で 11/11 個、フローとタイミングで 5/11 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 0/11 個、インデックス検査で 6/11 個、参照基準で 11/11 個であった。このように、2 項目以上で、高い懸念または不明であった文献の割合が 1/2 程度以上であったため、適用可能性が損なわれていると考えた。さらに、今回 SR を実施するにあたり、対象を ARDS 患者に限らず、市中肺炎患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「非常に深刻」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.1 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 5% ないし 10% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異ならず、臨床の判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.1 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 10% ないし 20% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異ならず、臨床の判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。

資料 CQ4-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ4：ARDSの原因疾患（肺炎球菌性肺炎）の鑑別に際して、尿中肺炎球菌荚膜抗原検査、喀痰グラム染色を用いるか？

集団：	ARDSの患者または急性呼吸不全患者
診断対象：	肺炎球菌性肺炎
検査：	尿中肺炎球菌荚膜抗原、喀痰グラム染色
検査の目的/役割：	ARDS診療における鑑別診断
セッティング：	救急外来またはICUに準じた状況
主要なアウトカム：	生命予後、検査による重大な有害事象
検査結果に基づく診療：	陽性であれば、特に肺炎球菌をカバーする抗菌薬を選択し治療を開始する。陰性であれば、他の起炎菌を考慮した抗菌薬が選択され、ARDSを誘発するような他の病態に対する検査や経過観察を行う
視点：	個人
背景：	肺炎球菌性肺炎は急性呼吸不全を引き起こしARDSの誘因と成り得、早期の医療介入が重要である。肺炎球菌性肺炎の早期診断を行うことで適切な抗菌薬選択による治療介入を提供でき、潜在的に患者の予後改善に寄与することが期待される。一方で、誤診断した場合、不適切な抗菌薬選択により、患者予後を悪化させる可能性がある。これらの利益、不利益を考慮し検査の実施の是非を検証することはARDS診療において重要課題である。これらから「ARDSの原因疾患（肺炎球菌性肺炎）の鑑別に際して、尿中肺炎球菌荚膜抗原、喀痰グラム染色を用いるか？」という疑問が設定された
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<ul style="list-style-type: none"> ●優先度は高い ○たぶん優先度は高い ○たぶん優先度は高くない ○優先度は高くない ○一概には言えない ○わからない 	肺炎球菌性肺炎は急性呼吸不全を引き起こしARDSの誘因と成り得、早期の医療介入が重要である。肺炎球菌性肺炎の早期診断を行うことで適切な抗菌薬選択による治療介入を提供でき、潜在的に患者の予後改善に寄与することが期待される。一方で、誤診断した場合、不適切な抗菌薬選択により、患者予後を悪化させる可能性がある。これらの利益、不利益を考慮し検査の実施の是非を検証することはARDS診療において重要課題である。したがって、この臨床疑問の優先度は高いと考えられた	

検査の精度 Test accuracy

予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																																																				
<input type="radio"/> 非常に正確 <input checked="" type="radio"/> 正確 <input type="radio"/> 不正確 <input type="radio"/> 非常に不正確 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>SR とメタ解析により以下の結果が得られた 検査の精度は、「正確」と判断した</p> <p>尿中肺炎球菌莢膜抗原（23 RCT：n=10,900） 統合感度：0.65（95% CI：0.61～0.68） 統合特異度：0.91（95% CI：0.85～0.95）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>尿中肺炎球菌莢膜抗原</th> <th colspan="3">1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> <tr> <th>事前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真陽性</td> <td>32 (30～34)</td> <td>65 (61～68)</td> <td>129 (121～137)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陰性</td> <td>18 (16～20)</td> <td>35 (32～39)</td> <td>71 (63～79)</td> </tr> <tr> <td>真陰性</td> <td>864 (807～900)</td> <td>819 (764～853)</td> <td>728 (679～758)</td> <td rowspan="2">低</td> </tr> <tr> <td>偽陽性</td> <td>86 (50～143)</td> <td>81 (47～136)</td> <td>72 (42～121)</td> </tr> </tbody> </table> <p>喀痰グラム染色（11 RCT：n=1,794） 統合感度：0.69（95% CI：0.56～0.80） 統合特異度：0.91（95% CI：0.83～0.96）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>喀痰グラム染色</th> <th colspan="3">1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> <tr> <th>事前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真陽性</td> <td>34 (28～40)</td> <td>69 (56～80)</td> <td>138 (112～160)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陰性</td> <td>16 (10～22)</td> <td>31 (20～44)</td> <td>62 (40～88)</td> </tr> <tr> <td>真陰性</td> <td>864 (789～912)</td> <td>819 (747～864)</td> <td>728 (664～768)</td> <td>非常に低</td> </tr> </tbody> </table>	尿中肺炎球菌莢膜抗原	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数			エビデンスの確実性	事前確率	5%	10%	20%		真陽性	32 (30～34)	65 (61～68)	129 (121～137)	非常に低	偽陰性	18 (16～20)	35 (32～39)	71 (63～79)	真陰性	864 (807～900)	819 (764～853)	728 (679～758)	低	偽陽性	86 (50～143)	81 (47～136)	72 (42～121)	喀痰グラム染色	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数			エビデンスの確実性	事前確率	5%	10%	20%		真陽性	34 (28～40)	69 (56～80)	138 (112～160)	非常に低	偽陰性	16 (10～22)	31 (20～44)	62 (40～88)	真陰性	864 (789～912)	819 (747～864)	728 (664～768)	非常に低	
尿中肺炎球菌莢膜抗原	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数			エビデンスの確実性																																																		
事前確率	5%	10%	20%																																																			
真陽性	32 (30～34)	65 (61～68)	129 (121～137)	非常に低																																																		
偽陰性	18 (16～20)	35 (32～39)	71 (63～79)																																																			
真陰性	864 (807～900)	819 (764～853)	728 (679～758)	低																																																		
偽陽性	86 (50～143)	81 (47～136)	72 (42～121)																																																			
喀痰グラム染色	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数			エビデンスの確実性																																																		
事前確率	5%	10%	20%																																																			
真陽性	34 (28～40)	69 (56～80)	138 (112～160)	非常に低																																																		
偽陰性	16 (10～22)	31 (20～44)	62 (40～88)																																																			
真陰性	864 (789～912)	819 (747～864)	728 (664～768)	非常に低																																																		

偽陽性	86 (38~ 161)	81 (36~ 153)	72 (32~ 136)	非常に低
-----	--------------------	--------------------	--------------------	------

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい影響はどの程度のものか？
How substantial are the desirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																																
<input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>1,000 人の患者を対象とした場合に適切な治療の利益を受ける人数（真陽性の人数）を検討した結果、望ましい効果は「中程度」と判定した</p> <p>尿中肺炎球菌莢膜抗原</p> <table border="1"> <tr> <td>検査前確率</td> <td>5%</td> <td>10%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>32 人</td> <td>65 人</td> <td>129 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>50 人</td> <td>100 人</td> <td>200 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </table> <p>喀痰グラム染色</p> <table border="1"> <tr> <td>検査前確率</td> <td>5%</td> <td>10%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>34 人</td> <td>69 人</td> <td>138 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>50 人</td> <td>100 人</td> <td>200 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	32 人	65 人	129 人	検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	34 人	69 人	138 人	検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	<p>検査結果によらず全員治療する場合は、(治療の利益を受ける人数) = 1,000 × (検査前確率) と考えた</p> <p>検査結果によらず全員治療しない場合は、治療の利益を受ける人数は 0 人と考えた</p>
検査前確率	5%	10%	20%																															
検査結果に基づいて治療をする	32 人	65 人	129 人																															
検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人																															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人																															
検査前確率	5%	10%	20%																															
検査結果に基づいて治療をする	34 人	69 人	138 人																															
検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人																															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人																															

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けを 0.2 と設定</p> <p>1,000 人の患者を対象とした場合に不必要な治療の害を受ける人数を検討した結果、望ましくない効果は「わずか」と判定した</p>	<p>検査を実施した場合、不必要な治療の害を受ける人数は (偽陽性的人数) × (臨床的重み付け) で計算した</p>

	尿中肺炎球菌莢膜抗原				全員治療する場合は偽陽性の人数を(1-検査前確率)×1,000, 全員治療しない場合は, 0人と考えた. 不必要な治療の害を受ける人数は, 上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算定した
	検査前確率	5%	10%	20%	
	検査結果に基づいて治療をする	17人	16人	14人	
	検査結果によらず全員を治療する	190人	180人	160人	
	検査結果によらず全員を治療しない	0人	0人	0人	
	喀痰グラム染色				
	検査前確率	5%	10%	20%	
	検査結果に基づいて治療をする	17人	16人	14人	
検査結果によらず全員を治療する	190人	180人	160人		
検査結果によらず全員を治療しない	0人	0人	0人		

検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	バイアスのリスク, 非直接性, 非一貫性, 不精確性を考慮しエビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された	

検査の影響に関するエビデンスの確実性

Certainty of the evidence of test's effects

重大または重要な直接的な利益, 有害事象, 検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	直接的な検査の影響について検討したエビデンスなし	

検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性
Certainty of evidence of management's effect

検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性は何か？
 What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	一般に真陽性に対する抗菌薬などの治療は「優れた医療上の慣行」として治療による生命予後などの改善効果が期待される。一方、偽陽性と判断され不必要な治療では望ましくない効果(薬剤の有害事象など)が想定される。しかし、治療が生命予後などの最終アウトカムに与える影響に関してエビデンスとして考慮した研究はない	

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性
Certainty of evidence of test result/management

検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？
 How certain is the link between test results and management decisions?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	通常、検査結果に基づいて速やかに抗菌薬の治療が開始されるため、結果と治療の意思決定の関係について確実性は高いと考えてよいと思われるが、エビデンスとして組み入れられた研究はない	

検査の影響の確実性 Certainty of effects

検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性は何か？
 What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	検査の精度のエビデンスの確実性が「非常に低い」であるため、検査の影響全体のエビデンスの確実性は「非常に低い」となる	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
 Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や	真陽性の望ましい効果、偽陽性や有害事象などの望ましく	

<p>ばらつきがある</p> <p>●重要な不確実性やばらつきがある可能性がある</p> <p>○重要な不確実性やばらつきはおそらくない</p> <p>○重要な不確実性やばらつきはない</p>	<p>ない効果の価値は医療者や患者など個々人の価値観や経験が変われば、その価値観によって異なる可能性がある(偽陽性の臨床的重み付けは医療者や患者の個々人の価値観や経験が変われば、その価値観によって異なる可能性がある)</p>
--	--

効果のバランス Balance of effects
 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査実施する、しないのどちらを支持するか？
 Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																																
<p>●検査を支持する</p> <p>○たぶん検査を支持する</p> <p>○どちらも支持しない</p> <p>○たぶん検査を支持しない</p> <p>○検査を支持しない</p> <p>○一概には言えない</p> <p>○わからない</p>	<p>真陽性と診断され適切な治療が実施される利益と、偽陽性と診断され不必要な治療の受ける不利益、および検査の害について正味の利益 (net-benefit) を求めた</p> <p>尿中肺炎球菌莢膜抗原</p> <p>正味の利益 (net-benefit)</p> <p>(1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>15 人</td> <td>49 人</td> <td>116 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員を治療する</td> <td>-140 人</td> <td>-80 人</td> <td>40 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員を治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table> <p>真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重みを 0.2 と考え、事前確率 5~20% での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた</p> <p>喀痰グラム染色</p> <p>正味の利益 (net-benefit)</p> <p>(1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>17 人</td> <td>53 人</td> <td>124 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>-140 人</td> <td>-80 人</td> <td>40 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	15 人	49 人	116 人	検査結果によらず全員を治療する	-140 人	-80 人	40 人	検査結果によらず全員を治療しない	0 人	0 人	0 人	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	17 人	53 人	124 人	検査結果によらず全員治療する	-140 人	-80 人	40 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	<p>正味の利益 (net-benefit) は、1,000 人の患者を対象とした時に得られる(適切な治療を受けられる真陽性の人数) - (不必要な治療を受ける偽陽性の人数) × (臨床的重み付け) - (検査の重大な有害事象の人数) で計算した</p> <p>重大な有害事象が無視できる程度の場合は、0 として計算した</p>
検査前確率	5%	10%	20%																															
検査結果に基づいて治療をする	15 人	49 人	116 人																															
検査結果によらず全員を治療する	-140 人	-80 人	40 人																															
検査結果によらず全員を治療しない	0 人	0 人	0 人																															
検査前確率	5%	10%	20%																															
検査結果に基づいて治療をする	17 人	53 人	124 人																															
検査結果によらず全員治療する	-140 人	-80 人	40 人																															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人																															

	<p>真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重みを 0.2 と考え、事前確率 5~20%での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた</p> <p>以上より、事前確率 5~20%を想定し、正味の利益 (net-benefit) を、検査を実施して治療する場合、検査を実施せずに全員に治療する場合、検査を実施せずに治療をしない場合で比較すると、いずれの検査も、検査をすることで正味の利益を得られる臨床的状況は多いと思われる。これらから、効果のバランスは「検査を支持する」と判定した</p> <p>ただし、いずれの検査も、有病割合が 40%を超えるような条件においては検査を実施せずに全員に治療する場合の利益が、検査を実施して治療する場合の利益を上回る可能性がある</p>
--	--

受け入れ Acceptability

検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input checked="" type="radio"/> 受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられない <input type="radio"/> 受け入れられない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、許容可能と考えられる 考慮されたエビデンスなし	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 可能 <input checked="" type="radio"/> たぶん可能 <input type="radio"/> たぶん困難 <input type="radio"/> 困難 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、実施可能と考えられる。ただし、グラム染色は、鏡検、菌種の判定に関して、いずれかの医療従事者が直接的に実施する必要がある。よって、施設、時間帯によっては迅速に結果を得ることが難しい可能性がある	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響に関する エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査によって 導かれる治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査結果/ 治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/ management	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	検査を支持しない	たぶん検査を支持しない	どちらも支持しない	たぶん検査を支持する	検査を支持する	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	受け入れられない	たぶん受け入れられない	たぶん受け入れられる	受け入れられる		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん困難	たぶん可能	可能		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

検査を行わないことを強く推奨	検査を行わないことを条件付きで推奨	検査を実施する、しないかのどちらを行うか条件付きで推奨	検査を行うことを条件付きで推奨	検査を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the test	Conditional recommendation against the test	Conditional recommendation for either the test or the comparison	Conditional recommendation for the test	Strong recommendation for the test
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS の原因疾患（肺炎球菌性肺炎）の鑑別に際して、尿中肺炎球菌莢膜抗原、喀痰グラム染色を用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し異なる選択肢が推奨される可能性がある。

理 由 Justification

疑 問 ARDS の原因疾患（肺炎球菌性肺炎）の鑑別に際して、尿中肺炎球菌莢膜抗原、喀痰グラム染色を用いるか？

患 者 ARDS の患者。

検 査 尿中肺炎球菌莢膜抗原、喀痰グラム染色。

検査の目的、役割、セッティング

救急外来、ICU、ICU に準ずる状況での ARDS 診療における鑑別診断。

検査結果に基づく診療

陽性であれば、特に肺炎球菌をカバーする抗菌薬を選択し治療を開始する。陰性であれば、他の

起炎菌を考慮した抗菌薬が選択され、ARDSを誘発するような他の病態に対する検査や経過観察を行う。

エビデンスの要約

尿中肺炎球菌莢膜抗原（23 RCT：n=10,900），統合感度：0.65（95% CI：0.61～0.68），統合特異度：0.91（95% CI：0.85～0.95）。

喀痰グラム染色（11 RCT：n=1,794），統合感度：0.69（95% CI：0.56～0.80），統合特異度：0.91（95% CI：0.83～0.96）。

エビデンスの確実性

いずれの検査も、診断性能に関するエビデンスの確実性は「非常に低い」と判定された。

効果のバランス、受け入れ、実現可能性の判定

検査を実施することによる、望ましい効果（適切な治療を迅速に受けることができる）は、望ましくない効果（合併症、偽陽性や偽陰性のデメリット）と比較し、望ましい効果が大きいと考えられる。検査のコストは少なく、実行可能性はおそらく問題なく、一般に受け入れられている医療行為である。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が、中央値 7 点、見解不一致指数 0.164 であった。

パネル会議では、抗菌薬の決定と狭域化について、感染症・敗血症診療に関する他のガイドラインも参考にしつつ総合的に判断するよう、実施上の考慮事項について記載するべきであるという議論があり追記された。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

いずれの検査も、事前確率が 40% を超えてくる場合、検査を実施せずに全員に治療する場合の利益が、検査を実施して治療する場合の利益を上回る可能性がある。また、上記の利益と害のバランスは検査前確率と偽陽性の臨床的重み付け、検査性能に依存している。したがって、臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の偽陽性の臨床的重み付けなどの価値観）が変化すれば利益と害のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

グラム染色に関しては、鏡検、菌種の判定に関して一定の技能、経験のある医療従事者が実施する必要がある。よって、施設、時間帯など臨床状況によっては迅速に結果を得ることが難しい可能性がある。また、検査結果を基に肺炎球菌のみをターゲットに抗菌薬を狭域化する場合は、重症度も勘案して総合的に判断する必要がある。抗菌薬の選択については、日本呼吸器学会による『成人肺炎診療ガイドライン 2017』、日本集中治療医学会、日本救急医学会による『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』なども参考にすることが望ましい。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

ARDS 患者に限定した質の高い診断精度研究や、可能であれば、検査によって患者の重要なアウトカムが改善するかを評価する RCT が求められる。

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ
5

ARDS の原因疾患（レジオネラ肺炎）の鑑別に際して、尿中レジオネラ抗原検査を用いるか？

推奨

ARDS の原因疾患（レジオネラ肺炎）の鑑別に際して、尿中レジオネラ抗原検査を用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

1 背景、この問題の優先度

レジオネラ肺炎は急速な呼吸不全を呈し、ARDS の原疾患として重要である。レジオネラ肺炎に対する適切な治療が行われなかった場合は、致命的な転帰を辿る可能性が高い。一方で、適切な抗菌薬投与によって患者の予後を改善する可能性があるため、レジオネラ肺炎を迅速に診断することは重要である。尿中レジオネラ抗原検査は、救急外来などで広く使用されている検査である。これらから、本問題は臨床上重要と考えられる。そこで、「ARDS の原因疾患（レジオネラ肺炎）の鑑別に際して、尿中レジオネラ抗原検査を用いるか？」という疑問が設定された。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：ARDS の患者。

検査：尿中レジオネラ抗原検査。

目的：救急外来、ICU、または、それに準じた状況での ARDS 診療における鑑別診断。

検査結果に基づく診療：陽性であれば、レジオネラ肺炎と診断し、適切な抗菌薬選択による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗菌薬による治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う。

2 エビデンスの要約

尿中レジオネラ抗原検査 (2IRCT:n=11,724) の統合感度は、0.79 (95%CI:0.71~0.85)、統合特異度は、1.00 (95%CI:0.99~1.00) であった。

3 エビデンスの確実性

感度・特異度の両方において、バイアスのリスク、非直接性、非一貫性を考慮し、エビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

尿中レジオネラ抗原検査を実施することによる望ましい効果として、レジオネラ肺炎と診断し適切な治療が迅速に行われることが想定される。また、望ましくない効果として、誤診断（偽陽性）により不要な治療を受ける害が考えられる。検査の望ましい効果と害を、検査せずに治療方針を決定した場合と比較した時に、検査の望ましい効果は大きいと考えられる。実行可能性は問題なく、一般に受け入れられている医療行為である。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.192 であった。パネル会議では *Legionella pneumophila* 血清型 1 型とそれ以外のレジオネラ属菌も対象にしたキットの診断性能について議論があり、実施上の考慮事項に追記された。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

今回の SR で組み入れられた研究では、複数種類の検査キットが用いられていた。*Legionella pneumophila* 血清型 1 型のみを対象としたキットの結果は 16 件、それ以外の血清型や *Legionella pneumophila* 以外のレジオネラ属菌も対象としたキットの結果は 20 件だった（同一研究内で複数のキットを扱っているもの

があり、それらの重複を含む）。実施にあたっては、検査キットの種類や対象となるレジオネラ属菌に注意が必要である。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

SR に組み入れられた研究の多くは、肺炎患者を対象としたものである。ARDS 患者を対象とした、尿中レジオネラ抗原検査の診断精度研究が求められる。また、*Legionella pneumophila* 血清型 1 型以外の血清型や、*Legionella pneumophila* 以外のレジオネラ属菌も含めた診断精度に関する研究が求められる。

8 文献検索式と文献選択

「legionella」「antigen」「Polymerase Chain Reaction」をキーワードとして PubMed および Cochrane CENTRAL で 2020 年 6 月 3 日までの文献を検索したところ 1,326 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 21 件の研究¹⁻²¹⁾を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Aguero-Rosenfeld 1988¹⁾, Athlin 2017²⁾, Birtles 1990³⁾, Diederer 2009⁴⁾, Diederer 2006⁵⁾, Diederer 2006⁶⁾, Diederer 2007⁷⁾, Domínguez 2001⁸⁾, Gadsby 2016⁹⁾, Helbig 2001¹⁰⁾, Jørgensen 2015¹¹⁾, Kazandjian 1997¹²⁾, Koide 2006¹³⁾, Leland 1991¹⁴⁾, Peci

2016¹⁵⁾, Plouffe 1995¹⁶⁾, Samuel 1990¹⁷⁾, Sathapatayavongs 1982¹⁸⁾, Svarrer 2012¹⁹⁾, Tang 1986²⁰⁾, White 1982²¹⁾.

- ・資料 CQ5-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ5-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ5-4 Forest plot.
- ・資料 CQ5-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ5-6 Evidence-to-Decision.

10 資料一覧

- ・資料 CQ5-1 Search strategy.

参考文献

- 1) Agüero-Rosenfeld ME, Edelstein PH. Retrospective evaluation of the Du Pont radio-immunoassay kit for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigenuria in humans. J Clin Microbiol 1988 ; 26 : 1775-8.
- 2) Athlin S, Iversen A, Özenci V. Comparison of the ImmuView and the BinaxNOW antigen tests in detection of Streptococcus pneumoniae and Legionella pneumophila in urine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017 ; 36 : 1933-8.
- 3) Birtles RJ, Harrison TG, Samuel D, et al. Evaluation of urinary antigen ELISA for diagnosing Legionella pneumophila serogroup 1 infection. J Clin Pathol 1990 ; 43 : 685-90.
- 4) Diederer BM, Bruin JP, Scopes E, et al. Evaluation of the Oxoid Xpect Legionella test kit for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in urine. J Clin Microbiol 2009 ; 47 : 2272-4.
- 5) Diederer BM, Peeters MF. Evaluation of Rapid U Legionella plus test, a new immunochromatographic assay for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in urine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006 ; 25 : 733-5.
- 6) Diederer BM, Peeters MF. Evaluation of two new immunochromatographic assays (Rapid U Legionella antigen test and SD Biotest Legionella antigen test) for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in urine. J Clin Microbiol 2006 ; 44 : 2991-3.
- 7) Diederer BM, Peeters MF. Evaluation of the SAS Legionella Test, a new immunochromatographic assay for the detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in urine. Clin Microbiol Infect 2007 ; 13 : 86-8.
- 8) Domínguez J, Galí N, Blanco S, et al. Assessment of a new test to detect Legionella urinary antigen for the diagnosis of Legionnaires' Disease. Diagn Microbiol Infect Dis 2001 ; 41 : 199-203.
- 9) Gadsby NJ, Helgason KO, Dickson EM, et al ; ESCMID Study Group for Molecular Diagnostics ; ESCMID Study Group for Legionella Infections, Basel, Switzerland. Molecular diagnosis of Legionella infections--Clinical utility of front-line screening as part of a pneumonia diagnostic algorithm. J Infect 2016 ; 72 : 161-70.
- 10) Helbig JH, Uldum SA, Lück PC, et al. Detection of Legionella pneumophila antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax Legionella Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest Legionella Urin Antigen EIA. J Med Microbiol 2001 ; 50 : 509-16.
- 11) Jørgensen CS, Uldum SA, Sørensen JF, et al. Evaluation of a new lateral flow test for detection of Streptococcus pneumoniae and Legionella pneumophila urinary antigen. J Microbiol Methods 2015 ; 116 : 33-6.

- 12) Kazandjian D, Chiew R, Gilbert GL. Rapid diagnosis of Legionella pneumophila serogroup 1 infection with the Binax enzyme immunoassay urinary antigen test. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 : 954-6.
- 13) Koide M, Higa F, Tateyama M, et al. Detection of legionella species in clinical samples : comparison of polymerase chain reaction and urinary antigen detection kits. *Infection* 2006 ; 34 : 264-8.
- 14) Leland DS, Kohler RB. Evaluation of the L-CLONE Legionella pneumophila Serogroup 1 Urine Antigen Latex Test. *J Clin Microbiol* 1991 ; 29 : 2220-3.
- 15) Peci A, Winter AL, Gubbay JB. Evaluation and comparison of multiple test methods, including real-time PCR, for Legionella detection in clinical specimens. *Front Public Health* 2016 ; 4 : 175.
- 16) Plouffe JF, File TM Jr, Breiman RF, et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease : use of the urinary antigen assay. Community Based Pneumonia Incidence Study Group. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 : 1286-91.
- 17) Samuel D, Harrison TG, Taylor AG. Detection of Legionella pneumophila serogroup 1 urinary antigen using an enhanced chemiluminescence ELISA. *J Biolumin Chemilumin* 1990 ; 5 : 183-5.
- 18) Sathapatayavongs B, Kohler RB, Wheat LJ, et al. Rapid diagnosis of Legionnaires' disease by urinary antigen detection. Comparison of ELISA and radioimmunoassay. *Am J Med* 1982 ; 72 : 576-82.
- 19) Svarrer CW, Lück C, Elverdal PL, et al. Immunochromatic kits Xpect Legionella and BinaxNOW Legionella for detection of Legionella pneumophila urinary antigen have low sensitivities for the diagnosis of Legionnaires' disease. *J Med Microbiol* 2012 ; 61 : 213-7.
- 20) Tang PW, Toma S. Broad-spectrum enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Legionella soluble antigens. *J Clin Microbiol* 1986 ; 24 : 556-8.
- 21) White A, Kohler RB, Wheat LJ, et al. Rapid diagnosis of Legionnaires' disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1982 ; 93 : 50-62.

資料 CQ5-1 Search strategy

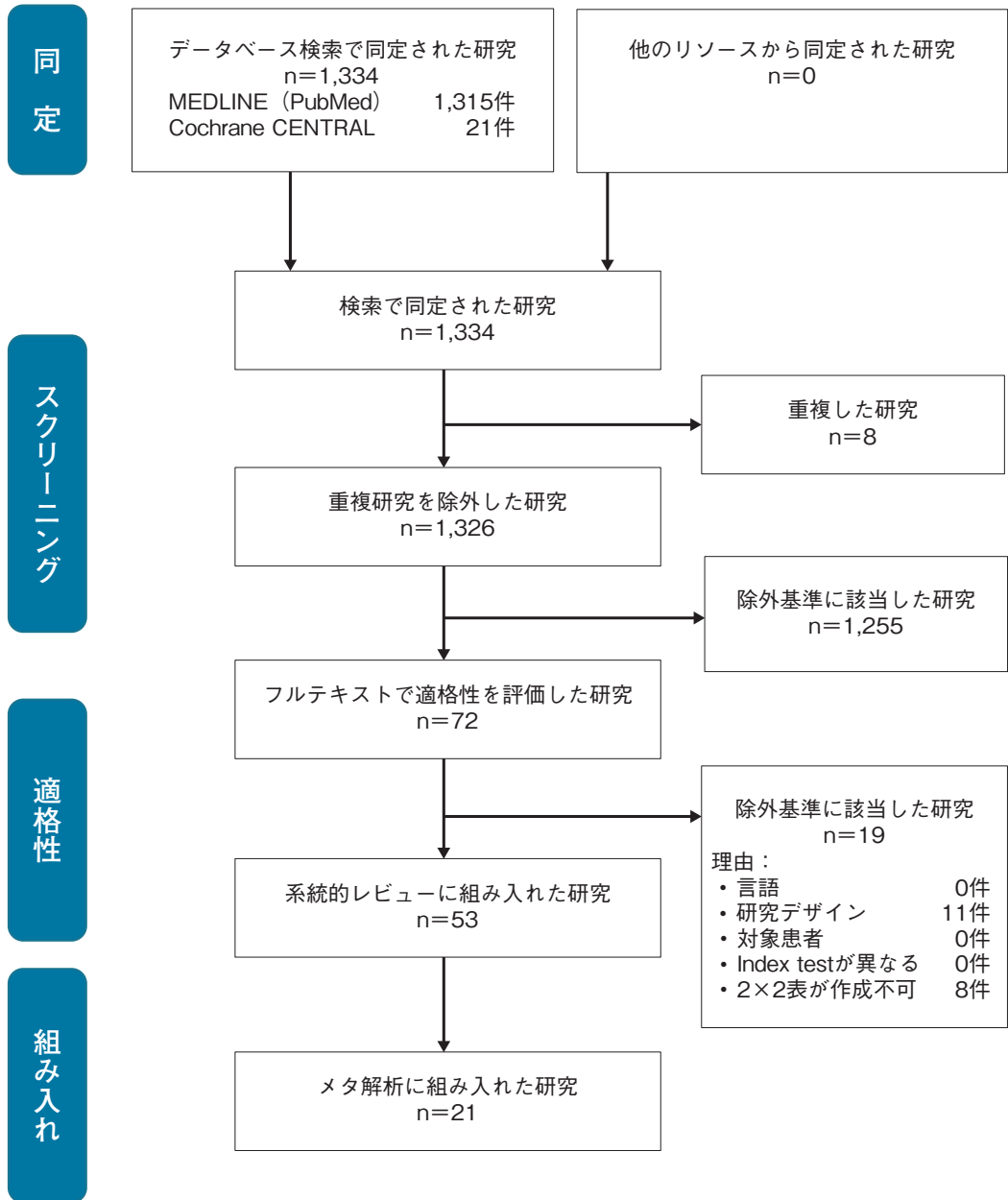
MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/3)

#1	legionella [MeSH Terms]
#2	legionellosis [MeSH Terms]
#3	legionella [Title/Abstract]
#4	legionnaire*[tiab]
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	antigens[mh]
#7	antigen[tiab]
#8	#6 OR #7
#9	urine[mh]
#10	urin*[tiab]
#11	#9 OR #10
#12	#8 AND #11
#13	"Sputum"[Mesh]
#14	"Blood Culture"[Mesh]
#15	"Polymerase Chain Reaction"[Mesh]
#16	# 12 OR #13 OR #14 OR #15
#17	#5 AND #16
#18	animals[mh] NOT (animals[mh] AND humans[mh])
#19	#17 NOT #18

CENTRAL (Search date : 2020/6/3)

#1	[mh legionella]
#2	[mh legionellosis]
#3	legionella:ti,ab
#4	legionnaire*:ti,ab
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	[mh antigens]
#7	antigen*:ti,ab
#8	#6 OR #7
#9	[mh Urine]
#10	urin*:ti,ab
#11	#9 OR #10
#12	#8 AND #11
#13	[mh Sputum]
#14	[mh "Blood Culture"]
#15	[mh "Polymerase Chain Reaction"]
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15
#17	#5 AND #16
#18	[mh animals] NOT ([mh animals] AND [mh humans])
#19	#17 NOT #18

資料 CQ5-2 フローダイアグラム



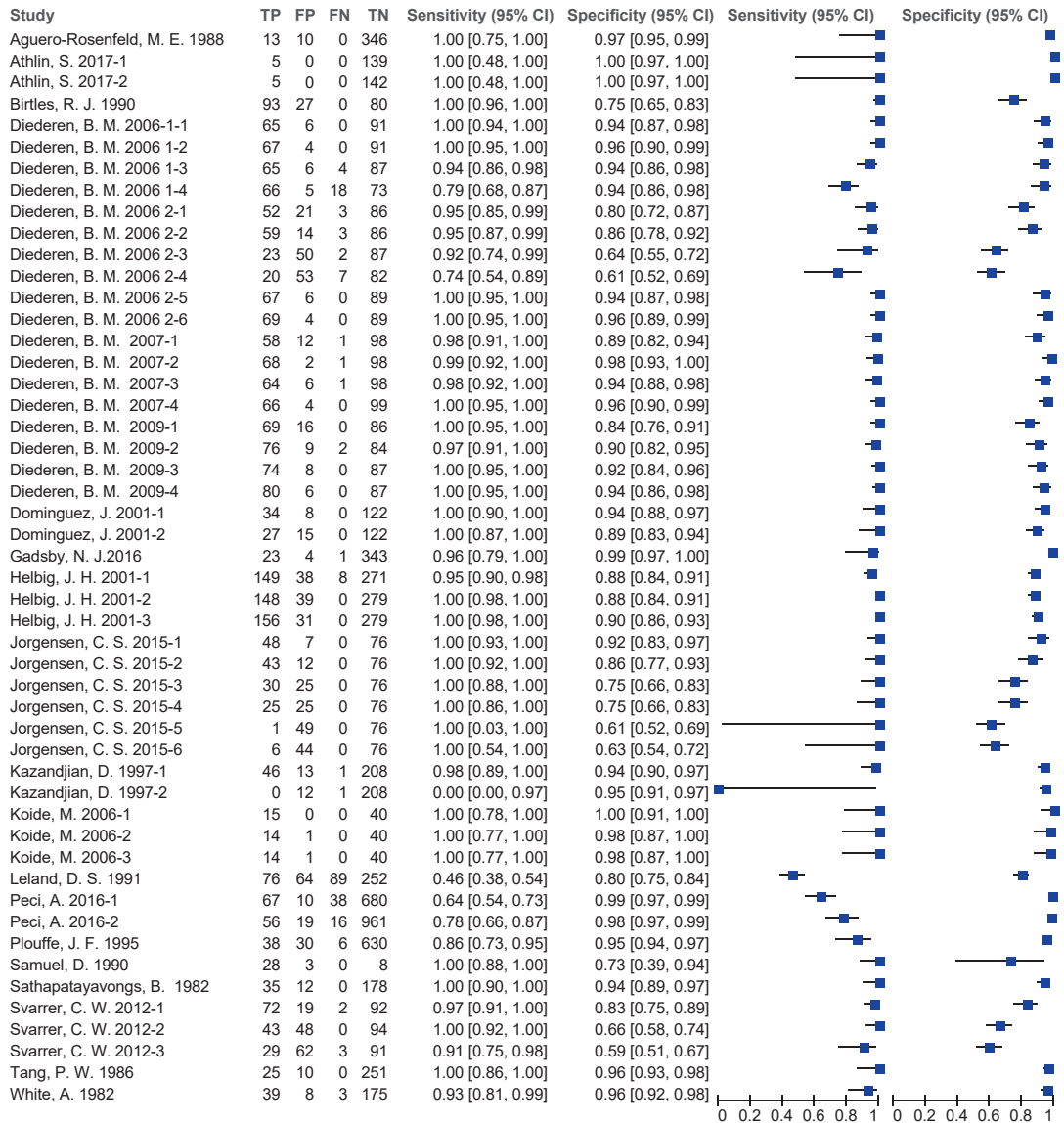
資料 CQ5-3 Risk of bias

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Aguero-Rosenfeld, M. E. 1988	?	?	+	?	-	-	-
Athlin, S. 2017	+	?	?	?	+	-	+
Birtles, R. J. 1990	?	?	?	?	-	-	+
Diederens, B. M. 2006 1	?	?	?	?	-	-	+
Diederens, B. M. 2006 2	?	?	?	?	-	-	+
Diederens, B. M. 2007	?	?	?	?	-	-	+
Diederens, B. M. 2009	?	?	?	?	-	-	+
Dominguez, J. 2001	?	?	?	?	-	-	+
Gadsby, N. J. 2016	?	?	?	?	+	+	+
Helbig, J. H. 2001	?	?	?	?	-	-	+
Jorgensen, C. S. 2015	?	?	?	?	-	-	+
Kazandjian, D. 1997	?	?	?	?	-	-	+
Koide, M. 2006	?	?	?	?	-	-	+
Leland, D. S. 1991	?	?	?	?	-	-	+
Peci, A. 2016	?	?	?	?	+	+	+
Plouffe, J. F. 1995	?	?	?	+	+	+	+
Samuel, D. 1990	?	?	?	?	-	?	+
Sathapatayavongs, B. 1982	?	?	?	?	-	-	+
Svarrer, C. W. 2012	?	?	?	?	-	-	+
Tang, P. W. 1986	?	?	?	?	-	-	+
White, A. 1982	?	?	?	?	-	-	+

- High
 ? Unclear
 + Low

Risk of bias and applicability concerns summary : review authors' judgements about each domain for each included study

資料 CQ5-4 Forest plot



資料 CQ5-5 エビデンスプロファイル

感度	0.79 (95% CI : 0.71~0.85)
特異度	1.00 (95% CI : 0.99~1.00)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直 接性	非一 貫性	不精 確性	出 版バイ アス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (レジオネラ肺炎を持つ 患者)	21 研究 11,724 患者	横断 (コホ ートタイプの精 度研究)	非常に 深刻 ^a	非常に 深刻 ^b	非常に 深刻 ^c	深刻で ない ^d	なし	40 (36~ 43)	79 (71~ 85)	158 (142~ 170)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤ってレジオネラ肺炎 を持っていないと分類 された患者)								10 (7~ 14)	21 (15~ 29)	42 (30~ 58)	
真陰性 (レジオネラ肺炎のない 患者)	21 研究 11,724 患者	横断 (コホ ートタイプの精 度研究)	非常に 深刻 ^a	非常に 深刻 ^b	深刻 ^c	深刻で ない ^e	なし	950 (941~ 950)	900 (891~ 900)	800 (792~ 800)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤ってレジオネラ肺炎 を持つと分類される患 者)								0 (0~9)	0 (0~9)	0 (0~8)	

説明

- QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 21/21 個、インデックス検査で 21/21 個、参照基準で 21/21 個、フローとタイミングで 20/21 個であった。このように、2 項目以上で、高リスクまたはリスク不明であった文献の割合が 2/3 程度以上であったため、「非常に深刻」と判断した。
- QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 17/21 個、インデックス検査で 18/21 個、参照基準で 0/21 個であった。このように、2 項目以上で、高い懸念または不明であった文献の割合が 1/2 程度以上であったため、適用可能性が損なわれていると考えた。さらに、今回 SR を実施するにあたり、対象を ARDS 患者に限らず、肺炎疑い患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「非常に深刻」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.1 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益 (真陽性と重み付けした偽陽性の差) を検討した。有病割合を 5% ないし 10% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異ならず、臨床の判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.1 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益 (真陽性と重み付けした偽陽性の差) を検討した。有病割合を 10% ないし 20% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異ならず、臨床の判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。

資料 CQ5-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ5：ARDSの原因疾患（レジオネラ肺炎）の鑑別に際して、尿中レジオネラ抗原検査を用いるか？

集団：	ARDSの患者または急性呼吸不全患者
診断対象：	レジオネラ肺炎
検査：	尿中レジオネラ抗原検査
検査の目的/役割：	ARDS診療における鑑別診断
セッティング：	救急外来またはICUに準じた状況
主要なアウトカム：	生命予後、検査による重大な有害事象
検査結果に基づく診療：	陽性であれば、レジオネラ肺炎と診断し、適切な抗菌薬選択による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗菌薬による治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う
視点：	個人
背景：	レジオネラ肺炎は急速な呼吸不全を呈し、ARDSの原疾患として重要である。レジオネラ肺炎に対する適切な治療が行われなかった場合は、致死的な転帰をたどる可能性が高い。一方で、適切な抗菌薬投与によって患者の予後を改善させられる可能性があるため、レジオネラ肺炎を迅速に診断することは重要である。尿中レジオネラ抗原検査は、救急外来などで広く使用されている検査である。これらから、本問題は臨床上重要と考えられる。これらから「ARDSの原因疾患（レジオネラ肺炎）の鑑別に際して、尿中レジオネラ抗原検査を用いるか？」という疑問が設定された
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高くない <input type="radio"/> 優先度は高くない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	レジオネラ肺炎は急速な呼吸不全を呈し、ARDSの原疾患として重要である。レジオネラ肺炎に対する適切な治療が行われなかった場合は、致死的な転帰をたどる可能性が高い。一方で、適切な抗菌薬投与によって患者の予後を改善させられる可能性があるため、レジオネラ肺炎を迅速に診断することは重要である。尿中レジオネラ抗原検査は、救急外来などで広く使用されている検査である。これらから、本問題は臨床上重要と考えられる。したがって、この臨床疑問の優先度は高いと考えられた	

検査の精度 Test accuracy

予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?

判断	リサーチエビデンス	備考																												
<input type="radio"/> 非常に正確 <input checked="" type="radio"/> 正確 <input type="radio"/> 不正確 <input type="radio"/> 非常に不正確 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SR とメタ解析により以下の結果が得られた 検査の精度は、「正確」と判断した 尿中レジオネラ抗原検査 (21 RCT : n=11,724) 統合感度：0.79 (95% CI : 0.71~0.85) 統合特異度：1.00 (95% CI : 0.99~1.00) <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">1,000 人に検査を実施した場合</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> <tr> <th>事前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真陽性</td> <td>40 (36~43)</td> <td>79 (71~85)</td> <td>158 (142~170)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陰性</td> <td>10 (7~14)</td> <td>21 (15~29)</td> <td>42 (30~58)</td> </tr> <tr> <td>真陰性</td> <td>950 (941~950)</td> <td>900 (891~900)</td> <td>800 (792~800)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陽性</td> <td>0 (0~9)</td> <td>0 (0~9)</td> <td>0 (0~8)</td> </tr> </tbody> </table>		1,000 人に検査を実施した場合			エビデンスの確実性	事前確率	5%	10%	20%		真陽性	40 (36~43)	79 (71~85)	158 (142~170)	非常に低	偽陰性	10 (7~14)	21 (15~29)	42 (30~58)	真陰性	950 (941~950)	900 (891~900)	800 (792~800)	非常に低	偽陽性	0 (0~9)	0 (0~9)	0 (0~8)	
	1,000 人に検査を実施した場合			エビデンスの確実性																										
事前確率	5%	10%	20%																											
真陽性	40 (36~43)	79 (71~85)	158 (142~170)	非常に低																										
偽陰性	10 (7~14)	21 (15~29)	42 (30~58)																											
真陰性	950 (941~950)	900 (891~900)	800 (792~800)	非常に低																										
偽陽性	0 (0~9)	0 (0~9)	0 (0~8)																											

望ましい効果 Desirable effects

 予想される望ましい影響はどの程度のものか？
 How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																
<input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	1,000 人の患者を対象とした場合に適切な治療の利益を受ける人数（真陽性の人数）を検討し、望ましい効果は「中程度」と判定した 尿中レジオネラ抗原検査 <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>40 人</td> <td>79 人</td> <td>158 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>50 人</td> <td>100 人</td> <td>200 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	40 人	79 人	158 人	検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	検査結果によらず全員治療する場合は、(治療の利益を受ける人数) = 1,000 × (検査前確率) と考えた 検査結果によらず全員治療しない場合は、治療の利益を受ける人数は 0 人と考えた
検査前確率	5%	10%	20%															
検査結果に基づいて治療をする	40 人	79 人	158 人															
検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人															

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けを 0.1 と設定</p> <p>1,000 人の患者を対象とした場合に不必要な治療の害を受ける人数を検討し、望ましくない効果は「わずか」と判定した</p> <p>尿中レジオネラ抗原検査</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員を治療する</td> <td>95 人</td> <td>90 人</td> <td>80 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員を治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	0 人	0 人	0 人	検査結果によらず全員を治療する	95 人	90 人	80 人	検査結果によらず全員を治療しない	0 人	0 人	0 人	<p>検査を実施した場合、不必要な治療の害を受ける人数は(偽陽性の人数)×(臨床的重み付け)で計算した</p> <p>全員治療する場合は偽陽性の人数を(1-検査前確率)×1,000、全員治療しない場合は、0 人と考えた</p>
検査前確率	5%	10%	20%															
検査結果に基づいて治療をする	0 人	0 人	0 人															
検査結果によらず全員を治療する	95 人	90 人	80 人															
検査結果によらず全員を治療しない	0 人	0 人	0 人															

検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<p>バイアスのリスク、非直接性、非一貫性、不精確性を考慮しエビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された</p>	

検査の影響に関するエビデンスの確実性

Certainty of the evidence of test's effects

重大または重要な直接的な利益、有害事象、検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	<p>直接的な検査の影響について検討したエビデンスなし</p>	

検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of evidence of management's effect

検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	一般に真陽性に対する抗菌薬などの治療は「優れた医療上の慣行」として治療による生命予後などの改善効果が期待される。一方、偽陽性と判断され不必要な治療では望ましくない効果(薬剤の有害事象など)が想定される。しかし、治療が生命予後などの最終アウトカムに与える影響に関してエビデンスとして考慮した研究はない	

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of evidence of test result/management

検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？

How certain is the link between test results and management decisions?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	通常、検査結果に基づいて速やかに抗菌薬の治療が開始されるため、結果と治療の意思決定の関係について確実性は高いと考えてよいと思われるが、エビデンスとして組み入れられた研究はない	

検査の影響の確実性 Certainty of effects

検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	検査の精度のエビデンスの確実性が「非常に低い」であるため、検査の影響全体のエビデンスの確実性は「非常に低い」となる	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある可能性がある <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはおそらくない <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはない	真陽性の望ましい効果、偽陽性や有害事象などの望ましくない効果の価値は、医療者や患者など個々人の価値観や経験が変われば、その価値観によって異なる可能性がある（偽陽性の臨床的重み付けは医療者や患者の個々人の価値観や経験が変われば、その価値観によって異なる可能性がある）	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査実施する、しないのどちらを支持するか？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																
<input checked="" type="radio"/> 検査を支持する <input type="radio"/> たぶん検査を支持する <input type="radio"/> どちらも支持しない <input type="radio"/> たぶん検査を支持しない <input type="radio"/> 検査を支持しない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	真陽性と診断され適切な治療が実施される利益と、偽陽性と診断され不必要な治療の受ける不利益、および検査の害について正味の利益（net-benefit）を求めた 尿中レジオネラ抗原検査 正味の利益（net-benefit） （1,000人を対象とした際に正味の利益を受ける人数） <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>40人</td> <td>79人</td> <td>158人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員を治療する</td> <td>-45人</td> <td>10人</td> <td>120人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員を治療しない</td> <td>0人</td> <td>0人</td> <td>0人</td> </tr> </tbody> </table> 偽陽性の臨床的重みを0.1と考え、事前確率5%、10%、20%でのnet-benefitを計算した。検査の有害事象は無視できる程度と考えられた。検査を実施して治療する場合、検査を実施せずに全員に治療する場合、検査を実施せずに治療をしない場合でnet-benefitを比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は多いと思われる。これらから、効果のバランスは「検査を支持する」と判定した	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	40人	79人	158人	検査結果によらず全員を治療する	-45人	10人	120人	検査結果によらず全員を治療しない	0人	0人	0人	正味の利益（net-benefit）は、1,000人の患者を対象とした時に得られる（適切な治療を受けられる真陽性の人数）－（不必要な治療を受ける偽陽性の人数）×（臨床的重み付け）－（検査の重大な有害事象の人数）で計算した 重大な有害事象が無視できる程度の場合は、0として計算した。不必要な治療の害を受ける人数は、上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算定した
検査前確率	5%	10%	20%															
検査結果に基づいて治療をする	40人	79人	158人															
検査結果によらず全員を治療する	-45人	10人	120人															
検査結果によらず全員を治療しない	0人	0人	0人															

受け入れ Acceptability

検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられない <input type="radio"/> 受け入れられない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり，許容可能と考えられる 考慮されたエビデンスなし	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 可能 <input type="radio"/> たぶん可能 <input type="radio"/> たぶん困難 <input type="radio"/> 困難 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり，実施可能と考えられる	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない

検査の影響に関するエビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査結果/治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/management	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
価値観 Values	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			
効果のバランス Balance of effects	検査を支持しない	たぶん検査を支持しない	どちらも支持しない	たぶん検査を支持する	検査を支持する	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	受け入れられない	たぶん受け入れられない	たぶん受け入れられる	受け入れられる		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん困難	たぶん可能	可能		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

検査を行わないことを強く推奨	検査を行わないことを条件付きで推奨	検査を実施する、しないかのどちらを行うか条件付きで推奨	検査を行うことを条件付きで推奨	検査を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the test	Conditional recommendation against the test	Conditional recommendation for either the test or the comparison	Conditional recommendation for the test	Strong recommendation for the test
○	○	○	●	○

結論

推奨 Recommendation

ARDSの原因疾患（レジオネラ肺炎）の鑑別に際して、尿中レジオネラ抗原検査を用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し異なる選択肢が推奨される可能性がある。

理由 Justification

疑問

ARDSの原因疾患（レジオネラ肺炎）の鑑別に際して、尿中レジオネラ抗原検査を用いるか？

患者 ARDSの患者。

検査 尿中レジオネラ抗原検査。

検査の目的、役割、セッティング

救急外来、ICU、またはそれに準じた状況でのARDS診療における鑑別診断。

検査結果に基づく診療

陽性であれば、レジオネラ肺炎と診断し、適切な抗菌薬選択による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗菌薬による治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う。

エビデンスの要約

尿中レジオネラ抗原検査 (21 RCT : n=11,724),

統合感度 : 0.79 (95% CI : 0.71~0.85), 統合特異度 : 1.00 (95% CI : 0.99~1.00).

エビデンスの確実性

感度・特異度の両方において、バイアスのリスク、非直接性、非一貫性を考慮し、エビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

尿中レジオネラ抗原検査を実施することによる望ましい効果として、レジオネラ肺炎と診断し適切な治療が迅速に受けられることが想定される。また、望ましくない効果として、誤診断（偽陽性）

により不要な治療を受ける害が考えられる。検査の望ましい効果と害を、検査せずに治療方針を決定した場合と比較した時に、検査の望ましい効果は大きいと考えられる。実行可能性は問題なく、一般に受け入れられている医療行為である。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.192 であった。パネル会議では *Legionella pneumophila* 血清型 1 型とそれ以外のレジオネラ属菌も対象にしたキットの診断性能について議論があり、実施上の考慮事項に追記された。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

上記の効果のバランスは検査前確率と偽陽性の臨床的重み付け、検査性能に依存している。したがって、臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の偽陽性の臨床的重み付けなどの価値観）が変化すれば、効果のバランスが変化し異なる選択肢が推奨される可能性がある。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

今回の SR で組み入れられた研究では、複数種類の検査キットが用いられていた。*Legionella pneumophila* 血清型 1 型のみを対象としたキットの結果は 16 件、それ以外の血清型や *Legionella pneumophila* 以外のレジオネラ属菌も対象としたキットの結果は 20 件だった（同一研究内で複数のキットを扱っているものがあり、それらの重複を含む）。実施にあたっては、検査キットの種類や対象となるレジオネラ属菌に注意が必要である。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

SR に組み入れられた研究の多くは、肺炎患者を対象としたものである。ARDS 患者を対象とした、尿中レジオネラ抗原検査の診断精度研究が求められる。また、*Legionella pneumophila* 血清型 1 型以外の血清型や、*Legionella pneumophila* 以外のレジオネラ属菌も含めた診断精度に関する研究が求められる。

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ
6

ARDS の原因疾患（マイコプラズマ肺炎）の鑑別に際して、抗原検査（咽頭拭い液）、遺伝子検査（咽頭拭い液）、血清抗体検査を用いるか？

推奨

ARDS の原因疾患としてマイコプラズマ肺炎の鑑別に際して、抗原検査（咽頭拭い液）、遺伝子検査（咽頭拭い液）、血清抗体検査を用いるかどうかについて、特定の推奨を下すことはできない。これらの検査は、臨床医の経験などに基づいて用いられているのが現状である (in our practice statement)。

1 背景、この問題の優先度

マイコプラズマ肺炎は市中肺炎として比較的頻度が高く、稀ではあるがARDSに進展し重篤な呼吸不全を呈することがある。マイコプラズマ肺炎の早期診断を行うことで適切な抗菌薬選択による治療介入を提供でき、潜在的に患者の予後改善に寄与することが期待される。一方で、誤診断した場合、不必要な抗菌薬投与による治療の害の可能性が考えられる。マイコプラズマ肺炎の診断には、抗原検査（咽頭拭い液）、遺伝子検査（咽頭拭い液）、血清抗体検査などが一般的に用いられている。これらの検査の実施による利益と害を検証することは、ARDS診療において重要課題である。以上より、上記CQが設定された。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：ARDS 患者。

検査：抗原検査（咽頭拭い液）、遺伝子検査（咽頭拭い液）、血清抗体検査。

目的：救急外来、ICU、または、それに準じた状況でのARDS患者の鑑別。

2 エビデンスの要約

該当の研究なし。

検査結果が陽性であれば、マイコプラズマ肺炎と診断し、適切な抗菌薬の投与を行う。陰性であれば、マイコプラズマ肺炎を否定し、不要な抗菌薬の投与を回避し、異なる鑑別診断への追加の検査や経過観察を行う。一方で、検査によって誤った診断が下されることで、不要な抗菌薬が投与されるなどの害が生じる可能性がある。

ARDS 患者を対象とした、上記の検査の診断精度の研究は見つからなかった。ARDS 患者を対象としたものではないが、一般的なマイコプラズマ肺炎を対象とした診断精度研究の結果を、間接的なエビデンスとして紹介する。

咽頭拭い液抗原検査キットは様々な製品が発表されている。マイコプラズマ肺炎診断におけるリポテスト[®] マイコプラズマは、市中肺炎の患者を対象として、PCR 検査を reference standard とした場合、感度 62.5%、特異度 90.9% と報告されている¹⁾。

咽頭拭い液の遺伝子検査としては、外来診療では LAMP 法が用いられることが多い。小児マイコプラズマ肺炎を対象とした LAMP 法につき、感度 96.8%、特異度 100% との報告がある²⁾。

マイコプラズマの抗体検査としていくつかの検査法があるが、比較的広く用いられているのは、微粒子凝集法 (PA)、補体結合反応法 (CF)、酵素抗体法 (EIA) などである。急性期には主に IgM 抗体が診断に用いられているが、感度 35%~77%、特異度 49%~100% と、検体採取時期や検査キットによって診断精度のばらつきが大きい³⁾。

検査の診断精度を検討した良質なエビデンスがないため、本 CQ に対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

利益と害のバランスは不明である。受け入れ、実行可能性については日常臨床で行われて

いるため問題ないと思われる。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.132 であった。パネル会議では、推奨文の日本語表現について議論があり微修正を行った。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

検討に使用されたエビデンスはないが、すでに日常臨床で実行されており、特に問題は生じないと思われる。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

今後、この臨床疑問に関する診断精度研究が必要である。

8 文献検索式と文献選択

「pneumonia, mycoplasma」「diagnosis」「antigen」をキーワードとして、PubMed で 2020 年 4 月 15 日までの文献を検索したところ 34 件の研究が同定され、スクリーニングの結果、該当する研究はなかった。

9 本 CQ で対象とした研究

なし。

10 資料一覧

- ・資料 CQ6-1 Search strategy.
- ・資料 CQ6-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ6-3 Evidence-to-Decision.

参考文献

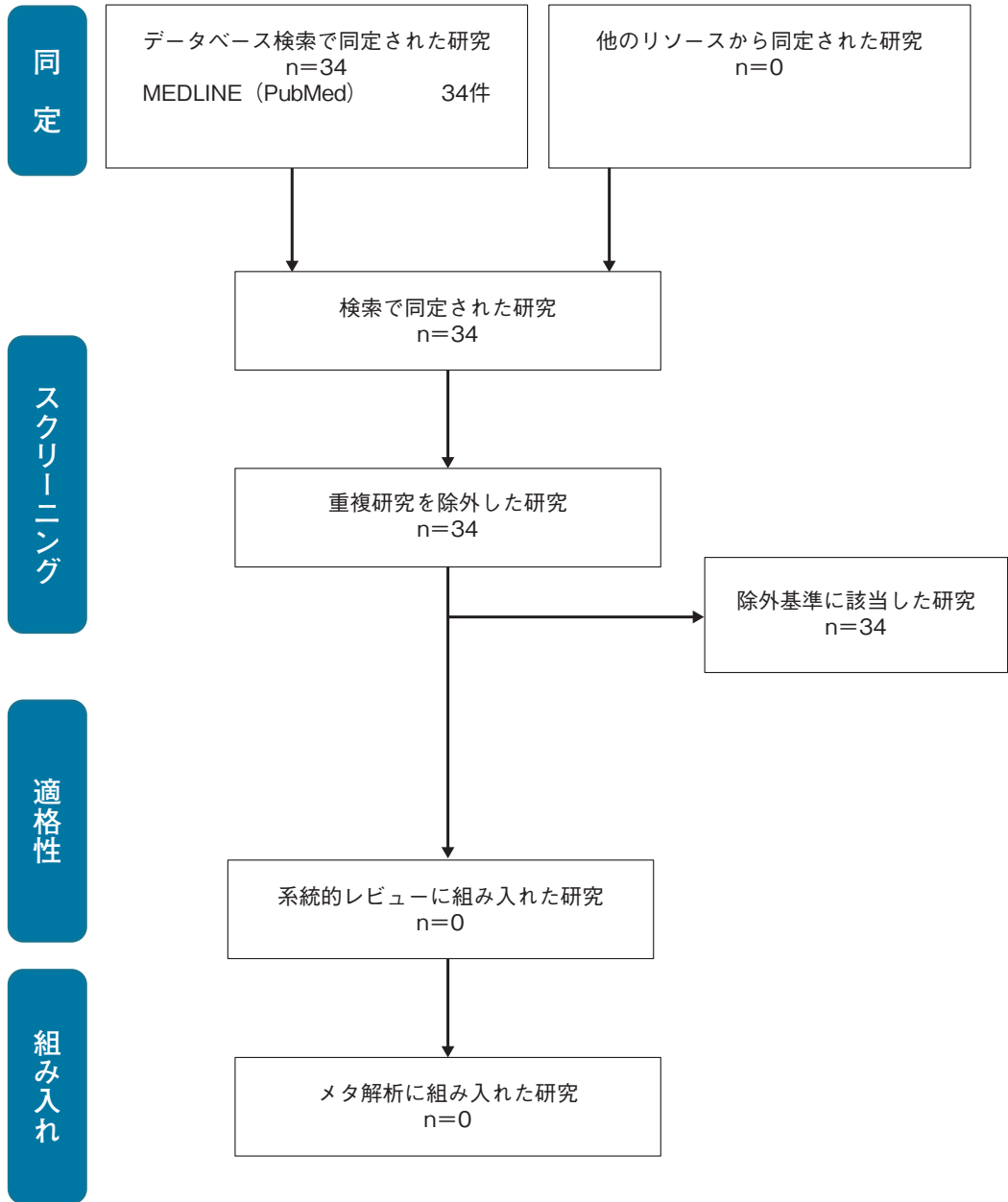
- 1) Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T, et al. Diagnostic sensitivity of a rapid antigen test for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* : comparison with real-time PCR. *J Infect Chemother* 2015 ; 21 : 473-5.
- 2) Kakuya F, Kinebuchi T, Fujiyasu H, et al. Genetic point-of-care diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection using LAMP assay. *Pediatr Int* 2014 ; 56 : 547-52.
- 3) Beersma MF, Dirven K, van Dam AP, et al. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the “gold standard”. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 2277-85.

資料 CQ6-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/4/15)

#1	acute lung injury[MeSH Terms]
#2	acute respiratory distress syndrome[MeSH Terms]
#3	ALI[Title/Abstract]
#4	ARDS[Title/Abstract]
#5	acute lung injur*[Title/Abstract]
#6	hypoxemic respiratory failure[Title/Abstract]
#7	shock[Title/Abstract]
#8	intensive care units[Title/Abstract]
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10	antigen[Title/Abstract]
#11	pcr[Title/Abstract]
#12	real time pcr[Title/Abstract]
#13	antibody[Title/Abstract]
#14	serology[Title/Abstract]
#15	diagnosis[Title/Abstract]
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17	pneumonia, mycoplasma[MeSH Terms]
#18	mycoplasma pneumon*[Title/Abstract]
#19	m.pneumon*[Title/Abstract]
#20	#17 OR #18 OR #19
#21	#9 AND #16 AND #20

資料 CQ6-2 フローダイアグラム



資料 CQ6-3 Evidence-to-Decision

疑問

CQ6：ARDSの原因疾患（マイコプラズマ肺炎）の鑑別に際して、抗原検査（咽頭拭い液）、遺伝子検査（咽頭拭い液）、血清抗体検査を用いるか？	
集団：	ARDS患者
診断対象：	マイコプラズマ肺炎
検査：	抗原検査（咽頭拭い液）、遺伝子検査（咽頭拭い液）、血清抗体検査
検査の目的/役割：	ARDS診療における鑑別診断
セッティング：	救急外来、ICU、またはそれに準じた状況
主要なアウトカム：	生命予後、検査による重篤な有害事象
検査結果に基づく診療：	陽性（マイコプラズマ肺炎が疑われる）であれば、更なる診断検査を行い、適切な抗菌薬選択による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗菌薬治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う
視点：	個人
背景：	マイコプラズマ肺炎は市中肺炎として比較的頻度が高く、稀ではあるがARDSに進展し重篤な呼吸不全を呈することがある。マイコプラズマ肺炎の早期診断を行うことで適切な抗菌薬選択による治療介入を提供でき、潜在的に患者の予後改善に寄与することが期待される。一方で、誤診断した場合、不必要な抗菌薬投与による治療の害の可能性が考えられる。マイコプラズマ肺炎の診断には、抗原検査（咽頭拭い液）、遺伝子検査（咽頭拭い液）、血清抗体検査などが一般的に用いられている。これらの検査の実施による利益と害を検証することは、ARDS診療において重要課題である。以上より、「ARDSの原因疾患（マイコプラズマ肺炎）の鑑別に際して、抗原検査（咽頭拭い液）、遺伝子検査（咽頭拭い液）、血清抗体検査を用いるか？」という疑問が設定された
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<ul style="list-style-type: none"> ●優先度は高い ○たぶん優先度は高い ○たぶん優先度は高くない ○優先度は高くない ○一概には言えない ○わからない 	<p>マイコプラズマ肺炎は市中肺炎として比較的頻度が高く、稀ではあるがARDSに進展し重篤な呼吸不全を呈することがある。マイコプラズマ肺炎の早期診断を行うことで適切な抗菌薬選択による治療介入を提供でき、潜在的に患者の予後改善に寄与することが期待される。一方で、誤診断した場合、不必要な抗菌薬投与による治療の害の可能性が考えられる。これらの検査の利益と害を検証することは、ARDS診療において重要課題である。したがって、この臨床疑問の優先度は高いと考えられた</p>	

検査の精度 Test accuracy

予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に正確 <input type="radio"/> 正確 <input type="radio"/> 不正確 <input type="radio"/> 非常に不正確 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	<p>文献検索では、ARDS患者を対象とした、マイコプラズマ肺炎の診断における、抗原検査（咽頭拭い液）、遺伝子検査（咽頭拭い液）、血清抗体検査抗原検査の診断精度を報告した質の高い研究は、見つけられなかった。したがって、検査の精度がどの程度かは、わからない</p> <p>ARDS患者を対象としたものではないが、一般的なマイコプラズマ肺炎を対象とした診断精度研究の結果を、間接的なエビデンスとして紹介する</p> <p>咽頭拭い液抗原検査キットは様々な製品が発表されている。マイコプラズマ肺炎診断におけるリボテスト[®]マイコプラズマは、市中肺炎の患者を対象として、PCR検査をreference standardとした場合、感度62.5%、特異度90.9%と報告されている¹⁾</p> <p>咽頭拭い液遺伝子検査は、外来診療ではLAMP法が用いられることが多い。小児マイコプラズマ肺炎を対象としたLAMP法につき、感度96.8%特異度100%との報告がある²⁾</p> <p>マイコプラズマの抗体検査としていくつかの検査法があるが、比較的広く用いられているのは、微粒子凝集法（PA）、補体結合反応法（CF）、酵素抗体法（EIA）などである。急性期には主にIgM抗体が診断に用いられているが、感度35~77%、特異度49~100%と、検体採取時期や検査キットによって診断精度のばらつきが大きい³⁾</p>	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい影響はどの程度のものか？
How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	<p>マイコプラズマ肺炎の早期診断を行うことで、適切な抗菌薬選択による治療介入を提供でき、潜在的に患者の予後改善に寄与することが期待される。しかしながら、その望ましい効果の大きさがどの程度かは、わからない</p>	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか	<p>マイコプラズマ肺炎を誤診断した場合、不必要な抗菌薬投与による治療の害の可能性が考えられる。しかしながら、その望ましくない効果の大きさがどの程度かは、わからない</p>	

○一概には言えない		
●わからない		
検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence 効果のエビデンスの全体的な確実性は？ What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?		
判 断	リサーチエビデンス	備 考
○非常に低い ○低 ○中 ○高 ●研究がない	診断精度のエビデンスとして組み入れられた研究はない	
検査の影響に関するエビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects 重大または重要な直接的な利益、有害事象、検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性は何か？ What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?		
判 断	リサーチエビデンス	備 考
○非常に低い ○低 ○中 ○高 ●研究がない ○わからない	直接的な検査の影響について検討したエビデンスはない	
検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of evidence of management's effect 検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性は何か？ What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?		
判 断	リサーチエビデンス	備 考
○非常に低い ○低 ○中 ○高 ●研究がない ○わからない	一般に真陽性に対する抗菌薬などの治療は「優れた医療上の慣行」として治療による生命予後などの改善効果が期待される。一方、偽陽性と判断され不必要な治療では望ましくない効果（薬剤の有害事象など）が想定される。しかし、治療が生命予後などの最終アウトカムに与える影響に関してエビデンスとして考慮した研究はない	

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of test result/management

検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？

How certain is the link between test results and management decisions?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	通常、検査結果に基づいて速やかに抗菌薬の治療が開始されるため、結果と治療の意思決定の関係について確実性は高いと考えてよいと思われるが、エビデンスとして組み入れられた研究はない	

検査の影響の確実性 Certainty of effects

検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	エビデンスとして組み入れられた研究はない	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある可能性がある <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはおそらくない <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはない	真陽性の望ましい効果、偽陽性や有害事象などの望ましくない効果の価値は、医療者や患者など個々人の価値観や経験が変われば、その価値観によって異なる可能性がある	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査実施する、しないのどちらを支持するか？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 検査を支持する <input type="radio"/> たぶん検査を支持する <input type="radio"/> どちらも支持しない <input type="radio"/> たぶん検査を支持しない <input type="radio"/> 検査を支持しない <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	真陽性と診断され適切な治療が実施される利益と、偽陽性と診断され必要な治療の受ける不利益、および検査の害についてのバランスは、エビデンスがないため、どちらが大きいかわからない	

受け入れ Acceptability

検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられない <input type="radio"/> 受け入れられない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、許容可能と考えられる 考慮されたエビデンスなし	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 可能 <input checked="" type="radio"/> たぶん可能 <input type="radio"/> たぶん困難 <input type="radio"/> 困難 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	施設によっては院内で測定できない可能性もあるが、一般に行われている医療行為であり、たぶん実施可能と考えられる 考慮されたエビデンスなし	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響に関する エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査によって 導かれる治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査結果/ 治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/ management	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	検査を支持しない	たぶん検査を支持しない	どちらも支持しない	たぶん検査を支持する	検査を支持する	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	受け入れられない	たぶん受け入れられない	たぶん受け入れられる	受け入れられる		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん困難	たぶん可能	可能		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

検査を行わないことを強く推奨	検査を行わないことを条件付きで推奨	検査を実施する、しないかのどちらを行うか条件付きで推奨	検査を行うことを条件付きで推奨	検査を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the test	Conditional recommendation against the test	Conditional recommendation for either the test or the comparison	Conditional recommendation for the test	Strong recommendation for the test
○	○	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

ARDS の原因疾患としてマイコプラズマ肺炎の鑑別に際して、抗原検査（咽頭拭い液）、遺伝子検査（咽頭拭い液）、血清抗体検査を用いるかどうかについて、特定の推奨を下すことはできない。これらの検査は、臨床医の経験などに基づいて用いられているのが現状である（in our practice statement）。

理由 Justification

疑問 ARDS の原因疾患（マイコプラズマ肺炎）の鑑別に、抗原検査（咽頭拭い液）、遺伝子検査（咽頭拭い液）、血清抗体検査を用いるか？

患者 ARDS 患者。

検査 抗原検査（咽頭拭い液）、遺伝子検査（咽頭拭い液）、血清抗体検査。

検査の目的、役割、セッティング

救急外来、ICU、またはそれに準じた状況での ARDS 患者の鑑別。

解説

検査結果が陽性であれば、マイコプラズマ肺炎と診断し、適切な抗菌薬の投与を行う。陰性であれば、マイコプラズマ肺炎を否定し、不要な抗菌薬の投与を回避し、異なる鑑別診断への追加の検査や経過観察を行う。一方で、検査によって誤った診断が下されることで、不要な抗菌薬が投与されるなどの害が生じる可能性がある。

ARDS 患者を対象とした、上記の検査の診断精度の研究は見つからなかった。ARDS 患者を対象としたものではないが、一般的なマイコプラズマ肺炎を対象とした診断精度研究の結果を、間接的なエビデンスとして紹介する。

咽頭拭い液抗原検査キットは様々な製品が発表されている。マイコプラズマ肺炎診断におけるリボテスト[®] マイコプラズマは、市中肺炎の患者を対象として、PCR 検査を reference standard とした場合、感度 62.5%、特異度 90.9%と報告されている¹⁾。

咽頭拭い液遺伝子検査は、外来診療では LAMP 法が用いられることが多い。小児マイコプラズマ肺炎を対象とした LAMP 法につき、感度 96.8%、特異度 100%との報告がある²⁾。

マイコプラズマの抗体検査としていくつかの検査法があるが、比較的広く用いられているのは、微粒子凝集法 (PA)、補体結合反応法 (CF)、酵素抗体法 (EIA) などである。急性期には主に IgM 抗体が診断に用いられているが、感度 35~77%、特異度 49~100%と、検体採取時期や検査キットによって診断精度のばらつきが大きい³⁾。

検査の診断精度を検討した良質なエビデンスがないため、本 CQ に対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

利益と害のバランスは不明である。受け入れ、実行可能性については日常臨床で行われているため問題ないと思われる。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.132 であった。

パネル会議では推奨文の日本語表現について議論があり微修正を行った。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

検討に使用されたエビデンスはないが、すでに日常臨床で実行されており、特に問題は生じないと思われる。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

今後、この臨床疑問に関する診断精度研究が必要である。

参考文献

- 1) Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T, et al. Diagnostic sensitivity of a rapid antigen test for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* : Comparison with real-time PCR. *J Infect Chemother* 2015 ; 21 : 473-5.
- 2) Kakuya F, Kinebuchi T, Fujiyasu H, et al. Genetic point-of-care diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection using LAMP assay. *Pediatr Int* 2014 ; 56 : 547-52.
- 3) Beersma MF, Dirven K, van Dam AP, et al. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the “gold standard”. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 2277-85.

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ 7

ARDS の原因疾患（インフルエンザウイルス肺炎）の鑑別に際して、抗原検査（咽頭拭い液・鼻腔拭い液）、PCR 検査（気管支肺胞洗浄液）を用いるか？

推奨

ARDS の原因疾患（インフルエンザウイルス肺炎）の鑑別に際して、抗原検査（咽頭拭い液・鼻腔拭い液）、PCR 検査（気管支肺胞洗浄液）を用いるかどうかについて、特定の推奨を下すことはできない。これらの検査は、臨床医の経験などに基づいて用いられているのが現状である（in our practice statement）。

1 背景、この問題の優先度

疫学的調査は十分でないが、インフルエンザウイルス肺炎がARDSを引き起こすことが報告されている。インフルエンザウイルス感染症ではノイラミニダーゼ阻害薬投与により、入院、肺炎発症、死亡率が減少することが報告されている¹⁾。インフルエンザウイルス感染症の診断においては、咽頭拭い液や鼻腔拭い液を用いた迅速診断キットによる抗原検査が一般的に使用されている。その一方で、新型インフルエンザ A (H1N1) 肺炎などにおいて、上気道検体による抗原検査では診断できず、気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid : BALF）の PCR 検査で診断に至った症例の報告も散見される。ARDS 患者に対し、これらの検査でイン

フルエンザウイルス肺炎を診断し、適切な抗ウイルス薬投与による治療介入を行うことは重要である。以上より、本 CQ が設定された。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : ARDS 患者。

検査 : インフルエンザ抗原検査（咽頭拭い液・鼻腔拭い液）、PCR 検査 (BALF)。

目的 : 救急外来、ICU、またはそれに準じた状況における ARDS 診療における鑑別診断。

2 エビデンスの要約

該当の研究なし。

検査結果が陽性であれば、インフルエンザウイルス肺炎と診断し、適切な抗ウイルス薬の投

与を行う。陰性であれば、インフルエンザウイルス肺炎を否定し、不要な抗ウイルス薬の投与を回避し、異なる鑑別診断への追加の検査や経過観察を行う。一方で、検査によって誤った診断が下されることで、不要な抗ウイルス薬が投与されるなどの害が生じる可能性がある。

ARDS 患者やインフルエンザウイルス肺炎を対象とした、上記の検査の診断精度の研究は見つからなかった。一般的なインフルエンザウイルス感染症を対象とした診断精度研究の結果を、間接的なエビデンスとして紹介する。

Chartrand らによる SR では、インフルエンザウイルス感染症の診断に対する、抗原検査の感度は 62.3% (95%CI: 57.9%~66.6%)、特異度は 98.2% (95%CI: 97.5%~98.7%) と報告されている²⁾。また、Huang らは、複数のマルチプレックス遺伝子パネル検査の、インフルエンザウイルス感染に対する診断精度を検討し、感度 0.940 (95%CI: 0.902~0.964)、特異度 0.987 (95%CI: 0.979~0.992) と報告した³⁾。

検査の診断精度を検討した良質なエビデンスがないため、本 CQ に対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

好ましい効果 (利益) と好ましくない効果 (害) のバランスは不明である。受け入れ、実行可能性については問題ないと思われる。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.136 であった。パネル会議では急性呼吸不全や ARDS を対象とした研究が見つからなかったと報告された。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

検討に使用されたエビデンスはないが、すでに日常臨床で実行されており、特に問題は生じないと思われる。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

今後、この臨床疑問に関する診断精度研究が必要である。

8 文献検索式と文献選択

「pneumonia」「influenza, human」「diagnosis」をキーワードとして、PubMed で 2020 年 7 月 10 日までの文献を検索したところ 135 件の研究が同定され、スクリーニングの結果、該当する研究はなかった。

9 本 CQ で対象とした研究

なし.

10 資料一覧

- ・資料 CQ7-1 Search strategy.
- ・資料 CQ7-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ7-3 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Doll MK, Winters N, Boikos C, et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control : a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. J Antimicrob Chemother. 2017 ; 72 : 2990-3007.
- 2) Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests : a meta-analysis. Ann Intern Med 2012 ; 156 : 500-11.
- 3) Huang HS, Tsai CL, Chang J, et al. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection : systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2018 ; 24 : 1055-63.

資料 CQ7-1 Search strategy

Antigen

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/10)

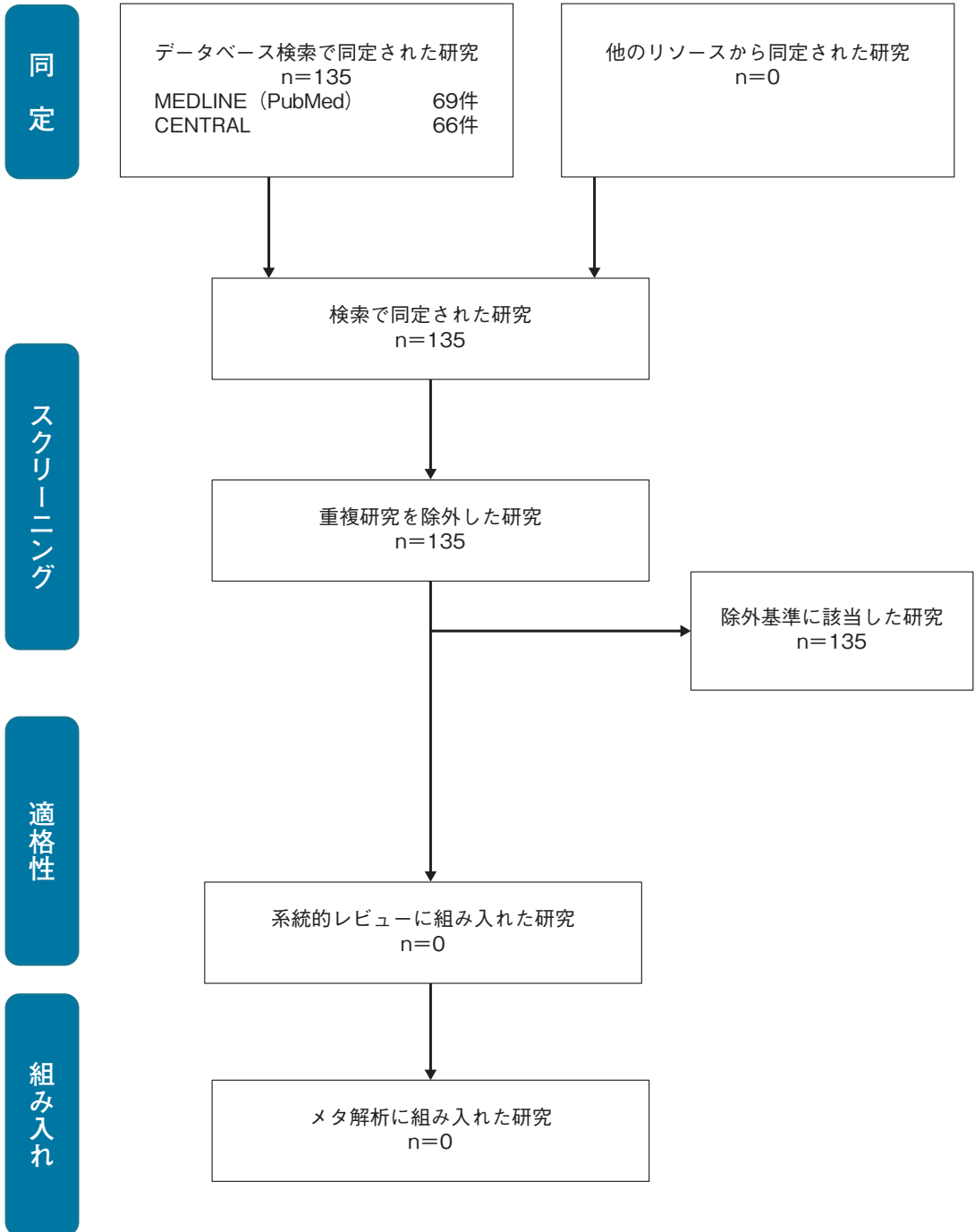
#1	"pneumonia"[MH]
#2	"influenza, human"[MH]
#3	"Influenzavirus A"[MH]
#4	"Influenzavirus B"[MH]
#5	"Influenzavirus C"[MH]
#6	#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	"antigens"[MH] OR swab*[TiAb]
#8	"diagnosis"[MH] OR "diagnosis"[SH]
#9	#7 AND #8
#10	#6 AND #9

PCR

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/10)

#1	"pneumonia"[MH]
#2	"influenza, human"[MH]
#3	"Influenzavirus A"[MH]
#4	"Influenzavirus B"[MH]
#5	"Influenzavirus C"[MH]
#6	#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	"diagnosis"[MH] OR "diagnosis"[SH]
#8	"polymerase chain reaction"[MH] OR ("bronchoalveolar lavage fluid"[MH]
#9	#7 AND #8
#10	#6 AND #9

資料 CQ7-2 フローダイアグラム



資料 CQ7-3 Evidence-to-Decision

疑問

CQ7：ARDSの原因疾患（インフルエンザウイルス肺炎）の鑑別に際して、抗原検査（咽頭拭い液・鼻腔拭い液）、PCR検査（気管支肺胞洗浄液）を用いるか？	
集団：	ARDS患者
診断対象：	インフルエンザウイルス肺炎
検査：	抗原検査（咽頭拭い液・鼻腔拭い液）、PCR検査（気管支肺胞洗浄液：BALF）
検査の目的/役割：	ARDS診療における鑑別診断
セッティング：	救急外来、ICU、またはそれに準じた状況
主要なアウトカム：	生命予後、検査による重篤な有害事象
検査結果に基づく診療：	陽性（インフルエンザウイルス肺炎が疑われる）であれば、更なる診断検査を行い、適切な抗ウイルス薬選択による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗ウイルス薬治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う
視点：	個人
背景：	疫学的調査は十分でないが、インフルエンザウイルス肺炎がARDSを引き起こすことが報告されている。インフルエンザウイルス感染症ではノイラミニダーゼ阻害薬投与により、入院、肺炎発症、死亡率が減少することが報告されている ¹⁾ 。インフルエンザウイルス感染症の診断においては、咽頭拭い液や鼻腔拭い液を用いた迅速診断キットによる抗原検査が一般的に使用されている。その一方で、新型インフルエンザA（H1N1）肺炎などにおいて、上気道検体による抗原検査では診断できず、BALFのPCR検査で診断に至った症例の報告も散見される。ARDS患者に対し、これらの検査でインフルエンザウイルス肺炎を診断し、適切な抗ウイルス薬投与による治療介入を行うことは重要である。以上より、「ARDSの原因疾患（インフルエンザウイルス肺炎）の鑑別に際して、抗原検査（咽頭拭い液・鼻腔拭い液）、PCR検査（BALF）を用いるか？」という疑問が設定された
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高くない <input type="radio"/> 優先度は高くない	<p>疫学的調査は十分でないが、インフルエンザウイルス肺炎がARDSを引き起こすことが報告されている。インフルエンザウイルス感染症ではノイラミニダーゼ阻害薬投与により、入院、肺炎発症、死亡率が減少することが報告されている¹⁾。インフルエンザウイルス肺炎を診断し、適切な抗ウイルス薬投与による治療介入を行うことは重要である。したがって、この問題の優先度は高いと考えられた</p>	

○一概には言えない		
○わからない		
検査の精度 Test accuracy		
予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に正確 <input type="radio"/> 正確 <input type="radio"/> 不正確 <input type="radio"/> 非常に不正確 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	<p>文献検索では，ARDS 患者を対象とした，インフルエンザウイルス肺炎の診断における，抗原検査（咽頭拭い液・鼻腔拭い液），PCR 検査（BALF）の診断精度を報告した質の高い研究は，見つけられなかった．したがって，検査の精度がどの程度かは，わからない</p> <p>ARDS 患者を対象としたものではないが，一般的なインフルエンザウイルス感染症を対象とした診断精度研究の結果を，間接的なエビデンスとして紹介する</p> <p>Chartrand らによる SR では，インフルエンザウイルス感染症の診断に対する，抗原検査の感度は 62.3%（95% CI：57.9%～66.6%），特異度は 98.2%（95% CI：97.5%～98.7%）と報告されている²⁾．また，Huang らは，複数のマルチプレックス遺伝子パネル検査の，インフルエンザウイルス感染に対する診断精度を検討し，感度 0.940（95% CI：0.940～0.964），特異度 0.987（95% CI：0.979～0.992）と報告した³⁾</p>	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい影響はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	<p>インフルエンザウイルス肺炎を正しく診断することができれば（真陽性），ノイラミニダーゼ阻害薬などの適切な抗ウイルス薬を投与することができ，患者の予後改善につながる可能性がある．しかしながら，その望ましい効果の大きさがどの程度かは，わからない</p>	
望ましくない効果 Undesirable effects		
予想される望ましくない影響はどの程度のものか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	<p>インフルエンザウイルス肺炎を誤診断した場合（偽陽性），本来であれば不要な抗ウイルス薬の投与が行われてしまい，患者に副作用リスクをもたらすことが懸念される．しかしながら，その望ましくない効果の大きさがどの程度かは，わからない</p>	

検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない	診断精度のエビデンスとして組み入れられた研究はない	

検査の影響に関するエビデンスの確実性

Certainty of the evidence of test's effects

重大または重要な直接的な利益、有害事象、検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	直接的な検査の影響について検討したエビデンスはない	

検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of management's effect

検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	一般に真陽性に対する抗ウイルス薬などの治療は「優れた医療上の慣行」として治療による生命予後などの改善効果が期待される。一方、偽陽性と判断され不必要な治療を受けると、望ましくない効果（薬剤の有害事象など）が想定される。しかし、治療が生命予後などの最終アウトカムに与える影響に関してエビデンスとして考慮した研究はない	

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of test result/management

検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？

How certain is the link between test results and management decisions?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	通常、検査結果に基づいて速やかに抗ウイルス薬の治療が開始されるため、結果と治療の意思決定の関係について確実性は高いと考えてよいと思われるが、エビデンスとして組み入れられた研究はない	

検査の影響の確実性 Certainty of effects

検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	エビデンスとして組み入れられた研究はない	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある可能性がある <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはおそらくない <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはない	真陽性の望ましい効果、偽陽性や有害事象などの望ましくない効果の価値は医療者や患者など個々人の価値観や経験が変わればその価値観によって異なる可能性がある	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査実施する、しないのどちらを支持するか？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 検査を支持する <input type="radio"/> たぶん検査を支持する <input type="radio"/> どちらも支持しない <input type="radio"/> たぶん検査を支持しない <input type="radio"/> 検査を支持しない <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	真陽性と診断され適切な治療が実施される利益と、偽陽性と診断され必要な治療の受ける不利益、および検査の害についてのバランスは、エビデンスがないためどちらが大きいかわからない	

受け入れ Acceptability

検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられない <input type="radio"/> 受け入れられない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、受け入れられると考えられる 考慮されたエビデンスなし	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 可能 <input checked="" type="radio"/> たぶん可能 <input type="radio"/> たぶん困難 <input type="radio"/> 困難 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、おそらく実行可能と考えられるが、施設によっては気管支肺胞洗浄検査を実行できない可能性がある 考慮されたエビデンスなし	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響に関する エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査によって 導かれる治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査結果/ 治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/ management	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	検査を支持しない	たぶん検査を支持しない	どちらも支持しない	たぶん検査を支持する	検査を支持する	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	受け入れられない	たぶん受け入れられない	たぶん受け入れられる	受け入れられる		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん困難	たぶん可能	可能		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

検査を行わないことを強く推奨	検査を行わないことを条件付きで推奨	検査を実施する、しないかのどちらを行うか条件付きで推奨	検査を行うことを条件付きで推奨	検査を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the test	Conditional recommendation against the test	Conditional recommendation for either the test or the comparison	Conditional recommendation for the test	Strong recommendation for the test
○	○	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS の原因疾患（インフルエンザウイルス肺炎）の鑑別に際して、抗原検査（咽頭拭い液・鼻腔拭い液）、PCR 検査（気管支肺胞洗浄液）を用いるかどうかについて、特定の推奨を下すことはできない。これらの検査は、臨床医の経験などに基づいて用いられているのが現状である（in our practice statement）。

理 由 Justification

疑 問 ARDS の原因疾患（インフルエンザウイルス肺炎）の鑑別に際して、抗原検査（咽頭拭い液・鼻腔拭い液）、PCR 検査（BALF）を用いるか？

患 者 ARDS 患者。

検 査 抗原検査（咽頭拭い液・鼻腔拭い液）、PCR 検査（BALF）。

検査の目的、役割、セッティング

救急外来、ICU、またはそれに準じた状況での ARDS 診療における鑑別診断。

解 説

検査結果が陽性であれば、インフルエンザウイルス肺炎と診断し、適切な抗ウイルス薬の投与を行う。陰性であれば、インフルエンザウイルス肺炎を否定し、不要な抗ウイルス薬の投与を回避し、異なる鑑別診断への追加の検査や経過観察を行う。一方で、検査によって誤った診断が下されることで、不要な抗ウイルス薬が投与されるなどの害が生じる可能性がある。

ARDS患者やインフルエンザウイルス肺炎を対象とした、上記の検査の診断精度の研究は見つからなかった。一般的なインフルエンザウイルス感染症を対象とした診断精度研究の結果を、間接的なエビデンスとして紹介する。

ChartrandらによるSRでは、インフルエンザウイルス感染症の診断に対する、抗原検査の感度は62.3% (95%CI: 57.9%~66.6%)、特異度は98.2% (95%CI: 97.5%~98.7%)と報告されている²⁾。また、Huangらは、複数のマルチプレックス遺伝子パネル検査の、インフルエンザウイルス感染に対する診断精度を検討し、感度0.940 (95%CI: 0.940~0.964)、特異度0.987 (95%CI: 0.979~0.992)と報告した³⁾。

検査の診断精度を検討した良質なエビデンスがないため、本CQに対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本CQはエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

好ましい効果(利益)と好ましくない効果(害)のバランスは不明である。受け入れ、実行可能性については問題ないと思われる。

パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により「推奨文案」が中央値9点、見解不一致指数0.136であった。

パネル会議では急性呼吸不全やARDSを対象とした研究が見つからなかったと報告された。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

検討に使用されたエビデンスはないが、すでに日常臨床で実行されており、特に問題は生じないと思われる。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

今後、この臨床疑問に関する診断精度研究が必要である。

参考文献

- 1) Doll MK, Winters N, Boikos C, et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control : a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. J Antimicrob Chemother 2017 ; 72 : 2990-3007.
- 2) Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests : a meta-analysis. Ann Intern Med 2012 ; 156 : 500-11.
- 3) Huang HS, Tsai CL, Chang J, et al. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection : systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2018 ; 24 : 1055-63.

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ
8

ARDS の原因疾患（サイトメガロウイルス肺炎）の鑑別に際して、PCR 検査（気管支肺胞洗浄液）、血液アンチゲネミア法を用いるか？

推奨

ARDS の原因疾患（サイトメガロウイルス肺炎）の鑑別に際して、PCR 検査（気管支肺胞洗浄液）、血液アンチゲネミア法を用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

1 背景、この問題の優先度

ARDS は、肺水腫を伴わない両側の浸潤影を伴う急性の呼吸不全であり、その原因疾患は様々である。サイトメガロウイルス肺炎（cytomegalovirus：CMV 肺炎）は、免疫不全患者のみならず、免疫不全のないARDS患者にも認められ、その診断の遅れは、致死的な経過をとることも稀でないことから、ARDSの原因として重要である。ARDSの患者の原因診療においてCMV肺炎が正しく診断されれば、最適化した抗ウイルス薬による治療が実施でき、患者予後の改善に寄与すると考えられる。正しく除外診断できれば、不適切な抗ウイルス薬の使用を回避することができ、患者予後の悪化を回避できると思われる。しかし、その一方で、誤診断し

た場合は、不要な薬剤により治療されてしまうこととなり、患者にとって有害である。CMV血液アンチゲネミア法（CMV抗原血症検査）および気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid：BALF）のCMV-PCR検査は免疫不全患者で問題となるCMV感染症の早期診断および治療の効果判定に用いる検査であり、CMV感染症のモニタリング、および抗ウイルス薬の効果判定および中止時期の指標として広く用いられている。これらから、本CQが設定された。

2 解説

1 PICO

患者（P）：ARDSの患者または急性呼吸不全患者。

検査：PCR検査（BALF）、血液アンチゲネミア法。

目的：救急外来またはICUに準じた状況におけるARDS症例の原因病態としてのCMV肺炎の鑑別。

検査結果に基づく診療：陽性であれば、CMV肺炎と診断し、適切な抗ウイルス薬による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗ウイルス薬による治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う。

2 エビデンスの要約

本CQではPCR検査（BALF）、血液アンチゲネミア法の診断性能に関するシステマティックレビュー（SR）およびメタ解析と気管支肺胞洗浄の有害事象の頻度に関するSRおよびメタ解析を実施した。そのため複数の検索式、SRの結果が掲載されている。

BALFを用いたPCR検査（5RCT：n=353）の統合感度は、0.94（95%CI：0.86～0.97）、統合特異度は、0.84（95%CI：0.52～0.96）であった。血液アンチゲネミア法（3RCT：n=91）では、陽性の定義を陽性細胞が1個以上/20万個とした場合、統合感度は、0.67（95%CI：0.54～0.79）、統合特異度は、0.87（95%CI：0.73～0.95）となった。

また、BALFの有害事象の頻度は、死亡0.000%（95%CI：0.000～0.035）であった。

3 エビデンスの確実性

BALFによるPCR検査、血液アンチゲネミア法検査のいずれの検査も、バイアスのリスクなどを考慮しエビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された。BALFの害について、エビデンスの確実性は「中」または「低」であった。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

利益は診断に基づく適切な治療であり、害は誤診断（偽陽性）による不必要な治療と有害事象がある。検査せずに治療方針を決定した場合と比較すると、利益は大きいと考えられる。実行可能な医療行為である。

5 パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により、「推奨文案」が中央値8点、見解不一致指数0.292であった。パネル会議では保険診療上の注意事項について実施上の注意事項に追記することが提案され、修正された。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

免疫応答の状況によって推奨が変化する可能性がある。

4 実施上の考慮事項

気管支肺胞洗浄の施行が困難な症例（コントロール不良な気管支喘息など）や、一部の間質性肺炎などでは、個別に施行可能性を慎重に考慮する必要がある。エビデンスとなったSRには、主に免疫不全患者を対象とした研究が含まれている。保険診療上、「サイトメガロウイルスpp65抗原定性」は免疫染色法により、臓器移植後もしくは造血幹細胞移植後の患者またはHIV感染者、または高度細胞性免疫不全の患者に対して行った場合に限り算定できる。ただし、高度細胞性免疫不全の患者については、当該検査が必要であった理由について、診療報酬明細書の摘要欄に記載することと記載されている。また、今回組み入れられた研究においては、BALFや肺組織の顕微鏡的所見がreference standardとして設定されていた。CMV肺炎の確定診断において、これらの検査が用いられる

ことがある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

気管支肺胞洗浄検査などの有害事象の発生の増加などについて継続して評価が必要である。本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

今回のエビデンスの確実性は「非常に低い」であり、ARDS患者を対象としたCMV-PCR (BALF) およびCMV血液アンチゲネミア法の診断精度を評価するための、更なる質の高い診断精度研究が望まれる。

8 文献検索式と文献選択

1 PCR 検査 (BALF), 血液アンチゲネミア法の診断性能に関する SR およびメタ解析

「Cytomegalovirus Infections」「antigenaemia」「C7HRP」をキーワードとして、PubMed および Cochrane CENTRAL で 2020 年 5 月 26 日までの文献を検索したところ、2,499 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 8 件の研究を採用した¹⁻⁸⁾。

2 気管支肺胞洗浄の有害事象の頻度に関する SR およびメタ解析

「ARDS」「ALI」「BAL」をキーワードとして PubMed および Cochrane CENTRAL で 2020 年 6 月 1 日までの文献を検索したところ、4,193 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 15 件の研究を採用した⁹⁻²³⁾。

9 本 CQ で対象とした研究

1 PCR 検査 (BALF), 血液アンチゲネミア法の診断性能に関する SR およびメタ解析

Angelici 1996¹⁾, de la Hoz 1998²⁾, Eriksson 1993³⁾, Hansen 1997⁴⁾, Honda 2001⁵⁾, Liesnard 1994⁶⁾, Moon 2012⁷⁾, Uberti-Foppa 1998⁸⁾。

2 気管支肺胞洗浄の有害事象の頻度に関する SR およびメタ解析

Azoulay 2008⁹⁾, Azoulay 2010¹⁰⁾, Horowitz 2006¹¹⁾, Kim 2018¹²⁾, Panidis 2005¹³⁾, Perkins 2005¹⁴⁾, Prebil 2014¹⁵⁾, Rabbat 2008¹⁶⁾, Ravaglia 2012¹⁷⁾, Samanta 2018¹⁸⁾, Schnabel 2015¹⁹⁾, Sircar 2019²⁰⁾, Snyder 1991²¹⁾, Steinberg 1993²²⁾, Wang 2019²³⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ8-1 Search strategy.
- ・資料 CQ8-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ8-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ8-4 Forest plot.
- ・資料 CQ8-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ8-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Angelici E, Contini C, Sebastiani G, et al. Cytomegalovirus in bronchoalveolar lavage specimens from patients with AIDS : comparison with antigenaemia and viraemia. J Med Microbiol 1996 ; 45 : 149-52.

- 2) de la Hoz RE, Byrne SK, Hayashi S, et al. Diagnosis of cytomegalovirus infection in HIV-infected patients with respiratory disease. *Clin Diagn Virol* 1998 ; 10 : 1-7.
- 3) Eriksson BM, Brytting M, Zwegyberg-Wirgart B, et al. Diagnosis of cytomegalovirus in bronchoalveolar lavage by polymerase chain reaction, in comparison with virus isolation and detection of viral antigen. *Scand J Infect Dis* 1993 ; 25 : 421-7.
- 4) Hansen KK, Vestbo J, Benfield T, et al. Rapid detection of cytomegalovirus in bronchoalveolar lavage fluid and serum samples by polymerase chain reaction : correlation of virus isolation and clinical outcome for patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin infect dis : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997 ; 24 : 878-83.
- 5) Honda J, Yonemitsu J, Kitajima H, et al. Clinical utility of capillary polymerase chain reaction for diagnosis of Cytomegalovirus pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2001 ; 33 : 702-5.
- 6) Liesnard C, De Wit L, Motte S, et al. Rapid diagnosis of cytomegalovirus lung infection by DNA amplification in bronchoalveolar lavages. *Mol Cell Probes* 1994 ; 8 : 273-83.
- 7) Moon SM, Sung H, Kim MN, et al. Diagnostic yield of the cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay and clinical features in solid organ transplant recipients and hematopoietic stem cell transplant recipients with CMV pneumonia. *Transpl Infect Dis : an official journal of the Transplantation Society*. 2012 ; 14 : 192-7.
- 8) Uberti-Foppa C, Lillo F, Terreni MR, et al. Cytomegalovirus pneumonia in AIDS patients : value of cytomegalovirus culture from BAL fluid and correlation with lung disease. *Chest* 1998 ; 113 : 919-23.
- 9) Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure : prospective multicenter data. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 100-7.
- 10) Azoulay E, Mokart D, Lambert J, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure : randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182 : 1038-46.
- 11) Horowitz JC, Cui Z, Moore TA, et al. Constitutive activation of prosurvival signaling in alveolar mesenchymal cells isolated from patients with nonresolving acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006 ; 290 : L415-25.
- 12) Kim EJ, Jung CY, Kim KC. Effectiveness and safety of high-flow nasal cannula oxygen delivery during bronchoalveolar lavage in acute respiratory failure patients. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2018 ; 81 : 319-29.
- 13) Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E, et al. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005 ; 128 : 545-52.
- 14) Perkins GD, Chatterjee S, Giles S, et al. Safety and tolerability of nonbronchoscopic lavage in ARDS. *Chest* 2005 ; 127 : 1358-63.
- 15) Prebil SE, Andrews J, Cribbs SK, et al. Safety of research bronchoscopy in critically ill patients. *J Crit Care* 2014 ; 29 : 961-4.
- 16) Rabbat A, Chaoui D, Lefebvre A, et al. Is BAL useful in patients with acute myeloid leukemia admitted in ICU for severe respiratory complications? *Leukemia*. 2008 ; 22 : 1361-7.
- 17) Ravaglia C, Gurioli C, Casoni G, et al. Diagnostic role of rapid on-site cytologic exam-

- ination (ROSE) of broncho-alveolar lavage in ALI/ARDS. *Pathologica* 2012 ; 104 : 65-9.
- 18) Samanta S, Poddar B, Azim A, et al. Significance of mini bronchoalveolar lavage fluid amylase level in ventilator-associated pneumonia : a prospective observational study. *Crit Care Med* 2018 ; 46 : 71-8.
 - 19) Schnabel RM, van der Velden K, Osinski A, et al. Clinical course and complications following diagnostic bronchoalveolar lavage in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulm Med* 2015 ; 15 : 107.
 - 20) Sircar M, Jha OK, Chhabra GS, et al. Noninvasive ventilation-assisted bronchoscopy in high-risk hypoxemic patients. *Indian J Crit Care Med* : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2019 ; 23 : 363-7.
 - 21) Snyder LS, Hertz MI, Peterson MS, et al. Acute lung injury. Pathogenesis of intraalveolar fibrosis. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 663-73.
 - 22) Steinberg KP, Mitchell DR, Maunder RJ, et al. Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 148 : 556-61.
 - 23) Wang C, Ye S, Wang X, et al. Clinical efficacy and safety of mechanical ventilation combined with fiberoptic bronchoalveolar lavage in patients with severe pulmonary infection. *Med Sci Monit* : international medical journal of experimental and clinical research. 2019 ; 25 : 5401-7.

資料

本 CQ では上記検査の診断性能に関する SR およびメタ解析と気管支肺胞洗浄の有害事象の頻度に関する SR およびメタ解析を実施した。そのため複数の検索式，SR の結果が掲載されている。

資料 CQ8-1 Search strategy

Antigenemia

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/5/26)

#1	Cytomegalovirus Infections/diagnosis[Mesh]
#2	"Pulmonary infection"[tiab] AND "cytomegalovirus"[tiab]
#3	"CMV Pneumonia"[tiab]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	"CMV pp65"[tiab]
#6	antigenaemia[tiab] OR antigenemia[tiab]
#7	pp65[tiab]
#8	"cytomegalovirus pp65"[tiab]
#9	"pp65 antigen"[tiab]
#10	"antigenemia assay"[tiab]
#11	"CMV antigenemia"[tiab]
#12	"cytomegalovirus antigen"[tiab]
#13	C7HRP[tiab]
#14	C10/C11[tiab]
#15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	"polymerase chain reaction"[MeSH Terms]
#17	"Cytomegalovirus/isolation and purification"[Mesh]
#18	#15 OR #16 OR #17
#19	#4 AND #18
#20	animals[mh] NOT (animals[mh] AND humans[mh])
#21	#19 NOT #20

CENTRAL (Search date : 2020/5/26)

#1	[mh "Cytomegalovirus Infections"]
#2	"Pulmonary infection":ti,ab AND cytomegalovirus:ti,ab
#3	"CMV Pneumonia":ti,ab
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	"CMV pp65":ti,ab
#6	antigenaemia:ti,ab OR antigenemia:ti,ab
#7	pp65:ti,ab
#8	"cytomegalovirus pp65":ti,ab
#9	pp65 NEXT antigen*:ti,ab
#10	"antigenemia assay":ti,ab
#11	"CMV antigenemia":ti,ab
#12	cytomegalovirus NEXT antigen*:ti,ab
#13	C7HRP:ti,ab

#14	"C10/C11":ti,ab
#15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	[mh "polymerase chain reaction"]
#17	[mh Cytomegalovirus/IP]
#18	#15 OR #16 OR #17
#19	#4 AND #18
#20	[mh animals] NOT ([mh animals] AND [mh humans])
#21	#19 NOT #20

BAL

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/1)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult [mh]
#2	Acute lung injury [mh]
#3	ALI [tiab] OR ARDS [tiab]
#4	Acute [tiab] AND (lung injur* [tiab] OR respiratory distress [tiab] OR respiratory failure[tiab])
#5	(Severe [tiab] OR critical*[tiab]) AND (respiratory[tiab] OR hypox* [tiab])
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	Bronchoscopy/ adverse effects [mh] OR Bronchoscopy/ complications [mh]
#8	Bronchoscop* [tiab]
#9	Bronchoalveolar Lavage/ adverse effects [mh] OR Bronchoalveolar Lavage/ complications [mh]
#10	Bronchoalveolar Lavage [tiab]
#11	BAL [tiab] OR BALF [tiab]
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	#6 AND #12
#14	Animals [mh] NOT human [mh]
#15	#13 NOT #14

CENTRAL (Search date : 2020/6/1)

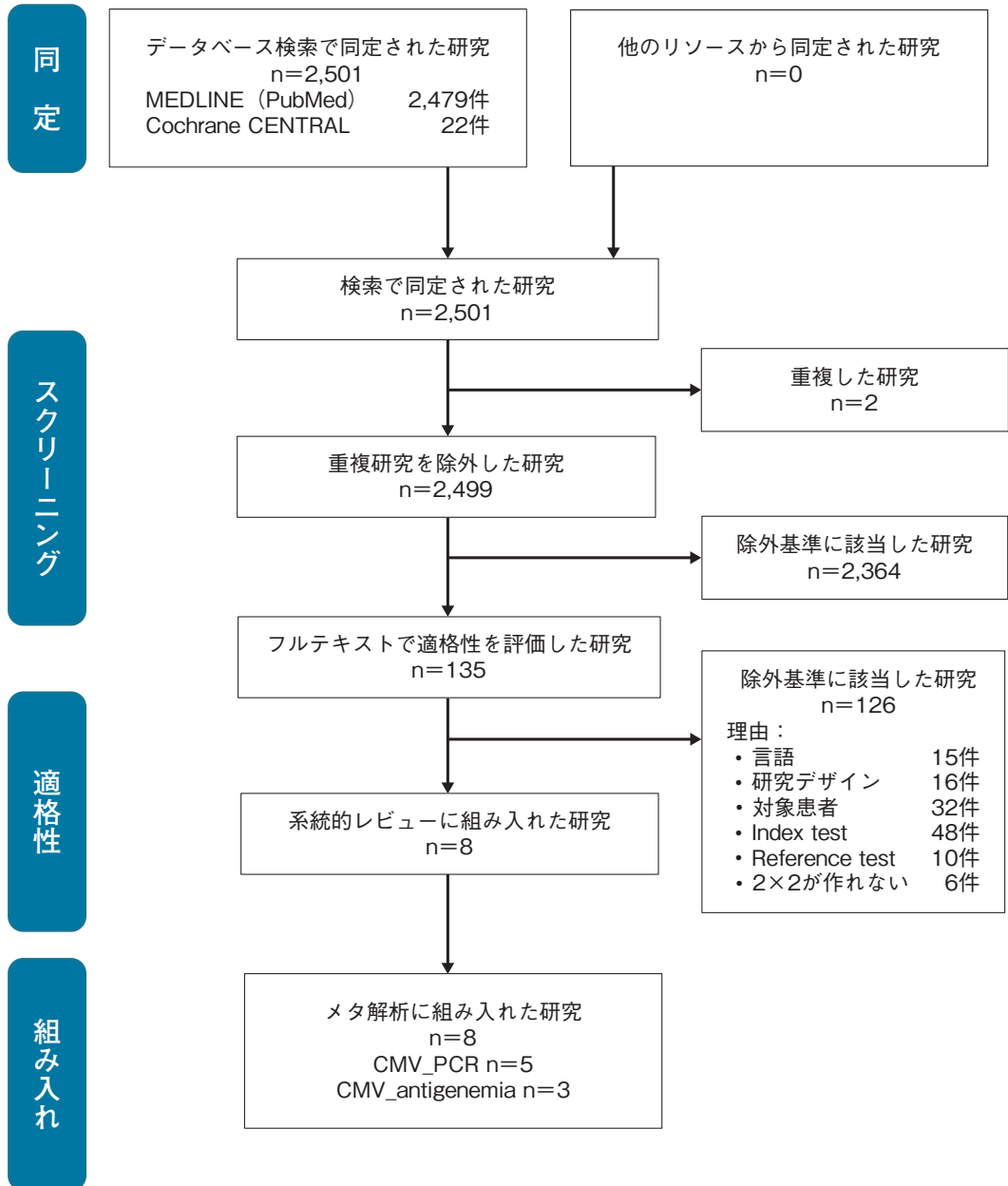
#1	MeSH descriptor: [Respiratory Distress Syndrome, Adult] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Acute Lung Injury] explode all trees
#3	(ALI OR ARDS):ti,ab,kw
#4	(Acute):ti,ab,kw
#5	(lung NEXT injur*):ti,ab,kw
#6	("respiratory distress"):ti,ab,kw
#7	("respiratory failure"):ti,ab,kw
#8	#4 AND (#5 OR #6 OR #7)
#9	(Severe:ti,ab OR critical*:ti,ab) AND (respiratory:ti,ab OR hypox*:ti,ab)
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #8 OR #9
#11	MeSH descriptor: [Bronchoscopy] explode all trees
#12	(Bronchoscop*):ti,ab,kw
#13	MeSH descriptor: [Bronchoalveolar Lavage] explode all trees
#14	("Bronchoalveolar Lavage"):ti,ab,kw
#15	(BAL OR BALF):ti,ab,kw

成人領域

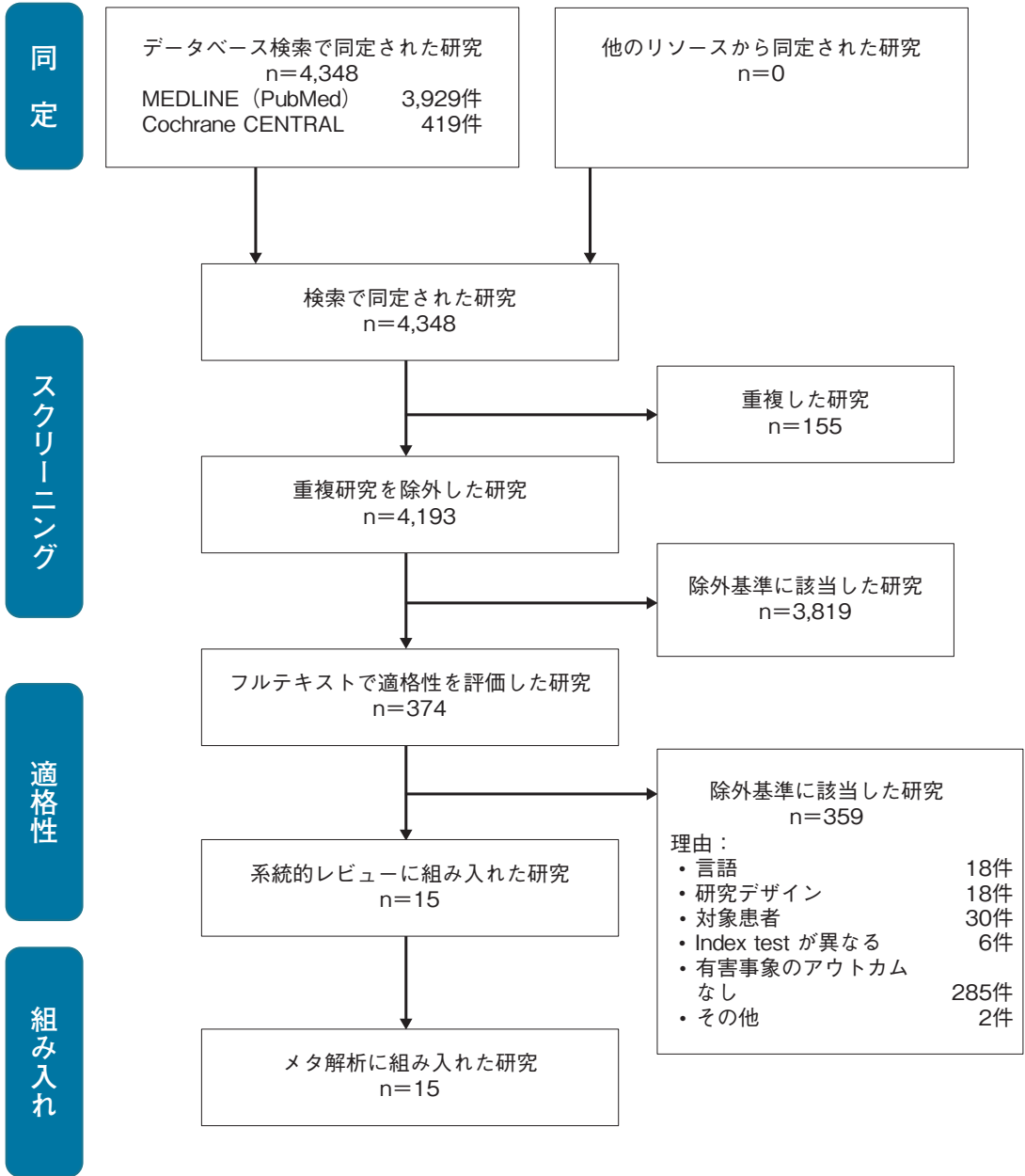
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17	#10 AND #16
#18	([mh Animals] NOT [mh human]):ti,ab,kw
#19	#17 NOT #18

資料 CQ8-2 フローダイアグラム

血清アンチゲネミア検査, PCR 法

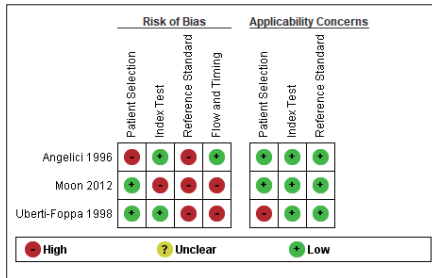


BALの有害事象

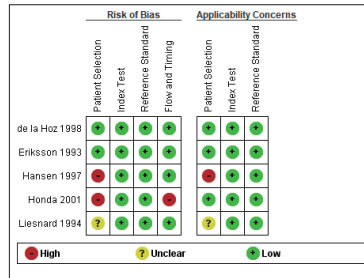


資料 CQ8-3 Risk of bias

血液アンチゲネミア検査

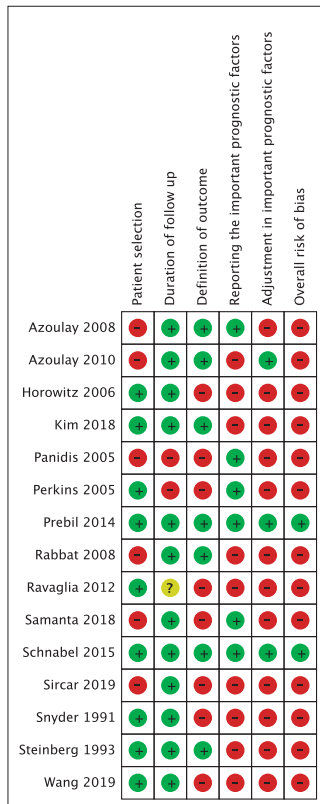


PCR法 (BALF)



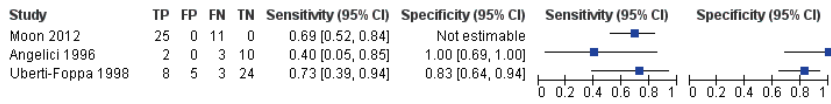
BALの有害事象

死亡または重篤な後遺障害

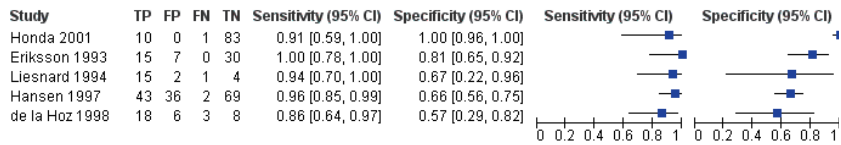


資料 CQ8-4 Forest plot

血液アンチゲネミア検査

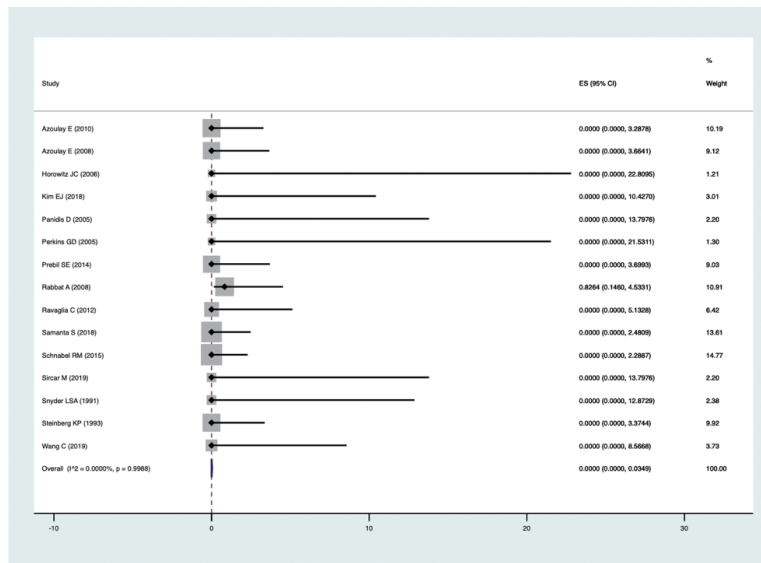


PCR法 (BALF)

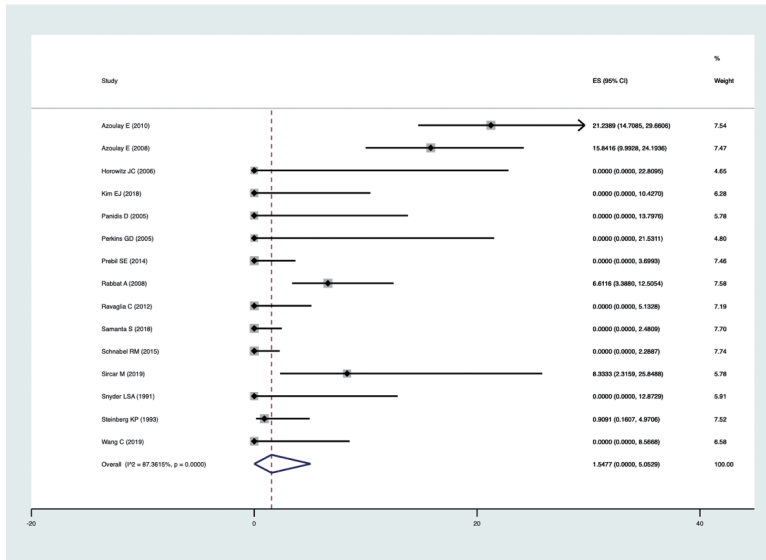


BALの有害事象

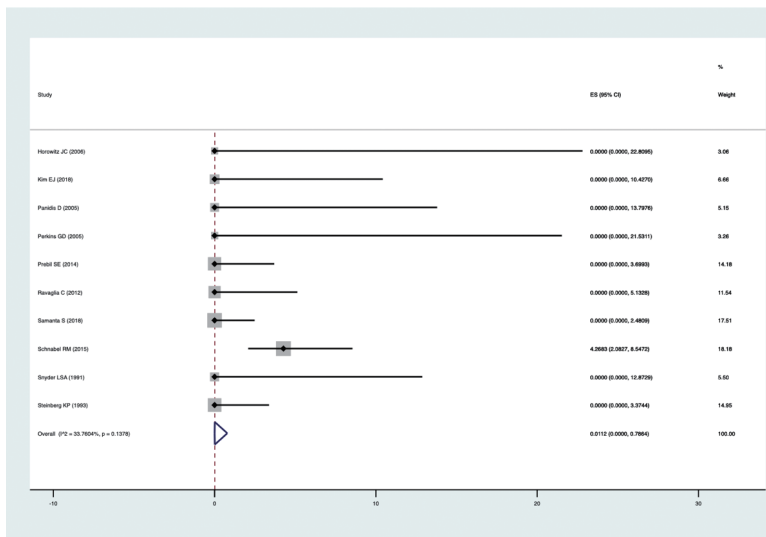
死亡または重篤な後遺障害



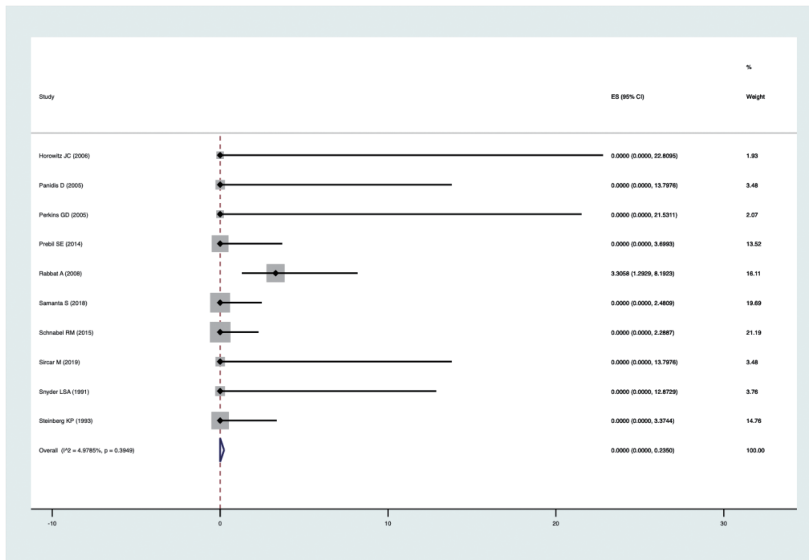
重篤な有害事象（呼吸器系）



重篤な有害事象（循環器系）



重篤な有害事象（大量出血）



資料 CQ8-5 エビデンスプロファイル

血液アンチゲネミア検査

感 度	0.67 (95% CI : 0.54~0.79)
特異度	0.87 (95% CI : 0.73~0.95)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム ¹	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (サイトメガロウイルス 肺炎を持つ患者)	3 研究 91 患者	横断 (コホー トタイプの精 度研究)	非常に 深刻 ^a	深刻 ^c	深刻 ^e	深刻 ^f	なし	34 (27~ 39)	67 (54~ 79)	135 (107~ 157)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤ってサイトメガロウ イルス肺炎を持って いないと分類された患者)								16 (11~ 23)	33 (21~ 46)	65 (43~ 93)	
真陰性 (サイトメガロウイルス 肺炎のない患者)	2 研究 55 患者	横断 (コホー トタイプの精 度研究)	深刻 ^b	深刻 ^d	深刻で ない ^e	非常に 深刻 ^f	なし	828 (691~ 899)	785 (654~ 851)	698 (582~ 757)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤ってサイトメガロウ イルス肺炎を持つと分 類される患者)								122 (51~ 259)	115 (49~ 246)	102 (43~ 218)	

説 明

1. 組み入れられた研究ではいずれも、陽性細胞が 1 個以上/20 万個であった場合に、検査結果が「陽性」と定義していた。
- a. QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 1/3 個、インデックス検査で 1/3 個、参照基準で 3/3 個、フローとタイミングで 2/3 個であった。このように、2 項目以上で、高リスクまたはリスク不明であった文献の割合が 2/3 程度以上であったため、「非常に深刻」と判断した。
- b. 特異度においては、1 研究において真陰性が 0 であったため、2 研究での評価となった。QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 1/2 個、インデックス検査で 0/2 個、参照基準で 2/2 個、フローとタイミングで 1/2 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- c. QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 1/3 個、インデックス検査で 0/3 個、参照基準で 0/3 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が 1/2 程度以上の項目が、1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり、対象を厳密な ARDS 患者ではなく急性呼吸不全患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- d. QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 1/2 個、インデックス検査で 0/2 個、参照基準で 0/2 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、1/2 程度以上の項目が 1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり、対象を厳密な ARDS 患者ではなく急性呼吸不全患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- e. SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- f. SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、0.7 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 5% ないし 10% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは

統合感度の CI の上端・下端で異ならず、臨床の判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。

- g. SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、0.7 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 10%ないし 20%と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異なり、臨床の判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断した。

PCR 法 (BALF)

感 度	0.94 (95% CI : 0.86~0.97)
特異度	0.84 (95% CI : 0.52~0.96)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非 直接性	非 一貫性	不 精確性	出 版 バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (サイトメガロウイルス 肺炎を持つ患者)	5 研究 353 患者	横断 (コホ ートタイプの精 度研究)	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻 ^d	なし	47 (43~ 49)	94 (86~ 97)	187 (173~ 194)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤ってサイトメガロウ イルス肺炎を持って いないと分類された患者)								3 (1~ 7)	6 (3~ 14)	13 (6~ 27)	
真陰性 (サイトメガロウイルス 肺炎のない患者)	5 研究 353 患者	横断 (コホ ートタイプの精 度研究)	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻 ^c	非常に 深刻 ^e	なし	798 (495~ 914)	756 (469~ 866)	672 (417~ 770)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤ってサイトメガロウ イルス肺炎を持つと分 類される患者)								152 (36~ 455)	144 (34~ 431)	128 (30~ 383)	

説 明

- QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 3/5 個、インデックス検査で 0/5 個、参照基準で 0/5 個、フローとタイミングで 1/5 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 2/5 個、インデックス検査で 0/5 個、参照基準で 0/5 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が 1/2 程度以上の項目が、1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり、対象を厳密な ARDS 患者ではなく急性呼吸不全患者として検索した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、0.7 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益 (真陽性と重み付けした偽陽性の差) を検討した。有病割合を 5% ないし 10% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異ならず、臨床的判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.7 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益 (真陽性と重み付けした偽陽性の差) を検討した。有病割合を 10% ないし 20% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異なり、臨床的判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断した。

BAL の害

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	結果の要約		確実性の評価					確実性
			頻度 95% CI	患者 1,000 人 に検査を 実施した 場合	バイアス リスク	非直接 性	非一貫 性	不精確 性	出版 バイアス	
死亡	15 研究 1,106 患者	コホート研究, ランダム化比較 試験	0.000% (0.000~ 0.035)	0 (0~0)	深刻 ^e	深刻で ない ^d	深刻で ない ^e	深刻で ない ^g	評価 なし	⊕⊕⊕○ 中程度
呼吸器系の追加治療を 要する重篤な有害事象 ^a	15 研究 1,106 患者	コホート研究, ランダム化比較 試験	1.548% (0.000~ 5.053)	15 (0~50)	深刻 ^e	深刻で ない ^d	深刻で ない ^e	深刻で ない ^g	評価 なし	⊕⊕⊕○ 中程度
循環器系の追加治療を 要する重篤な有害事象 ^b	10 研究 7,06 患者	コホート研究, ランダム化比較 試験	0.011% (0.000~ 0.788)	0 (0~8)	深刻 ^e	深刻で ない ^d	深刻で ない ^e	深刻 ^h	評価 なし	⊕⊕○○ 低い
大出血 (重篤な有害)	10 研究 747 患者	コホート研究, ランダム化比較 試験	0.000% (0.000~ 0.235)	0 (0~2)	深刻 ^e	深刻で ない ^d	深刻で ない ^e	深刻 ^h	評価 なし	⊕⊕○○ 低い

説明

- 新たな人工呼吸器装着，気胸。
- 新たな昇圧剤の開始，抗不整脈薬の投与。
- lorio らのツール (lorio A, et al. BMJ 2015 ; 350 : h870) を用いたバイアスリスク評価において，高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が，対象患者のドメインで 6/15 個，フォローアップ期間のドメイン 3/15 個，アウトカム定義のドメインで 8/15 個，重要な予後因子の報告に関するドメインで 9/15 個，重要な予後因子での調整のドメインで 12/15 個であった。このように，項目によって，高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため，「深刻」と判断した。
- 今回の SR において検索対象となった文献群は，理想的に設定するべき SR 疑問と一致しており，本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況におおむね適用可能と考えられた。以上より，非直接性は「深刻でない」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを，フォレストプロットでの視覚的な判断，および I^2 統計量を基に判断した。
- $I^2=87\%$ であるが，人工呼吸器を使用していない患者を含む研究を分けてサブグループ解析をすると，異質性は説明可能である。よって「深刻でない」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は，最適な情報量の閾値を上回っていた。臨床医の判断は統合された頻度の CI の上端・下端で変化しないと考えられた。以上より，全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数が，最適な情報量の閾値を下回るために，結果は不精確である可能性がある。臨床医の判断は統合された頻度の CI の上端・下端で変化しないと考えられた。以上より，全体としての不精確さは「深刻」と判断した。

資料 CQ8-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ8：ARDSの原因疾患（サイトメガロウイルス肺炎）の鑑別に際して、PCR検査（気管支肺胞洗浄液）、血液アンチゲネミア法を用いるか？	
集団：	ARDSの患者または急性呼吸不全患者
診断対象：	サイトメガロウイルス肺炎（cytomegalovirus：CMV肺炎）
検査：	PCR検査（気管支肺胞洗浄液：BALF）、血液アンチゲネミア法
検査の目的/役割：	ARDS診療における鑑別診断
セッティング：	救急外来またはICUに準じた状況
主要なアウトカム：	生命予後、検査による重篤な有害事象
検査結果に基づく診療：	陽性（CMV肺炎と疑われる）であれば、適切な抗ウイルス薬による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗ウイルス薬治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う
視点：	個人
背景：	ARDSは、肺水腫を伴わない両側の浸潤影を伴う急性の呼吸不全であり、その原因疾患は様々である。CMV肺炎は、免疫不全患者のみならず、免疫応答下のARDS患者にも認められ、その診断の遅れは、致命的な経過をたどることも稀ではないことから、ARDSの原因として重要である。ARDSの患者の原因診療においてCMV肺炎が正しく診断されれば、最適化した抗ウイルス薬による治療が実施でき、患者予後の改善に寄与すると考えられる。正しく除外診断できれば、不適切な抗ウイルス薬の使用を回避することができ、患者予後の悪化を回避できると思われる。しかし、その一方で、誤診断した場合は、不要な薬剤により治療されてしまうこととなり、患者にとって有害である。CMV血液アンチゲネミア法（CMV抗原血症検査）およびBALFのCMV-PCR検査は免疫不全患者で問題となるCMV感染症の早期診断および治療の効果判定に用いる検査であり、CMV感染症のモニタリング、および抗ウイルス薬の効果判定および中止時期の指標として広く用いられている。これらから、「ARDSの原因疾患（サイトメガロウイルス肺炎）の鑑別に際して、PCR検査（BALF）、血液アンチゲネミア法を用いるか？」という疑問が設定された
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
○優先度は高くない ○たぶん優先度は高くない ○たぶん優先度は高い	CMV肺炎は、免疫不全患者のみならず、免疫応答下のARDS患者にも認められ、その診断の遅れは、致命的な経過をたどることも稀ではないことから、ARDSの原因として重要である。ARDSの患者の原因診療においてCMV肺炎が正しく診断されれば、最適化した抗ウイルス薬による	

<p>●優先度は高い ○一概には言えない ○わからない</p>	<p>治療が実施でき、患者予後の改善に寄与すると考えられる。正しく除外診断できれば、不適切な抗ウイルス薬の使用を回避することができ、患者予後の悪化を回避できると思われる。しかし、その一方で、誤診断した場合は、不要な薬剤により治療されてしまうこととなり、患者にとって有害である。CMV 血液アンチゲネミア法 (CMV 抗原血症検査) および BALF の CMV-PCR 検査は免疫不全患者で問題となる CMV 感染症の早期診断および治療の効果判定に用いる検査であり、CMV 感染症のモニタリング、および抗ウイルス薬の効果判定および中止時期の指標として広く用いられている。これらのことから、本問題の優先順位は高いと考えられる</p>																													
<h3>検査の精度 Test accuracy</h3>																														
<p>予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?</p>																														
判断	リサーチエビデンス	備考																												
<p>○非常に正確 ●正確 ○不正確 ○非常に不正確 ○一概には言えない ○わからない</p>	<p>SR とメタ解析の結果、以下のような結果が得られた検査の精度については「正確」と判断した</p> <p>血液アンチゲネミア法 (3 RCT : n=91)※ 統合感度：0.67 (95% CI : 0.54~0.79), 統合特異度：0.87 (95% CI : 0.73~0.95) (Bivariate モデル) ※組み入れられた研究ではいずれも、陽性細胞が1個以上/20万個であった場合に、検査結果が「陽性」と定義していた</p> <table border="1" data-bbox="399 1097 934 1663"> <thead> <tr> <th>血液アンチゲネミア法</th> <th colspan="3">1,000人に検査を実施した場合に該当する人数(人)</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> <tr> <th>事前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真陽性</td> <td>34 (27~39)</td> <td>67 (54~79)</td> <td>135 (107~157)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陰性</td> <td>16 (11~23)</td> <td>33 (21~46)</td> <td>65 (43~93)</td> </tr> <tr> <td>真陰性</td> <td>828 (691~899)</td> <td>785 (654~851)</td> <td>698 (582~757)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陽性</td> <td>122 (51~259)</td> <td>115 (49~246)</td> <td>102 (43~218)</td> </tr> </tbody> </table>	血液アンチゲネミア法	1,000人に検査を実施した場合に該当する人数(人)			エビデンスの確実性	事前確率	5%	10%	20%		真陽性	34 (27~39)	67 (54~79)	135 (107~157)	非常に低	偽陰性	16 (11~23)	33 (21~46)	65 (43~93)	真陰性	828 (691~899)	785 (654~851)	698 (582~757)	非常に低	偽陽性	122 (51~259)	115 (49~246)	102 (43~218)	
血液アンチゲネミア法	1,000人に検査を実施した場合に該当する人数(人)			エビデンスの確実性																										
事前確率	5%	10%	20%																											
真陽性	34 (27~39)	67 (54~79)	135 (107~157)	非常に低																										
偽陰性	16 (11~23)	33 (21~46)	65 (43~93)																											
真陰性	828 (691~899)	785 (654~851)	698 (582~757)	非常に低																										
偽陽性	122 (51~259)	115 (49~246)	102 (43~218)																											

PCR 検査 (BALF)
 (5 RCT : n=353)
 統合感度 : 0.94 (95% CI : 0.86~0.97), 統合特異度 :
 0.84 (95% CI : 0.52~0.96) (Bivariate モデル)

PCR 検査 (BALF)	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数 (人)			エビデンスの確実性
	事前確率	5%	10%	
真陽性	47 (43~49)	94 (86~97)	187 (173~194)	非常に低
偽陰性	3 (1~7)	6 (3~14)	13 (6~27)	
真陰性	798 (495~914)	756 (469~866)	672 (417~770)	非常に低
偽陽性	152 (36~455)	144 (34~431)	128 (30~383)	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい影響はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																								
<input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>1,000 人の患者を対象とした場合に適切な治療の利益を受ける人数 (真陽性の人数) について検討し, 好ましい効果について「中程度」と判定した</p> <p>血液アンチゲネミア法</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療を行う</td> <td>34 人</td> <td>67 人</td> <td>135 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>50 人</td> <td>100 人</td> <td>200 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table> <p>PCR 検査 (BALF)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療を行う</td> <td>21 人</td> <td>55 人</td> <td>124 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療を行う	34 人	67 人	135 人	検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療を行う	21 人	55 人	124 人	<p>検査結果によらず全員治療する場合は, (治療の利益を受ける人数) = 1,000 × (検査前確率) と考えた</p> <p>検査結果によらず全員治療しない場合は, 治療の利益を受ける人数は 0 人と考えた</p>
検査前確率	5%	10%	20%																							
検査結果に基づいて治療を行う	34 人	67 人	135 人																							
検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人																							
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人																							
検査前確率	5%	10%	20%																							
検査結果に基づいて治療を行う	21 人	55 人	124 人																							

検査結果によらず 全員治療する	50人	100人	200人
検査結果によらず 全員治療しない	0人	0人	0人

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																																						
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けを0.1と設定</p> <p>1,000人の患者を対象とした場合に不必要な治療の害を受ける人数を検討した、望ましくない効果については「一概には言えない」と判定した</p> <p>血液アンチゲネミア法</p> <table border="1"> <tr> <td>検査前確率</td> <td>5%</td> <td>10%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>検査結果に基づいて治療を行う</td> <td>12人</td> <td>12人</td> <td>10人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>95人</td> <td>90人</td> <td>80人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0人</td> <td>0人</td> <td>0人</td> </tr> </table> <p>PCR検査 (BALF)</p> <table border="1"> <tr> <td>検査前確率</td> <td>5%</td> <td>10%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>検査結果に基づいて治療を行う</td> <td>46人</td> <td>43人</td> <td>38人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>95人</td> <td>90人</td> <td>80人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0人</td> <td>0人</td> <td>0人</td> </tr> </table> <p>気管支肺胞洗浄 (BALF) の有害事象の頻度</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>1,000人に検査を実施した場合</td> <td>エビデンスの確実性</td> </tr> <tr> <td>アウトカム</td> <td> 頻度 95% CI 患者 1,000人に検査を実施した場合 </td> <td></td> </tr> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療を行う	12人	12人	10人	検査結果によらず全員治療する	95人	90人	80人	検査結果によらず全員治療しない	0人	0人	0人	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療を行う	46人	43人	38人	検査結果によらず全員治療する	95人	90人	80人	検査結果によらず全員治療しない	0人	0人	0人		1,000人に検査を実施した場合	エビデンスの確実性	アウトカム	頻度 95% CI 患者 1,000人に検査を実施した場合		<p>検査を実施した場合、不必要な治療の害を受ける人数は(偽陽性の人数)×(臨床的重み付け)で計算した</p> <p>全員治療する場合は偽陽性の人数を(1-検査前確率)×1,000、全員治療しない場合は、0人と考えた。不必要な治療の害を受ける人数は、上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算定した</p> <p>有害事象については検査を1,000人に実施した際に想定される有害事象の発生人数を上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算定した</p>
検査前確率	5%	10%	20%																																					
検査結果に基づいて治療を行う	12人	12人	10人																																					
検査結果によらず全員治療する	95人	90人	80人																																					
検査結果によらず全員治療しない	0人	0人	0人																																					
検査前確率	5%	10%	20%																																					
検査結果に基づいて治療を行う	46人	43人	38人																																					
検査結果によらず全員治療する	95人	90人	80人																																					
検査結果によらず全員治療しない	0人	0人	0人																																					
	1,000人に検査を実施した場合	エビデンスの確実性																																						
アウトカム	頻度 95% CI 患者 1,000人に検査を実施した場合																																							

死 亡	0.000% (0.000~ 0.035)	0 人 (0~0)	中
呼吸器系の追加治療を要する重篤な有害事象	1.548% (0.000~ 5.053)	15 人 (0~50)	中
循環器系の追加治療を要する重篤な有害事象	0.011% (0.000~ 0.788)	0 人 (0~8)	低
大出血 (重篤な有害)	0.000% (0.000~ 0.235)	0 人 (0~2)	低

1,000 人に検査を実施した場合、重み付けした有害事象発生の人数

死亡の有害事象については真陽性に対して相対的に重み付けを 1.0 とし、それ以外の重大な有害事象は 0.4 とした

BALF

有害事象	相当する人数
死 亡	0 人
呼吸器系の追加治療を要する重篤な有害事象	6 人
循環器系の追加治療を要する重篤な有害事象	0 人
大出血 (重篤な有害)	0 人

検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	バイアスのリスク、非直接性、非一貫性、不精確性を考慮しエビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された	

検査の影響に関するエビデンスの確実性

Certainty of the evidence of test's effects

重大または重要な直接的な利益、有害事象、検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	直接的な検査の影響について検討したエビデンスなし 気管支肺胞洗浄検査の有害事象に関してエビデンスの確実性は「低い」と判断された	

検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of management's effect

検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	一般に真陽性に対する抗ウイルス薬などの治療は「優れた医療上の慣行」として治療による生命予後などの改善効果が期待される。一方、偽陽性と判断され不必要な治療では望ましくない効果（薬剤の有害事象など）が想定される。しかし、治療が生命予後などの最終アウトカムに与える影響に関してエビデンスとして考慮した研究はない	

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of test result/management

検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？

How certain is the link between test results and management decisions?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	通常、検査結果に基づいて抗ウイルス薬の治療が開始されるため、結果と治療の意思決定の関係について確実性は高いと考えてよいと思われるが、エビデンスとして組み込まれた研究はない	

検査の影響の確実性 Certainty of effects

検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性は何か？
 What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	検査の精度のエビデンスの確実性が「非常に低い」であるため、検査の影響全体のエビデンスの確実性は「非常に低い」となる	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
 Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある可能性がある <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはおそらくない <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはない	真陽性の望ましい効果、偽陽性や有害事象などの望ましくない効果の価値は、医療者や患者など個々人の価値観や経験が変われば、その価値観によって異なる可能性がある（偽陽性の臨床的重み付けは医療者や患者の個々人の価値観や経験が変わればその価値観によって異なる可能性がある）	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査実施する、しないのどちらを支持するか？
 Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考								
<input checked="" type="radio"/> 検査を支持する <input type="radio"/> たぶん検査を支持する <input type="radio"/> どちらも支持しない <input type="radio"/> たぶん検査を支持しない <input type="radio"/> 検査を支持しない <input type="radio"/> どちらも支持しない <input type="radio"/> 一概には言えない	真陽性と診断され適切な治療が実施される利益と、偽陽性と診断され不必要な治療の受ける不利益、および検査の害について正味の利益 (net-benefit) を求めた 血液アンチゲネミア法 正味の利益 (net-benefit) (1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)	正味の利益 (net-benefit) は、1,000 人に検査した時に得られる (適切な治療を受けられる真陽性の人数) - (不必要な治療を受ける偽陽性的人数) × (臨床的重み付け) - (検査の重大な有害事象の人数) で計算した								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>22 人</td> <td>56 人</td> <td>124 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	22 人	56 人	124 人	
検査前確率	5%	10%	20%							
検査結果に基づいて治療をする	22 人	56 人	124 人							

○わからない

検査結果によらず 全員を治療する	-45 人	10 人	120 人
検査結果によらず 全員を治療しない	0 人	0 人	0 人

重大な有害事象が無視できる程度の場合は、0として計算した

真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けを 0.1 と考え、事前確率 5%、10%、20%での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた。検査結果に基づいて治療する場合、検査結果によらずに全員に治療する場合、検査結果によらずに治療をしない場合で net-benefit を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は多いと思われる

PCR 検査 (BALF)

正味の利益 (net-benefit)

(1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)

検査前確率	5%	10%	20%
検査結果に基づいて 治療をする	26 人	74 人	169 人
検査結果によらず 全員を治療する	-45 人	10 人	120 人
検査結果によらず 全員を治療しない	0 人	0 人	0 人

真陽性に対する偽陽性の相対的な偽陽性の臨床的重み付けを 0.1 と考え、事前確率 5%、10%、20%での net-benefit を計算した。BALF の重大な有害事象として、BALF の死亡の有害事象については重み付けを 1.0 とし、それ以外の重大な有害事象は 0.4 とした。検査を実施して治療する場合の net-benefit は、事前確率 5%の状況では検査を実施せずに全員を治療しない場合の net-benefit を下回るものの、10%および 20%の状況では検査を実施しない場合の net-benefit を上回っていた。以上より、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況はたぶん多いと思われる

これらから効果のバランスは「検査を支持する」と判断した

受け入れ Acceptability

検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
●受け入れられる ○たぶん受け入れられる	一般に行われている医療行為であり、許容可能と考えられる。考慮されたエビデンスなし	

<input type="radio"/> たぶん受け入れられない <input type="radio"/> 受け入れられない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない		
実行可能性 Feasibility		
その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?		
判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 可能 <input checked="" type="radio"/> たぶん可能 <input type="radio"/> たぶん困難 <input type="radio"/> 困難 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、おそらく実施できると考えられるが、施設によってはBALF検査を実施できない可能性がある。考慮されたエビデンスなし	

判断の要約

	判 断						
問 題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響に関する エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない

検査によって 導かれる治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査結果/ 治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/ management	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	検査を 支持し ない	たぶん 検査を 支持し ない	どちらも 支持し ない	たぶん 検査を 支持する	検査を 支持する	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	受け入れ られない	たぶん 受け入れ られない	たぶん 受け入れ られる	受け入れ られる		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん 困難	たぶん 可能	可能		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

検査を行わないこと を強く推奨	検査を行わないこと を条件付きで推 奨	検査を実施する、し ないかのどちらを 行うか条件付きで 推奨	検査を行うことを 条件付きで推奨	検査を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the test	Conditional recom- mendation against the test	Conditional recom- mendation for either the test or the com- parison	Conditional recom- mendation for the test	Strong recommen- dation for the test
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS の原因疾患（サイトメガロウイルス肺炎）の鑑別に際して、PCR 検査（気管支肺胞洗浄液）、血液アンチゲネミア法を用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

理 由 Justification

疑 問 ARDS の原因疾患（CMV 肺炎）の鑑別に際して、PCR 検査（BALF）、血液アンチゲネミア法を用いるか？

患 者 ARDS の患者。

検 査 PCR 検査（BALF）、血液アンチゲネミア法。

検査の目的、役割、セッティング

救急外来、ICU、またはそれに準じた状況での ARDS 診療における鑑別診断。

検査結果に基づく診療

陽性であれば、CMV 肺炎と診断し、適切な抗ウイルス薬による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗ウイルス薬による治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う。

エビデンスの要約

PCR 検査（BALF）（5 RCT：n=353）。

統合感度：0.94（95% CI：0.86～0.97）、統合特異度：0.84（95% CI：0.52～0.96）（Bivariate モデル）。

血液アンチゲネミア法（3 RCT：n=91）＜陽性の定義：陽性細胞が 1 個以上/20 万個＞。

統合感度：0.67（95% CI：0.54～0.79）、統合特異度：0.87（95% CI：0.73～0.95）（Bivariate モデル）。

BALF の有害事象の頻度。

死亡 0.000%（95% CI：0.000～0.035）。

エビデンスの確実性

いずれの検査についても、感度・特異度の両方において、バイアスのリスク、非直接性、非一貫性、不精確性を考慮し、エビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された。BALF の害について、エビデンスの確実性は「中」または「低」であった。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

検査を実施することによる望ましい効果として、CMV 肺炎と診断し適切な治療が迅速に開始されることが想定される。また、望ましくない効果として、誤診断（偽陽性）により不要な治療を受ける害と検査の有害事象が考えられる。この検査の望ましい効果と害を、検査せずに治療方針を決定した場合と比較した時に、検査の望ましい効果は大きいと考えられる。おそらく実行可能で、おそらく許容可能な医療行為である。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 8 点、見解不一致指数 0.292 であった。パネル会議では保険診療上の注意事項について実施上の注意事項に追記することが提案され、修正された。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

ただし、上記の効果のバランスは検査前確率と偽陽性の臨床的重み付け、検査性能に依存している。したがって、臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の偽陽性の臨床的重み付けなどの価値観）が変化すれば利益と害のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。また、今回の組み入れとなった一次研究では、対象を免疫抑制状態の患者群に限定した文献が含まれていることに注意を要する。免疫応答下の患者群に適応する場合は、検査の効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

免疫応答の状況によって推奨が変化する可能性がある。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

BALF の施行が困難な症例（コントロール不良な気管支喘息など）や、一部の間質性肺炎などでは、個別に施行可能性を慎重に考慮する必要がある。エビデンスとなった SR には、主に免疫不全患者を対象とした研究が含まれている。保険診療上、「サイトメガロウイルス pp65 抗原定性は免疫染色法により、臓器移植後若しくは造血幹細胞移植後の患者又は HIV 感染者又は高度細胞性免疫不全の患者に対して行った場合に限り算定できる。ただし、高度細胞性免疫不全の患者については、当該検査が必要であった理由について、診療報酬明細書の摘要欄に記載すること」と記載されている。また、今回組み入れられた研究においては、BALF や肺組織の顕微鏡的所見が reference standard として設定されていた。CMV 肺炎の確定診断において、これらの検査が用いられることがある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

BALF 検査などの有害事象の発生の増加などについて継続して評価が必要である。本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

今回のエビデンスの確実性は「非常に低い」であり、ARDS 患者を対象とした CMV-PCR (BALF) および CMV 血液アンチゲネミア法の診断精度を評価するための、更なる質の高い診断精度研究が望まれる。

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ
9

ARDS の原因疾患（ニューモシスチス肺炎）の鑑別に際して、血清 β -D-グルカンを用いるか？

推奨

ARDS の原因疾患（ニューモシスチス肺炎）の鑑別に際して、血清 β -D-グルカン検査を用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

1 背景、この問題の優先度

ニューモシスチス肺炎（*Pneumocystis pneumonia*：PCP）は急性呼吸不全を引き起こし、迅速な診断のもと、適切な薬剤投与が行われなければ致命的な転帰をたどる可能性がある。血清 β -D-グルカン検査により PCP の早期診断が可能となれば、適切な薬剤投与が可能となり、潜在的に患者の予後改善に寄与することが期待される。一方で、誤って PCP と診断した場合、不必要な薬剤投与が実施され、それらによる副作用が懸念される。また、別に存在するかもしれない原因疾患に対する治療が実施されない可能性が生じ、患者予後を悪くする可能性が考えられる。これらの有害性を考慮し、検査の実施の利益と害を検証することは ARDS 診療において重要課題である。これらから本 CQ が設定された。

2 解説

1 PICO

患者（P）：ARDS の患者。

検査：血清 β -D-グルカン。

目的：救急外来または ICU に準じた状況での ARDS 診療における原因病態としての PCP の鑑別診断。

検査結果に基づく診療：陽性は PCP に対する特異的な治療（ST 合剤やステロイド投与など）を開始する。陰性であれば、PCP を念頭に置いた治療を回避され、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う。

2 エビデンスの要約

本 CQ では、血清 β -D-グルカンの診断性能に関する SR およびメタ解析は、すでに出版公開されている SR およびメタ解析¹⁾を一部再利

用し、追加検索によるアップデートを行ったものである。

血清 β -D-グルカン (3RCT: n=148) のカットオフ値 (80 pg/mL) に設定することで、PCP 診断の統合感度は、0.84 (95%CI: 0.66~0.93), 統合特異度は 0.79 (95%CI: 0.69~0.87) であった。

3 エビデンスの確実性

血清 β -D-グルカンを用いた PCP 検査の診断性能に関するエビデンスの確実性は「非常に低い」と判定された。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

検査実施による利益、害の両者のバランスにより、検査実施はおおむね支持される。一方で、検査全般に関するエビデンスの確実性は非常に低い。実行可能性は問題なく、一般に受け入れられる。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 8 点、見解不一致指数 0.192 であった。パネル会議で喀痰や気管支肺胞洗浄液 (BALF) の顕微鏡的所見、PCR 検査の診断性能についての質問があったが、これらは一次研究で Reference standard として用いられていたため診断性能は検討されていないと回答があった。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

今回組み入れられた研究においては、喀痰や BALF の顕微鏡的所見、PCR 検査が reference

standard として設定されていた。PCP の確定診断において、これらの検査が用いられることがある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、さらなる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

いずれもエビデンスの確実性は低く、ICU 患者での、より質の高い診断精度研究が望まれる。可能であるならば、検査実施によって患者の重要なアウトカムが改善するか、を評価する RCT が求められる。

8 文献検索式と文献選択

本 CQ は、既存 SR を利用したため、その検索式に基づき、「pneumocystis」「beta-Glucans」「diagnosis」をキーワードとして、MEDLINE と Embase で 2020 年 9 月 18 日までの文献を追加検索したところ、2,807 件の研究が同定され、スクリーニングの結果「ニューモシスチス肺炎」に該当する研究が 3 件²⁻⁴⁾ 該当した。

9 本 CQ で対象とした研究

Engsbro 2019²⁾, Lahmer 2017³⁾, Passos 2017⁴⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ9-1 Search strategy.
- ・資料 CQ9-2 フローダイアグラム。

- ・資料 CQ9-3 Risk of bias,
- ・資料 CQ9-4 Forest plot,
- ・資料 CQ9-5 エビデンスプロファイル,
- ・資料 CQ9-6 Evidence-to-Decision,

参考文献

- 1) White SK, Walker BS, Hanson KE, et al. Diagnostic accuracy of β -d-Glucan (fungitell) testing among patients with hematologic malignancies or solid organ tumors : a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Pathol 2019 ; 151 : 275-85.
- 2) Engsbro AL, Najat S, Jørgensen KM, et al. Diagnostic accuracy of the 1,3- β -D-glucan test for pneumocystis pneumonia in a tertiary university hospital in Denmark : a retrospective study. Med Mycol 2019 ; 57 : 710-7.
- 3) Lahmer T, da Costa CP, Held J, et al. Usefulness of 1,3 Beta-D-Glucan detection in non-HIV immunocompromised mechanical ventilated critically ill patients with ARDS and suspected pneumocystis jirovecii pneumonia. Mycopathologia 2017 ; 182 : 701-8.
- 4) Passos AIM, Dertkigil RP, Ramos MC, et al. Serum markers as an aid in the diagnosis of pulmonary fungal infections in AIDS patients. Braz J Infect Dis 2017 ; 21 : 606-12.

資料

本 CQ では血清 β -D-グルカンの診断性能に関する SR およびメタ解析は、既に出版公開されている SR およびメタ解析を一部再利用し、追加検索によるアップデートを行ったものである。

White SK, Walker BS, Hanson KE, Schmidt RL. Diagnostic Accuracy of β -d-Glucan (Fungitell) Testing Among Patients With Hematologic Malignancies or Solid Organ Tumors : A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Clin Pathol. 2019 Feb 4 ; 151 (3) : 275-285.

資料 CQ9-1 Search strategy

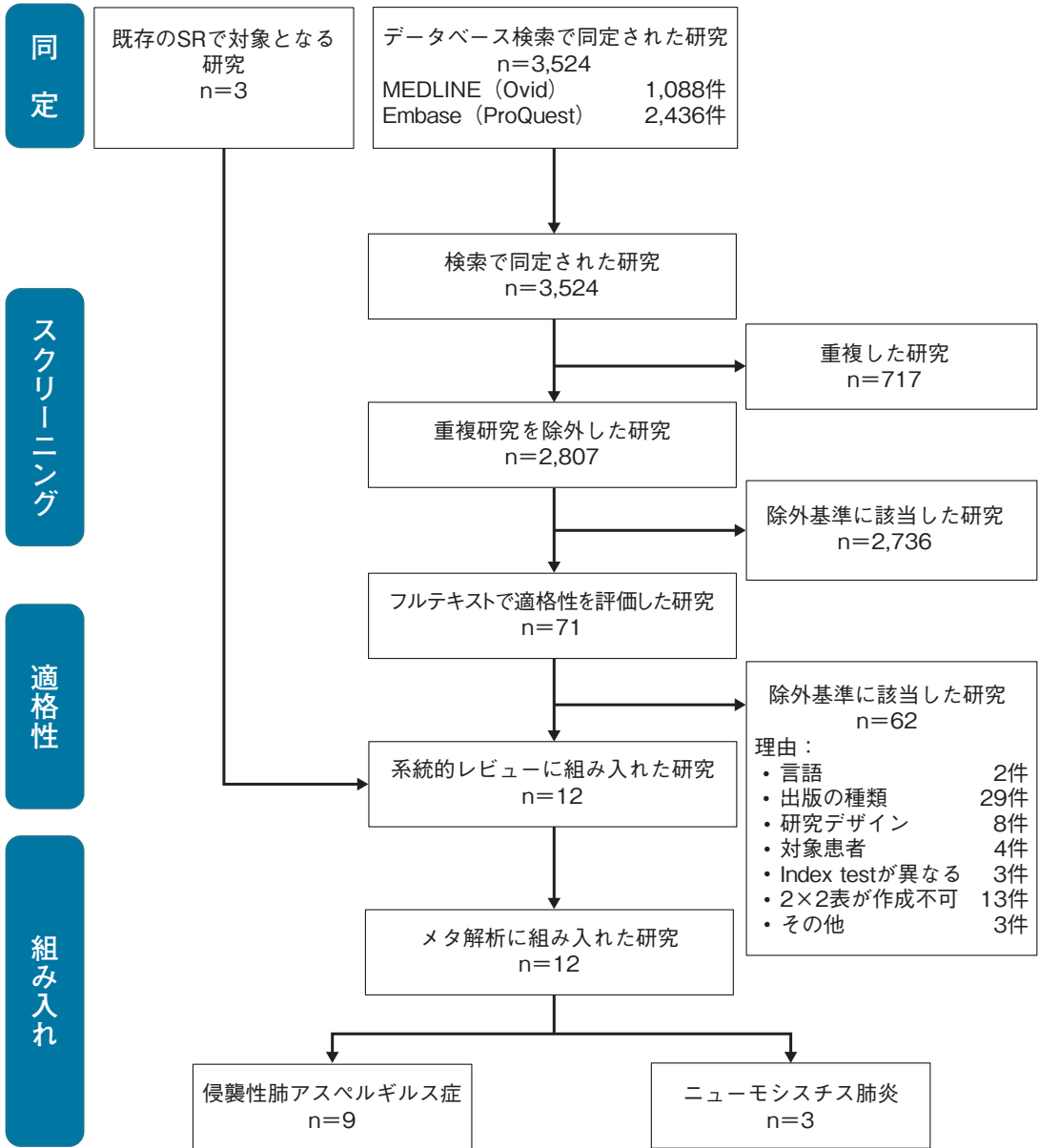
MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/9/18)

#1	BDG*.tw.
#2	Fungitel*.tw.
#3	Cape Cod.tw.
#4	Fungitec*.tw.
#5	Seikagaku.tw.
#6	Wake Test.tw.
#7	(Wako* OR Waco*).tw.
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	exp beta-Glucans/
#10	Glucans/
#11	D-glucan*.tw.
#12	#9 OR #10 OR #11
#13	exp "Sensitivity AND Specificity"/
#14	(sensitivit* OR specificit*).tw.
#15	predictive value*.tw.
#16	diagnosis.fs.
#17	analysis.fs.
#18	Reagent Kits, Diagnostic/
#19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
#20	#12 AND #19
#21	exp Mycoses/
#22	exp Fungi/
#23	fungal.tw.
#24	fungus.tw.
#25	mycos*.tw.
#26	mycot*.tw.
#27	aspergill*.tw.
#28	pneumocystis.tw.
#29	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
#30	#12 AND #29
#31	#8 OR #20 OR #30
#32	exp animals/ NOT humans.sh.
#33	#31 NOT #32
#34	limit #33 to yr="2017 -Current"

Embase (Search date : 2020/9/16)

S1	TI,AB(BDG*)
S2	TI,AB(Fungitel*)
S3	(TI,AB(Cape Cod))
S4	TI,AB(Fungitec*)
S5	TI,AB(Seikagaku)
S6	(TI,AB("Wake Test"))
S7	(TI,AB(Wako* OR Waco*))
S8	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7)
S9	(EMB.EXACT.EXPLODE("beta glucan"))
S10	EMB.EXACT("glucan")
S11	TI,AB(D-glucan*)
S12	(S9 OR S10 OR S11)
S13	(EMB.EXACT("sensitivity AND specificity"))
S14	(TI,AB(sensitivit* OR specificit*))
S15	(TI,AB(predictive value*))
S16	QU(DI)
S17	(EMB.EXACT("diagnostic kit"))
S18	(EMB.EXACT.EXPLODE("diagnostic procedure"))
S19	(S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18)
S20	(S12 AND S19)
S21	EMB.EXACT.EXPLODE("mycosis")
S22	EMB.EXACT.EXPLODE("fungus")
S23	TI,AB(fungal)
S24	TI,AB(fungus)
S25	TI,AB(mycos*)
S26	TI,AB(mycot*)
S27	TI,AB(aspergill*)
S28	TI,AB(pneumocystis)
S29	(S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28)
S30	(S12 AND #29)
S31	(S8 OR S20 OR S30)
S32	(ANIMAL(YES) NOT HUMAN(YES))
S33	(S31 NOT S32)
S34	(S33 AND YR(>=2017))

資料 CQ9-2 フローダイアグラム



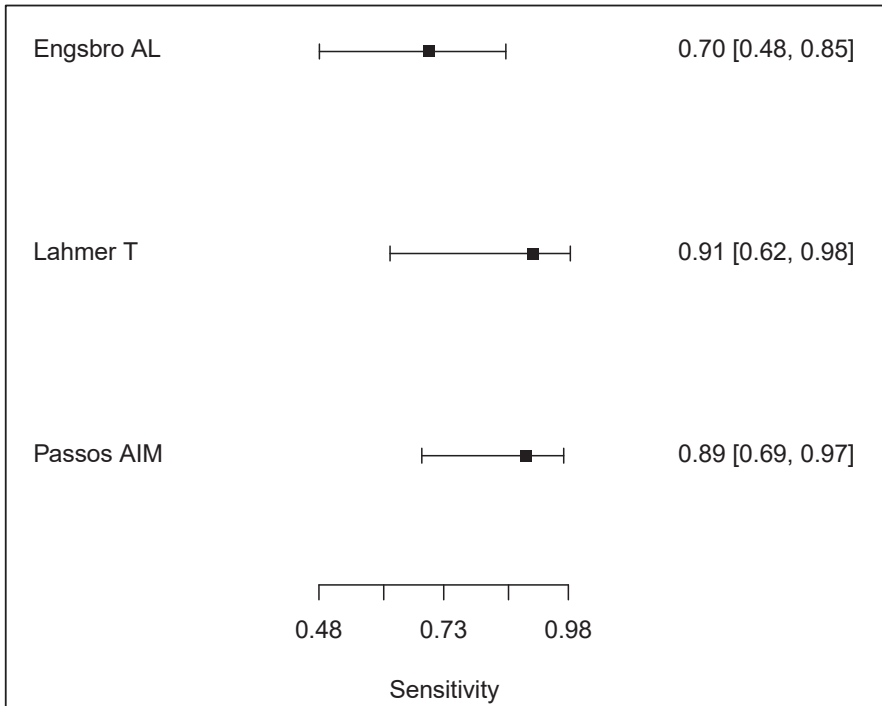
資料 CQ9-3 Risk of bias

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Engsbro	?	+	+	+	+	+	+
Lahmer	-	-	?	-	+	+	+
Passos	+	+	?	?	+	+	+

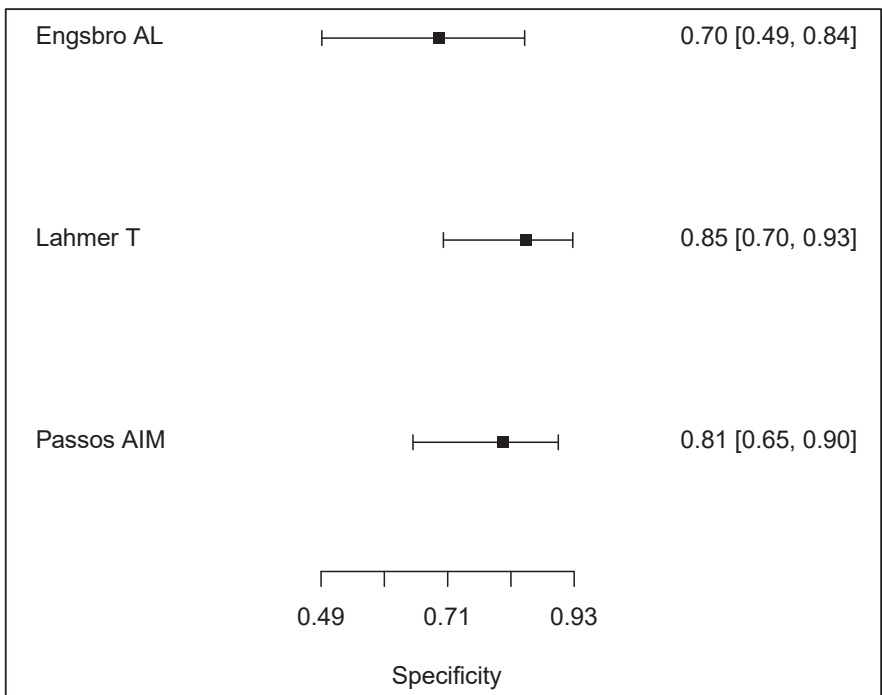
- High	? Unclear	+ Low
---------------	------------------	--------------

資料 CQ9-4 Forest plot

血清β-D-グルカン検査 感度



血清β-D-グルカン検査 特異度



資料 CQ9-5 エビデンスプロファイル

検査：血清β-D-グルカン検査

感度	0.84 (95% CI : 0.66~0.93)
特異度	0.79 (95% CI : 0.69~0.87)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (PCP を持つ患者)	3 研究 148 患者	横断 (コホート タイプの精 度研究)	非常に 深刻 ^a	深刻 ^b	深刻 ^c	非常に 深刻 ^d	なし	42 (33~ 47)	84 (66~ 93)	168 (132~ 186)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って PCP を持っていないと分類された患者)								8 (3~ 17)	16 (7~ 34)	32 (14~ 68)	
真陰性 (PCP のない患者)	3 研究 148 患者	横断 (コホート タイプの精 度研究)	非常に 深刻 ^a	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻で ない ^e	なし	751 (656~ 827)	711 (621~ 783)	632 (552~ 696)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤って PCP を持つと分類される患者)								199 (123~ 294)	189 (117~ 279)	168 (104~ 248)	

説明

- a. QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 2/3 個、インデックス検査で 1/3 個、参照基準で 2/3 個、フローとタイミングで 2/3 個であった。このように、2 項目以上で、高リスクまたはリスク不明であった文献の割合が 2/3 程度以上であったため、「非常に深刻」と判断した。
- b. QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 0/3 個、インデックス検査で 0/3 個、参照基準で 0/3 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が 1/2 程度以上の項目が、1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり、対象を ARDS 患者に限らず、急性呼吸不全患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- c. SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- d. SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、0.5 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 10% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異なり、臨床の判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断した。
- e. SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.5 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 10% ないし 20% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異ならず、臨床の判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。

資料 CQ9-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ9：ARDSの原因疾患（ニューモシスチス肺炎）の鑑別に際して、血清β-D-グルカンを用いるか？

集団：	ARDSの患者または急性呼吸不全患者
診断対象：	ニューモシスチス肺炎（ <i>Pneumocystis pneumonia</i> ：PCP）
検査：	血清β-D-グルカン検査
検査の目的/役割：	ARDS診療における鑑別診断
セッティング：	救急外来またはICUに準じた状況
主要なアウトカム：	生命予後、検査による重大な有害事象
検査結果に基づく診療：	陽性はPCPに対する特異的な治療（ST合剤やステロイド投与など）を開始する。陰性であれば、PCPを念頭に置いた治療を回避され、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う
視点：	個人
背景：	PCPは急性呼吸不全を引き起こし、迅速な診断のもと、適切な薬剤投与が行われなければ致死的な転帰をたどる可能性がある。血清β-D-グルカン検査によりPCPの早期診断が可能となれば、適切な薬剤投与が可能となり、潜在的に患者の予後改善に寄与することが期待される。一方で、誤ってPCPと診断した場合、不必要な薬剤投与が実施され、それらによる副作用が懸念される。また、別に存在するかもしれない原因疾患に対する治療が実施されない可能性が生じ、患者予後を悪くする可能性が考えられる。これらの有害性を考慮し検査の実施の利益と害を検証することはARDS診療において重要課題である。これらから「ARDSの原因疾患（PCP）の鑑別に際して、血清β-D-グルカンを用いるか？」という疑問が設定された
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高くない <input type="radio"/> 優先度は高くない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>PCPは急性呼吸不全を引き起こし、迅速な診断のもと、適切な薬剤投与が行われなければ致死的な転帰をたどる可能性がある。血清β-D-グルカン検査によりPCPの早期診断が可能となれば、適切な薬剤投与が可能となり、潜在的に患者の予後改善に寄与することが期待される一方で、誤ってPCPと診断した場合、不必要な薬剤投与が実施され、それらによる副作用が懸念される。また、別に存在するかもしれない原因疾患に対する治療が実施されない可能性が生じ、患者予後を悪くする可能性が考えられる。これらの有害性を考慮し検査の実施の利益と害を検証することは</p>	

ARDS 診療において重要課題である。したがって、この臨床疑問の優先度は高いと考えられた

検査の精度 Test accuracy

予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?

判断	リサーチエビデンス	備考																												
<input type="radio"/> 非常に正確 <input checked="" type="radio"/> 正確 <input type="radio"/> 不正確 <input type="radio"/> 非常に不正確 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SR とメタ解析の結果、以下のような結果が得られた 検査の精度は「正確」と判断した 血清 β -D-グルカン <カットオフ値：80 pg/mL> (3RCT：n=148) 統合感度：0.84 (95% CI：0.66~0.93) 統合特異度：0.79 (95% CI：0.69~0.87)																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>β-D グルカン</th> <th colspan="3">1,000 人に検査を実施した 場合に該当する人数 (人)</th> <th>エビデンス の確実性</th> </tr> <tr> <th>事前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真陽性</td> <td>42 (33~ 47)</td> <td>84 (66~ 93)</td> <td>168 (132~ 186)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陰性</td> <td>8 (3~ 17)</td> <td>16 (7~ 34)</td> <td>32 (14~ 68)</td> </tr> <tr> <td>真陰性</td> <td>751 (656~ 827)</td> <td>711 (621~ 783)</td> <td>632 (552~ 696)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陽性</td> <td>199 (123~ 294)</td> <td>189 (117~ 279)</td> <td>168 (104~ 248)</td> </tr> </tbody> </table>	β -D グルカン	1,000 人に検査を実施した 場合に該当する人数 (人)			エビデンス の確実性	事前確率	5%	10%	20%		真陽性	42 (33~ 47)	84 (66~ 93)	168 (132~ 186)	非常に低	偽陰性	8 (3~ 17)	16 (7~ 34)	32 (14~ 68)	真陰性	751 (656~ 827)	711 (621~ 783)	632 (552~ 696)	非常に低	偽陽性	199 (123~ 294)	189 (117~ 279)	168 (104~ 248)	
β -D グルカン	1,000 人に検査を実施した 場合に該当する人数 (人)			エビデンス の確実性																										
事前確率	5%	10%	20%																											
真陽性	42 (33~ 47)	84 (66~ 93)	168 (132~ 186)	非常に低																										
偽陰性	8 (3~ 17)	16 (7~ 34)	32 (14~ 68)																											
真陰性	751 (656~ 827)	711 (621~ 783)	632 (552~ 696)	非常に低																										
偽陽性	199 (123~ 294)	189 (117~ 279)	168 (104~ 248)																											

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい影響はどの程度のものか？
How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考								
<input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	1,000 人の患者を対象とした場合に適切な治療の利益を受ける人数 (真陽性の人数) を検討し、望ましい効果は「大きい」と判定された 血清 β -D-グルカン <カットオフ値：80 pg/mL>	検査結果によらず全員治療する場合は、(治療の利益を受ける人数) = 1,000 × (検査前確率) と考えた 検査結果によらず全員治療しない場合は、治療の利益を受ける人数								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>42 人</td> <td>84 人</td> <td>168 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	42 人	84 人	168 人	
検査前確率	5%	10%	20%							
検査結果に基づいて治療をする	42 人	84 人	168 人							

	検査結果によらず 全員治療する	50人	100人	200人	は0人と考えた
	検査結果によらず 全員治療しない	0人	0人	0人	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けを0.3と設定</p> <p>1,000人の患者を対象とした場合に不必要な治療の害を受ける人数を検討し、望ましくない効果は「小さい」と判定された</p> <p>血清β-D-グルカン <カットオフ値：80 pg/mL></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>60人</td> <td>57人</td> <td>50人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員を治療する</td> <td>285人</td> <td>270人</td> <td>240人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員を治療しない</td> <td>0人</td> <td>0人</td> <td>0人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	60人	57人	50人	検査結果によらず全員を治療する	285人	270人	240人	検査結果によらず全員を治療しない	0人	0人	0人	<p>検査を実施した場合、不必要な治療の害を受ける人数は(偽陽性の人数)×(臨床的重み付け)で計算した</p> <p>全員治療する場合は偽陽性の人数を(1-検査前確率)×1,000、全員治療しない場合は0人と考えた。不必要な治療の害を受ける人数は、上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算定した</p>
検査前確率	5%	10%	20%															
検査結果に基づいて治療をする	60人	57人	50人															
検査結果によらず全員を治療する	285人	270人	240人															
検査結果によらず全員を治療しない	0人	0人	0人															

検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<p>バイアスのリスク、非直接性、非一貫性、不精確性を考慮し、エビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された</p>	

検査の影響に関するエビデンスの確実性

Certainty of the evidence of test's effects

重大または重要な直接的な利益、有害事象、検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	直接的な検査の影響について検討したエビデンスなし	

検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of management's effect

検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	一般に真陽性に対する抗菌薬などの治療は「優れた医療上の慣行」として治療による生命予後などの改善効果が期待される。一方、偽陽性と判断され不必要な治療では望ましくない効果(薬剤の有害事象など)が想定される。しかし、治療が生命予後などの最終アウトカムに与える影響に関してエビデンスとして考慮した研究はない	

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of test result/management

検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？

How certain is the link between test results and management decisions?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	通常、検査結果に基づいて速やかに抗菌薬の治療が開始されるため、結果と治療の意思決定の関係について確実性は高いと考えてよいと思われるが、エビデンスとして組み入れられた研究はない	

検査の影響の確実性 Certainty of effects

検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	検査の精度のエビデンスの確実性が「非常に低い」であるため、検査の影響全体のエビデンスの確実性は「非常に低い」となる	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある可能性がある <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはおそらくない <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはない	真陽性の望ましい効果、偽陽性や有害事象などの望ましくない効果の価値は医療者や患者など個々人の価値観や経験が変われば、その価値観によって異なる可能性がある（偽陽性の臨床的重み付けは医療者や患者の個々人の価値観や経験が変われば、その価値観によって異なる可能性がある）	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査実施する、しないのどちらを支持するか？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考								
<input type="radio"/> 検査を支持する <input checked="" type="radio"/> たぶん検査を支持する <input type="radio"/> どちらも支持しない <input type="radio"/> たぶん検査を支持しない <input type="radio"/> 検査を支持しない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>真陽性と診断され適切な治療が実施される利益と、偽陽性と診断され不必要な治療を受ける不利益、および検査の害について正味の利益 (net-benefit) を求めた</p> <p>血清β-D-グルカロン <カットオフ値：80 pg/mL> <u>正味の利益 (net-benefit)</u> (1,000人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)</p> <table border="1"> <tr> <td>検査前確率</td> <td>5%</td> <td>10%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>検査結果に基づいて治療をする</td> <td>-18人</td> <td>27人</td> <td>118人</td> </tr> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療をする	-18人	27人	118人	<p>正味の利益 (net-benefit) は、1,000人の患者を対象とした時に得られる(適切な治療を受けられる真陽性の人数) - (不必要な治療を受ける偽陽性の人数) × (臨床的重み付け) - (検査の重大な有害事象の人数) で計算した</p>
検査前確率	5%	10%	20%							
検査結果に基づいて治療をする	-18人	27人	118人							

検査結果によらず 全員を治療する	-235 人	-170 人	-40 人	重大な有害事象が無視できる程度の場合は、0として計算した
検査結果によらず 全員を治療しない	0 人	0 人	0 人	

真陽性に対する相対的な偽陽性の臨床的重みを 0.3 と考え、事前確率 5~20%での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた。検査を実施して治療する場合、検査を実施せずに全員に治療する場合、検査を実施せずに全員に治療をしない場合で、正味の利益 (net-benefit) を比較した

事前確率を 5%と想定した場合は、検査によって診断することの正味の利益は、検査をせずに全員治療をしないこととの正味の利益を下回ることが推定される。事前確率 10, 20%の想定下では、検査によって診断することの正味の利益は、検査をしないこととの正味の利益を上回ることが推定される。また、事前確率が 60%以上を想定した場合は、検査によって診断することの正味の利益は、検査をせずに全員治療をすることの正味の利益を下回ることが推定される

以上より、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は多いと思われ、効果のバランスとしては「たぶん検査を支持する」と判定された

受け入れ Acceptability

検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input checked="" type="radio"/> 受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられない <input type="radio"/> 受け入れられない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、許容可能と考えられる 考慮されたエビデンスなし	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input checked="" type="radio"/> 可能 <input type="radio"/> たぶん可能 <input type="radio"/> たぶん困難	一般に行われている医療行為であり、実施可能と考えられる	

○困難		
○一概には言えない		
○わからない		

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響に関する エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査によって 導かれる治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査結果/ 治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/ management	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない

価値観 Values	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			
効果のバランス Balance of effects	検査を支持しない	たぶん検査を支持しない	どちらも支持しない	たぶん検査を支持する	検査を支持する	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	受け入れられない	たぶん受け入れられない	たぶん受け入れられる	受け入れられる		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん困難	たぶん可能	可能		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

検査を行わないことを強く推奨	検査を行わないことを条件付きで推奨	検査を実施する、しないかのどちらを行うか条件付きで推奨	検査を行うことを条件付きで推奨	検査を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the test	Conditional recommendation against the test	Conditional recommendation for either the test or the comparison	Conditional recommendation for the test	Strong recommendation for the test
○	○	○	●	○

結論

推奨 Recommendation

ARDS の原因疾患（ニューモシスチス肺炎）の鑑別に際して、血清 β -D-グルカン検査を用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

理由 Justification

疑問 ARDS の原因疾患（PCP）の鑑別に際して、血清 β -D-グルカンを用いるか？

患者 ARDS の患者。

検査 血清 β -D-グルカン。

検査の目的、役割、セッティング

救急外来または ICU に準じた状況での ARDS 診療における鑑別診断。

検査結果に基づく診療

陽性はPCPに対する特異的な治療(ST合剤やステロイド投与など)を開始する。陰性であれば、PCPを念頭に置いた治療を回避され、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う。

エビデンスの要約

血清 β -D-グルカン (3RCT: n=148), <カットオフ値: 80 pg/mL>.

統合感度: 0.84 (95% CI: 0.66~0.93), 統合特異度: 0.79 (95% CI: 0.69~0.87).

エビデンスの確実性

検査の診断性能に関するエビデンスの確実性は「非常に低い」と判定された。

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

ARDS患者における血清 β -D-グルカン検査に関して、検査実施による望ましい効果、望ましくない効果の両者のバランスを加味すれば、検査実施はおおむね支持される。一方で、検査全般に関するエビデンスの確実性は非常に低い。実行可能性は問題なく、一般に受け入れられている医療行為である。

パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により、「推奨文案」が中央値8点、見解不一致指数0.192であった。

パネル会議で喀痰やBALFの顕微鏡的所見、PCR検査の診断性能についての質問があったが、これらは一次研究でreference standardとして用いられていたため診断性能は検討されていないと回答があった。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

事前確率が60%を上回る場合、検査結果にかかわらずPCPありと考えて治療を進めるほうが検査結果に基づいて治療方針を決めるより利益が勝る可能性がある。10%を下回る場合、検査を実施しないほうが検査を実施するより利益が上回る可能性がある。また、上記の効果のバランスは検査前確率と偽陽性の臨床的重み付け、検査性能に依存している。したがって、臨床状況(対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の偽陽性の臨床的重み付けなどの価値観)が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

今回組み入れられた研究においては、喀痰やBALFの顕微鏡的所見、PCR検査がreference standardとして設定されていた。

PCPの確定診断において、これらの検査が用いられることがある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

いずれもエビデンスの確実性は低く、ICU患者での、より質の高い診断精度研究が望まれる。可能であるならば検査実施によって患者の重要なアウトカムが改善するかどうかを評価するRCTが求められる。

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ
10

ARDS の原因疾患（侵襲性肺アスペルギルス症）の鑑別に際して、血清 β -D-グルカン、ガラクトマンナン抗原（血中、気管支肺胞洗浄液中）を用いるか？

推奨

ARDS の原因疾患（侵襲性肺アスペルギルス症）の鑑別に際して、血清 β -D-グルカン検査結果のみで判断しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

ARDS の原因疾患（侵襲性肺アスペルギルス症）の鑑別に際して、血中ならびに気管支肺胞洗浄液中ガラクトマンナン抗原検査を用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し異なる選択肢が推奨される可能性がある。

1 背景、この問題の優先度

ARDS の診療においては、原疾患の診断と適切な治療が重要である。侵襲性肺アスペルギルス症は、免疫状態の低下した患者に発症し、急速に進行して呼吸不全を呈する。ARDS の原疾患となる頻度は低いと思われるが、適切な治療が行われなかった場合は、致死的な転帰をたどる可能性が高い。そのため、侵襲性肺アスペルギルス症を迅速かつ的確に診断することは重要

である。血清 β -D-グルカン、血中ガラクトマンナン抗原の測定は、アスペルギルス症を疑う患者において広く用いられている検査である。また、近年では気管支肺胞洗浄液（BALF）中のガラクトマンナン抗原測定も注目されている。これらから、「ARDS の原因疾患（侵襲性肺アスペルギルス症）の鑑別に際して、血清 β -D-グルカン、ガラクトマンナン抗原（血中、気管支肺胞洗浄液中）を用いるか？」という疑問が設定された。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : ARDS の患者。

検査 : 血清 β -D-グルカン, 血中ガラクトマンナン抗原, BALF 中ガラクトマンナン抗原。

目的 : 救急外来, ICU, またはそれに準じた状況での ARDS 診療における鑑別診断。

検査結果に基づく診療 : 陽性であれば, 侵襲性肺アスペルギルス症と診断し, 適切な抗真菌薬選択による治療を開始する。陰性であれば, 不要な抗真菌薬による治療を回避し, 異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う。

2 エビデンスの要約

本 CQ では血清 β -D-グルカン, ガラクトマンナン抗原 (血中, BALF 中) の診断性能に関する SR およびメタ解析と気管支肺胞洗浄 (BAL) の有害事象の頻度に関する SR およびメタ解析を実施した。そのため複数の検索式, SR の結果が掲載されている。

BALF 中のガラクトマンナン抗原の診断性能については, すでに出版公開されている SR およびメタ解析¹⁾を一部再利用した。

また, 血清 β -D-グルカンの診断性能については, すでに出版公開されている SR およびメタ解析²⁾を一部再利用し, 追加検索によるアップデートを行った。

血清 β -D-グルカン (カットオフ値 80 pg/mL) (9RCT : n=757) の統合感度は, 0.70 (95%CI : 0.49~0.85), 統合特異度は, 0.73 (95%CI : 0.58~0.84) であった。血中ガラクトマンナン抗原 (カットオフ値 0.5 ODI) (28RCT : n=518) の統合感度は, 0.75 (95%CI : 0.65~0.83), 統合特異度は, 0.85 (95%CI : 0.77~0.90) であった。血中ガラクトマンナン抗原 (カットオフ値 1.0 ODI) (8RCT :

n=145) の統合感度は, 0.76 (95%CI : 0.60~0.91), 統合特異度は, 0.88 (95%CI : 0.79~0.94) であった。血中ガラクトマンナン抗原 (カットオフ値 1.5 ODI) (14RCT : n=272) の統合感度は, 0.59 (95%CI : 0.44~0.72), 統合特異度は, 0.95 (95%CI : 0.90~0.97) であった。BALF 中ガラクトマンナン抗原 (カットオフ値 0.5 ODI) (12RCT : n=1,123) の統合感度は, 0.88 (95%CI : 0.75~1.00), 統合特異度は, 0.81 (95%CI : 0.71~0.91) であった。BALF 中ガラクトマンナン抗原 (カットオフ値 1.0 ODI) (11RCT : n=711) の統合感度は, 0.78 (95%CI : 0.61~0.95), 統合特異度は, 0.93 (95%CI : 0.87~0.98) であった。

BAL の有害事象 (死亡) の頻度は, 0.000% (95%CI : 0.000~0.035) であった。

3 エビデンスの確実性

いずれの検査についても, 感度・特異度の両方において, バイアスのリスク, 非直接性, 非一貫性, 不精確性を考慮しエビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された。BAL の害について, エビデンスの確実性は「中」または「低」であった。

4 効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

血清 β -D-グルカン検査, 血中・肺胞洗浄液中ガラクトマンナン抗原検査を実施することによる望ましい効果として, 侵襲性肺アスペルギルス症と診断し適切な治療が迅速に受けられることが想定される。また, 望ましくない効果として, 誤診断 (偽陽性) により不要な治療を受ける害と, 検査の有害事象が考えられる。この検査の望ましい効果と害を, 検査せずに治療方針を決定した場合と比較した。血清 β -D-グルカン検査は, 検査をすることで利益を得られる

臨床的状況は限定的と考えられた。血中・BALF中ガラクトマンナン抗原検査は、検査をすることで利益を得られる臨床的状況は多いと考えられた。検査のコストは少なく、実行可能性はおそらく問題なく、一般に受け入れられている医療行為である。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.192 であった。パネル会議では、EtD の記載方法について修正の指摘があった。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

今回の SR に組み入れられた研究の多くは、免疫不全患者を対象としていた。そのため、得られた統合感度・特異度の結果を、必ずしも ARDS 患者全般に対しては適応できない可能性がある。施設における人的資源、有害事象などの観点から、実臨床では BALF よりも血液で測定されていることが多いと思われる。また、施設によっては BALF 検査が実行できない可能性がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

SR に組み入れられた研究の多くは、ARDS 患者を対象としたものではない。ARDS 患者を対象とした診断精度研究が求められる。

8 文献検索式と文献選択

1 血清 β -D-グルカン診断性能

「aspergill*」「beta-Glucans」「Fungi」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および Embase で 2020 年 9 月 18 日までの文献を検索したところ 2,807 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 9 件の研究³⁻¹¹⁾を採用した。

2 血中ガラクトマンナン抗原および BAL 中ガラクトマンナン抗原

本 CQ は、既存の SR の結果を一部利用した。元の SR では「Aspergillosis」「galactomannan」「Pneumonia」などをキーワードとして、MEDLINE, Embase, CENTRAL で 2016 年 4 月 14 日までの文献を検索したところ 2,327 件の研究が同定され、スクリーニングの結果、該当する研究が血中ガラクトマンナン抗原で 28 件¹²⁻³⁹⁾、BAL 中ガラクトマンナン抗原で 12 件⁴⁰⁻⁵¹⁾該当した。

なお、先行 SR の内容に疑義があり、editorial office に問い合わせを行ったところ、内容の誤りが発覚した。統合感度・統合特異度などのデータについては author から提供を受けた修正後のデータを示す。また、先行 SR の本文に記載されている該当論文数に相違が見られるが、本診療ガイドラインに記載のものが正しいものである。

3 BAL の有害事象

「ARDS」「ALI」「BAL」をキーワードとして PubMed および Cochrane CENTRAL で

2020年6月1日までの文献を検索したところ、4,193件の研究が同定され、スクリーニングの結果15件の研究⁵²⁻⁶⁶⁾を採用した。

9 本CQで対象とした研究

1 血清β-D-グルカン診断性能

Boch 2018³⁾, Chang 2020⁴⁾, Dobias 2018⁵⁾, Furfaro 2018⁶⁾, Garnham 2020⁷⁾, Heldt 2018⁸⁾, Böyük 2016⁹⁾, Lahmer 2016¹⁰⁾, Metan 2013¹¹⁾.

2 血中ガラクトマンナン抗原

Acosta 2012¹²⁾, Allan 2005¹³⁾, Barnes 2013¹⁴⁾, Bellanger 2015¹⁵⁾, Böyük 2016¹⁶⁾, Silva 2010¹⁷⁾, Florent 2006¹⁸⁾, Foy 2007¹⁹⁾, Ghosh 2013²⁰⁾, He 2011²¹⁾, Imbert 2016²²⁾, Kawazu 2004²³⁾, Ku 2012²⁴⁾, Nihtinen 2010²⁵⁾, Paholcsek 2015²⁶⁾, Park 2010²⁷⁾, Shi 2009²⁸⁾, Suankratay 2006²⁹⁾, Suarez 2008³⁰⁾, Sun 2009³¹⁾, Tabarsi 2012³²⁾, Tanriover 2010³³⁾, Wang 2014³⁴⁾, Weisser 2005³⁵⁾, White 2013³⁶⁾, Xu 2010³⁷⁾, Xu 2009³⁸⁾, Yoo 2005³⁹⁾.

3 BAL中ガラクトマンナン抗原

Bergeron 2010⁴⁰⁾, Brownback 2013⁴¹⁾, Clancy 2007⁴²⁾, Mol 2013⁴³⁾, Fisher 2014⁴⁴⁾, Hoenigl 2014⁴⁵⁾, Nguyen 2011⁴⁶⁾, Pasqualotto 2010⁴⁷⁾, Penack 2008⁴⁸⁾, Prattes 2014⁴⁹⁾, Prattes 2015⁵⁰⁾, Rose 2014⁵¹⁾.

4 BALの有害事象

Azoulay 2010⁵²⁾, Azoulay 2008⁵³⁾, Horowitz 2006⁵⁴⁾, Kim 2018⁵⁵⁾, Panidis 2005⁵⁶⁾, Perkins 2005⁵⁷⁾, Prebil 2014⁵⁸⁾, Rabbat 2008⁵⁹⁾, Ravaglia 2012⁶⁰⁾, Samanta 2018⁶¹⁾, Schnabel 2015⁶²⁾, Sircar 2019⁶³⁾, Snyder 1991⁶⁴⁾, Steinberg 1993⁶⁵⁾, Wang 2019⁶⁶⁾.

10 資料一覧

- ・資料CQ10-1 Search strategy.
- ・資料CQ10-2 フローダイアグラム.
- ・資料CQ10-3 Risk of bias.
- ・資料CQ10-4 Forest plot.
- ・資料CQ10-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料CQ10-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Haydour Q, Hage CA, Carmona EM, et al. Diagnosis of fungal infections. A systematic review and meta-analysis supporting American thoracic society practice guideline. *Ann Am Thorac Soc* 2019 ; 16 : 1179-88.
- 2) White SK, Walker BS, Hanson KE, et al. Diagnostic accuracy of β-d-Glucan (fungitell) testing among patients with hematologic malignancies or solid organ tumors : a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Pathol* 2019 ; 151 : 275-85.
- 3) Boch T, Reinwald M, Spiess B, et al. Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1-3-beta-D-glucan and Aspergillus specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study. *J Crit Care* 2018 ; 47 : 198-203.
- 4) Chang E, Kim TS, Kang CK, et al. Limited positive predictive value of β-d-Glucan in hematologic patients receiving antimold prophylaxis. *Open Forum Infect Dis* 2020 ; 7 : ofaa048.
- 5) Dobias R, Jaworska P, Tomaskova H, et al. Diagnostic value of serum galactomannan, (1,3)-β-d-glucan, and Aspergillus fumigatus-specific IgA and IgG assays for inva-

- sive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients. *Mycoses* 2018 ; 61 : 576-86.
- 6) Furfaro E, Giacobbe DR, Del Bono V, et al. Performance of serum (1,3)- β -d-glucan screening for the diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients with haematological malignancies. *Mycoses* 2018 ; 61 : 650-5.
 - 7) Garnham K, Halliday CL, Rai NJ, et al. Introducing 1,3-Beta-D-glucan for screening and diagnosis of invasive fungal diseases in Australian high risk haematology patients : is there a clinical benefit? *Intern Med J* 2020 ; 52 : 426-35.
 - 8) Heldt S, Prattes J, Eigl S, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in hematological malignancy patients : performance of cytokines, Asp LFD, and Aspergillus PCR in same day blood and bronchoalveolar lavage samples. *J Infect* 2018 ; 77 : 235-41.
 - 9) Bölük G, Kazak E, Özkalemkaş F, et al. Comparison of galactomannan, beta-D-glucan, and Aspergillus DNA in sera of high-risk adult patients with hematological malignancies for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Turk J Med Sci* 2016 ; 46 : 335-42.
 - 10) Lahmer T, Rasch S, Schnappauf C, et al. Comparison of serum galactomannan and 1,3-Beta-D-Glucan determination for early detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with hematological malignancies and septic shock. *Mycopathologia* 2016 ; 181 : 505-11.
 - 11) Metan G, Koç AN, Kaynar LG, et al. What is the role of the (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan assay in the screening of patients undergoing autologous haematopoietic stem-cell transplantation? *Mycoses* 2013 ; 56 : 34-8.
 - 12) Acosta J, Catalan M, Del Palacio-Perez-Medel A, et al. Prospective study in critically ill non-neutropenic patients : diagnostic potential of (1,3)-beta-D-glucan assay and circulating galactomannan for the diagnosis of invasive fungal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012 ; 31 : 721-31.
 - 13) Allan EK, Jordanides NE, McLintock LA, et al. Poor performance of galactomannan and mannan sandwich enzyme-linked immunosorbent assays in the diagnosis of invasive fungal infection. *Br J Haematol* 2005 ; 128 : 578-9.
 - 14) Barnes RA, Stocking K, Bowden S, et al. Prevention and diagnosis of invasive fungal disease in high-risk patients within an integrative care pathway. *J Infect* 2013 ; 67 : 206-14.
 - 15) Bellanger AP, Millon L, Berceanu A, et al. Combining Aspergillus mitochondrial and ribosomal QPCR, in addition to galactomannan assay, for early diagnosis of invasive aspergillosis in hematology patients. *Med Mycol* 2015 ; 53 : 760-4.
 - 16) Bölük G, Kazak E, Özkalemkaş F, et al. Comparison of galactomannan, beta-D-glucan, and Aspergillus DNA in sera of high-risk adult patients with hematological malignancies for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Turk J Med Sci* 2016 ; 46 : 335-42.
 - 17) Lopes da Silva R, Ribeiro P, Abreu N, et al. Early diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients. comparison between serum galactomannan and polymerase chain reaction. *Clin Med Insights Oncol* 2010 ; 4 : 81-8.
 - 18) Florent M, Katsahian S, Vekhoff A, et al. Prospective evaluation of a polymerase chain reaction-ELISA targeted to Aspergillus fumigatus and Aspergillus flavus for the early diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis* 2006 ; 193 : 741-7.

- 19) Foy PC, van Burik JA, Weisdorf DJ. Galactomannan antigen enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 ; 13 : 440-3.
- 20) Ghosh I, Raina V, Kumar L, et al. Serum galactomannan assay for diagnosis of probable invasive Aspergillosis in acute leukemia and hematopoietic stem cell transplantation. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2013 ; 34 : 74-9.
- 21) He H, Ding L, Chang S, et al. Value of consecutive galactomannan determinations for the diagnosis and prognosis of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill chronic obstructive pulmonary disease. *Med Mycol* 2011 ; 49 : 345-51.
- 22) Imbert S, Gauthier L, Joly I, et al. Aspergillus PCR in serum for the diagnosis, follow-up and prognosis of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2016 ; 22 : 562.e1-8.
- 23) Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of realtime PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-->3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 2733-41.
- 24) Ku NS, Han SH, Choi JY, et al. Diagnostic value of the serum galactomannan assay for invasive aspergillosis : it is less useful in non-haematological patients. *Scand J Infect Dis* 2012 ; 44 : 600-4.
- 25) Nihtinen A, Anttila VJ, Richardson M, et al. Invasive aspergillus infections in allo-SCT recipients : environmental sampling, nasal and oral colonization and galactomannan testing. *Bone Marrow Transplant* 2010 ; 45 : 333-8.
- 26) Paholcsek M, Fidler G, Konya J, et al. Combining standard clinical methods with PCR showed improved diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies and prolonged neutropenia. *BMC Infect Dis* 2015 ; 15 : 251.
- 27) Park SY, Lee S-O, Choi S-H, et al. Aspergillus galactomannan antigen assay in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect* 2010 ; 61 : 492-8.
- 28) Shi Y, Liu DW, Long Y, et al. The role of galactomannan detection in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2009 ; 48 : 225-30.
- 29) Suankratay C, Kanitcharaskul P, Arunyingmongkol K. Galactomannan antigenemia for the diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematological disorders. *J Med Assoc Thai* 2006 ; 89 : 1851-8.
- 30) Suarez F, Lortholary O, Buland S, et al. Detection of circulating Aspergillus fumigatus DNA by real-time PCR assay of large serum volumes improves early diagnosis of invasive aspergillosis in high-risk adult patients under hematologic surveillance. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46 : 3772-7.
- 31) Sun Q-X, Meng F-Y, Tan X-J, et al. Utility of serum galactomannan in diagnosis of invasive fungal infection in hematologic malignancy[Chinese]. *Chin J Infect Chemother* 2009 ; 9 : 140-2.
- 32) Tabarsi P, Soraghi A, Marjani M, et al. Comparison of serum and bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients. *Exp Clin Transplant* 2012 ; 10 : 278-81.

- 33) Tanriover MD, Ascioğlu S, Altun B, et al. Galactomannan on the stage : prospective evaluation of the applicability in routine practice and surveillance. *Mycoses* 2010 ; 53 : 16-25.
- 34) Wang L, He Y, Xia Y, et al. Retrospective comparison of nucleic acid sequence-based amplification, real-time PCR, and galactomannan test for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Mol Diagn* 2014 ; 16 : 584-90.
- 35) Weisser M, Rausch C, Droll A, et al. Galactomannan does not precede major signs on a pulmonary computerized tomographic scan suggestive of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 1143-9.
- 36) White PL, Jones T, Whittle K, et al. Comparison of galactomannan enzyme immunoassay performance levels when testing serum and plasma samples. *Clin Vaccine Immunol* 2013 ; 20 : 636-8.
- 37) Xu J, Sun ZM, Wang XB, et al. Early antigen diagnosis of invasive fungal infection in patients with hematological malignancies and patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Zhongguo Shi Yan. Xue Ye Xue Za Zhi* 2010 ; 18 : 1302-5.
- 38) Xu M-Z, Sun A-N, Wu D-P, et al. Utility of serum galactomannan antigen for diagnosis and follow-up of invasive aspergillosis in hematological patients [Chinese]. *Chin J Infect Chemother* 2009 ; 9 : 233-6.
- 39) Yoo JH, Choi JH, Choi SM, et al. Application of nucleic acid sequence-based amplification for diagnosis of and monitoring the clinical course of invasive aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 392-8.
- 40) Bergeron A, Belle A, Sulahian A, et al. Contribution of galactomannan antigen detection in BAL to the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Chest* 2010 ; 137 : 410-5.
- 41) Brownback KR, Pitts LR, Simpson SQ. Utility of galactomannan antigen detection in bronchoalveolar lavage fluid in immunocompromised patients. *Mycoses* 2013 ; 56 : 552-8.
- 42) Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2007 ; 45 : 1759-65.
- 43) de Mol M, de Jongste JC, van Westreenen M, et al. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children with bronchoalveolar lavage galactomannan. *Pediatr Pulmonol* 2013 ; 48 : 789-96.
- 44) Fisher CE, Stevens AM, Leisenring W, et al. Independent contribution of bronchoalveolar lavage and serum galactomannan in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Transpl Infect Dis* 2014 ; 16 : 505-10.
- 45) Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, et al. Performance of galactomannan, beta-d-glucan, Aspergillus lateral-flow device, conventional culture, and PCR tests with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014 ; 52 : 2039-45.
- 46) Nguyen MH, Leather H, Clancy CJ, et al. Galactomannan testing in bronchoalveolar lavage fluid facilitates the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011 ; 17 : 1043-50.
- 47) Pasqualotto AC, Xavier MO, Sánchez LB, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients by detection of galactomannan in the bronchoalveolar

- lavage fluid. *Transplantation* 2010 ; 90 : 306-11.
- 48) Penack O, Rempf P, Graf B, et al. Aspergillus galactomannan testing in patients with long-term neutropenia : implications for clinical management. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 984-9.
 - 49) Prattes J, Flick H, Prüller F, et al. Novel tests for diagnosis of invasive aspergillosis in patients with underlying respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 ; 190 : 922-9.
 - 50) Prattes J, Lackner M, Eigl S, et al. Diagnostic accuracy of the Aspergillus-specific bronchoalveolar lavage lateral-flow assay in haematological malignancy patients. *Mycoses* 2015 ; 58 : 461-9.
 - 51) Rose SR, Vallabhajosyula S, Velez MG, et al. The utility of bronchoalveolar lavage beta-D-glucan testing for the diagnosis of invasive fungal infections. *J Infect* 2014 ; 69 : 278-83.
 - 52) Azoulay E, Mokart D, Lambert J, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure : randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182 : 1038-46.
 - 53) Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure : prospective multicenter data. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 100-7.
 - 54) Horowitz JC, Cui Z, Moore TA, et al. Constitutive activation of prosurvival signaling in alveolar mesenchymal cells isolated from patients with nonresolving acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006 ; 290 : L415-25.
 - 55) Kim EJ, Jung CY, Kim KC. Effectiveness and safety of high-flow nasal cannula oxygen delivery during bronchoalveolar lavage in acute respiratory failure patients. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2018 ; 81 : 319-29.
 - 56) Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E, et al. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005 ; 128 : 545-52.
 - 57) Perkins GD, Chatterjee S, Giles S, et al. Safety and tolerability of nonbronchoscopic lavage in ARDS. *Chest* 2005 ; 127 : 1358-63.
 - 58) Prebil SE, Andrews J, Cribbs SK, et al. Safety of research bronchoscopy in critically ill patients. *J Crit Care* 2014 ; 29 : 961-4.
 - 59) Rabbat A, Chaoui D, Lefebvre A, et al. Is BAL useful in patients with acute myeloid leukemia admitted in ICU for severe respiratory complications? *Leukemia* 2008 ; 22 : 1361-7.
 - 60) Ravaglia C, Gurioli C, Casoni G, et al. Diagnostic role of rapid on-site cytologic examination (ROSE) of broncho-alveolar lavage in ALI/ARDS. *Pathologica* 2012 ; 104 : 65-9.
 - 61) Samanta S, Poddar B, Azim A, et al. Significance of mini bronchoalveolar lavage fluid amylase level in ventilator-associated pneumonia : a prospective observational study. *Crit Care Med* 2018 ; 46 : 71-8.
 - 62) Schnabel RM, van der Velden K, Osinski A, et al. Clinical course and complications following diagnostic bronchoalveolar lavage in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulm Med* 2015 ; 15 : 107.
 - 63) Sircar M, Jha OK, Chhabra GS, et al. Noninvasive ventilation-assisted bronchoscopy in high-risk hypoxemic patients. *Indian J Crit Care Med* 2019 ; 23 : 363-7.

- 64) Snyder LS, Hertz MI, Peterson MS, et al. Acute lung injury. Pathogenesis of intraalveolar fibrosis. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 663-73.
- 65) Steinberg KP, Mitchell DR, Maunder RJ, et al. Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 148 : 556-61.
- 66) Wang C, Ye S, Wang X, et al. Clinical Efficacy and safety of mechanical ventilation combined with fiberoptic bronchoalveolar lavage in patients with severe pulmonary infection. *Med Sci Monit* 2019 ; 25 : 5401-7.

資料

本CQでは上記検査の診断性能に関するSRおよびメタ解析とBALの有害事象の頻度に関するSRおよびメタ解析を実施した。そのため、複数の検索式、SRの結果が掲載されている。

BALF中のガラクトマンナン抗原の診断性能については、すでに出版公開されているSRおよびメタ解析を一部再利用した（下記文献参照）。

Haydour Q, Hage CA, Carmona EM, et al. Diagnosis of fungal infection. A systematic review and meta-analysis supporting American Thoracic Society Practice Guideline. Ann Am Thorac Soc 2019 ; 16 (9) : 1179-1188. PMID : 31219341

また、血清β-Dグルカンの診断性能については、すでに出版公開されているSRおよびメタ解析を一部再利用し、追加検索によるアップデートを行った（下記文献参照）。

White SK, Walker BS, Hanson KE, Schmidt RL. Diagnostic accuracy of β-d-Glucan (Fungitell) testing among patients with Hematologic Malignancies or Solid Organ Tumors : a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Pathol 2019 ; 151 (3) : 275-285. PMID : 30307463

資料 CQ10-1 Search strategy

1 血清β-D-グルカン診断性能

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/9/18)

#1	BDG*.tw.
#2	Fungitel*.tw.
#3	Cape Cod.tw.
#4	Fungitec*.tw.
#5	Seikagaku.tw.
#6	Wake Test.tw.
#7	(Wako* OR Waco*).tw.
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	exp beta-Glucans/
#10	Glucans/
#11	D-glucan*.tw.
#12	#9 OR #10 OR #11
#13	exp "Sensitivity AND Specificity"/
#14	(sensitivit* OR specificit*).tw.
#15	predictive value*.tw.
#16	diagnosis.fs.
#17	analysis.fs.
#18	Reagent Kits, Diagnostic/
#19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
#20	#12 AND #19
#21	exp Mycoses/
#22	exp Fungi/
#23	fungal.tw.
#24	fungus.tw.
#25	mycos*.tw.
#26	mycot*.tw.

#27	aspergill*.tw.
#28	pneumocystis.tw.
#29	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
#30	#12 AND #29
#31	#8 OR #20 OR #30
#32	exp animals/ NOT humans.sh.
#33	#31 NOT #32
#34	limit #33 to yr="2017 -Current"

Embase (Search date : 2020/9/16)

S1	TI,AB(BDG*)
S2	TI,AB(Fungitel*)
S3	(TI,AB(Cape Cod))
S4	TI,AB(Fungitec*)
S5	TI,AB(Seikagaku)
S6	(TI,AB("Wake Test"))
S7	(TI,AB(Wako* OR Waco*))
S8	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7)
S9	(EMB.EXACT.EXPLODE("beta glucan"))
S10	EMB.EXACT("glucan")
S11	TI,AB(D-glucan*)
S12	(S9 OR S10 OR S11)
S13	(EMB.EXACT("sensitivity AND specificity"))
S14	(TI,AB(sensitivit* OR specificit*))
S15	(TI,AB(predictive value*))
S16	QU(DI)
S17	(EMB.EXACT("diagnostic kit"))
S18	(EMB.EXACT.EXPLODE("diagnostic procedure"))
S19	(S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18)
S20	(S12 AND S19)
S21	EMB.EXACT.EXPLODE("mycosis")
S22	EMB.EXACT.EXPLODE("fungus")
S23	TI,AB(fungal)
S24	TI,AB(fungus)
S25	TI,AB(mycos*)
S26	TI,AB(mycot*)
S27	TI,AB(aspergill*)
S28	TI,AB(pneumocystis)
S29	(S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28)
S30	(S12 AND #29)
S31	(S8 OR S20 OR S30)
S32	(ANIMAL(YES) NOT HUMAN(YES))
S33	(S31 NOT S32)
S34	(S33 AND YR(>=2017))

2 BAL の有害事象

PubMed search strategy (Search date : 2020/6/1)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult [mh]
#2	Acute lung injury [mh]
#3	ALI [tiab] OR ARDS [tiab]
#4	Acute [tiab] AND (lung injur* [tiab] OR respiratory distress [tiab] OR respiratory failure[tiab])
#5	(Severe [tiab] OR critical*[tiab]) AND (respiratory[tiab] OR hypox* [tiab])
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	Bronchoscopy/ adverse effects [mh] OR Bronchoscopy/ complications [mh]
#8	Bronchoscop* [tiab]
#9	Bronchoalveolar Lavage/ adverse effects [mh] OR Bronchoalveolar Lavage/ complications [mh]
#10	Bronchoalveolar Lavage [tiab]
#11	BAL [tiab] OR BALF [tiab]
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	#6 AND #12
#14	Animals [mh] NOT human [mh]
#15	#13 NOT #14

CENTRAL search strategy (Search date : 2020/6/1)

#1	MeSH descriptor: [Respiratory Distress Syndrome, Adult] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Acute Lung Injury] explode all trees
#3	(ALI OR ARDS):ti,ab,kw
#4	(Acute):ti,ab,kw
#5	(lung NEXT injur*):ti,ab,kw
#6	("respiratory distress"):ti,ab,kw
#7	("respiratory failure"):ti,ab,kw
#8	#4 AND (#5 OR #6 OR #7)
#9	(Severe:ti,ab OR critical*:ti,ab) AND (respiratory:ti,ab OR hypox*:ti,ab)
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #8 OR #9
#11	MeSH descriptor: [Bronchoscopy] explode all trees
#12	(Bronchoscop*):ti,ab,kw
#13	MeSH descriptor: [Bronchoalveolar Lavage] explode all trees
#14	("Bronchoalveolar Lavage"):ti,ab,kw
#15	(BAL OR BALF):ti,ab,kw
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17	#10 AND #16
#18	([mh Animals] NOT [mh human]):ti,ab,kw
#19	#17 NOT #18

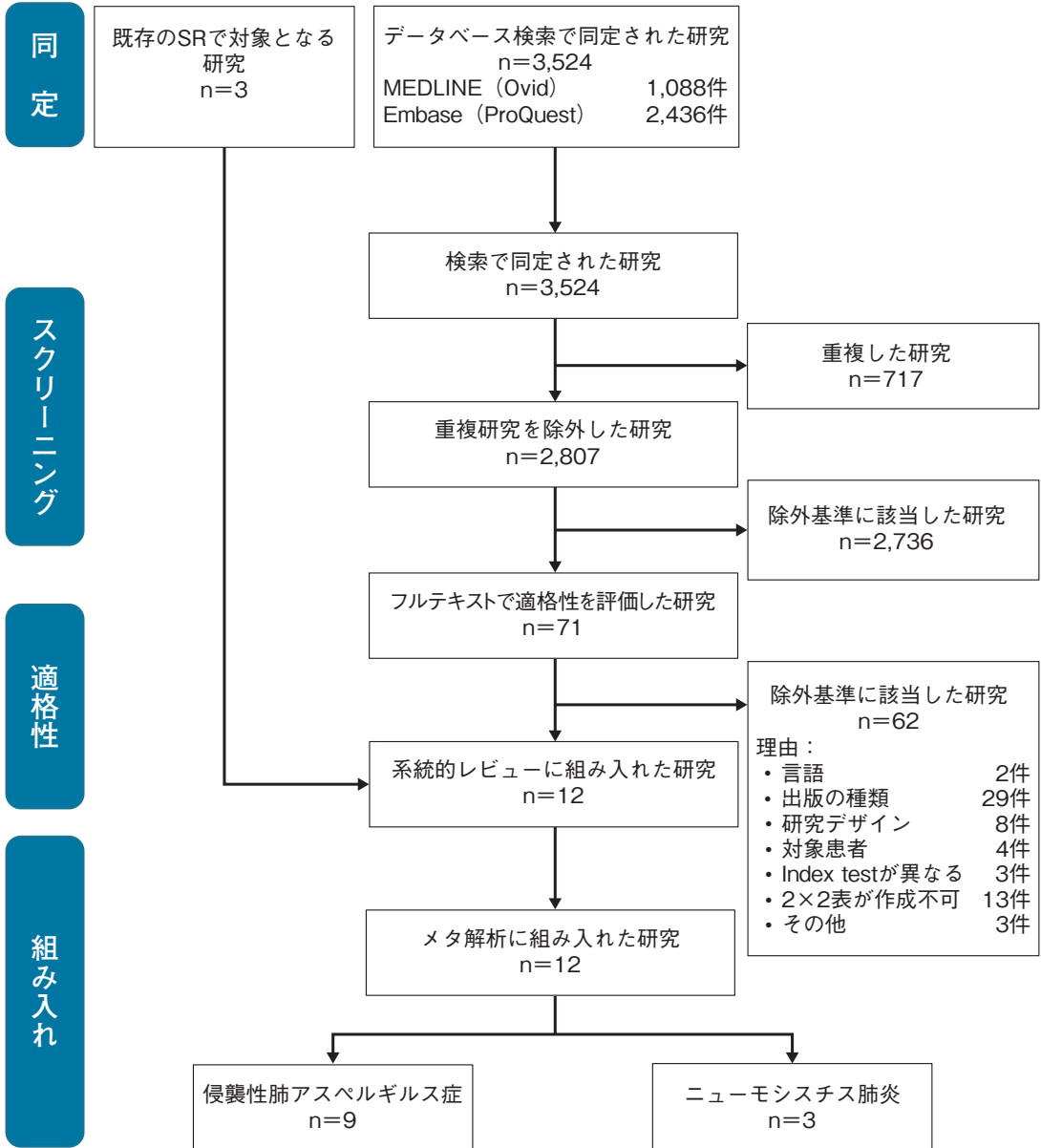
3 血中ガラクトマンナン抗原および BAL 中ガラクトマンナン抗原

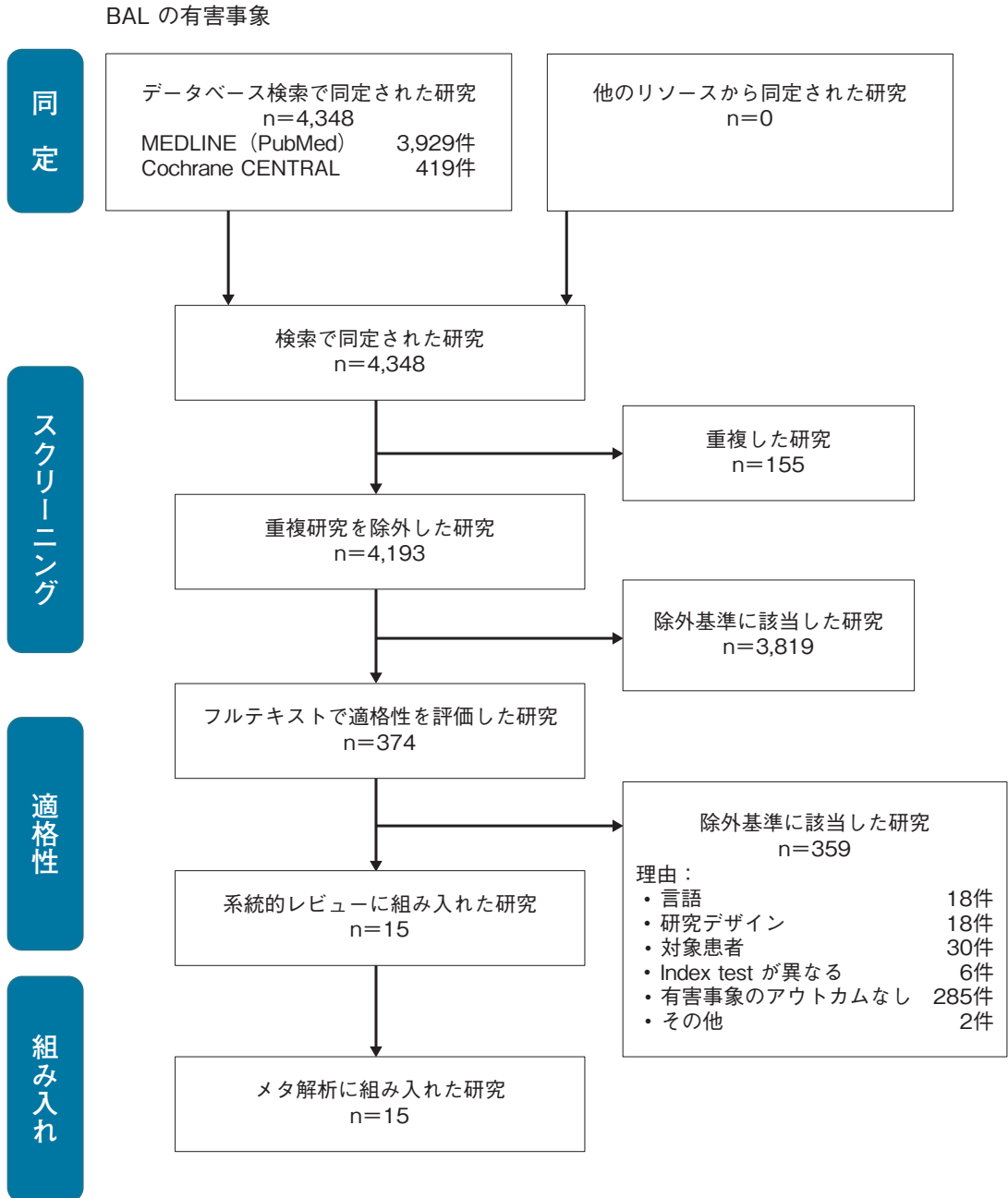
下記文献の search strategy (supplementary material) 参照.

Haydour Q, Hage CA, Carmona EM, et al. Diagnosis of fungal infection. A systematic review and meta-analysis supporting American Thoracic Society Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc* 2019 ; 16 (9) : 1179-1188. PMID 31219341

資料 CQ10-2 フローダイアグラム

血清β-D-グルカン診断性能





血中ガラクトマンナン抗原および BAL 中ガラクトマンナン抗原

下記文献の Figure 1 参照.

Haydour Q, Hage CA, Carmona EM, et al. Diagnosis of fungal infection. A systematic review and meta-analysis supporting American Thoracic Society Practice Guideline. Ann Am Thorac Soc 2019 ; 16 (9) : 1179-1188. PMID 31219341

なお、先行 SR の内容に疑義があり、editorial office にお問い合わせを行ったところ、内容の誤りが発覚した。統合感度・統合特異度などのデータについては author から提供を受けた修正後のデータを示す。また、先行 SR の本文に記載されている該当論文数に相違が見られるが、本診療ガイドラインに記載のものが正しいものである。

資料 CQ10-3 Risk of bias

β-D-グルカン

(カットオフ値：80 pg/mL)

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Boch	+	+	+	-	+	+	+
Buluk	?	+	?	?	+	+	+
Chang	+	+	-	+	+	+	+
Dobias	+	+	-	+	+	+	+
Furfaro	+	+	-	-	+	+	+
Garnham	+	+	+	+	+	+	+
Heldt	+	+	+	+	+	+	+
Lahmer	+	+	+	+	+	+	+
Metan	+	+	+	+	+	+	+

● High ? Unclear ● Low

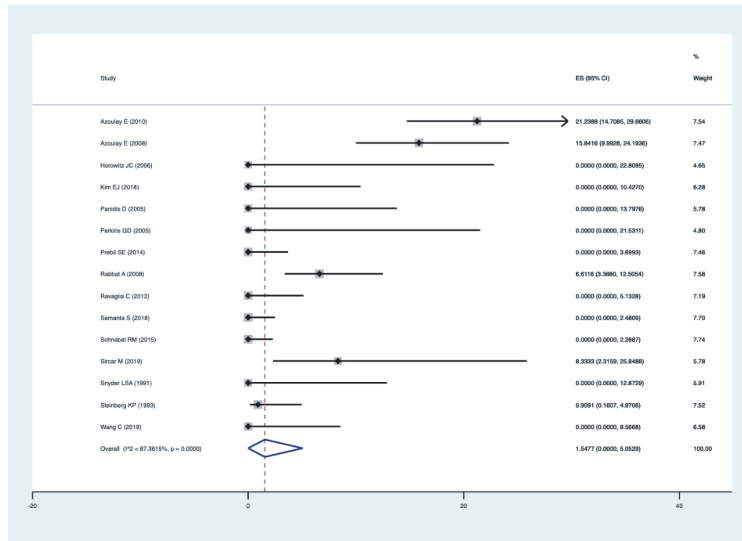
BAL の有害事象

死亡または重篤な後遺障害

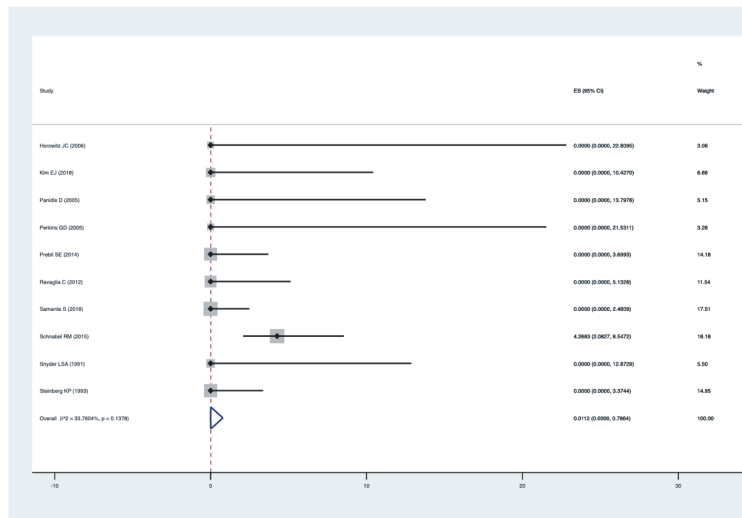
	Patient selection	Duration of follow up	Definition of outcome	Reporting the important prognostic factors	Adjustment in important prognostic factors	Overall risk of bias
Azoulay 2008	-	+	+	+	-	-
Azoulay 2010	-	+	+	-	+	-
Horowitz 2006	+	+	-	-	-	-
Kim 2018	+	+	+	-	-	-
Panidis 2005	-	-	-	+	-	-
Perkins 2005	+	-	-	+	-	-
Prebil 2014	+	+	+	+	+	+
Rabbat 2008	-	+	+	-	-	-
Ravaglia 2012	+	?	-	-	-	-
Samanta 2018	-	+	-	+	-	-
Schnabel 2015	+	+	+	+	+	+
Sircar 2019	-	+	-	-	-	-
Snyder 1991	+	+	-	-	-	-
Steinberg 1993	+	+	+	-	-	-
Wang 2019	+	+	-	-	-	-

資料 CQ10-4 Forest plot

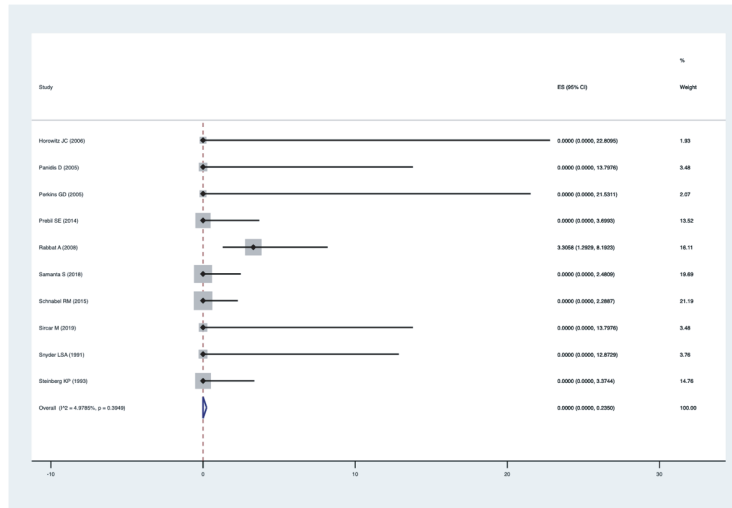
重篤な有害事象（呼吸器系）



重篤な有害事象（循環器系）



BAL の害 重篤な有害事象 (大量出血)

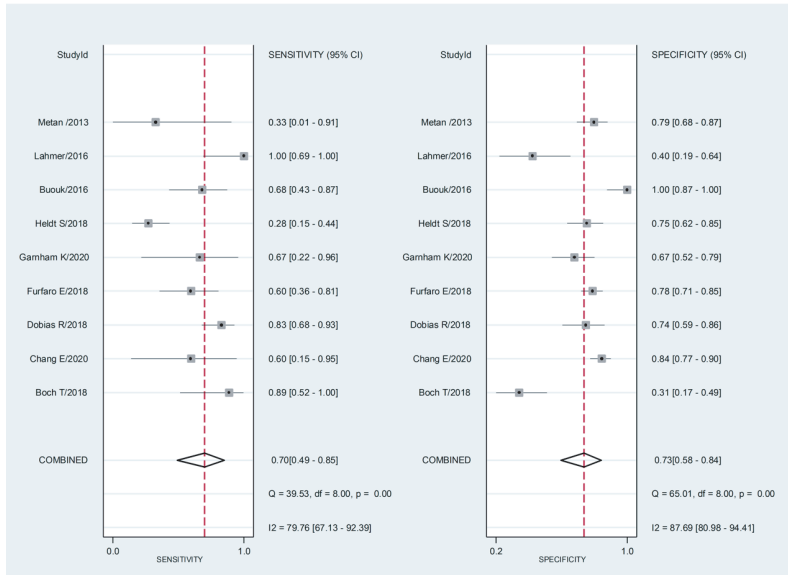


ガラクトマンナン抗原 (血清, カットオフ値 0.5)
 ガラクトマンナン抗原 (血清, カットオフ値 1.0)
 ガラクトマンナン抗原 (血清, カットオフ値 1.5)
 ガラクトマンナン抗原 (BALF, カットオフ値 0.5)
 ガラクトマンナン抗原 (BALF, カットオフ値 1.0)

下記文献の Figure E1 参照.

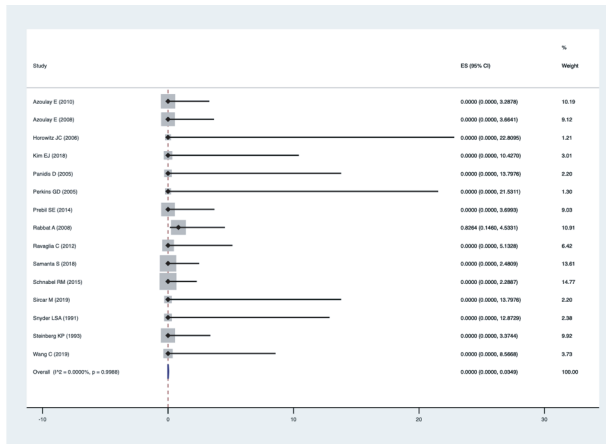
Haydour Q, Hage CA, Carmona EM, et al. Diagnosis of fungal infection. A systematic review and meta-analysis supporting American Thoracic Society Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc* 2019 ; 16 (9) : 1179-1188. PMID 31219341

β-D-グルカン (カットオフ値 : 80 pg/mL)



BALの有害事象

死亡または重篤な後遺障害



- ガラクトマンナン抗原 (血清, カットオフ値 0.5)
- ガラクトマンナン抗原 (血清, カットオフ値 1.0)
- ガラクトマンナン抗原 (血清, カットオフ値 1.5)
- ガラクトマンナン抗原 (BALF, カットオフ値 0.5)
- ガラクトマンナン抗原 (BALF, カットオフ値 1.0)

下記文献の Figure E1 参照.

Haydour Q, Hage CA, Carmona EM, et al. Diagnosis of fungal infection. A systematic review and meta-analysis supporting American Thoracic Society Practice Guideline. Ann Am Thorac Soc 2019 ; 16 (9) : 1179-1188. PMID 31219341

資料 CQ10-5 エビデンスプロファイル

検査：β-D-グルカン（カットオフ値：80 pg/mL）

感度	0.70 (95% CI : 0.49~0.85)
特異度	0.73 (95% CI : 0.58~0.84)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (アスペルギルスを持つ患者)	9 研究 757 患者	横断（コホートタイプの精度研究）	深刻 ^a	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	35 (25~43)	70 (49~85)	140 (98~170)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤ってアスペルギルスを持っていないと分類された患者)								15 (7~25)	30 (15~51)	60 (30~102)	
真陰性 (アスペルギルスのない患者)	9 研究 757 患者	横断（コホートタイプの精度研究）	深刻 ^a	深刻 ^c	非常に深刻 ^c	深刻 ^e	なし	694 (551~798)	657 (522~756)	584 (464~672)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤ってアスペルギルスを持つと分類される患者)								256 (152~399)	243 (144~378)	216 (128~336)	

説明

- QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、対象患者で 1/9 個、インデックス検査で 0/9 個、参照基準で 4/9 個、フローとタイミングで 3/9 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 0/9 個、インデックス検査で 0/9 個、参照基準で 0/9 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が 1/2 程度以上の項目が、1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり対象を ARDS 患者に限らず、急性呼吸不全患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、0.3 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 10% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異なり、臨床的判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.3 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 10% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異なり、臨床的判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。

検査：ガラクトマンナン抗原（血清，カットオフ値 0.5）

感 度	0.75 (95% CI : 0.65~0.83)
特異度	0.85 (95% CI : 0.77~0.90)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直 接性	非一 貫性	不精 確性	出版 バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (侵襲性肺アスペルギルス症を持つ患者)	28 研究 518 患者	横断 (コホ ートタイプの精 度研究)	深刻 ^a	深刻 ^b	非常に 深刻 ^c	非常に 深刻 ^d	なし	38 (33~ 42)	75 (65~ 83)	150 (130~ 166)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って侵襲性肺アスペルギルス症を持っていないと分類された患者)								12 (8~ 17)	25 (17~ 35)	50 (34~ 70)	
真陰性 (侵襲性肺アスペルギルス症のない患者)	28 研究 4,259 患者	横断 (コホ ートタイプの精 度研究)	深刻 ^a	深刻 ^b	非常に 深刻 ^c	深刻で ない ^e	なし	808 (731~ 855)	765 (693~ 810)	680 (616~ 720)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤って侵襲性肺アスペルギルス症を持つと分類される患者)								142 (95~ 219)	135 (90~ 207)	120 (80~ 184)	

説 明

- QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 12/28 個、インデックス検査で 10/28 個、参照基準で 12/28 個、フローとタイミングで 3/28 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 12/28 個、インデックス検査で 4/28 個、参照基準で 3/28 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、1/2 程度以上の項目が 1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり、対象を ARDS 患者に限らず、侵襲性肺アスペルギルス症の患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定するべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、0.3 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 5%ないし 10%と設定した場合によって、検査に正味の利益があるかどうか異なり、臨床の判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.3 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 10%ないし 20%と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異ならず、臨床の判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。

検査：ガラクトマンナン抗原（血清，カットオフ値 1.0）

感度	0.76 (95% CI : 0.60~0.91)
特異度	0.88 (95% CI : 0.79~0.94)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (侵襲性肺アスペルギルス症を持つ患者)	8 研究 145 患者	横断（コホートタイプの精度研究）	深刻 ^a	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	38 (28~ 44)	76 (57~ 88)	152 (114~ 176)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って侵襲性肺アスペルギルス症を持っていないと分類された患者)								12 (6~ 22)	24 (12~ 43)	48 (24~ 86)	
真陰性 (侵襲性肺アスペルギルス症のない患者)	8 研究 1,237 患者	横断（コホートタイプの精度研究）	深刻 ^a	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	深刻でない ^e	なし	836 (751~ 884)	792 (711~ 837)	704 (632~ 744)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤って侵襲性肺アスペルギルス症を持つと分類される患者)								114 (66~ 199)	108 (63~ 189)	96 (56~ 168)	

説明

- QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 3/8 個、インデックス検査で 2/8 個、参照基準で 3/8 個、フローとタイミングで 4/8 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 1/8 個、インデックス検査で 0/8 個、参照基準で 3/8 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、1/2 程度以上の項目が 1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり、対象を ARDS 患者に限らず、侵襲性肺アスペルギルス症の患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、0.3 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 5% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異なり、臨床的判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.3 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 10% ないし 20% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異ならず、臨床的判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。

検査：ガラクトマンナン抗原（血清，カットオフ値 1.5）

感度	0.59 (95% CI : 0.44~0.72)
特異度	0.95 (95% CI : 0.90~0.97)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (侵襲性肺アスペルギルス症を持つ患者)	14 研究 272 患者	横断（コホートタイプの精度研究）	深刻 ^a	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	深刻 ^d	なし	30 (22~36)	59 (44~72)	118 (88~144)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って侵襲性肺アスペルギルス症を持っていないと分類された患者)								20 (14~28)	41 (28~56)	82 (56~112)	
真陰性 (侵襲性肺アスペルギルス症のない患者)	14 研究 2,256 患者	横断（コホートタイプの精度研究）	深刻 ^a	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	深刻でない ^e	なし	903 (855~922)	855 (810~873)	760 (720~776)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤って侵襲性肺アスペルギルス症を持つと分類される患者)								47 (28~95)	45 (27~90)	40 (24~80)	

説明

- QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 9/14 個、インデックス検査で 8/14 個、参照基準で 9/14 個、フローとタイミングで 6/14 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 8/14 個、インデックス検査で 2/14 個、参照基準で 4/12 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が 1/2 程度以上の項目が、1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり、対象を ARDS 患者に限らず、侵襲性肺アスペルギルス症の患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、0.3 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 5%ないし 10%と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異ならず、臨床的判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.3 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 10%ないし 20%と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異ならず、臨床的判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。

検査：ガラクトマンナン抗原（BALF，カットオフ値 0.5）

感度	0.88 (95% CI : 0.75~1.00)
特異度	0.81 (95% CI : 0.71~0.91)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (侵襲性肺アスペルギルス症を持つ患者)	12 研究 1,123 患者	横断 (コホート タイプの精 度研究)	非常に 深刻 ^a	深刻 ^b	非常に 深刻 ^c	深刻 ^d	なし	44 (38~ 50)	88 (75~ 100)	176 (150~ 200)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って侵襲性肺アスペルギルス症を持っていないと分類された患者)								6 (0~ 12)	12 (0~ 25)	24 (0~ 50)	
真陰性 (侵襲性肺アスペルギルス症のない患者)	12 研究 1,123 患者	横断 (コホート タイプの精 度研究)	非常に 深刻 ^a	深刻 ^b	非常に 深刻 ^c	深刻で ない ^e	なし	770 (675~ 864)	729 (639~ 819)	648 (568~ 728)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤って侵襲性肺アスペルギルス症を持つと分類される患者)								180 (86~ 275)	171 (81~ 261)	152 (72~ 232)	

説明

- QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 7/12 個、インデックス検査で 11/12 個、参照基準で 11/12 個、フローとタイミングで 7/12 個であった。このように、2 項目以上で、高リスクまたはリスク不明であった文献の割合が 2/3 程度以上であったため、「非常に深刻」と判断した。
- QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 0/12 個、インデックス検査で 0/12 個、参照基準で 0/12 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、1/2 程度以上の項目が 1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり、対象を ARDS 患者に限らず、侵襲性肺アスペルギルス症の患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.3 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 5% ないし 10% と設定した場合によって、検査に正味の利益があるかどうかは異なり、臨床の判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.3 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 10% ないし 20% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異ならず、臨床の判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。

検査：ガラクトマンナン抗原 (BALF, カットオフ値 1.0)

感 度	0.78 (95% CI : 0.61~0.95)
特異度	0.93 (95% CI : 0.87~0.98)

事前確率	5%	10%	20%
------	----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非 直接性	非 一貫性	不 精確性	出 版 バイアス	事前 確率 5%	事前 確率 10%	事前 確率 20%	
真陽性 (侵襲性肺アスペルギルス症を持つ患者)	11 研究 711 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	非常に深刻 ^a	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	深刻 ^d	なし	39 (31~48)	78 (61~95)	156 (122~190)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って侵襲性肺アスペルギルス症を持っていないと分類された患者)								11 (2~19)	22 (5~39)	44 (10~78)	
真陰性 (侵襲性肺アスペルギルス症のない患者)	11 研究 711 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	非常に深刻 ^a	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	深刻でない ^e	なし	884 (827~931)	837 (783~882)	744 (696~784)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤って侵襲性肺アスペルギルス症を持つと分類される患者)								66 (19~123)	63 (18~117)	56 (16~104)	

説 明

- QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 9/11 個、インデックス検査で 10/11 個、参照基準で 9/11 個、フローとタイミングで 9/11 個であった。このように、2 項目以上で、高リスクまたはリスク不明であった文献の割合が 2/3 程度以上であったため、「非常に深刻」と判断した。
- QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 0/11 個、インデックス検査で 0/11 個、参照基準で 0/11 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、1/2 程度以上の項目が 1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。しかしながら、今回 SR を実施するにあたり、対象を ARDS 患者に限らず、侵襲性肺アスペルギルス症の患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に直接的に適用するには限界がある。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、0.3 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益 (真陽性と重み付けした偽陽性の差) を検討した。有病割合を 5%ないし 10%と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異ならず、臨床的判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.3 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益 (真陽性と重み付けした偽陽性の差) を検討した。有病割合を 10%ないし 20%と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異ならず、臨床的判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。

BAL の害

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	結果の要約		確実性の評価					確実性
			頻度 95% CI	患者 1,000 人 に検査を 実施した 場合	バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	
死 亡	15 研究 1,106 患者	コホート研究, ランダム化比較 試験	0.000% (0.000~ 0.035)	0 (0~0)	深刻 ^e	深刻で ない ^d	深刻で ない ^e	深刻で ない ^g	評価 なし	⊕⊕⊕○ 中程度
呼吸器系の追加治療を 要する重篤な有害事象 ^a	15 研究 1,106 患者	コホート研究, ランダム化比較 試験	1.548% (0.000~ 5.053)	15 (0~50)	深刻 ^e	深刻で ない ^d	深刻で ない ^{e,f}	深刻で ない ^g	評価 なし	⊕⊕⊕○ 中程度
循環器系の追加治療を 要する重篤な有害事象 ^b	10 研究 706 患者	コホート研究, ランダム化比較 試験	0.011% (0.000~ 0.788)	0 (0~8)	深刻 ^e	深刻で ない ^d	深刻で ない ^e	深刻 ^h	評価 なし	⊕⊕○○ 低い
大出血 (重篤な有害)	10 研究 747 患者	コホート研究, ランダム化比較 試験	0.000% (0.000~ 0.235)	0 (0~2)	深刻 ^e	深刻で ない ^d	深刻で ない ^e	深刻 ^h	評価 なし	⊕⊕○○ 低い

説 明

- 新たな人工呼吸器装着，気胸。
- 新たな昇圧剤の開始，抗不整脈薬の投与。
- lorio らのツール (lorio A, et al. BMJ 2015 ; 350 : h870) を用いたバイアスリスク評価において，高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が，対象患者のドメインで 6/15 個，フォローアップ期間のドメイン 3/15 個，アウトカム定義のドメインで 8/15 個，重要な予後因子の報告に関するドメインで 9/15 個，重要な予後因子での調整のドメインで 12/15 個であった。このように，項目によって，高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため，「深刻」と判断した。
- 今回の SR において検索対象となった文献群は，理想的に設定するべき SR 疑問と一致しており，本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況に概ね適用可能と考えられた。以上より，非直接性は「深刻でない」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを，フォレストプロットでの視覚的な判断，および I^2 統計量を基に判断した。
- $I^2=87\%$ であるが，人工呼吸器を使用していない患者を含む研究を分けてサブグループ解析をすると，異質性は説明可能である。よって「深刻でない」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は，最適な情報量の閾値を上回っていた。臨床医の判断は統合された頻度の CI の上端・下端で変化しないと考えられた。以上より，全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数が，最適な情報量の閾値を下回るために，結果は不精確である可能性がある。臨床医の判断は統合された頻度の CI の上端・下端で変化しないと考えられた。以上より，全体としての不精確さは「深刻」と判断した。

資料 CQ10-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ10：ARDSの原因疾患（侵襲性肺アスペルギルス症）の鑑別に際して、血清β-D-グルカン、ガラクトマンナン抗原（血中、気管支肺胞洗浄液中）を用いるか？	
集団：	ARDSの患者または急性呼吸不全患者
診断対象：	侵襲性肺アスペルギルス症
検査：	血清β-D-グルカン、ガラクトマンナン抗原〔血中、気管支肺胞洗浄液（BALF）中〕
検査の目的/役割：	ARDS診療における鑑別診断
セッティング：	救急外来またはICUに準じた状況
主要なアウトカム：	生命予後、検査による重篤な有害事象
検査結果に基づく診療：	陽性であれば、侵襲性肺アスペルギルス症と診断し、適切な抗真菌薬選択による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗真菌薬による治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う
視点：	個人
背景：	ARDSの診療においては、原疾患の診断と適切な治療が重要である。侵襲性肺アスペルギルス症は、免疫状態の低下した患者に発症し、急速に進行して呼吸不全を呈する。ARDSの原疾患となる頻度は低いと思われるが、適切な治療が行われなかった場合は、致死的な転帰をたどる可能性が高い。そのため、侵襲性肺アスペルギルス症を迅速かつ確に診断することは重要である。血清β-D-グルカン、血中ガラクトマンナン抗原の測定は、アスペルギルス症を疑う患者において広く用いられている検査である。また、近年ではBALF中のガラクトマンナン抗原測定も注目されている。これらから、「ARDSの原因疾患（侵襲性肺アスペルギルス症）の鑑別に際して、血清β-D-グルカン、ガラクトマンナン抗原（血中、BALF中）を用いるか？」という疑問が設定された
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 優先度は高くない <input type="radio"/> たぶん優先度は高くない <input type="radio"/> たぶん優先度は高い <input checked="" type="radio"/> 優先度は高い <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDSの診療においては、原疾患の診断と適切な治療が重要である。侵襲性肺アスペルギルス症は、免疫状態の低下した患者に発症し、急速に進行して呼吸不全を呈する。 ARDSの原疾患となる頻度は低いと思われるが、適切な治療が行われなかった場合は、致死的な転帰をたどる可能性が高い。そのため、侵襲性肺アスペルギルス症を迅速かつ確に診断することは重要である。血清β-D-グルカン、血中ガラクトマンナン抗原の測定は、アスペルギルス症を疑	

う患者において広く用いられている検査である。また、近年では BALF 中のガラクトマンナン抗原測定も注目されている。これらのことから、本問題の優先順位は高いと考えられる

検査の精度 Test accuracy

予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?

判断	リサーチエビデンス	備考																												
血清 β -D-グルカン <input type="radio"/> 非常に正確 <input type="radio"/> 正確 <input checked="" type="radio"/> 不正確 <input type="radio"/> 非常に不正確 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない ガラクトマンナン抗原 (血中・BALF 中) <input type="radio"/> 非常に正確 <input type="radio"/> 正確 <input type="radio"/> 不正確 <input type="radio"/> 非常に不正確 <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>SR とメタ解析の結果，以下のような結果が得られた</p> <p>血清 β-D-グルカンの検査の精度については，「不正確」と判断した．ガラクトマンナン抗原検査の精度については複数の採取方法，カットオフがあるため「一概には言えない」と判断した</p> <p>血清 β-D-グルカン <カットオフ値：80 pg/mL> (9 RCT：n=757) 統合感度：0.70 (95% CI：0.49~0.85)，統合特異度：0.73 (95% CI：0.58~0.84) (Bivariate モデル)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>β-D-グルカン</th> <th colspan="3">1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数 (人)</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> <tr> <th>事前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真陽性</td> <td>35 (25~43)</td> <td>70 (49~85)</td> <td>140 (98~170)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陰性</td> <td>15 (7~25)</td> <td>30 (15~51)</td> <td>60 (30~102)</td> </tr> <tr> <td>真陰性</td> <td>694 (551~798)</td> <td>657 (522~756)</td> <td>584 (464~672)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陽性</td> <td>256 (152~399)</td> <td>243 (144~378)</td> <td>216 (128~336)</td> </tr> </tbody> </table> <p>血中ガラクトマンナン抗原 <カットオフ値 0.5 optical density index：OD> (28 RCT：n=518) 統合感度：0.75 (95% CI：0.65~0.83)，統合特異度：0.85 (95% CI：0.77~0.90) (Bivariate モデル)</p>	β -D-グルカン	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数 (人)			エビデンスの確実性	事前確率	5%	10%	20%		真陽性	35 (25~43)	70 (49~85)	140 (98~170)	非常に低	偽陰性	15 (7~25)	30 (15~51)	60 (30~102)	真陰性	694 (551~798)	657 (522~756)	584 (464~672)	非常に低	偽陽性	256 (152~399)	243 (144~378)	216 (128~336)	
β -D-グルカン	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数 (人)			エビデンスの確実性																										
事前確率	5%	10%	20%																											
真陽性	35 (25~43)	70 (49~85)	140 (98~170)	非常に低																										
偽陰性	15 (7~25)	30 (15~51)	60 (30~102)																											
真陰性	694 (551~798)	657 (522~756)	584 (464~672)	非常に低																										
偽陽性	256 (152~399)	243 (144~378)	216 (128~336)																											

血中ガラクトマンナン抗原	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数 (人)			エビデンスの確実性
	事前確率	5%	10%	
真陽性	38 (33~42)	75 (65~83)	150 (130~166)	非常に低
偽陰性	12 (8~17)	25 (17~35)	50 (34~70)	
真陰性	808 (731~855)	765 (693~810)	680 (616~720)	非常に低
偽陽性	142 (95~219)	135 (90~207)	120 (80~184)	

<カットオフ値 1.0 ODI>

(8 RCT : n=145)

統合感度 : 0.76 (95% CI : 0.60~0.91), 統合特異度 : 0.88 (95% CI : 0.79~0.94)

(Bivariate モデル)

血中ガラクトマンナン抗原	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数 (人)			エビデンスの確実性
	事前確率	5%	10%	
真陽性	38 (28~44)	76 (57~88)	152 (114~176)	非常に低
偽陰性	12 (6~22)	24 (12~43)	48 (24~86)	
真陰性	836 (751~884)	792 (711~837)	704 (632~744)	非常に低
偽陽性	114 (66~199)	108 (63~189)	96 (56~168)	

<カットオフ値 1.5 ODI>

(14 RCT : n=272)

統合感度 : 0.59 (95% CI : 0.44~0.72), 統合特異度 : 0.95 (95% CI : 0.90~0.97)

(Bivariate モデル)

血中ガラクトマンナン抗原	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数 (人)			エビデンスの確実性
事前確率	5%	10%	20%	
真陽性	30 (22~36)	59 (44~72)	118 (88~144)	非常に低
偽陰性	20 (14~28)	41 (28~56)	82 (56~112)	
真陰性	903 (855~922)	855 (810~873)	760 (720~776)	非常に低
偽陽性	47 (28~95)	45 (27~90)	40 (24~80)	

BALF 中ガラクトマンナン抗原

<カットオフ値 0.5 ODI>

(12 RCT : n=1,123)

統合感度 : 0.88 (95% CI : 0.75~1.00), 統合特異度 : 0.81 (95% CI : 0.71~0.91)

(Bivariate モデル)

血中ガラクトマンナン抗原	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数 (人)			エビデンスの確実性
事前確率	5%	10%	20%	
真陽性	44 (38~50)	88 (75~100)	176 (150~200)	非常に低
偽陰性	6 (0~12)	12 (0~25)	24 (0~50)	
真陰性	770 (675~864)	729 (639~819)	648 (568~728)	非常に低
偽陽性	180 (86~275)	171 (81~261)	152 (72~232)	

<カットオフ値 1.0 ODI>

(11 RCT : n=711)

統合感度：0.78 (95% CI：0.61～0.95)，統合特異度：0.93 (95% CI：0.87～0.98)
(Bivariate モデル)

血中ガラクトマンナン抗原	1,000 人に検査を実施した場合に該当する人数 (人)			エビデンスの確実性
	事前確率	5%	10%	
真陽性	39 (31～48)	78 (61～95)	156 (122～190)	非常に低
偽陰性	11 (2～19)	22 (5～39)	44 (10～78)	
真陰性	884 (827～931)	837 (783～882)	744 (696～784)	非常に低
偽陽性	66 (19～123)	63 (18～117)	56 (16～104)	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい影響はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																
血清 β-D-グルカン <input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	1,000 人の患者を対象とした場合に適切な治療の利益を受ける人数 (真陽性の人数) を検討した 血清 β-D-グルカンについては「中程度」、ガラクトマンナン抗原については複数の採取方法とカットオフがあるため「一概には言えない」と判断した 血清 β-D-グルカン <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査をする</td> <td>35 人</td> <td>70 人</td> <td>140 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>50 人</td> <td>100 人</td> <td>200 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査をする	35 人	70 人	140 人	検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	検査結果によらず全員治療する場合は、(治療の利益を受ける人数) = 1,000 × (検査前確率) と考えた 検査結果によらず全員治療しない場合は、治療の利益を受ける人数は 0 人と考えた
検査前確率	5%	10%	20%															
検査をする	35 人	70 人	140 人															
検査結果によらず全員治療する	50 人	100 人	200 人															
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人															
ガラクトマンナン抗原 (血中・BALF 中) <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	血中ガラクトマンナン抗原 <カットオフ値 0.5 ODI> <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査をする</td> <td>38 人</td> <td>75 人</td> <td>150 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査をする	38 人	75 人	150 人									
検査前確率	5%	10%	20%															
検査をする	38 人	75 人	150 人															

検査結果によらず 全員治療する	50人	100人	200人
検査結果によらず 全員治療しない	0人	0人	0人

血中ガラクトマンナン抗原
<カットオフ値 1.0 ODI>

検査前確率	5%	10%	20%
検査をする	38人	76人	152人
検査結果によらず 全員治療する	50人	100人	200人
検査結果によらず 全員治療しない	0人	0人	0人

血中ガラクトマンナン抗原
<カットオフ値 1.5 ODI>

検査前確率	5%	10%	20%
検査をする	30人	59人	118人
検査結果によらず 全員治療する	50人	100人	200人
検査結果によらず 全員治療しない	0人	0人	0人

BALF 中ガラクトマンナン抗原
<カットオフ値 0.5 ODI>

検査前確率	5%	10%	20%
検査をする	44人	88人	176人
検査結果によらず 全員治療する	50人	100人	200人
検査結果によらず 全員治療しない	0人	0人	0人

BALF 中ガラクトマンナン抗原
<カットオフ値 1.0 ODI>

検査前確率	5%	10%	20%
検査をする	39人	78人	156人
検査結果によらず 全員治療する	50人	100人	200人
検査結果によらず 全員治療しない	0人	0人	0人

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																
血清 β -D-グルカン <input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けを 0.3 と設定 1,000 人の患者を対象とした場合に不必要な治療の害を受ける人数を検討した 血清 β -D-グルカンについては「中程度」、ガラクトマンナン抗原については複数の採取方法とカットオフがあるため「一概には言えない」と判断した	検査を実施した場合、不必要な治療の害を受ける人数は(偽陽性の人数)×(臨床的重み付け)で計算した 全員治療する場合は偽陽性の人数を(1-検査前確率)×1,000、全員治療しない場合は、0人と考えた。不必要な治療の害を受ける人数は、上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算定した 有害事象については検査を 1,000 人に実施した際に想定される有害事象の発生人数を上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算定した																
ガラクトマンナン抗原 (血中・BALF 中) <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	血清 β -D-グルカン <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査をする</td> <td>77 人</td> <td>73 人</td> <td>65 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず 全員治療する</td> <td>285 人</td> <td>270 人</td> <td>240 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず 全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>		検査前確率	5%	10%	20%	検査をする	77 人	73 人	65 人	検査結果によらず 全員治療する	285 人	270 人	240 人	検査結果によらず 全員治療しない	0 人	0 人	0 人
検査前確率	5%		10%	20%														
検査をする	77 人		73 人	65 人														
検査結果によらず 全員治療する	285 人		270 人	240 人														
検査結果によらず 全員治療しない	0 人	0 人	0 人															
	血中ガラクトマンナン抗原 <カットオフ値 0.5 ODI> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査をする</td> <td>43 人</td> <td>41 人</td> <td>36 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず 全員治療する</td> <td>285 人</td> <td>270 人</td> <td>240 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず 全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査をする	43 人	41 人	36 人	検査結果によらず 全員治療する	285 人	270 人	240 人	検査結果によらず 全員治療しない	0 人	0 人	0 人	
検査前確率	5%	10%	20%															
検査をする	43 人	41 人	36 人															
検査結果によらず 全員治療する	285 人	270 人	240 人															
検査結果によらず 全員治療しない	0 人	0 人	0 人															
	血中ガラクトマンナン抗原 <カットオフ値 1.0 ODI> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査をする</td> <td>43 人</td> <td>41 人</td> <td>36 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず 全員治療する</td> <td>285 人</td> <td>270 人</td> <td>240 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず 全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査をする	43 人	41 人	36 人	検査結果によらず 全員治療する	285 人	270 人	240 人	検査結果によらず 全員治療しない	0 人	0 人	0 人	
検査前確率	5%	10%	20%															
検査をする	43 人	41 人	36 人															
検査結果によらず 全員治療する	285 人	270 人	240 人															
検査結果によらず 全員治療しない	0 人	0 人	0 人															
	血中ガラクトマンナン抗原 <カットオフ値 1.5 ODI> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>5%</th> <th>10%</th> <th>20%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査をする</td> <td>14 人</td> <td>14 人</td> <td>12 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査をする	14 人	14 人	12 人									
検査前確率	5%	10%	20%															
検査をする	14 人	14 人	12 人															

検査結果によらず 全員治療する	285 人	270 人	240 人
検査結果によらず 全員治療しない	0 人	0 人	0 人

BALF 中ガラクトマンナン抗原

<カットオフ値 0.5 ODI>

検査前確率	5%	10%	20%
検査をする	54 人	51 人	46 人
検査結果によらず 全員治療する	285 人	270 人	240 人
検査結果によらず 全員治療しない	0 人	0 人	0 人

BALF 中ガラクトマンナン抗原

<カットオフ値 1.0 ODI>

検査前確率	5%	10%	20%
検査をする	20 人	19 人	17 人
検査結果によらず 全員治療する	285 人	270 人	240 人
検査結果によらず 全員治療しない	0 人	0 人	0 人

気管支肺胞洗浄の有害事象の頻度

	1,000 人に検査を 実施した場合		エビデンス の確実性
アウトカム	頻度 95% CI	患者 1,000 人に 検査を実施 した場合	
死 亡	0.000% (0.000~ 0.035)	0 (0~0)	中
呼吸器系の追加 治療を要する 重篤な有害事象	1.548% (0.000~ 5.053)	15 (0~50)	中
循環器系の追加 治療を要する 重篤な有害事象	0.011% (0.000~ 0.788)	0 (0~8)	低
大出血 (重篤な有害)	0.000% (0.000~ 0.235)	0 (0~2)	低

1,000 人に検査を実施した場合、重み付けした有害事象発生
 死亡の有害事象については真陽性に対して相対的に重み付
 けを 1.0 とし、それ以外の重大な有害事象は 0.4 とした
 BALF

有害事象	相当する人数
死 亡	0 人
呼吸器系の追加治療を要する 重篤な有害事象	6 人
循環器系の追加治療を要する 重篤な有害事象	0 人
大出血（重篤な有害）	0 人

検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	バイアスのリスク、非直接性、非一貫性、不精確性を考慮しエビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された	

検査の影響に関するエビデンスの確実性

Certainty of the evidence of test's effects

重大または重要な直接的な利益、有害事象、検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低い <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	直接的な検査の影響について検討したエビデンスなし BAL 検査の有害事象に関するエビデンスの確実性は「低い」と考えられた	

検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of evidence of management's effect

検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	一般に真陽性に対する抗真菌薬などの治療は「優れた医療上の慣行」として治療による生命予後などの改善効果が期待される。一方、偽陽性と判断され不必要な治療では望ましくない効果（薬剤の有害事象など）が想定される。しかし、治療が生命予後などの最終アウトカムに与える影響に関するエビデンスとして考慮した研究はない	

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of evidence of test result/management

検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？

How certain is the link between test results and management decisions?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	通常、検査結果に基づいて抗真菌薬の治療が開始されるため、結果と治療の意思決定の関係について確実性は高いと考えてよいと思われるが、エビデンスとして組み込まれた研究はない	

検査の影響の確実性 Certainty of effects

検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	検査の精度のエビデンスの確実性が「非常に低い」であるため、検査の影響全体のエビデンスの確実性は「非常に低い」となる	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や	真陽性の望ましい効果、偽陽性や有害事象などの望ましく	

ばらつきがある ●重要な不確実性やばらつきがある可能性がある ○重要な不確実性やばらつきはおそらくない ○重要な不確実性やばらつきはない	ない効果の価値は医療者や患者など個々人の価値観や経験が変われば、その価値観によって異なる可能性がある(偽陽性の臨床的重み付けは医療者や患者の個々人の価値観や経験が変われば、その価値観によって異なる可能性がある)
---	---

効果のバランス Balance of effects
 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査実施する、しないのどちらを支持するか？
 Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																				
血清 β-D-グルカン ○検査を支持する ○たぶん検査を支持する ○どちらも支持しない ●たぶん検査を支持しない ○検査を支持しない ○どちらも支持しない ○一概には言えない ○わからない ○検査を支持する ●たぶん検査を支持する ○どちらも支持しない ○たぶん検査を支持しない ○検査を支持しない ○どちらも支持しない ○一概には言えない ○わからない	真陽性と診断され適切な治療が実施される利益と、偽陽性と診断され不必要な治療を受ける不利益、および検査の害について正味の利益 (net-benefit) を求めた 血清 β-D-グルカン <カットオフ値：80 pg/mL> 正味の利益 (net-benefit) (1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数) <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 30%;">検査前確率</td> <td>5%</td> <td>10%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>検査結果に基づいて治療する</td> <td>-42 人</td> <td>-3 人</td> <td>75 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療する</td> <td>-235 人</td> <td>-170 人</td> <td>-40 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療しない</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </table> 真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けを 0.3 と考え、事前確率 5%、10%、20%での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた。検査を実施して治療する場合、検査を実施せずに全員に治療する場合、検査を実施せずに治療をしない場合で正味の利益 (net-benefit) を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は限定的と思われる 血中ガラクトマンナン抗原 <カットオフ値 0.5 ODI> 正味の利益 (net-benefit) (1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数) <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 30%;">検査前確率</td> <td>5%</td> <td>10%</td> <td>20%</td> </tr> </table>	検査前確率	5%	10%	20%	検査結果に基づいて治療する	-42 人	-3 人	75 人	検査結果によらず全員治療する	-235 人	-170 人	-40 人	検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人	検査前確率	5%	10%	20%	正味の利益 (net-benefit) は、1,000 人を対象とした時に得られる(適切な治療を受けられる真陽性の人数) - (不必要な治療を受ける偽陽性の人数) × (臨床的重み付け) - (検査の重大な有害事象の人数) × (臨床的重み付け) で計算した 重大な有害事象が無視できる程度の場合は、0 として計算した
検査前確率	5%	10%	20%																			
検査結果に基づいて治療する	-42 人	-3 人	75 人																			
検査結果によらず全員治療する	-235 人	-170 人	-40 人																			
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人																			
検査前確率	5%	10%	20%																			

検査結果に基づいて 治療する	-5 人	35 人	114 人
検査結果によらず 全員治療する	-235 人	-170 人	-40 人
検査結果によらず 全員治療しない	0 人	0 人	0 人

真陽性に対する偽陽性の相対的な偽陽性の臨床的重み付けを 0.3 と考え、事前確率 5%、10%、20%での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた。検査結果に基づいて治療する場合、検査結果によらずに全員に治療する場合、検査結果によらずに治療をしない場合で net-benefit を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は多いと思われる

<カットオフ値 1.0 ODI>

正味の利益 (net-benefit)

(1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)

検査前確率	5%	10%	20%
検査結果に基づいて 治療する	4 人	44 人	123 人
検査結果によらず 全員治療する	-235 人	-170 人	-40 人
検査結果によらず 全員治療しない	0 人	0 人	0 人

真陽性に対する偽陽性の相対的な偽陽性の臨床的重み付けを 0.3 と考え、事前確率 5%、10%、20%での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた。検査結果に基づいて治療する場合、検査結果によらずに全員に治療する場合、検査結果によらずに治療をしない場合で net-benefit を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は多いと思われる

<カットオフ値 1.5 ODI>

正味の利益 (net-benefit)

(1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)

検査前確率	5%	10%	20%
検査結果に基づいて 治療する	15 人	46 人	106 人
検査結果によらず 全員治療する	-235 人	-170 人	-40 人
検査結果によらず 全員治療しない	0 人	0 人	0 人

真陽性に対する偽陽性の相対的な偽陽性の臨床的重み付け

を 0.3 と考え、事前確率 5%、10%、20%での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた。検査結果に基づいて治療する場合、検査結果によらずに全員に治療する場合、検査結果によらずに治療をしない場合で net-benefit を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は多いと思われる

BALF 中ガラクトマンナン抗原

<カットオフ値 0.5 ODI>

正味の利益 (net-benefit)

(1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)

検査前確率	5%	10%	20%
検査結果に基づいて治療する	-16 人	31 人	124 人
検査結果によらず全員治療する	-235 人	-170 人	-40 人
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人

真陽性に対する偽陽性の相対的な偽陽性の臨床的重み付けを 0.3 と考え、事前確率 5%、10%、20%での net-benefit を計算した。BAL の死亡の有害事象については臨床的重み付けを 1.0 とし、それ以外の重大な有害事象の臨床的重み付けは 0.3 とした。検査結果に基づいて治療する場合、検査結果によらずに全員に治療する場合、検査結果によらずに治療をしない場合で net-benefit を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は多いと思われる

<カットオフ値 1.0 ODI>

正味の利益 (net-benefit)

(1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)

検査前確率	5%	10%	20%
検査結果に基づいて治療する	13 人	53 人	133 人
検査結果によらず全員治療する	-235 人	-170 人	-40 人
検査結果によらず全員治療しない	0 人	0 人	0 人

真陽性に対する偽陽性の相対的な偽陽性の臨床的重み付けを 0.3 と考え、事前確率 5%、10%、20%での net-benefit を計算した。BAL の死亡の有害事象については重み付けを 1.0 とし、それ以外の重大な有害事象は 0.4 とした。検査結果に基づいて治療する場合、検査結果によらずに全員に治療する場合、検査結果によらず治療をしない場合で

	net-benefit を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は多いと思われる	
受け入れ Acceptability		
検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？ Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられない <input type="radio"/> 受け入れられない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、許容可能と考えられる。考慮されたエビデンスなし	
実行可能性 Feasibility		
その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 可能 <input checked="" type="radio"/> たぶん可能 <input type="radio"/> たぶん困難 <input type="radio"/> 困難 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、おそらく実施できると考えられるが、施設によっては BALF 検査を実施できない可能性がある。考慮されたエビデンスなし	

判断の要約（血清 β -D-グルカン検査）

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない

検査の影響に関するエビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査結果/治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/management	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
価値観 Values	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			
効果のバランス Balance of effects	検査を支持しない	たぶん検査を支持しない	どちらも支持しない	たぶん検査を支持する	検査を支持する	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	受け入れられない	たぶん受け入れられない	たぶん受け入れられる	受け入れられる		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん困難	たぶん可能	可能		一概には言えない	わからない

判断の要約（血中ならびに BALF 中ガラクトマンナン抗原検査）

	判断						
問題 Problem	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響に関する エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査によって 導かれる治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査結果/ 治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/ management	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	検査を 支持し ない	たぶん 検査を 支持し ない	どちらも 支持し ない	たぶん 検査を 支持する	検査を 支持する	一概には 言えない	わから ない

受け入れ Acceptability	受け入れられない	たぶん受け入れられない	たぶん受け入れられる	受け入れられる		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん困難	たぶん可能	可能		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ（血清β-D-グルカン検査）

検査を行わないことを強く推奨	検査を行わないことを条件付きで推奨	検査を実施する、しないかのどちらを行うか条件付きで推奨	検査を行うことを条件付きで推奨	検査を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the test	Conditional recommendation against the test	Conditional recommendation for either the test or the comparison	Conditional recommendation for the test	Strong recommendation for the test
○	●	○	○	○

推奨のタイプ（血中ならびに BALF 中ガラクトマンナン抗原検査）

検査を行わないことを強く推奨	検査を行わないことを条件付きで推奨	検査を実施する、しないかのどちらを行うか条件付きで推奨	検査を行うことを条件付きで推奨	検査を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the test	Conditional recommendation against the test	Conditional recommendation for either the test or the comparison	Conditional recommendation for the test	Strong recommendation for the test
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS の原因疾患（侵襲性肺アスペルギルス症）の鑑別に際して、血清β-D-グルカン検査結果のみで判断しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

ARDS の原因疾患（侵襲性肺アスペルギルス症）の鑑別に際して、血中ならびに気管支肺胞洗浄液中ガラクトマンナン抗原検査を用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

理由 Justification

疑問 ARDSの原因疾患（侵襲性肺アスペルギルス症）の鑑別に際して、血清 β -D-グルカン検査、血中・BALF中ガラクトマンナン抗原検査を用いるか？

患者 ARDSの患者。

検査 血清 β -D-グルカン、血中ガラクトマンナン抗原、BALF中ガラクトマンナン抗原。

検査の目的、役割、セッティング

救急外来、ICU、またはそれに準じた状況でのARDS診療における鑑別診断。

検査結果に基づく診療

陽性であれば、侵襲性肺アスペルギルス症と診断し、適切な抗真菌薬選択による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗真菌薬による治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う。

エビデンスの要約

血清 β -D-グルカン<カットオフ値 80 pg/mL> (9 RCT : n=757)。

統合感度：0.70 (95% CI : 0.49~0.85), 統合特異度：0.73 (95% CI : 0.58~0.84)。

血中ガラクトマンナン抗原<カットオフ値 0.5 ODI> (28 RCT : n=518)。

統合感度：0.75 (95% CI : 0.65~0.83), 統合特異度：0.85 (95% CI : 0.77~0.90)。

血中ガラクトマンナン抗原<カットオフ値 1.0 ODI> (8 RCT : n=145)。

統合感度：0.76 (95% CI : 0.60~0.91), 統合特異度：0.88 (95% CI : 0.79~0.94)。

血中ガラクトマンナン抗原<カットオフ値 1.5 ODI> (14 RCT : n=272)。

統合感度：0.59 (95% CI : 0.44~0.72), 統合特異度：0.95 (95% CI : 0.90~0.97)。

BALF中ガラクトマンナン抗原<カットオフ値 0.5 ODI> (12 RCT : n=1,123)。

統合感度：0.88 (95% CI : 0.75~1.00), 統合特異度：0.81 (95% CI : 0.71~0.91)。

BALF中ガラクトマンナン抗原<カットオフ値 1.0 ODI> (11 RCT : n=711)。

統合感度：0.78 (95% CI : 0.61~0.95), 統合特異度：0.93 (95% CI : 0.87~0.98)。

BALFの有害事象の頻度。

死亡 0.000% (95% CI : 0.000~0.035)。

エビデンスの確実性

いずれの検査についても、感度・特異度の両方において、バイアスのリスク、非直接性、非一貫性、不精確性を考慮しエビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された。BALFの害について、エビデンスの確実性は「中」または「低」であった。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

血清 β -D-グルカン検査、血中・BALF中ガラクトマンナン抗原検査を実施することによる望ましい効果として、侵襲性肺アスペルギルス症と診断し適切な治療が迅速に受けられることが想定される。また、望ましくない効果として、誤診断（偽陽性）により不要な治療を受ける害と、検査の有害事象が考えられる。この検査の望ましい効果と害を、検査せずに治療方針を決定した場合と比較した。血清 β -D-グルカン検査は、検査をすることで利益を得られる臨床的状況は限定的と考えられた。血中・BALF中ガラクトマンナン抗原検査は、検査をすることで利益を得られる臨床的状況

況は多いと考えられた。検査のコストは少なく、実行可能性はおそらく問題なく、一般に受け入れられている医療行為である。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が、中央値 9 点、見解不一致指数 0.192 であった。

パネル会議では、EtD の記載方法について修正の指摘があった。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

ただし、上記の効果のバランスは検査前確率と偽陽性の臨床的重み付け、検査性能に依存している。したがって、臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の偽陽性の臨床的重み付けなどの価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

今回の SR に組み入れられた研究の多くは、免疫不全患者を対象としていた。そのため、得られた統合感度・特異度の結果を、必ずしも ARDS 患者全般に対しては適応できない可能性がある。施設における人的資源、有害事象などの観点から、実臨床では BALF よりも血液で測定されていることが多いと思われる。また、施設によっては BALF 検査が実行できない可能性がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

SR に組み入れられた研究の多くは、ARDS 患者を対象としたものではない。ARDS 患者を対象とした診断精度研究が求められる。

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ
11

ARDS の原因疾患（粟粒結核）の鑑別に際して、胸部単純 X 線写真，胸部高分解能 CT，インターフェロン γ 遊離試験を用いるか？

推奨

ARDS の原因疾患（粟粒結核）の鑑別に際して、胸部単純 X 線写真，胸部高分解能 CT，インターフェロン γ 遊離試験を用いるかどうかについて、特定の推奨を下すことはできない。胸部単純 X 線検査は ARDS 診療においてほぼ全例に使用されており，胸部高分解能 CT ならびにインターフェロン γ 遊離試験は，臨床医の経験などに基づいて用いられているのが現状である (in our practice statement)。

1 背景，この問題の優先度

頻度は稀であるが，粟粒結核が ARDS の原因であることがあり，そのような患者群では抗結核薬を使用しなければ致命的経過をたどる。また，肺結核を合併していた場合，空気感染予防策が必要となり，その診断は極めて重要である。結核の確定診断としては塗抹検査および培養検査による結核菌の証明であるが，事前のスクリーニング検査として胸部単純 X 線写真 (Xp)，胸部高分解能 CT (high-resolution computed tomography : HRCT)，インターフェロン γ 遊離試験 (Interferon- γ release assay : IGRA) などの選択肢が挙げられる。成人の ARDS 患者に対し，これらの検査で粟粒結核をスクリーニングし，必要があれば更なる検査を追加して適切な抗結核薬投与による治療介

入を行う，あるいは適切な空気感染予防策を取ることが重要である。以上より，「ARDS の原因疾患（粟粒結核）の鑑別に際して，胸部単純 X 線写真，胸部高分解能 CT，インターフェロン γ 遊離試験を用いるか？」という疑問が設定された。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : ARDS 患者。

検査 : 胸部 Xp，胸部 HRCT，IGRA。

目的 : 救急外来，ICU，またはそれに準じた状況での ARDS 診療における鑑別診断。

2 エビデンスの要約

該当の研究なし。

成人の ARDS 患者で粟粒結核を疑った場合の

スクリーニング検査としては、まずは胸部 Xp が挙げられる。ただし、微細な粒状影については見落とす可能性があり、必要に応じて胸部 HRCT が行われる。胸部 CT では 1~3 mm 程度の結節が、両肺にランダムに分布する所見を認め、粟粒結核を疑う所見となる。IGRA は血液検査のみの簡便な検査であるものの、結果の判明までに数日間の時間を要することもある。

これらの検査結果が陽性であれば、粟粒結核を疑い、陰圧個室管理とした上で、喀痰、尿、胃液、気管支鏡、骨髄穿刺、肝生検などで検体を採取し、結核菌が証明されれば確定診断となり抗結核薬での治療を開始する。陰性であれば、粟粒結核を否定し、不要な検査・治療を回避し、異なる鑑別診断への追加の検査や経過観察を行う。一方で、検査によって誤った診断が下されることで、不要な個室陰圧管理、侵襲的検査、抗結核薬が追加されるなどの害が生じる可能性がある。

ARDS 患者を対象とした、上記の検査の診断精度の研究は見つからなかった。参考として、活動性結核の診断における IGRA の診断精度を検討した研究の結果を紹介する。T-スポット[®].TB は感度 87.5% (95%CI: 85%~90%) で特異度 86.3% (95%CI: 81%~90%)、クオンティフェロン[®] TB ゴールドは感度 81% (95%CI: 78%~83%) で特異度 99.2% (95%CI: 98%~100%) と報告されている¹⁾。

検査の診断精度を検討した良質なエビデンスがないため、本 CQ に対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

利益と害のバランスは不明である。受け入れ、実行可能性については問題ないと思われる。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.132 であった。パネル会議では表記の微細な点についてのみ議論があった。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

IGRA については、細胞性免疫が低下している患者のサブグループでは、偽陰性となる可能性が上がるため、結果の解釈にはより慎重になる必要がある。また、特に高齢患者では活動性結核でなくても過去の感染を反映して偽陽性となることがあるため、結果の解釈は慎重に行う必要がある。

4 実施上の考慮事項

すでに日常臨床で実行されており、特に問題は生じないと思われる。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

今後、この臨床疑問に関する診断精度研究が

必要である。

⑧ 文献検索式と文献選択

「Tuberculosis, Miliary」「disseminated tuberculosis」「CT, X-ray」をキーワードとしてPubMedおよびCochrane CENTRALで2020年7月9日までの文献を検索したところ833件の研究が同定され、スクリーニングの結果、該当する研究はなかった。

参考文献

- 1) Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB : a metaanalysis. Chest 2010 ; 137 : 952-68.

⑨ 本CQで対象とした研究

なし。

⑩ 資料一覧

- ・資料 CQ11-1 Search strategy.
- ・資料 CQ11-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ11-3 Evidence-to-Decision.

資料 CQ11-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/9)

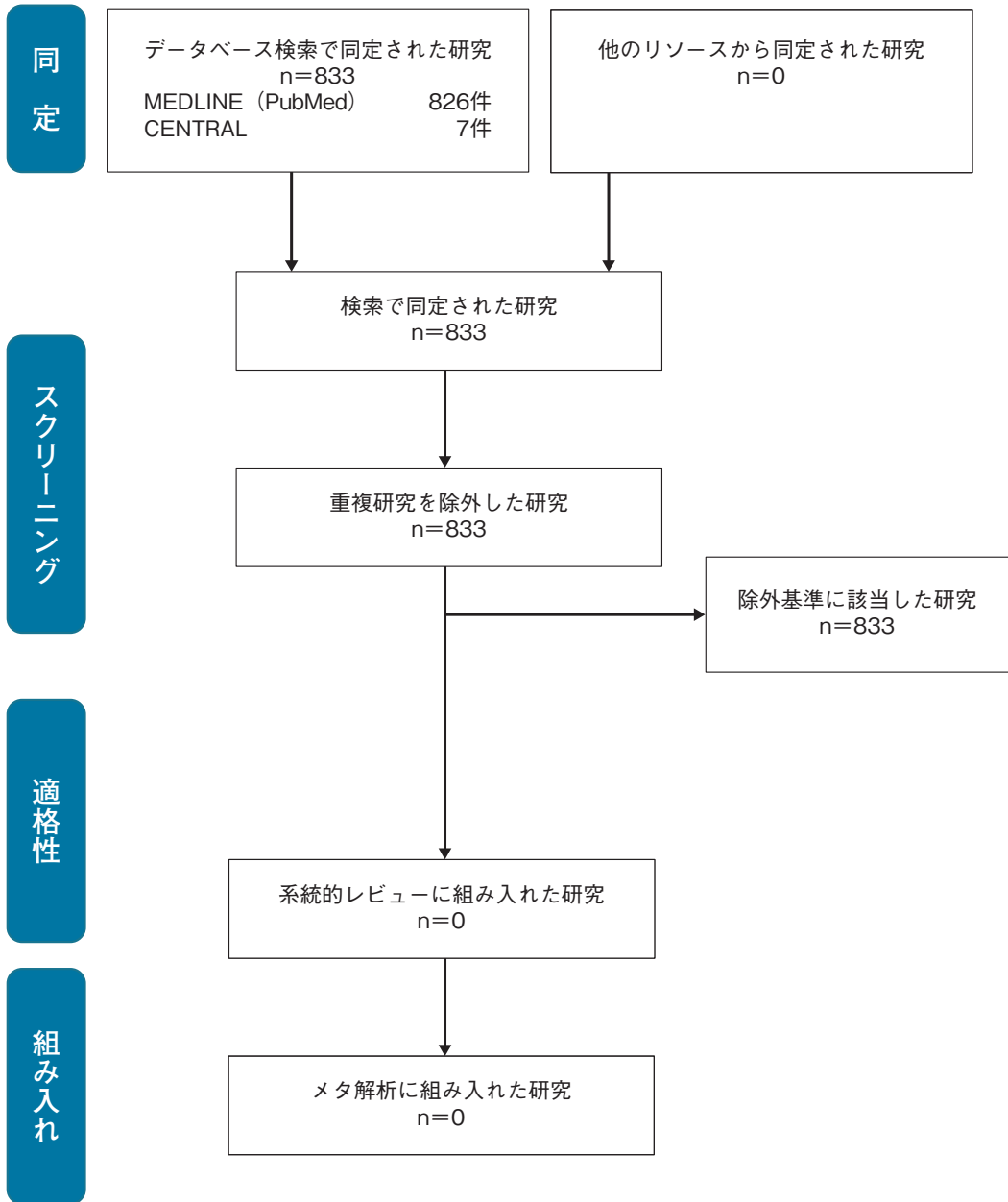
#1	"Tuberculosis, Miliary"/diagnosis[Mesh]
#2	tuberculosi*[tiab] AND miliary[tiab]
#3	disseminated tuberculosis[tiab]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	"tomography, x-ray computed"[MeSH Terms]
#6	"computed"[tiab] AND "tomography"[tiab]
#7	"computed tomography"[tiab]
#8	#5 OR #6 OR #7
#9	"mass chest x-ray"[MeSH Terms]
#10	("mass"[tiab] AND "chest"[tiab]) AND "x-ray"[tiab]
#11	#9 OR #10
#12	"chest**"[tiab] OR "thorax"[tiab]
#13	"diagnostic imaging"[tiab]
#14	"radiography"[MeSH Terms]
#15	"radiograph**"[tiab]
#16	#13 OR #14 OR #15
#17	#12 AND #16
#18	"Thorax/diagnostic imaging"[Mesh]
#19	#17 OR #18
#20	"Interferon-gamma Release Tests"[Mesh]
#21	"interferon-gamma"[tiab] AND "release"[tiab] AND "tests"[tiab]
#22	"Interferon-gamma/analysis"[Mesh]
#23	"igra"[tiab]
#24	"t-spot"[tiab]
#25	quantiferon[tiab]
#26	qft[tiab]
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
#28	#8 OR #11 OR #19 OR #27
#29	#4 AND #28
#30	[mh animals] NOT ([mh animals] AND [mh humans])
#31	#29 NOT #30

CENTRAL (Search date : 2020/7/9)

#1	[mh "Tuberculosis, Miliary"]
#2	tuberculosi*:ti,ab AND miliary:ti,ab
#3	"disseminated tuberculosis":ti,ab
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	[mh "tomography, x-ray computed"]
#6	computed:ti,ab AND tomography:ti,ab
#7	"computed tomography":ti,ab
#8	#5 OR #6 OR #7

#9	[mh "mass chest x-ray"]
#10	(mass:ti,ab AND chest:ti,ab) AND x-ray:ti,ab
#11	#9 OR #10
#12	chest*:ti,ab OR thorax:ti,ab
#13	"diagnostic imaging":ti,ab
#14	[mh radiography]
#15	radiograph*:ti,ab
#16	#13 OR #14 OR #15
#17	#12 AND #16
#18	[mh Thorax/DG]
#19	#17 OR #18
#20	[mh "Interferon-gamma Release Tests"]
#21	interferon-gamma:ti,ab AND release:ti,ab AND tests:ti,ab
#22	[mh Interferon-gamma]
#23	igra:ti,ab
#24	t-spot:ti,ab
#25	quantiferon:ti,ab
#26	qft:ti,ab
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
#28	#8 OR #11 OR #19 OR #27
#29	#4 AND #28
#30	[mh animals] NOT ([mh animals] AND [mh humans])
#31	#29 NOT #30

資料 CQ11-2 フローダイアグラム



資料 CQ11-3 Evidence-to-Decision

疑問

CQ11：ARDSの原因疾患（粟粒結核）の鑑別に際して、胸部単純X線写真、胸部高分解能CT、インターフェロン γ 遊離試験を用いるか？	
集団：	ARDS患者
診断対象：	粟粒結核
検査：	胸部単純X線写真、胸部高分解能CT、インターフェロン γ 遊離試験
検査の目的/役割：	ARDS診療における鑑別診断
セッティング：	救急外来、ICU、またはそれに準じた状況
主要なアウトカム：	生命予後、検査による重篤な有害事象
検査結果に基づく診療：	陽性（粟粒結核が疑われる）であれば、更なる診断検査を行い、適切な抗菌薬選択による治療を開始する。陰性であれば、不要な抗菌薬治療を回避し、異なる診断対象への追加の検査や経過観察を行う
視点：	個人
背景：	頻度は稀であるが、粟粒結核がARDSの原因であることがあり、そのような患者群では抗結核薬を使用しなければ致命的経過をたどる。また、肺結核を合併していた場合、空気感染予防策が必要となり、その診断は極めて重要である。結核の確定診断としては塗抹検査および培養検査による結核菌の証明であるが、事前のスクリーニング検査として胸部単純X線写真（Xp）、胸部高分解能CT（high-resolution computed tomography：HRCT）、インターフェロン γ 遊離試験（Interferon- γ release assay：IGRA）などの選択肢が挙げられる。成人のARDS患者に対し、これらの検査で粟粒結核をスクリーニングし、必要があれば更なる検査を追加して適切な抗結核薬投与による治療介入を行う、あるいは適切な空気感染予防策を取ることは重要である。以上より、「ARDSの原因疾患（粟粒結核）の鑑別に際して、胸部単純X線写真、胸部高分解能CT、インターフェロン γ 遊離試験を用いるか？」という疑問が設定された
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高くない <input type="radio"/> 優先度は高くない	<p>頻度は稀であるが、粟粒結核がARDSの原因であることがあり、そのような患者群では抗結核薬を使用しなければ致命的経過をたどる。また、肺結核を合併していた場合、空気感染予防策が必要となり、その診断は極めて重要である。したがって、この問題の優先度は高いと考えられた</p>	

○一概には言えない ○わからない		
検査の精度 Test accuracy		
予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?		
判断	リサーチエビデンス	備考
○非常に正確 ○正確 ○不正確 ○非常に不正確 ○一概には言えない ●わからない	文献検索では、ARDS患者を対象とした、粟粒結核の診断における胸部Xp、胸部HRCT、IGRAの診断精度を報告した質の高い研究は、見つけれなかった。したがって、本問題の推奨を支持する直接的なエビデンスとなる研究はないと判断された ARDS患者を対象としたものではないが、参考として、活動性結核の診断におけるIGRAの診断精度を検討した研究の結果を紹介する。T-スポット®.TBは感度87.5%（95% CI：85%～90%）で特異度86.3%（95% CI：81%～90%）、クオンティフェロン® TBゴールドは感度81%（95% CI：78%～83%）で特異度99.2%（95% CI：98%～100%）と報告されている ¹⁾	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい影響はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
○大きい ○中程度 ○小さい ○わずか ○一概には言えない ●わからない	検査の結果が真陽性で、粟粒結核を正しく疑うことができれば、適切な感染管理を行った上で、喀痰、尿、胃液、気管支鏡、骨髓穿刺、肝生検などで検体を採取し、結核菌が証明されれば確定診断となり抗結核薬での治療を開始することができる。真陰性であれば、粟粒結核を否定し、不要な検査・治療を回避し、異なる鑑別診断への追加の検査や経過観察を行うことができる。しかしながら、これらの望ましい効果の大きさがどの程度かは、わからない	
望ましくない効果 Undesirable effects		
予想される望ましくない影響はどの程度のものか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
○大きい ○中程度 ○小さい ○わずか ○一概には言えない ●わからない	検査によって誤った診断が下されることで（偽陽性）、不要な個室陰圧管理、侵襲的検査、抗結核薬が追加されるなどの害が生じる可能性が懸念される。しかしながら、その望ましくない効果の大きさがどの程度かは、わからない	

検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない	診断精度のエビデンスとして組み入れられた研究はない	

検査の影響に関するエビデンスの確実性

Certainty of the evidence of test's effects

重大または重要な直接的な利益、有害事象、検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	直接的な検査の影響について検討したエビデンスはない	

検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of management's effect

検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	真陽性に対して追加検査をすることで、確定診断につながり、さらには抗結核薬治療による生命予後などの改善効果が期待される。一方、偽陽性と判断され不必要な検査や治療を受けると、望ましくない効果（検査の有害事象や薬剤の副作用など）が想定される。しかし、追加検査や治療が生命予後などの最終アウトカムに与える影響に関するエビデンスとして、考慮した研究はない	

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of test result/management

検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？

How certain is the link between test results and management decisions?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	通常、スクリーニング検査結果に基づいて追加検査が行われ、確定診断された場合は速やかに抗結核薬治療が行われるため、結果と治療の意思決定の関係について確実性は高いと考えてよいと思われるが、エビデンスとして組み入れられた研究はない	

検査の影響の確実性 Certainty of effects

検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	エビデンスとして組み入れられた研究はない	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある可能性がある <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはおそらくない <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはない	真陽性の望ましい効果、偽陽性や有害事象などの望ましくない効果の価値は医療者や患者など個々人の価値観や経験が変わればその価値観によって異なる可能性がある	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査を実施する、しないのどちらを支持するか？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 検査を支持する <input type="radio"/> たぶん検査を支持する <input type="radio"/> どちらも支持しない <input type="radio"/> たぶん検査を支持しない <input type="radio"/> 検査を支持しない <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	真陽性と診断され適切な追加検査，さらには治療が実施される利益と，偽陽性と診断され不必要な検査や治療を受ける不利益についてのバランスは，エビデンスがないためどちらが大きいかは，わからない	

受け入れ Acceptability

検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられない <input type="radio"/> 受け入れられない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり，受け入れられると考えられる．考慮されたエビデンスなし	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 可能 <input checked="" type="radio"/> たぶん可能 <input type="radio"/> たぶん困難 <input type="radio"/> 困難 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	施設によっては IGRA を院内測定できない可能性があるが，一般に行われている医療行為であり，おそらく実行可能と考えられる．考慮されたエビデンスなし	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響に関する エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査によって 導かれる治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査結果/ 治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/ management	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	検査を支持しない	たぶん検査を支持しない	どちらも支持しない	たぶん検査を支持する	検査を支持する	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	受け入れられない	たぶん受け入れられない	たぶん受け入れられる	受け入れられる		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん困難	たぶん可能	可能		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

検査を行わないことを強く推奨	検査を行わないことを条件付きで推奨	検査を実施する、しないかのどちらを行うか条件付きで推奨	検査を行うことを条件付きで推奨	検査を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the test	Conditional recommendation against the test	Conditional recommendation for either the test or the comparison	Conditional recommendation for the test	Strong recommendation for the test
○	○	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDSの原因疾患（粟粒結核）の鑑別に際して、胸部単純X線写真、胸部高分解能CT、インターフェロ γ 遊離試験を用いるかどうかについて、特定の推奨を下すことはできない。胸部単純X線検査はARDS診療においてほぼ全例に使用されており、胸部高分解能CTならびにインターフェロ γ 遊離試験は、臨床医の経験などに基づいて用いられているのが現状である（in our practice statement）。

理 由 Justification

疑 問

ARDSの原因疾患（粟粒結核）の鑑別に際して、胸部Xp、胸部HRCT、IGRAを用いるか？

患 者 ARDS患者。

検 査 胸部Xp、胸部HRCT、IGRA。

検査の目的、役割、セッティング

救急外来、ICU、またはそれに準じた状況でのARDS診療における鑑別診断。

解 説

成人のARDS患者で粟粒結核を疑った場合のスクリーニング検査としては、まずは胸部Xpが挙げられる。ただし、微細な粒状影については見落とす可能性があり、必要に応じて胸部HRCTが行

われる。胸部 CT では 1～3 mm 程度の結節が、両肺にランダムに分布する所見を認め、粟粒結核を疑う所見となる。IGRA は、血液検査のみの簡便な検査であるものの、結果の判明までに数日間の時間を要することもある。

これらの検査結果が陽性であれば、粟粒結核を疑い、陰圧個室管理とした上で、喀痰、尿、胃液、気管支鏡、骨髓穿刺、肝生検などで検体を採取し、結核菌が証明されれば確定診断となり、抗結核薬での治療を開始する。陰性であれば、粟粒結核を否定し、不要な検査・治療を回避し、異なる鑑別診断への追加の検査や経過観察を行う。一方で、検査によって誤った診断が下されることで、不要な個室陰圧管理、侵襲的検査、抗結核薬が追加されるなどの害が生じる可能性がある。

ARDS 患者を対象とした、上記の検査の診断精度の研究は見つからなかった。参考として、活動性結核の診断における IGRA の診断精度を検討した研究の結果を紹介する。T-スポット®.TB は感度 87.5% (95%CI : 85%～90%) で特異度 86.3% (95%CI : 81%～90%)、クオンティフェロン® TB ゴールドは感度 81% (95%CI : 78%～83%) で特異度 99.2% (95%CI : 98%～100%) と報告されている¹⁾。

検査の診断精度を検討した良質なエビデンスがないため、本 CQ に対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

利益と害のバランスは不明である。受け入れ、実行可能性については問題ないと思われる。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.132 であった。パネル会議では表記の微細な点についてのみ議論があった。最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

IGRA については、細胞性免疫が低下している患者のサブグループでは、偽陰性となる可能性が上がるため、結果の解釈にはより慎重になる必要がある。また、特に高齢患者では活動性結核でなくとも過去の感染を反映して偽陽性となることがあるため、結果の解釈は慎重に行う必要がある。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

すでに日常臨床で実行されており、特に問題は生じないと思われる。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

今後、この臨床疑問に関する診断精度研究が必要である。

参考文献

- 1) Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB : a metaanalysis. Chest 2010 ; 137 : 952-68.

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ
12

ARDS 患者の予後予測に際して、解剖学的指標（肺生検の病理所見，胸部 CT の画像所見）を用いるか？

推奨

ARDS 患者の予後予測に際して、肺生検の病理所見のみ、あるいは胸部 CT の画像所見のみでは判断しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性，検査の特性やタイミング，検査前確率，患者や医療者の価値観，検査結果に続く意思決定）が変化すれば効果のバランスが変化し異なる選択肢が推奨される可能性がある。

1 背景，この問題の優先度

ARDS は致死率の高い病態であり，その予後予測は治療の意思決定に重要である。ARDS は病理学的にはびまん性肺胞傷害（diffuse alveolar damage：DAD）を呈することが典型的とされているが，臨床診断基準であるベルリン定義は，必ずしも病理学的病態を反映していない。実際に，臨床基準に基づき ARDS と診断された患者の剖検肺では，約半数にしか DAD 所見が見られなかったとする報告がある。肺生検検体で病理学的に DAD 所見を有する ARDS 患者は，DAD 所見を有さない患者に比べて予後不良とする報告もあり，肺生検が ARDS 患者の予後予測に有用である可能性が示唆されている。一方で，胸部 CT 所見，特に高分解能 CT（high-resolution CT：HRCT）所見は，肺の

様々な病理像を反映することが知られている。胸部 CT 所見から，DAD 所見の有無やその病理学的進行度を推測することで，ARDS 患者の予後を予測できる可能性も示唆されている。これらのことから，「ARDS 患者の予後予測に際して，肺生検の病理所見，胸部 CT の画像所見を用いるか？」という疑問は临床上重要と考えられた。

2 解説

1 PICO

患者（P）：ARDS の患者。

検査：肺生検の病理所見，胸部 CT の画像所見。

目的：救急外来，ICU，またはそれに準じた状況での ARDS 診療における鑑別診断。

検査結果に基づく診療：予後予測で陽性（死亡と予測）の場合は，状況に応じた治療方針に

変更する。陰性（生存と予測）の場合は、現行の治療を継続とする。

2 エビデンスの要約

本 CQ では解剖学的指標（肺生検の病理所見、胸部 CT の画像所見）の予後予測性能に関する SR およびメタ解析と肺生検、CT 室などへの院内の移動の有害事象の頻度に関する SR およびメタ解析を実施した。そのため複数の検索式、SR の結果が掲載されている。

肺生検（11RCT：n=616）の統合感度は、0.42（95%CI：0.21～0.57）、統合特異度は、0.69（固定）（HSROC モデル）であった。胸部 CT（6RCT：n=409）の統合感度は、0.62（95%CI：0.32～0.91）、統合特異度は、0.76（固定）（HSROC モデル）であった。

3 エビデンスの確実性

肺生検、胸部 CT のいずれにおいても、バイアスのリスク、非直接性、非一貫性、不精確性を考慮し、エビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

検査の結果により適切な治療方針の変更を受ける利益（真陽性の利益）がある一方で、不必要な治療方針の変更によって受ける害（偽陽性の害）が発生する。真陽性の利益と比較した偽陽性の害と相対的重要性を 0.2 と考えた。検査の重大な有害事象も含めて正味の利益を考慮すると、検査結果で治療方針を決定することが有用である臨床的状況は、非常に限られていると考えられた。検査の実行可能性については一概に言えないと判断された。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨

文案」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.132 であった。パネル会議では事前投票の結果をもって合意と判断されたが、のちに検査結果に基づく診療について記載の修正が必要と判断された。該当箇所の日本語表記の修正を行い、再度投票で最終的に合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

検査が実施可能かどうかは、患者や施設の状況によって異なる可能性がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

検査の有害事象などについて継続して評価が必要である。また、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

既存の研究の問題点として、胸部 CT や肺生検を実施するタイミングや、予後不良と判断する画像所見・病理所見に、研究ごとのばらつきがあることが挙げられる。これらの条件を統一して研究を実施し、エビデンスを蓄積することが必要である。

8 文献検索式と文献選択

1 解剖学的指標（肺生検の病理所見、胸部 CT の画像所見）の予後予測性能に関する SR およびメタ解析

「ARDS」「ALI」「CT」をキーワードとして

PubMed, Cochrane CENTRAL および clinicaltrial.gov で 2020 年 6 月 18 日までの文献を検索したところ 2,378 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 17 件の研究を採用した¹⁻¹⁷⁾。

2 肺生検の有害事象の頻度に関する SR およびメタ解析

「ARDS」「ALI」「biopsy」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および clinicaltrial.gov で 2020 年 5 月 22 日までの文献を検索したところ 2,214 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 13 件の研究を採用した¹⁷⁻²⁹⁾。

3 CT 室などへの院内の移動の有害事象の頻度に関する SR およびメタ解析

「critical care」「CT」「patient transfer」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および clinicaltrial.gov で 2020 年 6 月 3 日までの文献を検索したところ 1,515 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 25 件の研究を採用した³⁰⁻⁵⁴⁾。

9 本 CQ で対象とした研究

1 解剖学的指標（肺生検の病理所見、胸部 CT の画像所見）の予後予測性能に関する SR およびメタ解析

Arrieta 2020¹⁾, Nishiyama 2020²⁾, Cardinal-Fernandez 2019³⁾, Kamo 2019⁴⁾, Lipps 2019⁵⁾, Park 2018⁶⁾, Charbonney 2009⁷⁾, Baumann 2008⁸⁾, Papazian 2007⁹⁾, Ichikado 2012¹⁰⁾, Chung 2011¹¹⁾, Willetts 2011¹²⁾,

Canzian 2006¹³⁾, Ichikado 2006¹⁴⁾, Patel 2004¹⁵⁾, Rouby 2000¹⁶⁾, Papazian 1998¹⁷⁾。

2 肺生検の有害事象の頻度に関する SR およびメタ解析

Papazian 1998¹⁷⁾, Soh 2005¹⁸⁾, Cho 2006¹⁹⁾, Papazian 2007²⁰⁾, Arabi 2007²¹⁾, Lim 2007²²⁾, Baumann 2008²³⁾, Charbonney 2009²⁴⁾, Dupuydt 2013²⁵⁾, Kao 2015²⁶⁾, Donaldson 2016²⁷⁾, Gerard 2018²⁸⁾, Ortiz 2019²⁹⁾。

3 CT 室などへの院内の移動の有害事象の頻度に関する SR およびメタ解析

Aliaga 2015³⁰⁾, Bercault 2005³¹⁾, Bergman 2017³²⁾, Brunsveld-Reinders 2015³³⁾, Gillman 2006³⁴⁾, Gimenez 2017³⁵⁾, Harish 2016³⁶⁾, Ignatyeva 2018³⁷⁾, Jia 2016³⁸⁾, Kollef 1997³⁹⁾, Kue 2011⁴⁰⁾, Kwack 2018⁴¹⁾, Lahner 2007⁴²⁾, Lin 2020⁴³⁾, Marquet 2015⁴⁴⁾, Matsumura 2015⁴⁵⁾, Parmentier-Decrucq 2013⁴⁶⁾, Schwebel 2013⁴⁷⁾, Solano 2017⁴⁸⁾, Stankiewicz 2019⁴⁹⁾, Stearley 1998⁵⁰⁾, Szem 1995⁵¹⁾, Veiga 2019⁵²⁾, Waddell 1975⁵³⁾, Zuchelo 2009⁵⁴⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ12-1 Search strategy.
- ・資料 CQ12-2 フローダイアグラム。
- ・資料 CQ12-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ12-4 Forest plot.
- ・資料 CQ12-5 エビデンスプロファイル。
- ・資料 CQ12-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Arrieta E, Sangiovanni S, Garcia-Robledo JE, et al. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in critically ill patients with hematologic malignancy and acute respiratory distress syndrome : a case series report. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2020 ; 8 : 2324709620912101.
- 2) Nishiyama A, Kawata N, Yokota H, et al. A predictive factor for patients with acute respiratory distress syndrome : CT lung volumetry of the well-aerated region as an automated method. *Eur J Radiol* 2020 ; 122 : 108748.
- 3) Cardinal-Fernandez P, Ortiz G, Chang CH, et al. Predicting the impact of diffuse alveolar damage through open lung biopsy in acute respiratory distress syndrome—The PREDATOR Study. *J Clin Med* 2019 ; 8 : 829.
- 4) Kamo T, Tasaka S, Suzuki T, et al. Prognostic values of the Berlin definition criteria, blood lactate level, and fibroproliferative changes on high-resolution computed tomography in ARDS patients. *BMC Pulm Med* 2019 ; 19 : 37.
- 5) Lipps KM, Bharat A, Walter JM. Lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome supported on extracorporeal membrane oxygenation : a 2 year experience. *ASAIO J* 2019 ; 65 : e92-4.
- 6) Park J, Lee YJ, Lee J, et al. Histopathologic heterogeneity of acute respiratory distress syndrome revealed by surgical lung biopsy and its clinical implications. *Korean J Intern Med* 2018 ; 33 : 532-40.
- 7) Charbonney E, Robert J, Pache JC, et al. Impact of bedside open lung biopsies on the management of mechanically ventilated immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome of unknown etiology. *J Crit Care* 2009 ; 24 : 122-8.
- 8) Baumann HJ, Kluge S, Balke L, et al. Yield and safety of bedside open lung biopsy in mechanically ventilated patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Surgery* 2008 ; 143 : 426-33.
- 9) Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 755-62.
- 10) Ichikado K, Muranaka H, Gushima Y, et al. Fibroproliferative changes on high-resolution CT in the acute respiratory distress syndrome predict mortality and ventilator dependency : a prospective observational cohort study. *BMJ Open* 2012 ; 2 : e000545.
- 11) Chung JH, Kradin RL, Greene RE, et al. CT predictors of mortality in pathology confirmed ARDS. *Eur Radiol* 2011 ; 21 : 730-7.
- 12) Willetts L, Parker K, Wesselius LJ, et al. Immunodetection of occult eosinophils in lung tissue biopsies may help predict survival in acute lung injury. *Respir Res* 2011 ; 12 : 116.
- 13) Canzian M, Soeiro AdeM, Taga MF, et al. Correlation between surgical lung biopsy and autopsy findings and clinical data in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Clinics (Sao Paulo)* 2006 ; 61 : 425-32.
- 14) Ichikado K, Suga M, Muranaka H, et al. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT : validation in 44 cases. *Radiology* 2006 ; 238 : 321-9.

- 15) Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, et al. The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest* 2004 ; 125 : 197-202.
- 16) Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 1046-56.
- 17) Papazian L, Thomas P, Bregeon F, et al. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 935-44.
- 18) Soh LH, Chian CF, Su WL, et al. Role of open lung biopsy in patients with diffuse lung infiltrates and acute respiratory failure. *J Formos Med Assoc* 2005 ; 104 : 17-21.
- 19) Cho MH, Malhotra A, Donahue DM, et al. Mechanical ventilation and air leaks after lung biopsy for acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 82 : 261-6.
- 20) Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 755-62.
- 21) Arabi Y, Ahmed R, Ahmed Q, et al. Risks and benefits of open-lung biopsy in the mechanically ventilated critically ill population : a cohort study and literature review. *Med Sci Monit* 2007 ; 13 : CR365-71.
- 22) Lim SY, Suh GY, Choi JC, et al. Usefulness of open lung biopsy in mechanically ventilated patients with undiagnosed diffuse pulmonary infiltrates : influence of comorbidities and organ dysfunction. *Crit Care* 2007 ; 11 : R93.
- 23) Baumann HJ, Kluge S, Balke L, et al. Yield and safety of bedside open lung biopsy in mechanically ventilated patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Surgery* 2008 ; 143 : 426-33.
- 24) Charbonney E, Robert J, Pache JC, et al. Impact of bedside open lung biopsies on the management of mechanically ventilated immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome of unknown etiology. *J Crit Care* 2009 ; 24 : 122-8.
- 25) Depuydt OE, Daeze C, Benoit D, et al. Diagnostic potential of open lung biopsy in mechanically ventilated patients with diffuse pulmonary infiltrates of unclear aetiology. *Anaesth Intensive Care* 2013 ; 41 : 610-7.
- 26) Kao KC, Hu HC, Chang CH, et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *Crit Care* 2015 ; 19 : 228.
- 27) Donaldson LH, Gill AJ, Hibbert M. Utility of surgical lung biopsy in critically ill patients with diffuse pulmonary infiltrates : a retrospective review. *Intern Med J* 2016 ; 46 : 1306-10.
- 28) Gerard L, Bidoul T, Castanares-Zapatero D, et al. Open lung biopsy in nonresolving acute respiratory distress syndrome commonly identifies corticosteroid-sensitive pathologies, associated with better outcome. *Crit Care Med* 2018 ; 46 : 907-14.
- 29) Ortiz G, Garay M, Mendoza D, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Intensiva (Engl Ed)* 2019 ; 43 : 139-46.
- 30) Aliaga M, Forel JM, De Bourmont S, et al. Diagnostic yield and safety of CT scans in ICU. *Intensive Care Med* 2015 ; 41 : 436-43.
- 31) Bercault N, Wolf M, Runge I, et al. Intrahospital transport of critically ill ventilated

- patients : a risk factor for ventilator-associated pneumonia--a matched cohort study. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 2471-8.
- 32) Bergman LM, Pettersson ME, Chaboyer WP, et al. Safety hazards during intrahospital transport : a prospective observational study. *Crit Care Med*. 2017 ; 45 : e1043-9.
 - 33) Brunsveld-Reinders AH, Arbous MS, Kuiper SG, et al. A comprehensive method to develop a checklist to increase safety of intra-hospital transport of critically ill patients. *Crit Care* 2015 ; 19 : 214.
 - 34) Gillman L, Leslie G, Williams T, et al. Adverse events experienced while transferring the critically ill patient from the emergency department to the intensive care unit. *Emerg Med J* 2006 ; 23 : 858-61.
 - 35) Gimenez FMP, de Camargo WHB, Gomes ACB, et al. Analysis of adverse events during intrahospital transportation of critically ill patients. *Crit Care Res Pract* 2017 ; 2017 : 6847124.
 - 36) Harish MM, Janarthanan S, Siddiqui SS, et al. Complications and benefits of intrahospital transport of adult Intensive Care Unit patients. *Indian J Crit Care Med* 2016 ; 20 : 448-52.
 - 37) Ignatyeva Y, Nguyen AP, Schmidt U, et al. Transport of critically ill cardiovascular patients. *Crit Care Nurs Q* 2018 ; 41 : 413-25.
 - 38) Jia L, Wang H, Gao Y, et al. High incidence of adverse events during intra-hospital transport of critically ill patients and new related risk factors : a prospective, multi-center study in China. *Crit Care* 2016 ; 20 : 12.
 - 39) Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997 ; 112 : 765-73.
 - 40) Kue R, Brown P, Ness C, et al. Adverse clinical events during intrahospital transport by a specialized team : a preliminary report. *Am J Crit Care* 2011 ; 20 : 153-61 ; quiz 162.
 - 41) Kwack WG, Yun M, Lee DS, et al. Effectiveness of intrahospital transportation of mechanically ventilated patients in medical intensive care unit by the rapid response team : a cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2018 ; 97 : e13490.
 - 42) Lahner D, Nikolic A, Marhofer P, et al. Incidence of complications in intrahospital transport of critically ill patients--experience in an Austrian university hospital. *Wien Klin Wochenschr* 2007 ; 119 : 412-6.
 - 43) Lin SJ, Tsan CY, Su MY, et al. Improving patient safety during intrahospital transportation of mechanically ventilated patients with critical illness. *BMJ Open* 2020 ; 9 : e000698.
 - 44) Marquet K, Claes N, De Troy E, et al. One fourth of unplanned transfers to a higher level of care are associated with a highly preventable adverse event : a patient record review in six Belgian hospitals. *Crit Care Med* 2015 ; 43 : 1053-61.
 - 45) Matsumura Y, Nakada TA, Hayashi Y, et al. Intrahospital transport of mechanically ventilated intensive care patients using new equipment attached to a transfer board. *Acute Med Surg* 2015 ; 2 : 219-22.
 - 46) Parmentier-Decrucq E, Poissy J, Favory R, et al. Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients : incidence and risk factors. *Ann Intensive Care* 2013 ; 3 : 10.
 - 47) Schwebel C, Clec'h C, Magne S, et al. Safety of intrahospital transport in ventilated

- critically ill patients : a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2013 ; 41 : 1919-28.
- 48) Solano JJ, Dubosh NM, Anderson PD, et al. Hospital ward transfer to intensive care unit as a quality marker in emergency medicine. *Am J Emerg Med* 2017 ; 35 : 753-6.
- 49) Stankiewicz S, Larsen C, Sullivan F, et al. Evaluation of a practice improvement protocol for patient transfer from the emergency department to the surgical intensive care unit after a level I trauma activation. *J Emerg Nurs* 2019 ; 45 : 144-8.
- 50) Stearley HE. Patients' outcomes : intrahospital transportation and monitoring of critically ill patients by a specially trained ICU nursing staff. *Am J Crit Care* 1998 ; 7 : 282-7.
- 51) Szem JW, Hydo LJ, Fischer E, et al. High-risk intrahospital transport of critically ill patients : safety and outcome of the necessary "road trip". *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1660-6.
- 52) Veiga VC, Postalli NF, Alvarisa TK, et al. Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients in a large hospital. *Rev Bras Ter Intensiva* 2019 ; 31 : 15-20.
- 53) Waddell G. Movement of critical ill patients within hospital. *Br Med J* 1975 ; 2 : 417-9.
- 54) Zuchelo LTS, Chiavone PA. Intrahospital transport of patients on invasive ventilation : cardiorespiratory repercussions and adverse events. *J Bras Pneumol* 2009 ; 35 : 367-74.

資料

本 CQ では上記検査の予後予測性能に関する SR およびメタ解析と肺生検, CT 室などへの院内の移動の有害事象の頻度に関する SR およびメタ解析を実施した。そのため複数の検索式, SR の結果が掲載されている。

資料 CQ12-1 Search strategy

CT の害

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/3)

#1	respiratory distress syndrome,adult[mh] OR shock lung OR acute respiratory distress syndrome OR adult respiratory distress syndrome
#2	acute lung injury[mh] OR acute lung injury[tiab] OR acute lung injuries[tiab]
#3	ARDS OR ALI
#4	critical care[mh] OR critical illness[mh]
#5	critical care[tiab] OR critical illness[tiab] OR critically ill[tiab]
#6	tomography,x-ray computed[mh]
#7	CT[tiab] OR HRCT[tiab]
#8	patient transfer[mh] OR transportation of patients[mh]
#9	patient transfer[tiab] OR transportation patient[tiab] OR patients transfer[tiab] OR transportation patients[tiab] OR transport patient[tiab] OR transport patients[tiab] OR intrahospital transport[tiab]
#10	mortality[mh]
#11	length of stay[mh] OR length of stay[tiab]
#12	adverse effect*[tiab] OR adverse event*[tiab]
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#15	#10 OR #11 OR #12
#16	animal[mh] NOT (animal[mh] AND humans[mh])
#17	#13 AND #14 AND #15
#18	#17 NOT #16

CENTRAL (Search date : 2020/6/3)

#1	MeSH descriptor: [Respiratory Distress Syndrome, Adult] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Lung Injury] explode all trees
#4	respiratory distress syndrome adult
#5	respiratory distress syndrome acute
#6	severe acute respiratory syndrome
#7	lung injury:ti,ab
#8	lung injur*:ti,ab
#9	MeSH descriptor: [Critical Illness] explode all trees
#10	critical illness:ti,ab
#11	MeSH descriptor: [Critical Care] explode all trees
#12	critical care:ti,ab
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	MeSH descriptor: [Tomography Scanners, X-Ray Computed] explode all trees

#15	CT:ti,ab OR HRCT:ti,ab
#16	computed tomography:ti,ab,kw
#17	MeSH descriptor: [Transportation of Patients] explode all trees
#18	transportation patient*:ti,ab
#19	MeSH descriptor: [Patient Transfer] explode all trees
#20	patient* transfer:ti,ab
#21	intra-hospital transport:ti,ab
#22	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
#23	MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees
#24	mortality:ti,ab
#25	MeSH descriptor: [Length of Stay] explode all trees
#26	"length of stay":ti,ab
#27	"adverse effect*":ti,ab
#28	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
#29	#13 AND #22 AND #28

生検の害

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/5/22)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult [mh]
#2	Acute lung injury [mh]
#3	ALI [tiab] OR ARDS [tiab]
#4	Acute [tiab] AND (lung injur* [tiab] OR respiratory distress [tiab] OR respiratory failure[tiab])
#5	(Severe [tiab] OR critical*[tiab]) AND (respiratory[tiab] OR hypox* [tiab])
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	biopsy[mh] AND lung[mh]
#8	(cryosurger*[tiab] OR cryobiopsy[tiab] OR biopsy[tiab]) AND lung[tiab]
#9	bronchoscopy[mh]
#10	Thoracic Surgery, Video-Assisted[mh]
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	#6 AND #11
#13	animals[mh] NOT human[mh]
#14	#12 NOT #13

CENTRAL (Search date : 2020/5/22)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"]
#2	[mh "Acute lung injury"]
#3	ALI:ti,ab OR ARDS:ti,ab
#4	Acute:ti,ab
#5	lung NEXT injur*:ti,ab
#6	"respiratory distress":ti,ab
#7	"respiratory failure":ti,ab
#8	#4 AND (#5 OR #6 OR #7)
#9	(Severe:ti,ab OR critical*:ti,ab) AND (respiratory:ti,ab OR hypox*:ti,ab)

#10	#1 OR #2 OR #3 OR #8 OR #9
#11	[mh biopsy] AND [mh lung]
#12	(cryosurger*:ti,ab OR cryobiopsy:ti,ab OR biopsy:ti,ab) AND lung:ti,ab
#13	[mh bronchoscopy]
#14	[mh "Thoracic Surgery, Video-Assisted"]
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#10 AND #15
#17	[mh animals] NOT [mh human]
#18	#16 NOT #17

CT, 生検の予後予測性能

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/18)

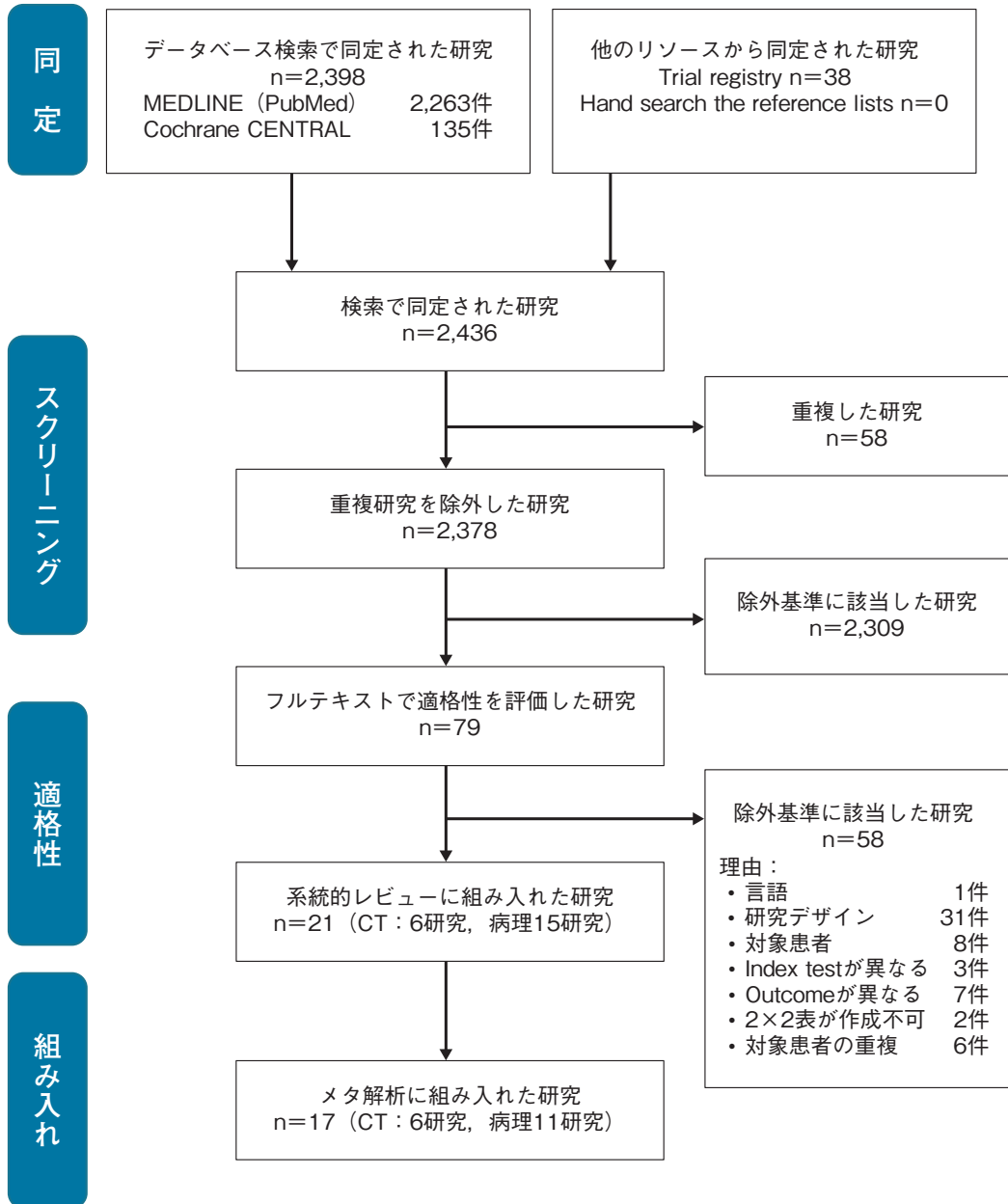
#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult [mh]
#2	Acute lung injury [mh]
#3	ALI [tiab] OR ARDS [tiab]
#4	Acute lung injur* [tiab] OR Acute respiratory distress [tiab] OR Acute respiratory failure[tiab]
#5	"severe respiratory failure"[tiab]
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	(High Resolution Computed Tomography[tiab] OR HRCT[tiab] OR high-resolution CT[tiab] OR tomography, x-ray computed[mh]) AND lung[mh]
#8	Lung/pathology[mh] OR pulmonary fibrosis/pathology[mh]
#9	("Biopsy/adverse effects"[Mesh] OR "Biopsy/methods"[Mesh])AND Lung[mh] OR "lung biopsy"[tiab]
#10	#7 OR #8 OR #9
#11	#6 AND #10
#12	animals[mh] NOT humans[mh]
#13	#11 NOT #12

CENTRAL (Search date : 2020/6/18)

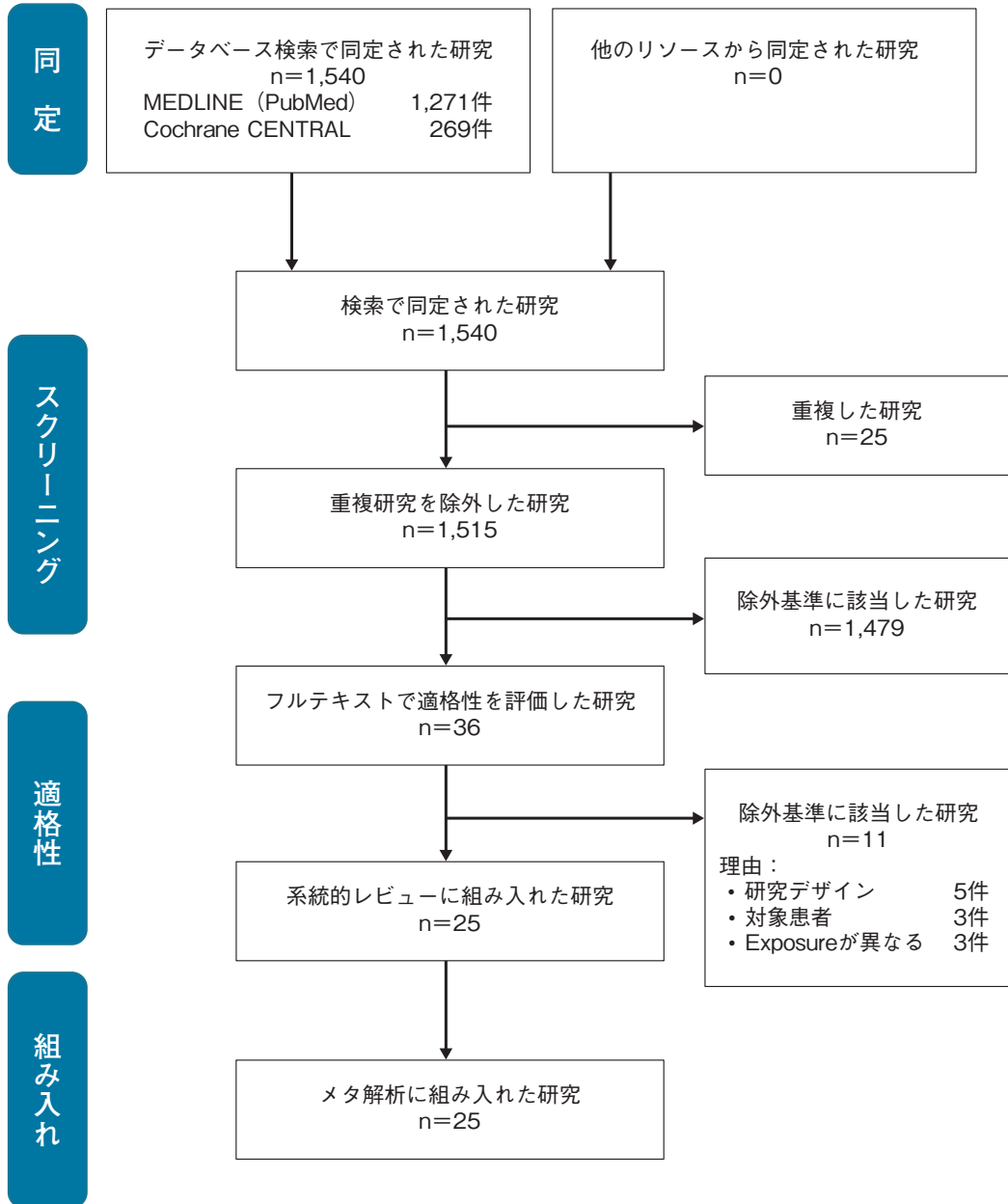
#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"]
#2	[mh "Acute lung injury"]
#3	ALI:ti,ab OR ARDS:ti,ab
#4	"Acute lung injury":ti,ab OR "Acute respiratory distress":ti,ab OR "Acute respiratory failure":ti,ab
#5	"severe respiratory failure":ti,ab
#6	{OR #1-#5}
#7	("High Resolution Computed Tomography":ti,ab OR HRCT:ti,ab OR "high-resolution CT":ti,ab OR [mh "tomography, x-ray computed"]) AND [mh lung]
#8	[mh Lung] OR [mh "pulmonary fibrosis"]
#9	([mh "Biopsy"] AND [mh Lung]) OR "lung biopsy":ti,ab
#10	{OR #7-#9}
#11	#6 AND #10
#12	[mh animals] NOT [mh humans]
#13	#11 NOT #12

資料 CQ12-2 フローダイアグラム

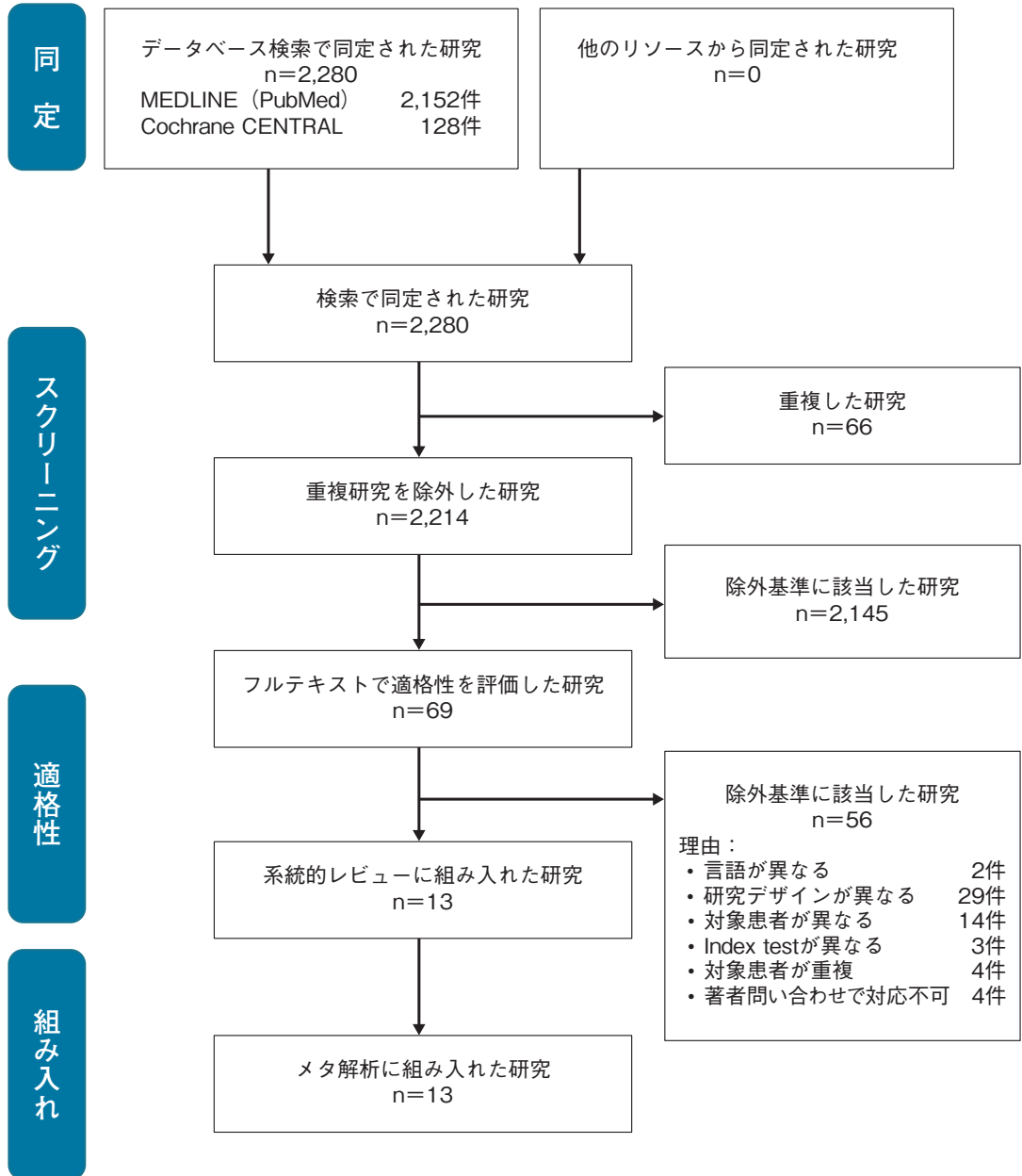
病理, CT所見の予測性能



CTの害



生検の害



資料 CQ12-3 Risk of bias

病理, CT所見の予測性能

CTの害

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Arrieta 2020	●	●	●	●	●	●	●
Baumann 2008	●	●	●	●	●	●	●
Canzian 2006	●	●	●	●	●	●	●
Charbonney 2009	●	●	●	●	●	●	●
Chung 2011	●	●	●	●	●	●	●
Depuydt 2013	●	●	●	●	●	●	●
Donaldson 2016	●	●	●	●	●	●	●
Gerald 2018	●	●	●	●	●	●	●
Ichikado 2006	●	●	●	●	●	●	●
Ichikado 2012	●	●	●	●	●	●	●
Kamo 2019	●	●	●	●	●	●	●
Lipps 2019	●	●	●	●	●	●	●
Martin 1995	●	●	●	●	●	●	●
Nishiyama 2020	●	●	●	●	●	●	●
Pablo 2019	●	●	●	●	●	●	●
Papazian 1998	●	●	●	●	●	●	●
Papazian 2007	●	●	●	●	●	●	●
Park 2018	●	●	●	●	●	●	●
Patel 2004	●	●	●	●	●	●	●
Rouby 2000	●	●	●	●	●	●	●
Willetts 2011	●	●	●	●	●	●	●

● High ● Unclear ● Low

	Selection Domain	Comparability Domain	Outcome Domain
Anja H Brunsveld-Reinders 2015	●	●	●
Carole Schwebel 2013	●	●	●
Daniel Lahner 2007	●	●	●
Erika Parmentier-Decrucq 2013	●	●	●
Francielli Mary Pereira Gimenez 2017	●	●	●
G. WADDELL 1975	●	●	●
H E Stearley 1998	●	●	●
Joshua J. Solano 2017	●	●	●
J W Szem 1995	●	●	●
Kristel Marquet 2015	●	●	●
Lea Tami Suzuki Zuchelo 2009	●	●	●
L Gillman 2006	●	●	●
Lina M. Bergman 2017	●	●	●
Liu Jia, et al 2016	●	●	●
M. M. Harish 2016	●	●	●
Marine Allaga 2015	●	●	●
Marin H. Koll et 1997	●	●	●
Nicolas Bercaut 2005	●	●	●
Ricky Kue 2011	●	●	●
Sarah Stankiewicz 2019	●	●	●
Shwu-Jen Lin 2020	●	●	●
Viviane Cordeiro Veiga 2019	●	●	●
Won Gun Kwack 2018	●	●	●
Yelena Ignatyeva 2018	●	●	●
Yosuke Matsumura 2015	●	●	●

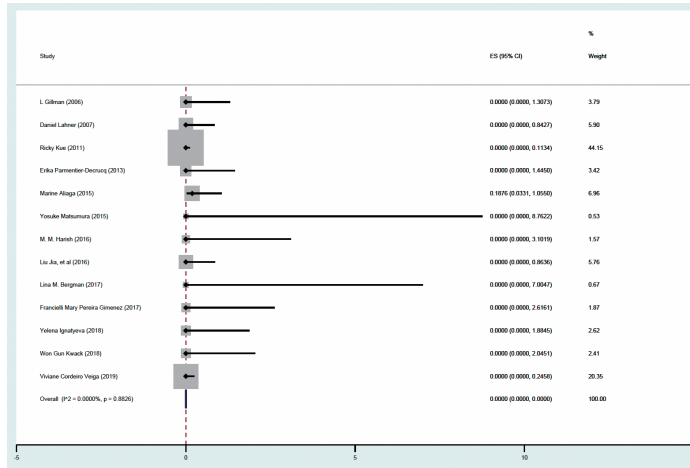
生検の害

	項目														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Papazian, 1998	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Soh, 2005	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Cho, 2006	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Papazian, 2007	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Arabi, 2007	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lim, 2007	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Baumann, 2008	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Charbonney, 2009	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Depuydt, 2013	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Kao, 2015	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Donaldson, 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gerard, 2018	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ortiz, 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

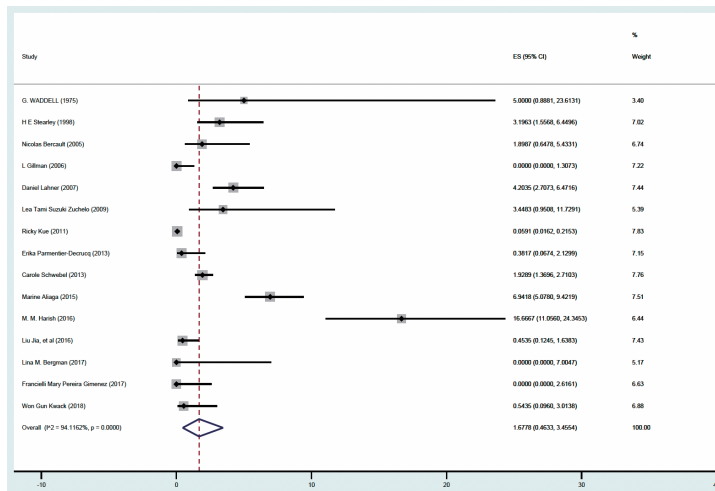
●はい ●いいえ ●不明

資料 CQ12-4 Forest plot

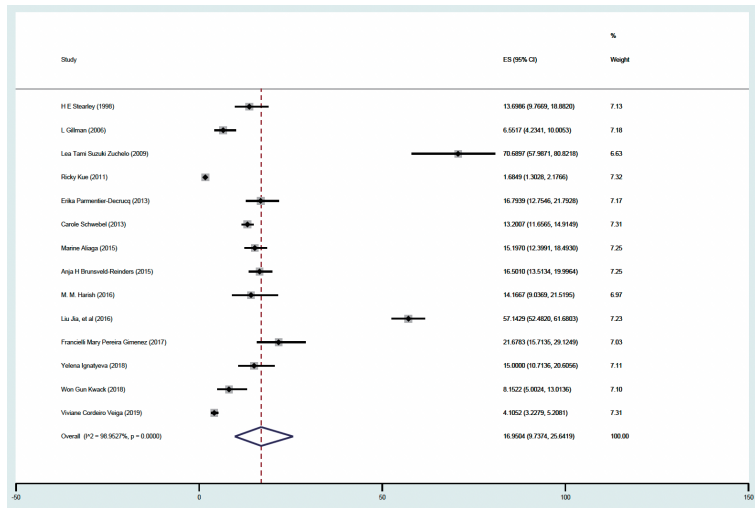
重症患者における院内移動（CT撮影など）に伴う有害事象の頻度
死 亡



重篤な後遺症

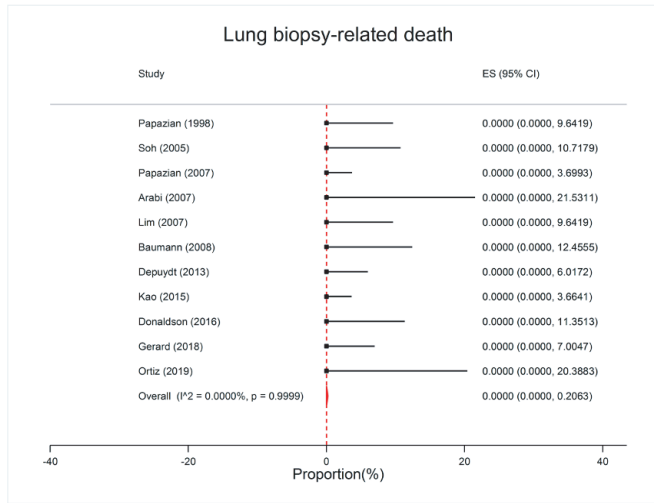


一時的な呼吸・循環動態の悪化

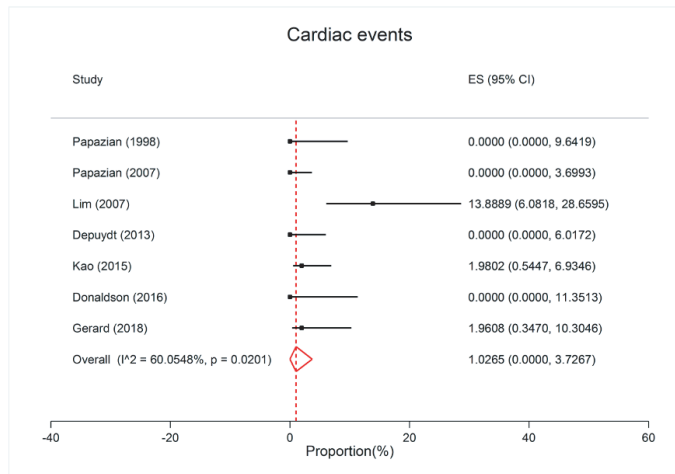


生検の害

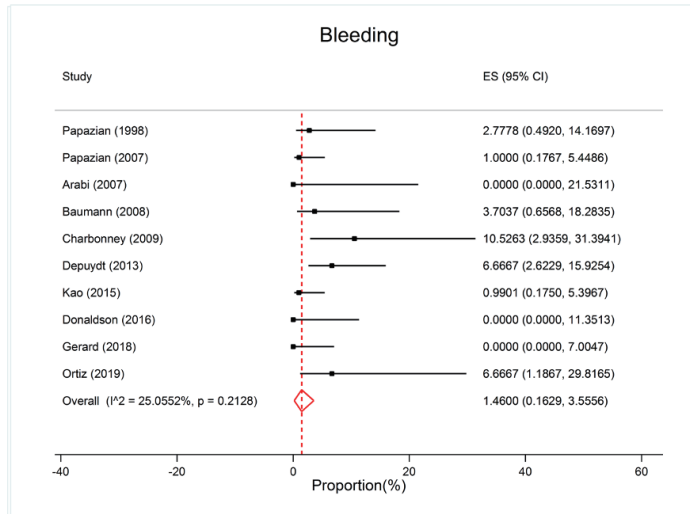
生検に関連した死亡



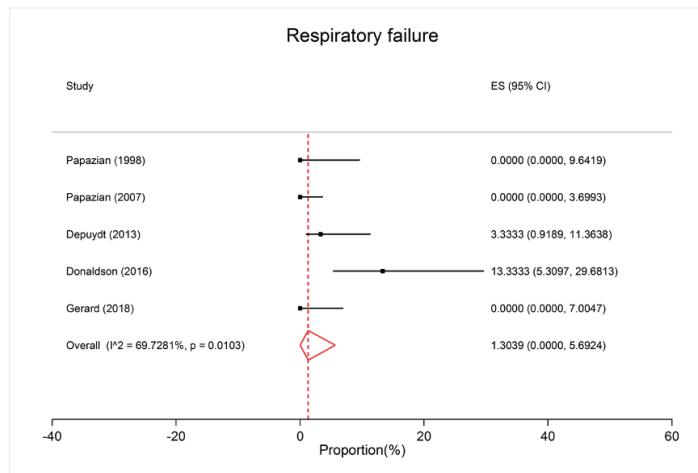
心合併症



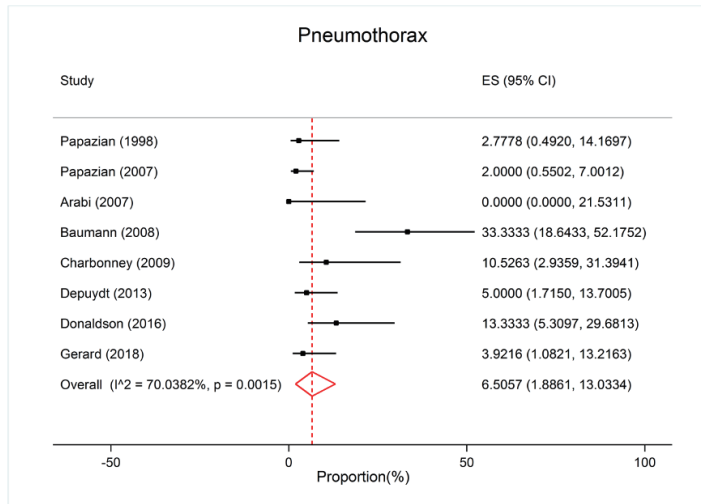
出血



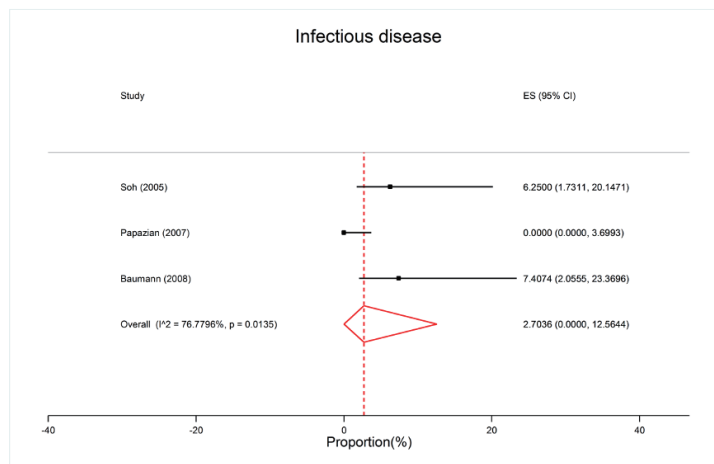
呼吸不全



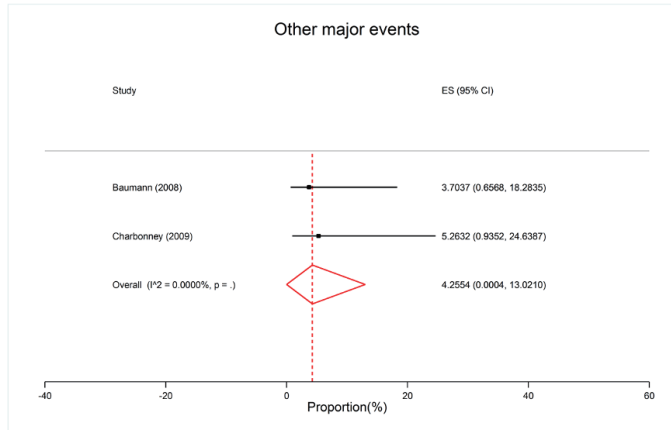
気胸



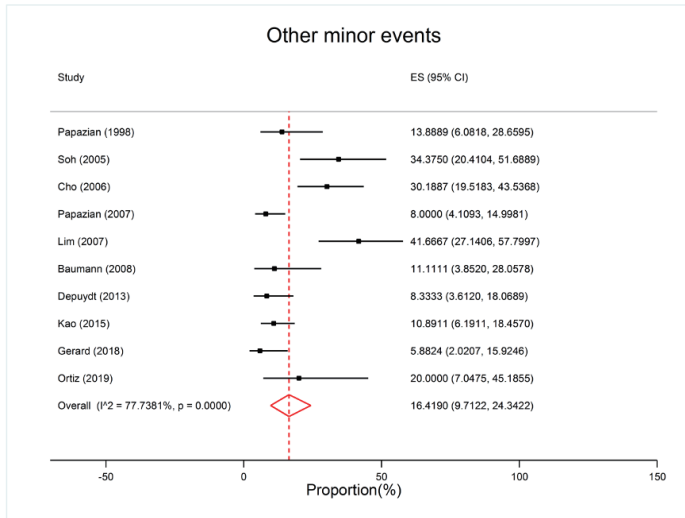
感染症



その他メジャーな合併症

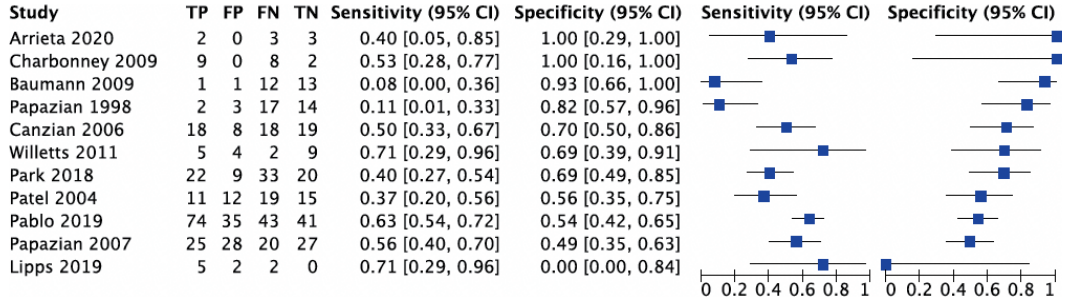


その他マイナーな合併症

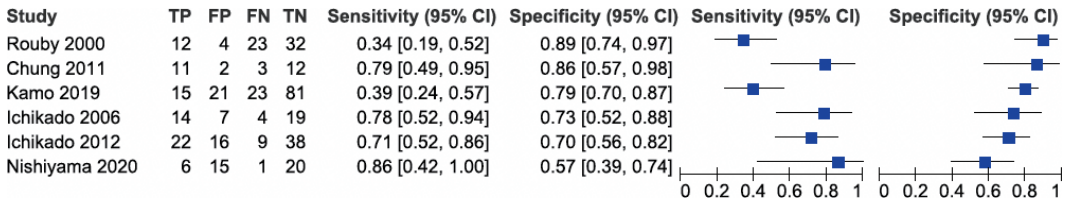


病理、CT所見の予測性能

肺生検による病理所見（DAD所見）



胸部CT画像所見



資料 CQ12-5 エビデンスプロファイル

肺生検による病理所見 (DAD 所見)

感度	0.42 (95% CI : 0.21~0.57) ¹
特異度	0.69 (固定) ¹

事前確率	25%	50%	75%
------	-----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 25%	事前 確率 50%	事前 確率 75%	
真陽性 (30日死亡または院内死亡を持つ患者)	11 研究 616 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻 ^a	深刻でない ^b	非常に深刻 ^c	深刻でない ^d	なし	105 (53~143)	210 (105~285)	315 (158~428)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って 30 日死亡または院内死亡を持っていないと分類された患者)								145 (107~197)	290 (215~395)	435 (322~592)	
真陰性 (30日死亡または院内死亡のない患者)	11 研究 616 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻 ^a	深刻でない ^b	非常に深刻 ^c	— ^e	なし	518	345	173	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤って 30 日死亡または院内死亡を持つと分類される患者)								232	155	77	

説明

陽性または陰性所見の定義は、1976年に Katzenstein らによって提唱された「びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage)」, もしくは「各々の研究で定義された病理所見」を用いた。「びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage)」を用いた研究 11 件を対象とした。それ以外の 4 件の研究は臨床的な異質性のため統合には用いなかった。

- HSROC モデルを用いたメタ解析を行った。感度の推定値を算出するために一次研究の特異度の中央値で固定した。そのため特異度の CI はない。
- QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 3/11 個、インデックス検査で 12/12 個、参照基準で 0/11 個、フローとタイミングで 0/11 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 0/11 個、インデックス検査で 0/11 個、参照基準で 0/11 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、1/2 程度以上の項目が 1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。以上より、非直接性は「深刻でない」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、2 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益 (真陽性と重み付けした偽陽性の差) を検討した。有病割合を 25% ないし 50% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異なるため、臨床的判断は変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断した。
- HSROC モデルを用いたメタ解析で算出した。感度の推定のために特異度を固定したため特異度の推定の不精確性は評価しなかった。

胸部 CT 画像所見

感 度	0.62 (95% CI : 0.32~0.91) ¹
特異度	0.76 (固定) ¹

事前確率	25%	50%	75%
------	-----	-----	-----

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 25%	事前 確率 50%	事前 確率 75%	
真陽性 (30日死亡または院内死亡を持つ患者)	6 研究 409 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻 ^a	深刻でない ^b	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	155 (80~228)	310 (160~455)	465 (240~683)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って 30 日死亡または院内死亡を持っていないと分類された患者)								95 (22~170)	190 (45~340)	285 (67~510)	
真陰性 (30日死亡または院内死亡のない患者)	6 研究 409 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻 ^a	深刻でない ^b	非常に深刻 ^c	— ^e	なし	570	380	190	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤って 30 日死亡または院内死亡を持つと分類される患者)								180	120	60	

説 明

陽性または陰性所見の定義は、「各々の研究で定義された CT 画像所見」を用いた。「diffuse attenuation」を用いた研究が 2 件、「lung volumetry」が 1 件、「HRCT score」が 1 件であった。

1. HSROC モデルを用いてメタ解析を行った。上記の推定値は一次研究の特異度の中央値で固定した場合の感度の推定値である。特異度の CI はない。
- a. QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 3/6 個、インデックス検査で 6/6 個、参照基準で 0/6 個、フローとタイミングで 1/6 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- b. QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 0/6 個、インデックス検査で 0/6 個、参照基準で 0/6 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、1/2 程度以上の項目が 1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。以上より、非直接性は「深刻でない」と判断した。
- c. SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- d. SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。さらに、2 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 25% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合感度の CI の上端・下端で異なり、臨床的判断は変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断した。
- e. HSROC モデルを用いたメタ解析で感度の推定値を算出するために特異度は固定した。このため不精確性は評価しなかった。

肺生検の有害事象の頻度

アウトカム	研究数 (患者数)	研究 デザイン	結果の要約		確実性の評価					確実性
			頻度 95% CI	患者 1,000 人 に検査を 実施した 場合	バイアス リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版 バイアス	
生検に関連した死亡	11 研究 502 患者	コホート研究	0% (0~0.21)	0 (0~2)	非常に 深刻 ^a	深刻で ない ^c	深刻で ない ^d	深刻 ^e	評価 なし	⊕⊕○○ 低
呼吸不全 (重篤な合併症)	5 研究 277 患者	コホート研究	1.3% (0~5.7)	13 (0~57)	非常に 深刻 ^a	深刻で ない ^c	非常に 深刻 ^d	深刻 ^e	評価 なし	⊕○○○ 非常に低
心合併症 (重篤な合併症)	7 研究 414 患者	コホート研究	1.0% (0~3.7)	10 (0~37)	非常に 深刻 ^a	深刻で ない ^c	深刻 ^d	深刻 ^e	評価 なし	⊕○○○ 非常に低
出血 (追加の治療を要する合併症)	10 研究 453 患者	コホート研究	1.5% (0.22~ 3.6)	15 (2~36)	非常に 深刻 ^a	深刻で ない ^c	深刻で ない ^d	深刻 ^e	評価 なし	⊕⊕○○ 低
気胸 (追加の治療を要する合併症)	8 研究 337 患者	コホート研究	6.5% (1.9~13)	65 (19~ 130)	非常に 深刻 ^a	深刻で ない ^c	非常に 深刻 ^d	非常に 深刻 ^e	評価 なし	⊕○○○ 非常に低
感染症 (追加の治療を要する合併症)	3 研究 159 患者	コホート研究	2.7% (0~13)	27 (0~130)	非常に 深刻 ^a	深刻で ない ^c	非常に 深刻 ^d	非常に 深刻 ^e	評価 なし	⊕○○○ 非常に低
その他メジャーな合併症 (治療期間の延長)	2 研究 46 患者	コホート研究	4.3% (0~13)	43 (0~130)	深刻 ^b	深刻で ない ^c	深刻で ない ^d	非常に 深刻 ^e	評価 なし	⊕⊕○○ 低
その他マイナーな合併症 (軽微な合併症)	10 研究 511 患者	コホート研究	16% (10~24)	160 (100~ 240)	非常に 深刻 ^a	深刻で ない ^c	非常に 深刻 ^d	深刻 ^e	評価 なし	⊕○○○ 非常に低

説明

- McMaster Quality Assessment Scale for Harms (McHarm) によるバイアスリスク評価において、1/2 以上が高リスクまたはリスク不明であった文献の割合が 2/3 程度以上であったため (Risk of bias summary 参照)、「非常に深刻」と判断した。
- McMaster Quality Assessment Scale for Harms (McHarm) によるバイアスリスク評価において、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため (Risk of bias summary 参照)、「深刻」と判断した。
- 今回の SR において検索対象となった文献群は、理想的に設定するべき SR 疑問と一致しており、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況におおむね適用可能と考えられた。以上より、非直接性は「深刻でない」と判断した。
- SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットでの視覚的な判断、および I^2 統計量を基に判断した。
- SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。臨床医の判断は統合された頻度の CI の上端・下端で変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数が、最適な情報量の閾値を下回るために、結果は不精確である可能性がある。臨床医の判断は統合された頻度の CI の上端・下端で変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断した。
- SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。臨床医の判断は統合された頻度の CI の上端・下端で変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。

重症患者における院内移動（CT 撮影など）に伴う有害事象の頻度

アウトカム ¹	研究数 (患者数 ²)	研究 デザイン	結果の要約		確実性の評価					確実性
			頻度 95% CI	患者 1,000 人 に検査を 実施した 場合	バイ アスの リス ク	非 直 接 性	非 一 貫 性	不 精 確 性	出 版 バ イ ア ス	
死 亡 ³	13 研究 7,658 院内移動	コホート研究	0% (0~0)	0 (0~0)	深刻で ない ^a	深刻 ^b	深刻で ない ^c	深刻で ない ^d	評価 なし	⊕⊕⊕⊕ 中程度
重篤な後遺症 ³	14 研究 7,738 院内移動	コホート研究	1.45% (0.43~ 2.92)	15 (4~29)	深刻で ない ^a	深刻 ^b	非常に 深刻 ^e	深刻 ^d	評価 なし	⊕○○○ 非常に 低い
一時的な呼吸・循環動 態の悪化 ³	14 研究 9,554 院内移動	コホート研究	17.0% (9.74~ 25.6)	170 (97~ 256)	深刻で ない ^a	深刻 ^b	非常に 深刻 ^e	深刻 ^d	評価 なし	⊕○○○ 非常に 低い

説 明

1. 治療日数の延長のアウトカムについてはデータの収集ができずメタ解析が不可であった。
2. 2つの文献では院内移動数のデータがなかったため患者人数を採用した。
3. 死亡は移動に直接関与していると推察されるものを死亡として扱った。重篤な後遺症および一時的な呼吸・循環動態の悪化は各文献で定義されている有害事象に基づき、SR 班で解釈して算出した。重篤な後遺症については蘇生に成功した心肺停止や明らかに対応を要したと思われるバイタルサインの変化などが主に含まれる。
- a. Newcastle-Ottawa Scale によるバイアスリスク評価において、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合は下記のとおりであった。死亡：対象患者で 0/13 個、アウトカムで 1/13 個。重篤な後遺症：対象患者で 1/14 個、アウトカムで 2/14 個。一時的な呼吸・循環動態の悪化：対象患者で 1/14 個、アウトカムで 1/14 個。このように、3 項目すべてで、高リスクまたはリスク不明であった文献の割合が 1/3 程度以下であったため、「深刻でない」と判断した。対象文献の中には移動あり・なしで比較を行っている研究もみられたが、有害事象の頻度をアウトカムとして抽出していることから、比較の妥当性に関するリスク評価は行わなかった。
- b. 今回 SR を実施するにあたり、対象を ARDS 患者に限らず、急性呼吸不全患者および重症患者として文献検索を実施した。これは理想的に設定すべき SR 疑問とは一定の乖離があり、本診療ガイドライン読者が想定する臨床状況への直接的な適用は慎重に考慮する必要があると考えられた。以上より、全体としての非直接性は「深刻」と判断した。
- c. SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- d. SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。死亡については臨床医の判断は統合された頻度の CI の上端・下端で変化しないと考えられ、以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。重篤な後遺症、一時的な呼吸・循環動態の悪化については、臨床医の判断は統合された頻度の CI の上端・下端で変化すると考えられ、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。

資料 CQ12-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ12：ARDS 患者の予後予測に際して、解剖学的指標（肺生検の病理所見、胸部 CT の画像所見）を用いるか？

集団：	成人 ARDS の患者
予測対象：	短期生命予後
検査：	肺生検の病理所見，胸部 CT の画像所見
検査の目的/役割：	ARDS 診療における予後予測
セッティング：	救急外来または ICU に準じた状況
主要なアウトカム：	生命予後，健康関連 QOL，家族の満足度など，検査による重大な有害事象
検査結果に基づく診療：	予後予測で陽性（死亡と予測）の場合は，状況に応じた治療方針に変更する．陰性（生存と予測）の場合は，現行の治療を継続とする
視点：	個人
背景：	ARDS は致死率の高い病態であり，その予後予測は治療の意思決定に重要である．ARDS は病理学的にはびまん性肺泡傷害（diffuse alveolar damage：DAD）を呈することが典型的とされているが，臨床診断基準であるベルリン定義は，必ずしも病理学的病態を反映していない．実際に，臨床基準に基づき ARDS と診断された患者の剖検肺では，約半数にしか DAD 所見が見られなかったとする報告がある．肺生検検体で病理学的に DAD 所見を有する ARDS 患者は，DAD 所見を有さない患者に比べて予後不良とする報告もあり，肺生検が ARDS 患者の予後予測に有用である可能性が示唆されている．一方で，胸部 CT 所見，特に高分解能 CT（HRCT）所見は，肺の様々な病理像を反映することが知られている．胸部 CT 所見から，DAD 所見の有無やその病理学的進行度を推測することで，ARDS 患者の予後を予測できる可能性も示唆されている．これらのことから，「ARDS 患者の予後予測に際して，肺生検の病理所見，胸部 CT の画像所見を用いるか？」という疑問は临床上重要と考えられた
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高くない <input type="radio"/> 優先度は高くない <input type="radio"/> 一概には言えない	肺生検や胸部 CT 所見から，DAD 所見の有無やその病理学的進行度を推測することで，ARDS 患者の予後を予測できる可能性も示唆されている．一方で，これらの検査には偽陽性の害や有害事象が伴う．これらの有害性を考慮し検査の実施の利益と害を検証することは ARDS 診療において重要課題である．「ARDS 患者の予後予測に際して，肺生検の病理所見，胸部 CT の画像所見を用いるか？」という疑問	

○わからない は臨床上重要と考えられ、優先度は高いと考えられた

検査の精度 Test accuracy

予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																																																								
<input type="radio"/> 非常に正確 <input type="radio"/> 正確 <input checked="" type="radio"/> 不正確 <input type="radio"/> 非常に不正確 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>SR とメタ解析の結果、以下のような結果が得られた 検査の精度は「不正確」と判断した</p> <p>肺生検 (DAD 所見) (11RCT : n=616) 統合感度 : 0.42 (95% CI : 0.21~0.57) 統合特異度 : 0.69 (固定) (HSROC モデル)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>肺生検</th> <th colspan="3">1,000 人に検査を実施した場合該当する人数 (人)</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> <tr> <th>事前確率</th> <th>25%</th> <th>50%</th> <th>75%</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真陽性</td> <td>105 (53~143)</td> <td>210 (105~285)</td> <td>315 (158~428)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陰性</td> <td>145 (107~197)</td> <td>290 (215~395)</td> <td>435 (322~592)</td> </tr> <tr> <td>真陰性</td> <td>518</td> <td>345</td> <td>173</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陽性</td> <td>232</td> <td>155</td> <td>77</td> </tr> </tbody> </table> <p>予測対象 : 30 日死亡または院内死亡 陽性または陰性所見の定義 : DAD の病理所見</p> <p>胸部 CT (6RCT : n=409) 統合感度 : 0.62 (95% CI : 0.32~0.91) 統合特異度 : 0.76 (固定) (HSROC モデル)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CT 所見</th> <th colspan="3">1,000 人に検査を実施した場合該当する人数 (人)</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> <tr> <th>事前確率</th> <th>25%</th> <th>50%</th> <th>75%</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真陽性</td> <td>155 (80~228)</td> <td>310 (160~455)</td> <td>465 (240~683)</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陰性</td> <td>95 (22~170)</td> <td>190 (45~340)</td> <td>285 (67~510)</td> </tr> <tr> <td>真陰性</td> <td>570</td> <td>380</td> <td>190</td> <td rowspan="2">非常に低</td> </tr> <tr> <td>偽陽性</td> <td>180</td> <td>120</td> <td>60</td> </tr> </tbody> </table> <p>予測対象 : 30 日死亡または院内死亡</p>	肺生検	1,000 人に検査を実施した場合該当する人数 (人)			エビデンスの確実性	事前確率	25%	50%	75%		真陽性	105 (53~143)	210 (105~285)	315 (158~428)	非常に低	偽陰性	145 (107~197)	290 (215~395)	435 (322~592)	真陰性	518	345	173	非常に低	偽陽性	232	155	77	CT 所見	1,000 人に検査を実施した場合該当する人数 (人)			エビデンスの確実性	事前確率	25%	50%	75%		真陽性	155 (80~228)	310 (160~455)	465 (240~683)	非常に低	偽陰性	95 (22~170)	190 (45~340)	285 (67~510)	真陰性	570	380	190	非常に低	偽陽性	180	120	60	
肺生検	1,000 人に検査を実施した場合該当する人数 (人)			エビデンスの確実性																																																						
事前確率	25%	50%	75%																																																							
真陽性	105 (53~143)	210 (105~285)	315 (158~428)	非常に低																																																						
偽陰性	145 (107~197)	290 (215~395)	435 (322~592)																																																							
真陰性	518	345	173	非常に低																																																						
偽陽性	232	155	77																																																							
CT 所見	1,000 人に検査を実施した場合該当する人数 (人)			エビデンスの確実性																																																						
事前確率	25%	50%	75%																																																							
真陽性	155 (80~228)	310 (160~455)	465 (240~683)	非常に低																																																						
偽陰性	95 (22~170)	190 (45~340)	285 (67~510)																																																							
真陰性	570	380	190	非常に低																																																						
偽陽性	180	120	60																																																							

陽性または陰性所見の定義：各々の研究で定義された CT 画像所見

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい影響はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																																
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>1,000 人の患者を対象とした場合に適切な治療の利益を受ける人数（真陽性的人数）の人数を検討し望ましい効果は「小さい」と判定した</p> <p>肺生検（DAD 所見）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>予後不良の検査前確率</th> <th>25%</th> <th>50%</th> <th>75%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療方針を決定する</td> <td>105 人</td> <td>210 人</td> <td>315 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療方針を変更する</td> <td>250 人</td> <td>500 人</td> <td>750 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療方針を継続する</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table> <p>胸部 CT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>予後不良の検査前確率</th> <th>25%</th> <th>50%</th> <th>75%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療方針を決定する</td> <td>155 人</td> <td>310 人</td> <td>465 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療方針を変更する</td> <td>250 人</td> <td>500 人</td> <td>750 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療方針を継続する</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>	予後不良の検査前確率	25%	50%	75%	検査結果に基づいて治療方針を決定する	105 人	210 人	315 人	検査結果によらず全員治療方針を変更する	250 人	500 人	750 人	検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人	予後不良の検査前確率	25%	50%	75%	検査結果に基づいて治療方針を決定する	155 人	310 人	465 人	検査結果によらず全員治療方針を変更する	250 人	500 人	750 人	検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人	<p>検査結果によらず全員治療する場合は、（治療の利益を受ける人数）= 1,000 ×（検査前確率）と考えた</p> <p>検査結果によらず全員治療しない場合は、治療の利益を受ける人数は 0 人と考えた</p>
予後不良の検査前確率	25%	50%	75%																															
検査結果に基づいて治療方針を決定する	105 人	210 人	315 人																															
検査結果によらず全員治療方針を変更する	250 人	500 人	750 人																															
検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人																															
予後不良の検査前確率	25%	50%	75%																															
検査結果に基づいて治療方針を決定する	155 人	310 人	465 人																															
検査結果によらず全員治療方針を変更する	250 人	500 人	750 人																															
検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人																															

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい	<p>1,000 人の患者を対象とした場合に不必要な治療の害を受ける人数を検討し、望ましくない効果は「大きい」と判定した</p>	<p>検査を実施した場合、不必要な治療の害を受ける人数は（偽陽性の人</p>

- わずか
- 一概には言えない
- わからない

(真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けを 0.2 と設定)

数) × (臨床的重み付け) で計算した

肺生検 (DAD 所見)

予後不良の検査前確率	25%	50%	75%
検査結果に基づいて治療方針を決定する	46 人	31 人	15 人
検査結果によらず全員治療方針を変更する	150 人	100 人	50 人
検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人

全員治療する場合は偽陽性の人数を (1 - 検査前確率) × 1,000, 全員治療しない場合は 0 人と考えた。不必要な治療の害を受ける人数は、上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算定した

有害事象については検査を 1,000 人に実施した際に想定される有害事象の発生人数を上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算定した

胸部 CT

予後不良の検査前確率	25%	50%	75%
検査結果に基づいて治療方針を決定する	36 人	24 人	12 人
検査結果によらず全員治療方針を変更する	150 人	100 人	50 人
検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人

肺生検の有害事象の頻度

アウトカム	1,000 人に検査を実施した場合		エビデンスの確実性
	頻度 95% CI	患者 1,000 人に検査を実施した場合	
生検に関連した死亡	0% (0~0.21)	0 (0~2)	低
呼吸不全	1.3% (0~5.7)	13 (0~57)	非常に低
心合併症	1.0% (0~3.7)	10 (0~37)	非常に低

CT（院内移動）の有害事象の頻度

	1,000人に検査を実施した場合		エビデンスの確実性
アウトカム	頻度 95% CI	患者 1,000人に 検査を実施 した場合	
死 亡	0% (0~0)	0 (0~0)	中程度
重篤な後遺症	1.45% (0.43~ 2.92)	15 (4~29)	非常に低

1,000人に検査を実施した場合、重み付けした有害事象発生の人数

死亡の有害事象については真陽性に対して相対的に重み付けを1.0とし、それ以外の重大な有害事象は0.8とした

肺生検

有害事象	相当する人数
死 亡	0人
呼吸不全	10人
心合併症	8人

CT

有害事象	相当する人数
死 亡	0人
重篤な後遺症	12人

検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	バイアスのリスク、非直接性、非一貫性、不精確性を考慮し、エビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された	

検査の影響に関するエビデンスの確実性

Certainty of the evidence of test's effects

重大または重要な直接的な利益、有害事象、検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	検査の有害事象についてのエビデンスは「非常に低い」と判断された	

検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of management's effect

検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性は何か？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	治療方針の変更が生命予後、健康関連 QOL、家族満足度などの最終アウトカムに与える影響に関してエビデンスとして考慮した研究はない	

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性

Certainty of evidence of test result/management

検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？

How certain is the link between test results and management decisions?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない <input type="radio"/> わからない	検査結果と治療の意思決定の関係の確実性について、エビデンスとして組み入れられた研究はない	

検査の影響の確実性 Certainty of effects						
検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性は何か？ What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?						
判断	リサーチエビデンス	備考				
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/>非常に低い <input type="radio"/>低 <input type="radio"/>中 <input type="radio"/>高 <input type="radio"/>研究がない <input type="radio"/>わからない 	検査の精度のエビデンスの確実性が「非常に低い」であるため、検査の影響全体のエビデンスの確実性は「非常に低い」となる					
価値観 Values						
人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？ Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?						
判断	リサーチエビデンス	備考				
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/>重要な不確実性やばらつきがある <input checked="" type="radio"/>重要な不確実性やばらつきがある可能性がある <input type="radio"/>重要な不確実性やばらつきはおそらくない <input type="radio"/>重要な不確実性やばらつきはない 	真陽性の望ましい効果、偽陽性や有害事象などの望ましくない効果の価値は医療者や患者など個々人の価値観や経験が変われば、その価値観によって異なる可能性がある					
効果のバランス Balance of effects						
望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査実施する、しないのどちらを支持するか？ Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?						
判断	リサーチエビデンス	備考				
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/>検査を支持する <input type="radio"/>たぶん検査を支持する <input type="radio"/>どちらも支持しない <input checked="" type="radio"/>たぶん検査を支持しない <input type="radio"/>検査を支持しない <input type="radio"/>一概には言えない <input type="radio"/>わからない 	検査の結果により治療方針の変更を受ける利益（真陽性の利益）がある一方で、不必要な治療方針の変更による害（偽陽性の害）が発生する。これらの差し引きで正味の利益（net-benefit）を計算した 肺生検 <u>正味の利益（net-benefit）</u> （1,000人を対象とした際に正味の利益を受ける人数） <table border="1" style="margin-left: 40px; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="padding: 5px;">予後不良の検査前確率</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">25%</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">50%</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">75%</td> </tr> </table>	予後不良の検査前確率	25%	50%	75%	正味の利益（net-benefit）は、1,000人の患者を対象とした時に得られる（適切な治療を受けられる真陽性の人数）－（不必要な治療を受ける偽陽性の人数）×（臨床的重み付け）－（検査の重大な有害事象の人数）で計算した
予後不良の検査前確率	25%	50%	75%			

検査結果に基づいて治療方針を決定する	41 人	161 人	282 人
検査結果によらず全員治療方針を変更する	100 人	400 人	700 人
検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人

有害事象が無視できる程度の場合は 0 として計算した

偽陽性の生検臨床的重みを 0.2 と考え、事前確率 25～75%での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象として、肺生検に関連した死亡、呼吸不全、心合併症を採用し、その臨床的重み付けをそれぞれ 1, 0.8 とした。検査結果に基づいて治療方針を決定する場合、検査結果によらず全員に治療方針を変更する場合、または全員に治療方針を継続する場合で正味の利益 (net-benefit) を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は非常に限定的と思われ「多分検査を支持しない」と判定した

胸部 CT

正味の利益 (net-benefit)

(1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)

予後不良の検査前確率	25%	50%	75%
検査結果に基づいて治療方針を決定する	107 人	274 人	441 人
検査結果によらず全員治療方針を変更する	100 人	400 人	700 人
検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人

偽陽性の臨床的重みを 0.2 と考え、事前確率 25～75%での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象として、CT に関連した死亡および重篤な後遺症を採用し、その重み付けをそれぞれ 1, 0.8 とした。検査結果に基づいて治療方針を決定する場合、検査結果によらず全員に治療方針を変更する場合、または全員に治療方針を継続する場合で正味の利益 (net-benefit) を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は限定的と思われ、「多分検査を支持しない」と判定した

受け入れ Acceptability

検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 受け入れられる <input checked="" type="radio"/> たぶん受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられない <input type="radio"/> 受け入れられない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり，許容可能と考えられる．考慮されたエビデンスなし	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 可能 <input type="radio"/> たぶん可能 <input type="radio"/> たぶん困難 <input type="radio"/> 困難 <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	胸部 CT は，おそらく多くの施設で実施可能と思われる．肺生検が実施可能かどうかは，施設の状況によって異なる．このことから，実施可能性は一概には言えないと考えられる．考慮されたエビデンスなし	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない

検査の影響に関するエビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査結果/治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/management	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
価値観 Values	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			
効果のバランス Balance of effects	検査を支持しない	たぶん検査を支持しない	どちらも支持しない	たぶん検査を支持する	検査を支持する	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	受け入れられない	たぶん受け入れられない	たぶん受け入れられる	受け入れられる		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん困難	たぶん可能	可能		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

検査を行わないことを強く推奨	検査を行わないことを条件付きで推奨	検査を実施する、しないかのどちらを行うか条件付きで推奨	検査を行うことを条件付きで推奨	検査を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the test	Conditional recommendation against the test	Conditional recommendation for either the test or the comparison	Conditional recommendation for the test	Strong recommendation for the test
○	●	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

ARDS 患者の予後予測に際して、肺生検の病理所見のみ、あるいは胸部 CT の画像所見のみでは判断しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観、検査結果に続く意思決定）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

理由 Justification

疑問 ARDS 患者の予後予測に際して、解剖学的所見（肺生検の病理所見、胸部 CT の画像所見）を用いるか？

患者 成人 ARDS の患者。

検査 肺生検の病理所見、胸部 CT の画像所見。

検査の目的、役割、セッティング

救急外来、ICU、またはそれに準じた状況での ARDS 患者の予後予測。

検査結果に基づく診療

予後予測で陽性（死亡と予測）の場合は、状況に応じた治療方針に変更する。陰性（生存と予測）の場合は、現行の治療を継続とする。

エビデンスの要約

肺生検（11 RCT, n=616）、統合感度：0.42（95% CI：0.21～0.57）、統合特異度：0.69（固定）（HSROC モデル）。

胸部 CT（6 RCT, n=409）、統合感度：0.62（95% CI：0.32～0.91）、統合特異度：0.76（固定）（HSROC モデル）。

エビデンスの確実性

肺生検、胸部 CT のいずれにおいても、バイアスのリスク、非直接性、非一貫性、不精確性を考慮し、エビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

検査の結果により適切な治療方針の変更を受ける利益（真陽性の利益）がある一方で、不必要な治療方針の変更によって受ける害（偽陽性の害）が発生する。真陽性の利益と比較した偽陽性の害と相対的重要性を 0.2 と考えた。検査の重大な有害事象も含めて正味の利益を考慮すると、検査結果で治療方針を決定することが有用である臨床的状況は、非常に限られていると考えられた。検査の実行可能性については「一概に言えない」と判断された。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.132 であった。

パネル会議では事前投票の結果をもって合意と判断されたが、のちに検査結果に基づく診療について記載の修正が必要と判断された。該当箇所の日本語表記の修正を行い、再度の投票で最終的に合意に至った。

付加的な考慮事項

上記の効果のバランスは検査前確率と偽陽性の臨床的重み付け、検査性能に依存している。したがって、臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の偽陽性の臨床的重み付けなどの価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

検査が実施可能かどうかは、患者や施設の状況によって異なる可能性がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

検査の有害事象などについて継続して評価が必要である。また、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

既存の研究の問題点として、胸部 CT や肺生検を実施するタイミングや、予後不良と判断する画像所見・病理所見に、研究ごとのばらつきがあることが挙げられる。これらの条件を統一して研究を実施し、エビデンスを蓄積することが必要である。

領域 A 診断・重症度評価・タイプ評価

CQ
13

ARDS 患者の予後予測に際して、 生理学的指標（ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比）を 用いるか？

推 奨

ARDS 患者の予後予測に際して、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比（カットオフ：100, 200）の結果のみでは判断しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

実臨床において、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比は、重症度判定や治療方針の決定の際に 1 つの情報として用いられているが、本推奨の内容は、それらにおける $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比の使用を否定するものではない。患者の治療方針を決定する際には、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比を含めた各種の臨床情報に基づき、総合的に判断されることが望ましい。また、臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

1 背景、この問題の優先度

ARDS は致死的な病態であり、その予後予測は治療の意思決定に重要である。ベルリン定義では ARDS は $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比（P/F 比）によって重症度（Severe < 100, Moderate : 100~200, Mild : 200~300）が設定されているが、その予後予測性能については不明である。これらのことから、「ARDS 患者の予後予測に際して、生理学的指標（P/F 比）を用いるか？」という疑問は臨床重要と考えられた。

2 解 説

1 PICO

患者（P）：ARDS の患者。

検査：P/F 比。

目的：救急外来、ICU、またはそれに準じた状況での ARDS 診療における鑑別診断。

検査結果に基づく診療：予後予測で陽性（死亡と予測）の場合は、状況に応じた治療方針に変更する。陰性（生存と予測）の場合は、現行の治療を継続とする。

2 エビデンスの要約

P/F 比 (カットオフ値 100) (19RCT: n=15,040) の統合感度は、0.43 (95%CI: 0.37~0.50), 統合特異度は、0.70 (95%CI: 0.66~0.74) であった。P/F 比 (カットオフ値 200) (20RCT: n=15,489) の統合感度は、0.85 (95%CI: 0.81~0.88), 統合特異度は、0.24 (95%CI: 0.21~0.29) であった。

3 エビデンスの確実性

バイアスのリスク、非一貫性、不精確性を考慮し、エビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

検査の結果により適切な治療方針の変更を受ける利益 (真陽性の利益) がある一方で、不必要な治療方針の変更によって受ける害 (偽陽性の害) が発生する。真陽性の利益と比較した偽陽性の害と相対的重要性を 0.2 と考えた。検査の有害事象は意思決定に関与しない程度にわずかと考えられた。正味の利益を考慮すると、検査結果で治療方針を決定することが有用である臨床的状況は、非常に限られていると考えられた。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.192 であった。パネル会議では、検査結果に基づく診療について記載の修正が必要と判断された。該当箇所の日本語表記の修正を行い、再度の投票で最終的に合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

実臨床において、P/F 比は、重症度判定や治療方針の決定の際に 1 つの情報として用いられている。本推奨の内容は、それらにおける P/F 比の使用を否定するものではない。患者の治療方針を決定する際には、P/F 比を含めた各種の臨床情報に基づき、総合的に判断されることが望ましい。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

検査の有害事象などについて継続して評価が必要である。また、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

ARDS 患者の予後を予測する臨床予測スコアなどの予測モデルの SR が必要と思われる。

8 文献検索式と文献選択

「ARDS」「ALI」「PaO₂/FiO₂」をキーワードとして、PubMed, Cochrane CENTRAL および ClinicalTrials.gov で 2020 年 6 月 19 日までの文献を検索したところ 3,726 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 23 件の研究を採用した (PF100 を cut off にしていた 19 研究, PF200 を cut off にしていた 20 研究, Oxygenation Index のみの報告が 1 つ含まれる)。

9 本 CQ で対象とした研究

P/F 100

Bellani 2017¹⁾, Chan 2019²⁾, Chen 2015³⁾,

Chinh 2019⁴⁾, Choi 2014⁵⁾, Cooke 2008⁶⁾, DesPrez 2017⁷⁾, Fujishima 2020⁸⁾, Hernu 2013⁹⁾, Kallet 2017¹⁰⁾, Kamo 2019¹¹⁾, Laffey 2016¹²⁾, Lai 2016¹³⁾, Lazzeri 2016¹⁴⁾, Neuschwander 2017¹⁵⁾, Ranieri 2012¹⁶⁾, Shen 2019¹⁷⁾, Song 2020¹⁸⁾, Villar 2013¹⁹⁾.

P/F 200

Bellani 2017¹⁾, Bhadade 2015²⁰⁾, Britos 2011²¹⁾, Chan 2019²⁾, Chen 2015³⁾, Chinh 2019⁴⁾, Chinh 2019²²⁾, Choi 2014⁵⁾, DesPrez 2017⁷⁾, Fujishima 2020⁸⁾, Hernu 2013⁹⁾, Kallet 2017¹⁰⁾, Kamo 2019¹¹⁾, Laffey

2016¹²⁾, Lai 2016¹³⁾, Lazzeri 2016¹⁴⁾, Neuschwander 2017¹⁵⁾, Ranieri 2012¹⁶⁾, Song 2020¹⁸⁾, Villar 2007²³⁾, Villar 2013¹⁹⁾.

10 資料一覧

- ・資料 CQ13-1 Search strategy.
- ・資料 CQ13-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ13-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ13-4 Forest plot.
- ・資料 CQ13-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ13-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 67-77.
- 2) Chan MC, Chao WC, Liang SJ, et al. First tidal volume greater than 8 mL/kg is associated with increased mortality in complicated influenza infection with acute respiratory distress syndrome. *J Formos Med Assoc* 2019 ; 118 : 378-85.
- 3) Chen W, Janz DR, Shaver CM, et al. Clinical characteristics and outcomes are similar in ARDS diagnosed by oxygen saturation/FiO₂ ratio compared with PaO₂/FiO₂ ratio. *Chest* 2015 ; 148 : 1477-83.
- 4) Chinh LQ, Manabe T, Son DN, et al. Clinical epidemiology and mortality on patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in Vietnam. *PLOS ONE* 2019 ; 14 : e0221114.
- 5) Choi WI, Shehu E, Lim SY, et al. Markers of poor outcome in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care* 2014 ; 29 : 797-802.
- 6) Cooke CR, Kahn JM, Caldwell E, et al. Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 1412-20.
- 7) DesPrez K, McNeil JB, Wang C, et al. Oxygenation saturation index predicts clinical outcomes in ARDS. *Chest* 2017 ; 152 : 1151-8.
- 8) Fujishima S, Gando S, Saitoh D, et al. Demographics, treatments, and outcomes of acute respiratory distress syndrome : the focused outcomes research in emergency care in acute respiratory distress syndrome, sepsis, and trauma (FORECAST) study. *Shock* 2020 ; 53 : 544-9.
- 9) Hernu R, Wallet F, Thiollière F, et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 2161-70.
- 10) Kallet RH, Zhuo H, Ho K, et al. Lung injury etiology and other factors influencing the relationship between dead-space fraction and mortality in ARDS. *Respir Care*

- 2017 ; 62 : 1241-8.
- 11) Kamo T, Tasaka S, Suzuki T, et al. Prognostic values of the Berlin definition criteria, blood lactate level, and fibroproliferative changes on high-resolution computed tomography in ARDS patients. *BMC Pulm Med* 2019 ; 19 : 37.
 - 12) Laffey JG, Bellani G, Pham T, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome : the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med* 2016 ; 42 : 1865-76.
 - 13) Lai CC, Sung MI, Liu HH, et al. The ratio of partial pressure arterial oxygen and fraction of inspired oxygen 1 day after acute respiratory distress syndrome onset can predict the outcomes of involving patients. *Medicine* 2016 ; 95 : e3333.
 - 14) Lazzeri C, Bonizzoli M, Cozzolino M, et al. Serial measurements of troponin and echocardiography in patients with moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2016 ; 33 : 132-6.
 - 15) Neuschwander A, Lemiale V, Darmon M, et al. Noninvasive ventilation during acute respiratory distress syndrome in patients with cancer : trends in use and outcome. *J Crit Care* 2017 ; 38 : 295-9.
 - 16) ARDS Definition Task Force ; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome : the Berlin Definition. *JAMA* 2012 ; 307 : 2526-33.
 - 17) Shen Y, Cai G, Gong S, et al. Interaction between low tidal volume ventilation strategy and severity of acute respiratory distress syndrome : a retrospective cohort study. *Crit Care* 2019 ; 23 : 254.
 - 18) Song M, Liu Y, Lu Z, et al. Prognostic factors for ARDS : clinical, physiological and atypical immunodeficiency. *BMC Pulm Med* 2020 ; 20 : 102.
 - 19) Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, et al. A universal definition of ARDS : the PaO₂/FiO₂ ratio under a standard ventilatory setting--a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 583-92.
 - 20) Bhadade R, de' Souza R, Harde M, et al. Mortality predictors of ARDS in medical intensive care unit of a tertiary care centre in a tropical country. *J Assoc Physicians India* 2015 ; 63 : 16-22.
 - 21) Britos M, Smoot E, Liu KD, et al. The value of positive end-expiratory pressure and FiO₂ criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2011 ; 39 : 2025-30.
 - 22) Chinh LQ, Manabe T, Son DN, et al. Clinical epidemiology and mortality on patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in Vietnam. *PLOS ONE* 2019 ; 14 : e0221114.
 - 23) Villar J, Pérez-Méndez L, López J, et al. An early PEEP/FIO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 176 : 795-804.

資料 CQ13-1 Search strategy

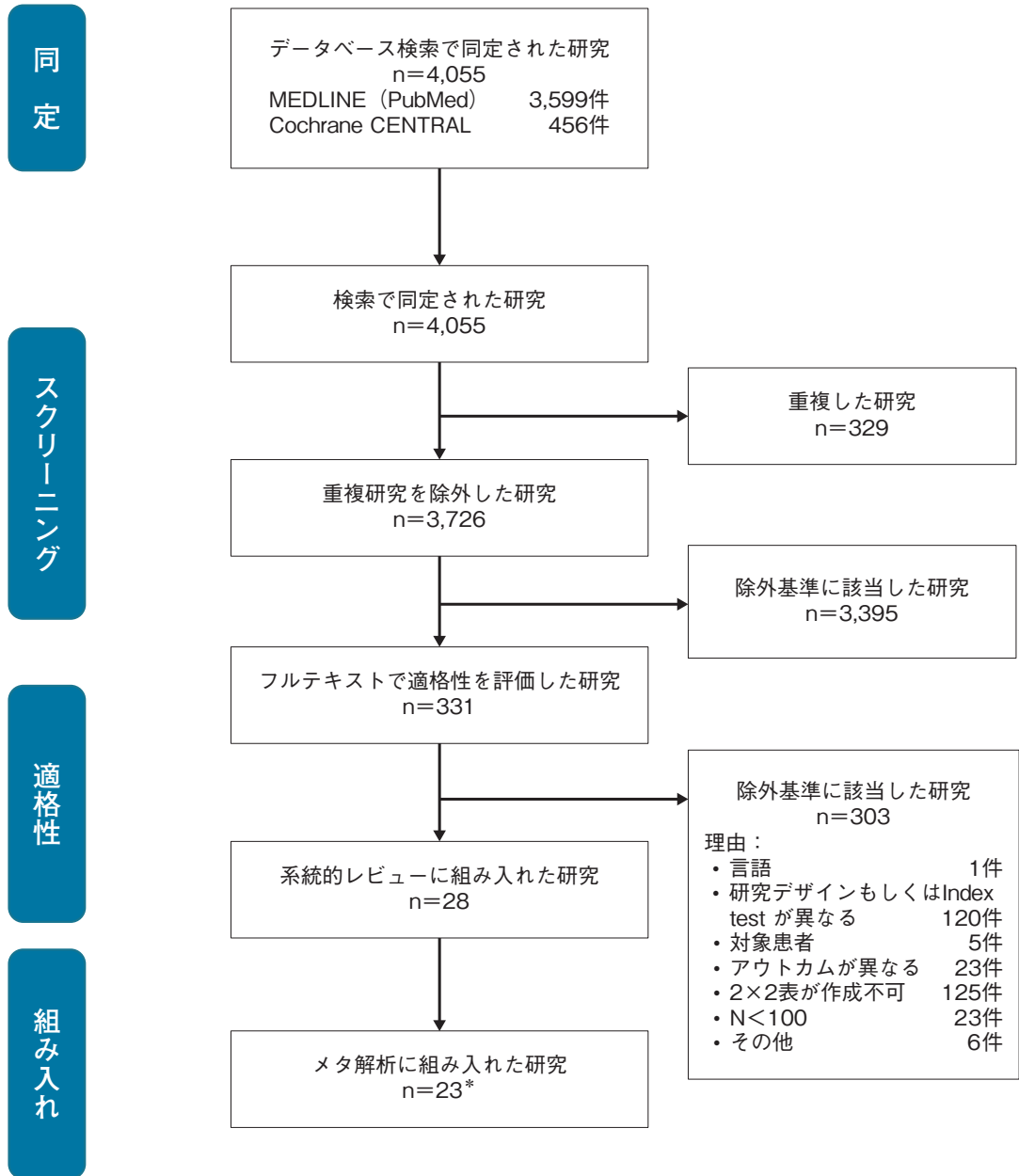
MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/19)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult [mh]
#2	Acute lung injury [mh]
#3	ALI [tiab] OR ARDS [tiab]
#4	Acute [tiab] AND ("lung injur*" [tiab] OR "respiratory distress" [tiab] OR "respiratory failure"[tiab] OR "distress syndrome"[tiab])
#5	"severe respiratory failure"[tiab]
#6	"hypoxic respiratory failure"[tiab]
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	"severity of illness index"[MeSH Terms]
#9	oxygenation index[tiab] OR OI[tiab]
#10	PaO2/FiO2[tiab] OR P/F[tiab]
#11	#8 OR #9 OR #10
#12	#7 AND #11
#13	animals[mh] NOT humans[mh]
#14	#12 NOT #13

CENTRAL (Search date : 2020/6/19)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"]
#2	[mh "Acute lung injury"]
#3	ALI:ti,ab OR ARDS:ti,ab
#4	Acute:ti,ab AND ("lung injury":ti,ab OR "respiratory distress":ti,ab OR "respiratory failure":ti,ab OR "distress syndrome":ti,ab)
#5	"severe respiratory failure":ti,ab
#6	"hypoxic respiratory failure":ti,ab
#7	{OR #1-#6}
#8	[mh "severity of illness index"]
#9	"oxygenation index":ti,ab OR OI:ti,ab
#10	"PaO2/FiO2":ti,ab OR "P/F":ti,ab
#11	{OR #8-#10}
#12	#7 AND #11
#13	[mh animals] NOT [mh humans]
#14	#12 NOT #13

資料 CQ13-2 フローダイアグラム



*PF100をcut offにしていた19研究，PF200をcut offにしていた20研究，oxygenation indexのみの報告が1つ含まれる．系統的レビューに組み入れた28個の研究のうち1つはoxygenation indexのみの報告で，残り4つの報告はベルリン定義での報告ではないためメタ解析からは除外を行った．

資料 CQ13-3 Risk of bias

Risk of bias

Study	Risk of bias domains				Overall
	D1	D2	D3	D4	
Knaus 1994	+	-	-	+	-
Suchyta 2003	-	+	-	+	-
Villar 2007	+	+	-	+	-
Meade 2008	+	-	-	+	-
Cooke 2008	+	-	-	+	-
Britos 2011	+	-	+	+	-
Ranieri 2012	+	+	+	+	+
Hemu 2013	+	+	-	+	-
Villar 2013	+	+	-	+	-
Choi 2014	+	+	-	+	-
Bhadade 2015	+	+	-	+	-
Chen 2015	+	+	-	+	-
Laffey 2016	+	+	-	+	-
Go 2016	+	+	-	+	-
Villar 2016	+	+	-	+	-
Lazzeri 2016	+	+	-	+	-
Balzer 2016	+	+	-	+	-
Lai 2016	+	+	-	+	-
Neuschwander 2017	+	+	-	+	-
Kallet 2017	+	+	-	+	-
DesPrez 2017	X	X	-	+	X
Bellani 2017	+	+	+	+	+
Shen 2019	+	+	+	+	+
Kamo 2019	+	-	-	+	-
Chan 2019	+	+	-	+	-
Chinh 2019	+	+	-	+	-
Fujishima 2020	+	+	-	+	-
Song 2020	+	+	-	+	-

Domains:
D1: Patient selection.
D2: Index test.
D3: Reference standard.
D4: Flow & timing.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

Applicability Concerns

Study	Risk of bias			Overall
	D1	D2	D3	
Knaus 1994	+	+	+	○
Suchyta 2003	+	+	+	○
Villar 2007	+	+	+	○
Meade 2008	+	+	+	○
Cooke 2008	+	+	+	○
Britos 2011	+	+	+	○
Ranieri 2012	+	+	+	○
Hemu 2013	+	+	+	○
Villar 2013	+	+	+	○
Choi 2014	+	+	+	○
Bhadade 2015	+	+	+	○
Chen 2015	+	+	+	○
Laffey 2016	+	+	+	○
Go 2016	+	+	+	○
Villar 2016	+	+	+	○
Lazzeri 2016	+	+	+	○
Balzer 2016	+	+	+	○
Lai 2016	+	+	+	○
Neuschwander 2017	X	+	+	○
Kallet 2017	X	+	+	○
DesPrez 2017	+	+	+	○
Bellani 2017	+	+	+	○
Shen 2019	+	+	+	○
Kamo 2019	+	-	+	○
Chan 2019	X	+	+	○
Chinh 2019	+	+	+	○
Fujishima 2020	X	+	+	○
Song 2020	+	+	+	○

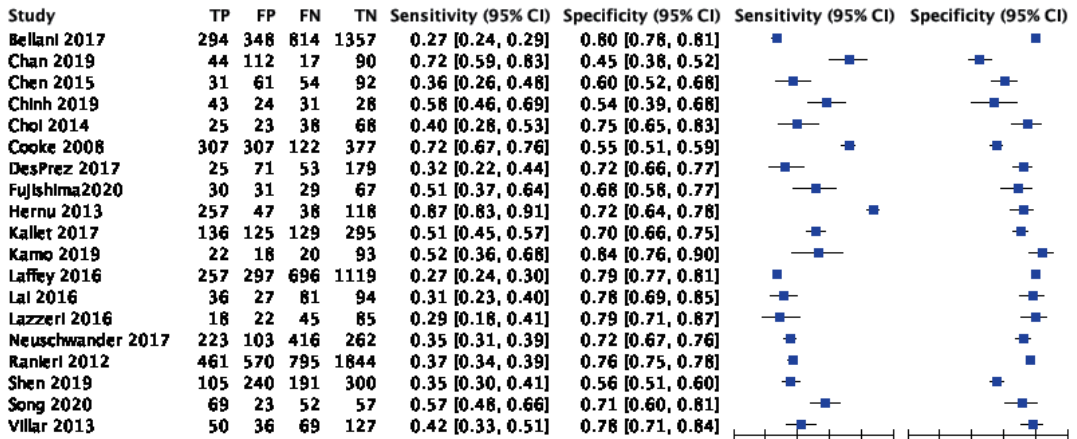
D1: Population
D2: Index test
D3: Reference standard

Judgement
 High
 Unclear
 Low
 No information

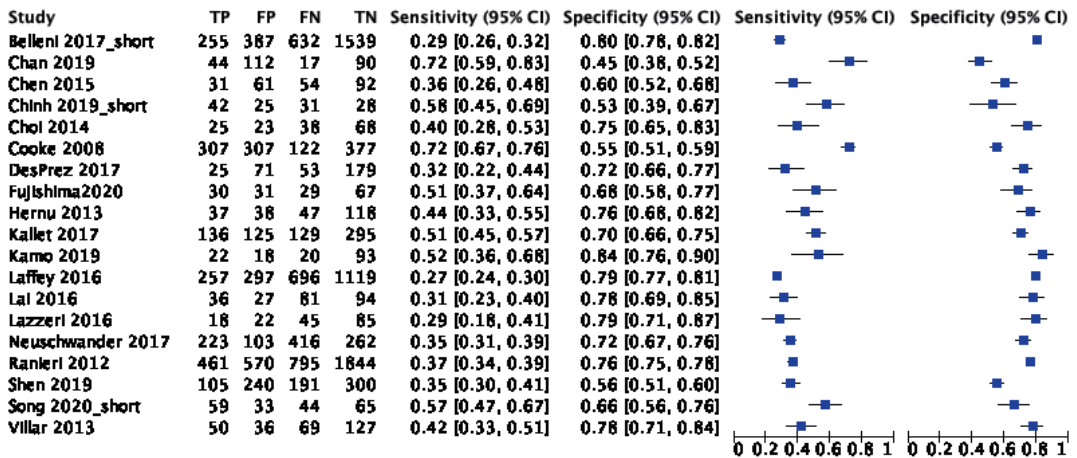
資料 CQ13-4 Forest plot

P_aO₂/F_iO₂ 比 (カットオフ値 100)

P/F 100 (longest)

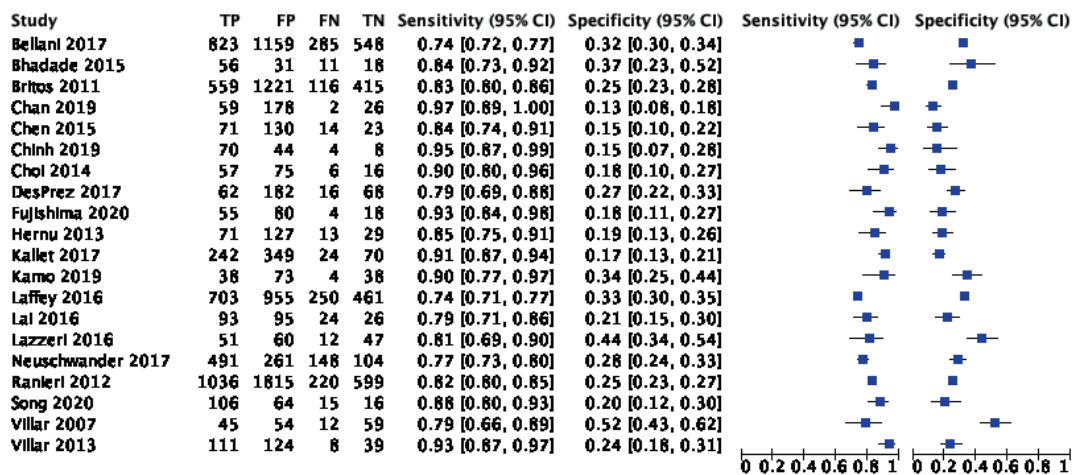


P/F 100 (shortest)

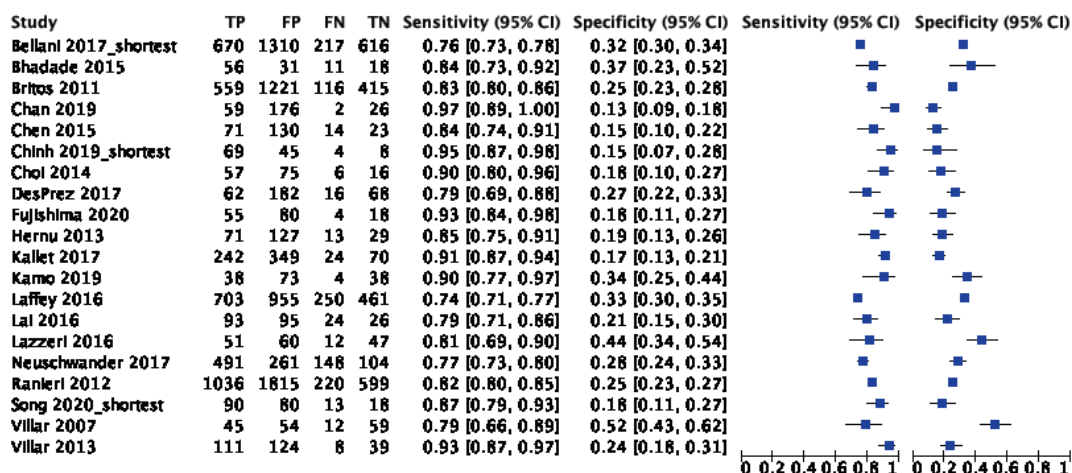


PaO₂/F_iO₂ 比 (カットオフ値 200)

P/F 200 (longest)



P/F 200 (shortest)



資料 CQ13-5 エビデンスプロファイル

PaO₂/FiO₂比 (カットオフ値 100)

感 度	0.43 (95% CI : 0.37~0.50)
特異度	0.70 (95% CI : 0.66~0.74)

事前確率	25%	50%	75%
------	-----	-----	-----

アウトカム ¹	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	事前 確率 25%	事前 確率 50%	事前 確率 75%	
真陽性 (短期死亡を持つ患者)	19 研究 15,040 患者	横断 (コホ ートタイプの精 度研究)	深刻 ^a	深刻で ない ^b	非常に 深刻 ^c	深刻 ^d	なし	108 (93~ 125)	215 (185~ 250)	323 (277~ 375)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (誤って短期死亡を持 っていないと分類された 患者)								142 (125~ 157)	285 (250~ 315)	427 (375~ 473)	
真陰性 (短期死亡のない患者)	19 研究 15,040 患者	横断 (コホ ートタイプの精 度研究)	深刻 ^a	深刻で ない ^b	深刻 ^c	深刻で ない ^e	なし	525 (495~ 555)	350 (330~ 370)	175 (165~ 185)	⊕⊕○○ 低
偽陽性 (誤って短期死亡を持 つと分類される患者)								225 (195~ 255)	150 (130~ 170)	75 (65~ 85)	

説 明

1. SR に含まれた各研究において、最も長い観察期間での死亡の有無を、target condition の有無として採用した。含まれた研究数は下記のとおりである。死亡 1 件、ICU 死亡 2 件、院内死亡 9 件、28 日以内の死亡 2 件、30 日以内の死亡 2 件、60 日以内の死亡 1 件、ICU 退室時または退院時または 90 日以内の死亡 1 件、100 日以内の死亡 1 件。
 - a. QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 1/19 個、インデックス検査で 3/19 個、参照基準で 16/19 個、フローとタイミングで 0/19 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
 - b. QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 4/19 個、インデックス検査で 1/19 個、参照基準で 0/19 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、1/2 程度以上の項目が 1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。以上より、非直接性は「深刻でない」と判断した。
 - c. SR に含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
 - d. SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.1 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益 (真陽性と重み付けした偽陽性の差) を検討した。有病割合を 25% ないし 50% と設定した場合によって、検査に正味の利益があるかどうかは異なり、臨床の判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。
 - e. SR に組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.1 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合の、検査の正味の利益 (真陽性と重み付けした偽陽性の差) を検討した。有病割合を 50% ないし 75% と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異ならず、臨床の判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。

PaO₂/FiO₂比（カットオフ値 200）

感 度	0.85 (95% CI : 0.81~0.88)
特異度	0.24 (95% CI : 0.21~0.29)

事前確率	25%	50%	75%
------	-----	-----	-----

アウトカム ¹	研究数 (患者数)	研究 デザイン	確実性の評価					患者 1,000 人あたりの 結果			確実性
			バイアスの リスク	非直 接性	非一 貫性	不精 確性	出版 バイアス	事前 確率 25%	事前 確率 50%	事前 確率 75%	
真陽性 (短期死亡を持つ患者)	20 研究 15,489 患者	横断（コホ ートタイプの精 度研究）	深刻 ^a	深刻で ない ^b	深刻で ない ^c	深刻 ^d	なし	213 (203~ 220)	425 (405~ 440)	638 (608~ 660)	⊕⊕○○ 低
偽陰性 (誤って短期死亡を持 っていないと分類された 患者)								37 (30~ 47)	75 (60~ 95)	112 (90~ 142)	
真陰性 (短期死亡のない患者)	20 研究 15,489 患者	横断（コホ ートタイプの精 度研究）	深刻 ^a	深刻で ない ^b	深刻 ^c	深刻で ない ^e	なし	180 (158~ 217)	120 (105~ 145)	60 (53~ 73)	⊕⊕○○ 低
偽陽性 (誤って短期死亡を持 つと分類される患者)								570 (533~ 592)	380 (355~ 395)	190 (177~ 197)	

説 明

- SRに含まれた各研究において、最も長い観察期間での死亡の有無を、target conditionの有無として採用した。含まれた研究数は下記のとおりである。死亡 1 件、ICU 死亡 4 件、院内死亡 7 件、28 日以内の死亡 2 件、30 日以内の死亡 2 件、60 日以内の死亡 1 件、ICU 退室時または退院時または 90 日以内の死亡 1 件、100 日以内の死亡 1 件。
- QUADAS-2 スコアのバイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が、患者選択で 1/20 個、インデックス検査で 3/20 個、参照基準で 17/20 個、フローとタイミングで 0/20 個であった。このように、項目によって、高リスクまたはリスク不明と判断された文献がある程度含まれるため、「深刻」と判断した。
- QUADAS-2 スコアの適用可能性に関する懸念において、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、対象患者で 4/20 個、インデックス検査で 1/20 個、参照基準で 0/20 個であった。このように、高い懸念または不明と判断された文献の割合が、1/2 程度以上の項目が 1 項目以下であったため、適用可能性は保たれていると考えた。以上より、非直接性は「深刻でない」と判断した。
- SRに含まれる各研究の結果のばらつきを、フォレストプロットで視覚的に判断した。
- SRに組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.1 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 5%ないし 10%と設定した場合によって、検査に正味の利益があるかどうかは異なり、臨床の判断が変化すると考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻」と判断した。
- SRに組み込まれた患者総数は、最適な情報量の閾値を上回っていた。さらに、0.1 回の真陽性につき 1 回の偽陽性を許容できると考えた場合、検査の正味の利益（真陽性と重み付けした偽陽性の差）を検討した。有病割合を 10%ないし 20%と設定した場合において、検査に正味の利益があるかどうかは統合特異度の CI の上端・下端で異ならず、臨床の判断は変化しないと考えられた。以上より、全体としての不精確さは「深刻でない」と判断した。

資料 CQ13-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ13：ARDS 患者の予後予測に際して、生理学的指標（ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比）を用いるか？

集団：	ARDS の患者
予測対象：	生命予後
検査：	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比
検査の目的/役割：	ARDS 診療における予後予測
セッティング：	救急外来または ICU に準じた状況
主要なアウトカム：	生命予後，健康関連 QOL，家族の満足度，検査による重大な有害事象
検査結果に基づく診療：	予後予測で陽性（死亡と予測）の場合は，状況に応じた治療方針に変更する．陰性（生存と予測）の場合は，現行の治療を継続とする
視点：	個人
背景：	ARDS は致死的な病態であり，その予後予測は治療の意思決定に重要である．ベルリン定義では ARDS は $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比（P/F 比）によって重症度（severe<100, moderate：100～200, mild：200～300）が設定されているが，その予後予測性能については不明である．これらのことから，「ARDS 患者の予後予測に際して，生理学的指標（P/F 比）を用いるか？」という疑問は臨床上重要と考えられた
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高い <input type="radio"/> たぶん優先度は高くない <input type="radio"/> 優先度は高くない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS は P/F 比によって重症度（severe<100, moderate：100～200, mild：200～300）が設定されているが，その予後予測性能については不明である．これらから，「ARDS 患者の予後予測に際して，P/F 比を用いるか？」という疑問は臨床上重要と考えられ，優先度は高いと考えられた	

検査の精度 Test accuracy

予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に正確 <input type="radio"/> 正確 <input type="radio"/> 不正確	SR とメタ解析の結果，以下のような結果が得られた検査のカットオフによって検査の精度は異なるため，検査の精度は「一概には言えない」と判断した	

- 非常に不正確
- 一概には言えない
- わからない

P/F 比

<カットオフ値 100> (19RCT : n=15,040)

感度 : 0.43 (95% CI : 0.37~0.50)

特異度 : 0.70 (95% CI : 0.66~0.74) (Bivariate model)

	1,000 人に検査を実施した場合 該当する人数 (人)			エビデンス の確実性
	事前確率	25%	50%	
真陽性	108 (93~ 125)	215 (185~ 250)	323 (277~ 375)	非常に低
偽陰性	142 (125~ 157)	285 (250~ 315)	427 (375~ 473)	
真陰性	525 (495~ 555)	350 (330~ 370)	175 (165~ 185)	低
偽陽性	225 (195~ 255)	150 (130~ 170)	75 (65~ 85)	

予測対象 : ICU 内死亡, 院内死亡, 28~90 日などの死亡
P/F 比の測定 : ARDS 診断時または ICU 入室から 3 日以内

<カットオフ値 200> (20RCT : n=15,489)

感度 : 0.85 (95% CI : 0.81~0.88)

特異度 : 0.24 (95% CI : 0.21~0.29) (Bivariate model)

	1,000 人に検査を実施した場合 該当する人数 (人)			エビデンス の確実性
	事前確率	25%	50%	
真陽性	213 (203~ 220)	425 (405~ 440)	638 (608~ 660)	低
偽陰性	37 (30~ 47)	75 (60~ 95)	112 (90~ 142)	
真陰性	180 (158~ 217)	120 (105~ 145)	60 (53~ 73)	低
偽陽性	570 (533~ 592)	380 (355~ 395)	190 (177~ 197)	

予測対象 : ICU 内死亡, 院内死亡, 28~90 日などの死亡
P/F 比の測定 : ARDS 診断時または ICU 入室から 3 日以内

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい影響はどの程度のものか？
How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																																
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>1,000 人の患者を対象とした場合に適切な治療の利益を受ける人数（真陽性の人数）を検討した。カットオフが複数あるため「一概には言えない」と判定された</p> <p>P/F 比 <カットオフ値 100></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>25%</th> <th>50%</th> <th>75%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療方針を決定する</td> <td>108 人</td> <td>215 人</td> <td>323 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療方針を変更する</td> <td>250 人</td> <td>500 人</td> <td>750 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療方針を継続する</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table> <p><カットオフ値 200></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査前確率</th> <th>25%</th> <th>50%</th> <th>75%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療方針を決定する</td> <td>213 人</td> <td>425 人</td> <td>638 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療方針を変更する</td> <td>250 人</td> <td>500 人</td> <td>750 人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療方針を継続する</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> <td>0 人</td> </tr> </tbody> </table>	検査前確率	25%	50%	75%	検査結果に基づいて治療方針を決定する	108 人	215 人	323 人	検査結果によらず全員治療方針を変更する	250 人	500 人	750 人	検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人	検査前確率	25%	50%	75%	検査結果に基づいて治療方針を決定する	213 人	425 人	638 人	検査結果によらず全員治療方針を変更する	250 人	500 人	750 人	検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人	<p>検査結果によらず全員治療する場合は、（治療の利益を受ける人数）＝1,000×（検査前確率）と考えた</p> <p>検査結果によらず全員治療しない場合は、治療の利益を受ける人数は 0 人と考えた</p>
検査前確率	25%	50%	75%																															
検査結果に基づいて治療方針を決定する	108 人	215 人	323 人																															
検査結果によらず全員治療方針を変更する	250 人	500 人	750 人																															
検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人																															
検査前確率	25%	50%	75%																															
検査結果に基づいて治療方針を決定する	213 人	425 人	638 人																															
検査結果によらず全員治療方針を変更する	250 人	500 人	750 人																															
検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人																															

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>1,000 人の患者を対象とした場合に不必要な治療の害を受ける人数を検討した（真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けを 0.2 と設定）</p> <p>好ましくない効果については複数のカットオフがあるため「一概には言えない」と判断した</p>	<p>検査を実施した場合、不必要な治療の害を受ける人数は（偽陽性的人数）×（臨床的重み付け）で計算した</p>

	P/F 比				全員治療する場合は偽陽性の人数を (1-検査前確率)×1,000, 全員治療しない場合は0人と考えた。不必要な治療の害を受ける人数は, 上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算定した
	<カットオフ値 100>				
	検査前確率	25%	50%	75%	
	検査結果に基づいて治療方針を決定する	45人	30人	15人	
	検査結果によらず全員治療方針を変更する	150人	100人	50人	
	検査結果によらず全員治療方針を継続する	0人	0人	0人	
	<カットオフ値 200>				
	検査前確率	25%	50%	75%	
	検査結果に基づいて治療方針を決定する	114人	76人	38人	
	検査結果によらず全員治療方針を変更する	150人	100人	50人	
検査結果によらず全員治療方針を継続する	0人	0人	0人		

検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence
 効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	バイアスのリスク, 非直接性, 非一貫性, 不精確性を考慮し, エビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された	

検査の影響に関するエビデンスの確実性
Certainty of the evidence of test's effects
 重大または重要な直接的な利益, 有害事象, 検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性は何か？
 What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低	直接的な影響に関するエビデンスとして考慮した研究なし	

○中 ○高 ●研究がない ○わからない		
------------------------------	--	--

検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性
Certainty of evidence of management's effect
 検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性は何か？
 What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
○非常に低い ○低 ○中 ○高 ●研究がない ○わからない	治療方針の変更が生命予後，健康関連 QOL，家族満足度などの最終アウトカムに与える影響に関してエビデンスとして考慮した研究はない	

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性
Certainty of evidence of test result/management
 検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？
 How certain is the link between test results and management decisions?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
○非常に低い ○低 ○中 ○高 ●研究がない ○わからない	検査結果と治療の意思決定の関係の確実性について，エビデンスとして組み入れられた研究はない	

検査の影響の確実性 Certainty of effects
 検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性は何か？
 What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
●非常に低い ○低 ○中 ○高 ○研究がない ○わからない	検査の精度のエビデンスの確実性が「非常に低い」であるため，検査の影響全体のエビデンスの確実性は「非常に低い」となる	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきがある可能性がある <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはおそらくない <input type="radio"/> 重要な不確実性やばらつきはない	真陽性の望ましい効果、偽陽性や有害事象などの望ましくない効果の価値は、医療者や患者など個々人の価値観や経験が変われば、その価値観によって異なる可能性がある	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査実施する、しないのどちらを支持するか？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																
<input type="radio"/> 検査を支持する <input type="radio"/> たぶん検査を支持する <input type="radio"/> どちらも支持しない <input type="radio"/> たぶん検査を支持しない <input checked="" type="radio"/> 検査を支持しない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>検査の結果により治療方針の変更を受ける利益（真陽性の利益）がある一方で、不必要な治療方針の変更による害（偽陽性の害）が発生する。これらの差し引きで正味の利益（net-benefit）を計算した</p> <p>P/F 比 <カットオフ値 100> <u>正味の利益（net-benefit）</u> （1,000人を対象とした際に正味の利益を受ける人数）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>予後不良の検査前確率</th> <th>25%</th> <th>50%</th> <th>75%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検査結果に基づいて治療方針を決定する</td> <td>63人</td> <td>185人</td> <td>308人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療方針を変更する</td> <td>100人</td> <td>400人</td> <td>700人</td> </tr> <tr> <td>検査結果によらず全員治療方針を継続する</td> <td>0人</td> <td>0人</td> <td>0人</td> </tr> </tbody> </table> <p>偽陽性の臨床的重みを0.2と考え、事前確率25～75%でのnet-benefitを計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた。検査結果に基づいて治療方針を決</p>	予後不良の検査前確率	25%	50%	75%	検査結果に基づいて治療方針を決定する	63人	185人	308人	検査結果によらず全員治療方針を変更する	100人	400人	700人	検査結果によらず全員治療方針を継続する	0人	0人	0人	<p>正味の利益（net-benefit）は、1,000人の患者を対象とした時に得られる（適切な治療を受けられる真陽性の人数）－（不必要な治療を受ける偽陽性の人数）×（臨床的重み付け）－（検査の重大な有害事象の人数）で計算した</p> <p>重大な有害事象が無視できる程度の場合は0として計算した</p>
予後不良の検査前確率	25%	50%	75%															
検査結果に基づいて治療方針を決定する	63人	185人	308人															
検査結果によらず全員治療方針を変更する	100人	400人	700人															
検査結果によらず全員治療方針を継続する	0人	0人	0人															

定する場合、検査結果によらず全員に治療方針を変更する場合、または全員に治療方針を継続する場合で正味の利益 (net-benefit) を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は非常に限定的と思われ、効果のバランスは「検査を支持しない」と判定された

P/F 比

<カットオフ値 200>

正味の利益 (net-benefit)

(1,000 人を対象とした際に正味の利益を受ける人数)

予後不良の検査前確率	25%	50%	75%
検査結果に基づいて治療方針を決定する	99 人	349 人	600 人
検査結果によらず全員治療方針を変更する	100 人	400 人	700 人
検査結果によらず全員治療方針を継続する	0 人	0 人	0 人

偽陽性の臨床的重みを 0.2 と考え、事前確率 25~75% での net-benefit を計算した。検査の重大な有害事象は無視できる程度と考えられた。検査結果に基づいて治療方針を決定する場合、検査結果によらず全員に治療方針を変更する場合、または全員に治療方針を継続する場合で正味の利益 (net-benefit) を比較すると、検査をすることで正味の利益を得られる臨床状況は非常に限定的と思われ、効果のバランスは「検査を支持しない」と判定された

受け入れ Acceptability

検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられる <input type="radio"/> たぶん受け入れられない <input type="radio"/> 受け入れられない <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり、許容可能と考えられる 考慮されたエビデンスなし	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> 可能 <input type="radio"/> たぶん可能 <input type="radio"/> たぶん困難 <input type="radio"/> 困難 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	一般に行われている医療行為であり，実行可能と考えられる 考慮されたエビデンスなし	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
検査の精度の エビデンスの確実性 Certainty of evidence of test accuracy	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響に関する エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査によって 導かれる治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of management's effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない

検査結果/ 治療効果の エビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test result/ management	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
検査の影響の確実性 Certainty of effects	非常に 低い	低い	中程度	高い			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	検査を 支持し ない	たぶん 検査を 支持し ない	どちらも 支持し ない	たぶん 検査を 支持する	検査を 支持する	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	受け入れ られない	たぶん 受け入れ られない	たぶん 受け入れ られる	受け入れ られる		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	困難	たぶん 困難	たぶん 可能	可能		一概には 言えない	わから ない

*「判断の要約」は、シナリオ 1), 2) とともに同じ結果となったため、1つの表として提示した。

推奨のタイプ

検査を行わないこ とを強く推奨	検査を行わないこ とを条件付きで推 奨	検査を実施する、し ないかのどちらを 行うか条件付きで 推奨	検査を行うことを 条件付きで推奨	検査を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the test	Conditional recom- mendation against the test	Conditional recom- mendation for either the test or the com- parison	Conditional recom- mendation for the test	Strong recommen- dation for the test
○	●	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS 患者の予後予測に際して、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比（カットオフ：100, 200）の結果のみでは判断しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

実臨床において、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比は、重症度判定や治療方針の決定の際に1つの情報として用いられているが、本推奨の内容は、それらにおける $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比の使用を否定するものではない。患者の治療方針を決定する際には、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比を含めた各種の臨床情報に基づき、総合的に判断されることが望ましい。また、臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

理 由 Justification

疑 問 ARDS 患者の予後予測に際して、P/F 比を用いるか？

患 者 ARDS の患者。

検 査 P/F 比。

検査の目的、役割、セッティング

救急外来、ICU、またはそれに準じた状況での ARDS 患者の予後予測。

検査結果に基づく診療

予後予測で陽性（死亡と予測）の場合は、状況に応じた治療方針に変更する。陰性（生存と予測）の場合は、現行の治療を継続とする。

エビデンスの要約

P/F 比（カットオフ値 100）（19 RCT：n=15,040）、統合感度：0.43（95% CI：0.37～0.50）、統合特異度：0.70（95% CI：0.66～0.74）。

P/F 比（カットオフ値 200）（20 RCT：n=15,489）、統合感度：0.85（95% CI：0.81～0.88）、統合特異度：0.24（95% CI：0.21～0.29）。

エビデンスの確実性

バイアスのリスク、非一貫性、不精確性を考慮しエビデンスの確実性は「非常に低い」と判断された。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

検査の結果により適切な治療方針の変更を受ける利益（真陽性の利益）がある一方で、不必要な治療方針の変更によって受ける害（偽陽性の害）が発生する。真陽性の利益と比較した偽陽性の害と相対的重要性を 0.2 と考えた。検査の有害事象は意思決定に関与しない程度にわずかと考えられた。正味の利益を考慮すると、検査結果で治療方針を決定することが有用である臨床的状況は、非常に限られていると考えられた。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.192 であった。パネル会議では、検査結果に基づく診療について記載の修正が必要と判断された。該当箇所の

日本語表記の修正を行い、再度投票で最終的に合意に至った。

付加的な考慮事項

上記の効果のバランスは検査前確率と偽陽性の臨床的重み付け、検査性能に依存している。したがって、臨床状況（対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の偽陽性の臨床的重み付けなどの価値観）が変化すれば効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性がある。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

実臨床において、P/F 比は、重症度判定や治療方針の決定の際に 1 つの情報として用いられている。本推奨の内容は、それらにおける P/F 比の使用を否定するものではない。患者の治療方針を決定する際には、P/F 比を含めた各種の臨床情報に基づき、総合的に判断されることが望ましい。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点について、更なる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

ARDS 患者の予後を予測する臨床予測スコアなどの予測モデルの SR が必要と思われる。

領域 B 非侵襲的呼吸補助

CQ
14

ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) を使用するべきか？

推 奨

ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、酸素療法と比較して、非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) を行うことを条件付きで推奨する。

NPPV (条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス : GRADE 2B) .

HFNC (条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス : GRADE 2B) .

気管挿管と比較して、非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) を行うことを条件付きで推奨する。

NPPV (条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス : GRADE 2B) .

HFNC (条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス : GRADE 2B) .

付帯事項

必要な気管挿管の遅れはかえって死亡を増加させる可能性があるため、非侵襲的呼吸補助の開始後は気管挿管ができる環境で慎重に管理するべきである。

非侵襲的呼吸補助の禁忌には、気道の保護ができない、嘔吐のリスクが高い、意識障害、非協力的、不安定な循環動態などがある。

*本 CQ はネットワークメタ解析を用いて検討しており、詳細は CQ15~18 を参照のこと。

1 解 説

1 PICO

患者 (P) : 成人低酸素性呼吸不全 (高二酸化炭素血症, 術後呼吸不全, 抜管後呼吸不全, 外傷後の呼吸不全, 心原性肺水腫, 慢性閉塞性

肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) の急性増悪, 気管支喘息による呼吸不全患者が 50% 以上含まれる研究は除外) .

介入/対照 (I/C) : 非侵襲的呼吸補助 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV), (high flow nasal cannula : HFNC), 酸素療法, 侵襲的人工呼吸 (mechanical ventila-

tion : MV).

アウトカム (O): 短期死亡, 気管挿管, 肺炎.

② ランキング

平均ランキングとして数値化した SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) を用いて, 短期死亡を横軸に, 肺炎を縦軸に, 各デバイスの SUCRA 値 (最小 0 から最大 100) をプロットしたクラスターランキングプロットを示す (図).

短期死亡と肺炎の効果推定値によるランキングは, 好ましい順位から 1. HFNC, 2. NPPV, 3. MV, 4. 酸素療法 (Oxygen) であった. これらはいくまでも順位であり, 臨床的な効果の差ではないことに注意する. また, 特に HFNC と NPPV の SUCRA 値は近く, ランキングが不確実である可能性がある.

短期死亡についての SUCRA 値はそれぞれ HFNC 72.0, NPPV 66.3, MV 49.9, 酸素療法 11.7 であり, 死亡を減少させる効果において HFNC, NPPV, MV は比較的近い値を示しており, これらのランキングが不確実である可能性がある. 気管挿管についての SUCRA 値はそれぞれ NPPV 87.7, HFNC 56.0, 酸素療法 6.3 であり, 気管挿管の回避においては NPPV が優れているかもしれない. 一方で, 肺炎についての SUCRA 値はそれぞれ HFNC 92.3,

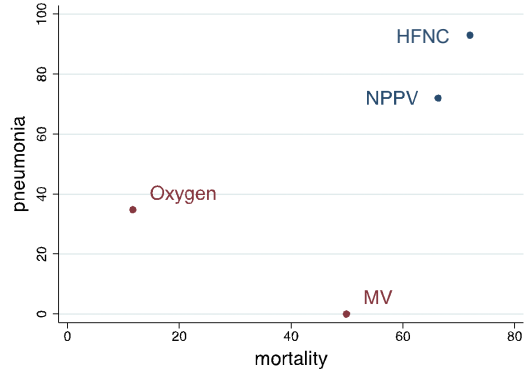


図 クラスターランキングプロット

NPPV 71.9, 酸素療法 33.1, MV 2.7 であった. MV は肺炎を減少させる効果において, ランキングが低く, HFNC のランキングが最も高い. しかし, NPPV に習熟した施設とそうではない施設では効果が異なり, ランキング結果は異なるかもしれない. 臨床に適應する際には, 価値観, 受け入れ, 実行可能性など他の推奨に関わる項目にも配慮が必要である.

ランキング結果を考慮すると, 非侵襲的呼吸補助のうち, NPPV と HFNC では死亡を減少させる効果にはほとんど差がないかもしれない. 一方で, 気管挿管を回避する目的では NPPV が, 新規発症の肺炎を減少させる効果では HFNC が優れているかもしれない.

領域 B 非侵襲的呼吸補助

CQ
15

ARDS 患者に酸素療法よりも NPPV を使用するべきか？

推奨

ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、酸素療法と比較して NPPV を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

必要な気管挿管の遅れはかえって死亡を増加させる可能性があるため、NPPV 開始後は気管挿管ができる環境で慎重に管理するべきである。

非侵襲的呼吸補助の禁忌には、気道の保護ができない、嘔吐のリスクが高い、意識障害、非協力的、不安定な循環動態などがある。

1 背景、この問題の優先度

急性呼吸不全患者に対する NPPV は、気管挿管による合併症を回避するために使用されるが、気管挿管の遅れはかえって死亡リスクを増加させる。非心原性肺水腫や COPD の急性増悪に対して NPPV は有効であるが、ARDS 患者に対する NPPV は確立した治療ではなく、その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である。『日本版 ARDS 診療ガイドライン 2016』¹⁾において、ARDS 患者に対する初期の呼吸管理として NPPV が提案されているが、ARDS 患者は NPPV 失敗のハイリスク患者の 1 つである。ARDS に対して NPPV を行うことがあるが、NPPV 失敗は院内死亡を増加させるなど、転帰

不良と関連しており、慎重に管理しなければならない。

現時点では、ARDS 患者に対する NPPV は確立した治療とは言えない。したがって、この問題の優先順位はたぶん高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：成人低酸素性呼吸不全（高二酸化炭素血症，術後呼吸不全，抜管後呼吸不全，外傷後の呼吸不全，心原性肺水腫，COPD の急性増悪，気管支喘息による呼吸不全患者が 50% 以上含まれる研究は除外）。

介入 (I)：NPPV。

対照 (C)：酸素。

アウトカム (O): 短期死亡, 気管挿管, 肺炎.

2 エビデンスの要約

RCT 19件 (n=2,777) を用いてネットワークメタ解析を行った。NPPV と酸素療法を直接比較した RCT は 14 件 (n=1,495) であった。NPPV と酸素療法の比較において、間接エビデンスはほとんど寄与しておらず、直接エビデンスを採用した。

短期死亡 (14RCT: n=1,494) に関する効果推定値は、107 人減少/1,000 人 (95%CI: 166 人減少~31 人減少), 気管挿管 (14RCT: n=1,495) に関する効果推定値は 135 人減少/1,000 人 (95%CI: 188 人減少~69 人減少), 肺炎 (8RCT: n=804) に関する効果推定値は 49 人減少/1,000 人 (95%CI: 75 人減少~10 人減少) であった。以上より、NPPV による望ましい効果は「中程度」と判断した。

害に関する重要なアウトカムである「皮膚障害」について報告した RCT は 2 件あり、酸素療法では発生がなかったが、NPPV を行った患者の 3.2~25.5% に皮膚障害を認めた。いずれの RCT も n=100 程度で、サンプルサイズは小さかった。以上より、NPPV による望ましくない効果を「わずか」と判断した。

3 エビデンスの確実性

すべての効果のエビデンスの確実性も方向性も一致しており、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は、すべてのアウトカムの中で最も確実性の高い「中」と判断した。

4 効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

いずれのアウトカムも相対的価値が高く、そのばらつきは少ないことが予想される。NPPV による効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。NPPV には専用の装置が必要であ

り、看護師の負担が増える可能性があるが、すでに多くの急性期病院の日常臨床で実行されており、コスト、有害性などを考慮しても、受け入れや実現可能性は「たぶんはい」と判断した。

5 パネル会議

事前投票では修正 Delphi 法により、「成人 ARDS 患者に対して、酸素療法と比較して NPPV を行うことを条件付きで推奨する」が中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.13 であった。パネル会議では、ARDS 診断基準（ベルリン定義）に基づく、PEEP がいない状態で ARDS と診断することは困難であり、推奨文の対象を ARDS から変更することについて議論された。また、効果のバランスやエビデンスの確実性を考慮すると、強く推奨することも議論されたが、NPPV の習熟度など施設ごとに状況が異なる可能性があるという意見もあった。その結果、「ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対して、酸素療法と比較して NPPV を行うことを提案する」が新たに推奨文として提案され、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.13 で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

ヘルメット型インターフェースを用いた NPPV 管理と口鼻マスクを用いた NPPV 管理に分けた SR/ネットワークメタ解析 (NMA) が報告されており、ヘルメット型インターフェースの有効性を示した²⁾。しかし、ヘルメット型インターフェースを用いた RCT 5 件のうち 4 件が Continuous positive airway pressure (CPAP) であった。Pressure support ventilation (PSV) では換気量が増大する可能性があり、大きい 1 回換気量は NPPV 失敗のリスクであるため³⁾、今回の SR では NPPV をこれらのモード別 (CPAP と PSV) に分けたサブ解析を行った。

酸素療法と比較し、CPAPでは、短期死亡(5RCT:n=352)に関する効果推定値は、171人減少/1,000人(95%CI:254人減少~27人減少)、気管挿管(5RCT:n=352)に関する効果推定値は198人減少/1,000人(95%CI:266人減少~94人減少)、肺炎(2RCT:n=163)に関する効果推定値は51人減少/1,000人(95%CI:91人減少~33人減少)であった。

酸素療法と比較し、PSVでは、短期死亡(9RCT:n=1,142)に関する効果推定値は、76人減少/1,000人(95%CI:149人減少~22人増加)、気管挿管(12RCT:n=1,207)に関する効果推定値は99人減少/1,000人(95%CI:185人減少~16人減少)、肺炎(6RCT:n=641)に関する効果推定値は45人減少/1,000人(95%CI:80人減少~18人増加)であった。

それぞれのアウトカムにおけるランキングはいずれもCPAPのほうがPSVよりも高かった。

4 実施上の考慮事項

『日本版ARDS診療ガイドライン2016』¹⁾では、「成人ARDS患者の初期の呼吸管理としてNPPVを行うことを提案する(GRADE 2C)」と記載されている。また、『日本版敗血症診療ガイドライン2020』^{4,5)}では、「成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して、NPPVを行うことを弱く推奨する(GRADE 2A)」と記載されている。欧米の集中治療医学会による『敗血症診療ガイドライン2016』^{6,7)}では、敗血症に起因するARDSにおいてNPPVに関する推奨はないと記載されており、使用する際には換気量に注意してモニタリングすることが勧められている。欧米の呼吸器学会による『急性呼吸不全に対するNPPV診療ガイドライン』⁸⁾では、慢性呼吸不全の増悪ではない急性呼吸不全患者を対象とするCQがある。このような集団には肺炎やARDSが含まれているが、PEEPがなく、正

確な吸入酸素濃度も不明であり、ARDSかどうか判断するのが難しいとされ、NPPVの効果に関するエビデンスがほとんどなく、推奨を作成するのが困難であると記載されている。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

『日本版敗血症診療ガイドライン2020』^{4,5)}では成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して、NPPVもしくはHFNCを行うことを弱く推奨している。また、『Surviving Sepsis Campaign Guideline 2021』^{9,10)}では敗血症が原因の呼吸不全患者において、NPPVよりもHFNCを用いることを弱く推奨している。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として施設間における効果の違いや費用対効果について更なる情報を収集する必要がある。

7 今後の研究の可能性

NPPVとHFNCを比較したRCTは1件のみであり、このRCTでは、NPPVは口鼻マスクで、PSVモードで行われ、NPPV専用機を用いておらず、1日あたりおよそ8時間しか施行されていなかった。インターフェース、モード、設定方法、NPPV専用機、NPPVインターバル中の管理方法など、ARDS患者に対するNPPVの至適な管理方法は不明である。

低酸素血症患者にNPPVを行った観察研究では、大きい1回換気量やHACORスコア高値も24時間後のNPPV失敗と関連していたが、2時間後のΔ食道内圧の改善が最も強い関連を示していた¹¹⁾。NPPV患者において、食道内圧を含む自発呼吸のモニタリングは今後の研究課題であり、自発呼吸が強過ぎる場合やそれが改善を示さない場合は、自発呼吸による肺傷害を回避するために気管挿管を検討するべきである。

8 文献検索式と文献選択

「acute hypoxemic respiratory failure」
「noninvasive positive pressure ventilation」
「high flow nasal cannula」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 6 月 15 日までの文献を検索したところ 6,482 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 19 件の RCT¹²⁻³⁰⁾を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Wysocki 1995¹²⁾, Antonelli 1998¹³⁾, Antonelli 2000¹⁴⁾, Delclaux 2000¹⁵⁾, Martin 2000¹⁶⁾, Hilbert 2001¹⁷⁾, Ferrer 2003¹⁸⁾,

Cosentini 2010¹⁹⁾, Squadrone 2010²⁰⁾, Wermke 2012²¹⁾, Zhan 2012²²⁾, Brambilla 2014²³⁾, Bell 2015²⁴⁾, Frat 2015²⁵⁾, Lemiale 2015²⁶⁾, Lemiale 2015²⁷⁾, Muncharaz 2017²⁸⁾, Azoulay 2018²⁹⁾, He 2019³⁰⁾.

10 資料一覧

- ・資料 CQ15-1 Search strategy.
- ・資料 CQ15-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ15-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ15-4 Forest plot.
- ・資料 CQ15-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ15-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
- 2) Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2020 ; 324 : 1-12.
- 3) Carreaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure : role of tidal volume. *Crit Care Med* 2016 ; 44 : 282-90.
- 4) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *Acute Med Surg* 2021 ; 8 : e659.
- 5) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care* 2021 ; 9 : 53.
- 6) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 304-77.
- 7) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Crit Care Med* 2017 ; 45 : 486-552.
- 8) Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines : noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017 ; 50.
- 9) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Med* 2021 ; 47 : 1181-247.
- 10) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International

- Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021 ; 49 : e1063-143.
- 11) Tonelli R, Fantini R, Tabbi L, et al. Early inspiratory effort assessment by esophageal manometry predicts noninvasive ventilation outcome in de novo respiratory failure. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ; 202 : 558-67.
 - 12) Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995 ; 107 : 761-8.
 - 13) 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* 1998 ; 339 : 429-35.
 - 14) Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation : a randomized trial. *JAMA* 2000 ; 283 : 235-41.
 - 15) Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask : a randomized controlled trial. *JAMA* 2000 ; 284 : 2352-60.
 - 16) Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 807-13.
 - 17) Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 481-7.
 - 18) Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure : a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 1438-44.
 - 19) Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia : a randomized, controlled trial. *Chest* 2010 ; 138 : 114-20.
 - 20) Squadrone V, Massaia M, Bruno B, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 1666-74.
 - 21) Wermke M, Schiemanck S, Höffken G, et al. Respiratory failure in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT--a randomized trial on early non-invasive ventilation based on standard care hematology wards. *Bone Marrow Transplant*. 2012 ; 47 : 574-80.
 - 22) Zhan Q, Sun B, Liang L, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury : a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 455-60.
 - 23) Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med* 2014 ; 40 : 942-9.
 - 24) Bell N, Hutchinson CL, Green TC, et al. Randomised control trial of humidified high flow nasal cannulae versus standard oxygen in the emergency department. *Emerg Med Australas* 2015 ; 27 : 537-41.
 - 25) Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute

- hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2185–96.
- 26) Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure : a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 314 : 1711–9.
 - 27) Lemiale V, Mokart D, Mayaux J, et al. The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula versus Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure : a multicenter randomized trial. *Crit Care* 2015 ; 19 : 380.
 - 28) Belenguer-Muncharaz A, Cubedo-Bort M, Blasco-Asensio D, et al. Non-invasive ventilation versus invasive mechanical ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure in an intensive care unit. A randomized controlled study. *Minerva* 2017 ; 56.
 - 29) Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure : the high randomized clinical trial. *JAMA* 2018 ; 320 : 2099–107.
 - 30) He H, Sun B, Liang L, et al. A multicenter RCT of noninvasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2019 ; 23 : 300.

資料 CQ15-1 Search strategy

短期死亡・気管挿管

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/19)

#1	"Hypoxia"[mh] OR hypox*[tiab] OR "Respiratory Insufficiency"[mh] OR respiratory depression*[tiab] OR respiratory failure*[tiab] OR ventilatory depression*[tiab] OR respiratory insufficienc*[tiab] OR "Dyspnea"[mh] OR dyspnea*[tiab] OR "shortness of breath"[tiab] OR "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[mh] OR acute respiratory distress[tiab] OR adult respiratory distress[tiab] OR respiratory distress syndrome*[tiab] OR RDS[tiab] OR ARDS[tiab] OR "Acute Lung Injury"[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR ALI[tiab]
#2	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[mh]
#3	#1 OR #2
#4	"Noninvasive Ventilation"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#5	"Oxygen Inhalation Therapy"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#6	#4 OR #5
#7	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mh] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (Animals [mh] NOT Humans [mh])
#8	#3 AND #6 AND #7

CENTRAL (Search date : 2020/6/22)

#1	[mh Hypoxia] OR hypox*:ti,ab OR [mh "Respiratory Insufficiency"] OR "respiratory depression":ti,ab OR "respiratory failure":ti,ab OR "ventilatory depression":ti,ab OR "respiratory insufficiency":ti,ab OR [mh Dyspnea] OR dyspnea:ti,ab OR "shortness of breath":ti,ab OR [mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "adult respiratory distress":ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR RDS:ti,ab OR ARDS:ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Noninvasive Ventilation"] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "noninvasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#5	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

Iqaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/19)

#1	酸素欠乏/TH OR 酸素欠乏/TA OR anoxia/TA OR Hypoxia/TA
----	---

#2	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#3	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA OR 急性肺障害/TA OR 急性肺傷害/TA OR ALI/TA
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#5	呼吸困難/TH OR 呼吸困難/TA
#6	呼吸窮迫症候群-新生児/TH OR 新生児呼吸窮迫症候群/TA
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	非侵襲的補助換気/TH OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#9	持続気道陽圧/TH OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA
#10	非侵襲的陽圧呼吸/TH OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#11	酸素吸入療法/TH OR 酸素吸入/TA
#12	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13
#15	(#14) AND (PT= 会議録除く)
#16	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#17	比較試験/AL
#18	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#19	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#20	対照/AL
#21	コントロール/AL
#22	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#15 AND #23

肺 炎

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/19)

#1	"Hypoxia"[mh] OR hypox*[tiab] OR "Respiratory Insufficiency"[mh] OR respiratory depression*[tiab] OR respiratory failure*[tiab] OR ventilatory depression*[tiab] OR respiratory insufficienc*[tiab] OR "Dyspnea"[mh] OR dyspnea*[tiab] OR "shortness of breath"[tiab] OR "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[mh] OR acute respiratory distress[tiab] OR adult respiratory distress[tiab] OR respiratory distress syndrome*[tiab] OR RDS[tiab] OR ARDS[tiab] OR "Acute Lung Injury"[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR ALI[tiab]
#2	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[mh]
#3	#1 OR #2
#4	"Noninvasive Ventilation"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#5	"Oxygen Inhalation Therapy"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#6	#4 OR #5

#7	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mh] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (Animals [mh] NOT Humans [mh])
#8	#3 AND #6 AND #7
#9	"Noninvasive Ventilation/adverse effects"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure/adverse effects"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#10	"Oxygen Inhalation Therapy/adverse effects"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#11	#9 OR #10
#12	harm*[tiab] OR side effect*[tiab] OR adverse[tiab] OR toxicity[tiab] OR infection*[tiab] OR pneumonia*[tiab] OR trauma[tiab] OR barotrauma*[tiab] OR volutrauma*[tiab] OR pneumothorax[tiab] OR ulcer*[tiab] OR discomfort*[tiab] OR breakdown[tiab] OR damage[tiab] OR intoleran*[tiab] OR "Barotrauma/complications"[mh] OR "Pneumonia/complications"[mh] OR "Pressure Ulcer/complications"[mh] OR "Pneumothorax/complications"[mh] OR "Pneumonia, Ventilator-Associated"[mh]
#13	#3 AND #11 AND #12
#14	Animals [mh] NOT Humans [mh]
#15	#13 NOT #14
#16	#15 NOT #8

CENTRAL (Search date : 2020/6/22)

#1	[mh Hypoxia] OR hypox*:ti,ab OR [mh "Respiratory Insufficiency"] OR "respiratory depression":ti,ab OR "respiratory failure":ti,ab OR "ventilatory depression":ti,ab OR "respiratory insufficiency":ti,ab OR [mh Dyspnea] OR dyspnea:ti,ab OR "shortness of breath":ti,ab OR [mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "adult respiratory distress":ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR RDS:ti,ab OR ARDS:ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Noninvasive Ventilation"] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "noninvasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#5	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

#8	[mh "Noninvasive Ventilation"/ae] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "non-invasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"/ae] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#9	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"/ae] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#10	#8 OR #9
#11	harm*:ti,ab OR "side effect":ti,ab OR adverse:ti,ab OR toxicity:ti,ab OR infection*:ti,ab OR pneumonia*:ti,ab OR trauma:ti,ab OR barotrauma*:ti,ab OR volutrauma*:ti,ab OR pneumothorax:ti,ab OR ulcer*:ti,ab OR discomfort*:ti,ab OR breakdown:ti,ab OR damage:ti,ab OR intoleran*:ti,ab OR [mh Barotrauma/co] OR [mh Pneumonia/co] OR [mh "Pressure Ulcer"/co] OR [mh Pneumothorax/co] OR [mh "Pneumonia, Ventilator-Associated"]
#12	#3 AND #10 AND #11
#13	#12 NOT #7

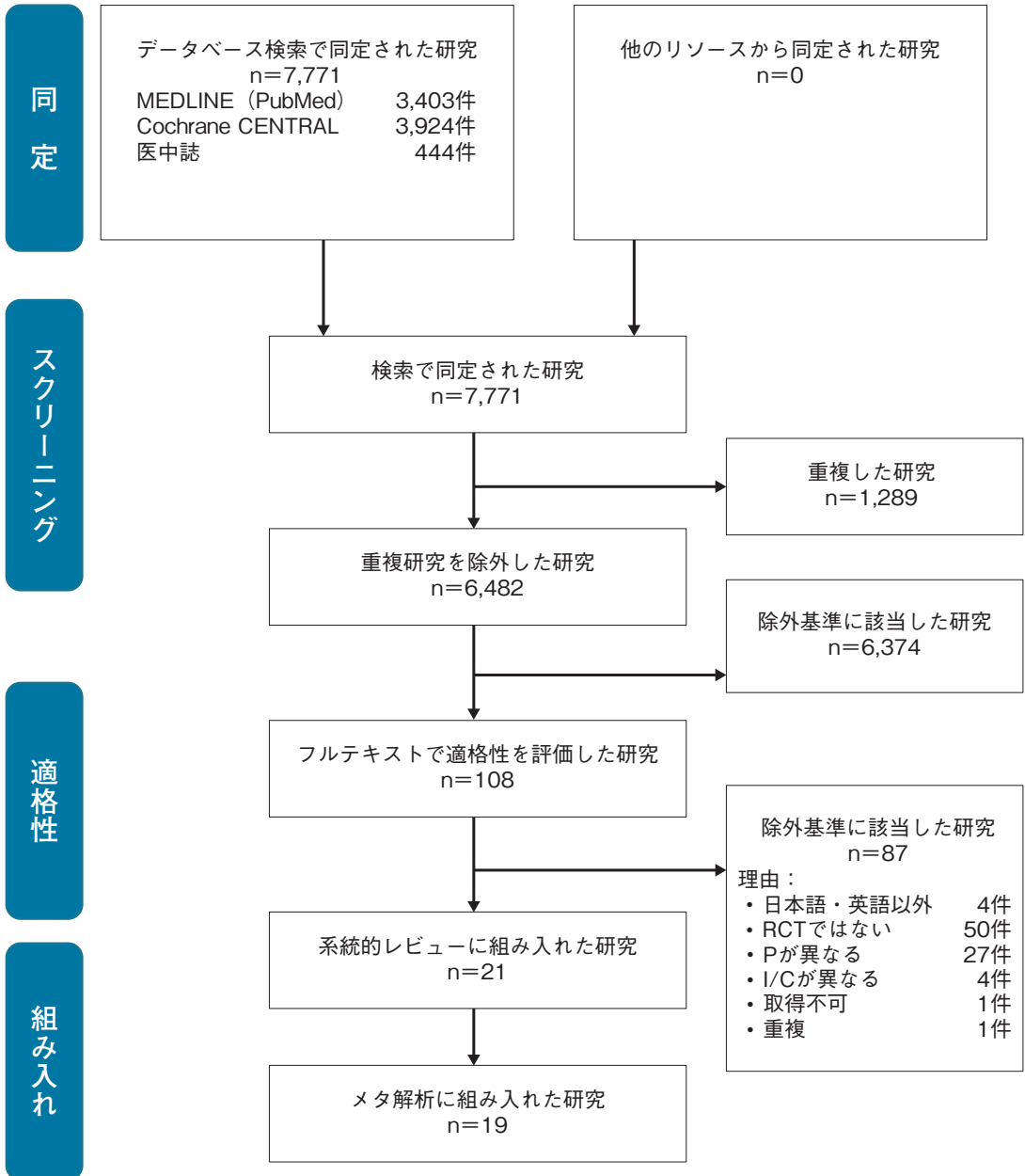
lgaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/19)

#1	酸素欠乏/TH OR 酸素欠乏/TA OR anoxia/TA OR Hypoxia/TA
#2	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#3	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA OR 急性肺障害/TA OR 急性肺傷害/TA OR ALI/TA
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#5	呼吸困難/TH OR 呼吸困難/TA
#6	呼吸窮迫症候群-新生児/TH OR 新生児呼吸窮迫症候群/TA
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	非侵襲的補助換気/TH OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#9	持続気道陽圧/TH OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA
#10	非侵襲的陽圧呼吸/TH OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#11	酸素吸入療法/TH OR 酸素吸入/TA
#12	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13
#15	(#14) AND (PT= 会議録除く)
#16	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#17	比較試験/AL
#18	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#19	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#20	対照/AL
#21	コントロール/AL
#22	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#15 AND #23
#25	((非侵襲的補助換気/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#26	((持続気道陽圧/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA

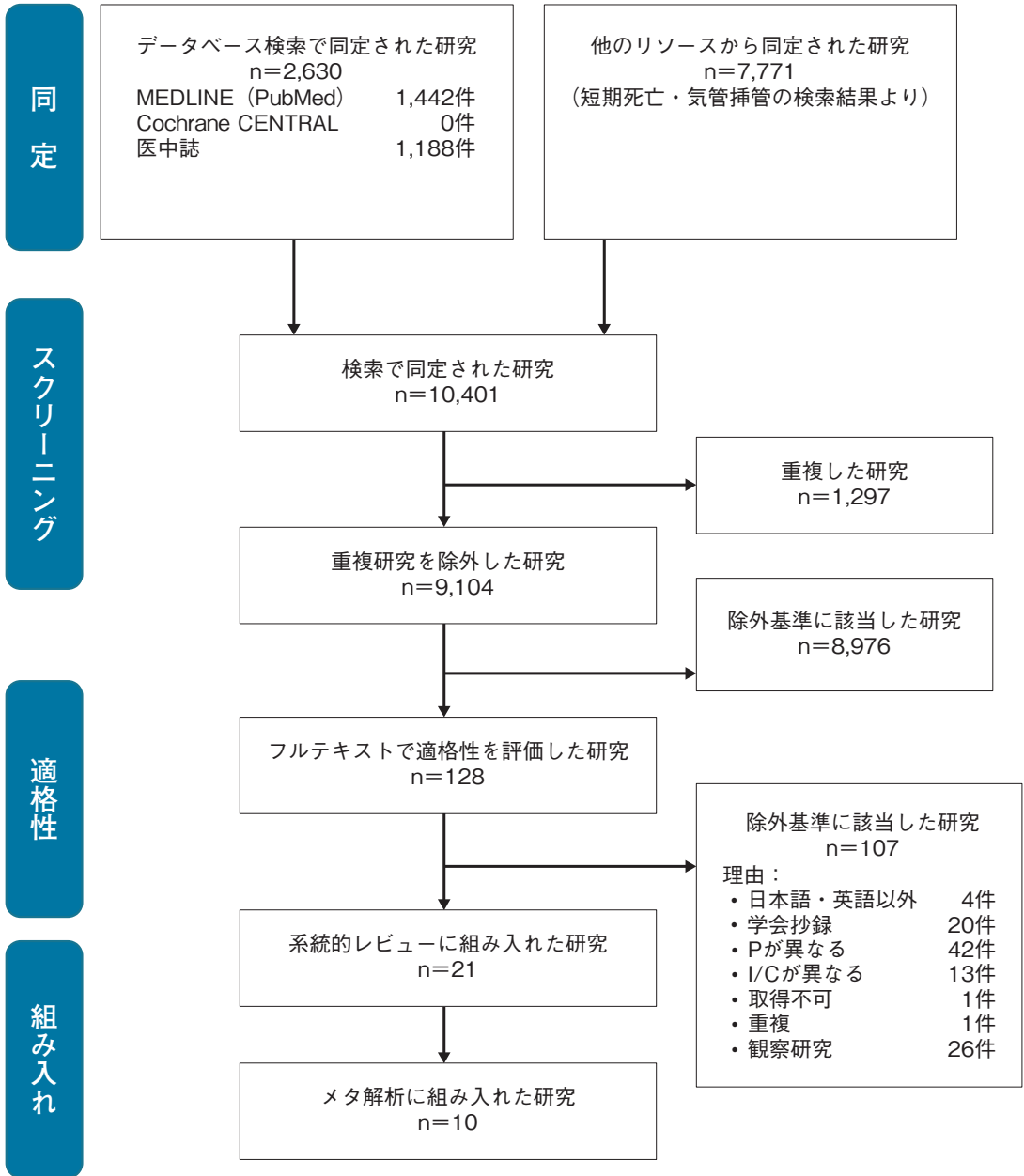
#27	((非侵襲的陽圧呼吸/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#28	((酸素吸入療法/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 酸素吸入/TA
#29	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#30	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
#31	害/TA OR 副作用/TA OR 毒性/TA OR 感染/TA OR 肺炎/TA OR 外傷/TA OR トラウマ/TA OR 気胸/TA OR 潰瘍/TA OR 不快感/TA OR 損傷/TA OR 気圧障害/TA OR ((気圧障害/TH) AND (SH= 合併症)) OR ((肺炎/TH) AND (SH= 合併症)) OR ((褥瘡性潰瘍/TH) AND (SH= 合併症)) OR ((気胸/TH) AND (SH= 合併症)) OR 人工呼吸器関連肺炎/TH
#32	#7 AND #30 AND #31
#33	(#32) AND (PT= 会議録除く)
#34	#43 NOT #24

資料 CQ15-2 フローダイアグラム

短期死亡・気管挿管



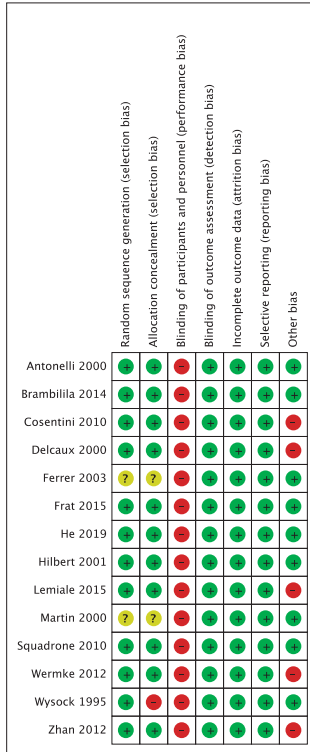
肺炎



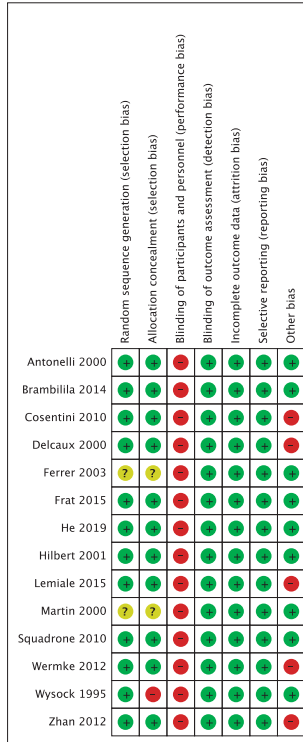
資料 CQ15-3 Risk of bias

NPPV vs. COT

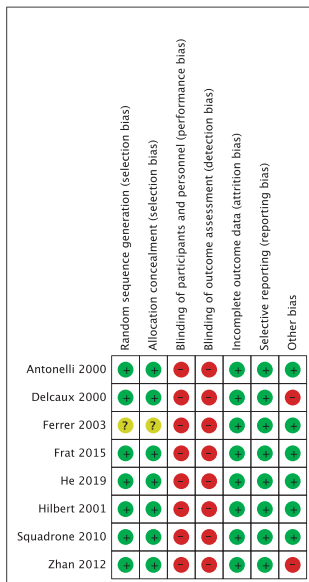
短期死亡



氣管插管



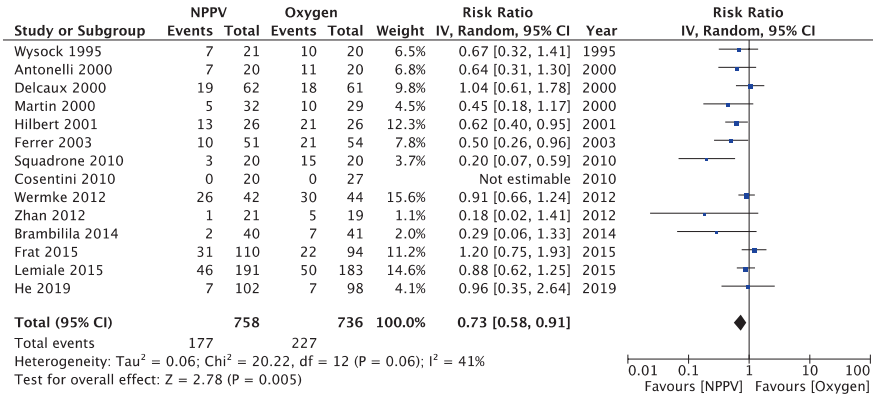
肺炎



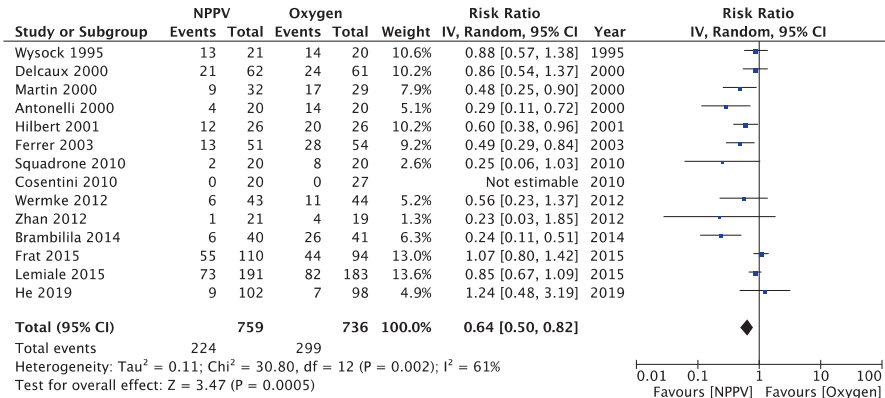
資料CQ15-4 Forest plot

NPPV vs. COT

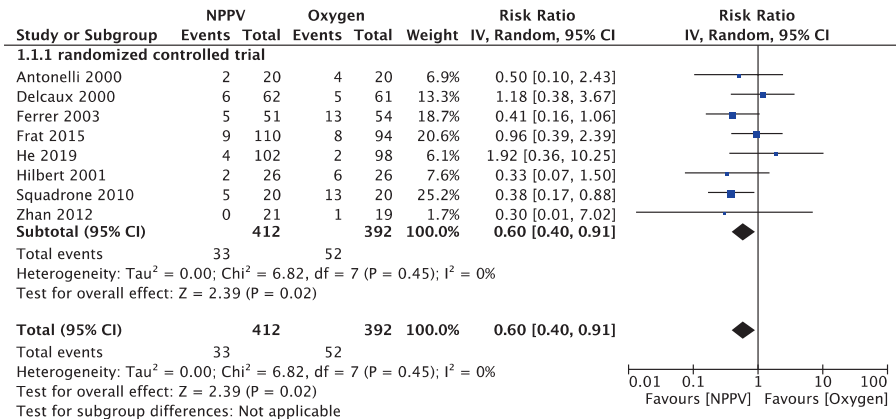
短期死亡



氣管插管



肺炎



資料 CQ15-5 エビデンスプロファイル

NMA 推定値の確実性評価の詳細

1. 短期死亡

比較	NPPV vs. 酸素	HFNC vs. 酸素	MV vs. 酸素	NPPV vs. MV	HFNC vs. MV	NPPV vs. HFNC
直接エビデンス						
バイアスのリスク (risk of bias)	深刻でない	深刻でない		深刻でない		深刻でない
非一貫性 (inconsistency)	深刻 ^a	深刻 ^a		深刻 ^a		深刻でない
非直接性 (indirectness)	深刻でない	深刻でない		深刻 ^b		深刻でない
出版バイアス (publication bias)	検出できない	検出できない		検出できない		検出できない
直接エビデンスの予備的グレード	中	中		低		高
間接エビデンスと同等に寄与している	いいえ	はい		はい		はい
間接エビデンスの評価の必要性	はい	はい		はい		はい
不精確性 (imprecision)	深刻ではない	深刻 ^c		非常に深刻 ^c		非常に深刻 ^{c,d}
直接エビデンスの最終的グレード	中	低		非常に低		低
間接エビデンス						
共通の比較	HFNC	NPPV	NPPV		NPPV	酸素
治療 1 vs. 共通比較のグレード	高	高	低		高	中
治療 2 vs. 共通比較のグレード	中	中	中		低	中
2つの比較のうち最低のグレード	中	中	低		低	中
非推移性 (intransitivity)	深刻でない	深刻でない	深刻でない		深刻でない	深刻でない
間接エビデンスの予備的グレード	中	中	低		低	中
不精確性 (imprecision)	非常に深刻 ^c	深刻でない	非常に深刻 ^c		非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^c
間接エビデンスの最終的グレード	非常に低	中	非常に低		非常に低	非常に低
ネットワークエビデンス						
直接エビデンスと間接エビデンスのうち高いほう	中	中	低	低	低	高
非整合性 (incoherence)	深刻でない	深刻 ^e	NA	NA	NA	深刻 ^e
不精確性 (imprecision)	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^{c,d}
ネットワークエビデンスの最終的グレード	中	非常に低	非常に低	非常に低	非常に低	非常に低
最も信用できる推定値	直接	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク

NPPV : noninvasive positive pressure ventilation, 非侵襲的呼吸補助. HFNC : high flow nasal cannula, 高流量鼻カニューラ. MV : mechanical ventilation, 侵襲的人工呼吸. NA : 該当なし.

説明

a: I^2 高値.

b: 採用した RCT 2 件とも, MV で肺保護換気を行っていない.

c: CI に相当の利益または相当な害, の両方が含まれる.

d: RCT 1 件のみ.

e: 直接推定値と間接推定値の CI の重なりがわずか.

2. 気管挿管

比較	NPPV vs. 酸素	HFNC vs. 酸素	NPPV vs. HFNC
直接エビデンス			
バイアスのリスク (risk of bias)	深刻でない	深刻でない	深刻でない
非一貫性 (inconsistency)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない
非直接性 (indirectness)	深刻でない	深刻でない	深刻でない
出版バイアス (publication bias)	検出できない	検出できない	検出できない
直接エビデンスの予備的グレード	中	高	高
間接エビデンスと同等に寄与している	いいえ	はい	はい
間接エビデンスの評価の必要性	はい	はい	はい
不精確性 (imprecision)	深刻でない	非常に深刻 ^b	非常に深刻 ^c
直接エビデンスの最終的グレード	中	低	低
間接エビデンス			
共通の比較	HFNC	NPPV	酸素
治療 1 vs. 共通比較のグレード	高	高	中
治療 2 vs. 共通比較のグレード	高	中	高
2つの比較のうち最低のグレード	高	中	中
非推移性 (intransitivity)	深刻でない	深刻でない	深刻でない
間接エビデンスの予備的グレード	高	中	中
不精確性 (imprecision)	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c
間接エビデンスの最終的グレード	低	中	低
ネットワークエビデンス			
直接エビデンスと間接エビデンスのうち高いほう	高	高	高
非整合性 (incoherence)	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d
不精確性 (imprecision)	深刻でない	非常に深刻 ^b	非常に深刻 ^b
ネットワークエビデンスの最終的グレード	中	低	非常に低
最も信用できる推定値	直接	ネットワーク	ネットワーク

説明

a : I²高値。

b : CI に相当の利益または相当な害の両方が含まれる。

c : CI に効果なしと相当の利益が含まれる。

d : 直接推定値と間接推定値の CI の重なりがわずか。

3. 肺炎

比較	NPPV vs. 酸素	HFNC vs. 酸素	MV vs. 酸素	NPPV vs. MV	HFNC vs. MV	NPPV vs. HFNC
直接エビデンス						
バイアスのリスク (risk of bias)	深刻 ^a	深刻 ^a		深刻 ^a		深刻 ^a
非一貫性 (inconsistency)	深刻でない	深刻でない		深刻でない		深刻でない
非直接性 (indirectness)	深刻でない	深刻でない		深刻でない		深刻でない
出版バイアス (publication bias)	検出できない	検出できない		検出できない		検出できない
直接エビデンスの予備的グレード	中	中		中		中
間接エビデンスと同等に寄与している	いいえ	はい		はい		はい
間接エビデンスの評価の必要性	はい	はい		はい		はい
不精確性 (imprecision)	深刻でない	非常に深刻 ^b		深刻でない		非常に深刻 ^b
直接エビデンスの最終的グレード	中	非常に低		中		非常に低
間接エビデンス						
共通の比較		NPPV	NPPV		NPPV	酸素
治療 1 vs. 共通比較のグレード		中	中		中	中
治療 2 vs. 共通比較のグレード		中	中		中	中
2つの比較のうち最低のグレード		中	中		中	中
非推移性 (intransitivity)		深刻でない	深刻でない		深刻でない	深刻でない
間接エビデンスの予備的グレード		中	中		中	中
不精確性 (imprecision)		非常に深刻 ^b	深刻でない		深刻でない	非常に深刻 ^b
間接エビデンスの最終的グレード		非常に低	中		中	非常に低
ネットワークエビデンス						
直接エビデンスと間接エビデンスのうち高いほう	中	中	中	中	中	中
非整合性 (incoherence)	NA	深刻でない	NA	NA	NA	深刻 ^c
不精確性 (imprecision)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b
ネットワークエビデンスの最終的グレード	中	中	中	中	中	非常に低
最も信用できる推定値	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク

NA：該当なし。

説明

a：すべての研究で盲検化されておらず、肺炎の診断定義が不明確な研究を含んでいる。

b：CIに相当の利益または相当な害の両方が含まれる。

c：直接推定値と間接推定値のCIの重なりがわずか。

相対指標と確実性

1. 短期死亡

比較	直接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	間接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	ネットワーク 推定値の相対指標 (RR 95% CI)	確実性
NPPV vs. 酸素	0.71 (0.55~0.92)	⊕⊕⊕○ 中	3.82 (0.58~25.05)	⊕○○○ 非常に低	0.71* (0.55~0.92)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. 酸素	0.79 (0.47~1.32)	⊕⊕○○ 低	0.13 (0.02~0.74)	⊕⊕⊕○ 中	0.68 (0.41~1.12)	⊕○○○ 非常に低
MV vs. 酸素	NA	-	0.79 (0.40~1.57)	⊕○○○ 非常に低	0.79 (0.40~1.57)	⊕○○○ 非常に低
NPPV vs. MV	0.92 (0.49~1.75)	⊕○○○ 非常に低	NA	-	0.92 (0.40~1.75)	⊕○○○ 非常に低
HFNC vs. MV	NA	-	0.86 (0.37~1.97)	⊕○○○ 非常に低	0.86 (0.37~1.97)	⊕○○○ 非常に低
NPPV vs. HFNC	2.30 (0.97~5.44)	⊕⊕○○ 低	0.67 (0.34~1.32)	⊕⊕○○ 低	1.07 (0.63~1.83)	⊕○○○ 非常に低

RR：リスク比，CI：信頼区間，NA：該当なし。

*直接エビデンスが間接エビデンスよりもネットワーク推定値に大きく寄与しており，直接エビデンスによる効果推定を採用した。

2. 気管挿管

比較	直接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	間接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	ネットワーク 推定値の相対指標 (RR 95% CI)	確実性
NPPV vs. 酸素	0.66 (0.52~0.82)	⊕⊕⊕○ 中	1.42 (0.32~6.33)	⊕⊕○○ 低	0.66* (0.52~0.82)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. 酸素	0.88 (0.58~1.32)	⊕⊕○○ 低	0.25 (0.07~0.84)	⊕⊕⊕○ 中	0.77 (0.52~1.32)	⊕⊕○○ 低
NPPV vs. HFNC	1.33 (0.71~2.48)	⊕⊕○○ 低	0.61 (0.35~1.07)	⊕⊕○○ 低	0.86 (0.57~1.31)	⊕○○○ 非常に低

RR：リスク比，CI：信頼区間。

*直接エビデンスが間接エビデンスよりもネットワーク推定値に大きく寄与しており，直接エビデンスによる効果推定を採用した。

3. 肺炎

比較	直接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	間接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	ネットワーク 推定値の相対指標 (RR 95% CI)	確実性
NPPV vs. 酸素	0.61 (0.40~0.92)	⊕⊕⊕○ 中	NA	-	0.61 (0.40~0.92)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. 酸素	0.44 (0.14~1.43)	⊕○○○ 非常に低	0.07 (0.004~1.42)	⊕○○○ 非常に低	0.35 (0.12~1.03)	⊕⊕⊕○ 中
MV vs. 酸素	NA	-	3.28 (1.37~7.88)	⊕⊕⊕○ 中	3.28 (1.37~7.88)	⊕⊕⊕○ 中
NPPV vs. MV	0.19 (0.09~0.40)	⊕⊕⊕○ 中	NA	-	0.19 (0.09~0.40)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. MV	NA	-	0.11 (0.03~0.40)	⊕⊕⊕○ 中	0.11 (0.03~0.40)	⊕⊕⊕○ 中
NPPV vs. HFNC	2.17 (0.69~6.85)	⊕○○○ 非常に低	0.31 (0.01~7.94)	⊕○○○ 非常に低	1.75 (0.59~5.16)	⊕○○○ 非常に低

RR：リスク比, CI：信頼区間, NA：該当なし.

資料 CQ15-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ : ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV, HFNC) を使用するべきか?
 CQ15 : ARDS 患者に酸素療法よりも NPPV を使用するべきか?

NPPV : noninvasive positive pressure ventilation, HFNC : high flow nasal cannula oxygen therapy

集団:	成人急性低酸素性呼吸不全 ただし、以下のいずれかの患者が 50%以上を占める研究は除外 高二酸化炭素血症、術後呼吸不全、抜管後呼吸不全、外傷後の呼吸不全、呼吸不全の主な原因が心原性肺水腫または COPD の急性増悪、気管支喘息であることが明らか
介入:	NPPV
比較対照:	酸素療法
主要なアウトカム:	短期死亡、気管挿管、肺炎
セッティング:	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点:	個人
背景:	急性呼吸不全患者に対する NPPV は、気管挿管による合併症を回避するために使用されるが、気管挿管の遅れはかえって死亡リスクを増加させる。非心原性肺水腫や COPD の急性増悪に対して NPPV は有効であるが、ARDS 患者に対する NPPV は確立した治療ではなく、その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である
利益相反:	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか? Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>『日本版 ARDS 診療ガイドライン 2016』において、ARDS 患者に対する初期の呼吸管理として NPPV が提案されているが、ARDS 患者は NPPV 失敗のハイリスク患者の 1 つである。ARDS に対して NPPV を行うことがあるが、NPPV 失敗は院内死亡を増加させるなど、転帰不良と関連しており、慎重に管理しなければならない</p> <p>現時点では、ARDS 患者に対する NPPV は確立した治療とは言えない。したがって、この問題の優先順位はたぶん高い</p>	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>SRの結果、PICOに一致した研究は、RCT 19件と観察研究6件が施行されていた。観察研究はバイアスのリスクが非常に深刻であり、メタ解析を行わず、RCT 19件（n=2,777）を用いてネットワークメタ解析を行った</p> <p>NPPVと酸素療法を直接比較したRCTは14件（n=1,495）であった。NPPVと酸素療法の比較において、間接エビデンスはほとんど寄与しておらず、直接エビデンスを採用した</p> <p>短期死亡（14 RCT：n=1,494）に関する効果推定値は、酸素療法と比較してNPPVにより、1,000人あたり107人減少（95% CI：166人減少～31人減少）、気管挿管（14 RCT：n=1,495）に関する効果推定値は1,000人あたり135人減少（95% CI：188人減少～69人減少）、肺炎（8 RCT：n=804）に関する効果推定値は1,000人あたり49人減少（95% CI：75人減少～10人減少）であった</p> <p>以上より、NPPVによる望ましい効果は「中程度」と判断した</p>	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>NPPVでは気道の保護ができない可能性があり、今回のSRでは肺炎を害に関する重大なアウトカムとして考えたが、肺炎の発生はNPPVにより減少しており、望ましくない効果ではなかった</p> <p>備考欄の記載と合わせて考えると、NPPVによる望ましくない効果は「わずか」と判断した</p>	<p>害に関する重要なアウトカムである「皮膚障害」について報告したRCTは2件あり、酸素療法では発生がなかったが、NPPVを行った患者の3.2～25.5%に皮膚障害を認めた。いずれのRCTも対象患者100人程度で、サンプルサイズは小さかった</p>

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p>	

- 低
- 中
- 高
- 研究がない

アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性
短期死亡	重大	⊕⊕⊕○
		中
気管挿管	重大	⊕⊕⊕○
		中
肺炎	重大	⊕⊕⊕○
		中

全体的なエビデンスの確実性

すべての効果のエビデンスの確実性も方向性も一致しており、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は「中」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<ul style="list-style-type: none"> ○重要な不確実性や多様性がある ○たぶん重要な不確実性や多様性がある ●たぶん重要な不確実性や多様性はない ○重要な不確実性や多様性はない 	ARDS 患者に対する非侵襲的呼吸補助において検討したアウトカムでは、患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、短期死亡、気管挿管、肺炎について、相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考										
<ul style="list-style-type: none"> ○対照が有利 ○たぶん対照が有利 ○介入と対照のどちらも有利でない ●たぶん介入が有利 ○介入が有利 ○一概には言えない ○わからない 	<p>結果のまとめ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>酸素療法 (対照)*</th> <th>NPPV (介入)*</th> <th>絶対差 (RD) (95% CI)</th> <th>相対効果 (RR) (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>短期死亡</td> <td>227/736 (30.8%)</td> <td>177/758 (23.4%)</td> <td>107 減少/1,000 (166 減少~31 減少)</td> <td>0.71 (0.55~0.92)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	酸素療法 (対照)*	NPPV (介入)*	絶対差 (RD) (95% CI)	相対効果 (RR) (95% CI)	短期死亡	227/736 (30.8%)	177/758 (23.4%)	107 減少/1,000 (166 減少~31 減少)	0.71 (0.55~0.92)	
	アウトカム	酸素療法 (対照)*	NPPV (介入)*	絶対差 (RD) (95% CI)	相対効果 (RR) (95% CI)							
短期死亡	227/736 (30.8%)	177/758 (23.4%)	107 減少/1,000 (166 減少~31 減少)	0.71 (0.55~0.92)								

気管挿管	299/ 736 (40.6%)	224/ 759 (29.5%)	135 減少/ 1,000 (188 減少～ 69 減少)	0.66 (0.52～ 0.82)
肺炎	52/ 392 (13.3%)	33/ 412 (8.0%)	49 減少/ 1,000 (75 減少～ 10 減少)	0.61 (0.40～ 0.92)

*直接比較のイベント数/患者数 (%)

望ましい効果と望ましくない効果のエビデンスより、NPPV による効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>検討に使用されたエビデンスはないが、NPPV はすでに日常臨床で実施されており、NPPV による望ましくない効果はほとんどないと考えられるため、受け入れは「たぶんはい」と判断した</p> <p>NPPV は酸素療法よりもコストが増えるかもしれないが、気管挿管を回避できる可能性があり、その場合は必要なコストは少なくなるかもしれない</p>	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>検討に使用されたエビデンスはないが、NPPV はほとんどの急性期病院で実施することができると思われるため、実行可能性は「たぶんはい」と判断した</p> <p>NPPV を行うには、NPPV 専用機または人工呼吸器が必要である。また、酸素療法と比較すると、看護師のケアがより必要である</p>	

判断の要約

	判断						
問題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、酸素療法と比較して NPPV を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

必要な気管挿管の遅れはかえって死亡を増加させる可能性があるため、NPPV開始後は気管挿管ができる環境で慎重に管理するべきである。

非侵襲的呼吸補助の禁忌には、気道の保護ができない、嘔吐のリスクが高い、意識障害、非協力的、不安定な循環動態などがある。

理由 Justification

疑問 ARDS患者に酸素療法よりもNPPVを使用するべきか？

患者 成人低酸素性呼吸不全（高二氧化碳血症、術後呼吸不全、抜管後呼吸不全、外傷後の呼吸不全、心原性肺水腫、COPDの急性増悪、気管支喘息による呼吸不全患者が50%以上含まれる研究は除外）。

介入 NPPV。

対照 酸素。

アウトカム 短期死亡、気管挿管、肺炎。

エビデンスの要約

RCT 19件 (n=2,777) を用いてネットワークメタ解析を行った。NPPVと酸素療法を直接比較したRCTは14件 (n=1,495) であった。NPPVと酸素療法の比較において、間接エビデンスはほとんど寄与しておらず、直接エビデンスを採用した。

短期死亡 (14 RCT : n=1,494) に関する効果推定値は、1,000人あたり107人減少 (95% CI : 166人減少～31人減少)、気管挿管 (14 RCT : n=1,495) に関する効果推定値は、1,000人あたり135人減少 (95% CI : 188人減少～69人減少)、肺炎 (8 RCT : n=804) に関する効果推定値は、1,000人あたり49人減少 (95% CI : 75人減少～10人減少) であった。以上より、NPPVによる望ましい効果は「中程度」と判断した。

害に関する重要なアウトカムである「皮膚障害」について報告したRCTは2件あり、酸素療法では発生がなかったが、NPPVを行った患者の3.2～25.5%に皮膚障害を認めた。いずれのRCTも対象患者100人程度で、サンプルサイズは小さかった。以上より、NPPVによる望ましくない効果を「わずか」と判断した。

エビデンスの確実性

すべての効果のエビデンスの確実性も方向性も一致しており、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は、すべてのアウトカムの中で最も確実性の高い「中」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

いずれのアウトカムも相対的価値が高く、そのばらつきは少ないことが予想される。NPPVによる効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。NPPVには専用の装置が必要であり、看護師の負担が増える可能性があるが、すでに多くの急性期病院の日常臨床で実行されており、コスト、有害性などを考慮しても、受け入れや実現可能性は「たぶんはい」と判断した。

パネル会議

事前投票では修正Delphi法により、「成人ARDS患者に対して、酸素療法と比較してNPPVを行うことを条件付きで推奨する」が中央値8.0点、見解不一致指数0.13であった。

パネル会議では、ARDS診断基準（ベルリン定義）に基づくと、PEEPがない状態でARDSと診断することは困難であり、推奨文の対象をARDSから変更することについて議論された。また、効果のバランスやエビデンスの確実性を考慮すると、強く推奨することも議論されたが、NPPVの習

熟度など施設ごとに状況が異なる可能性があるという意見もあった。

その結果、「ARDSが疑われる成人急性呼吸不全患者に対して、酸素療法と比較してNPPVを行うことを提案する」が新たに推奨文として提案され、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.13 で合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

ヘルメット型インターフェースを用いた NPPV 管理と口鼻マスクを用いた NPPV 管理に分けた SR/NMA が報告されており、ヘルメット型インターフェースの有効性を示した¹⁾。しかし、ヘルメット型インターフェースを用いた RCT 5 件のうち 4 件が continuous positive airway pressure (CPAP) であった。Pressure support ventilation (PSV) では換気量が増大する可能性があり、大きい 1 回換気量は NPPV 失敗のリスクであるため²⁾、今回の SR では NPPV をこれらのモード別 (CPAP と PSV) に分けたサブ解析を行った。

酸素療法と比較し、CPAP では、短期死亡 (5 RCT : n=352) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 171 人減少 (95% CI : 254 人減少～27 人減少)、気管挿管 (5RCT : n=352) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 198 人減少 (95% CI : 266 人減少～94 人減少)、肺炎 (2 RCT : n=163) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 51 人減少 (95% CI : 91 人減少～33 人減少) であった。

酸素療法と比較し、PSV では、短期死亡 (9 RCT : n=1,142) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 76 人減少 (95% CI : 149 人減少～22 人増加)、気管挿管 (12 RCT : n=1,207) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 99 人減少 (95% CI : 185 人減少～16 人減少)、肺炎 (6 RCT : n=641) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 45 人減少 (95% CI : 80 人減少～18 人増加) であった。

それぞれのアウトカムにおけるランキングはいずれも CPAP のほうが PSV よりも高かった。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

『日本版 ARDS 診療ガイドライン 2016』では、「成人 ARDS 患者の初期の呼吸管理として NPPV を行うことを提案する (GRADE 2C)」と記載されている。また、『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』では、「成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して、NPPV を行うことを弱く推奨する (GRADE 2A)」と記載されている。欧米の集中治療医学会による『敗血症診療ガイドライン 2016』では、敗血症に起因する ARDS において NPPV に関する推奨はないと記載されており、使用する際には換気量を注意してモニタリングすることが勧められている^{3,4)}。欧米の呼吸器学会による『急性呼吸不全に対する NPPV 診療ガイドライン』では、慢性呼吸不全の増悪ではない急性呼吸不全患者を対象とする CQ がある⁵⁾。このような集団には肺炎や ARDS が含まれているが、PEEP がなく、正確な吸入酸素濃度も不明であり、ARDS かどうかを判断するのが難しいとされ、NPPV の効果に関するエビデンスがほとんどなく、推奨を作成するのが困難であると記載されている。

NPPV は施設の習熟度で効果に差があるかもしれない。NPPV を ARDS が疑われる患者に行う場合は、治療失敗リスクが高いことを認識した上で、必要な気管挿管が遅れることがないように、気管挿管を行うことができる ICU など管理し、呼吸・循環動態の持続モニタリングを行う必要がある。可能ならば、血液ガス分析による評価を行うほうがよい。そのほかにも、意識レベル、気道の評価、認容性について評価する。

バイタルサインと血液ガス分析データからなる HACOR スコアを用いた NPPV 失敗予測は、治療

開始1時間がそれ以降の評価よりもAUCが高く、1時間程度で初期評価を行うほうがよい⁶⁾。NPPV開始から長時間経過した気管挿管は死亡リスクが増加するため、必要な気管挿管を遅らせないことが重要である。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として施設間における効果の違いや費用対効果について更なる情報を収集する必要がある。

また、それ以外にも臨床での問題がないかどうか、本診療ガイドライン公表後に実施状況についてモニタリングすることが望まれる。

研究の可能性 Research priorities

NPPVとHFNCを比較したRCTは1件のみであり、このRCTでは、NPPVは口鼻マスクで、PSVモードで行われ、NPPV専用機を用いておらず、1日あたりおよそ8時間しか施行されていなかった。インターフェース、モード、設定方法、NPPV専用機、NPPVインターバル中の管理方法など、ARDS患者に対するNPPVの至適な管理方法は不明である。

低酸素血症患者にNPPVを行った観察研究では、大きい1回換気量やHACORスコア高値も24時間後のNPPV失敗と関連していたが、2時間後の Δ 食道内圧の改善が最も強い関連を示していた⁷⁾。NPPV患者において、食道内圧を含む自発呼吸のモニタリングは今後の研究課題であり、自発呼吸が強過ぎる場合やそれが改善を示さない場合は、自発呼吸による肺傷害を回避するために気管挿管を検討するべきである。

参考文献

- 1) Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure : a systematic review and meta-analysis. JAMA 2020 ; 324 : 57-67.
- 2) Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure : role of tidal volume. Crit Care Med 2016 ; 44 : 282-90.
- 3) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. Intensive Care Med 2017 ; 43 : 304-77.
- 4) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. Crit Care Med 2017 ; 45 : 486-552.
- 5) Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines : noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 2017 ; 50.
- 6) Duan J, Han X, Bai L, et al. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. Intensive Care Med 2017 ; 43 : 192-9.
- 7) Tonelli R, Fantini R, Tabbi L, et al. Early inspiratory effort assessment by esophageal manometry predicts noninvasive ventilation outcome in de novo respiratory failure. A pilot study. Am J Respir Crit Care Med 2020 ; 202 : 558-67.

領域 B 非侵襲的呼吸補助

CQ
16

ARDS 患者に酸素療法よりも HFNC を使用するべきか？

推奨

ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、酸素療法と比較して HFNC を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

必要な気管挿管の遅れはかえって死亡を増加させる可能性があるため、HFNC 開始後は気管挿管ができる環境で慎重に管理するべきである。

非侵襲的呼吸補助の禁忌には、気道の保護ができない、嘔吐のリスクが高い、意識障害、非協力的、不安定な循環動態などがある。

1 背景、この問題の優先度

急性呼吸不全患者に対する HFNC は、気管挿管による合併症を回避するために使用されるが、気管挿管の遅れはかえって死亡リスクを増加させる。HFNC は、ARDS 患者の呼吸管理において確立した治療ではなく、その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である。非侵襲的呼吸補助には HFNC と NPPV があるが、主に肺炎による ARDS を対象に非侵襲的呼吸補助の有効性を検討した欧州での多施設 RCT では、HFNC が NPPV や酸素療法と比較して、気管挿管や短期死亡を減少させた。しかし、その他の RCT やメタ解析では HFNC の有効性は明らかではない¹⁾。このように急性呼吸不全患者に

対する HFNC の有効性は一貫しておらず、この問題の優先順位はたぶん高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：成人低酸素性呼吸不全（高二酸化炭素血症，術後呼吸不全，抜管後呼吸不全，外傷後の呼吸不全，心原性肺水腫，COPD の急性増悪，気管支喘息による呼吸不全患者が 50% 以上含まれる研究は除外）。

介入 (I)：HFNC。

対照 (C)：酸素。

アウトカム (O)：短期死亡，気管挿管，肺炎。

2 エビデンスの要約

RCT 19件 (n=2,777) を用いてネットワークメタ解析を行った。HFNCと酸素療法を直接比較したRCTは4件 (n=1,176) であった。

短期死亡(直接比較2RCT:n=976)に関する効果推定値は、117人減少/1,000人(95%CI:215人減少~44人増加)、気管挿管(直接比較4RCT:n=1,176)に関する効果推定値は89人減少/1,000人(95%CI:187人減少~127人増加)、肺炎(直接比較1RCT:n=200)に関する効果推定値は82人減少/1,000人(95%CI:110人減少~4人増加)であった。以上より、HFNCによる望ましい効果は「中程度」と判断した。

HFNC中の誤嚥のリスクはよくわかっておらず、今回のSRでは肺炎を害のアウトカムとして考えたが、肺炎の発生はHFNCにより減少しており、望ましくない効果ではなかった。低酸素性呼吸不全を対象としたRCT²⁾では、HFNCを受けた患者では、酸素療法やNPPVと比較して、快適性が向上していた(100 mm visual analog scale: HFNC 29±26, 酸素療法 40±29, NPPV 43±29)。以上より、HFNCによる望ましくない効果は「わずか」と判断した。

3 エビデンスの確実性

すべての効果の方向性は一致しており、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は、すべてのアウトカムの中で最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した。現状のネットワークメタ解析における不精確さの評価はサンプルサイズが加味されていないが、今回採用されたアウトカムのうち、肺炎に対するエビデンスはサンプルサイズが不足している可能性がある。不精確さで1等級ダウンした場合、効果のエビデンスの全体的な確実性は「低」となる。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

いずれのアウトカムも相対的価値が高く、そのばらつきは少ないことが予想される。HFNCによる効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。HFNCには専用の装置が必要であり、酸素療法と比較すると大量の酸素が必要であるが、すでに多くの急性期病院の日常臨床で実行されており、受け入れや実現可能性は「たぶんはい」と判断した。

5 パネル会議

事前投票では修正Delphi法により、「成人ARDS患者に対して、酸素療法と比較してHFNCを行うことを条件付きで推奨する」が中央値8.0点、見解不一致指数0.13であった。パネル会議では、ARDS診断基準(ベルリン定義)に基づく、PEEPがない状態でARDSと診断することは困難であり、推奨文の対象をARDSから変更することについて議論された。また、NPPVと同様に、効果のバランスやエビデンスの確実性を考慮すると強く推奨することについても議論された。その結果、「ARDSが疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、酸素療法と比較してHFNCを行うことを条件付きで推奨する」が新たに推奨文として提案され、中央値9.0点、見解不一致指数0.13で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

HFNCに関するサブグループ解析は行わなかった。

4 実施上の考慮事項

『日本版ARDS診療ガイドライン2016』³⁾では、HFNCに関するCQはなく今後の研究の可

能性に記載されている。『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』^{4,5)}では、「成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して、HFNC を行うことを弱く推奨する (GRADE 2A)」と記載されているが、欧米の『敗血症診療ガイドライン 2016』^{6,7)}では HFNC に関する CQ はない。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』^{4,5)}では成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して、NPPV もしくは HFNC を行うことを弱く推奨している。また、『Surviving Sepsis Campaign Guideline 2021』^{8,9)}では敗血症が原因の呼吸不全患者において、NPPV よりも HFNC を用いることを弱く推奨している。そのほか欧州の集中治療医学会による『HFNC に関する診療ガイドライン』では、低酸素性呼吸不全に対して、酸素療法と比較して HFNC を行うことが推奨されている (GRADE 1B)¹⁰⁾。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として施設間における効果の違いや費用対効果について更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかどうか、本診療ガイドライン公表後に実施状況についてモニタリングすることが望まれる。

7 今後の研究の可能性

HFNC 導入のタイミング、腹臥位療法との

併用、離脱方法やタイミングについては更なる検討が必要であろう。

8 文献検索式と文献選択

「acute hypoxemic respiratory failure」「noninvasive positive pressure ventilation」「high flow nasal cannula」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 6 月 15 日までの文献を検索したところ 6,482 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 19 件の RCT^{2,11-28)}を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Frat 2015²⁾, Wysocki 1995¹¹⁾, Antonelli 1998¹²⁾, Antonelli 2000¹³⁾, Delclaux 2000¹⁴⁾, Martin 2000¹⁵⁾, Hilbert 2001¹⁶⁾, Ferrer 2003¹⁷⁾, Cosentini 2010¹⁸⁾, Squadrone 2010¹⁹⁾, Wermke 2012²⁰⁾, Zhan 2012²¹⁾, Brambilla 2014²²⁾, Bell 2015²³⁾, Lemiale 2015²⁴⁾, Lemiale 2015²⁵⁾, Muncharaz 2017²⁶⁾, Azoulay 2018²⁷⁾, He 2019²⁸⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ16-1 Search strategy.
- ・資料 CQ16-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ16-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ16-4 Forest plot.
- ・資料 CQ16-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ16-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure : a systematic review and meta-analysis. JAMA 2020 ; 324 : 1-12.
- 2) Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med 2015 ; 372 : 2185-96.
- 3) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the manage-

- ment of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
- 4) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care* 2021 ; 9 : 53.
 - 5) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *Acute Med Surg* 2021 ; 8 : e659.
 - 6) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 304-77.
 - 7) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Crit Care Med* 2017 ; 45 : 486-552.
 - 8) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Med* 2021
 - 9) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021 ; 49 : e1063-143.
 - 10) Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults : a clinical practice guideline. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 2226-37.
 - 11) Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995 ; 107 : 761-8.
 - 12) 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* 1998 ; 339 : 429-35.
 - 13) Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation : a randomized trial. *JAMA* 2000 ; 283 : 235-41.
 - 14) Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask : a randomized controlled trial. *JAMA* 2000 ; 284 : 2352-60.
 - 15) Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 807-13.
 - 16) Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 481-7.
 - 17) Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure : a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 1438-44.
 - 18) Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia : a randomized, controlled trial. *Chest* 2010 ; 138 : 114-20.

- 19) Squadrone V, Massaia M, Bruno B, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 1666-74.
- 20) Wermke M, Schiemanck S, Höffken G, et al. Respiratory failure in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT--a randomized trial on early non-invasive ventilation based on standard care hematology wards. *Bone Marrow Transplant* 2012 ; 47 : 574-80.
- 21) Zhan Q, Sun B, Liang L, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury : a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 455-60.
- 22) Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med* 2014 ; 40 : 942-9.
- 23) Bell N, Hutchinson CL, Green TC, et al. Randomised control trial of humidified high flow nasal cannulae versus standard oxygen in the emergency department. *Emerg Med Australas* 2015 ; 27 : 537-41.
- 24) Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure : a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 314 : 1711-9.
- 25) Lemiale V, Mokart D, Mayaux J, et al. The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula versus Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure : a multicenter randomized trial. *Crit Care* 2015 ; 19 : 380.
- 26) Belenguer-Muncharaz A, Cubedo-Bort M, Blasco-Asensio D, et al. Non-invasive ventilation versus invasive mechanical ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure in an intensive care unit. A randomized controlled study. *Minerva* 2017 ; 56.
- 27) Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure : the high randomized clinical trial. *JAMA* 2018 ; 320 : 2099-107.
- 28) He H, Sun B, Liang L, et al. A multicenter RCT of noninvasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2019 ; 23 : 300.

資料 CQ16-1 Search strategy

短期死亡・気管挿管

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/19)

#1	"Hypoxia"[mh] OR hypox*[tiab] OR "Respiratory Insufficiency"[mh] OR respiratory depression*[tiab] OR respiratory failure*[tiab] OR ventilatory depression*[tiab] OR respiratory insufficienc*[tiab] OR "Dyspnea"[mh] OR dyspnea*[tiab] OR "shortness of breath"[tiab] OR "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[mh] OR acute respiratory distress[tiab] OR adult respiratory distress[tiab] OR respiratory distress syndrome*[tiab] OR RDS[tiab] OR ARDS[tiab] OR "Acute Lung Injury"[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR ALI[tiab]
#2	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[mh]
#3	#1 OR #2
#4	"Noninvasive Ventilation"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#5	"Oxygen Inhalation Therapy"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#6	#4 OR #5
#7	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mh] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (Animals [mh] NOT Humans [mh])
#8	#3 AND #6 AND #7

CENTRAL (Search date : 2020/6/22)

#1	[mh Hypoxia] OR hypox*:ti,ab OR [mh "Respiratory Insufficiency"] OR "respiratory depression":ti,ab OR "respiratory failure":ti,ab OR "ventilatory depression":ti,ab OR "respiratory insufficiency":ti,ab OR [mh Dyspnea] OR dyspnea:ti,ab OR "shortness of breath":ti,ab OR [mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "adult respiratory distress":ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR RDS:ti,ab OR ARDS:ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Noninvasive Ventilation"] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "noninvasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#5	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

Iqaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/19)

#1	酸素欠乏/TH OR 酸素欠乏/TA OR anoxia/TA OR Hypoxia/TA
----	---

#2	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#3	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA OR 急性肺障害/TA OR 急性肺傷害/TA OR ALI/TA
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#5	呼吸困難/TH OR 呼吸困難/TA
#6	呼吸窮迫症候群-新生児/TH OR 新生児呼吸窮迫症候群/TA
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	非侵襲的補助換気/TH OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#9	持続気道陽圧/TH OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA
#10	非侵襲的陽圧呼吸/TH OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#11	酸素吸入療法/TH OR 酸素吸入/TA
#12	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13
#15	(#14) AND (PT= 会議録除く)
#16	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#17	比較試験/AL
#18	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#19	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#20	対照/AL
#21	コントロール/AL
#22	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#15 AND #23

肺 炎

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/19)

#1	"Hypoxia"[mh] OR hypox*[tiab] OR "Respiratory Insufficiency"[mh] OR respiratory depression*[tiab] OR respiratory failure*[tiab] OR ventilatory depression*[tiab] OR respiratory insufficienc*[tiab] OR "Dyspnea"[mh] OR dyspnea*[tiab] OR "shortness of breath"[tiab] OR "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[mh] OR acute respiratory distress[tiab] OR adult respiratory distress[tiab] OR respiratory distress syndrome*[tiab] OR RDS[tiab] OR ARDS[tiab] OR "Acute Lung Injury"[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR ALI[tiab]
#2	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[mh]
#3	#1 OR #2
#4	"Noninvasive Ventilation"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#5	"Oxygen Inhalation Therapy"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#6	#4 OR #5

#7	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mh] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (Animals [mh] NOT Humans [mh])
#8	#3 AND #6 AND #7
#9	"Noninvasive Ventilation/adverse effects"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure/adverse effects"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#10	"Oxygen Inhalation Therapy/adverse effects"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#11	#9 OR #10
#12	harm*[tiab] OR side effect*[tiab] OR adverse[tiab] OR toxicity[tiab] OR infection*[tiab] OR pneumonia*[tiab] OR trauma[tiab] OR barotrauma*[tiab] OR volutrauma*[tiab] OR pneumothorax[tiab] OR ulcer*[tiab] OR discomfort*[tiab] OR breakdown[tiab] OR damage[tiab] OR intoleran*[tiab] OR "Barotrauma/complications"[mh] OR "Pneumonia/complications"[mh] OR "Pressure Ulcer/complications"[mh] OR "Pneumothorax/complications"[mh] OR "Pneumonia, Ventilator-Associated"[mh]
#13	#3 AND #11 AND #12
#14	Animals [mh] NOT Humans [mh]
#15	#13 NOT #14
#16	#15 NOT #8

CENTRAL (Search date : 2020/6/22)

#1	[mh Hypoxia] OR hypox*:ti,ab OR [mh "Respiratory Insufficiency"] OR "respiratory depression":ti,ab OR "respiratory failure":ti,ab OR "ventilatory depression":ti,ab OR "respiratory insufficiency":ti,ab OR [mh Dyspnea] OR dyspnea:ti,ab OR "shortness of breath":ti,ab OR [mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "adult respiratory distress":ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR RDS:ti,ab OR ARDS:ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Noninvasive Ventilation"] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "noninvasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#5	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

#8	[mh "Noninvasive Ventilation"/ae] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "non-invasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"/ae] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#9	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"/ae] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#10	#8 OR #9
#11	harm*:ti,ab OR "side effect":ti,ab OR adverse:ti,ab OR toxicity:ti,ab OR infection*:ti,ab OR pneumonia*:ti,ab OR trauma:ti,ab OR barotrauma*:ti,ab OR volutrauma*:ti,ab OR pneumothorax:ti,ab OR ulcer*:ti,ab OR discomfort*:ti,ab OR breakdown:ti,ab OR damage:ti,ab OR intoleran*:ti,ab OR [mh Barotrauma/co] OR [mh Pneumonia/co] OR [mh "Pressure Ulcer"/co] OR [mh Pneumothorax/co] OR [mh "Pneumonia, Ventilator-Associated"]
#12	#3 AND #10 AND #11
#13	#12 NOT #7

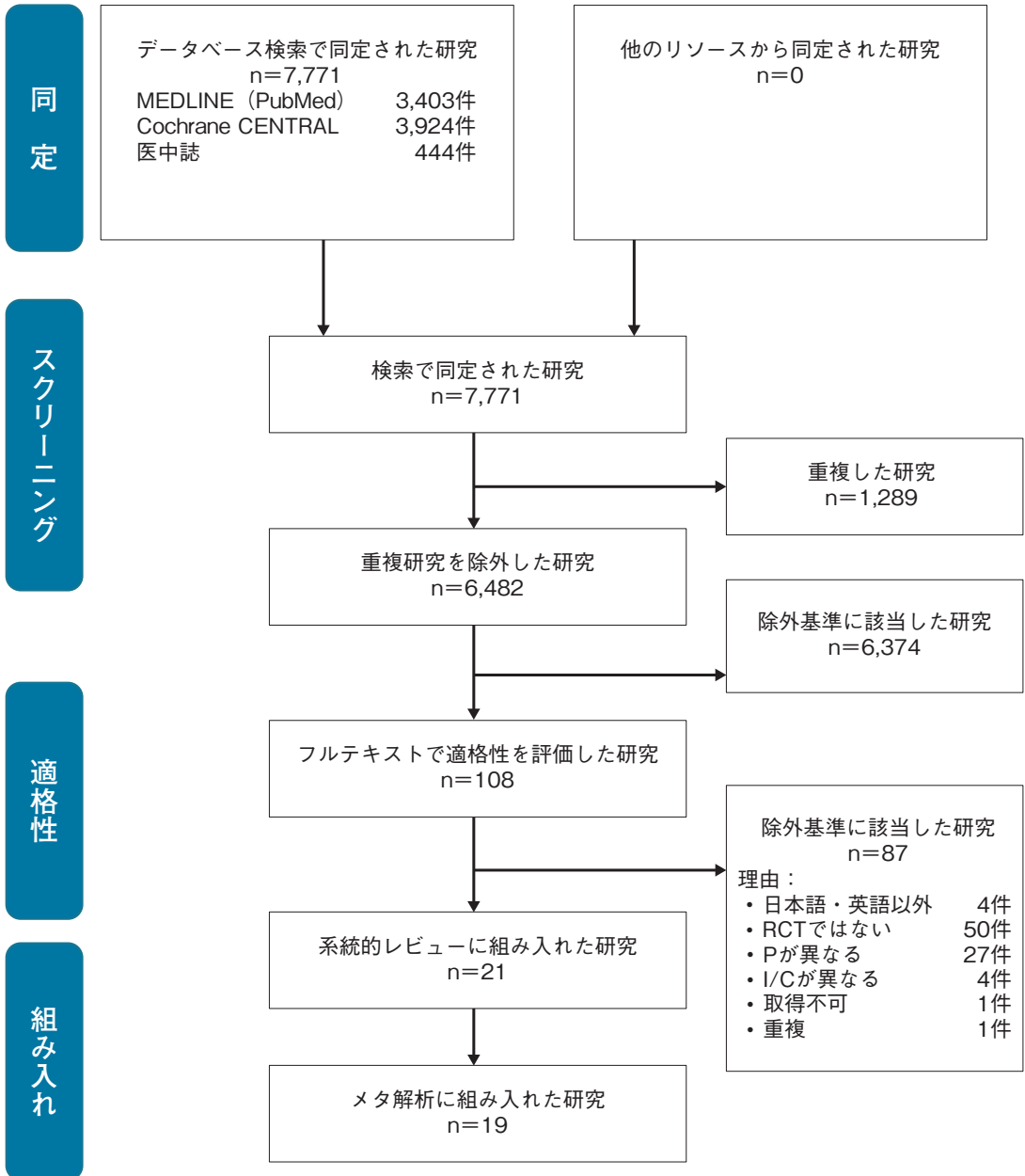
lgaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/19)

#1	酸素欠乏/TH OR 酸素欠乏/TA OR anoxia/TA OR Hypoxia/TA
#2	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#3	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA OR 急性肺障害/TA OR 急性肺傷害/TA OR ALI/TA
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#5	呼吸困難/TH OR 呼吸困難/TA
#6	呼吸窮迫症候群-新生児/TH OR 新生児呼吸窮迫症候群/TA
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	非侵襲的補助換気/TH OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#9	持続気道陽圧/TH OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA
#10	非侵襲的陽圧呼吸/TH OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#11	酸素吸入療法/TH OR 酸素吸入/TA
#12	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13
#15	(#14) AND (PT= 会議録除く)
#16	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#17	比較試験/AL
#18	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#19	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#20	対照/AL
#21	コントロール/AL
#22	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#15 AND #23
#25	((非侵襲的補助換気/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#26	((持続気道陽圧/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA

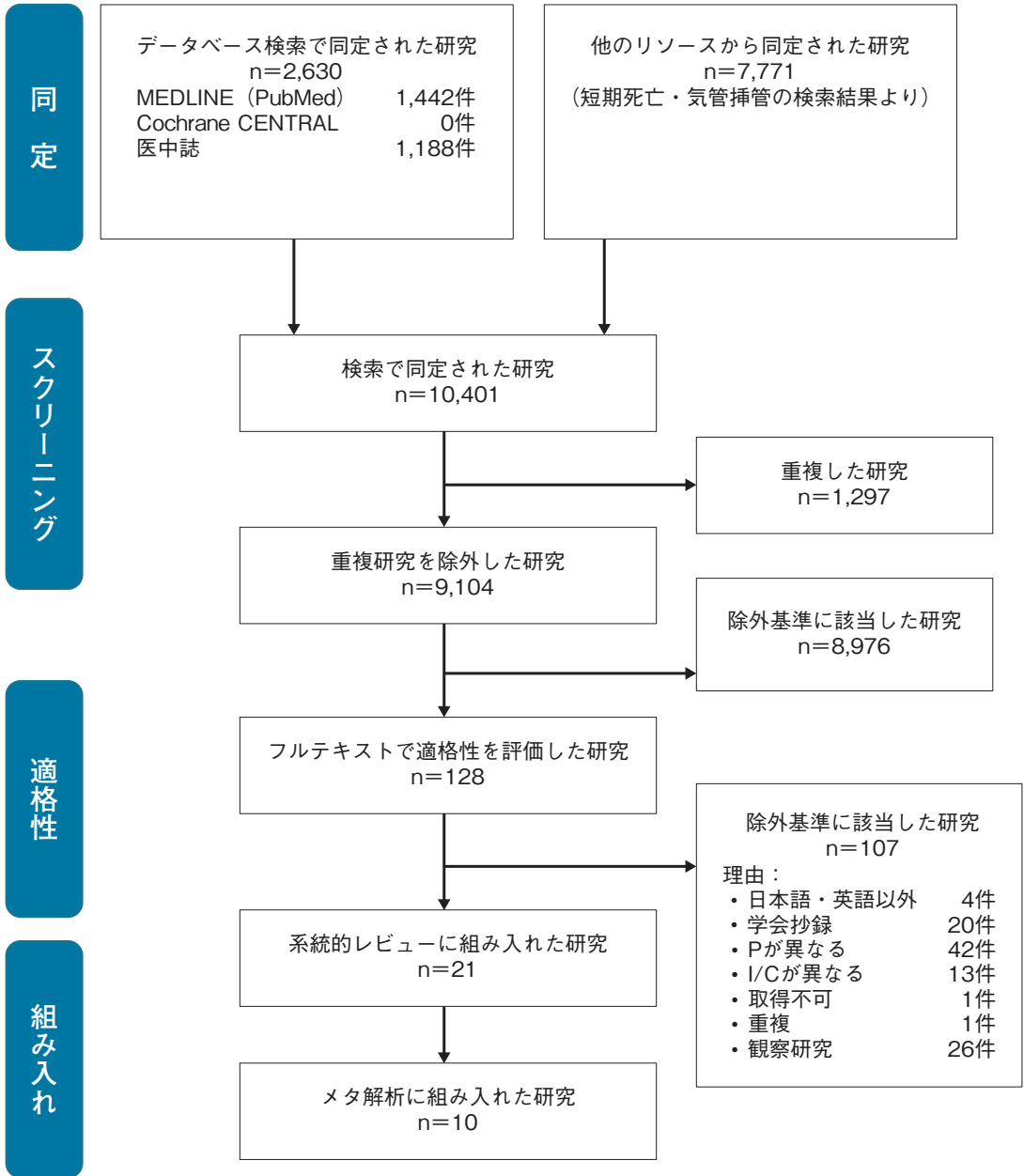
#27	((非侵襲的陽圧呼吸/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#28	((酸素吸入療法/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 酸素吸入/TA
#29	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#30	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
#31	害/TA OR 副作用/TA OR 毒性/TA OR 感染/TA OR 肺炎/TA OR 外傷/TA OR トラウマ/TA OR 気胸/TA OR 潰瘍/TA OR 不快感/TA OR 損傷/TA OR 気圧障害/TA OR ((気圧障害/TH) AND (SH= 合併症)) OR ((肺炎/TH) AND (SH= 合併症)) OR ((褥瘡性潰瘍/TH) AND (SH= 合併症)) OR ((気胸/TH) AND (SH= 合併症)) OR 人工呼吸器関連肺炎/TH
#32	#7 AND #30 AND #31
#33	(#32) AND (PT= 会議録除く)
#34	#43 NOT #24

資料 CQ16-2 フローダイアグラム

短期死亡・気管挿管



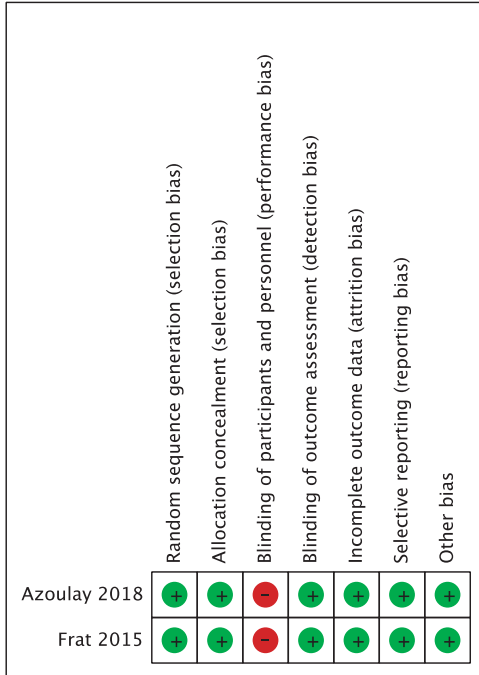
肺炎



資料 CQ16-3 Risk of bias

HFNC vs. COT

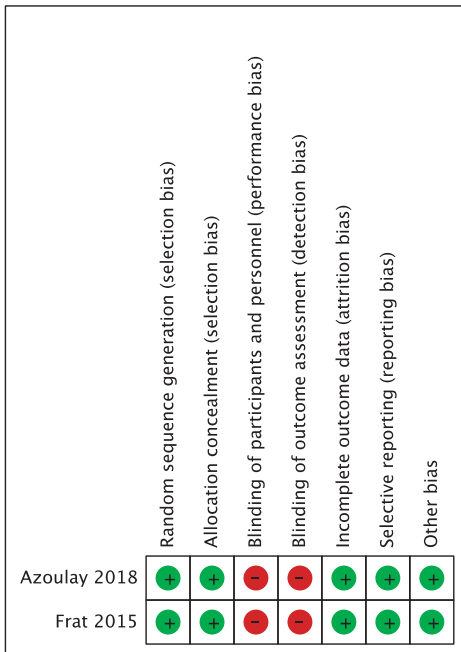
短期死亡



氣管插管



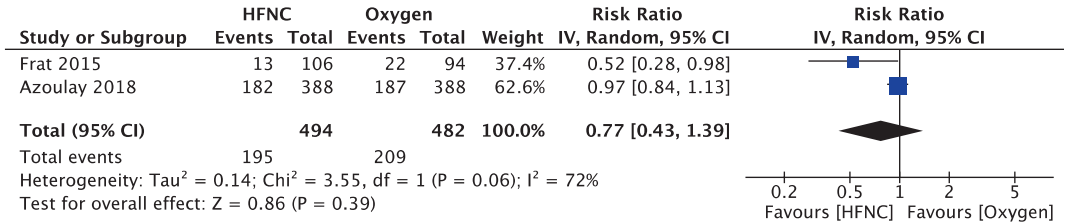
肺炎



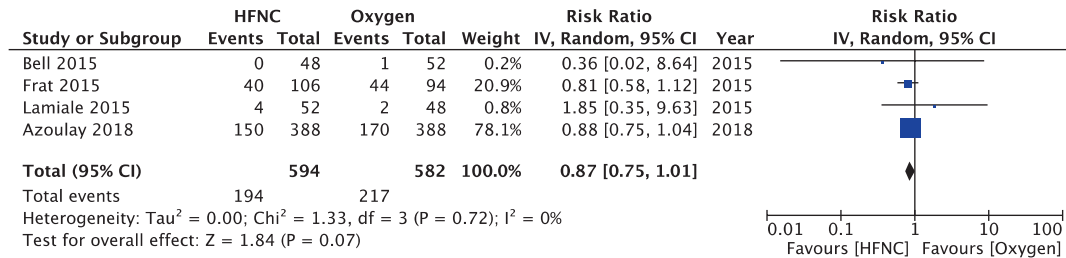
資料 CQ16-4 Forest plot

HFNC vs. COT

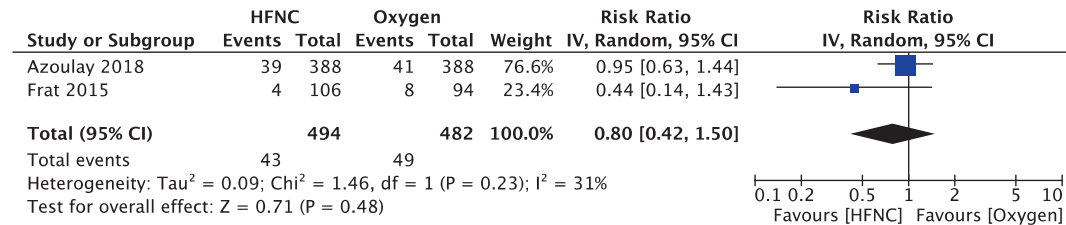
短期死亡



気管挿管



肺炎



資料 CQ16-5 エビデンスプロファイル

NMA 推定値の確実性評価の詳細

1. 短期死亡

比較	NPPV vs. 酸素	HFNC vs. 酸素	MV vs. 酸素	NPPV vs. MV	HFNC vs. MV	NPPV vs. HFNC
直接エビデンス						
バイアスのリスク (risk of bias)	深刻でない	深刻でない		深刻でない		深刻でない
非一貫性 (inconsistency)	深刻 ^a	深刻 ^a		深刻 ^a		深刻でない
非直接性 (indirectness)	深刻でない	深刻でない		深刻 ^b		深刻でない
出版バイアス (publication bias)	検出できない	検出できない		検出できない		検出できない
直接エビデンスの予備的グレード	中	中		低		高
間接エビデンスと同等に寄与している	いいえ	はい		はい		はい
間接エビデンスの評価の必要性	はい	はい		はい		はい
不精確さ (imprecision)	深刻ではない	深刻 ^c		非常に深刻 ^c		非常に深刻 ^{c,d}
直接エビデンスの最終的グレード	中	低		非常に低		低
間接エビデンス						
共通の比較	HFNC	NPPV	NPPV		NPPV	酸素
治療 1 vs. 共通比較のグレード	高	高	低		高	中
治療 2 vs. 共通比較のグレード	中	中	中		低	中
2つの比較のうち最低のグレード	中	中	低		低	中
非推移性 (intransitivity)	深刻でない	深刻でない	深刻でない		深刻でない	深刻でない
間接エビデンスの予備的グレード	中	中	低		低	中
不精確さ (imprecision)	非常に深刻 ^c	深刻でない	非常に深刻 ^c		非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^c
間接エビデンスの最終的グレード	非常に低	中	非常に低		非常に低	非常に低
ネットワークエビデンス						
直接エビデンスと間接エビデンスのうち高いほう	中	中	低	低	低	高
非整合性 (incoherence)	深刻でない	深刻 ^e	NA	NA	NA	深刻 ^e
不精確さ (imprecision)	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^{c,d}
ネットワークエビデンスの最終的グレード	中	非常に低	非常に低	非常に低	非常に低	非常に低
最も信用できる推定値	直接	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク

NPPV : noninvasive positive pressure ventilation, 非侵襲的呼吸補助. HFNC : high flow nasal cannula, 高流量鼻カニューラ. MV : mechanical ventilation, 侵襲的人工呼吸. NA : 該当なし.

説明

a: I^2 高値.

b: 採用した RCT 2 件とも, MV で肺保護換気を行っていない.

c: CI に相当の利益または相当な害, の両方が含まれる.

d: RCT 1 件のみ.

e: 直接推定値と間接推定値の CI の重なりがわずか.

2. 気管挿管

比較	NPPV vs. 酸素	HFNC vs. 酸素	NPPV vs. HFNC
直接エビデンス			
バイアスのリスク (risk of bias)	深刻でない	深刻でない	深刻でない
非一貫性 (inconsistency)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない
非直接性 (indirectness)	深刻でない	深刻でない	深刻でない
出版バイアス (publication bias)	検出できない	検出できない	検出できない
直接エビデンスの予備的グレード	中	高	高
間接エビデンスと同等に寄与している	いいえ	はい	はい
間接エビデンスの評価の必要性	はい	はい	はい
不精確さ (imprecision)	深刻でない	非常に深刻 ^b	非常に深刻 ^c
直接エビデンスの最終的グレード	中	低	低
間接エビデンス			
共通の比較	HFNC	NPPV	酸素
治療 1 vs. 共通比較のグレード	高	高	中
治療 2 vs. 共通比較のグレード	高	中	高
2つの比較のうち最低のグレード	高	中	中
非推移性 (intransitivity)	深刻でない	深刻でない	深刻でない
間接エビデンスの予備的グレード	高	中	中
不精確さ (imprecision)	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c
間接エビデンスの最終的グレード	低	中	低
ネットワークエビデンス			
直接エビデンスと間接エビデンスのうち高いほう	高	高	高
非整合性 (incoherence)	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d
不精確さ (imprecision)	深刻でない	非常に深刻 ^b	非常に深刻 ^b
ネットワークエビデンスの最終的グレード	中	低	非常に低
最も信用できる推定値	直接	ネットワーク	ネットワーク

説明

a : I²高値。

b : CI に相当の利益または相当な害の両方が含まれる。

c : CI に効果なしと相当の利益が含まれる。

d : 直接推定値と間接推定値の CI の重なりがわずか。

3. 肺炎

比較	NPPV vs. 酸素	HFNC vs. 酸素	MV vs. 酸素	NPPV vs. MV	HFNC vs. MV	NPPV vs. HFNC
直接エビデンス						
バイアスのリスク (risk of bias)	深刻 ^a	深刻 ^a		深刻 ^a		深刻 ^a
非一貫性 (inconsistency)	深刻でない	深刻でない		深刻でない		深刻でない
非直接性 (indirectness)	深刻でない	深刻でない		深刻でない		深刻でない
出版バイアス (publication bias)	検出できない	検出できない		検出できない		検出できない
直接エビデンスの予備的グレード	中	中		中		中
間接エビデンスと同等に寄与している	いいえ	はい		はい		はい
間接エビデンスの評価の必要性	はい	はい		はい		はい
不精確さ (imprecision)	深刻でない	非常に深刻 ^b		深刻でない		非常に深刻 ^b
直接エビデンスの最終的グレード	中	非常に低		中		非常に低
間接エビデンス						
共通の比較		NPPV	NPPV		NPPV	酸素
治療 1 vs. 共通比較のグレード		中	中		中	中
治療 2 vs. 共通比較のグレード		中	中		中	中
2つの比較のうち最低のグレード		中	中		中	中
非推移性 (intransitivity)		深刻でない	深刻でない		深刻でない	深刻でない
間接エビデンスの予備的グレード		中	中		中	中
不精確さ (imprecision)		非常に深刻 ^b	深刻でない		深刻でない	非常に深刻 ^b
間接エビデンスの最終的グレード		非常に低	中		中	非常に低
ネットワークエビデンス						
直接エビデンスと間接エビデンスのうち高いほう	中	中	中	中	中	中
非整合性 (incoherence)	NA	深刻でない	NA	NA	NA	深刻 ^c
不精確さ (imprecision)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b
ネットワークエビデンスの最終的グレード	中	中	中	中	中	非常に低
最も信用できる推定値	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク

NA：該当なし。

説明

a：すべての研究で盲検化されておらず、肺炎の診断定義が不明確な研究を含んでいる。

b：CIに相当の利益または相当な害の両方が含まれる。

c：直接推定値と間接推定値のCIの重なりがわずか。

相対指標と確実性

1. 短期死亡

比較	直接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	間接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	ネットワーク 推定値の相対指標 (RR 95% CI)	確実性
NPPV vs. 酸素	0.71 (0.55~0.92)	⊕⊕⊕○ 中	3.82 (0.58~25.05)	⊕○○○ 非常に低	0.71* (0.55~0.92)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. 酸素	0.79 (0.47~1.32)	⊕⊕○○ 低	0.13 (0.02~0.74)	⊕⊕⊕○ 中	0.68 (0.41~1.12)	⊕○○○ 非常に低
MV vs. 酸素	NA	-	0.79 (0.40~1.57)	⊕○○○ 非常に低	0.79 (0.40~1.57)	⊕○○○ 非常に低
NPPV vs. MV	0.92 (0.49~1.75)	⊕○○○ 非常に低	NA	-	0.92 (0.40~1.75)	⊕○○○ 非常に低
HFNC vs. MV	NA	-	0.86 (0.37~1.97)	⊕○○○ 非常に低	0.86 (0.37~1.97)	⊕○○○ 非常に低
NPPV vs. HFNC	2.30 (0.97~5.44)	⊕⊕○○ 低	0.67 (0.34~1.32)	⊕⊕○○ 低	1.07 (0.63~1.83)	⊕○○○ 非常に低

RR：リスク比，CI：信頼区間，NA：該当なし。

*直接エビデンスが間接エビデンスよりもネットワーク推定値に大きく寄与しており，直接エビデンスによる効果推定を採用した。

2. 気管挿管

比較	直接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	間接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	ネットワーク 推定値の相対指標 (RR 95% CI)	確実性
NPPV vs. 酸素	0.66 (0.52~0.82)	⊕⊕⊕○ 中	1.42 (0.32~6.33)	⊕⊕○○ 低	0.66* (0.52~0.82)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. 酸素	0.88 (0.58~1.32)	⊕⊕○○ 低	0.25 (0.07~0.84)	⊕⊕⊕○ 中	0.77 (0.52~1.32)	⊕⊕○○ 低
NPPV vs. HFNC	1.33 (0.71~2.48)	⊕⊕○○ 低	0.61 (0.35~1.07)	⊕⊕○○ 低	0.86 (0.57~1.31)	⊕○○○ 非常に低

RR：リスク比，CI：信頼区間。

*直接エビデンスが間接エビデンスよりもネットワーク推定値に大きく寄与しており，直接エビデンスによる効果推定を採用した。

3. 肺炎

比較	直接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	間接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	ネットワーク 推定値の相対指標 (RR 95% CI)	確実性
NPPV vs. 酸素	0.61 (0.40~0.92)	⊕⊕⊕○ 中	NA	-	0.61 (0.40~0.92)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. 酸素	0.44 (0.14~1.43)	⊕○○○ 非常に低	0.07 (0.004~1.42)	⊕○○○ 非常に低	0.35 (0.12~1.03)	⊕⊕⊕○ 中
MV vs. 酸素	NA	-	3.28 (1.37~7.88)	⊕⊕⊕○ 中	3.28 (1.37~7.88)	⊕⊕⊕○ 中
NPPV vs. MV	0.19 (0.09~0.40)	⊕⊕⊕○ 中	NA	-	0.19 (0.09~0.40)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. MV	NA	-	0.11 (0.03~0.40)	⊕⊕⊕○ 中	0.11 (0.03~0.40)	⊕⊕⊕○ 中
NPPV vs. HFNC	2.17 (0.69~6.85)	⊕○○○ 非常に低	0.31 (0.01~7.94)	⊕○○○ 非常に低	1.75 (0.59~5.16)	⊕○○○ 非常に低

RR：リスク比, CI：信頼区間, NA：該当なし.

資料 CQ16-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ : ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV, HFNC) を使用するべきか？
CQ16 : ARDS 患者に酸素療法よりも HFNC を使用するべきか？

NPPV : noninvasive positive pressure ventilation, HFNC : high flow nasal cannula oxygen therapy

集 団 :	成人低酸素性呼吸不全 ただし、以下のいずれかの患者が 50%以上を占める研究は除外 高二酸化炭素血症、術後呼吸不全、抜管後呼吸不全、外傷後の呼吸不全、 呼吸不全の主な原因が心原性肺水腫または COPD の急性増悪、気管支喘息である ことが明らか
介 入 :	HFNC
比較対照 :	酸素療法
主要なアウトカム :	短期死亡、気管挿管、肺炎
セッティング :	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視 点 :	個人
背 景 :	急性呼吸不全患者に対する HFNC は、気管挿管による合併症を回避するために使用されるが、気管挿管の遅れはかえって死亡リスクを増加させる。HFNC は、ARDS 患者の呼吸管理において確立した治療ではなく、その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である
利益相反 :	なし

評価

問 題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	非侵襲的呼吸補助には HFNC と NPPV があるが、主に肺炎による ARDS を対象に非侵襲的呼吸補助の有効性を検討した欧州での多施設 RCT では、HFNC が NPPV や酸素療法と比較して、気管挿管や短期死亡を減少させた。しかし、その他の RCT やメタ解析では HFNC の有効性は明らかではない ¹⁾ このように急性呼吸不全患者に対する HFNC の有効性は一貫しておらず、この問題の優先順位はたぶん高い	

望ましい効果 Desirable effects								
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?								
判断	リサーチエビデンス	備考						
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SRの結果、PICOに一致した研究は、RCT 19件と観察研究6件が施行されていた。観察研究はバイアスのリスクが非常に深刻であり、メタ解析を行わず、RCT 19件 (n=2,777) を用いてネットワークメタ解析を行った。HFNCと酸素療法を直接比較したRCTは4件 (n=1,176) であった。益のアウトカムとして短期死亡 (直接比較2 RCT: n=976) に関する効果推定値は、酸素療法と比較してHFNCにより、1,000人あたり117人減少 (95% CI: 215人減少~44人増加)、気管挿管 (直接比較4 RCT: n=1,176) に関する効果推定値は1,000人あたり89人減少 (95% CI: 187人減少~127人増加)、肺炎 (直接比較1 RCT: n=200) に関する効果推定値は1,000人あたり82人減少 (95% CI: 110人減少~4人増加) であった。以上より、HFNCによる望ましい効果は「中程度」と判断した。							
望ましくない効果 Undesirable effects								
予想される望ましくない影響はどの程度のものか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?								
判断	リサーチエビデンス	備考						
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	HFNC中の誤嚥のリスクはよくわかっておらず、今回のSRでは肺炎を害のアウトカムとして考えたが、肺炎の発生はHFNCにより減少しており、望ましくない効果ではなかった。備考欄の記載と合わせて考えると、HFNCによる望ましくない効果は「わずか」と判断した。	低酸素性呼吸不全を対象としたRCT ²⁾ では、HFNCを受けた患者では、酸素療法やNPPVと比較して、快適性が向上していた (100 mm visual analog scale: HFNC 29±26, 酸素療法 40±29, NPPV 43±29)						
エビデンスの確実性 Certainty of evidence								
効果のエビデンスの全体的な確実性は？ What is the overall certainty of the evidence of effects?								
判断	リサーチエビデンス	備考						
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>短期死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	短期死亡	重大	⊕○○○ 非常に低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性						
短期死亡	重大	⊕○○○ 非常に低						

○研究がない	気管挿管	重大	⊕⊕○○
			低
	肺 炎	重大	⊕⊕⊕○
			中

全体的なエビデンスの確実性
すべての効果の方向性は一致しており、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は、最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	ARDS 患者に対する非侵襲的呼吸補助において検討したアウトカムでは、患者・家族の価値観に関するデータはない 一般的に、短期死亡、気管挿管、肺炎について、相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判 断	リサーチエビデンス					備 考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ：					
	アウトカム	酸素療法 (対照)*	HFNC (介入)*	絶対差 (RD) (95% CI)	相対効果 (RR) (95% CI)	
	短期死亡	209/482 (43.4%)	195/494 (39.5%)	117 人減少/1,000 人 (215 人減少～44 人増加)	0.68 (0.41～1.12)	
気管挿管	217/582 (37.3%)	194/594 (32.7%)	89 人減少/1,000 人 (187 人減少～127 人増加)	0.77 (0.52～1.32)		

肺炎	8/94 (8.5%)	4/106 (3.8%)	82人減少/ 1,000人 (110人減少～ 4人増加)	0.35 (0.12～ 1.03)
*直接比較のイベント数/患者数 (%)				
望ましい効果と望ましくない効果のエビデンスより、HFNCによる効果のバランスは、「たぶん介入が有利」と判断した				

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>検討に使用されたエビデンスはないが、HFNCはすでに日常臨床で実行されており、HFNCによる望ましくない効果はほとんどなく、受け入れは「たぶんはい」と判断した</p> <p>HFNCは酸素療法よりもコストが増えるかもしれないが、気管挿管を回避できる可能性があり、その場合は必要なコストは少なくなるかもしれない</p>	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>検討に使用されたエビデンスはないが、HFNCはほとんどの急性期病院で実施することができると思われるため、実行可能性は「たぶんはい」と判断した</p> <p>HFNCには専用の装置（ブロワー、ブレンダ、ベンチュリー、加熱式加湿器など）が必要であり、酸素使用量も増える</p> <p>たとえば、酸素マスク（10 L/min）の場合、1日あたりの酸素使用量は14,400 Lであるのに対して、FiO₂ 0.6で60 L/minでHFNCを行った場合、酸素の使用量はおよそ3倍となる</p>	

判断の要約

	判断						
問題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない

望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、酸素療法と比較してHFNCを行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

必要な気管挿管の遅れはかえって死亡を増加させる可能性があるため、HFNC 開始後は

気管挿管ができる環境で慎重に管理するべきである。

非侵襲的呼吸補助の禁忌には、気道の保護ができない、嘔吐のリスクが高い、意識障害、非協力的、不安定な循環動態などがある。

理由 Justification

疑問 ARDS患者に酸素療法よりもHFNCを使用するべきか？

患者 成人低酸素性呼吸不全（高二酸化炭素血症，術後呼吸不全，抜管後呼吸不全，外傷後の呼吸不全，心原性肺水腫，COPDの急性増悪，気管支喘息による呼吸不全患者が50%以上含まれる研究は除外）。

介入 HFNC。

対照 酸素。

アウトカム 短期死亡，気管挿管，肺炎。

エビデンスの要約

RCT 19件 (n=2,777) を用いてネットワークメタ解析を行った。HFNCと酸素療法を直接比較したRCTは4件 (n=1,176) であった。

短期死亡（直接比較2 RCT：n=976）に関する効果推定値は、1,000人あたり117人減少（95% CI：215人減少～44人増加）、気管挿管（直接比較4 RCT：n=1,176）に関する効果推定値は1,000人あたり89人減少（95% CI：187人減少～127人増加）、肺炎（直接比較1 RCT：n=200）に関する効果推定値は1,000人あたり82人減少（95% CI：110人減少～4人増加）であった。以上より、HFNCによる望ましい効果は「中程度」と判断した。

HFNC中の誤嚥のリスクはよくわかっておらず、今回のSRでは肺炎を害のアウトカムとして考えたが、肺炎の発生はHFNCにより減少しており、望ましくない効果ではなかった。低酸素性呼吸不全を対象としたRCT²⁾では、HFNCを受けた患者では、酸素療法やNPPVと比較して、快適性が向上していた（100 mm visual analog scale：HFNC 29±26，酸素療法 40±29，NPPV 43±29）。以上より、HFNCによる望ましくない効果は「わずか」と判断した。

エビデンスの確実性

すべての効果の方向性は一致しており、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は、すべてのアウトカムの中で最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した。現状のネットワークメタ解析における不精確さの評価はサンプルサイズが加味されていないが、今回採用されたアウトカムのうち、肺炎に対するエビデンスはサンプルサイズが不足している可能性がある。不精確さで1等級ダウンした場合、効果のエビデンスの全体的な確実性は「低」となる。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

いずれのアウトカムも相対的価値が高く、そのばらつきは少ないことが予想される。HFNCによる効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。

HFNCには専用の装置が必要であり、酸素療法と比較すると大量の酸素が必要であるが、すでに多くの急性期病院の日常臨床で実行されており、受け入れや実現可能性は「たぶんはい」と判断した。

パネル会議

事前投票では修正Delphi法により、「成人ARDS患者に対して、酸素療法と比較してHFNCを行うことを条件付きで推奨する」が中央値8.0点、見解不一致指数0.13であった。パネル会議では、ARDS診断基準（ベルリン定義）に基づく、PEEPがない状態でARDSと診断することは困

難であり、推奨文の対象を ARDS から変更することについて議論された。また、NPPV と同様に、効果のバランスやエビデンスの確実性を考慮すると強く推奨することについても議論された。その結果、「ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、酸素療法と比較して HFNC を行うことを条件付きで推奨する」が新たに推奨文として提案され、中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.13 で合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

HFNC に関するサブグループ解析は行わなかった。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

『日本版 ARDS 診療ガイドライン 2016』では、HFNC に関する CQ はなく今後の研究の可能性に記載されている。『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』では、「成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して、HFNC を行うことを弱く推奨する (GRADE 2A)」と記載されているが、欧米の『敗血症診療ガイドライン 2016』では HFNC に関する CQ はない^{3,4)}。

欧州の集中治療医学会による『HFNC に関する診療ガイドライン』では、低酸素性呼吸不全に対して、酸素療法と比較して HFNC を行うことが推奨されている (GRADE 1B)⁵⁾。しかしながら、強く推奨するか条件付きで推奨するかについて、パネル委員の意見は一致せず、投票により条件付きで推奨することが決定された。条件付き推奨を支持した理由としては、挿管が遅れるリスクがあり、呼吸不全の原因や重症度などにより、集団によって有効性が一貫していないことなどがあった。

HFNC を ARDS が疑われる患者に行う場合は、治療失敗リスクが高いことを認識した上で、必要な気管挿管が遅れることがないように、気管挿管を行うことができる ICU など管理し、呼吸・循環動態の持続モニタリングを行う必要がある。可能ならば、血液ガス分析による評価を行うほうがよい。そのほかにも、意識レベル、気道の評価、認容性について評価する。

酸素化と呼吸回数を用いた ROX index でも HFNC 失敗予測における 2 時間後のカットオフ値が示されており、2 時間以内に初期評価を行うほうがよい⁶⁾。HFNC 開始から長時間経過した気管挿管は死亡リスクが増加するため、必要な気管挿管を遅らせないことが重要である。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として施設間における効果の違いや費用対効果について更なる情報を収集する必要がある。

また、それ以外にも臨床での問題がないかどうか、本診療ガイドライン公表後に実施状況についてモニタリングすることが望まれる。

研究の可能性 Research priorities

HFNC 導入のタイミング、腹臥位療法との併用、離脱方法やタイミングについては更なる検討が必要であろう。

参考文献

- 1) Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure : a systematic review and meta-analysis. JAMA 2020 ; 324 : 57-67.

- 2) Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2185-96.
- 3) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 304-77.
- 4) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Crit Care Med* 2017 ; 45 : 486-552.
- 5) Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults : a clinical practice guideline. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 2226-37.
- 6) Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019 ; 199 : 1368-76.

領域 B 非侵襲的呼吸補助

CQ
17

ARDS 患者に気管挿管を行う前に NPPV を使用するべきか？

推奨

ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、気管挿管と比較して、NPPV を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

必要な気管挿管の遅れはかえって死亡を増加させる可能性があるため、NPPV 開始後は気管挿管ができる環境で慎重に管理するべきである。

非侵襲的呼吸補助の禁忌には、気道の保護ができない、嘔吐のリスクが高い、意識障害、非協力的、不安定な循環動態などがある。

1 背景、この問題の優先度

急性呼吸不全患者に対する NPPV は、気管挿管による合併症を回避するために使用されるが、気管挿管の遅れはかえって死亡リスクを増加させる。非心原性肺水腫や COPD の急性増悪に対して NPPV は有効であるが、ARDS 患者に対する NPPV は確立した治療ではなく、その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である。『日本版 ARDS 診療ガイドライン 2016』において、ARDS 患者に対する初期の呼吸管理として NPPV が提案されているが、ARDS 患者は NPPV 失敗のハイリスク患者の 1 つである。ARDS に対して NPPV を行うことがあるが、NPPV 失敗は院内死亡を増加させるなど、転帰

不良と関連しており、慎重に管理しなければならない。

現時点では、ARDS 患者に対する NPPV は確立した治療とはいえない。したがって、この問題の優先順位はたぶん高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：成人低酸素性呼吸不全（高二酸化炭素血症，術後呼吸不全，抜管後呼吸不全，外傷後の呼吸不全，心原性肺水腫，COPD の急性増悪，気管支喘息による呼吸不全患者が 50% 以上含まれる研究は除外）。

介入 (I)：NPPV。

対照 (C)：気管挿管。

アウトカム (O): 短期死亡, 肺炎.

2 エビデンスの要約

RCT 19件 (n=2,777) を用いてネットワークメタ解析を行った. NPPV と MV を直接比較した RCT は 2 件 (n=129) であり, 間接比較を形成するループはなかった.

短期死亡 (2RCT: n=129) に関する効果推定値は 31 人減少/1,000 人 (95%CI: 203 人減少~296 人増加) であり, 肺炎 (2RCT: n=129) に関する効果推定値は 401 人減少/1,000 人 (95%CI: 450 人減少~295 人減少) であった. 以上より, NPPV による望ましい効果は「中程度」と判断した.

NPPV では気道の保護ができない可能性があり, 今回の SR では肺炎を害に関する重大なアウトカムとして考えたが, 肺炎の発生は NPPV により減少しており, 望ましくない効果ではなかった. 害に関する重要なアウトカムである「皮膚障害」について報告した RCT は 1 件あり, NPPV では MV と比較して, 皮膚障害が多かった (3/32 [9.4%] vs. 0/32 [0%]). 以上より, NPPV による望ましくない効果は「小さい」と判断した.

3 エビデンスの確実性

すべての効果の方向性は一致しており, アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は, すべてのアウトカムの中で最も確実性の高い「中」と判断した. すべての効果の方向性は一致しており, アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は, すべてのアウトカムの中で最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した. 現状のネットワークメタ解析における不精確さの評価はサンプルサイズが加味されていないが, 今回採用されたアウトカムのうち, 肺炎に対するエビデンスはサンプルサイズが不足している可能性がある. 不精確さ

で 1 等級ダウンした場合, 効果のエビデンスの全体的な確実性は「低」となる.

4 効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

いずれのアウトカムも相対的価値が高く, そのばらつきは少ないことが予想される. NPPV による効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した. NPPV には専用の装置が必要であるが, 人工呼吸器と比較して比較的安価である. また, 一部の人工呼吸器では NPPV を行うことができる. すでに多くの急性期病院の日常臨床で実行されており, 受け入れや実現可能性は「たぶんはい」と判断した.

5 パネル会議

事前投票では修正 Delphi 法により, 「成人 ARDS 患者に対して, 非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ, 気管挿管する前に NPPV を行うことを条件付きで推奨する」が中央値 8.0 点, 見解不一致指数 0.29 であった. パネル会議では, ARDS 診断基準 (ベルリン定義) に基づくと, PEEP がいない状態で ARDS と診断することは困難であり, 推奨文の対象を ARDS から変更することについて議論された. また, ネットワークメタ解析ではあるが, 直接比較した RCT は 2 件 (n=129) であり, 間接比較を形成するループはなく, 不精確さが深刻ではないかという意見があったが, パネル会議の時点での GRADE 評価ではサンプルサイズに関する評価方法がなく, エビデンスの確実性は変わらず「中」とした. その結果, 「ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として, 非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ, 気管挿管と比較して, NPPV を行うことを条件付きで推奨する」が新たに推奨文として提案され, 中央値 8.0 点, 見解不一致指数 0.22 で合

意に至った。

3 サブグループの検討事項

ヘルメット型インターフェースを用いた NPPV 管理と口鼻マスクを用いた NPPV 管理に分けた SR/NMA が報告されており、ヘルメット型インターフェースの有効性を示した¹⁾。しかし、ヘルメット型インターフェースを用いた NPPV の RCT 5 件のうち 4 件が continuous positive airway pressure (CPAP) であった。pressure support ventilation (PSV) では換気量が増大する可能性があり、大きい 1 回換気量は NPPV 失敗のリスクであるため²⁾、今回の SR では NPPV をこれらのモード別 (CPAP と PSV) に分けたサブ解析を行った。

MV と比較し、CPAP では、短期死亡 (直接比較なし) に関する効果推定値は、150 人減少/1,000 人 (95%CI: 296 人減少~206 人増加)、肺炎 (直接比較なし) に関する効果推定値は 463 人減少/1,000 人 (95%CI: 487 人減少~322 人減少) であった。

MV と比較し、PSV では、短期死亡 (2RCT: n=129) に関する効果推定値は、31 人減少/1,000 人 (95%CI: 204 人減少~299 人増加)、肺炎 (2RCT: n=129) に関する効果推定値は 382 人減少/1,000 人 (95%CI: 491 人減少~375 人減少) であった。

それぞれのアウトカムにおけるランキングはいずれも CPAP のほうが PSV よりも高かった。

4 実施上の考慮事項

『日本版 ARDS 診療ガイドライン 2016』³⁾では、「成人 ARDS 患者の初期の呼吸管理として NPPV を行うことを提案する (GRADE 2C)」と記載されている。また、『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』^{4,5)}では、「成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して、NPPV を行うことを弱く推奨する (GRADE 2A)」と記載されて

いる。しかしながら、これらの診療ガイドラインは酸素療法との比較であり、MV と比較したエビデンスに基づく推奨ではない。欧米の呼吸器学会による急性呼吸不全に対する NPPV 診療ガイドラインでは、慢性呼吸不全の増悪ではない急性呼吸不全患者を対象とする CQ がある⁶⁾。このような集団には肺炎や ARDS が含まれているが、PEEP がなく、正確な吸入酸素濃度も不明であり、ARDS かどうか判断するのが難しいとされている。NPPV は施設の習熟度で効果に差があるかもしれない。NPPV を ARDS が疑われる患者に行う場合は、治療失敗リスクが高いことを認識した上で、必要な気管挿管が遅れることがないように、気管挿管を行うことができる ICU などで管理し、呼吸・循環動態の持続モニタリングを行う必要がある。可能ならば、血液ガス分析による評価を行うほうがよい。そのほかにも、意識レベル、気道の評価、認容性について評価する。バイタルサインと血液ガス分析データからなる HACOR スコアを用いた NPPV 失敗予測は、治療開始 1 時間がそれ以降の評価よりも AUC が高く、1 時間程度で初期評価を行うほうがよい⁷⁾。NPPV 開始から長時間経過した気管挿管は死亡リスクが増加するため、必要な気管挿管を遅らせないことが重要である。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』^{4,5)}では成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して、NPPV もしくは HFNC を行うことを弱く推奨している。また、『Surviving Sepsis Campaign Guideline 2021』^{8,9)}では敗血症が原因の呼吸不全患者において、NPPV よりも HFNC を用いることを弱く推奨している。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として施設間における効果の違いや費用対効果について更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかどうか、本診療ガイドライン公表後に実施状況についてモニタリングすることが望まれる。

7 今後の研究の可能性

ARDS 患者に対する MV は肺保護換気が一般的になっているが、今回採用した RCT 2 件では、肺保護換気がなされていなかった。肺保護換気を行った MV と比較した研究が望まれる。

8 文献検索式と文献選択

「acute hypoxemic respiratory failure」「noninvasive positive pressure ventilation」「high flow nasal cannula」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 6 月 15 日までの文献を検索した

ところ 6,482 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 19 件の RCT¹⁰⁻²⁸⁾を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Wysocki 1995¹⁰⁾, Antonelli 1998¹¹⁾, Antonelli 2000¹²⁾, Delclaux 2000¹³⁾, Martin 2000¹⁴⁾, Hilbert 2001¹⁵⁾, Ferrer 2003¹⁶⁾, Cosentini 2010¹⁷⁾, Squadrone 2010¹⁸⁾, Wermke 2012¹⁹⁾, Zhan 2012²⁰⁾, Brambilla 2014²¹⁾, Bell 2015²²⁾, Frat 2015²³⁾, Lemiale 2015²⁴⁾, Lemiale 2015²⁵⁾, Muncharaz 2017²⁶⁾, Azoulay 2018²⁷⁾, He 2019²⁸⁾.

10 資料一覧

- ・資料 CQ17-1 Search strategy.
- ・資料 CQ17-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ17-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ17-4 Forest plot.
- ・資料 CQ17-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ17-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure : a systematic review and meta-analysis. JAMA 2020 ; 324 : 1-12.
- 2) Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure : role of tidal volume. Crit Care Med Feb 2016 ; 44 : 282-90.
- 3) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. J Intensive Care 2017 ; 5 : 50.
- 4) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). J Intensive Care 2021 ; 9 : 53.
- 5) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). Acute Med Surg 2021 ; 8 : e659.
- 6) Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines : noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 2017 ; 50 : 1602426.
- 7) Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, et al. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness,

- oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 192-9.
- 8) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine* 2021.
 - 9) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021 ; 49 : e1063-143.
 - 10) Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995 ; 107 : 761-8.
 - 11) 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* 1998 ; 339 : 429-35.
 - 12) Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation : a randomized trial. *JAMA* 2000 ; 283 : 235-41.
 - 13) Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask : a randomized controlled trial. *JAMA* 2000 ; 284 : 2352-60.
 - 14) Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 807-13.
 - 15) Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 481-7.
 - 16) Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure : a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 1438-44.
 - 17) Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia : a randomized, controlled trial. *Chest* 2010 ; 138 : 114-20.
 - 18) Squadrone V, Massaia M, Bruno B, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 1666-74.
 - 19) Wermke M, Schiemanck S, Höffken G, et al. Respiratory failure in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT--a randomized trial on early non-invasive ventilation based on standard care hematology wards. *Bone Marrow Transplant* 2012 ; 47 : 574-80.
 - 20) Zhan Q, Sun B, Liang L, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury : a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 455-60.
 - 21) Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med* 2014 ; 40 : 942-9.
 - 22) Bell N, Hutchinson CL, Green TC, et al. Randomised control trial of humidified high

- flow nasal cannulae versus standard oxygen in the emergency department. *Emerg Med Australas* 2015 ; 27 : 537-41.
- 23) Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2185-96.
 - 24) Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure : a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 314 : 1711-9.
 - 25) Lemiale V, Mokart D, Mayaux J, et al. The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula versus Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure : a multicenter randomized trial. *Crit Care* 2015 ; 19 : 380.
 - 26) Belenguer-Muncharaz A, Cubedo-Bort M, Blasco-Asensio D, et al. Non-invasive ventilation versus invasive mechanical ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure in an intensive care unit. A randomized controlled study. *Minerva Pneumologica* 2017 ; 56 : 1-10.
 - 27) Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure : the high randomized clinical trial. *JAMA* 2018 ; 320 : 2099-107.
 - 28) He H, Sun B, Liang L, et al. A multicenter RCT of noninvasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2019 ; 23 : 300.

資料 CQ17-1 Search strategy

短期死亡

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/19)

#1	"Hypoxia"[mh] OR hypox*[tiab] OR "Respiratory Insufficiency"[mh] OR respiratory depression*[tiab] OR respiratory failure*[tiab] OR ventilatory depression*[tiab] OR respiratory insufficienc*[tiab] OR "Dyspnea"[mh] OR dyspnea*[tiab] OR "shortness of breath"[tiab] OR "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[mh] OR acute respiratory distress[tiab] OR adult respiratory distress[tiab] OR respiratory distress syndrome*[tiab] OR RDS[tiab] OR ARDS[tiab] OR "Acute Lung Injury"[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR ALI[tiab]
#2	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[mh]
#3	#1 OR #2
#4	"Noninvasive Ventilation"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#5	"Oxygen Inhalation Therapy"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#6	#4 OR #5
#7	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mh] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (Animals [mh] NOT Humans [mh])
#8	#3 AND #6 AND #7

CENTRAL (Search date : 2020/6/22)

#1	[mh Hypoxia] OR hypox*:ti,ab OR [mh "Respiratory Insufficiency"] OR "respiratory depression":ti,ab OR "respiratory failure":ti,ab OR "ventilatory depression":ti,ab OR "respiratory insufficiency":ti,ab OR [mh Dyspnea] OR dyspnea:ti,ab OR "shortness of breath":ti,ab OR [mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "adult respiratory distress":ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR RDS:ti,ab OR ARDS:ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Noninvasive Ventilation"] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "noninvasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#5	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/19)

#1	酸素欠乏/TH OR 酸素欠乏/TA OR anoxia/TA OR Hypoxia/TA
----	---

#2	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#3	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA OR 急性肺障害/TA OR 急性肺傷害/TA OR ALI/TA
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#5	呼吸困難/TH OR 呼吸困難/TA
#6	呼吸窮迫症候群-新生児/TH OR 新生児呼吸窮迫症候群/TA
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	非侵襲的補助換気/TH OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#9	持続気道陽圧/TH OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA
#10	非侵襲的陽圧呼吸/TH OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#11	酸素吸入療法/TH OR 酸素吸入/TA
#12	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13
#15	(#14) AND (PT= 会議録除く)
#16	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#17	比較試験/AL
#18	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#19	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#20	対照/AL
#21	コントロール/AL
#22	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#15 AND #23

肺 炎

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/19)

#1	"Hypoxia"[mh] OR hypox*[tiab] OR "Respiratory Insufficiency"[mh] OR respiratory depression*[tiab] OR respiratory failure*[tiab] OR ventilatory depression*[tiab] OR respiratory insufficienc*[tiab] OR "Dyspnea"[mh] OR dyspnea*[tiab] OR "shortness of breath"[tiab] OR "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[mh] OR acute respiratory distress[tiab] OR adult respiratory distress[tiab] OR respiratory distress syndrome*[tiab] OR RDS[tiab] OR ARDS[tiab] OR "Acute Lung Injury"[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR ALI[tiab]
#2	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[mh]
#3	#1 OR #2
#4	"Noninvasive Ventilation"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#5	"Oxygen Inhalation Therapy"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#6	#4 OR #5

#7	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mh] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (Animals [mh] NOT Humans [mh])
#8	#3 AND #6 AND #7
#9	"Noninvasive Ventilation/adverse effects"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure/adverse effects"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#10	"Oxygen Inhalation Therapy/adverse effects"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#11	#9 OR #10
#12	harm*[tiab] OR side effect*[tiab] OR adverse[tiab] OR toxicity[tiab] OR infection*[tiab] OR pneumonia*[tiab] OR trauma[tiab] OR barotrauma*[tiab] OR volutrauma*[tiab] OR pneumothorax[tiab] OR ulcer*[tiab] OR discomfort*[tiab] OR breakdown[tiab] OR damage[tiab] OR intoleran*[tiab] OR "Barotrauma/complications"[mh] OR "Pneumonia/complications"[mh] OR "Pressure Ulcer/complications"[mh] OR "Pneumothorax/complications"[mh] OR "Pneumonia, Ventilator-Associated"[mh]
#13	#3 AND #11 AND #12
#14	Animals [mh] NOT Humans [mh]
#15	#13 NOT #14
#16	#15 NOT #8

CENTRAL (Search date : 2020/6/22)

#1	[mh Hypoxia] OR hypox*:ti,ab OR [mh "Respiratory Insufficiency"] OR "respiratory depression":ti,ab OR "respiratory failure":ti,ab OR "ventilatory depression":ti,ab OR "respiratory insufficiency":ti,ab OR [mh Dyspnea] OR dyspnea:ti,ab OR "shortness of breath":ti,ab OR [mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "adult respiratory distress":ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR RDS:ti,ab OR ARDS:ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Noninvasive Ventilation"] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "noninvasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#5	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

#8	[mh "Noninvasive Ventilation"/ae] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "non-invasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"/ae] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#9	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"/ae] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#10	#8 OR #9
#11	harm*:ti,ab OR "side effect":ti,ab OR adverse:ti,ab OR toxicity:ti,ab OR infection*:ti,ab OR pneumonia*:ti,ab OR trauma:ti,ab OR barotrauma*:ti,ab OR volutrauma*:ti,ab OR pneumothorax:ti,ab OR ulcer*:ti,ab OR discomfort*:ti,ab OR breakdown:ti,ab OR damage:ti,ab OR intoleran*:ti,ab OR [mh Barotrauma/co] OR [mh Pneumonia/co] OR [mh "Pressure Ulcer"/co] OR [mh Pneumothorax/co] OR [mh "Pneumonia, Ventilator-Associated"]
#12	#3 AND #10 AND #11
#13	#12 NOT #7

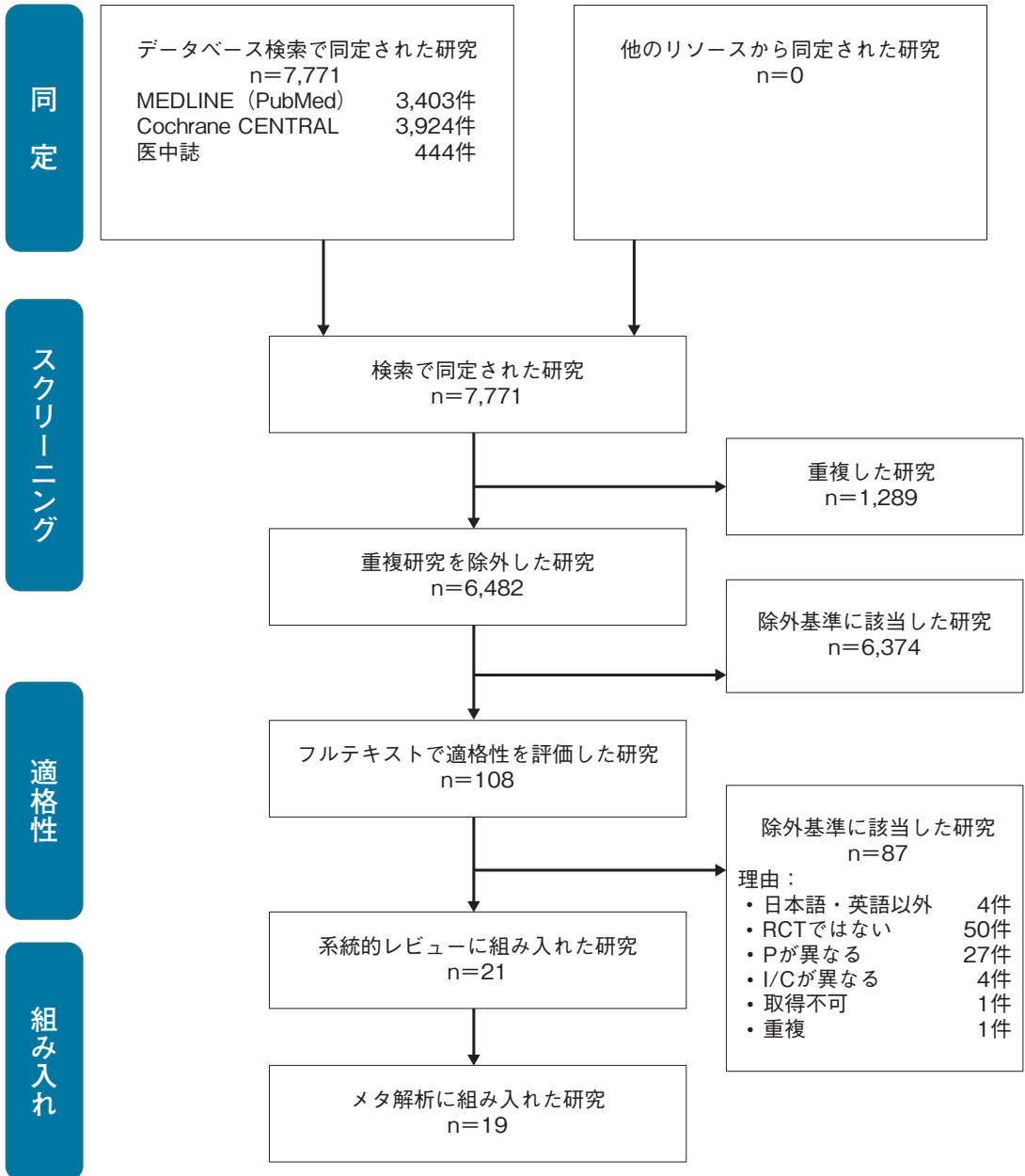
Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/19)

#1	酸素欠乏/TH OR 酸素欠乏/TA OR anoxia/TA OR Hypoxia/TA
#2	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#3	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA OR 急性肺障害/TA OR 急性肺傷害/TA OR ALI/TA
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#5	呼吸困難/TH OR 呼吸困難/TA
#6	呼吸窮迫症候群-新生児/TH OR 新生児呼吸窮迫症候群/TA
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	非侵襲的補助換気/TH OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#9	持続気道陽圧/TH OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA
#10	非侵襲的陽圧呼吸/TH OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#11	酸素吸入療法/TH OR 酸素吸入/TA
#12	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13
#15	(#14) AND (PT= 会議録除く)
#16	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#17	比較試験/AL
#18	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#19	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#20	対照/AL
#21	コントロール/AL
#22	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#15 AND #23
#25	((非侵襲的補助換気/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#26	((持続気道陽圧/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA

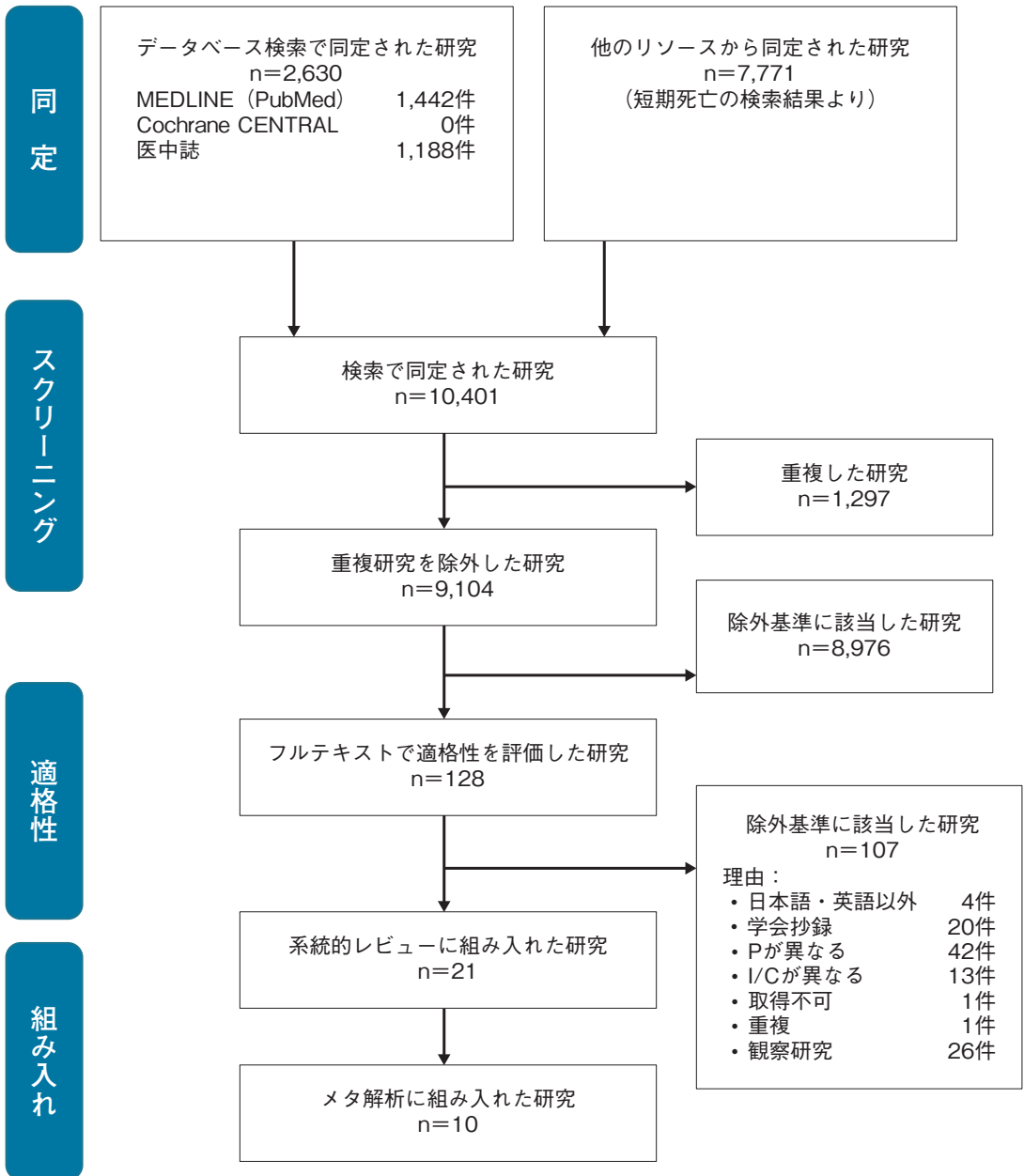
#27	((非侵襲的陽圧呼吸/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#28	((酸素吸入療法/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 酸素吸入/TA
#29	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#30	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
#31	害/TA OR 副作用/TA OR 毒性/TA OR 感染/TA OR 肺炎/TA OR 外傷/TA OR トラウマ/TA OR 気胸/TA OR 潰瘍/TA OR 不快感/TA OR 損傷/TA OR 気圧障害/TA OR ((気圧障害/TH) AND (SH= 合併症)) OR ((肺炎/TH) AND (SH= 合併症)) OR ((褥瘡性潰瘍/TH) AND (SH= 合併症)) OR ((気胸/TH) AND (SH= 合併症)) OR 人工呼吸器関連肺炎/TH
#32	#7 AND #30 AND #31
#33	(#32) AND (PT= 会議録除く)
#34	#43 NOT #24

資料 CQ17-2 フローダイアグラム

短期死亡



肺炎



資料 CQ17-3 Risk of bias

NPPV vs. MV

短期死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Antolnelli 1998	?	?	-	+	+	+	+
Muncharaz 2017	+	+	-	+	+	+	+

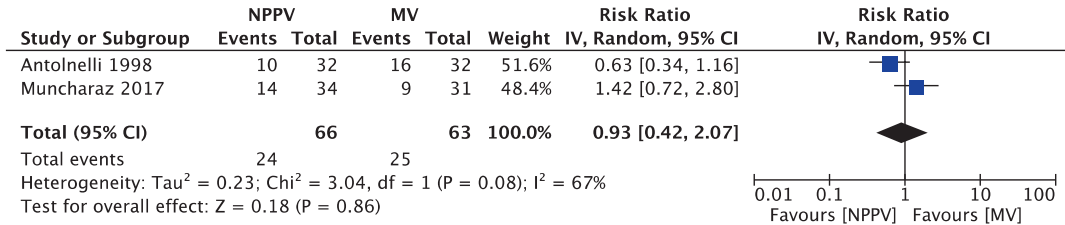
肺炎

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Antolnelli 1998	?	?	-	-	+	+	+
Muncharaz 2017	+	+	-	-	+	+	+

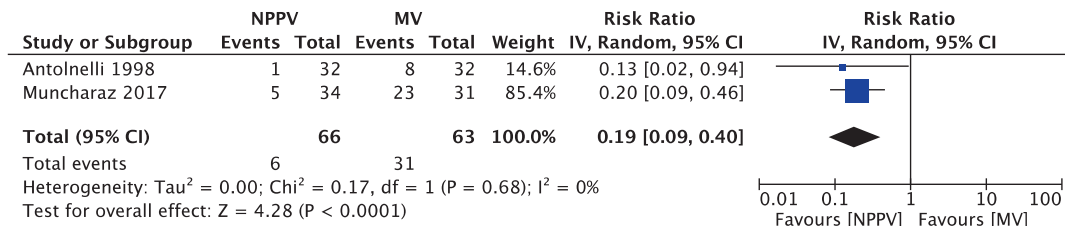
資料 CQ17-4 Forest plot

NPPV vs. MV

短期死亡



肺炎



資料 CQ17-5 エビデンスプロファイル

NMA 推定値の確実性評価の詳細

1. 短期死亡

比較	NPPV vs. 酸素	HFNC vs. 酸素	MV vs. 酸素	NPPV vs. MV	HFNC vs. MV	NPPV vs. HFNC
直接エビデンス						
バイアスのリスク (risk of bias)	深刻でない	深刻でない		深刻でない		深刻でない
非一貫性 (inconsistency)	深刻 ^a	深刻 ^a		深刻 ^a		深刻でない
非直接性 (indirectness)	深刻でない	深刻でない		深刻 ^b		深刻でない
出版バイアス (publication bias)	検出できない	検出できない		検出できない		検出できない
直接エビデンスの予備的グレード	中	中		低		高
間接エビデンスと同等に寄与している	いいえ	はい		はい		はい
間接エビデンスの評価の必要性	はい	はい		はい		はい
不精確さ (imprecision)	深刻でない	深刻 ^c		非常に深刻 ^c		非常に深刻 ^{c,d}
直接エビデンスの最終的グレード	中	低		非常に低		低
間接エビデンス						
共通の比較	HFNC	NPPV	NPPV		NPPV	酸素
治療 1 vs. 共通比較のグレード	高	高	低		高	中
治療 2 vs. 共通比較のグレード	中	中	中		低	中
2つの比較のうち最低のグレード	中	中	低		低	中
非推移性 (intransitivity)	深刻でない	深刻でない	深刻でない		深刻でない	深刻でない
間接エビデンスの予備的グレード	中	中	低		低	中
不精確さ (imprecision)	非常に深刻 ^c	深刻でない	非常に深刻 ^c		非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^c
間接エビデンスの最終的グレード	非常に低	中	非常に低		非常に低	非常に低
ネットワークエビデンス						
直接エビデンスと間接エビデンスのうち高いほう	中	中	低	低	低	高
非整合性 (incoherence)	深刻でない	深刻 ^e	NA	NA	NA	深刻 ^e
不精確さ (imprecision)	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^{c,d}
ネットワークエビデンスの最終的グレード	中	非常に低	非常に低	非常に低	非常に低	非常に低
最も信用できる推定値	直接	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク

NPPV : noninvasive positive pressure ventilation, 非侵襲的呼吸補助. HFNC : high flow nasal cannula, 高流量鼻カニューラ. MV : mechanical ventilation, 侵襲的人工呼吸. NA : 該当なし.

説明

- a: I^2 高値.
- b: 採用した RCT 2 件とも, MV で肺保護換気を行っていない.
- c: CI に相当の利益または相当な害, の両方が含まれる.
- d: RCT 1 件のみ.
- e: 直接推定値と間接推定値の CI の重なりがわずか.

2. 肺炎

比較	NPPV vs. 酸素	HFNC vs. 酸素	MV vs. 酸素	NPPV vs. MV	HFNC vs. MV	NPPV vs. HFNC
直接エビデンス						
バイアスのリスク (risk of bias)	深刻 ^a	深刻 ^a		深刻 ^a		深刻 ^a
非一貫性 (inconsistency)	深刻でない	深刻でない		深刻でない		深刻でない
非直接性 (indirectness)	深刻でない	深刻でない		深刻でない		深刻でない
出版バイアス (publication bias)	検出できない	検出できない		検出できない		検出できない
直接エビデンスの予備的グレード	中	中		中		中
間接エビデンスと同等に寄与している	いいえ	はい		はい		はい
間接エビデンスの評価の必要性	はい	はい		はい		はい
不精確さ (imprecision)	深刻でない	非常に深刻 ^b		深刻でない		非常に深刻 ^b
直接エビデンスの最終的グレード	中	非常に低		中		非常に低
間接エビデンス						
共通の比較		NPPV	NPPV		NPPV	酸素
治療 1 vs. 共通比較のグレード		中	中		中	中
治療 2 vs. 共通比較のグレード		中	中		中	中
2つの比較のうち最低のグレード		中	中		中	中
非推移性 (intransitivity)		深刻でない	深刻でない		深刻でない	深刻でない
間接エビデンスの予備的グレード		中	中		中	中
不精確さ (imprecision)		非常に深刻 ^b	深刻でない		深刻でない	非常に深刻 ^b
間接エビデンスの最終的グレード		非常に低	中		中	非常に低
ネットワークエビデンス						
直接エビデンスと間接エビデンスのうち高いほう	中	中	中	中	中	中
非整合性 (incoherence)	NA	深刻でない	NA	NA	NA	深刻 ^c
不精確さ (imprecision)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b
ネットワークエビデンスの最終的グレード	中	中	中	中	中	非常に低
最も信用できる推定値	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク

NA：該当なし。

説明

a：すべての研究で盲検化されておらず、肺炎の診断定義が不明確な研究を含んでいる。

b：CIに相当の利益または相当な害の両方が含まれる。

c：直接推定値と間接推定値のCIの重なりがわずか。

相対指標と確実性

1. 短期死亡

比較	直接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	間接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	ネットワーク 推定値の相対指標 (RR 95% CI)	確実性
NPPV vs. 酸素	0.71 (0.55~0.92)	⊕⊕⊕○ 中	3.82 (0.58~25.05)	⊕○○○ 非常に低	0.71* (0.55~0.92)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. 酸素	0.79 (0.47~1.32)	⊕⊕○○ 低	0.13 (0.02~0.74)	⊕⊕⊕○ 中	0.68 (0.41~1.12)	⊕○○○ 非常に低
MV vs. 酸素	NA	-	0.79 (0.40~1.57)	⊕○○○ 非常に低	0.79 (0.40~1.57)	⊕○○○ 非常に低
NPPV vs. MV	0.92 (0.49~1.75)	⊕○○○ 非常に低	NA	-	0.92 (0.40~1.75)	⊕○○○ 非常に低
HFNC vs. MV	NA	-	0.86 (0.37~1.97)	⊕○○○ 非常に低	0.86 (0.37~1.97)	⊕○○○ 非常に低
NPPV vs. HFNC	2.30 (0.97~5.44)	⊕⊕○○ 低	0.67 (0.34~1.32)	⊕⊕○○ 低	1.07 (0.63~1.83)	⊕○○○ 非常に低

RR：リスク比，CI：信頼区間，NA：該当なし。

*直接エビデンスが間接エビデンスよりもネットワーク推定値に大きく寄与しており，直接エビデンスによる効果推定を採用した。

2. 肺炎

比較	直接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	間接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	ネットワーク 推定値の相対指標 (RR 95% CI)	確実性
NPPV vs. 酸素	0.61 (0.40~0.92)	⊕⊕⊕○ 中	NA	-	0.61 (0.40~0.92)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. 酸素	0.44 (0.14~1.43)	⊕○○○ 非常に低	0.07 (0.004~1.42)	⊕○○○ 非常に低	0.35 (0.12~1.03)	⊕⊕⊕○ 中
MV vs. 酸素	NA	-	3.28 (1.37~7.88)	⊕⊕⊕○ 中	3.28 (1.37~7.88)	⊕⊕⊕○ 中
NPPV vs. MV	0.19 (0.09~0.40)	⊕⊕⊕○ 中	NA	-	0.19 (0.09~0.40)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. MV	NA	-	0.11 (0.03~0.40)	⊕⊕⊕○ 中	0.11 (0.03~0.40)	⊕⊕⊕○ 中
NPPV vs. HFNC	2.17 (0.69~6.85)	⊕○○○ 非常に低	0.31 (0.01~7.94)	⊕○○○ 非常に低	1.75 (0.59~5.16)	⊕○○○ 非常に低

RR：リスク比，CI：信頼区間，NA：該当なし。

資料 CQ17-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ : ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV, HFNC) を使用するべきか？
CQ17 : ARDS 患者に気管挿管を行う前に NPPV を使用するべきか？

NPPV : noninvasive positive pressure ventilation, HFNC : high flow nasal cannula oxygen therapy

集 団 :	成人低酸素性呼吸不全 ただし、以下のいずれかの患者が 50%以上を占める研究は除外 高二酸化炭素血症, 術後呼吸不全, 抜管後呼吸不全, 外傷後の呼吸不全, 呼吸不全の主な原因が心原性肺水腫または COPD の急性増悪, 気管支喘息であることが明らか
介 入 :	NPPV
比較対照 :	侵襲的人工呼吸 (mechanical ventilation : MV)
主要なアウトカム :	短期死亡, 肺炎
セッティング :	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視 点 :	個人
背 景 :	急性呼吸不全患者に対する NPPV は, 気管挿管による合併症を回避するために使用されるが, 気管挿管の遅れはかえって死亡リスクを増加させる。非心原性肺水腫や COPD の急性増悪に対して NPPV は有効であるが, ARDS 患者に対する NPPV は確立した治療ではなく, その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である
利益相反 :	なし

評価

問 題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>『日本版 ARDS 診療ガイドライン 2016』において, ARDS 患者に対する初期の呼吸管理として NPPV が提案されているが, ARDS 患者は NPPV 失敗のハイリスク患者の 1 つである。ARDS に対して NPPV を行うことがあるが, NPPV 失敗は院内死亡を増加させるなど, 転帰不良と関連しており, 慎重に管理しなければならない</p> <p>現時点では, ARDS 患者に対する NPPV は確立した治療とは言えない。したがって, この問題の優先順位はたぶん高い</p>	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？
How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SRの結果、PICOに一致した研究は、RCT 19件と観察研究6件が施行されていた。観察研究はリスクオブバイアスが非常に深刻であり、メタ解析を行わず、RCT 19件 (n=2,777) を用いてネットワークメタ解析を行った。NPPVとMVを直接比較したRCTは2件 (n=129) であり、間接比較を形成するループはなかった 短期死亡 (直接比較 2 RCT : n=129) に関する効果推定値は、MVと比較してNPPVにより、1,000人あたり31人減少 (95% CI : 203人減少~296人増加) であり、肺炎 (直接比較 2 RCT : n=129) に関する効果推定値は1,000人あたり401人減少 (95% CI : 450人減少~295人減少) であった 以上より、NPPVによる望ましい効果は「中程度」と判断した	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	NPPVでは気道の保護ができない可能性があり、今回のSRでは肺炎を害に関する重大なアウトカムとして考えたが、肺炎の発生はNPPVにより減少しており、望ましくない効果ではなかった 備考欄の記載と合わせて考えると、NPPVによる望ましくない効果は「わずか」と判断した	害に関する重要なアウトカムである「皮膚障害」について報告したRCTは1件あり、NPPVではMVと比較して、皮膚障害が多かった (3/32 [9.4%] vs. 0/32 [0%])

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？
What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考											
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">短期死亡</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">肺炎</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕⊕○</td> </tr> <tr> <td>中</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	短期死亡	重大	⊕○○○	非常に低	肺炎	重大	⊕⊕⊕○	中	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性											
短期死亡	重大	⊕○○○											
		非常に低											
肺炎	重大	⊕⊕⊕○											
		中											

	<p>全体的なエビデンスの確実性 すべての効果の方向性は一致しており、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は、最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した</p>	
--	--	--

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	<p>ARDS 患者に対する非侵襲的呼吸補助において検討したアウトカムでは、患者家族の価値観に関するデータはない 一般的に、短期死亡、肺炎について、相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される</p>	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判 断	リサーチエビデンス	備 考															
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>結果のまとめ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">アウトカム</th> <th style="width: 15%;">MV (対照)*</th> <th style="width: 15%;">NPPV (介入)*</th> <th style="width: 20%;">絶対差 (RD) (95% CI)</th> <th style="width: 20%;">相対効果 (RR) (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>短期死亡</td> <td>25/63 (39.7%)</td> <td>24/66 (36.4%)</td> <td>31 人減少/ 1,000 人 (203 人減少～ 296 人増加)</td> <td>0.92 (0.49～ 1.75)</td> </tr> <tr> <td>肺炎</td> <td>31/63 (49.2%)</td> <td>6/66 (9.1%)</td> <td>401 人減少/ 1,000 人 (450 人減少～ 295 人減少)</td> <td>0.19 (0.09～ 0.40)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*直接比較のイベント数/患者数 (%)</p> <p>望ましい効果と望ましくない効果のエビデンスより、NPPV による効果のバランスは、「たぶん介入が有利」と判断した</p>	アウトカム	MV (対照)*	NPPV (介入)*	絶対差 (RD) (95% CI)	相対効果 (RR) (95% CI)	短期死亡	25/63 (39.7%)	24/66 (36.4%)	31 人減少/ 1,000 人 (203 人減少～ 296 人増加)	0.92 (0.49～ 1.75)	肺炎	31/63 (49.2%)	6/66 (9.1%)	401 人減少/ 1,000 人 (450 人減少～ 295 人減少)	0.19 (0.09～ 0.40)	
アウトカム	MV (対照)*	NPPV (介入)*	絶対差 (RD) (95% CI)	相対効果 (RR) (95% CI)													
短期死亡	25/63 (39.7%)	24/66 (36.4%)	31 人減少/ 1,000 人 (203 人減少～ 296 人増加)	0.92 (0.49～ 1.75)													
肺炎	31/63 (49.2%)	6/66 (9.1%)	401 人減少/ 1,000 人 (450 人減少～ 295 人減少)	0.19 (0.09～ 0.40)													

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、NPPV はすでに日常臨床で実行されており、受け入れは「たぶんはい」と判断した。 NPPV には専用の装置が必要であるが、人工呼吸器と比較して比較的安価である	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、NPPV はほとんどの急性期病院で実施することができると思われるため、実行可能性は「たぶんはい」と判断した NPPV には専用の装置が必要であるが、一部の人工呼吸器ではNPPVを行うことができる。回路やインターフェースの違いについて、注意が必要である	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、気管挿管と比較して、NPPV を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

必要な気管挿管の遅れはかえって死亡を増加させる可能性があるため、NPPV 開始後は気管挿管ができる環境で慎重に管理するべきである。

非侵襲的呼吸補助の禁忌には、気道の保護ができない、嘔吐のリスクが高い、意識障害、非協力的、不安定な循環動態などがある。

理 由 Justification

疑問 ARDS 患者に気管挿管を行う前に NPPV を使用するべきか？

患 者

成人低酸素性呼吸不全（高二酸化炭素血症、術後呼吸不全、抜管後呼吸不全、外傷後の呼吸不全、心原性肺水腫、COPD の急性増悪、気管支喘息による呼吸不全患者が 50% 以上含まれる研究は除外）。

介入 NPPV。

対 照 気管挿管.

アウトカム 短期死亡, 肺炎.

エビデンスの要約

RCT 19 件 (n=2,777 人) を用いてネットワークメタ解析を行った. NPPV と MV を直接比較した RCT は 2 件 (n=129) であり, 間接比較を形成するループはなかった.

短期死亡 (2 RCT: n=129) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 31 人減少 (95% CI: 203 人減少~296 人増加) であり, 肺炎 (2 RCT: n=129) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 401 人減少 (95% CI: 450 人減少~295 人減少) であった. 以上より, NPPV による望ましい効果は「中程度」と判断した.

NPPV では気道の保護ができない可能性があり, 今回の SR では肺炎を害に関する重大なアウトカムとして考えたが, 肺炎の発生は NPPV により減少しており, 望ましくない効果ではなかった. 害に関する重要なアウトカムである「皮膚障害」について報告した RCT は 1 件あり, NPPV では MV と比較して, 皮膚障害が多かった (3/32 [9.4%] vs. 0/32 [0%]). 以上より, NPPV による望ましくない効果は「小さい」と判断した.

エビデンスの確実性

すべての効果の方向性は一致しており, アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は, すべてのアウトカムの中で最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した. 現状のネットワークメタ解析における不精確さの評価はサンプルサイズが加味されていないが, 今回採用されたアウトカムのうち, 肺炎に対するエビデンスはサンプルサイズが不足している可能性がある. 不精確さで 1 等級ダウンした場合, 効果のエビデンスの全体的な確実性は「低」となる.

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

いずれのアウトカムも相対的価値が高く, そのばらつきは少ないことが予想される. NPPV による効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した. NPPV には専用の装置が必要であるが, 人工呼吸器と比較して比較的安価である. また, 一部の人工呼吸器では NPPV を行うことができる.

すでに多くの急性期病院の日常臨床で実行されており, 受け入れや実現可能性は「たぶんはい」と判断した.

パネル会議

事前投票では修正 Delphi 法により, 「成人 ARDS 患者に対して, 非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ, 気管挿管する前に NPPV を行うことを条件付きで推奨する」が中央値 8.0 点, 見解不一致指数 0.29 であった.

パネル会議では, ARDS 診断基準 (ベルリン定義) に基づくと, PEEP がいない状態で ARDS と診断することは困難であり, 推奨文の対象を ARDS から変更することについて議論された. また, ネットワークメタ解析ではあるが, 直接比較した RCT は 2 件 (n=129) であり, 間接比較を形成するループはなく, 不精確さが深刻ではないかという意見があったが, パネル会議の時点での GRADE 評価ではサンプルサイズに関する評価方法がなく, エビデンスの確実性は変わらず「中」とした. その結果, 「ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として, 非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ, 気管挿管と比較して, NPPV を行うことを条件付きで推奨する」が新たに推奨文として提案され, 中央値 8.0 点, 見解不一致指数 0.22 で合意に至った.

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

ヘルメット型インターフェースを用いた NPPV 管理と口鼻マスクを用いた NPPV 管理に分けた SR/NMA が報告されており、ヘルメット型インターフェースの有効性を示した¹⁾。しかし、ヘルメット型インターフェースを用いた NPPV の RCT 5 件のうち 4 件が continuous positive airway pressure (CPAP) であった。

Pressure support ventilation (PSV) では換気量が増大する可能性があり、大きい 1 回換気量は NPPV 失敗のリスクであるため²⁾、今回の SR では NPPV をこれらのモード別 (CPAP と PSV) に分けたサブ解析を行った。

MV と比較し、CPAP では、短期死亡 (直接比較なし) に関する効果推定値は、1,000 人あたり 150 人減少 (95% CI: 296 人減少～206 人増加)、肺炎 (直接比較なし) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 463 人減少 (95% CI: 487 人減少～322 人減少) であった。

MV と比較し、PSV では、短期死亡 (2 RCT: n=129) に関する効果推定値は、1,000 人あたり 31 人減少 (95% CI: 204 人減少～299 人増加)、肺炎 (2 RCT: n=129) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 382 人減少 (95% CI: 491 人減少～375 人減少) であった。

それぞれのアウトカムにおけるランキングはいずれも CPAP のほうが PSV よりも高かった。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

『日本版 ARDS 診療ガイドライン 2016』では、「成人 ARDS 患者の初期の呼吸管理として NPPV を行うことを提案する (GRADE 2C)」と記載されている。また、『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』では、「成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して、NPPV を行うことを弱く推奨する (GRADE 2A)」と記載されている。しかしながら、これらの診療ガイドラインは酸素療法との比較であり、MV と比較したエビデンスに基づく推奨ではない。

欧米の呼吸器学会による『急性呼吸不全に対する NPPV 診療ガイドライン』では、慢性呼吸不全の増悪ではない急性呼吸不全患者を対象とする CQ がある³⁾。このような集団には肺炎や ARDS が含まれているが、PEEP がなく、正確な吸入酸素濃度も不明であり、ARDS かどうか判断するのが難しいとされている。

NPPV は施設の習熟度で効果に差があるかもしれない。NPPV を ARDS が疑われる患者に行う場合は、治療失敗リスクが高いことを認識した上で、必要な気管挿管が遅れることがないように、気管挿管を行うことができる ICU などで管理し、呼吸・循環動態の持続モニタリングを行う必要がある。可能ならば、血液ガス分析による評価を行うほうがよい。そのほかにも、意識レベル、気道の評価、認容性について評価する。

バイタルサインと血液ガス分析データからなる HACOR スコアを用いた NPPV 失敗予測は、治療開始 1 時間がそれ以降の評価よりも AUC が高く、1 時間程度で初期評価を行うほうがよい⁴⁾。NPPV 開始から長時間経過した気管挿管は死亡リスクが増加するため、必要な気管挿管を遅らせないことが重要である。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として施設間における効果の違いや費用対効果について更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかどうか、本診療ガイドライン公表後に実施状況についてモニタリングすることが望まれる。

研究の可能性 Research priorities

ARDS 患者に対する MV は肺保護換気が一般的になっているが、今回採用した RCT 2 件では、肺保護換気がなされていなかった。肺保護換気を行った MV と比較した研究が望まれる。

参考文献

- 1) Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2020 ; 324 : 57-67.
- 2) Carreaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure : role of tidal volume. *Crit Care Med* 2016 ; 44 : 282-90.
- 3) Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines : noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017 ; 50.
- 4) Duan J, Han X, Bai L, et al. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 192-9.

領域 B 非侵襲的呼吸補助

CQ
18

ARDS 患者に気管挿管を行う前に HFNC を使用するべきか？

推奨

ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、気管挿管と比較して、HFNC を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

必要な気管挿管の遅れはかえって死亡を増加させる可能性があるため、HFNC 開始後は気管挿管ができる環境で慎重に管理するべきである。

非侵襲的呼吸補助の禁忌には、気道の保護ができない、嘔吐のリスクが高い、意識障害、非協力的、不安定な循環動態などがある。

1 背景、この問題の優先度

急性呼吸不全患者に対する HFNC は、気管挿管による合併症を回避するために使用されるが、気管挿管の遅れはかえって死亡リスクを増加させる。HFNC は、ARDS 患者の呼吸管理において確立した治療ではなく、その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である。非侵襲的呼吸補助には HFNC と NPPV があるが、主に肺炎による ARDS を対象に非侵襲的呼吸補助の有効性を検討した欧州での多施設 RCT では、HFNC が NPPV や酸素療法と比較して、気管挿管や短期死亡を減少させた。しかし、その他の RCT やメタ解析では HFNC の有効性は明らかではない¹⁾。このように急性呼吸不全患者に

対する HFNC の有効性は一貫しておらず、この問題の優先順位はたぶん高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：成人低酸素性呼吸不全（高二酸化炭素血症，術後呼吸不全，抜管後呼吸不全，外傷後の呼吸不全，心原性肺水腫，COPD の急性増悪，気管支喘息による呼吸不全患者が 50% 以上含まれる研究は除外）。

介入 (I)：HFNC。

対照 (C)：気管挿管。

アウトカム (O)：短期死亡，肺炎。

2 エビデンスの要約

RCT 19 件 (n=2,777) を用いてネットワークメタ解析を行った。HFNC と MV (mechanical ventilation) を直接比較した RCT はなく、間接エビデンスを用いた。

短期死亡に関する効果推定値は 56 人減少/1,000 人 (95%CI: 248 人減少~386 人増加)、肺炎に関する効果推定値は 440 人減少/1,000 人 (95%CI: 478 人減少~295 人減少) であった。以上より、HFNC による望ましい効果は「中程度」と判断した。

HFNC 中の誤嚥のリスクはよくわかっておらず、今回の SR では肺炎を害のアウトカムとして考えたが、肺炎の発生は HFNC により減少しており、望ましくない効果ではなかった。HFNC (60 L/min) による陽圧はおおよそ 4 cmH₂O であり、気管挿管による侵襲的陽圧換気と比較して低く、肺損傷の可能性は低い。以上より、HFNC による望ましくない効果は「わずか」と判断した。

3 エビデンスの確実性

すべての効果の方向性は一致しており、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は、すべてのアウトカムの中で最も確実性の高い「中」と判断した。すべての効果の方向性は一致しており、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は、すべてのアウトカムの中で最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した。現状のネットワークメタ解析における不精確さの評価はサンプルサイズが加味されていないが、今回採用されたアウトカムのうち、肺炎に対するエビデンスはサンプルサイズが不足している可能性がある。不精確さで 1 等級ダウンした場合、効果のエビデンスの全体的な確実性は「低」となる。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

いずれのアウトカムも相対的価値が高く、そのばらつきは少ないことが予想される。HFNC による効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。HFNC には専用の装置が必要であるが、人工呼吸器と比較して比較的安価である。また、一部の人工呼吸器では HFNC を行うことができる。すでに多くの急性期病院の日常臨床で実行されており、受け入れや実現可能性は「たぶんはい」と判断した。

5 パネル会議

事前投票では修正 Delphi 法により、「成人 ARDS 患者に対して、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、気管挿管する前に HFNC を行うことを条件付きで推奨する」が中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.19 であった。パネル会議では、ARDS 診断基準 (ベルリン定義) に基づくと、PEEP がいない状態で ARDS と診断することは困難であり、推奨文の対象を ARDS から変更することについて議論された。また、間接比較のみで、ループを形成する RCT のサンプルサイズは小さく、不精確さが深刻ではないかという意見があったが、パネル会議の時点での GRADE 評価ではサンプルサイズに関する評価方法がなく、エビデンスの確実性は変わらず「中」とした。その結果、「ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、気管挿管と比較して、HFNC を行うことを条件付きで推奨する」が新たに推奨文として提案され、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.22 で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

HFNC に関するサブグループ解析は行わな

かった。

4 実施上の考慮事項

『日本版 ARDS 診療ガイドライン 2016』²⁾および欧米の集中治療医学会による『敗血症診療ガイドライン 2016』^{3,4)}では HFNC に関する CQ はない。『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』^{5,6)}では、「成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して、HFNC を行うことを弱く推奨する (GRADE 2A)」と記載されているが、酸素療法との比較であり、MV と比較したエビデンスに基づく推奨ではない。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』^{5,6)}では成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して、NPPV もしくは HFNC を行うことを弱く推奨している。また、Surviving Sepsis Campaign Guideline 2021^{7,8)}では敗血症が原因の呼吸不全患者において、NPPV よりも HFNC を用いることを弱く推奨している。その他、欧州の集中治療医学会による『HFNC に関する診療ガイドライン』⁹⁾では、低酸素性呼吸不全に対して、酸素療法と比較して HFNC を行うことが推奨されている (GRADE 1B)。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって、臨床上的の問題として施設間における効果の違いや費用対効果について更なる情報を収集する必要がある。

参考文献

- 1) Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure : a systematic review and meta-analysis. JAMA 2020 ; 324 : 1-12.
- 2) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the manage-

7 今後の研究の可能性

今回行った NMA では直接エビデンスがなく、間接エビデンスを採用しており、HFNC と MV を直接比較した RCT が望まれる。

8 文献検索式と文献選択

「acute hypoxemic respiratory failure」「noninvasive positive pressure ventilation」「high flow nasal cannula」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 6 月 15 日までの文献を検索したところ 6,482 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 19 件の RCT¹⁰⁻²⁸⁾を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Wysocki 1995¹⁰⁾, Antonelli 1998¹¹⁾, Antonelli 2000¹²⁾, Delclaux 2000¹³⁾, Martin 2000¹⁴⁾, Hilbert 2001¹⁵⁾, Ferrer 2003¹⁶⁾, Cosentini 2010¹⁷⁾, Squadrone 2010¹⁸⁾, Wermke 2012¹⁹⁾, Zhan 2012²⁰⁾, Brambilla 2014²¹⁾, Bell 2015²²⁾, Frat 2015²³⁾, Lemiale 2015²⁴⁾, Lemiale 2015²⁵⁾, Muncharaz 2017²⁶⁾, Azoulay 2018²⁷⁾, He 2019²⁸⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ18-1 Search strategy.
- ・資料 CQ18-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ18-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ18-4 Forest plot.
- ・資料 CQ18-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ18-6 Evidence-to-Decision.

- ment of ARDS in Japan. *J Intensive Care*. 2017 ; 5 : 50.
- 3) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 304-77.
 - 4) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Crit Care Med* 2017 ; 45 : 486-552.
 - 5) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care* 2021 ; 9 : 53.
 - 6) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *Acute Med Surg* 2021 ; 8 : e659.
 - 7) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Med* 2021.
 - 8) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021 ; 49 : e1063-143.
 - 9) Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults : a clinical practice guideline. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 2226-37.
 - 10) Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995 ; 107 : 761-8.
 - 11) 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* 1998 ; 339 : 429-35.
 - 12) Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation : a randomized trial. *JAMA* 2000 ; 283 : 235-41.
 - 13) Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask : a randomized controlled trial. *JAMA* 2000 ; 284 : 2352-60.
 - 14) Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 807-13.
 - 15) Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 481-7.
 - 16) Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure : a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 1438-44.
 - 17) Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia : a randomized, controlled trial. *Chest* 2010 ; 138 : 114-20.

- 18) Squadrone V, Massaia M, Bruno B, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 1666-74.
- 19) Wermke M, Schiemanck S, Höffken G, et al. Respiratory failure in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT--a randomized trial on early non-invasive ventilation based on standard care hematology wards. *Bone Marrow Transplant* 2012 ; 47 : 574-80.
- 20) Zhan Q, Sun B, Liang L, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury : a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 455-60.
- 21) Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med* 2014 ; 40 : 942-9.
- 22) Bell N, Hutchinson CL, Green TC, et al. Randomised control trial of humidified high flow nasal cannulae versus standard oxygen in the emergency department. *Emerg Med Australas* 2015 ; 27 : 537-41.
- 23) Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2185-96.
- 24) Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure : a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 314 : 1711-9.
- 25) Lemiale V, Mokart D, Mayaux J, et al. The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula versus Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure : a multicenter randomized trial. *Crit Care* 2015 ; 19 : 380.
- 26) Belenguer-Muncharaz A, Cubedo-Bort M, Blasco-Asensio D, et al. Non-invasive ventilation versus invasive mechanical ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure in an intensive care unit. A randomized controlled study. *Minerva Pneumologica* 2017 ; 56 : 1-10.
- 27) Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure : the high randomized clinical trial. *JAMA* 2018 ; 320 : 2099-107.
- 28) He H, Sun B, Liang L, et al. A multicenter RCT of noninvasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2019 ; 23 : 300.

資料 CQ18-1 Search strategy

短期死亡

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/19)

#1	"Hypoxia"[mh] OR hypox*[tiab] OR "Respiratory Insufficiency"[mh] OR respiratory depression*[tiab] OR respiratory failure*[tiab] OR ventilatory depression*[tiab] OR respiratory insufficienc*[tiab] OR "Dyspnea"[mh] OR dyspnea*[tiab] OR "shortness of breath"[tiab] OR "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[mh] OR acute respiratory distress[tiab] OR adult respiratory distress[tiab] OR respiratory distress syndrome*[tiab] OR RDS[tiab] OR ARDS[tiab] OR "Acute Lung Injury"[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR ALI[tiab]
#2	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[mh]
#3	#1 OR #2
#4	"Noninvasive Ventilation"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#5	"Oxygen Inhalation Therapy"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#6	#4 OR #5
#7	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mh] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (Animals [mh] NOT Humans [mh])
#8	#3 AND #6 AND #7

CENTRAL (Search date : 2020/6/22)

#1	[mh Hypoxia] OR hypox*:ti,ab OR [mh "Respiratory Insufficiency"] OR "respiratory depression":ti,ab OR "respiratory failure":ti,ab OR "ventilatory depression":ti,ab OR "respiratory insufficiency":ti,ab OR [mh Dyspnea] OR dyspnea:ti,ab OR "shortness of breath":ti,ab OR [mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "adult respiratory distress":ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR RDS:ti,ab OR ARDS:ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Noninvasive Ventilation"] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "noninvasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#5	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/19)

#1	酸素欠乏/TH OR 酸素欠乏/TA OR anoxia/TA OR Hypoxia/TA
----	---

#2	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#3	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA OR 急性肺障害/TA OR 急性肺傷害/TA OR ALI/TA
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#5	呼吸困難/TH OR 呼吸困難/TA
#6	呼吸窮迫症候群-新生児/TH OR 新生児呼吸窮迫症候群/TA
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	非侵襲的補助換気/TH OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#9	持続気道陽圧/TH OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA
#10	非侵襲的陽圧呼吸/TH OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#11	酸素吸入療法/TH OR 酸素吸入/TA
#12	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13
#15	(#14) AND (PT= 会議録除く)
#16	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#17	比較試験/AL
#18	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#19	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#20	対照/AL
#21	コントロール/AL
#22	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#15 AND #23

肺 炎

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/19)

#1	"Hypoxia"[mh] OR hypox*[tiab] OR "Respiratory Insufficiency"[mh] OR respiratory depression*[tiab] OR respiratory failure*[tiab] OR ventilatory depression*[tiab] OR respiratory insufficienc*[tiab] OR "Dyspnea"[mh] OR dyspnea*[tiab] OR "shortness of breath"[tiab] OR "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[mh] OR acute respiratory distress[tiab] OR adult respiratory distress[tiab] OR respiratory distress syndrome*[tiab] OR RDS[tiab] OR ARDS[tiab] OR "Acute Lung Injury"[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR ALI[tiab]
#2	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[mh]
#3	#1 OR #2
#4	"Noninvasive Ventilation"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#5	"Oxygen Inhalation Therapy"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#6	#4 OR #5

#7	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mh] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (Animals [mh] NOT Humans [mh])
#8	#3 AND #6 AND #7
#9	"Noninvasive Ventilation/adverse effects"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure/adverse effects"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#10	"Oxygen Inhalation Therapy/adverse effects"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#11	#9 OR #10
#12	harm*[tiab] OR side effect*[tiab] OR adverse[tiab] OR toxicity[tiab] OR infection*[tiab] OR pneumonia*[tiab] OR trauma[tiab] OR barotrauma*[tiab] OR volutrauma*[tiab] OR pneumothorax[tiab] OR ulcer*[tiab] OR discomfort*[tiab] OR breakdown[tiab] OR damage[tiab] OR intoleran*[tiab] OR "Barotrauma/complications"[mh] OR "Pneumonia/complications"[mh] OR "Pressure Ulcer/complications"[mh] OR "Pneumothorax/complications"[mh] OR "Pneumonia, Ventilator-Associated"[mh]
#13	#3 AND #11 AND #12
#14	Animals [mh] NOT Humans [mh]
#15	#13 NOT #14
#16	#15 NOT #8

CENTRAL (Search date : 2020/6/22)

#1	[mh Hypoxia] OR hypox*:ti,ab OR [mh "Respiratory Insufficiency"] OR "respiratory depression":ti,ab OR "respiratory failure":ti,ab OR "ventilatory depression":ti,ab OR "respiratory insufficiency":ti,ab OR [mh Dyspnea] OR dyspnea:ti,ab OR "shortness of breath":ti,ab OR [mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "adult respiratory distress":ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR RDS:ti,ab OR ARDS:ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Noninvasive Ventilation"] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "noninvasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#5	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

#8	[mh "Noninvasive Ventilation"/ae] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "non-invasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"/ae] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#9	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"/ae] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#10	#8 OR #9
#11	harm*:ti,ab OR "side effect":ti,ab OR adverse:ti,ab OR toxicity:ti,ab OR infection*:ti,ab OR pneumonia*:ti,ab OR trauma:ti,ab OR barotrauma*:ti,ab OR volutrauma*:ti,ab OR pneumothorax:ti,ab OR ulcer*:ti,ab OR discomfort*:ti,ab OR breakdown:ti,ab OR damage:ti,ab OR intoleran*:ti,ab OR [mh Barotrauma/co] OR [mh Pneumonia/co] OR [mh "Pressure Ulcer"/co] OR [mh Pneumothorax/co] OR [mh "Pneumonia, Ventilator-Associated"]
#12	#3 AND #10 AND #11
#13	#12 NOT #7

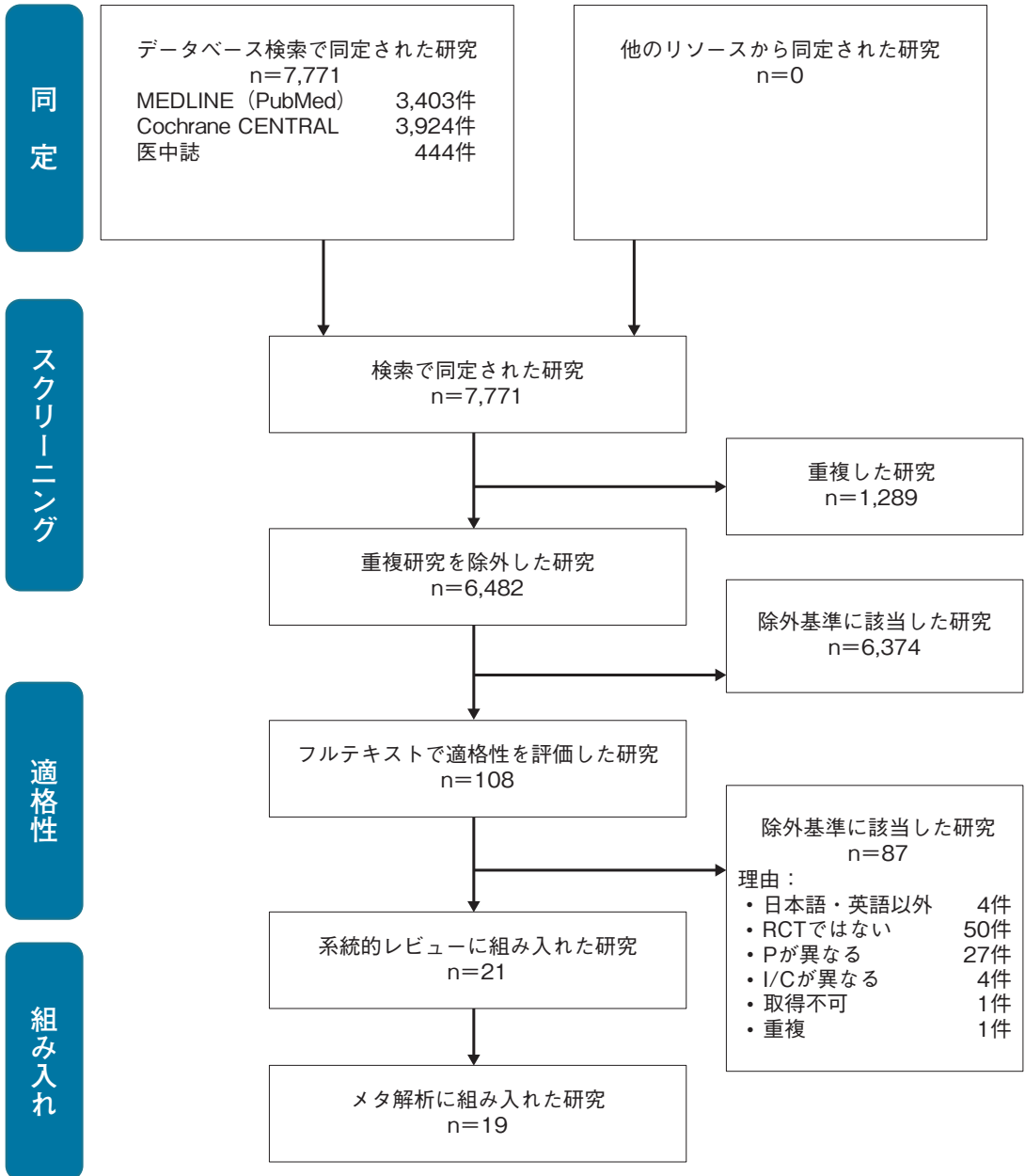
lgaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/19)

#1	酸素欠乏/TH OR 酸素欠乏/TA OR anoxia/TA OR Hypoxia/TA
#2	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#3	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA OR 急性肺障害/TA OR 急性肺傷害/TA OR ALI/TA
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#5	呼吸困難/TH OR 呼吸困難/TA
#6	呼吸窮迫症候群-新生児/TH OR 新生児呼吸窮迫症候群/TA
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	非侵襲的補助換気/TH OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#9	持続気道陽圧/TH OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA
#10	非侵襲的陽圧呼吸/TH OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#11	酸素吸入療法/TH OR 酸素吸入/TA
#12	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13
#15	(#14) AND (PT= 会議録除く)
#16	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#17	比較試験/AL
#18	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#19	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#20	対照/AL
#21	コントロール/AL
#22	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#15 AND #23
#25	((非侵襲的補助換気/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#26	((持続気道陽圧/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA

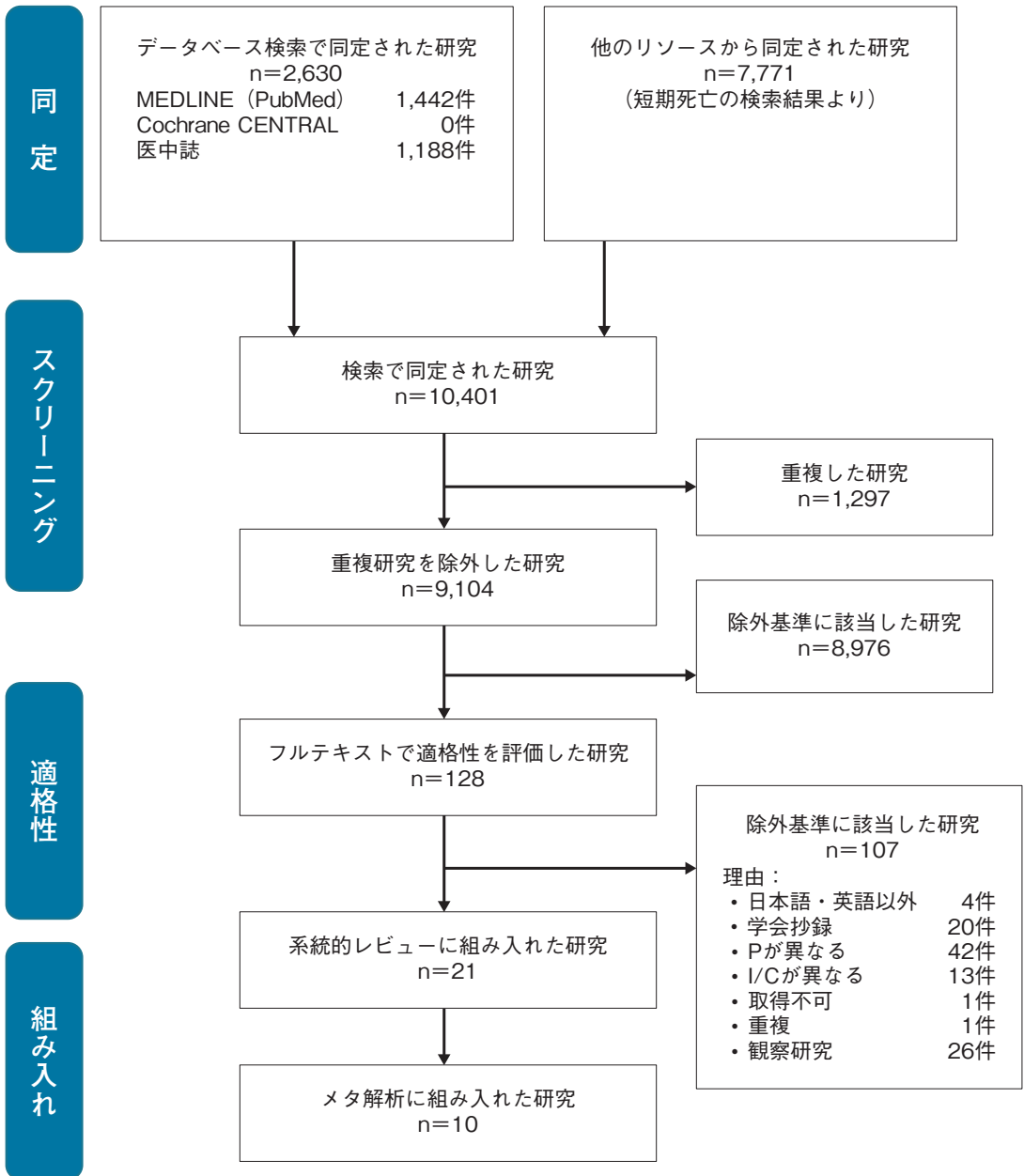
#27	((非侵襲的陽圧呼吸/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#28	((酸素吸入療法/TH) AND (SH= 有害作用)) OR 酸素吸入/TA
#29	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#30	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
#31	害/TA OR 副作用/TA OR 毒性/TA OR 感染/TA OR 肺炎/TA OR 外傷/TA OR トラウマ/TA OR 気胸/TA OR 潰瘍/TA OR 不快感/TA OR 損傷/TA OR 気圧障害/TA OR ((気圧障害/TH) AND (SH= 合併症)) OR ((肺炎/TH) AND (SH= 合併症)) OR ((褥瘡性潰瘍/TH) AND (SH= 合併症)) OR ((気胸/TH) AND (SH= 合併症)) OR 人工呼吸器関連肺炎/TH
#32	#7 AND #30 AND #31
#33	(#32) AND (PT= 会議録除く)
#34	#43 NOT #24

資料 PCQ18-2 フローダイアグラム

短期死亡



肺炎



資料 CQ18-3 Risk of bias

直接比較した RCT がなく、間接エビデンスを使用した。

資料 CQ18-4 Forest plot

直接比較した RCT がなく、間接エビデンスを使用した。

資料 CQ18-5 エビデンスプロファイル

NMA 推定値の確実性評価の詳細

1. 短期死亡

比較	NPPV vs. 酸素	HFNC vs. 酸素	MV vs. 酸素	NPPV vs. MV	HFNC vs. MV	NPPV vs. HFNC
直接エビデンス						
バイアスのリスク (risk of bias)	深刻でない	深刻でない		深刻でない		深刻でない
非一貫性 (inconsistency)	深刻 ^a	深刻 ^a		深刻 ^a		深刻でない
非直接性 (indirectness)	深刻でない	深刻でない		深刻 ^b		深刻でない
出版バイアス (publication bias)	検出できない	検出できない		検出できない		検出できない
直接エビデンスの予備的グレード	中	中		低		高
間接エビデンスと同等に寄与している	いいえ	はい		はい		はい
間接エビデンスの評価の必要性	はい	はい		はい		はい
不精確さ (imprecision)	深刻でない	深刻 ^c		非常に深刻 ^c		非常に深刻 ^{c,d}
直接エビデンスの最終的グレード	中	低		非常に低		低
間接エビデンス						
共通の比較	HFNC	NPPV	NPPV		NPPV	酸素
治療 1 vs. 共通比較のグレード	高	高	低		高	中
治療 2 vs. 共通比較のグレード	中	中	中		低	中
2つの比較のうち最低のグレード	中	中	低		低	中
非推移性 (intransitivity)	深刻でない	深刻でない	深刻でない		深刻でない	深刻でない
間接エビデンスの予備的グレード	中	中	低		低	中
不精確さ (imprecision)	非常に深刻 ^c	深刻でない	非常に深刻 ^c		非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^c
間接エビデンスの最終的グレード	非常に低	中	非常に低		非常に低	非常に低
ネットワークエビデンス						
直接エビデンスと間接エビデンスのうち高いほう	中	中	低	低	低	高
非整合性 (incoherence)	深刻でない	深刻 ^e	NA	NA	NA	深刻 ^e

不精確さ (imprecision)	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^c	非常に深刻 ^{c,d}
ネットワークエビデンスの最終的グレード	中	非常に低	非常に低	非常に低	非常に低	非常に低
最も信用できる推定値	直接	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク

NPPV : noninvasive positive pressure ventilation, 非侵襲的呼吸補助. HFNC : high flow nasal cannula, 高流量鼻カニューラ. MV : mechanical ventilation, 侵襲的人工呼吸. NA : 該当なし.

説明

- a : I²高値.
- b : 採用した RCT 2 件とも, MV で肺保護換気を行っていない.
- c : CI に相当の利益または相当な害, の両方が含まれる.
- d : RCT 1 件のみ.
- e : 直接推定値と間接推定値の CI の重なりがわずか.

2. 肺炎

比較	NPPV vs. 酸素	HFNC vs. 酸素	MV vs. 酸素	NPPV vs. MV	HFNC vs. MV	NPPV vs. HFNC
直接エビデンス						
バイアスのリスク (risk of bias)	深刻 ^a	深刻 ^a		深刻 ^a		深刻 ^a
非一貫性 (inconsistency)	深刻でない	深刻でない		深刻でない		深刻でない
非直接性 (indirectness)	深刻でない	深刻でない		深刻でない		深刻でない
出版バイアス (publication bias)	検出できない	検出できない		検出できない		検出できない
直接エビデンスの予備的グレード	中	中		中		中
間接エビデンスと同等に寄与している	いいえ	はい		はい		はい
間接エビデンスの評価の必要性	はい	はい		はい		はい
不精確さ (imprecision)	深刻でない	非常に深刻 ^b		深刻でない		非常に深刻 ^b
直接エビデンスの最終的グレード	中	非常に低		中		非常に低
間接エビデンス						
共通の比較		NPPV	NPPV		NPPV	酸素
治療 1 vs. 共通比較のグレード		中	中		中	中
治療 2 vs. 共通比較のグレード		中	中		中	中
2つの比較のうち最低のグレード		中	中		中	中
非推移性 (intransitivity)		深刻でない	深刻でない		深刻でない	深刻でない
間接エビデンスの予備的グレード		中	中		中	中
不精確さ (imprecision)		非常に深刻 ^b	深刻でない		深刻でない	非常に深刻 ^b
間接エビデンスの最終的グレード		非常に低	中		中	非常に低
ネットワークエビデンス						
直接エビデンスと間接エビデンスのうち高いほう	中	中	中	中	中	中
非整合性 (incoherence)	NA	深刻でない	NA	NA	NA	深刻 ^c
不精確さ (imprecision)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b
ネットワークエビデンスの最終的グレード	中	中	中	中	中	非常に低
最も信用できる推定値	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク	ネットワーク

NA：該当なし。

説明

a：すべての研究で盲検化されておらず、肺炎の診断定義が不明確な研究を含んでいる。

b：CIに相当の利益または相当な害の両方が含まれる。

c：直接推定値と間接推定値のCIの重なりがわずか。

相対指標と確実性

1. 短期死亡

比較	直接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	間接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	ネットワーク 推定値の相対指標 (RR 95% CI)	確実性
NPPV vs. 酸素	0.71 (0.55~0.92)	⊕⊕⊕○ 中	3.82 (0.58~25.05)	⊕○○○ 非常に低	0.71* (0.55~0.92)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. 酸素	0.79 (0.47~1.32)	⊕⊕○○ 低	0.13 (0.02~0.74)	⊕⊕⊕○ 中	0.68 (0.41~1.12)	⊕○○○ 非常に低
MV vs. 酸素	NA	-	0.79 (0.40~1.57)	⊕○○○ 非常に低	0.79 (0.40~1.57)	⊕○○○ 非常に低
NPPV vs. MV	0.92 (0.49~1.75)	⊕○○○ 非常に低	NA	-	0.92 (0.40~1.75)	⊕○○○ 非常に低
HFNC vs. MV	NA	-	0.86 (0.37~1.97)	⊕○○○ 非常に低	0.86 (0.37~1.97)	⊕○○○ 非常に低
NPPV vs. HFNC	2.30 (0.97~5.44)	⊕⊕○○ 低	0.67 (0.34~1.32)	⊕⊕○○ 低	1.07 (0.63~1.83)	⊕○○○ 非常に低

RR：リスク比，CI：信頼区間，NA：該当なし。

*直接エビデンスが間接エビデンスよりもネットワーク推定値に大きく寄与しており，直接エビデンスによる効果推定を採用した。

2. 肺炎

比較	直接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	間接推定値の 相対指標 (RR 95% CI)	確実性	ネットワーク 推定値の相対指標 (RR 95% CI)	確実性
NPPV vs. 酸素	0.61 (0.40~0.92)	⊕⊕⊕○ 中	NA	-	0.61 (0.40~0.92)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. 酸素	0.44 (0.14~1.43)	⊕○○○ 非常に低	0.07 (0.004~1.42)	⊕○○○ 非常に低	0.35 (0.12~1.03)	⊕⊕⊕○ 中
MV vs. 酸素	NA	-	3.28 (1.37~7.88)	⊕⊕⊕○ 中	3.28 (1.37~7.88)	⊕⊕⊕○ 中
NPPV vs. MV	0.19 (0.09~0.40)	⊕⊕⊕○ 中	NA	-	0.19 (0.09~0.40)	⊕⊕⊕○ 中
HFNC vs. MV	NA	-	0.11 (0.03~0.40)	⊕⊕⊕○ 中	0.11 (0.03~0.40)	⊕⊕⊕○ 中
NPPV vs. HFNC	2.17 (0.69~6.85)	⊕○○○ 非常に低	0.31 (0.01~7.94)	⊕○○○ 非常に低	1.75 (0.59~5.16)	⊕○○○ 非常に低

RR：リスク比，CI：信頼区間，NA：該当なし。

資料 CQ18-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ : ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV, HFNC) を使用するべきか？
CQ18 : ARDS 患者に気管挿管を行う前に HFNC を使用するべきか？

NPPV : noninvasive positive pressure ventilation, HFNC : high flow nasal cannula oxygen therapy

集団：	成人低酸素性呼吸不全 ただし、以下のいずれかの患者が 50%以上を占める研究は除外 高二酸化炭素血症，術後呼吸不全，抜管後呼吸不全，外傷後の呼吸不全，呼吸不全の主な原因が心原性肺水腫または COPD の急性増悪，気管支喘息であることが明らか
介入：	HFNC
比較対照：	侵襲的人工呼吸 (mechanical ventilation : MV)
主要なアウトカム：	短期死亡，肺炎
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	急性呼吸不全患者に対する HFNC は，気管挿管による合併症を回避するために使用されるが，気管挿管の遅れはかえって死亡リスクを増加させる。HFNC は，ARDS 患者の呼吸管理において確立した治療ではなく，その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	非侵襲的呼吸補助には HFNC と NPPV があるが，主に肺炎による ARDS を対象に非侵襲的呼吸補助の有効性を検討した欧州での多施設 RCT では，HFNC が NPPV や酸素療法と比較して，気管挿管や短期死亡を減少させた。しかし，その他の RCT やメタ解析では HFNC の有効性は明らかではない ¹⁾ このように急性呼吸不全患者に対する HFNC の有効性は一貫しておらず，この問題の優先順位はたぶん高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？
How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SRの結果、PICOに一致した研究は、RCT 19件と観察研究6件が施行されていた。観察研究はバイアスのリスクが非常に深刻であり、メタ解析を行わず、RCT 19件(n=2,777)を用いてネットワークメタ解析を行った。HFNCとMVを直接比較したRCTはなく、間接エビデンスを用いた 益のアウトカムとして短期死亡に関する効果推定値は、MVと比較してHFNCにより、1,000人あたり56人減少(95% CI: 248人減少~386人増加)、肺炎に関する効果推定値は1,000人あたり440人減少(95% CI: 478人減少~295人減少)であった 以上より、HFNCによる望ましい効果は「中程度」と判断した	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	HFNC中の誤嚥のリスクはよくわかっておらず、今回のSRでは肺炎を害のアウトカムとして考えたが、肺炎の発生はHFNCにより減少しており、望ましくない効果ではなかった 備考欄の記載と合わせて考えると、HFNCによる望ましくない効果を「わずか」と判断した	HFNC(60 L/min)による陽圧はおよそ4 cmH ₂ Oであり ²⁾ 、MVと比較して低く、肺損傷の可能性は低いことが予想される

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？
What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考											
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">短期死亡</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">肺炎</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕⊕○</td> </tr> <tr> <td>中</td> </tr> </tbody> </table> 全体的なエビデンスの確実性 すべての効果の方向性は一致しており、アウトカム全体	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	短期死亡	重大	⊕○○○	非常に低	肺炎	重大	⊕⊕⊕○	中	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性											
短期死亡	重大	⊕○○○											
		非常に低											
肺炎	重大	⊕⊕⊕○											
		中											

におけるエビデンスの確実性は、最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	<p>ARDS 患者に対する非侵襲的呼吸補助において検討したアウトカムでは、患者・家族の価値観に関するデータはない</p> <p>一般的に、短期死亡、肺炎について、相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される</p>	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考															
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>結果のまとめ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>MV (対照)</th> <th>HFNC (介入)</th> <th>絶対差 (RD) (95% CI)</th> <th>相対効果 (RR) (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>短期死亡</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>56 人減少 / 1,000 人 (248 人減少 ~ 386 人増加)</td> <td>0.86 (0.37 ~ 1.97)</td> </tr> <tr> <td>肺炎</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>440 人減少 / 1,000 人 (478 人減少 ~ 295 人減少)</td> <td>0.11 (0.03 ~ 0.40)</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA：該当なし（直接比較の RCT がなく、間接比較による効果推定値）</p> <p>望ましい効果と望ましくない効果のエビデンスより、NPPV による効果のバランスは、「たぶん介入が有利」と判断した</p>	アウトカム	MV (対照)	HFNC (介入)	絶対差 (RD) (95% CI)	相対効果 (RR) (95% CI)	短期死亡	NA	NA	56 人減少 / 1,000 人 (248 人減少 ~ 386 人増加)	0.86 (0.37 ~ 1.97)	肺炎	NA	NA	440 人減少 / 1,000 人 (478 人減少 ~ 295 人減少)	0.11 (0.03 ~ 0.40)	
アウトカム	MV (対照)	HFNC (介入)	絶対差 (RD) (95% CI)	相対効果 (RR) (95% CI)													
短期死亡	NA	NA	56 人減少 / 1,000 人 (248 人減少 ~ 386 人増加)	0.86 (0.37 ~ 1.97)													
肺炎	NA	NA	440 人減少 / 1,000 人 (478 人減少 ~ 295 人減少)	0.11 (0.03 ~ 0.40)													

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、HFNC はすでに日常臨床で実行されており、HFNC による望ましくない効果はほとんどなく、受け入れは「たぶんはい」と判断した。 HFNC には専用の装置（ブLOWER、ブレンダ、ベンチュリー、加熱式加湿器など）が必要であるが、人工呼吸器と比較して比較的安価である	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、HFNC はほとんどの急性期病院で実施することができると思われるため、実行可能性は「たぶんはい」と判断した HFNC には専用の装置が必要であるが、一部の人工呼吸器では HFNC を行うことができる	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、気管挿管と比較して、HFNCを行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

必要な気管挿管の遅れはかえって死亡を増加させる可能性があるため、HFNC 開始後は気管挿管ができる環境で慎重に管理するべきである。

非侵襲的呼吸補助の禁忌には、気道の保護ができない、嘔吐のリスクが高い、意識障害、非協力的、不安定な循環動態などがある。

理 由 Justification

疑問 ARDS 患者に気管挿管を行う前に HFNC を使用するべきか？

患 者

成人低酸素性呼吸不全（高二酸化炭素血症、術後呼吸不全、抜管後呼吸不全、外傷後の呼吸不全、心原性肺水腫、COPD の急性増悪、気管支喘息による呼吸不全患者が 50% 以上含まれる研究は除外）。

介入 HFNC。

対 照 気管挿管.

アウトカム 短期死亡, 肺炎.

エビデンスの要約

RCT 19 件 (n=2,777) を用いてネットワークメタ解析を行った。HFNC と MV を直接比較した RCT はなく、間接エビデンスを用いた。

短期死亡に関する効果推定値は 1,000 人あたり 56 人減少 (95% CI : 248 人減少～386 人増加)、肺炎に関する効果推定値は 1,000 人あたり 440 人減少 (95% CI : 478 人減少～295 人減少) であった。以上より、HFNC による望ましい効果は「中程度」と判断した。

HFNC 中の誤嚥のリスクはよくわかっておらず、今回の SR では肺炎を害のアウトカムとして考えたが、肺炎の発生は HFNC により減少しており、望ましくない効果ではなかった。HFNC (60 L/min) による陽圧はおおよそ 4 cmH₂O であり²⁾、気管挿管による侵襲的陽圧換気と比較して低く、肺損傷の可能性は低い。以上より、HFNC による望ましくない効果は「わずか」と判断した。

エビデンスの確実性

すべての効果の方向性は一致しており、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は、すべてのアウトカムの中で最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した。現状のネットワークメタ解析における不精確さの評価はサンプルサイズが加味されていないが、今回採用されたアウトカムのうち、肺炎に対するエビデンスはサンプルサイズが不足している可能性がある。不精確さで 1 等級ダウンした場合、効果のエビデンスの全体的な確実性は「低」となる。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

いずれのアウトカムも相対的価値が高く、そのばらつきは少ないことが予想される。HFNC による効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。HFNC には専用の装置が必要であるが、人工呼吸器と比較して比較的安価である。また、一部の人工呼吸器では HFNC を行うことができる。

すでに多くの急性期病院の日常臨床で実行されており、受け入れや実現可能性は「たぶんはい」と判断した。

パネル会議

事前投票では修正 Delphi 法により、「成人 ARDS 患者に対して、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、気管挿管する前に HFNC を行うことを条件付きで推奨する」が中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.19 であった。

パネル会議では、ARDS 診断基準（ベルリン定義）に基づくと、PEEP がない状態で ARDS と診断することは困難であり、推奨文の対象を ARDS から変更することについて議論された。また、間接比較のみで、ループを形成する RCT のサンプルサイズは小さく、不精確さが深刻ではないかという意見があったが、パネル会議の時点での GRADE 評価ではサンプルサイズに関する評価方法がなく、エビデンスの確実性は変わらず「中」とした。

その結果、「ARDS が疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的補助換気の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、気管挿管と比較して、HFNC を行うことを条件付きで推奨する」が新たに推奨文として提案され、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.22 で合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

HFNC に関するサブグループ解析は行わなかった。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

『日本版 ARDS 診療ガイドライン 2016』および欧米の集中治療医学会による『敗血症診療ガイドライン 2016』では HFNC に関する CQ はない^{3,4)}。『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』では、「成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して、HFNC を行うことを弱く推奨する (GRADE 2A)」と記載されているが、酸素療法との比較であり、MV と比較したエビデンスに基づく推奨ではない。

欧州の集中治療医学会による『HFNC に関する診療ガイドライン』では、低酸素性呼吸不全に対して、酸素療法と比較して HFNC を行うことが推奨されている (GRADE 1B)⁵⁾。しかしながら、MV と比較した推奨ではない。

HFNC を ARDS が疑われる患者に行う場合は、治療失敗リスクが高いことを認識した上で、必要な気管挿管が遅れることがないように、気管挿管を行うことができる ICU などで管理し、呼吸・循環動態の持続モニタリングを行う必要がある。可能ならば、血液ガス分析による評価を行うほうがよい。そのほかにも、意識レベル、気道の評価、認容性について評価する。

酸素化と呼吸回数を用いた ROX index でも HFNC 失敗予測における 2 時間後のカットオフ値が示されており、2 時間以内に初期評価を行うほうがよい⁶⁾。HFNC 開始から長時間経過した気管挿管は死亡リスクが増加するため、必要な気管挿管を遅らせないことが重要である。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として施設間における効果の違いや費用対効果について更なる情報を収集する必要がある。

また、それ以外にも臨床での問題がないかどうか、本診療ガイドライン公表後に実施状況についてモニタリングすることが望まれる。

研究の可能性 Research priorities

今回行った NMA では直接エビデンスがなく、間接エビデンスを採用しており、HFNC と MV を直接比較した RCT が望まれる。

参考文献

- 1) Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2020 ; 324 : 57-67.
- 2) Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care* 2011 ; 56 : 1151-5.
- 3) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 304-77.
- 4) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Crit Care Med* 2017 ; 45 : 486-552.
- 5) Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults : a clinical practice guideline. *Intensive Care Med*

2020 ; 46 : 2226-37.

- 6) Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019 ; 199 : 1368-76.

領域 C 侵襲的呼吸補助

CQ
19

人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に対して 1 回換気量を制限するべきか？

推 奨

人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に対して 1 回換気量を 4~8 mL/kg に制限することを強く推奨する (強い推奨/中程度の確実性のエビデンス : GRADE 1B).

付帯事項

SR に用いた研究の採用基準を換気量制限群は 4~8 mL/kg, 換気量非制限群では >8 mL/kg の換気量とし今回の結果を得たため, 上記推奨とした.

1 背景, この問題の優先度

ARDS がある重症患者が生存するには, 機械的人工呼吸器管理が必要になることが多い. 機械的人工呼吸は肺が ARDS から治癒するための時間を稼ぐが, 死亡割合は依然として高い. いくつかの研究では, 機械的人工呼吸は肺損傷や出血の原因になるかもしれないことが示唆されている. 肺保護戦略は機械的人工呼吸による有害事象を減じるために取られる方法で, 1 回換気量制限は肺保護戦略のうちの 1 つである. いくつかの大規模 RCT で効果が検証されているが効果は一貫していない. 1 回換気量制限の効果と安全性を検証するため, 系統的レビューとメタ解析が必要である. したがって, この問題の優先度は高い.

2 解 説

1 PICO

患者 (P) : 16 歳以上の人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者.
介入 (I) : 1 回換気量制限あり (4~8 mL/kg).
対照 (C) : 1 回換気量制限なし (>8 mL/kg).
アウトカム (O) : 短期死亡, 長期死亡, 人工呼吸器非使用日数 (ventilator free days : VFD), 入院日数, 圧損傷.

2 エビデンスの要約

SR の結果, PICO に一致した RCT が 13 件施行されており (1 件は ECMO を併用したもので除外), これらを用いたメタ解析を施行した.

1 回換気量制限を行うことで, 長期死亡 (11RCT : n=1,778) は 1,000 人あたり 75 人減少 (95%CI : 138 人少ない~24 人少ない),

短期死亡 (11RCT : n=1,795) で 1,000 人あたり 85 人減少 (95%CI : 132 人少ない~9 人少ない), VFD (4RCT : n=1,045) で平均 3.28 日延長 (95%CI : 0.73 日延長~5.82 日延長), 入院期間 (2RCT : n=186) で平均 2.51 日短縮 (95%CI : 18.53 日短縮~13.52 日延長), 圧損傷 (7RCT : n=1,485) で 1,000 人あたり 13 人減少 (95%CI : 52 人減少~40 人増加) であった。このことより、予想される望ましい効果は「たぶん大きい」と判断した。一方、害のアウトカムに関しての検討を行ったが、重大といえるアウトカムはなく、予想される害は「わからない」と判断した。以上より、効果と害のバランスは「たぶん効果が大きい」と判断した。

注) 低容量換気 : 4~8 mL/kg, 通常換気 : >8 mL/kg と定義した。

3 エビデンスの確実性

アウトカムの方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中程度」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

低 1 回換気量を行うことによる患者への負担、コストの増大は小さいと考えられ、実行可能性は高いと判断される。

5 パネル会議

パネル会議において、修正 Delphi 法により、「人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に対して 1 回換気量を制限することを強く推奨する (強い推奨/中の確実性のエビデンス : GRADE 1B)」が、中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.1316 で合意に至った。パネル会議では特に議論はなかった。

3 サブグループの検討事項

感度分析として、上記の低容量換気 : 4~8 mL/kg, 通常換気 : >8 mL/kg と定義された換気の比較のみでなく、基準にかかわらず著者の定義で、低 1 回換気量と高 1 回換気量を比較したものを含む解析を行ったが、主解析と同様の結果であった。

4 実施上の考慮事項

ARDS に対する低 1 回換気量に関して、『ARDS 診療ガイドライン 2016』¹⁾では、1 回換気量 6~8 mL/kg (予測体重) に設定することを推奨する (GRADE 1B) としている。本推奨とエビデンスの確実性が異なる原因として、採用研究数が 6 から 13 に増加したことやエビデンスの確実性の評価方法が異なっていることの影響が考慮された。また、ATS/ESICM/SCCM2017 の『ARDS 診療ガイドライン』でも 1 回換気量を 4~8 mL/kg に制限することが強く推奨されており、1 回換気量を制限することは十分コンセンサスが得られていることがうかがえる。なお、自発呼吸努力が強く、1 回換気量が目標値に到達されない場合、急性期であれば、筋弛緩薬や鎮静薬の増量などを考慮すべきである (筋弛緩薬については CQ31 も参照)。また、低 1 回換気量による人工呼吸器管理を行う際には高二酸化炭素血症はある程度許容されるが (permissive hypercapnia)、循環動態に影響を及ぼすほどの過度の呼吸性アシドーシスをきたさないように分時換気量の調整が必要である。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』²⁾では、成人敗血症患者の人工呼吸器管理の初期において肺保護換気戦略を行うことを弱く推奨し

ている。また、『Surviving Sepsis Campaign Guideline 2021』³⁾では、すべてのARDS患者において1回換気量を6 mL/kg以下に制限し、プラトー圧を30 cmH₂O以下で管理することを強く推奨している。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたっては、臨床上の問題として低1回換気量(4~8 mL/kg)がどの程度順守されているかについて更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングを行うことが必要である。

7 今後の研究の可能性

低1回換気量による肺保護戦略は現在広く用いられている。今後は、駆動圧や経肺圧を考慮した肺保護戦略との比較が必要かもしれない。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory distress」「Tidal volume」

参考文献

- 1) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
- 2) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care* 2021 ; 9 : 53.
- 3) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021 ; 2 : 1-67.
- 4) Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, et al. Adaptive support ventilation for complete ventilatory support in acute respiratory distress syndrome : a pilot, randomized controlled trial. *Respirology* 2013 ; 18 : 1108-15.
- 5) 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* 1998 ; 338 : 347-54.
- 6) Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute

「Mechanical ventilation」をキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRAL, Embase, CINAHL, および医中誌で2020年7月12日までの文献を検索したところ、20,060件の研究が同定され、スクリーニングの結果13件のRCT⁴⁻¹⁶⁾を採用した。

9 本CQで対象とした研究

Agarwal 2013⁴⁾, Amato 1998⁵⁾, ARDSnet 2000⁶⁾, Brochard 1998⁷⁾, Brower 1999⁸⁾, East 1999⁹⁾, Orme 2003¹⁰⁾, Pereira 2020¹¹⁾, Ranieri 1999¹²⁾, Stewart 1998¹³⁾, Sun 2009¹⁴⁾, Villar 2006¹⁵⁾, Wu 1998¹⁶⁾.

10 資料一覧

- ・資料CQ19-1 Search strategy.
- ・資料CQ19-2 フローダイアグラム.
- ・資料CQ19-3 Risk of bias.
- ・資料CQ19-4 Forest plot.
- ・資料CQ19-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料CQ19-6 Evidence-to-Decision.

- lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1301-8.
- 7) Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1831-8.
 - 8) Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1492-8.
 - 9) East TD, Heermann LK, Bradshaw RL, et al. Efficacy of computerized decision support for mechanical ventilation : results of a prospective multi-center randomized trial. *Proc AMIA Symp* 1999 ; 251-5.
 - 10) Orme J Jr, Romney JS, Hopkins RO, et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 690-4.
 - 11) Pereira Romano ML, Maia IS, Laranjeira LN, et al. Driving Pressure-limited Strategy for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Pilot Randomized Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2020 ; 17 : 596-604.
 - 12) Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 ; 282 : 54-61.
 - 13) 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 Engl J Med* 1998 ; 338 : 355-61.
 - 14) Sun JJ, Yang MW, Wang CH, et al. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2009 ; 21 : 609-12.
 - 15) Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome : a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 1311-8.
 - 16) Wu G, Lu B. The application of low tidal volume pressure-controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1998 ; 23 : 57-8.

資料 CQ19-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/6)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR ARDS[tiab] OR shock lung[tiab]
#2	acute respiratory distress[tiab] OR acute respiratory failure[tiab]
#3	Acute[tiab] AND ((respirat*[tiab] OR ventilat*[tiab] OR pulmon*[tiab]) AND (fail*[tiab] OR depression [tiab]))
#4	Lung injury[mh] OR ALI[tiab] OR Acute lung injur*[tiab] OR Ventilator-Induced Lung Injury[tiab]
#5	Respiratory insufficiency[mh] OR Respiratory insufficiency[tiab]
#6	Acute chest syndrome[mh] OR Acute chest syndrome[tiab]
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	"Tidal volume"[mh] OR (tidal[tiab] AND volum*[tiab])
#9	ventilation AND (strateg*[tiab] OR pressure*[tiab] OR limited[tiab] OR low[tiab] OR lower[tiab] OR less [tiab] OR differen*[tiab] OR variab*[tiab] OR varying[tiab])
#10	(lung[tiab] AND protective[tiab] AND ventilat*[tiab]) OR LPVS[tiab]
#11	Respiration,artificial[mh] OR "Artificial respiration"[tiab] OR "Artificial ventilation"[tiab]
#12	Ventilators, Mechanical[mh] OR "Mechanical ventilation"[tiab]
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13
#15	((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[tj] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))
#16	control group*[tiab]
#17	#15 OR #16
#18	#14 AND #17

CENTRAL (Search date : 2020/7/6)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR ARDS:ti,ab OR "shock lung":ti,ab
#2	"acute respiratory distress":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab
#3	Acute:ti,ab AND ((respirat*:ti,ab OR ventilat*:ti,ab OR pulmon*:ti,ab) AND (fail*:ti,ab OR depression:ti,ab))
#4	[mh "Lung injury"] OR ALI:ti,ab OR "Acute lung injury":ti,ab OR " Ventilator-Induced Lung Injury":ti,ab
#5	[mh "Respiratory insufficiency"] OR "Respiratory insufficiency":ti,ab
#6	[mh "Acute chest syndrome"] OR "Acute chest syndrome":ti,ab
#7	{OR #1-#6}
#8	[mh "Tidal volume"] OR (tidal:ti,ab AND volume:ti,ab)
#9	ventilation AND (strategy:ti,ab OR pressure:ti,ab OR limited:ti,ab OR low:ti,ab OR lower:ti,ab OR less:ti,ab OR different:ti,ab OR variable:ti,ab OR varying:ti,ab)
#10	(lung:ti,ab AND protective:ti,ab AND ventilatory:ti,ab) OR LPVS:ti,ab
#11	[mh "Respiration, Artificial"]
#12	[mh "Ventilators, Mechanical"] OR "Mechanical ventilation":ti,ab
#13	{OR #8-#12}
#14	#7 AND #13
#15	[mh animals] NOT [mh humans]
#16	#14 NOT #15

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/7/12)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸促迫症候群/AL OR ARDS/AL OR "acute respiratory distress syndrome"/AL OR ショック肺/AL OR "shock lung"/AL
#2	肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL OR "acute lung Injury"/AL OR 人工呼吸器誘発肺損傷/AL
#3	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL OR 呼吸機能不全/AL
#4	呼吸抑制/TH OR 呼吸抑制/AL
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	1回換気量/TH OR 1回換気量/AL OR 低容量換気/AL OR "tidal volume"/AL
#7	(肺/TH OR 肺/AL OR lung/AL) AND (保護/AL OR protective/AL)
#8	制限/AL OR 低/AL OR 保護/AL OR 圧/AL
#9	戦略/AL OR strategy/AL
#10	#7 OR #8 OR #9
#11	#10 AND ([換気(環境)]/TH OR 換気/AI OR ventilation/AL)
#12	人工呼吸/TH OR 人工呼吸/AL OR レスピレータ/AL OR ベンチレータ/AL OR 機械的換気/AL OR 人工換気/AL OR 調節呼吸/AL
#13	LPVS/AL
#14	#6 OR #11 OR #12 OR #13
#15	#5 AND #14
#16	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#17	比較試験/AL
#18	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#19	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#20	対照/AL
#21	コントロール/AL
#22	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#15 AND #23
#25	(#24) AND (PT= 会議録除く)

Embase (Search date : 2020/6/28)

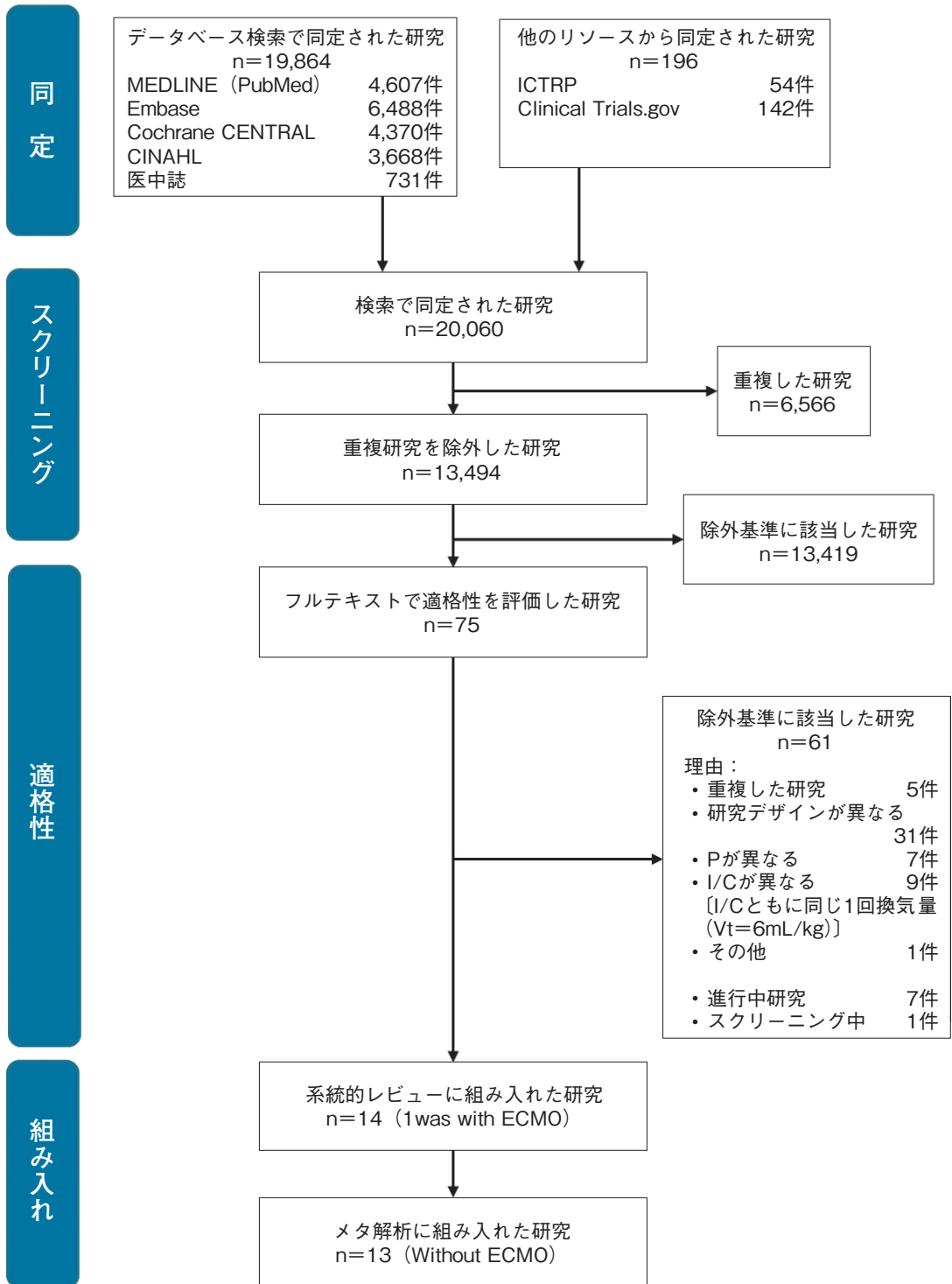
S1	(EMB.EXACT("adult respiratory distress syndrome")) OR (TI,AB(ARDS OR "shock lung"))
S2	(TI,AB("acute respiratory" p/O (distress OR failure*)))
S3	(TI,AB(acute n/3 (respirat* OR ventilat* OR pulmon*) n/3 (fail* OR depression)))
S4	((EMB.EXACT("acute lung injury")) OR (EMB.EXACT("hyperoxia-induced lung injury") OR EMB.EXACT("lung injury")) OR (EMB.EXACT("ventilator induced lung injury")) OR (TI,AB(ALI OR ("acute lung" p/O injur*) OR "ventilator-Induced lung injury"))))
S5	((EMB.EXACT.EXPLODE("respiratory failure")) OR (TI,AB(respiratory p/O insufficien*)))
S6	((EMB.EXACT("acute chest syndrome")) OR (TI,AB("acute chest syndrome")))
S7	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6)
S8	(EMB.EXACT("tidal volume") OR TI,AB(tidal n/2 volum*))
S9	(TI,AB(ventilation AND (strateg* OR pressure* OR limited OR low OR lower OR less OR differen* OR variab* OR varying)))
S10	(TI,AB(("lung protective" n/2 ventilat*) OR LPVS))

S11	((EMB.EXACT.EXPLODE("artificial ventilation")) OR (TI,AB(artificial p/O (respiration* OR ventilation*)) OR (TI,AB(mechanical p/O ventilation*))))
S12	(S8 OR S9 OR S10 OR S11)
S13	(S7 AND S12)
S14	(((((EMB.EXACT("controlled clinical trial") OR EMB.EXACT.EXPLODE("clinical trial (topic)") OR EMB.EXACT("randomized controlled trial")) OR (TI,AB(randomized) OR TI,AB(randomly) OR TI(trial) OR TI,AB(control p/O group*))) NOT (ANIMAL(YES) NOT HUMAN(YES))))))
S15	(S13 AND S14)
S16	(S15 AND UD(>=2013))
S17	(S15 AND UD(<2013))

CINAHL (Search date : 2020/7/12)

#1	(MH "Respiratory Distress Syndrome, Adult") OR TI ARDS OR AB ARDS OR TI "shock lung" OR AB "shock lung"
#2	TI "acute respiratory distress" OR AB "acute respiratory distress" OR TI "acute respiratory failure" OR AB "acute respiratory failure"
#3	TI Acute OR AB Acute AND ((TI respirat* OR AB respirat* OR TI ventilat* OR AB ventilat* OR TI pulmon* OR AB pulmon*) AND (TI fail* OR AB fail* OR TI depression OR AB depression))
#4	(MH "Lung injury+") OR TI ALI OR AB ALI OR TI "Acute lung injur*" OR AB "Acute lung injur*" OR TI "Ventilator-Induced Lung Injury" OR AB "Ventilator-Induced Lung Injury"
#5	(MH "Respiratory Failure+") OR TI "Respiratory Failure" OR AB "Respiratory Failure"
#6	(MH "Acute chest syndrome") OR TI "Acute chest syndrome" OR AB "Acute chest syndrome"
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	(MH "Tidal volume") OR (TI tidal OR AB tidal AND TI volum* OR AB volum*)
#9	ventilation AND (TI strateg* OR AB strateg* OR TI pressure* OR AB pressure* OR TI limited OR AB limited OR TI low OR AB low OR TI lower OR AB lower OR TI less OR AB less OR TI differen* OR AB differen* OR TI variab* OR AB variab* OR TI varying OR AB varying)
#10	(TI lung OR AB lung AND TI protective OR AB protective AND TI ventilat* OR AB ventilat*) OR TI LPVS OR AB LPVS
#11	(MH "Respiration, Artificial+") OR TI "Artificial respiration" OR AB "Artificial respiration" OR TI "Artificial ventilation" OR AB "Artificial ventilation"
#12	(MH "Ventilators, Mechanical") OR TI "Mechanical Ventilat*" OR AB "Mechanical Ventilat*"
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13

資料 CQ19-2 フローダイアグラム



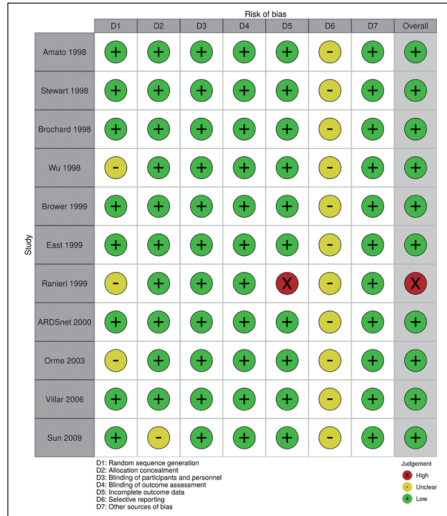
CQ19 文献検索フローダイアグラム (PRISMA2009 より引用改変)

資料 CQ19-3 Risk of bias

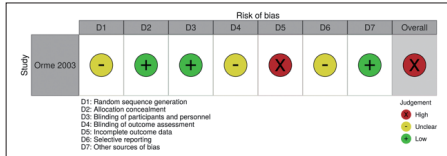
短期死亡



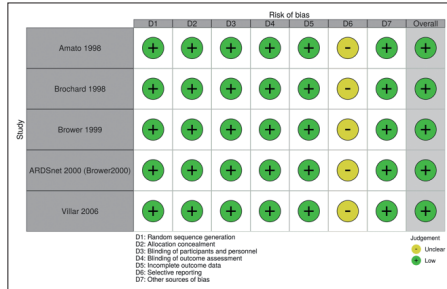
長期死亡



ADL/QOL



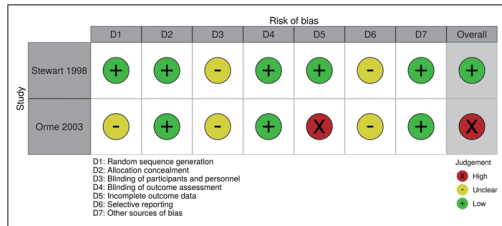
P/F 比



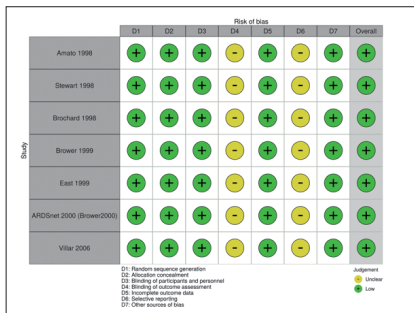
人工呼吸器非使用日数 (VFD)



入院日数

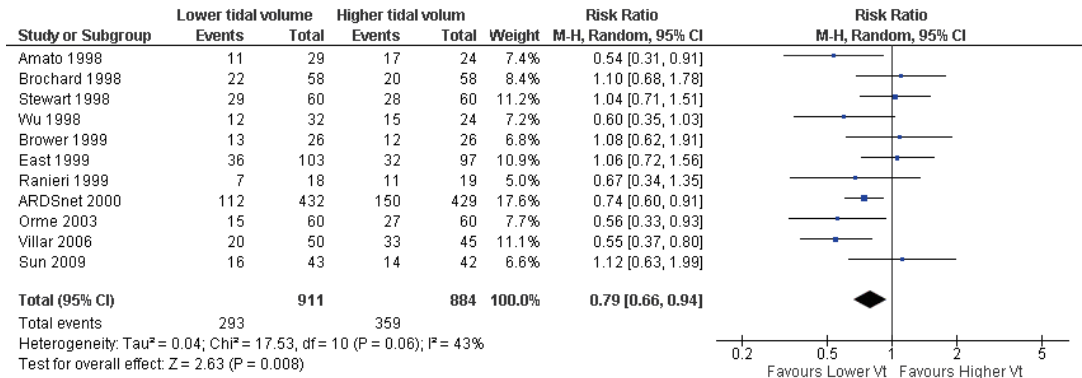


圧損傷

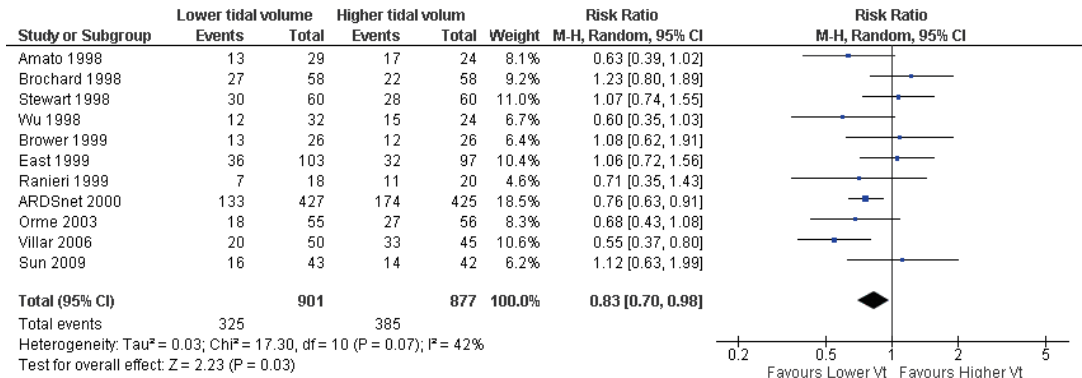


資料 CQ19-4 Forest plot

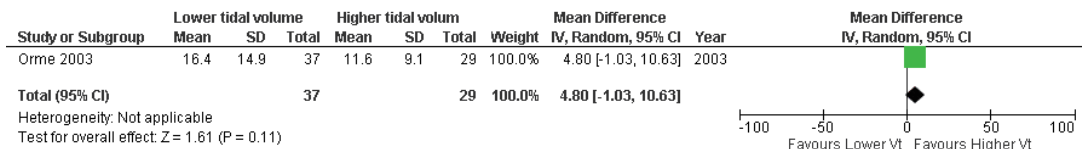
短期死亡



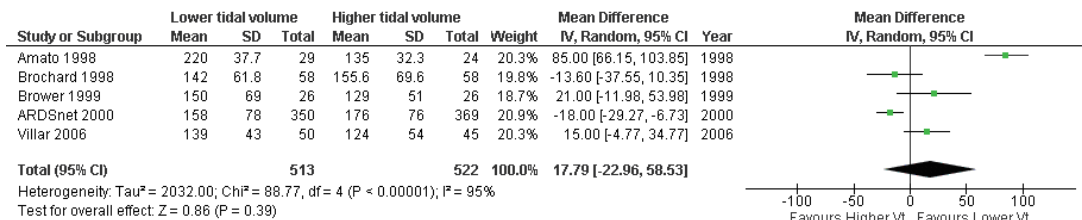
長期死亡



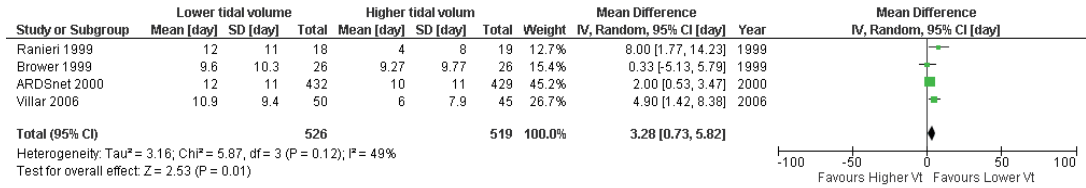
ADL/QOL



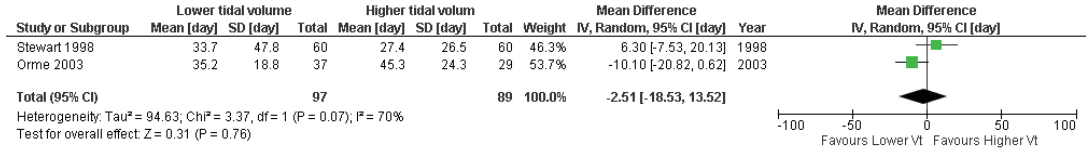
P/F 比



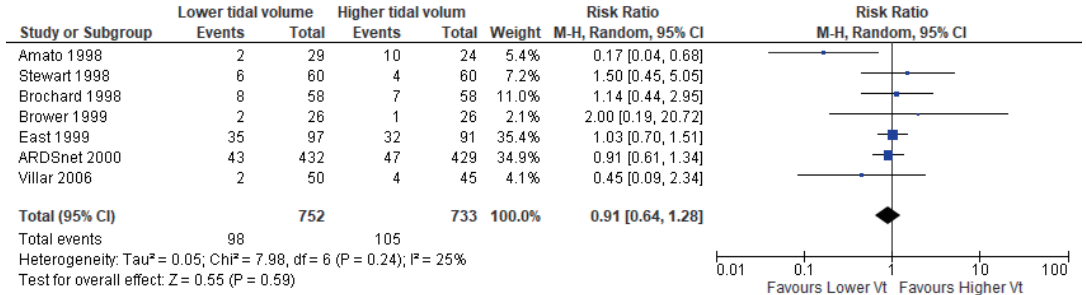
人工呼吸器非使用日数 (VFD)



入院日数



圧損傷



資料 CQ19-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	lower tidal volume (4~8 mL/kg)	higher tidal volume (>8 mL/kg)	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95%CI)		
短期死亡*												
11	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	なし	293/911 (32.2%)	359/884 (40.6%)	RR 0.79 (0.66~0.94)	1,000人あたり85人減少 (138人減少~24人減少)	⊕⊕⊕○ 中	重大
長期死亡**												
11	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	なし	325/901 (36.1%)	385/877 (43.9%)	RR 0.83 (0.70~0.98)	1,000人あたり75人減少 (132人減少~9人減少)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ADL/QOL												
1	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	37	29	—	平均4.8点高い (1.03点低い~10.63点高い)	⊕○○○ 非常に低	重要
P/F比 (1日目)												
5	ランダム化試験	深刻でない	非常に深刻 ^{d,e}	深刻でない	深刻 ^f	なし	513	522	—	平均17.79 mmHg 高い (22.96 mmHg 低い~58.53 mmHg 高い)	⊕○○○ 非常に低	重要
VFD***												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^g	深刻でない	深刻でない	なし	526	519	—	平均3.28日延長 (0.73日延長~5.82日延長)	⊕⊕⊕○ 中	重大
入院日数												
2	ランダム化試験	深刻でない	非常に深刻 ^{d,e}	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	97	89	—	平均2.51日短縮 (18.53日短縮~13.52日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
圧損傷												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	98/752 (13.0%)	105/733 (14.3%)	RR 0.91 (0.64~1.28)	1,000人あたり13人減少 (52人減少~40人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大

*最も28日に近い期間における死亡, **最もフォロー期間の長い死亡, ***28日間の人工呼吸器非使用日数 (ventilator free days : VFD).

CI : 信頼区間, RR : リスク比.

説明

- 効果の方向性が研究間で異なる.
- ほとんどの研究でバイアスのリスクが高い.
- 95%CIが臨床判断の閾値をまたぎ, サンプルサイズが最適情報量 (optimal information size : OIS) に達しなかった.
- 試験における効果の方向性の違い.
- 異質性 (I^2 統計量および異質性検定で有意).
- 95%CIが臨床判断の閾値をまたぐ.
- 28日間の人工呼吸器非使用日数の計算方法の不一致.

資料 CQ19-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ19：人工呼吸器管理された成人ARDS患者に対して1回換気量を制限するべきか？

集団：	人工呼吸器管理を必要とする成人ARDS患者
介入：	1回換気量制限あり（4～8 mL/kg）
比較対照：	1回換気量制限なし（>8 mL/kg）
主要なアウトカム：	長期死亡，短期死亡，人工呼吸器非使用日数（ventilator free days：VFD），入院期間，圧損傷
セッティング：	救急外来もしくはICUに準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDSがある重症患者が生存するには，機械的人工呼吸器管理が必要になることが多い。機械的人工呼吸は肺がARDSから治癒するための時間を稼ぐが，死亡割合は依然として高い。いくつかの研究では，機械的人工呼吸は肺損傷や出血の原因になるかもしれないことが示唆されている。肺保護戦略は機械的人工呼吸による有害事象を減じるために取られる方法で，1回換気量制限は肺保護戦略のうちの1つである。いくつかの大規模RCTで効果が検証されているが効果は一貫していない。1回換気量制限の効果と安全性を検証するため系統的レビューとメタ解析が必要である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDSがある重症患者が生存するには，機械的人工呼吸器管理が必要になることが多い。機械的人工呼吸は肺がARDSから治癒するための時間を稼ぐが，死亡割合は依然として高い。いくつかの研究では，機械的人工呼吸は肺損傷や出血の原因になるかもしれないことが示唆されている。肺保護戦略は機械的人工呼吸による有害事象を減じるために取られる方法で，1回換気量制限は肺保護戦略のうちの1つである。いくつかの大規模RCTで効果が検証されているが効果は一貫していない。1回換気量制限の効果と安全性を検証するため系統的レビューとメタ解析が必要である。したがって，この問題の優先度は高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか	SRの結果，PICOに一致したRCTが13件施行されており（1件はECMO）	

<input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	を併用したもので除外), これらを用いたメタ解析を施行した 益のアウトカムとして短期死亡 (11RCT : n=1,795) に関する効果推定 値は, 1 回換気量を制限することで 1,000 人あたり 85 人減少 (95%CI : 138 人減少~24 人減少) し, 長期死亡 (11RCT : n=1,778) に関する 効果推定値は, 1,000 人あたり 75 人減少 (95%CI : 132 人減少~9 人 減少) し, VFD (4RCT : n=1,045) に関する効果推定値は平均差 3.28 日延長 (95%CI : 0.73 日延長~5.82 日延長) し, 入院日数 (2RCT : n =186) に関する効果推定値は平均差 2.51 日短縮 (95%CI : 18.53 日短 縮~13.52 日延長) し, 圧損傷 (7RCT : n=1,485) に関する効果推定 値は 1,000 人あたり 13 人減少 (95%CI : 52 人減少~40 人増加) した。 以上より予想される望ましい効果は「中程度」と判断した	
---	---	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	害のアウトカムの検討を行ったが採用した研究や他の研究含め, 重大と いうアウトカムは検索されず, 予想される望ましくない効果は「わか らない」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																		
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>短期死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>長期死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>VFD</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>入院日数</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>圧損傷</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> </tbody> </table> <p>全体的なエビデンスの確実性： アウトカムの方向性は一致しており, アウトカム全体にわたるエビデン</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	短期死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中	長期死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中	VFD	重大	⊕⊕⊕○ 中	入院日数	重大	⊕○○○ 非常に低	圧損傷	重大	⊕○○○ 非常に低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																		
短期死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中																		
長期死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中																		
VFD	重大	⊕⊕⊕○ 中																		
入院日数	重大	⊕○○○ 非常に低																		
圧損傷	重大	⊕○○○ 非常に低																		

スの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	1 回換気量を制限した人工呼吸器管理におけるアウトカムに関する価値観についてのデータはないが、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきはないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																														
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>結果のまとめ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>通常換気 (対照)</th> <th>換気量制限 (介入)</th> <th>絶対差 (95%CI)</th> <th>相対効果 (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>短期死亡</td> <td>359/ 884</td> <td>293/911</td> <td>85 人減少/1,000 人 (138 人減少～24 人 減少)</td> <td>0.79 (0.66～ 0.94)</td> </tr> <tr> <td>長期死亡</td> <td>385/ 877</td> <td>325/901</td> <td>75 人減少/1,000 人 (132 人減少～9 人 減少)</td> <td>0.83 (0.70～ 0.98)</td> </tr> <tr> <td>VFD</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>平均 3.28 日延長 (0.73 日延長～5.82 日延長)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>入院日数</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>平均 2.51 日短縮 (18.53 日短縮～ 13.52 日延長)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>圧損傷</td> <td>105/ 733</td> <td>98/752</td> <td>13 人減少/1,000 人 (52 人減少～40 人 増加)</td> <td>0.91 (0.64～ 1.28)</td> </tr> </tbody> </table> <p>以上より、効果と害のバランスは「たぶん効果が大きい」と判断した</p>	アウトカム	通常換気 (対照)	換気量制限 (介入)	絶対差 (95%CI)	相対効果 (95%CI)	短期死亡	359/ 884	293/911	85 人減少/1,000 人 (138 人減少～24 人 減少)	0.79 (0.66～ 0.94)	長期死亡	385/ 877	325/901	75 人減少/1,000 人 (132 人減少～9 人 減少)	0.83 (0.70～ 0.98)	VFD	—	—	平均 3.28 日延長 (0.73 日延長～5.82 日延長)	—	入院日数	—	—	平均 2.51 日短縮 (18.53 日短縮～ 13.52 日延長)	—	圧損傷	105/ 733	98/752	13 人減少/1,000 人 (52 人減少～40 人 増加)	0.91 (0.64～ 1.28)	
アウトカム	通常換気 (対照)	換気量制限 (介入)	絶対差 (95%CI)	相対効果 (95%CI)																												
短期死亡	359/ 884	293/911	85 人減少/1,000 人 (138 人減少～24 人 減少)	0.79 (0.66～ 0.94)																												
長期死亡	385/ 877	325/901	75 人減少/1,000 人 (132 人減少～9 人 減少)	0.83 (0.70～ 0.98)																												
VFD	—	—	平均 3.28 日延長 (0.73 日延長～5.82 日延長)	—																												
入院日数	—	—	平均 2.51 日短縮 (18.53 日短縮～ 13.52 日延長)	—																												
圧損傷	105/ 733	98/752	13 人減少/1,000 人 (52 人減少～40 人 増加)	0.91 (0.64～ 1.28)																												

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、すでに日常臨床で実行されており、コスト、有害性などを考慮しても十分実行可能と思われる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	1 回換気量を制限することで分時換気量が低下しやすくなり、高二酸化炭素血症、呼吸性アシドーシスになりやすいと考えられる。実際、今回の SR に用いた 1 件の RCT (n=120) では、高二酸化炭素血症が 31/60 人 (通常換気量群 17/60 人) で認められている ¹⁾ 。その場合、ある程度の高二酸化炭素血症は許容できると考えられるが (permissive hypercapnia)、十分なモニタリングが必要である	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	○	●

結論

推奨 Recommendation

人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に対して 1 回換気量を 4~8 mL/kg に制限することを強く推奨する（強い推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 1B）。

付帯事項

SR に用いた研究の採用基準を換気量制限群は 4~8 mL/kg、換気量非制限群では >8 mL/kg の換気量とし今回の結果を得たため、上記推奨とした。

理由 Justification

疑問 人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に対して 1 回換気量を制限するべきか？

患者 16 歳以上の人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者。

介入 1 回換気量制限あり（4~8 mL/kg）。

対照 1 回換気量制限なし（>8 mL/kg）。

アウトカム 短期死亡、長期死亡、人工呼吸器非使用日数（VFD）、入院期間、圧損傷。

エビデンスの要約

SR の結果、PICO に一致した RCT が 13 件施行されており（1 件は ECMO を併用したもので除外）、これらを用いたメタ解析を施行した。

益のアウトカムとして、1 回換気量制限を行うことで、短期死亡（11RCT：n=1,795）に関する効果推定値は 1,000 人あたり 85 人減少（95%CI：138 人減少~24 人減少）し、長期死亡（11RCT：

n=1,778)に関する効果推定値は1,000人あたり75人減少(95%CI:132人減少~9人減少)し、VFD(4RCT:n=1,045)に関する効果推定値は平均3.28日延長(95%CI:0.73日延長~5.82日延長)し、入院日数(2RCT:n=186)に関する効果推定値は平均2.51日短縮(95%CI:18.53日短縮~13.52日延長)し、圧損傷(7RCT:n=1,485)に関する効果推定値は1,000人あたり13人減少(95%CI:52人減少~40人増加)した。このことより予想される望ましい効果は「たぶん大きい」と判断した。一方、害のアウトカムに関しての検討を行ったが、重大といえるアウトカムはなく、予想される害は「わからない」と判断した。以上より効果と害のバランスは「たぶん効果が大きい」と判断した。

注)低容量換気:4~8 mL/kg,通常換気:>8 mL/kgと定義した。

エビデンスの確実性

アウトカムの方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

1回換気量を制限することによる患者への負担、コストの増大は小さいと考えられ、実行可能性は高いと判断される。

パネル会議

パネル会議において、修正Delphi法により、「人工呼吸器管理された成人ARDS患者に対して1回換気量を制限することを強く推奨する(強い推奨/中の確実性のエビデンス:GRADE 1B)」が、中央値9.0点、見解不一致指数0.1316で合意に至った。パネル会議では特に議論はなかった。

付加的な考慮事項

1回換気量の計算に関しては、実測体重ではなく、身長から計算される予測体重を用いる〔男性:50+0.91(身長(cm)-152.4),女性:45.5+0.91(身長(cm)-152.4)]ことが必要である。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

感度分析として、上記の低容量換気:4~8 mL/kg,通常換気:>8 mL/kgと定義された換気の比較のみでなく、その基準にかかわらず著者の定義で、低1回換気量と高1回換気量を比較したものを含む解析を行ったが、点推定値における望ましい、望ましくない方向性に変化はなく主解析と同様の結果であった。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

ARDSに対する低1回換気量に関して、『ARDS診療ガイドライン2016』では、1回換気量6~8 mL/kg(予測体重)に設定することを推奨する(GRADE 1B)と記載されており、今回のものと同様の推奨でとなっている。また、ATS/ESICM/SCCM2017の『ARDSガイドライン』でも1回換気量を4~8 mL/kgに制限することが強く推奨されており、1回換気量を制限することは十分コンセンサスが得られていることがうかがえる。

なお、自発呼吸努力が強く、1回換気量が目標値に到達されない場合、急性期であれば、筋弛緩薬や鎮静薬の増量などを考慮するべきである(筋弛緩薬についてはCQ31も参照)。また、低1回換気量による人工呼吸器管理を行う際には高二酸化炭素血症はある程度許容されるが(permissive hypercapnia)、循環動態に影響を及ぼすほどの過度の呼吸性アシドーシスをきたさないように分時換気量の調整が必要である。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたっては、臨床上の問題として低1回換気量（4～8 mL/kg）がどの程度順守されているかについて、更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングを行うことが必要である。

研究の可能性 Research priorities

低1回換気量による肺保護戦略は現在広く用いられている。今後は、駆動圧や経肺圧を考慮した肺保護戦略との比較が必要かもしれない。

参考文献

- 1) 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. N Engl J Med 1998 ; 338 : 355-61.

領域 C 侵襲的呼吸補助

CQ
20

人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に高い PEEP を使用するべきか？

推奨

人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に高い PEEP を用いることを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス : GRADE 2D).

付帯事項

組み入れた研究では、介入群の 1 日目の PEEP 値は 10~16.3 cmH₂O 程度、対照群では 1 日目の PEEP 値は 6.5~12.0 cmH₂O であった。介入群で行われた PEEP の設定方法は Pflex による設定^{*}、ARDSnetwork (ARDSnet) の PEEP テーブルによる設定が多かった (付加的な考慮事項を参照)。どのような方法で PEEP 設定法を用いるべきかに関しては CQ32~34 も参照のこと。

^{*} 圧-容量曲線における lower inflection point の示す圧。

1 背景、この問題の優先度

ARDS は、肺胞を取りまく毛細血管の透過性の亢進、損傷により肺の構造および機能に影響を及ぼす急性かつ重篤な状態である。ARDS の死亡割合は高く、機械的人工呼吸を必要とすることが多いが、人工呼吸器の使用は人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator-induced lung injury : VILI/ventilator-associated lung injury : VALI) を引き起こす可能性がある。このため、これらの患者の治療は、肺保護換気戦略に基づいて行われる。高レベルの呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure : PEEP) の使用は、VILI/VALI を軽減することを目的とした戦

略の 1 つである。このレビューでは、ALI (acute lung injury, 急性肺損傷) および ARDS 患者における PEEP の高レベルと低レベルについて、益と害に関する評価のアップデートを目的とする。以上より、この問題の優先度は高いと判断した。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者。

介入 (I) : 高 PEEP を用いた人工呼吸器管理 (研究ごとの定義)。

対照 (C) : 低 PEEP を用いた人工呼吸器管理

(研究ごとの定義)。

アウトカム (O)：短期死亡，長期死亡，VFD，入院期間，圧損傷。

2 エビデンスの要約

高い PEEP を用いることで，短期死亡 (15RCT：n=4,108) は 1,000 人あたり 55 人減少 (95%CI：103 人減少～0 人減少)，長期死亡 (15RCT：n=4,109) は 1,000 人あたり 52 人減少 (95%CI：105 人減少～0 人減少)，VFD (11RCT：n=2,988) は平均 1.82 日延長 (95%CI：0.37 日短縮～4.01 日延長)，入院期間 (6RCT：n=2,392) は平均 0.86 日延長 (95%CI：3.08 日短縮～4.8 日延長) した。このことより予想される望ましい効果は「中程度」と判断した。一方，圧損傷 (10RCT：n=2,861) は 1,000 人あたり 1 人増加 (95%CI：23 人減少～39 人増加) した。以上より望ましくない効果は「わずか」と判断した。よって介入における効果と害のバランスは「たぶん効果が大きい」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果，望ましくない効果の方向性は一致しておらず，アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は，最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

4 効果のバランス，受け入れ，実行可能性の判定

高 PEEP 設定を行うことによる患者への負担，コストの増大は小さいと考えられることから，コストは利益と比較し「小さい」と判断した。

5 パネル会議

事前投票では，修正 Delphi 法により，「人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に高い PEEP

を用いることを提案する (弱い推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE2D)」が，中央値 8.0 点，見解不一致指数 0.1316 であった。パネル会議では高い PEEP の設定法を一般診療医にもわかりやすいように具体的に記載すべきであるとの議論があった。パネル会議では，再投票はなく，最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

今回，軽症群 (P/F ratio>200) と中等症，重症群 (P/F ratio≤200) に分けたサブグループ解析を行った。軽症群での短期死亡は 1,000 人あたり 24 人減少 (95%CI：56 人減少～12 人増加)，長期死亡は 1,000 人あたり 25 人減少 (95%CI：58 人減少～15 人増加) となり，中等症，重症群での短期死亡は 1,000 人あたり 93 人減少 (95%CI：181 人減少～23 人増加)，長期死亡は 1,000 人あたり 103 人減少 (95%CI：195 人減少～16 人増加) であった。いずれも有意差はないものの，高 PEEP 群で望ましい方向性を示していた。また，点推定値は中等症，重症群でより望ましい方向性を示していた。また，LOVS¹⁾，EXPRESS study²⁾などを含む他のメタ解析³⁾でも，中等症～重症群での高 PEEP 戦略の有用性が示唆されており，P/F ratio≤200 の症例では，高 PEEP 戦略を検討すべきかもしれない。

一方，今回の高 PEEP と低 PEEP を比較した研究のうちのいくつかでは，対照群で低 PEEP，高 1 回換気量が用いられている。そのことが結果に影響した可能性も考慮されるため，対照群で低 PEEP，低 1 回換気量が用いられている研究のみを用いた感度分析を行った。結果として，多くのアウトカムで点推定値がゼロに近い値となった。この結果は，他のメタ解析⁴⁾でも示されており，高 PEEP の有用性は，高 PEEP 自体でなく対照群の高 1 回換気量の害

に影響された可能性も否定できない。

上記の事項を含め、更なる検証が必要である。

4 実施上の考慮事項

2016年の本邦の『ARDS診療ガイドライン』の推奨では、「成人ARDS患者において人工呼吸を実施する際、PEEP値はプラトー圧が30 cmH₂O以下となる範囲内および循環動態に影響を与えない範囲内で設定することを提案する（GRADE 2B，推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「中」）。また、中等症以上のARDSには高めのPEEPを用いることを提案する（GRADE 2B，推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「中」）であった。今回、別の介入の結果として両群のPEEPに有意差が出ている文献をinclusionしたため、前回は大幅に上回る16件のRCTが採用されたこと、エビデンスの確実性の評価方法が前回と異なることがエビデンスの確実性に影響を及ぼしたと考えられる。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

『日本版敗血症診療ガイドライン2020』⁵⁾では成人敗血症患者の人工呼吸器管理の初期において高PEEP設定を用いないことを弱く推奨している。また、『Surviving Sepsis Campaign Guideline 2021』⁶⁾では中等症および重症ARDS患者の人工呼吸器管理において高PEEPを用いることを弱く推奨している。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題として高PEEPによる右心不全などについて更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドラ

イン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングを行うことが必要である。

7 今後の研究の可能性

上記、サブグループの検討事項より、中等症～重症ARDS患者において、低1回換気量が保たれた状態で、高PEEP戦略と低PEEP戦略とを比較する質の高いRCTが必要であると考えられる。

また、患者ごとの至適なPEEP値を決める方法に関してははっきりしておらず、検討課題である。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress」「Positive End」「Mechanical ventilation」をキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRAL, Embase, CINAHL, および医中誌で2020年7月12日までの文献を検索したところ6,530件の研究が同定され、スクリーニングの結果16件のRCT⁷⁻²²⁾を採用した。

9 本CQで対象とした研究

Amato 1998⁷⁾, ART 2017⁸⁾, Brower 2004⁹⁾, Hodgson 2011¹⁰⁾, Hodgson 2019¹¹⁾, Kacmarek 2016¹²⁾, Li 2017¹³⁾, Long 2006¹⁴⁾, Meade 2008¹⁵⁾, Mercat 2008¹⁶⁾, Nguyen 2019¹⁷⁾, Ranieri 1999¹⁸⁾, Salem 2020¹⁹⁾, Talmor 2008²⁰⁾, Villar 2006²¹⁾, Wang 2019²²⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ20-1 Search strategy.
- ・資料 CQ20-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ20-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ20-4 Forest plot.
- ・資料 CQ20-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ20-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Lung open ventilation study investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. JAMA 2008 ; 299 : 637-45.
- 2) Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al ; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. JAMA 2008 ; 299 : 646-55.
- 3) Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome systematic review and meta-analysis. JAMA 2010 ; 303 : 865-73, 2010.
- 4) Walkey A, Sorbo L, Hodgson C, et al. Higher PEEP versus lower PEEP strategies for patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. Ann Am Thorac Soc 2017 ; 14 : S297-303.
- 5) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). J Intensive Care 2021 ; 9 : 53.
- 6) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Intensive Care Med 2021 ; 47 : 1181-247.
- 7) 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 1998 ; 338 : 347-54.
- 8) Writing group for the alveolar recruitment for acute respiratory distress syndrome trial (ART) investigators, Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome : a randomized clinical trial. JAMA 2017 ; 318 : 1335-45.
- 9) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2004 ; 351 : 327-36.
- 10) Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care 2011 ; 15 : R133.
- 11) Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, et al. Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP). A phase II, multicenter randomized controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2019 ; 200 : 1363-72.
- 12) Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome : a pilot, randomized controlled trial. Crit Care Med 2016 ; 44 : 32-42.
- 13) Li J, Luo Z, Li X, et al. Effect of different transpulmonary pressures guided mechanical ventilation on respiratory and hemodynamics of patients with ARDS : a prospective

- randomized controlled trial. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2017 ; 29 : 39-44.
- 14) Long Y, Liu DW, Zhou X, et al. The application of individualized ventilation strategies in acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2006 ; 29 : 549-53.
 - 15) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 ; 299 : 637-45.
 - 16) Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 ; 299 : 646-55.
 - 17) Lam NN, Hung TD, Hung DK. Impact of “opening the lung” ventilatory strategy on burn patients with acute respiratory distress syndrome. *Burns* 2019 ; 45 : 1841-7.
 - 18) Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 ; 282 : 54-61.
 - 19) Salem MS, Eltatawy HS, Abdelhafez AA. Lung ultrasound-versus FiO₂-guided PEEP in ARDS patients. *Egyptian journal of anaesthesia* 2020 ; 36 : 31-7.
 - 20) Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2095-104.
 - 21) Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome : a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 1311-8.
 - 22) Wang B, Wu B, Ran YN. A clinical study on mechanical ventilation PEEP setting for traumatic ARDS patients guided by esophageal pressure. *Technol Health Care* 2019 ; 27 : 37-47.

資料 CQ20-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/8)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR ARDS[tiab] OR shock lung[tiab]
#2	acute respiratory distress[tiab] OR acute respiratory failure[tiab]
#3	Acute[tiab] AND ((respirat*[tiab] OR ventilat*[tiab] OR pulmon*[tiab]) AND (fail*[tiab] OR depression [tiab]))
#4	Lung injury[mh] OR ALI[tiab] OR Acute lung injur*[tiab] OR Ventilator-Induced Lung Injury[tiab]
#5	Respiratory insufficiency[mh] OR Respiratory insufficiency[tiab]
#6	Acute chest syndrome[mh] OR Acute chest syndrome[tiab]
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	Positive-Pressure Respiration[mh] OR Positive Pressure Respiration[tiab] OR Positive End-Expiratory Pressure[tiab] OR PEEP[tiab]
#9	Continuous Positive Airway Pressure[tiab] OR CPAP[tiab] OR NCPAP[tiab]
#10	Airway Pressure Release Ventilation[tiab] OR APRV[tiab]
#11	Intermittent Positive-Pressure Breathing[tiab] OR IPPB[tiab]
#12	Intermittent Positive-Pressure Ventilation[tiab] OR IPPV[tiab]
#13	lung protective ventilatory strateg*[tiab] OR LPVS[tiab]
#14	alveolar recruit*[tiab] OR recruitment maneuv*[tiab]
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#7 AND #15
#17	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[tj]) NOT (animals[mh] NOT humans [mh])
#18	#16 AND #17

CENTRAL (Search date : 2020/7/8)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR ARDS:ti,ab OR "shock lung":ti,ab
#2	"acute respiratory distress":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab
#3	Acute:ti,ab AND ((respirat*:ti,ab OR ventilat*:ti,ab OR pulmon*:ti,ab) AND (fail*:ti,ab OR depression:ti,ab))
#4	[mh "lung injury"] OR ALI:ti,ab OR "Acute lung injury":ti,ab OR "Ventilator-Induced Lung Injury":ti,ab
#5	[mh "Respiratory insufficiency"] OR "Respiratory insufficiency":ti,ab
#6	[mh "Acute chest syndrome"] OR "Acute chest syndrome":ti,ab
#7	{OR #1-#6}
#8	[mh "Positive Pressure Respiration"] OR "Positive Pressure Respiration":ti,ab OR "Positive End-Expiratory Pressure":ti,ab OR PEEP:ti,ab
#9	"Continuous Positive Airway Pressure":ti,ab OR CPAP:ti,ab OR NCPAP:ti,ab
#10	"Airway Pressure Release Ventilation":ti,ab OR APRV:ti,ab
#11	"Intermittent Positive-Pressure Breathing":ti,ab OR IPPB:ti,ab
#12	"Intermittent Positive-Pressure Ventilation":ti,ab OR IPPV:ti,ab
#13	"lung protective ventilatory strategy":ti,ab OR LPVS:ti,ab
#14	"Alveolar recruitment":ti,ab OR "recruitment maneuvers":ti,ab
#15	{OR #8-#14}
#16	#7 AND #15

#17	[mh animals] NOT [mh humans]
#18	#16 NOT #17

Igakyo-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/7/12)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸促進症候群/AL OR ARDS/AL OR "acute respiratory distress syndrome"/AL OR ショック肺/AL OR "shock lung"/AL
#2	肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL OR "acute lung injury"/AL OR 人工呼吸器誘発肺損傷/AL
#3	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL OR 呼吸機能不全/AL
#4	呼吸抑制/TH OR 呼吸抑制/AL
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	陽圧呼吸/TH OR 陽圧呼吸/AL OR PEEP/AL
#7	気道圧解除換気法/AL OR CPAP/AL OR APRV/AL
#8	間欠的陽圧換気/AL OR IPPV/AL OR IPPB/AL
#9	リクルートメント/AL
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#5 AND #10
#12	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#13	比較試験/AL
#14	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#15	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#16	対照/AL
#17	コントロール/AL
#18	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
#20	#11 AND #19
#21	(#20) AND (PT= 会議録除く)

Embase (Search date : 2020/6/28)

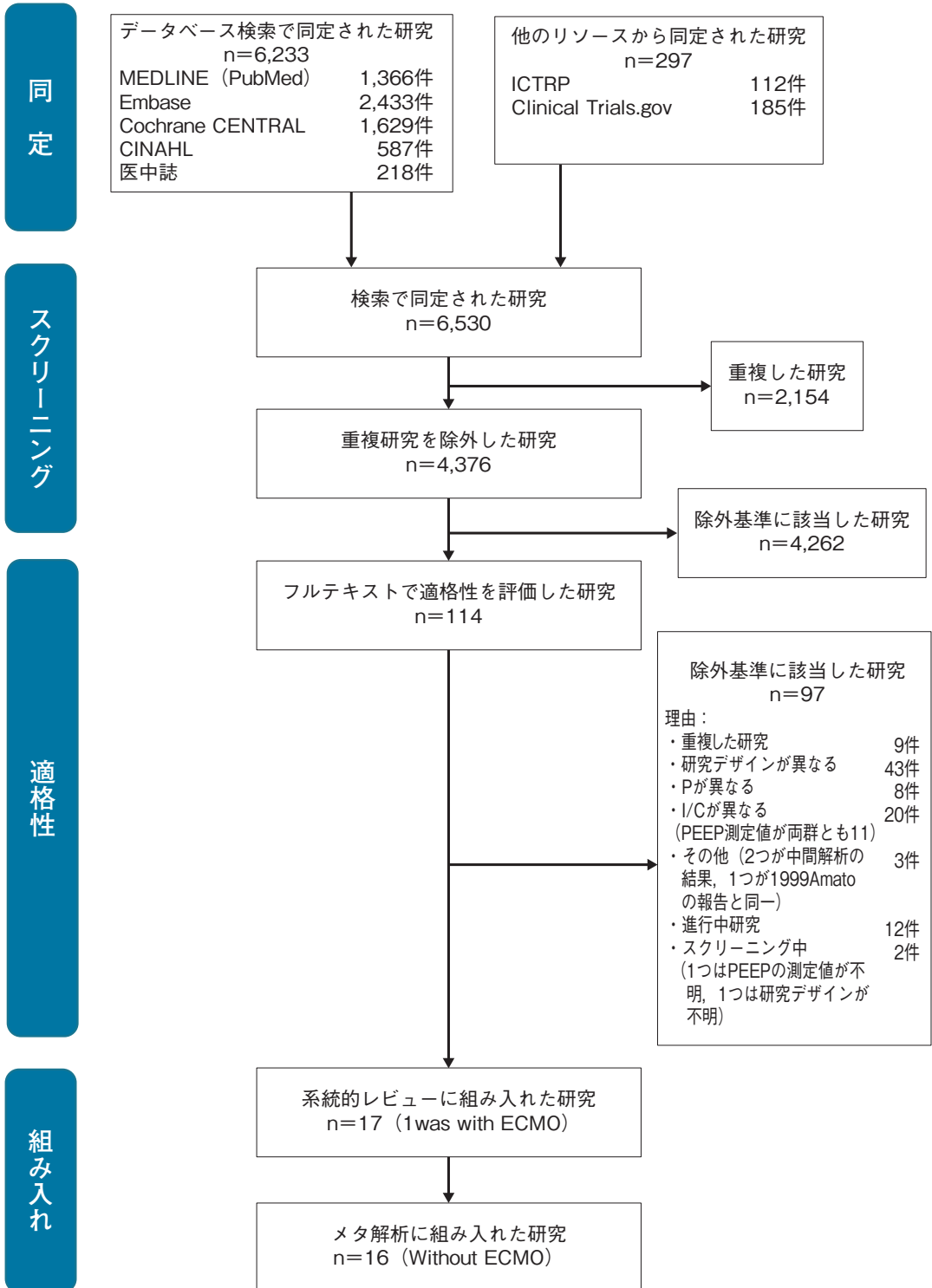
S1	(EMB.EXACT("adult respiratory distress syndrome")) OR (TI,AB(ARDS OR "shock lung"))
S2	(TI,AB("acute respiratory" p/0 (distress OR failure*)))
S3	(TI,AB(acute n/3 (respirat* OR ventilat* OR pulmon*) n/3 (fail* OR depression)))
S4	(EMB.EXACT("acute lung injury")) OR (EMB.EXACT("hyperoxia-induced lung injury")) OR EMB.EXACT("lung injury") OR (EMB.EXACT("ventilator induced lung injury")) OR (TI,AB(ALI OR ("acute lung" p/0 injur*) OR "ventilator-Induced lung injury"))
S5	(EMB.EXACT.EXPLODE("respiratory failure")) OR (TI,AB(respiratory p/0 insufficien*))
S6	(EMB.EXACT("acute chest syndrome")) OR (TI,AB("acute chest syndrome"))
S7	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6)
S8	((EMB.EXACT("positive end expiratory pressure")) OR (TI,AB("positive pressure respiration" OR "positive end-expiratory pressure" OR PEEP)))
S9	(TI,AB("continuous positive airway pressure" OR CPAP OR NCPAP))
S10	(TI,AB("airway pressure release ventilation" OR APRV))
S11	(TI,AB("intermittent positive-pressure breathing" OR IPPB))
S12	(TI,AB("intermittent positive-pressure ventilation" OR IPPV))
S13	(TI,AB(("lung protective" p/0 ventilat* p/0 strateg*) OR LPVS))

S14	(TI,AB((alveolar p/O recruit*) OR (recruitment p/O maneuve*)))
S15	(S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14)
S16	(S7 AND S15)
S17	((((EMB.EXACT("controlled clinical trial") OR EMB.EXACT.EXPLODE("clinical trial (topic)") OR EMB.EXACT("randomized controlled trial")) OR (TI,AB(randomized) OR TI,AB(randomly) OR TI(trial))) NOT (ANIMAL(YES) NOT HUMAN(YES))))
S18	(S16 AND S17)

CINAHL (Search date : 2020/7/12)

#1	(MH "Respiratory Distress Syndrome, Adult") OR TI ARDS OR AB ARDS OR TI "shock lung" OR AB "shock lung"
#2	TI "acute respiratory distress" OR AB "acute respiratory distress" OR TI "acute respiratory failure" OR AB "acute respiratory failure"
#3	TI Acute OR AB Acute AND ((TI respirat* OR AB respirat* OR TI ventilat* OR AB ventilat* OR TI pulmon* OR AB pulmon*) AND (TI fail* OR AB fail* OR TI depression OR AB depression))
#4	(MH "Lung injury+") OR TI ALI OR AB ALI OR TI "Acute lung injur*" OR AB "Acute lung injur*" OR TI "Ventilator-Induced Lung Injury" OR AB "Ventilator-Induced Lung Injury"
#5	(MH "Respiratory Failure+") OR TI "Respiratory Failure" OR AB "Respiratory Failure"
#6	(MH "Acute chest syndrome") OR TI "Acute chest syndrome" OR AB "Acute chest syndrome"
#7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6
#8	(MH "Positive-Pressure Respiration+") OR TI "Positive Pressure Respiration" OR AB "Positive Pressure Respiration" OR TI "Positive End-Expiratory Pressure" OR AB "Positive End-Expiratory Pressure" OR TI PEEP OR AB PEEP
#9	TI "Continuous Positive Airway Pressure" OR AB "Continuous Positive Airway Pressure" OR TI CPAP OR AB CPAP OR TI NCPAP OR AB NCPAP
#10	TI "Airway Pressure Release Ventilation" OR AB "Airway Pressure Release Ventilation" OR TI APRV OR AB APRV
#11	TI "Intermittent Positive-Pressure Breathing" OR AB "Intermittent Positive-Pressure Breathing" OR TI IPPB OR AB IPPB
#12	TI "Intermittent Positive-Pressure Ventilation" OR AB "Intermittent Positive-Pressure Ventilation" OR TI IPPV OR AB IPPV
#13	TI "lung protective ventilatory strateg*" OR AB "lung protective ventilatory strateg*" OR TI LPVS OR AB LPVS
#14	TI "alveolar recruit*" OR AB "alveolar recruit*" OR TI "recruitment maneuve*" OR AB "recruitment maneuve*"
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#7 AND #15
#17	(MH "Randomized Controlled Trials")
#18	TI (random* OR placebo* OR blind* OR double blind*) OR AB (random* OR placebo* OR blind* OR double blind*)
#19	#17 OR #18
#20	#16 AND #19

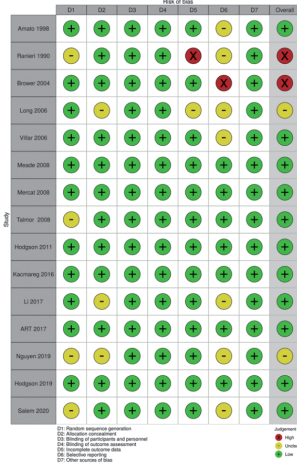
資料 CQ20-2 フローダイアグラム



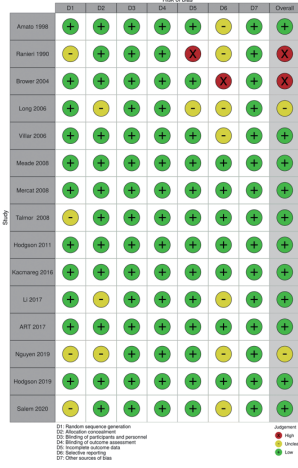
CQ20 文献検索フローダイアグラム (PRISMA2009 より引用改変)

資料 CQ20-3 Risk of bias

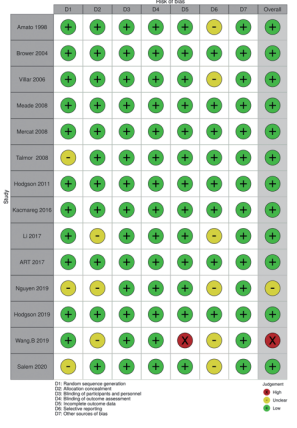
短期死亡



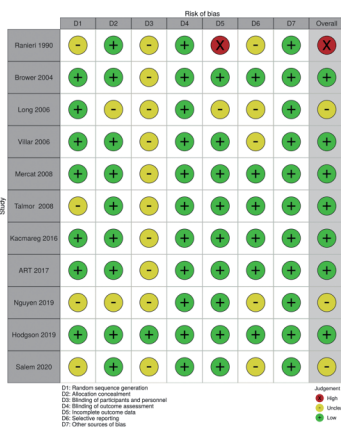
長期死亡



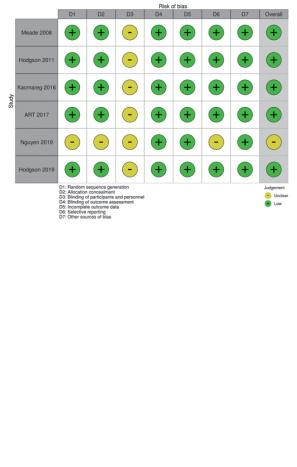
P/F比



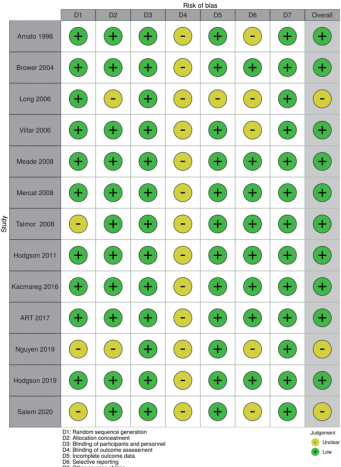
人工呼吸器非使用日数



入院日数

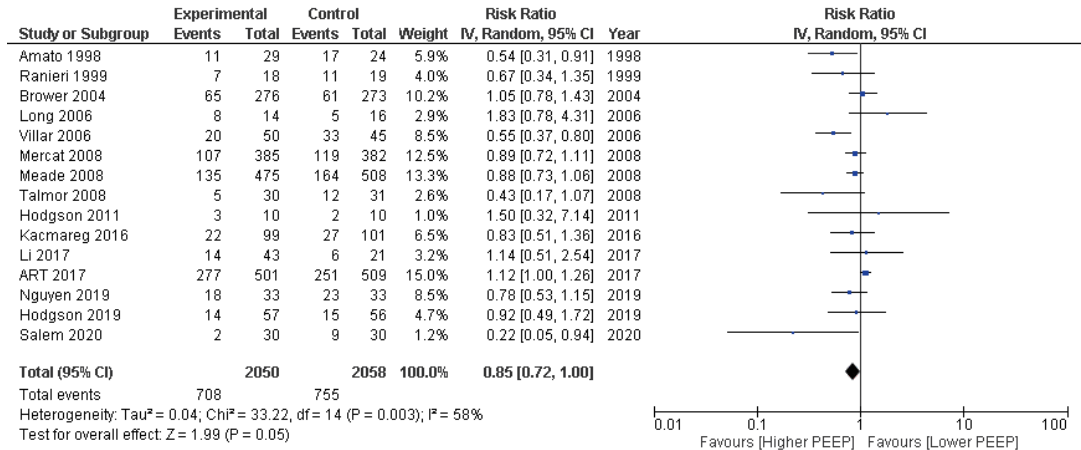


圧損傷

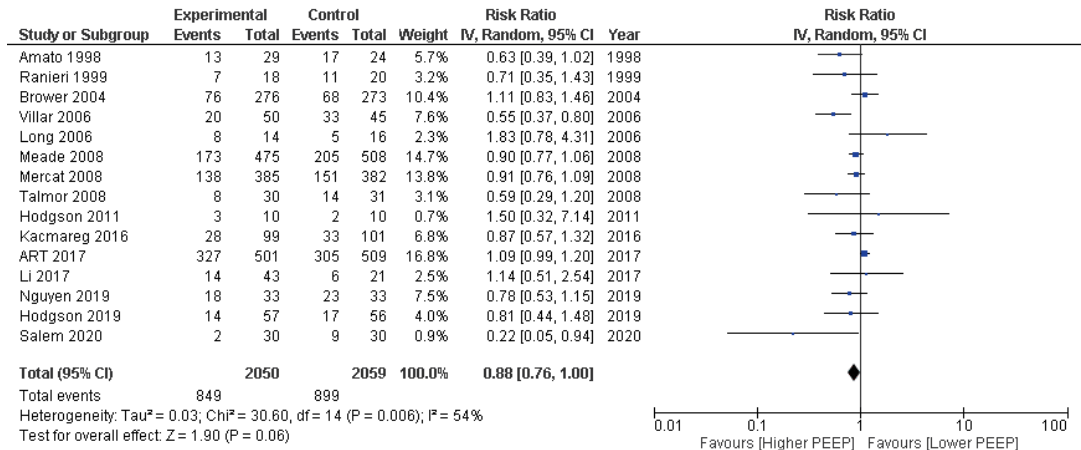


資料 CQ20-4 Forest plot

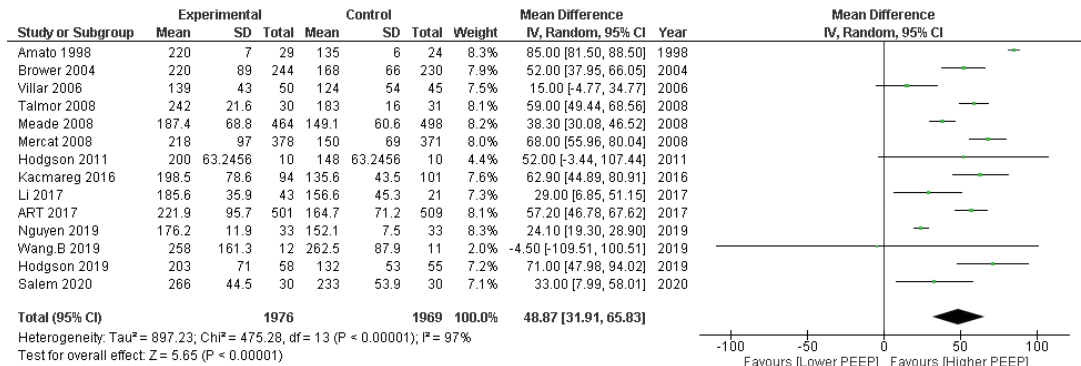
短期死亡



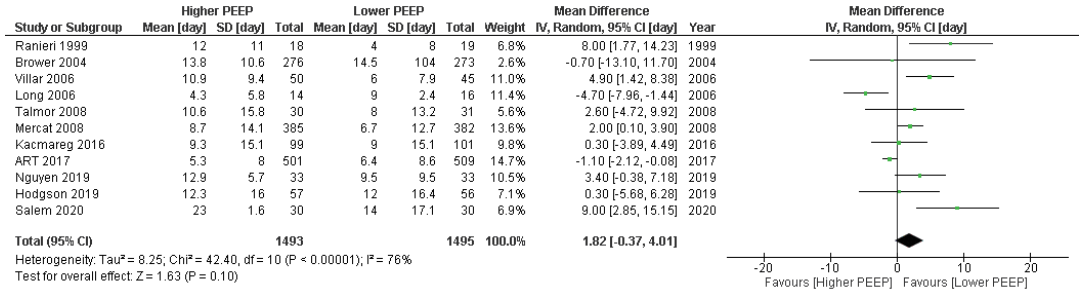
長期死亡



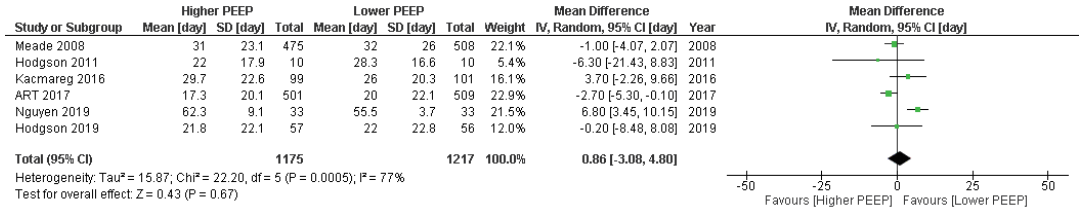
P/F比



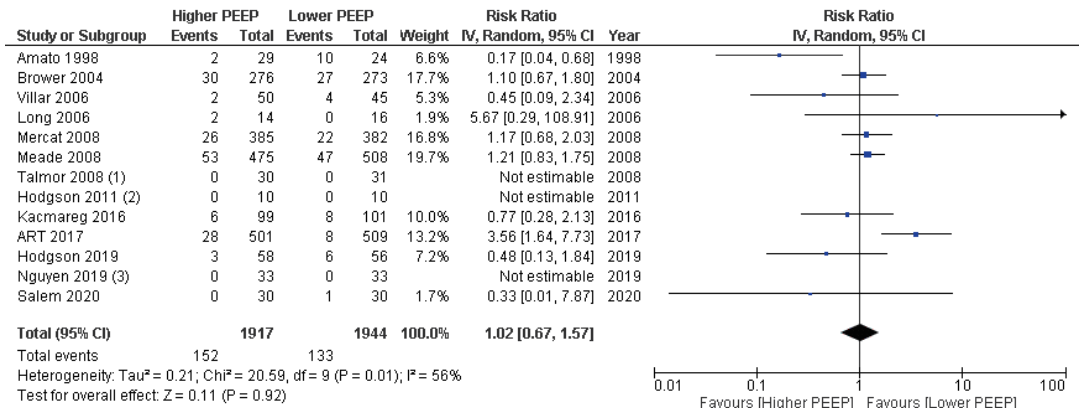
人工呼吸器非使用日数



入院日数



圧損傷



Footnotes

- (1) Exclude from meta analysis because of no event in either arm
- (2) Exclude from meta analysis because of no event in either arm
- (3) Exclude from meta analysis because of no event in either arm

資料 CQ20-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	higher PEEP	lower PEEP for ARDS	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
短期死亡*												
15	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^{a,b}	深刻でない	深刻 ^c	なし	708/ 2,050 (34.5%)	755/ 2,058 (36.7%)	RR 0.85 (0.72~ 1.00)	1,000人あたり 55人減少 (103人減少~ 0人減少)	⊕⊕○○ 低	重大
長期死亡**												
15	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^{a,b}	深刻でない	深刻 ^c	なし	849/ 2,050 (41.4%)	899/ 2,059 (43.7%)	RR 0.88 (0.76~ 1.00)	1,000人あたり 52人減少 (105人減少~ 0人減少)	⊕⊕○○ 低	重大
P/F比 (1日目)												
14	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^{a,b}	深刻でない	深刻でない	なし	1,976	1,969	-	平均 48.87 mmHg 高い (31.91 mmHg 高い~ 65.83 mmHg 高い)	⊕⊕⊕○ 中	重要
VFD***												
11	ランダム化試験	深刻でない	非常に深刻 ^{b,d}	深刻でない	深刻 ^c	なし	1,493	1,495	-	平均 1.82 日延長 (0.37 日短縮~ 4.01 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
入院日数												
6	ランダム化試験	深刻でない	非常に深刻 ^{b,d}	深刻でない	深刻 ^c	なし	1,175	1,217	-	平均 0.86 日延長 (3.08 日短縮~ 4.8 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
圧損傷												
10	ランダム化試験	深刻でない	非常に深刻 ^{b,d}	深刻でない	非常に深刻 ^{c,e}	なし	152/ 1,917 (7.9%)	133/ 1,944 (6.8%)	RR 1.02 (0.67~ 1.57)	1,000人あたり 1人増加 (23人減少~ 39人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
ADL/QOL												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重要

*最も28日に近い期間における死亡, **最もフォロー期間の長い死亡, ***28日間の人工呼吸器非使用日数(VFD).

CI: 信頼区間, RR: リスク比.

ADL/QOL はアウトカム報告がなかった.

説明

- 研究間で効果の方向性が異なる (ヌルと効果あり).
- 高い異質性 (I^2 統計量が高く, 異質性検定で有意).
- 95% CI が臨床判断の閾値をまたぐ.
- 研究間で効果の方向性が大きく異なる.
- 最適情報量 (OIS) に達していない.

資料 CQ20-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ20：人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に高い PEEP を使用するべきか？	
集団：	人工呼吸器管理を必要とする成人 ARDS 患者
介入：	高 PEEP を用いた人工呼吸器管理（研究ごとの定義）
比較対照：	低 PEEP を用いた人工呼吸器管理（研究ごとの定義）
主要なアウトカム：	短期死亡，長期死亡，人工呼吸器非使用日数（VFD），入院期間，圧損傷
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS は，肺胞を取りまく毛細血管の透過性の亢進，損傷により肺の構造および機能に影響を及ぼす急性かつ重篤な状態である。ARDS の死亡割合は高く，機械的人工呼吸を必要とすることが多いが，人工呼吸器の使用は人工呼吸器関連肺損傷（VILI/VALI）を引き起こす可能性がある。このため，これらの患者の治療は，肺保護換気戦略に基づいて行われる。高レベルの呼気終末陽圧（PEEP）の使用は，VALI を防止することを目的とした戦略の 1 つである。このレビューでは，ARDS 患者における PEEP の高レベルと低レベルについて，益と害に関する評価のアップデートを目的とする
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS は，肺胞を取りまく毛細血管の透過性の亢進，損傷により肺の構造および機能に影響を及ぼす急性かつ重篤な状態である。ARDS の死亡割合は高く，機械的人工呼吸を必要とすることが多いが，人工呼吸器の使用は VALI を引き起こす可能性がある。このため，これらの患者の治療は，肺保護換気戦略に基づいて行われる。高レベルの PEEP の使用は，VALI を防止することを目的とした戦略の 1 つである。このレビューでは，ARDS 患者における PEEP の高レベルと低レベルについて，益と害に関する評価のアップデートを目的とする。以上よりこの問題の優先度は高いと判断した	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか	SR の結果，PICO に一致した RCT が 16 件施行されており（1 件は ECMO	

<ul style="list-style-type: none"> ○小さい ●中程度 ○大きい ○一概には言えない ○わからない 	<p>を用いたもので除外), これらを用いたメタ解析を施行した</p> <p>益のアウトカムとして, 短期死亡 (15 RCT : n=4,108) に関する効果推定値は, 高 PEEP を用いた人工呼吸器管理を行うことで, 1,000 人あたり 55 人減少 (95% CI : 103 人減少~0 人減少) し, 長期死亡 (15 RCT : n=4,109) に関する効果推定値は, 1,000 人あたり 52 人減少 (95% CI : 105 人減少~0 人減少) し, VFD (11 RCT : n=2,988) に関する効果推定値は平均差 1.82 日延長 (95% CI : 0.37 日短縮~4.01 日延長) し, 入院日数 (6 RCT : n=2,392) に関する効果推定値は平均差 0.86 日延長 (95% CI : 3.08 日短縮~4.8 日延長) した. 以上から介入による望ましい効果は「中程度」と判断した</p>	
---	---	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか?
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<ul style="list-style-type: none"> ○大きい ○中程度 ○小さい ●わずか ○一概には言えない ○わからない 	<p>害のアウトカムとして, 圧損傷 (10 RCT : n=2,861) に関する効果推定値は高 PEEP を用いた人工呼吸器管理を行うことで, 1,000 人あたり 1 人増加 (95% CI : 23 人減少~39 人増加) となり介入による望ましくない効果は「わずか」と判断した</p>	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は?
What is the overall certainty of the evidence of effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																		
<ul style="list-style-type: none"> ●非常に低 ○低 ○中 ○高 ○研究がない 	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">アウトカム</th> <th style="text-align: center;">相対的な重要性</th> <th style="text-align: center;">エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">短期死亡</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">長期死亡</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">VFD</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">入院日数</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">圧損傷</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ 非常に低</td> </tr> </tbody> </table> <p>全体的なエビデンスの確実性 望ましい効果, 望ましくない効果の方向性は一致しておらず, アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	短期死亡	重大	⊕⊕○○ 低	長期死亡	重大	⊕⊕○○ 低	VFD	重大	⊕○○○ 非常に低	入院日数	重大	⊕○○○ 非常に低	圧損傷	重大	⊕○○○ 非常に低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																		
短期死亡	重大	⊕⊕○○ 低																		
長期死亡	重大	⊕⊕○○ 低																		
VFD	重大	⊕○○○ 非常に低																		
入院日数	重大	⊕○○○ 非常に低																		
圧損傷	重大	⊕○○○ 非常に低																		

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	高い PEEP を用いた人工呼吸器管理におけるアウトカムに関する価値観についてのデータはないが、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ					
	アウトカム	低 PEEP (対照)	高 PEEP (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 (RR) (95% CI)	
	短期死亡	755/2,058	708/2,050	55 人減少/1,000 人 (103 人減少～0 人減少)	0.85 (0.72～1.00)	
	長期死亡	899/2,059	849/2,050	52 人減少/1,000 人 (105 人減少～0 人減少)	0.88 (0.76～1.00)	
	VFD	-	-	平均 1.82 日延長 (0.37 日短縮～4.01 日延長)	-	
	入院日数	-	-	平均 0.86 日延長 (3.08 日短縮～4.8 日延長)	-	
	圧損傷	133/1,944	152/1,917	1 人増加/1,000 人 (23 人減少～39 人増加)	1.02 (0.67～1.57)	
	以上から、介入による効果と害のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した					

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、人工呼吸器設定の問題であり、コスト、有害性などを考慮しても十分受け入れられると判断される	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、人工呼吸器の設定における変更であり、十分実行可能と判断される	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に高い PEEP を用いることを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

組み入れた研究では、介入群の 1 日目の PEEP 値は 10~16.3 cmH₂O 程度、対照群では 1 日目の PEEP 値は 6.5~12.0 cmH₂O であった。介入群で行われた PEEP の設定方法は Pflex による設定*、ARDSnetwork (ARDSnet) の PEEP テーブルによる設定**が多かった（付加的な考慮事項を参照）。どのような方法で PEEP 設定法を用いるべきかに関しては CQ32~34 も参照のこと。

*圧-量曲線における lower inflection point の示す圧。

**http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf

理 由 Justification

疑 問 人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に高い PEEP を使用すべきか。

患 者 人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者。

介 入 高 PEEP を用いた人工呼吸器管理（研究ごとの定義）。

対 照 低 PEEP を用いた人工呼吸器管理（研究ごとの定義）。

アウトカム 短期死亡, 長期死亡, VFD, 入院期間, 圧損傷.

エビデンスの要約

SRの結果, PICOに一致したRCTが16件施行されており(1件はECMOを用いたもので除外), これらを用いたメタ解析を施行した.

益のアウトカムとして, 高いPEEPを用いることで, 短期死亡(15 RCT: n=4,108)は1,000人あたり55人減少(95% CI: 103人減少~0人減少), 長期死亡(15 RCT: n=4,109)は1,000人あたり52人減少(95% CI: 105人減少~0人減少), VFD(11 RCT: n=2,988)は平均1.82日延長(95% CI: 0.37日短縮~4.01日延長), 入院期間(6 RCT: n=2,392)は平均0.86日延長(95% CI: 3.08日短縮~4.8日延長)した. このことより予想される望ましい効果は「中程度」と判断した. 一方, 害のアウトカムとして圧損傷(10 RCT: n=2,861)は1,000人あたり1人増加(95% CI: 23人減少~39人増加)した. よって, 望ましくない効果は「わずか」と判断した. 以上より, 介入における効果と害のバランスは「たぶん効果が大きい」と判断した.

エビデンスの確実性

望ましい効果, 望ましくない効果の方向性は一致しておらず, アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低い」と判断した.

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

高いPEEPを用いることによる患者への負担, コストの増大は小さいと考えられることから, コストは利益と比較し「小さい」と判断した.

パネル会議

事前投票では, 修正 Delphi 法により, 「人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に高い PEEP を用いることを提案する (弱い推奨/非常に低の確実性のエビデンス: GRADE 2D)」が, 中央値 8.0 点, 見解不一致指数 0.1316 であった. パネル会議では高い PEEP の設定法を一般診療医にもわかりやすいように具体的に記載するべきであるとの議論があった. パネル会議では, 再投票なく, 最終的に事前投票の結果をもって合意に至った.

付加的な考慮事項

低い PEEP および高い PEEP の決定法として, 以下の ARDS net から提唱されている表が使用されることが多い.

FiO ₂	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
PEEP (cmH ₂ O)	5	5~8	8~10	10	10~12	12~14	18	18~24

FiO ₂	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
PEEP (cmH ₂ O)	5~14	14~16	16~18	18~20	18~20	20~22	22	22~24

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

今回, 軽症群 (P/F ratio > 200) と中等症, 重症群 (P/F ratio ≤ 200) に分けたサブグループ解析を行った. 軽症群での短期死亡は1,000人あたり24人減少(95% CI: 56人減少~12人増加), 長期死亡は1,000人あたり25人減少(95% CI: 58人減少~15人増加)となり, 中等症, 重症群での短期死亡は1,000人あたり93人減少(95% CI: 181人減少~23人増加), 長期死亡は1,000人あたり103人減少(95% CI: 195人減少~16人増加)であった. いずれも有意差はないもの

の、高 PEEP 群で望ましい方向性を示していた。また、点推定値は中等症、重症群でより望ましい方向性を示していた。また、LOVS¹⁾、EXPRESS study²⁾などを含む他のメタ解析³⁾でも、中等症～重症群での高 PEEP 戦略の有用性が示唆されており、P/F ratio \leq 200 の症例では、高 PEEP 戦略を検討するべきかもしれない。

一方、今回の高 PEEP と低 PEEP を比較した研究のうちのいくつかでは、対照群で低 PEEP、高 1 回換気量が用いられている。そのことが結果に影響した可能性も考慮されるため、対照群で低 PEEP、低 1 回換気量が用いられている研究のみを用いた感度分析を行った。結果として、多くのアウトカムで点推定値がゼロに近い値となった。この結果は、他のメタ解析⁴⁾でも示されており、高 PEEP の有用性は、高 PEEP 自体でなく対照群の高 1 回換気量の害に影響された可能性も否定できない。上記事項を含め、更なる検証が必要である。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

2016 年の本邦の『ARDS 診療ガイドライン』の推奨では、「成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際、PEEP 値はプラトー圧が 30 cmH₂O 以下となる範囲内および循環動態に影響を与えない範囲内で設定することを提案する (GRADE 2B, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「中」)。また、中等症以上の ARDS には高めの PEEP を用いることを提案する (GRADE 2B, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「中」)」であった。今回、別の介入の結果として両群の PEEP に有意差が出ている文献を inclusion したため、前回は大幅に上回る 16 件の RCT が採用されたこと、エビデンスの確実性の評価方法が前回と異なることがエビデンスの確実性に影響を及ぼしたと考えられる。

なお、高 PEEP 設定を実施するにあたっては、循環動態への影響を十分モニタリングする必要がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として高 PEEP による右心不全などについて、更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングを行うことが必要である。

研究の可能性 Research priorities

上記、サブグループの検討事項より、中等症～重症 ARDS 患者において、低 1 回換気量が保たれた状態で、高 PEEP 戦略と低 PEEP 戦略とを比較する質の高い RCT が必要であると考えられる。

また、患者ごとの至適な PEEP 値を決める方法に関してははっきりしておらず、検討課題である。

参考文献

- 1) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Lung open ventilation study investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. JAMA 2008 ; 299 : 637-45.
- 2) Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al ; Expiratory pressure (express) study group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. JAMA 2008 ; 299 : 646-55.
- 3) Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in

- patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : systematic review and meta-analysis. JAMA 2010 ; 303 : 865-73.
- 4) Walkey A, Sorbo L, Hodgson C, et al. Higher PEEP versus lower PEEP strategies for patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. Ann Am Thorac Soc 2017 ; 14 : S297-303.

領域 C 侵襲的呼吸補助

CQ
21

成人 ARDS 患者ではプラトー圧制限を行うべきか？

推奨

成人 ARDS 患者において、人工呼吸器管理を実施する際、プラトー圧制限を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

今回の結果からは、望ましい効果が必ずしも望ましくない効果を上回るとは言えず、1 回換気量や経肺圧を適切に制限する状況下であれば、必ずしも高いプラトー圧が害とは言い切れないかもしれない。

1 背景、この問題の優先度

成人 ARDS 患者における人工呼吸器管理では、人工呼吸器関連肺損傷（VILI/VALI）によって人工呼吸器装着日数の延長のみならず死亡率上昇につながるものが危惧される。VILI/VALI をきたす要因の 1 つとして気道内圧上昇が考えられ、プラトー圧を制限することにより VILI/VALI を抑制することが期待される。その一方で、プラトー圧を制限することは有益ばかりでなく高二酸化炭素血症（高 CO₂血症）などの有害事象を招く可能性も考えられる。プラトー圧制限の効果および有害事象を明らかにする検証が必要である。上記の背景から、本 CQ の臨床的意義は大きい。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：人工呼吸器管理が必要な成人 ARDS 患者。

介入 (I)：プラトー圧制限あり。

対照 (C)：プラトー圧制限なし。

アウトカム (O)：短期死亡 (28 日、院内死亡)、長期死亡 (90 日、180 日死亡)、VFD、圧損傷、高 CO₂血症による死亡 (難治性アシドーシス、難治性アシドーシスによる死亡)。

2 エビデンスの要約

プラトー圧を制限群、非制限群を比較した 6 つの RCT (n=2,882) が見つかった。人工呼吸器管理を行う際にプラトー圧を制限すること

で、益のアウトカムとして、短期死亡(4RCT: n=1,897)で1,000人あたり6人増加(95% CI: 54人減少~81人増加), 長期死亡(3RCT: n=1,744)で1,000人あたり4人減少(95% CI: 99人減少~118人増加), VFD(3RCT: n=1,723)で平均0.82日延長(95% CI: 4日短縮~5.65日延長), 圧損傷(5RCT: n=2,779)で1,000人あたり11人減少(95% CI: 30人減少~12人増加)であった。よって、介入による望ましい効果は「わずか」と判断した。一方、害のアウトカムとして、高CO₂血症による死亡の報告はなかった。そのため、有害事象として、今回メタ解析で取り扱ったRCT(Meade 2008)を検討し、難治性アシドーシス(42/508)、難治性アシドーシスによる死亡(38/508)の報告が認められた。よって、介入における望ましくない効果は「わずか」と判断した。以上より、効果と害のバランスは、「わからない」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果、望ましくない効果におけるアウトカムの方向性が一致しておらず、最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

介入は人工呼吸器管理における設定変更であり、日常臨床に広く取り入れられていることから、受け入れや実現可能性は十分に高いと考えられる。

5 パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により、本推奨は中央値8.0点、見解不一致指数0.2118であった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に

至った。

3 サブグループの検討事項

プラトー圧を比較した研究を①低1回換気量、高1回換気量によりプラトー圧に差が生じているものと②1回換気量は同等で、低PEEP設定と高PEEP設定によりプラトー圧に差が生じているものとに分け、サブグループ解析を行った。

①のサブグループでは、短期死亡106人減少/1,000(95% CI: 284人減少~208人増加)、長期死亡24人減少/1,000(95% CI: 159人減少~178人増加)、VFD3日延長(95% CI: 0.3日延長~5.71日延長)、圧損傷4人減少/1,000(95% CI: 35人減少~40人増加)、②のサブグループでは、短期死亡37人増加/1,000(95% CI: 6人減少~84人増加)、長期死亡36人増加/1,000(95% CI: 29人減少~115人増加)、VFD4日短縮(95% CI: 5.89日短縮~2.11日短縮)、圧損傷15人減少/1,000(95% CI: 36人減少~13人増加)となった。

①における介入群(低プラトー圧群)、②における対象群(高プラトー圧群)で有意にVFDの延長が認められた。また、他のほとんどのアウトカムで点推定値においては①では介入群(低プラトー圧群)、②では対象群(高プラトー圧群)に優位な傾向が認められた。

4 実施上の考慮事項

日常的に頻用されているため実施に関わる考慮事項はないが、患者因子として、プラトー圧を低くすることで、十分な換気量を維持することができず、二酸化炭素貯留、酸素化低下、呼吸仕事量の増加をきたし、プラトー圧をある程度高くせざるを得ない場合も考慮される。また、一般的なモニタリング(心電図、SpO₂モニターなど)に加え、プラトー圧制限による血中二酸化炭素分圧の上昇をきたしやすいことを

考慮し、呼気二酸化炭素分圧を測定することも検討すべきである。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

『ARDS 診療ガイドライン 2016』¹⁾では、「成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際、プラトー圧は 30 cmH₂O 以下となるように設定することを提案する (GRADE 2B, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「中」), 付帯事項: 最適なプラトー圧は不明であり今後の検討を要する」となっており、今回の推奨とほぼ同様の内容である。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたっては、臨床上的の問題としてプラトー圧制限による合併症についての更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてのモニタリングが必要である。

7 今後の研究の可能性

ARDS に対するプラトー圧制限は、2000 年の ARMA study²⁾以後強く推奨されてきた。しかし、プラトー圧を扱った多くの研究は、対象群で高 1 回換気量を使用しており、上記のサブ

グループ解析でも示されたように、そのことが予後に影響を与えた可能性も考慮される。駆動圧 (または 1 回換気量) を同等に制限した状況でのプラトー圧を比較 (>30 cmH₂O vs. ≤30 cmH₂O) した大規模 RCT が望まれる。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress」「Plateau pressure」「Mechanical ventilation」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 7 月 24 日までの文献を検索したところ 2,822 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 6 件の RCT³⁻⁸⁾を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Brochard 1998³⁾, Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000⁴⁾, Brower 1999⁵⁾, Meade 2008⁶⁾, Mercat 2008⁷⁾, Villar 2006⁸⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ21-1 Search strategy.
- ・資料 CQ21-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ21-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ21-4 Forest plot.
- ・資料 CQ21-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ21-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The Clinical Practice Guideline for the Management of ARDS in Japan. J Intensive Care 2017 ; 5 : 50.
- 2) Brower R, Matthay M, Morris A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1301-8.
- 3) Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. Am J Respir Crit Care Med 1998 ; 158 : 1831-8.
- 4) Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Venti-

- lation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1301-8.
- 5) Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1492-8.
 - 6) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 ; 299 : 637-45.
 - 7) Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 ; 299 : 646-55.
 - 8) Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome : a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 1311-8.

資料 CQ21-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/23)

#1	Respiratory distress syndrome, adult[mh] OR adult respiratory distress syndrom*[tiab] OR acute respiratory distress syndrom*[tiab] OR shock lung[tiab] OR ARDS*[tiab]
#2	lung injury[mh] OR lung injur*[tiab] OR ALI[tiab]
#3	acute[tiab] AND lung[tiab] AND (fail*[tiab] OR depression[tiab])
#4	ALI[tiab] OR Acute lung injur*[tiab] OR Ventilator-Induced Lung Injury[tiab]
#5	Acute [tiab] AND (respirat*[tiab] OR ventilat*[tiab] OR pulmon*[tiab]) AND (fail*[tiab] OR depression[tiab])
#6	Acute chest syndrome[mh] OR (acute[tiab] AND chest[tiab] AND syndrom*[tiab])
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	Respiration,artificial[mesh: noexp] OR Positive-Pressure Respiration[mh] OR Artificial respiration[tiab] OR Artificial ventilation[tiab]
#9	Ventilators, Mechanical[mh] OR Mechanical ventilation[tiab]
#10	pressure[tiab] AND (limit*[tiab] OR low[tiab] OR lower[tiab] OR less[tiab])
#11	(#8 OR #9) AND #10
#12	Tidal volume[mh] OR tidal volume*[tiab]
#13	plateau pressure*[tiab]
#14	LPVS [tiab] OR lung protective* [tiab] OR (protective [tiab] AND ventilat* [tiab])
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#7 AND #15
#17	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]
#18	animals[mh] NOT humans[mh]
#19	#17 NOT #18
#20	#16 AND #19

CENTRAL (Search date : 2020/7/24)

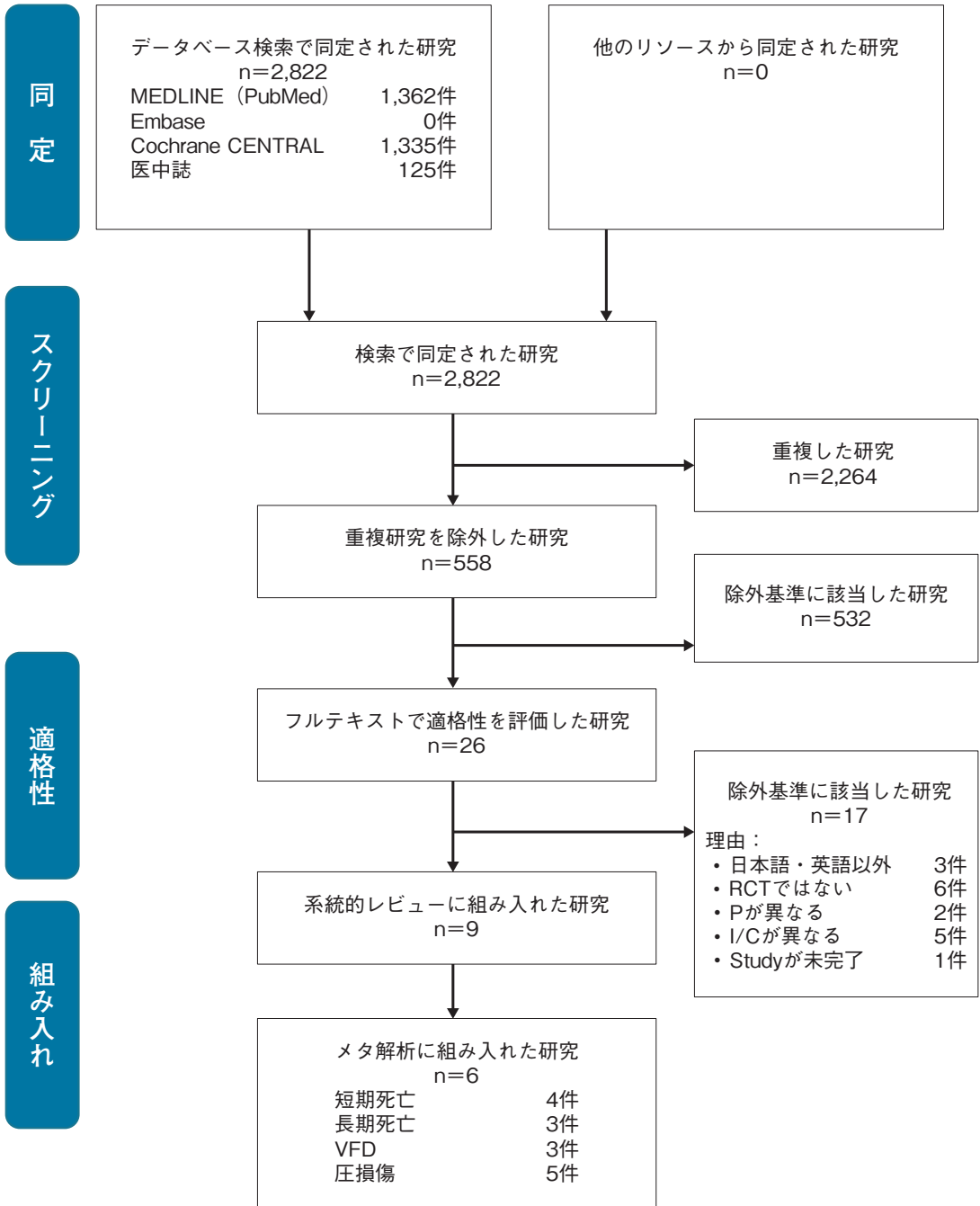
#1	[mh "Respiratory distress syndrome, adult"] OR "adult respiratory distress syndrome":ti,ab OR "acute respiratory distress syndrome":ti,ab OR "shock lung":ti,ab OR ARDS:ti,ab
#2	[mh "lung injury"] OR "lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#3	acute:ti,ab AND lung:ti,ab AND (failure:ti,ab OR depression:ti,ab)
#4	ALI:ti,ab OR "Acute lung injury":ti,ab OR "Ventilator-Induced Lung Injury":ti,ab
#5	Acute:ti,ab AND (respiratory:ti,ab OR ventilatory:ti,ab OR pulmonary:ti,ab) AND (failure:ti,ab OR depression:ti,ab)
#6	[mh "Acute chest syndrome"] OR (acute:ti,ab AND chest:ti,ab AND syndrome:ti,ab)
#7	{OR #1-#6}
#8	[mh "Respiration, artificial"] OR "Artificial respiration":ti,ab OR "Artificial ventilation":ti,ab
#9	[mh "Ventilators, Mechanical"] OR "Mechanical ventilation":ti,ab
#10	pressure:ti,ab AND (limited:ti,ab OR low:ti,ab OR lower:ti,ab OR less:ti,ab)
#11	(#8 OR #9) AND #10
#12	[mh "Tidal volume"] OR "tidal volume":ti,ab
#13	"plateau pressure":ti,ab
#14	LPVS:ti,ab OR "lung protective":ti,ab OR (protective:ti,ab AND ventilation:ti,ab)

#15	{OR #11-#14}
#16	#7 AND #15
#17	[mh animals] NOT [mh humans]
#18	#16 NOT #17

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/7/16)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 成人呼吸窮迫症候群/TA OR 成人型呼吸窮迫症候群/TA OR 成人呼吸促迫症候群/TA OR 成人型呼吸促迫症候群/TA OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR 急性呼吸促迫症候群/TA OR ショック肺/TA OR ARDS/TA
#2	肺損傷/TH OR 肺損傷/TA OR 肺傷害/TA OR 肺障害/TA
#3	急性/TA AND 肺/TA AND (不全/TA OR 低下/TA OR 抑制/TA)
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA OR 呼吸機能不全/TA OR 換気不全/TA OR 肺機能不全/TA
#5	急性/TA AND (呼吸/TA OR 換気/TA OR 肺機能/TA) AND (不全/TA OR 低下/TA OR 抑制/TA)
#6	急性胸部症候群/TH OR (急性/TA AND 胸部/TA AND 症候群/TA)
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	人工呼吸/TH OR 人工呼吸/TA OR 陽圧呼吸/TA OR 人工換気/TA OR 陽圧換気/TA OR 機械的換気/TA
#9	人工呼吸器/TH OR 人工呼吸器/TA OR レスピレータ/TA OR ベンチレータ/TA
#10	圧/TA AND (制限/TA OR 低/TA OR 減/TA)
#11	(#8 OR #9) AND #10
#12	プラトー圧/TA
#13	肺保護戦略/TA OR 肺保護/TA OR (保護/TA AND 換気/TA)
#14	#11 OR #12 OR #13
#15	ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム/AL AND 化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセ/AL AND ボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL
#16	(CK= 動物) NOT (CK= ヒト)
#17	#15 NOT #16
#18	#7 AND #14 AND #17
#19	(#18) AND (PT= 会議録除く)

資料 CQ21-2 フローダイアグラム



資料 CQ21-3 Risk of bias

短期死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Brower 1999	+	+	+	+	+	?	+
Meade 2008	+	+	+	+	+	+	+
Mercat 2008	+	+	+	+	+	+	+
Villar 2006	+	+	+	+	+	?	+

長期死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ARDS Network 2000	+	+	+	?	?	+	+
Brochard 1998	?	+	+	?	+	?	+
Mercat 2008	+	+	+	+	+	+	+

人工呼吸器非使用日數

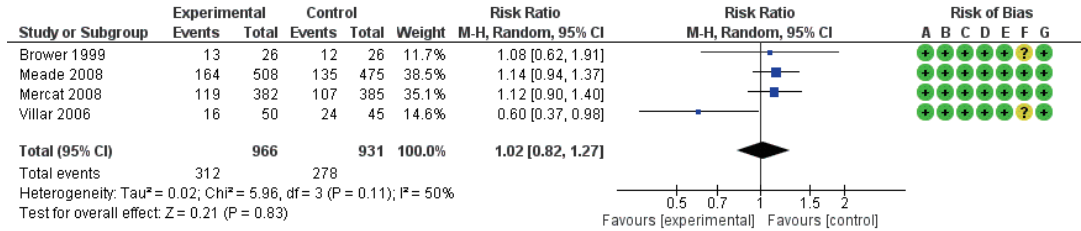
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ARDS Network 2000	+	+	+	?	?	+	+
Mercat 2008	+	+	+	+	+	+	+
Villar 2006	+	+	+	+	+	?	+

人工呼吸器関連肺損傷

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ARDS Network 2000	+	+	+	?	?	?	+
Brochard 1998	?	+	+	?	+	?	+
Brower 1999	+	+	+	+	+	?	+
Meade 2008	+	+	+	+	+	+	+
Mercat 2008	+	+	+	+	+	+	+

資料 CQ21-4 Forest plot

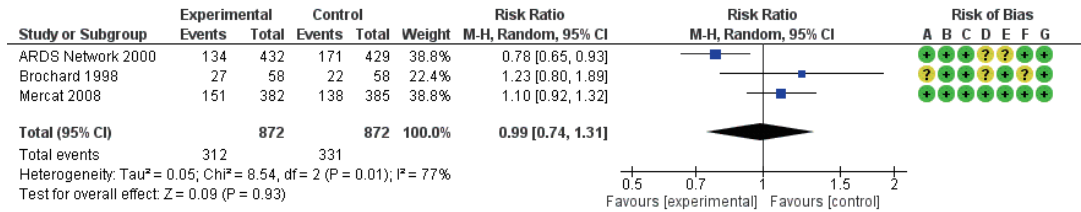
短期死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

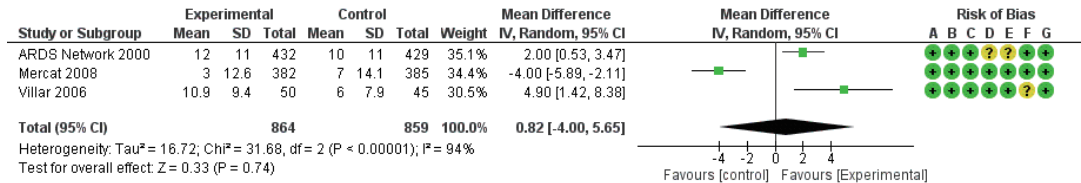
長期死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

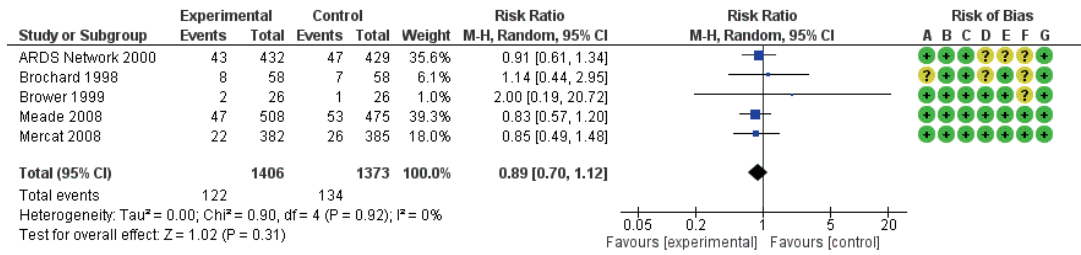
人工呼吸器非使用日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

人工呼吸器關連肺損傷



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ21-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	プラトー圧制限群	プラトー圧高値/制限なし群	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
短期死亡*												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	312/966 (32.2%)	278/931 (29.9%)	RR 1.02 (0.82~1.27)	1,000 人あたり 6 人増加 (54 人減少~81 人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
長期死亡**												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	312/872 (35.8%)	331/872 (38.0%)	RR 0.99 (0.74~1.31)	1,000 人あたり 4 人減少 (99 人減少~118 人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
VFD***												
3	ランダム化試験	深刻でない	非常に深刻 ^d	深刻でない	深刻 ^e	なし	864	859	-	平均 0.82 日延長 (4 日短縮~5.65 日延長)	⊕⊕○○ 低	重大
圧損傷												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	なし	122/1,406 (8.7%)	134/1,373 (9.7%)	RR 0.89 (0.70~1.12)	1,000 人あたり 11 人減少 (30 人減少~12 人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
高 CO ₂ 血症による死亡												
0									推定不可能	-	-	重大
高 CO ₂ 血症による人工透析導入率												
0									推定不可能	-	-	重要

*28 日死亡, 院内死亡, **60 日死亡, 180 日死亡, ***28 日間の人工呼吸器非使用日数 (VFD).

CI: 信頼区間, RR: リスク比, OIS: 最適情報量.

説明

- 総サンプルサイズが 1,897 であり, 最適情報量 (OIS) を満たすが, 95% CI の幅が広く, CI の上端・下端で臨床の判断が変化すると考えられた. 以上より, 全体としての不精確さは「深刻」と判断し 1 段階ダウンとした.
- $I^2=86\%$ で統計学的異質性が大きいため, 1 段階ダウンとした.
- 総サンプルサイズが 1,744 であり, OIS を満たすが, 95% CI の幅が広く, CI の上端・下端で臨床の判断が変化すると考えられた. 以上より, 全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断し 2 段階ダウンとした.
- $I^2=94\%$ と統計学的異質性が極めて大きく, また, 2 件の研究は明らかな益, 1 件の研究は明らかな害をきたしており, 臨床的異質性も大きいと判断し 2 段階ダウンとした.
- 総サンプルサイズが 1,723 であり, OIS を満たすが, CI が 4 日減少から 5.65 日増加にまたがっており最小重要差 (MID) を超えると考えられる. よって, 1 段階ダウンとした.
- 対照群のイベント発生数が 134 であり, OIS を満たさず, かつ 95% CI の幅が広く, CI の上端・下端で臨床の判断が変化すると考えられた. 以上より, 全体としての不精確さは「深刻」と判断し 1 段階ダウンとした.

資料 CQ21-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ21：成人 ARDS 患者ではプラトー圧制限を行うべきか？

集団：	人工呼吸器管理を必要とする成人 ARDS 患者
介入：	プラトー圧制限あり
比較対照：	プラトー圧制限なし
主要なアウトカム：	短期死亡，長期死亡，人工呼吸器非使用日数（VFD），入院期間，圧損傷，高二酸化炭素血症（高 CO ₂ 血症）による死亡
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	成人 ARDS 患者における人工呼吸器管理では，VALI によって人工呼吸器装着日数の延長のみならず死亡率上昇につながるものが危惧される。VALI をきたす要因の 1 つとして気道内圧上昇が考えられ，プラトー圧を制限することにより VALI を抑制することが期待される。一方で，プラトー圧を制限することで高 CO ₂ 血症などの有害事象を招く可能性もある。そのため，プラトー圧制限の効果および有害事象を明らかにする検証が必要である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	成人 ARDS 患者における人工呼吸器管理では，VALI によって人工呼吸器装着日数の延長のみならず死亡率上昇につながるものが危惧される。VALI をきたす要因の 1 つとして気道内圧上昇が考えられ，プラトー圧を制限することにより VALI を抑制することが期待される。一方で，プラトー圧を制限することで高 CO ₂ 血症などの有害事象を招く可能性もある。そのため，プラトー圧制限の効果および有害事象を明らかにする検証が必要である。したがって，CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと判断した	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度	SR の結果，PICO に一致した RCT が 6 件施行されており，これらを用いたメタ解析を施行した 益のアウトカムとして，短期死亡（4 RCT：n=1,897）に	

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	関する効果推定値は、プラトー圧制限を行うことで1,000人あたり6人増加(95% CI: 54人減少~81人増加)し、長期死亡(4 RCT: n=1,744)に関する効果推定値は1,000人あたり4人減少(95% CI: 99人減少~118人増加)し、VFD(3 RCT: n=1,723)に関する効果推定値は平均差0.82日延長(95% CI: 4日短縮~5.65日延長)し、圧損傷に関する効果推定値(5 RCT: n=2,779)は、リスク差で1,000人あたり11人減少(95% CI: 30人減少~12人増加)した。以上より、介入による望ましい効果は「わずか」と判断した	
--	---	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	害のアウトカムとしての高CO ₂ 血症による死亡を検討したが、報告した研究はなかった。よって、備考欄の記載と合わせて考慮し、介入による望ましくない効果は「わずか」と判断した	今回SRで取り扱った文献(Meade 2008)を検討し、有害事象として、難治性アシドーシスが508例中42例、難治性アシドーシスによる死亡が508例中38例に認められた

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス			備考																		
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<table border="1" data-bbox="395 1219 948 1649"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>短期死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>長期死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>VFD</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>圧損傷</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>高CO₂血症による死亡</td> <td>重大</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="367 1657 971 1723">高CO₂血症による死亡は採用された研究内に報告はなかった</p>			アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	短期死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中	長期死亡	重大	⊕○○○ 非常に低	VFD	重大	⊕⊕○○ 低	圧損傷	重大	⊕⊕⊕○ 中	高CO ₂ 血症による死亡	重大	-	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																				
短期死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中																				
長期死亡	重大	⊕○○○ 非常に低																				
VFD	重大	⊕⊕○○ 低																				
圧損傷	重大	⊕⊕⊕○ 中																				
高CO ₂ 血症による死亡	重大	-																				

全体的なエビデンスの確実性

益のアウトカム内における方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	プラトー圧制限を行った人工呼吸器管理におけるアウトカムに関する価値観についてのデータはないが、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	結果のまとめ Summary of Findings					
	アウトカム	プラトー圧制限なし (対照)	プラトー圧制限あり (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 (RR) (95% CI)	
	短期死亡	278/931	312/966	6人増加/ 1,000人 (54人減少～ 81人増加)	1.02 (0.82～ 1.27)	
	長期死亡	331/872	312/872	4人減少/ 1,000人 (99人減少～ 118人増加)	0.99 (0.74～ 1.31)	
VFD	-	-	平均0.82日 延長 (4日短縮～ 5.65日延長)	-		

圧損傷	134/ 1,373	122/ 1,406	11 人減少/ 1,000 人 (30 人減少～ 12 人増加)	0.89 (0.70～ 1.12)
高 CO ₂ 血症に よる死亡	-	-	推定不可能	-
高 CO ₂ 血症による死亡は採用された研究内に報告はなかった				
以上より、介入による効果と害のバランスに関して、「わからない」と判断した				

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>検討に使用されたエビデンスはないが、すでにプラトー圧の制限自体は、日常臨床で実行されており、コスト、有害性などを考慮しても十分実行可能と思われる。よって、「受け入れられる」と判断した</p>	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>検討に使用されたエビデンスはないが、すでに日常臨床で実行されているため実行可能と思われる</p>	

判断の要約

	判 断						
問 題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない

望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

成人 ARDS 患者において、人工呼吸器管理を実施する際、プラトー圧制限を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

今回の結果からは、望ましい効果が必ずしも望ましくない効果を上回るとは言えず、1 回換気量や経肺圧を適切に制限する状況下であれば、必ずしも高いプラトー圧が害とは言い切れないかもしれない。

理由 Justification

疑問 人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に対してプラトー圧制限を行うべきか？

患者 人工呼吸器管理が必要な成人 ARDS 患者。

介入 プラトー圧制限あり。

対照 プラトー圧制限なし。

アウトカム 短期死亡 (28 日, 院内死亡), 長期死亡 (90 日, 180 日死亡), VFD, 圧損傷, 高 CO₂ 血症による死亡 (追加のアウトカムとして難治性アシドーシス, 難治性アシドーシスによる死亡)。

エビデンスの要約

SRの結果, PICO に一致した RCT が 6 件施行されており, これらを用いたメタ解析を施行した。人工呼吸器管理を行う際にプラトー圧を制限することで, 益のアウトカムとして, 短期死亡 (4 RCT : n=1,897) は 1,000 人あたり 6 人増加 (95% CI : 54 人減少~81 人増加) し, 長期死亡 (3 RCT : n=1,744) は 1,000 人あたり 4 人減少 (95% CI : 99 人減少~118 人増加) し, VFD (3 RCT : n=1,723) は平均 0.82 日延長 (95% CI : 4 日短縮~5.65 日延長) し, 圧損傷 (5 RCT : n=2,779) は 1,000 人あたり 11 人減少 (95% CI : 30 人減少~12 人増加) した。よって, 介入による望ましい効果は「わずか」と判断した。一方, 害のアウトカムとして, 高 CO₂血症による死亡の報告はなく, 有害事象として, 今回メタ解析で取り扱った RCT (Meade 2008) を検討し, 難治性アシドーシス (42/508 人), 難治性アシドーシスによる死亡 (38/508 人) の報告が認められた。よって, 介入における望ましくない効果は「わずか」と判断した。以上より, 効果と害のバランスは, 「わからない」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果, 望ましくない効果におけるアウトカムの方向性が一致しておらず, すべてのアウトカムの中で最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

成人に対してプラトー圧制限を行う場合, 介入は人工呼吸器管理における設定変更であり, すでに日常臨床で行われており, 受け入れや実現可能性は十分に高いと考えられる。

パネル会議

事前投票では, 修正 Delphi 法により, 「成人 ARDS 患者において, 人工呼吸器を実施する際, プラトー圧制限を行うことを提案する (弱い推奨/非常に低の確実性のエビデンス : GRADE 2D)」が, 中央値 8.0 点, 見解不一致指数 0.2118 であった。その結果, パネル会議では, 再投票はなく, 最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

今回メタ解析に用いた研究は主に 2 パターンに分けられる。

- ① 低 1 回換気量と高 1 回換気量を比較しプラトー圧に差が生じている研究 [Brochard 1998, Brower 1999, Roy 2000 (ARDS Network 2000), Villar 2006]。
- ② 1 回換気量は同等で高 PEEP によりプラトー圧に差が生じている研究 (Meade 2008, Mercat 2008)。

下記サブグループ解析では, ① 群では低プラトー圧群 (介入群) で予後改善傾向, ② 群では予後増悪傾向が認められている。そのことから, 一概にプラトー圧を制限することが予後の改善にはつながらない可能性が考慮される。プラトー圧は PEEP (positive end expiratory pressure) と駆動圧 (driving pressure) から成り立っていることに注意するべきである。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

今回、プラトー圧を比較した研究を、① 低 1 回換気量、高 1 回換気量によりプラトー圧に差が生じているものと、② 1 回換気量は同等で、低 PEEP 設定と高 PEEP 設定によりプラトー圧に差が生じているものに分けサブグループ解析を行った。

① のサブグループでは、短期死亡が 1,000 人あたり 106 人減少 (95% CI : 284 人減少～208 人増加)、長期死亡は 1,000 人あたり 24 人減少 (95% CI : 159 人減少～178 人増加)、VFD は平均 3 日延長 (95% CI : 0.3 日延長～5.71 日延長)、圧損傷は 1,000 人あたり 4 人減少 (95% CI : 35 人減少～40 人増加)、② のサブグループでは、短期死亡が 1,000 人あたり 37 人増加 (95% CI : 6 人減少～84 人増加)、長期死亡は 1,000 人あたり 36 人増加 (95% CI : 29 人減少～115 人増加)、VFD は平均 4 日短縮 (95% CI : 5.89 日短縮～2.11 日短縮)、圧損傷は 1,000 人あたり 15 人減少 (95% CI : 36 人減少～13 人増加) であった。

① における介入群 (低プラトー圧群)、② における対象群 (高プラトー圧群) で有意に VFD の延長が認められた。また、他のほとんどのアウトカムで、点推定値においては、① では介入群 (低プラトー圧群)、② では対象群 (高プラトー圧群) に優位な傾向が認められた。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

日常的に頻用されているため実施に関わる考慮事項はないが、患者因子として、プラトー圧を低くすることで、十分な換気量を維持することができず、二酸化炭素貯留、酸化低下、呼吸仕事量の増加をきたし、プラトー圧をある程度高くせざるを得ない場合も考慮される。また、一般的なモニタリング (心電図、SpO₂モニターなど) に加え、プラトー圧制限による血中二酸化炭素分圧の上昇をきたしやすいことを考慮し、呼気二酸化炭素分圧を測定することも検討するべきである。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたっては、臨床上的問題としてプラトー圧制限による合併症についての更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてのモニタリングが必要である。

研究の可能性 Research priorities

ARDS に対するプラトー圧制限は、2000 年の ARMA study¹⁾ 以後強く推奨されてきた。しかし、プラトー圧を扱った多くの研究は、対象群で高 1 回換気量を使用しており、上記のサブグループ解析でも示されたように、そのことが予後に影響を与えた可能性も考慮される。駆動圧 (1 回換気量) を同等に制限した状況でのプラトー圧を比較 (>30 cmH₂O vs. ≤30 cmH₂O) した大規模 RCT が望まれる。

参考文献

- 1) Brower R, Matthay M, Morris A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1301-8.

領域 C 侵襲的呼吸補助

CQ
22

成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理 において、PCV と VCV のどちらが 望ましいか？

推 奨

成人 ARDS 患者において、換気条件として PCV もしくは VCV のどちらの換気条件を使用すべきかについて、本 SR の結果からは推奨を行うことはできない (in our practice statement)。

付帯事項

VCV はコンプライアンス、気道抵抗の変化に気づきやすいという利点もあり、今回の SR のみで、PCV が VCV に勝るといえるものではなく、VCV の使用に習熟した施設は使用を考慮してもよいと考えられる。パネル会議による投票で、推奨を提示せずに in our practice statement にすることに決定した。

1 背景、この問題の優先度

人工呼吸の最適な換気条件として何を選択すべきかは未だ明らかではなく、量規定換気 (volume control ventilation : VCV) と圧規定換気 (pressure control ventilation : PCV) のうち、どちらが有効であるかは定かではない。上記の背景により、この問題の優先度は「おそらく高い」。

2 解 説

1 PICO

患者 (P) : 成人の ARDS 患者または重症の人工呼吸器装着患者。

介入 (I) : PCV による人工呼吸器管理。

対照 (C) : VCV による人工呼吸器管理。

アウトカム (O) : 人工呼吸器装着日数, 死亡。

2 エビデンスの要約

PICO で設定された VFD を含む研究が見つからなかったため、VFD のアウトカムを「人工呼吸器装着日数」に変更した。

換気条件として PCV を用いることで、人工呼吸 (2RCT : n=41) は平均 4.1 日短縮 (95%CI : 6.84 日短縮~1.37 日短縮)、死亡 (3RCT : n=136) は 1,000 人あたり 149 人減少 (95%CI : 270 人減少~11 人増加) した。以上から、介入による望ましい効果は「中程度」と判断した。一方、VALI は今回の採用論文では報告されていなかった。そのため、2つ

のRCTを用いたChackoらのメタ解析¹⁾の結果を引用し、VALI (2RCT: n=1,062) はPCVにより1,000人あたり23人増加(95%CI: 12人減少~72人増加)であり、望ましくない効果は「わずか」と判断した。介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん効果が大きい」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「低」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

上記メタ解析による引用結果はあるものの、PCVによりVALIの頻度を増加させる可能性は小さいと考えられ、PCVによる効果は害に勝ると考えられる。また、PCVはVCVと同様に通常の人工呼吸器で設定可能な換気条件であるため、コストや負担は増加せず、実現可能性も十分であると判断される。

5 パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により「成人ARDS患者の人工呼吸器管理において、PCVを使用することを提案する(非常に弱い推奨GRADE 2D)」が、中央値8.0点、見解不一致指数0.2920で合意であった。しかし、パネル会議では、このSRの結果は現在標準治療としてVCVを用いている施設においてPCVへの変更を推奨できる程、推奨度およびエビデンスの確実性が高いわけではないという意見があった。

その結果、再投票をすることとし、修正Delphi法により、「成人ARDS患者において、換気条件としてPCVもしくはVCVのどちらの換気条件を使用すべきかについて、本SRの

結果からは推奨を行うことはできないと判断した(in our practice statement)」が、中央値8.0点、見解不一致指数0.1316、で合意に至り、上記推奨とした。

3 サブグループの検討事項

感度分析としてCOPD急性増悪患者を扱った研究(Ahmed2016)を除いたメタ解析を施行したところ(付加的な考慮事項を参照)、人工呼吸器装着日数(1RCT)で1日短縮(95%CI: 7.08日短縮~5.08日延長)、死亡(2RCT)で170人/1,000減少(95%CI: 312人減少~27人増加)という結果であった。採用研究が1つと少ないことも影響したためか、本解析で認められた人工呼吸器装着日数短縮における有意差は消失していた。

また、自発呼吸のある患者に対してVCVを用いると、患者と人工呼吸器の非同調や、気道内圧が陰圧方向に変化することによる肺傷害が増加する可能性がある一方、自発呼吸がない患者に関しては、VCVとPCVの換気様式の違いによって肺に与える影響の差は大きくない可能性がある。したがって、自発呼吸がある患者とない患者のサブグループごとに比較を行うことが検討される。

4 実施上の考慮事項

施設や医療従事者の各換気モードに対する慣れや習熟度、そして、患者の気道抵抗などの病態生理によって、より安全な換気条件を選択する必要がある。その場合、PCVを用いる場合は換気量を、VCVを用いる場合はプラトー圧をモニタリングする必要がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

PCVとVCVのどちらが好ましいかに関して『ARDS診療ガイドライン2016』²⁾『ATS/

ESICM/SCCM2017³⁾での記載は認められなかった。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって、臨床上の問題としてPCV, VCVに加えてPRVC (pressure regulated volume control ventilation) の使用状況に関して、更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況につきモニタリングを行うことが必要である。

7 今後の研究の可能性

今回はメタ解析の結果とパネル会議による投票に解離が認められたため、推奨を出すには至らなかったが、PCVとVCVのどちらを選択するかというCQは日常診療では依然として重要である。今後もVCVとPCVを比較した大規模RCTの登場が望まれる。

参考文献

- 1) Chacko B, Peter JV, Tharyan P, et al. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; 1 : CD008807.
- 2) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
- 3) Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline : Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 1253-63.
- 4) 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* 1994 ; 22 : 22-32.
- 5) Esteban A, Alía I, Gordo F, et al. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 2000 ; 117 : 1690-6.
- 6) Ali AAE-R, El Wahsh RAE-R, Agha MAE-S, et al. Pressure regulated volume controlled ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation in COPD patients suffering from acute respiratory failure. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2016 ; 65 : 121-5.

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress」「Pressure control ventilation」「Volume control ventilation」をキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRALおよび医中誌で2020年6月29日までの文献を検索したところ5,933件の研究が同定され、スクリーニングの結果3件のRCT⁴⁻⁶⁾を採用した。

9 本CQで対象とした研究

Steven 1994⁴⁾, Esteban 2000⁵⁾, Ali 2016⁶⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ22-1 Search strategy.
- ・資料 CQ22-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ22-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ22-4 Forest plot.
- ・資料 CQ22-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ22-6 Evidence-to-Decision.

資料 CQ22-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/8)

#1	respiratory distress syndrome, adult[mh] OR acute respiratory distress syndrom*[tiab] OR respiratory insufficiency[mh] OR acute lung injury[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR acute respiratory failure*[tiab] OR ALI[tiab] OR ARDS[tiab]
#2	Respiration, Artificial[mh] OR artificilal respiration*[tiab] OR Pulmonary Ventilation[mh] OR pulmonary ventilat*[tiab] OR Ventilators, Mechanical[mh] OR mechanical ventilat*[tiab] OR positive-pressure respiration*[tiab] OR positive pressure ventilat*[tiab]
#3	pressure control*[tiab] OR PCV[tiab] OR volume control*[tiab] OR VCV[tiab]
#4	airway pressure release ventilat*[tiab] OR APRV[tiab]
#5	synchronized intermittent mandatory ventilation[tiab] OR intermittent mandatory ventilation[tiab] OR SIMV[tiab] OR IMV[tiab]
#6	PSV[tiab] OR pressure support[tiab]
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#9	#1 AND #7 AND #8

CENTRAL (Search date : 2020/7/8)

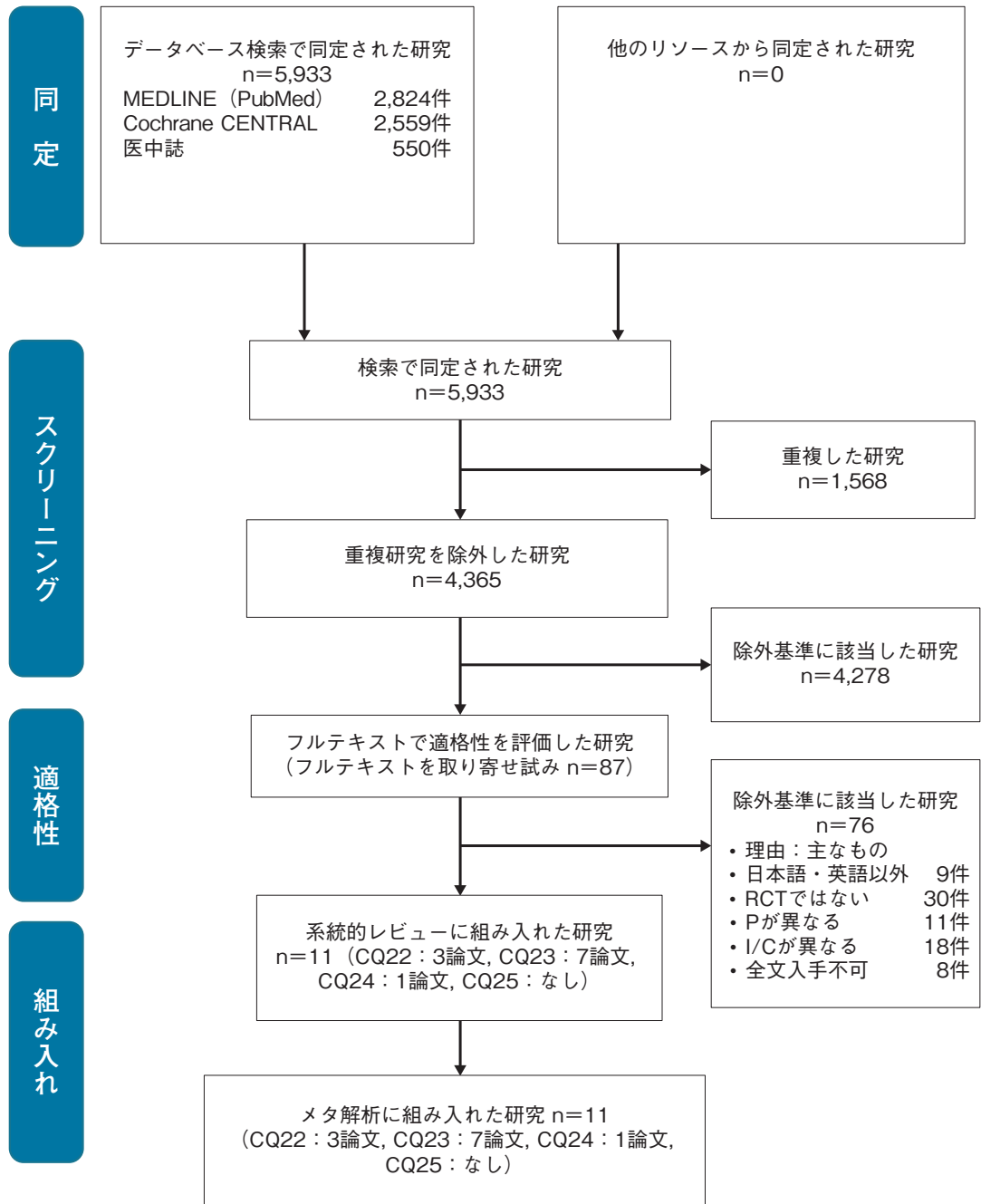
#1	[mh "respiratory distress syndrome, adult"] OR "acute respiratory distress syndrom":ti,ab OR [mh "respiratory insufficiency"] OR [mh "acute lung injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab OR ALI:ti,ab OR ARDS:ti,ab
#2	[mh "Respiration, Artificial"] OR "artificilal respiration":ti,ab OR [mh "Pulmonary Ventilation"] OR "pulmonary ventilation":ti,ab OR [mh "Ventilators, Mechanical"] OR "mechanical ventilation":ti,ab OR "positive-pressure respiration":ti,ab OR "positive pressure ventilation":ti,ab
#3	"pressure control":ti,ab OR PCV:ti,ab OR "volume control":ti,ab OR VCV:ti,ab
#4	"airway pressure release ventilation":ti,ab OR APRV:ti,ab
#5	"synchronized intermittent mandatory ventilation":ti,ab OR "intermittent mandatory ventilation":ti,ab OR SIMV:ti,ab OR IMV:ti,ab
#6	PSV:ti,ab OR "pressure support":ti,ab
#7	{OR #2-#6}
#8	#1 AND #7
#9	[mh animals] NOT [mh humans]
#10	#8 NOT #9

Igakyo-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/26)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 呼吸促進症候群/AL OR ARDS/AL OR "acute respiratory distress syndrome"/AL OR 急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL OR 急性肺障害/AL OR 急性肺傷害/AL OR "acute lung injury"/AL OR 呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL OR 呼吸機能不全/AL
#2	人工呼吸/TH OR 人工呼吸/AL OR 人工換気/AL OR レスプレータ/AL OR ベンチレータ/AL OR 機械換気/AL OR 機械的換気/AL OR 人工換気/AL OR 調節呼吸/AL OR 調節換気/AL OR 陽圧呼吸/AL OR 陽圧換気/AL
#3	従圧/AL OR 圧規定/AL OR 従量/AL OR 量規定/AL OR PCV/AL OR VCV/AL
#4	APRV/AL OR 気道内圧開放式/AL OR 気道内圧解放式/AL OR "Airway Pressure Release Ventilation"/AL

#5	間欠性強制換気/TH OR 同期式間欠的強制/AL OR 間欠的強制/AL OR SIMV/AL OR IMV/AL OR "synchronized intermittent mandatory"/AL OR "intermittent mandatory"/AL
#6	プレッシャーサポート/AL OR PSV/AL OR "pressure support"/AL OR "pressure-support"/AL
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	((RD= ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR (ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL)) NOT (CK= 動物 NOT CK= ヒト)) AND (PT=会議録除く)
#9	#1 AND #7 AND #8

資料 CQ22-2 フローダイアグラム



資料 CQ22-3 Risk of bias

人工呼吸器装着日数

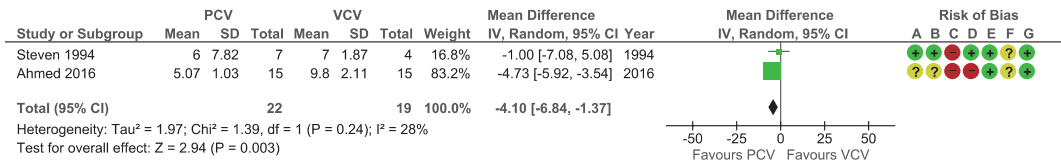
死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahmed 2016	?	?	-	-	+	?	+
Andre 2000	+	+	+	+	+	?	+
Steven 1994	+	+	-	+	+	?	+

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahmed 2016	?	?	+	+	+	?	+
Andre 2000	+	+	+	+	+	?	+
Steven 1994	+	+	+	+	+	?	+

資料 CQ22-4 Forest plot

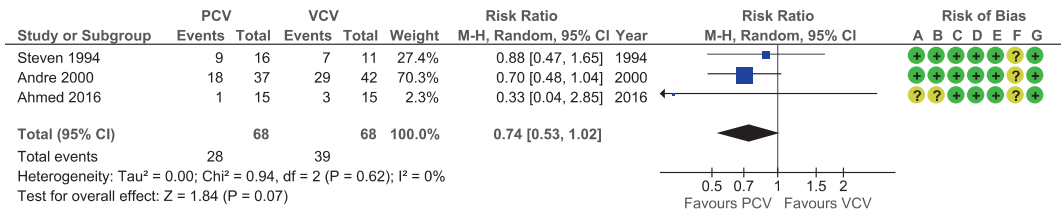
人工呼吸器装着日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ22-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	PCV	VCV	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		

人工呼吸器装着日数*

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	22	19	-	平均 4.1 日短縮 (6.84 日短縮～ 1.37 日短縮)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	----	----	---	---------------------------------------	-----------	----

死 亡

3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	28/68 (41.2%)	39/68 (57.4%)	RR 0.74 (0.53～1.02)	1,000 人当たり 149 人減少 (270 人減少～ 11 人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	------------------	------------------	------------------------	---	-----------	----

人工呼吸器関連肺損傷

0									-	推定不可能	-	重大
---	--	--	--	--	--	--	--	--	---	-------	---	----

*人工呼吸器非使用日数 (VFD) を扱った研究がなく、人工呼吸器装着日数とした。

CI：信頼区間，RR：リスク比，OIS：最適情報量。

人工呼吸器関連肺損傷はアウトカム報告がなかった。

説 明

- 含まれている研究の 2 つとも high risk of bias と評価したため。
- 含まれている研究が OIS を満たさないため。

資料 CQ22-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ22：成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理において、PCV と VCV のどちらが望ましいか？

集団：	ARDS 患者を含む人工呼吸器を要する成人呼吸不全患者
介入：	Pressure control ventilation (PCV) による人工呼吸器管理
比較対照：	Volume control ventilation (VCV) による人工呼吸器管理
主要なアウトカム：	死亡, 人工呼吸器装着日数, 人工呼吸器非使用日数 (VFD), 人工呼吸器関連肺損傷 (VALI)
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS 患者における人工呼吸器管理は, 原疾患の治療と同様に重要である. 一般的に用いられている人工呼吸器の換気様式は量規定換気 (VCV) と圧規定換気 (PCV) があるが, 患者予後に対してどちらの換気様式が有効であるかは定かではない
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS 患者における人工呼吸器管理は, 原疾患の治療と同様に重要である. 一般的に用いられている人工呼吸器の換気様式は VCV と PCV があるが, 患者予後に対してどちらの換気様式が有効であるかは定かではない. よって, この問題の優先度はおそらく高いといえる	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SRの結果, PICO に一致した RCT が 3 件施行されており, これらを用いたメタ解析を施行した. なお, アウトカムとして, VFD を扱った研究が見つからなかったため, アウトカムを VFD から人工呼吸器装着日数に変更した. 益のアウトカムとして, 人工呼吸器装着日数 (2 RCT : n=41) に関する効果推定値は, VCV と比較して PCV で平均差 4.1 日短縮 (95% CI : 6.84 日短縮~1.37 日短縮) し, 死亡 (3 RCT : n=136) に関する効果推定値は 1,000 人	

あたり 149 人減少 (95% CI : 270 人減少~11 人増加) した。VALI を報告した研究は見つからなかった。以上から介入による望ましい効果を「中程度」と判断した

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>害のアウトカムとして、再挿管、気管切開などのアウトカムを扱った研究は見つからなかった。よって、備考欄の Chacko らのメタ解析¹⁾の結果を考慮し、予想される望ましくない効果は「わずか」と判断した</p>	<p>2つのRCTを用いた Chacko らのメタ解析¹⁾の結果を引用した。 VALI (2 RCT : n=1,062) に関する効果推定値は、VCV と比較して PCV で 1,000 人あたり 23 人増加 (95% CI : 12 人減少~72 人増加) した</p>

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考												
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>人工呼吸器装着日数</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>VALI</td> <td>重大</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>VALI は採用された研究内に報告はなかった</p> <p>全体的なエビデンスの確実性 望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「低」と判断した</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	人工呼吸器装着日数	重大	⊕⊕○○ 低	死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中	VALI	重大	-	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)												
人工呼吸器装着日数	重大	⊕⊕○○ 低												
死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中												
VALI	重大	-												

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	最適な換気条件におけるアウトカムに関する価値観についてのデータはないが、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																				
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>VCV (対照)</th> <th>PCV (介入)</th> <th>絶対差 (95% CI)</th> <th>相対効果 RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>人工呼吸器装着日数</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均 4.1 日短縮 (6.84 日短縮～ 1.37 日短縮)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>39/68</td> <td>28/68</td> <td>149 人減少/ 1,000 人 (270 人減少～ 11 人増加)</td> <td>0.74 (0.53～ 1.02)</td> </tr> <tr> <td>VALI</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>推定不可能</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>VALI は採用された研究内に報告がなかった 以上より、効果と害のバランスは、「たぶん介入が有利」と判断した</p>	アウトカム	VCV (対照)	PCV (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)	人工呼吸器装着日数	-	-	平均 4.1 日短縮 (6.84 日短縮～ 1.37 日短縮)	-	死亡	39/68	28/68	149 人減少/ 1,000 人 (270 人減少～ 11 人増加)	0.74 (0.53～ 1.02)	VALI	-	-	推定不可能	-	
アウトカム	VCV (対照)	PCV (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)																		
人工呼吸器装着日数	-	-	平均 4.1 日短縮 (6.84 日短縮～ 1.37 日短縮)	-																		
死亡	39/68	28/68	149 人減少/ 1,000 人 (270 人減少～ 11 人増加)	0.74 (0.53～ 1.02)																		
VALI	-	-	推定不可能	-																		

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	PCV はすでに広く使用されている換気条件であり、施設により違いはある可能性はあるが、受け入れられると考えられる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	PCV はすでに広く使用されている換気条件であり、おそらく実現可能であると考えられる	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

成人 ARDS 患者において、換気条件として PCV もしくは VCV のどちらの換気条件を使用するべきかについて、本 SR の結果からは推奨を行うことはできない (in our practice statement)。

付帯事項

VCV はコンプライアンス、気道抵抗の変化に気づきやすいという利点もあり、今回の SR のみで、PCV が VCV に勝るといえるものではなく、VCV の使用に習熟した施設は使用を考慮してもよいと考えられる。パネル会議による投票で、推奨を提示せずに in our practice statement にすることに決定した。

理由 Justification

疑問 ARDS 患者において PCV は VCV と比較して死亡および人工呼吸器装着日数を減らすか？

患者 成人の ARDS 患者または重症の人工呼吸器装着患者。

介入 PCV による人工呼吸器管理。

対照 VCV による人工呼吸器管理。

アウトカム 人工呼吸器装着日数、死亡。

エビデンスの要約

SRの結果、PICOに一致したRCTが3件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した。なお、アウトカムとして、VFDを扱った研究が見つからなかったため、VFDのアウトカムを人工呼吸器装着日数に変更した。

換気条件としてPCVを用いることで、益のアウトカムとして、人工呼吸器装着日数(2 RCT: n=41)に関する効果推定値は平均4.1日短縮(95% CI: 6.84日短縮~1.37日短縮)し、死亡(3 RCT: n=136)に関する効果推定値は1,000人あたり149人減少(95% CI: 270人減少~11人増加)した。よって、介入による望ましい効果は「中程度」と判断した。一方、VALIは今回の採用論文では報告されていなかった。そのため、2つのRCTを用いたChackoらのメタ解析¹⁾の結果を引用した。結果としてVALI(2 RCT: n=1,062)に関する効果推定値はPCVを用いることで1,000人あたり23人増加(95% CI: 12人減少~72人増加)した。よって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。以上より介入(PCV)による効果と害のバランスは「たぶん効果が大きい」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「低」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

上記メタ解析によるVALIの引用結果はあるものの、理論的にはPCVがVALIを増加させる可能性は少ないと考えられ、PCVによる効果は害に勝ると考えられる。また、PCVはVCVと同様に通常の人工呼吸器で設定可能な換気条件であるため、コストや負担は増加せず、実現可能性も十分であると判断される。

パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により「成人ARDS患者の人工呼吸器管理において、PCVを使用することを提案する(非常に弱い推奨GRADE 2D)」が、中央値8.0点、見解不一致指数0.2920で合意であった。しかし、パネル会議では、このSRの結果は現在標準治療としてVCVを用いている施設においてPCVへの変更を推奨できる程、推奨度およびエビデンスの確実性が高いわけではないという意見があった。その結果、再投票をすることとし、修正Delphi法により、「成人ARDS患者において、換気条件としてPCVもしくはVCVのどちらの換気条件を使用すべきかについて、本SRの結果からは推奨を行うことはできないと判断した(in our practice statement)」が、中央値8.0点、見解不一致指数0.1316で合意に至り、上記推奨とした。

付加的な考慮事項

今回のメタ解析で用いた3研究のうちの1つ(Ahmed2016)はCOPD急性増悪患者を対象としたものであった。他の2研究はARDS患者を扱ったものであるものの、下記感度分析では人工呼吸器装着日数における有意差はなく、本メタ解析の結果のみでARDS患者へのPCVの有用性を論ずることは困難であると考えられる。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

感度分析としてCOPD急性増悪患者を扱った研究(Ahmed2016)を除いたメタ解析を施行した(付加的な考慮事項参照)。人工呼吸器装着日数(1 RCT)における効果推定値は平均1日短縮(95% CI: 7.08日短縮~5.08日延長)し、死亡(2 RCT)における効果推定値は1,000人あたり170人減少(95% CI: 312人減少~27人増加)したという結果であり、本解析で認められた人工呼吸器

装着日数短縮における有意差は消失していた。

また、自発呼吸のある患者に対して VCV を用いると、患者と人工呼吸器の非同調や、気道内圧が陰圧方向に変化することによる肺傷害が増加する可能性がある一方、自発呼吸がない患者に関しては、VCV と PCV の換気様式の違いによって肺に与える影響の差は大きくない可能性がある。したがって、自発呼吸がある患者とない患者のサブグループごとで、比較を行うことが検討される。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

PCV と VCV のどちらが好ましいかに関して『ARDS 診療ガイドライン 2016』、『ATS/ESICM/SCCM2017』での記載は認められなかった。施設や医療従事者の各換気モードに対する慣れや習熟度、そして患者の気道抵抗などの病態生理によって、より安全な換気条件を選択する必要がある。その場合、PCV を用いる場合は換気量を、VCV を用いる場合はプラトー圧をモニタリングする必要がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって臨床上の問題として PCV、VCV に加えて PRVC の使用状況に関して更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況につきモニタリングを行うことが必要である。

研究の可能性 Research priorities

今回はメタ解析の結果とパネル会議による投票に解離が認められたため、推奨を出すには至らなかったが、PCV と VCV のどちらを選択するかという CQ は日常診療では依然として重要である。今後も VCV と PCV を比較した大規模 RCT の登場が望まれる。

参考文献

- 1) Chacko B, Peter JV, Tharyan P, et al. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). Cochrane Database Syst Rev 2015 ; 1 : CD008807.

領域 C 侵襲的呼吸補助

CQ
23

成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理 において、APRV を使用するか？

推 奨

成人 ARDS 患者において、APRV と通常の人工呼吸器管理 (A/C など) のどちらを使用すべきかについて、本 SR の結果からは推奨を行うことはできない。自発呼吸を残した人工呼吸器管理を行っている際は APRV を考慮してもよい (in our practice statement)。

付帯事項

本 SR に含まれる研究には inverse ratio ventilation (IRV) が含まれており、それを除いたサブグループ解析では、VFD、死亡、圧損傷に関して APRV 使用群で望ましい方向性が認められた。しかし、受け入れや実行可能性を含め、パネル会議で推奨を提示することに賛同が得られなかったため、in our practice statement にすることとした。

1 背景、この問題の優先度

気道圧開放換気 (airway pressure release ventilation : APRV) は高気道内圧を維持できるが、VCV や PCV と比較してどちらが有効であるかは定かではない。上記背景により、この問題の優先度はおそらく高い。

2 解 説

1 PICO

患者 (P) : 成人の ARDS 患者または重症の人工呼吸器装着患者。

介入 (I) : APRV による人工呼吸器管理。

対照 (C) : 通常の人工呼吸器管理 (補助調節換気 assist control ventilation : A/C など)。

アウトカム (O) : 人工呼吸器非使用日数 (VFD)、死亡、圧損傷。

2 エビデンスの要約

1) 全 体

7つのRCTでメタ解析を行った。APRVを使用することで、VFD (3RCT : n=248) を平均3.64日延長 (95%CI : 0.02日短縮~7.3日延長)、死亡 (7RCT : n=409) を1,000人あたり72人減少 (95% CI : 125人減少~5人増加)、圧損傷 (3RCT : n=253) を1,000人あたり23人減少 (95% CI : 41人減少~42人増加)させた。以上から、介入による望ましい効果を「中程度」と判断した。一方、明らかな害となるアウトカムは認められず、よって介入に

よる望ましくない効果は「わからない」と判断した。以上から、「たぶん効果が大きい」と判断した。

2) 「典型的 APRV」

上記 7RCT のうち 4 つは、低圧相終了までに呼気フローが 0 となるもの (Putensen2002, Varpula2003, Varpula2004, Varpula2009) で、Bi-level モードによる逆比換気 (IRV) ともいえる換気モードであり、一般的に認知されている APRV とは言い難い。

「典型的 APRV」は、低圧相時間が短期 [50~75%PEFR (peak expiratory flow rate)] で終了するものを指す¹⁾と考えられ、低圧相で呼気フローが 0 とならないもの (>0%PEFR: ここでは「典型的 APRV」とする) のみを扱ったメタ解析も併せて施行した (50~75%PEFR を満たすのは Zhou 2017 のみ)。

「典型的 APRV」を使用することで、VFD (2RCT: n=190) を平均 5.65 日延長 (95% CI: 2.8 日延長~8.49 日延長)、死亡 (3RCT: n=253) を 1,000 人あたり 84 人減少 (95% CI: 152 人減少~22 人増加)、圧損傷 (3RCT: n=253) を 1,000 人あたり 23 人減少 (95% CI: 41 人減少~42 人増加) させた。以上から、介入による望ましい効果を「中程度」と判断した。一方、明らかな害となるアウトカムは認められず、よって介入による望ましくない効果は「わからない」と判断した。以上から、「たぶん効果が大きい」と判断した。

「典型的 APRV」によるメタ解析で、全体の解析と比較して点推定値や全体の望ましい方向性には変化は認められなかった。

3 エビデンスの確実性

1) 全体

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は

一致しており、「中」と判断した。

2) 「典型的 APRV」

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しており、「中」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

特定の機種の人工呼吸器以外では、典型的な APRV を行うことは困難であり、そのためのコストを要すること、また、典型的な APRV を行うために、習熟したスタッフが必要と考えられることから、使用に際しては施設ごとの対応が求められる。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「成人 ARDS 患者において、換気条件として APRV を使用することを提案する (弱い推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D)」が、中央値 7 点、見解不一致指数 0.2414 であった。パネル会議では筋弛緩薬との併用が困難なモードであり、同時に推奨することは困難であるという議論があった。その結果、再投票することになり、修正 Delphi 法により、「推奨として in our practice statement を用いる」が、中央値 7 点、見解不一致指数 0.2188、で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

APRV モードを使用している場合でも、PEFR に意識が払われずに換気設定が行われている場合、有効性が得られない可能性もある。

また、肺のリクルータビリティが乏しい患者において VALI のリスクが高まる可能性や、高

い気道内圧により静脈灌流量が低下し、心拍出量および血圧が低下する可能性などを考慮する必要がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

ARDS に対する APRV の使用に対して、『ARDS 診療ガイドライン 2016』²⁾、『ATS/ESICM/SCCM2017』³⁾では推奨はなかった。

6 治療のモニタリングと評価

APRV が実際どの程度の施設で用いられているかについての更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外の臨床的問題についてアンケートなどを行い、モニタリングすることが必要である。

7 今後の研究の可能性

Habashi⁴⁾が推奨している PEFr 設定を利用した RCT は、本メタ解析の中では Zhou2017 のみであり、この設定方法の有効性を確認するための、別の大規模 RCT が必要である。リクルータビリティの有無、自発呼吸の強さなどにより APRV の効果が異なる可能性があり、今

後の研究課題である。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress Syndrome」「Airway pressure release ventilation」「Mechanical ventilation」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 6 月 29 日までの文献を検索したところ 5,933 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 7 件の RCT⁵⁻¹¹⁾を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Li 2016⁵⁾, Maxwell 2010⁶⁾, Putensen 2001⁷⁾, Varpula 2003⁸⁾, Varpula 2004⁹⁾, Varpula 2009¹⁰⁾, Zhou 2017¹¹⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ23-1 Search strategy.
- ・資料 CQ23-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ23-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ23-4 Forest plot.
- ・資料 CQ23-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ23-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Carsetti A, Damiani E, Domizi R, et al. Airway pressure release ventilation during acute hypoxemic respiratory failure : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 2019 ; 9 : 44.
- 2) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
- 3) Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline : Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome (published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 1540). *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 1253-63.
- 4) Habashi NM. Other approaches to open-lung ventilation : airway pressure release ventilation. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : S228-40.
- 5) Li JQ, Li N, Han GJ, et al. Clinical research about airway pressure release ventilation for moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol*

- Sci 2016 ; 20 : 2634-41.
- 6) Maxwell RA, Green JM, Waldrop J, et al. A randomized prospective trial of airway pressure release ventilation and low tidal volume ventilation in adult trauma patients with acute respiratory failure. *J Trauma* 2010 ; 69 : 501-11.
 - 7) Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 43-9.
 - 8) Varpula T, Jousela I, Niemi R, et al. Combined effects of prone positioning and airway pressure release ventilation on gas exchange in patients with acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 ; 47 : 516-24.
 - 9) Varpula T, Valta P, Niemi R, et al. Airway pressure release ventilation as a primary ventilatory mode in acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 48 : 722-31.
 - 10) Varpula T, Valta P, Markkola A, et al. The effects of ventilatory mode on lung aeration assessed with computer tomography : a randomized controlled study. *J Intensive Care Med* 2009 ; 24 : 122-30.
 - 11) Zhou Y, Jin X, Lv Y, et al. Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 1648-59.

資料 CQ23-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/8)

#1	respiratory distress syndrome, adult[mh] OR acute respiratory distress syndrom*[tiab] OR respiratory insufficiency[mh] OR acute lung injury[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR acute respiratory failure*[tiab] OR ALI[tiab] OR ARDS[tiab]
#2	Respiration, Artificial[mh] OR artificilal respiration*[tiab] OR Pulmonary Ventilation[mh] OR pulmonary ventilat*[tiab] OR Ventilators, Mechanical[mh] OR mechanical ventilat*[tiab] OR positive-pressure respiration*[tiab] OR positive pressure ventilat*[tiab]
#3	pressure control*[tiab] OR PCV[tiab] OR volume control*[tiab] OR VCV[tiab]
#4	airway pressure release ventilat*[tiab] OR APRV[tiab]
#5	synchronized intermittent mandatory ventilation[tiab] OR intermittent mandatory ventilation[tiab] OR SIMV[tiab] OR IMV[tiab]
#6	PSV[tiab] OR pressure support[tiab]
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#9	#1 AND #7 AND #8

CENTRAL (Search date : 2020/7/8)

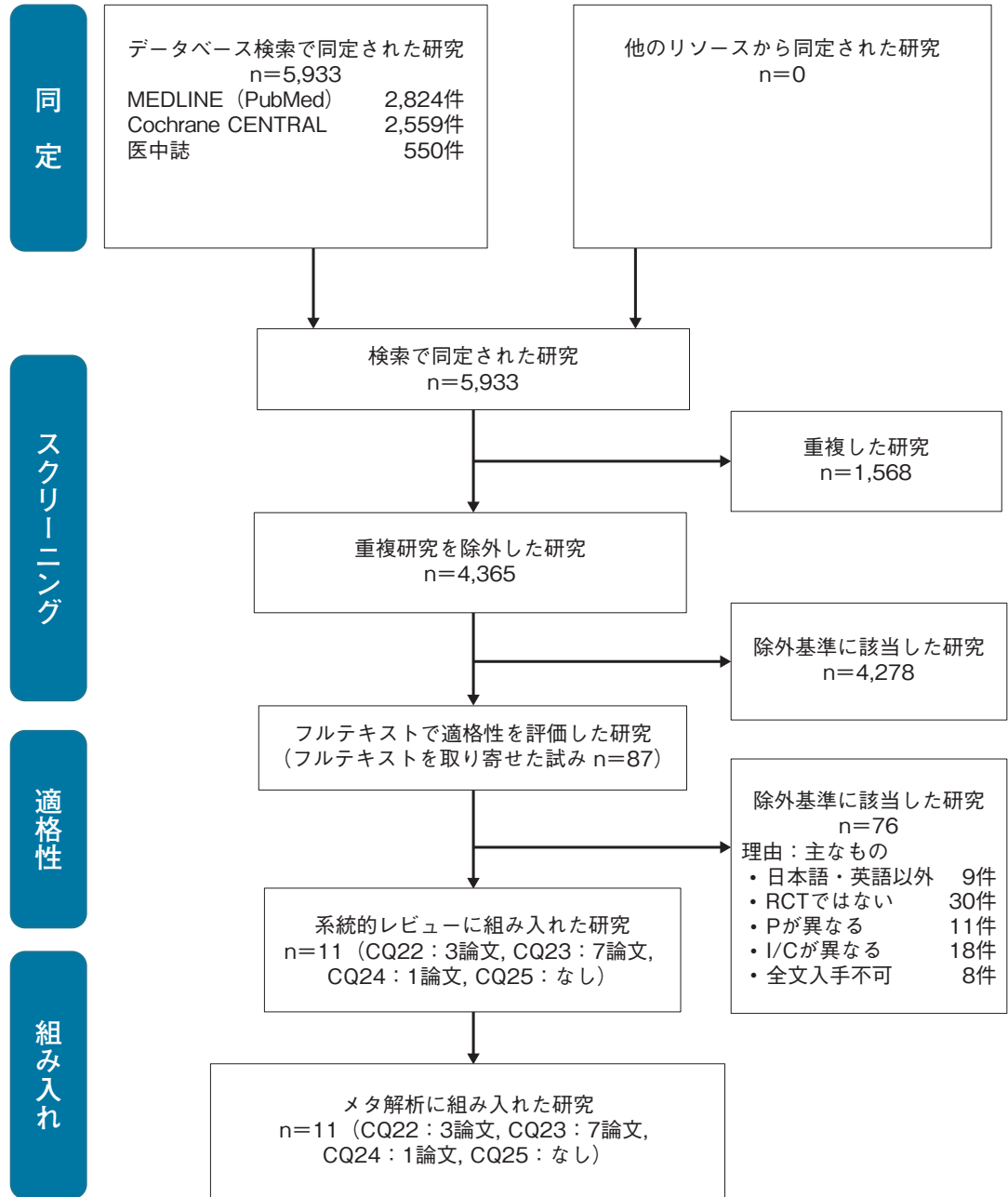
#1	[mh "respiratory distress syndrome, adult"] OR "acute respiratory distress syndrom":ti,ab OR [mh "respiratory insufficiency"] OR [mh "acute lung injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab OR ALI:ti,ab OR ARDS:ti,ab
#2	[mh "Respiration, Artificial"] OR "artificial respiration":ti,ab OR [mh "Pulmonary Ventilation"] OR "pulmonary ventilation":ti,ab OR [mh "Ventilators, Mechanical"] OR "mechanical ventilation":ti,ab OR "positive-pressure respiration":ti,ab OR "positive pressure ventilation":ti,ab
#3	"pressure control":ti,ab OR PCV:ti,ab OR "volume control":ti,ab OR VCV:ti,ab
#4	"airway pressure release ventilation":ti,ab OR APRV:ti,ab
#5	"synchronized intermittent mandatory ventilation":ti,ab OR "intermittent mandatory ventilation":ti,ab OR SIMV:ti,ab OR IMV:ti,ab
#6	PSV:ti,ab OR "pressure support":ti,ab
#7	{OR #2-#6}
#8	#1 AND #7
#9	[mh animals] NOT [mh humans]
#10	#8 NOT #9

Igakyo-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/26)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 呼吸促進症候群/AL OR ARDS/AL OR "acute respiratory distress syndrome"/AL OR 急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL OR 急性肺障害/AL OR 急性肺傷害/AL OR "acute lung injury"/AL OR 呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL OR 呼吸機能不全/AL
#2	人工呼吸/TH OR 人工呼吸/AL OR 人工換気/AL OR レスプレータ/AL OR ベンチレータ/AL OR 機械換気/AL OR 機械的換気/AL OR 人工換気/AL OR 調節呼吸/AL OR 調節換気/AL OR 陽圧呼吸/AL OR 陽圧換気/AL
#3	従圧/AL OR 圧規定/AL OR 従量/AL OR 量規定/AL OR PCV/AL OR VCV/AL
#4	APRV/AL OR 気道内圧開放式/AL OR 気道内圧解放式/AL OR "Airway Pressure Release Ventilation"/AL

#5	間欠性強制換気/TH OR 同期式間欠的強制/AL OR 間欠的強制/AL OR SIMV/AL OR IMV/AL OR "synchronized intermittent mandatory"/AL OR "intermittent mandatory"/AL
#6	プレッシャーサポート/AL OR PSV/AL OR "pressure support"/AL OR "pressure-support"/AL
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	((RD= ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR (ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL)) NOT (CK= 動物 NOT CK= ヒト)) AND (PT=会議録除く)
#9	#1 AND #7 AND #8

資料 CQ23-2 フローダイアグラム



資料 CQ23-3 Risk of bias

人工呼吸器非使用日数

死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Li 2016	+	?	-	+	+	?	+
Maxwell 2010	+	?	-	+	+	?	+
Putensen 2001	?	?	-	+	+	?	+
Varpula 2003	+	+	?	?	?	?	+
Varpula 2004	?	+	-	+	+	?	+
Varpula 2009	?	?	?	?	?	?	+
Zhou 2017	+	+	-	+	+	?	+

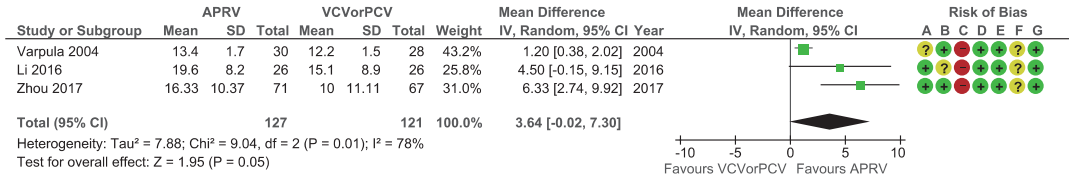
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Li 2016	+	?	+	+	+	?	+
Maxwell 2010	+	?	+	+	+	?	+
Putensen 2001	?	?	+	+	+	?	+
Varpula 2003	+	+	+	+	+	?	+
Varpula 2004	?	+	+	+	+	?	+
Varpula 2009	?	?	+	+	+	?	+
Zhou 2017	+	+	+	+	+	?	+

圧損傷

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Li 2016	+	?	-	+	+	?	+
Maxwell 2010	+	?	-	+	+	?	+
Zhou 2017	+	+	-	+	+	?	+

資料 CQ23-4 Forest plot

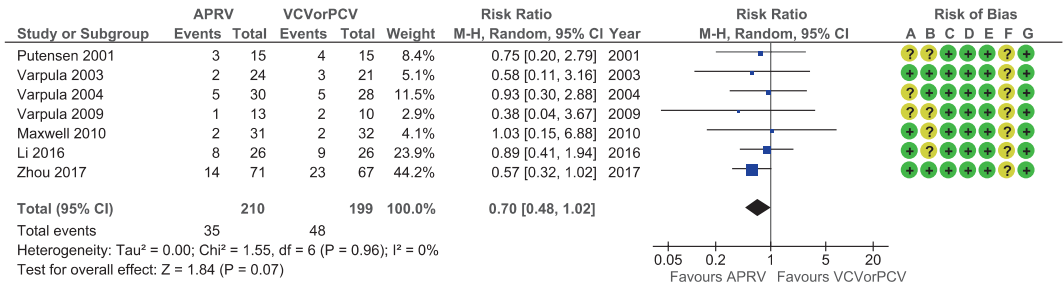
人工呼吸器非使用日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

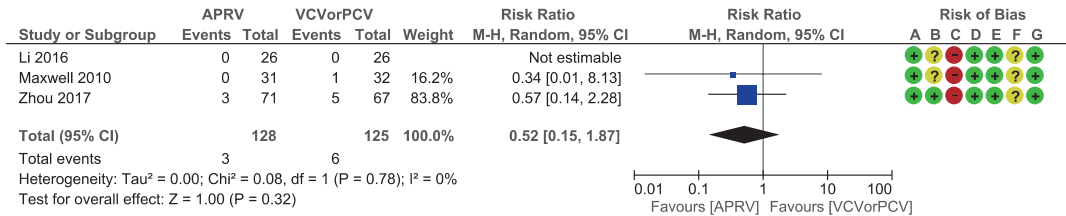
死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

圧損傷



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ23-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	APRV	VCV もしくは PCV	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
VFD*												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	127	121	-	平均 3.64 日延長 (0.02 日短縮～ 7.3 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
死 亡												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	35/210 (16.7%)	48/199 (24.1%)	RR 0.70 (0.48～1.02)	1,000 人あたり 72 人減少 (125 人減少～ 5 人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
圧損傷												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	3/128 (2.3%)	6/125 (4.8%)	RR 0.52 (0.15～1.87)	1,000 人あたり 23 人減少 (41 人減少～ 42 人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大

*28 日間の人工呼吸器非使用日数 (VFD).

CI : 信頼区間, RR : リスク比, OIS : 最適情報量.

説 明

- 治療提供者、参加者の盲検ができずバイアスのリスクが高いと考えられ、かつバイアスの評価ができない項目が多数あるため。
- $I^2=78\%$ であり高度の統計学的異質性があること、かつフォレストプロットを視覚的に判断した結果として臨床的異質性もあることから、「深刻」と判断し1段階ダウンとした。
- 総サンプル数が248とOISは満たさず、かつ95%CIの幅が広くCIは“効果なし”および最小重要差(MID)をまたいでいると考えられ「深刻」と判断し1段階ダウンとした。
- 総サンプル数が409、イベント数が83とOISを満たさず、かつ95%CIの幅が広くCIは“効果なし”と“相当の益”を含んでいる。
- 総サンプル数が253、イベント数が9とOISを満たさず、かつ95%CIの幅が広くCIは“相当な害”と“相当の益”を含んでおり、「非常に深刻」と判断し2段階ダウンとした。

資料 CQ23-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ23：成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理において、APRV を使用するか？

集団：	ARDS 患者を含む人工呼吸器を要する成人呼吸不全患者
介入：	気道内圧開放換気（APRV）による人工呼吸器管理
比較対照：	通常の人工呼吸器管理（補助調節換気：A/C など）
主要なアウトカム：	人工呼吸器非使用日数（VFD）、死亡、圧損傷
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS 患者における人工呼吸器管理は、原疾患の治療と同様に重要である。APRV は高気道内圧を維持できるため ARDS にしばしば用いられているが、一般的に用いられている換気条件としての VCV や PCV と比較して、どちらが有効であるかは明らかではない
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS 患者における人工呼吸器管理は、原疾患の治療と同様に重要である。APRV は高気道内圧を維持できるため ARDS にしばしば用いられているが、一般的に用いられている換気条件としての VCV や PCV と比較して、どちらが有効であるかは明らかではない。したがって、この問題の優先度はおそらく高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SR の結果、PICO に一致した RCT が 7 件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した 益のアウトカムとして、VFD（3 RCT：n=248）に関する効果推定値は APRV を用いることで平均差 3.64 日増加（95% CI：0.02 日減少～7.3 日増加）し、死亡（7 RCT：n=409）に関する効果推定値は 1,000 人あたり 72 人減少（95% CI：125 人減少～5 人増加）した。また、当初害のアウトカムとして検討した圧損傷に関しても結果として望ましい方向性となったため益のアウトカムとした。圧損傷（3 RCT：n=253）に関する効果推定値は、1,000 人あたり 23 人減少（95% CI：41 人減少～	

	42人増加)した。以上から、介入による望ましい効果は「中程度」と判断した	
--	--------------------------------------	--

望ましくない効果 Undesirable effects
 予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> わからない	害のアウトカムとして採用した圧損傷については、結果として望ましい方向性となったため益のアウトカムとした。また、他の重大、重要アウトカムを検討したが明らかな害となるアウトカムは認められず。よって、望ましくない効果は「わからない」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence
 効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考												
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VFD</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>圧損傷</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> </tbody> </table> <p>全体的なエビデンスの確実性 望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	VFD	重大	⊕○○○ 非常に低	死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中	圧損傷	重大	⊕○○○ 非常に低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)												
VFD	重大	⊕○○○ 非常に低												
死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中												
圧損傷	重大	⊕○○○ 非常に低												

価値観 Values
 人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
 Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確	APRV を用いた管理におけるアウトカムに関する価値観についてのデータはないが、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる	

実性や多様性はない ○重要な不確実性や多様性はない	
------------------------------	--

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																				
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>結果のまとめ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>A/C (対照)</th> <th>APRV (介入)</th> <th>絶対差 (95% CI)</th> <th>相対効果 RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VFD</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均 3.64 日延長 (0.02 日短縮～ 7.3 日延長)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>48/199</td> <td>35/210</td> <td>72 人減少/ 1,000 人 (125 人減少～ 5 人増加)</td> <td>0.70 (0.48～1.02)</td> </tr> <tr> <td>圧損傷</td> <td>6/125</td> <td>3/128</td> <td>23 人減少/ 1,000 人 (41 人減少～ 42 人増加)</td> <td>0.52 (0.15～1.87)</td> </tr> </tbody> </table> <p>以上より、効果と害のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した</p>	アウトカム	A/C (対照)	APRV (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)	VFD	-	-	平均 3.64 日延長 (0.02 日短縮～ 7.3 日延長)	-	死亡	48/199	35/210	72 人減少/ 1,000 人 (125 人減少～ 5 人増加)	0.70 (0.48～1.02)	圧損傷	6/125	3/128	23 人減少/ 1,000 人 (41 人減少～ 42 人増加)	0.52 (0.15～1.87)	
アウトカム	A/C (対照)	APRV (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)																		
VFD	-	-	平均 3.64 日延長 (0.02 日短縮～ 7.3 日延長)	-																		
死亡	48/199	35/210	72 人減少/ 1,000 人 (125 人減少～ 5 人増加)	0.70 (0.48～1.02)																		
圧損傷	6/125	3/128	23 人減少/ 1,000 人 (41 人減少～ 42 人増加)	0.52 (0.15～1.87)																		

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>検討に使用されたエビデンスはないが、APRV 専用モードがある人工呼吸器がある施設では、使用に習熟したスタッフがいれば、受け入れは可能と考えられる。一方、APRV 専用モードがある人工呼吸器を持たない施設では、Bi-level などのモードを用いて APRV に類似した動作を行うことになり、患者の呼気に同期することによって呼吸時間が延長したり、短時間の低圧相時間が設定できず十分な auto PEEP が保てないことがある。その場合専用の人工呼吸器の使用が望ましく、コストが発生する。よって、受け入れは「一概には言えない」と判断した</p>	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ	検討に使用されたエビデンスはないが人工呼吸器設定の問題であり、	

<input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	APRV モードがある人工呼吸器があり実施可能であると考えられる。ただし、設定にあたっては低圧相の時間は 50~75% PEFr を目標にするなど、使用に習熟していることが望ましい。よって、「一概には言えない」と判断した	
---	--	--

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

成人 ARDS 患者において、APRV と通常の人工呼吸器管理（A/C など）のどちらを使用すべきかについて、本 SR の結果からは推奨を行うことはできない。自発呼吸を残した人工呼吸器管理を行っている際は APRV を考慮してもよい (in our practice statement)。

付帯事項

本 SR に含まれる研究には inverse ratio ventilation (IRV) が含まれており、それを除いたサブグループ解析では、VFD、死亡、圧損傷に関して APRV 使用群で望ましい方向性が認められた。しかし、受け入れや実行可能性を含め、パネル会議で推奨を提示することに賛同が得られなかったため、in our practice statement にすることとした。

理由 Justification

疑問 ARDS 患者において APRV は他の換気モードと比較して死亡、VFD を改善するか？

患者 成人の ARDS 患者または重症の人工呼吸器装着患者。

介入 APRV による人工呼吸器管理。

対照 通常の人工呼吸器管理（A/C など）。

アウトカム VFD、死亡、圧損傷。

エビデンスの要約

1) 全体

SR の結果、PICO に一致した RCT が 7 件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した。APRV を用いることで、益のアウトカムとして、VFD (3 RCT : n=248) に関する効果推定値は平均 3.64 日延長 (95% CI : 0.02 日短縮~7.3 日延長) し、死亡 (7 RCT : n=409) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 72 人減少 (95% CI : 125 人減少~5 人増加) し、圧損傷 (3 RCT : n=253) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 23 人減少 (95% CI : 41 人減少~42 人増加) した。よって、介入による望ましい効果は「中程度」と判断した。一方、明らかな害となるアウトカムは認められず、望ましくない効果は「わからない」と判断した。以上より、効果と害のバランスは、「たぶん効果が大きい」と判断した。

2) 「典型的 APRV」

今回採用した 7 RCT のうち 4 RCT では、低圧相終了までに呼気フローが 0 となるもの (Putensen2002, Varpula2003, Varpula2004, Varpula2009) で、逆比換気 (IRV) ともいえる換気モードであり、一般的に認知されている APRV とは言い難い。

典型的な APRV は、低圧相時間が短期 (50~75% PEFR) で終了するものを指す²⁾と考えられ、低圧相で呼気フローが 0 とならないもの (>0% PEFR: ここでは「典型的 APRV」とする) のみを扱った研究によるサブグループ解析も併せて施行した (50~75% PEFR を満たしたのは Zhou 2017 のみであった)。

「典型的 APRV」を使用することで、VFD (2 RCT: n=190) に関する効果推定値は平均 5.65 日延長 (95% CI: 2.8 日延長~8.49 日延長) し、死亡 (3 RCT: n=253) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 84 人減少 (95% CI: 152 人減少~22 人増加) し、圧損傷 (3 RCT: n=253) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 23 人減少 (95% CI: 41 人減少~42 人増加) した。以上から、介入による望ましい効果は「中程度」と判断した。一方、明らかな害となるアウトカムは認められず、望ましくない効果は「わからない」と判断した。以上より、効果と害のバランスは、「たぶん効果が大きい」と判断した。

「典型的 APRV」によるサブグループ解析は、全体の解析と比較して点推定値や全体の望ましい方向性に変化は認められなかった。

エビデンスの確実性

1) 全体

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した。

2) 「典型的 APRV」

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した。

エビデンスの確実性も全体の解析とサブグループ解析における変化は認められなかった。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

APRV による人工呼吸器管理は A/C などの通常の人工呼吸器管理と比べて、死亡、VFD、圧損傷のアウトカムを改善する可能性がある。しかし、特定の機種の人呼吸器以外では、典型的な APRV を行うことは困難であり、そのためのコストを要すること、また、典型的な APRV を行うにあたって、習熟したスタッフが必要と考えられ、使用に際しては施設ごとの対応が求められると考えられる。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「成人 ARDS 患者において、換気条件として APRV を使用することを提案する (弱い推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D)」が、中央値 7 点、見解不一致指数 0.2414 であった。パネル会議では筋弛緩薬との併用が困難なモードであり、同時に推奨することは困難であるという議論があった。その結果、再投票することになり、修正 Delphi 法により、「推奨として In our practice statement を用いる」が、中央値 7 点、見解不一致指数 0.2188 で合意に至った。

付加的な考慮事項

今回の「典型的 APRV」群の RCT の中には、低圧相時間を 25~75%PEFR と定義したもの (Maxewell 2010)、および呼気時間は 0.4~0.8 秒と短時間に設定されているものの PEFR に関しての言

及がないもの (Li2016) が含まれている。Habashi の総説¹⁾では、低圧相時間は 50～75% PEFR を満たすことが推奨されているが、それを満たす Zhou 2017 のみであり、それが今回の結果に影響を及ぼしている可能性も考慮される。

また、今回採用した研究の多くが moderate～severe ARDS を組み入れ基準としており、平均 P/F ratio は 100～150 mmHg 程度であった。よって、APRV を使用する場合、中等症以上の症例に使用されることが望ましいと考えられる。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

上記エビデンスの要約、付加的な考慮事項を参照。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

ARDS に対する APRV の使用に対して、『ARDS 診療ガイドライン 2016』『ATS/ESICM/SCCM2017』では推奨はなかった。

APRV モードを使用している場合でも PEFR に意識が払われずに換気設定が行われている場合、有効性が得られない可能性もあるため、使用に習熟していない、また、専用の機械を持たない施設での使用には慎重になるべきである。

また、使用に際しては、肺のリクルータビリティが乏しい患者において VALI のリスクが高まる可能性や、高い気道内圧により静脈灌流量が低下し、心拍出量および血圧が低下する可能性などを考慮する必要がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって臨床上の問題として APRV が実際どの程度の施設で用いられているかに関しての更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて本診療ガイドライン公表後にアンケートなどを行い、モニタリングすることが必要である。

研究の可能性 Research priorities

Habashi¹⁾が推奨している PEFR 設定を利用した RCT は本メタ解析に用いた研究の中では Zhou 2017 のみであり、この設定方法の有効性を確認するための、別の大規模 RCT が必要であると考えられる。また、リクルータビリティの有無、自発呼吸の強さなどにより APRV の効果が異なる可能性があり、今後の研究課題である。

参考文献

- 1) Habashi NM. Other approaches to open-lung ventilation : airway pressure release ventilation. Crit Care Med 2005 ; 33 : S228-40.

領域 C 侵襲的呼吸補助

CQ
24

成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理において、SIMV と A/C のどちらが望ましいか？

推奨

成人 ARDS 患者において、SIMV と A/C のどちらの換気モードを使用すべきかについて、本 SR の結果からは推奨を行うことはできない (in our practice statement) .

付帯事項

非同調の増加や呼吸器離脱までの時間の延長といったリスクを考慮すると、SIMV よりも A/C が使用されることが多い。

1 背景、この問題の優先度

ARDS 患者における人工呼吸器管理は、原疾患の治療と同様に重要である。人工呼吸の最適な換気条件として何を選択すべきかは未だ明らかではなく、特に補助調節換気 (assist control ventilation : A/C) と同期式間欠的強制換気 (synchronized intermittent mandatory ventilation : SIMV) は通常的人工呼吸器管理に用いられているものの、どちらが有効であるかは定かではない。したがって、この問題の優先度はおそらく高いと考えられる。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 成人の ARDS 患者または重症の人工呼吸器装着患者。

介入 (I) : SIMV による人工呼吸器管理。

対照 (C) : A/C による人工呼吸器管理。

アウトカム (O) : 人工呼吸器装着日数, 死亡。

2 エビデンスの要約

SR の結果、PICO で設定された VFD を含む研究が見つからなかったため、VFD のアウトカムを「人工呼吸器装着日数」に変更した。

益のアウトカムとして、SIMV を使用することで A/C と比較して、人工呼吸器装着日数 (IRCT : n=40) は 0 日減少 (95%CI : 7.41 日減少~7.41 日増加), 死亡 (IRCT : n=40) を 1,000 人あたり 100 人減少 (95%CI : 272 人減少~308 人増加) であった。このことより予想される望ましい効果は「たぶん大きい」と判断した。一方、害のアウトカムとして、Robinson らによる観察研究¹⁾によると、人工呼吸器との非同調が多く生じた患者群は、有意に SIMV が高い頻度で使用されていた。また、

ARDS患者に限定しない複数の研究では、SIMVを呼吸器離脱のモードとして用いた場合、他の呼吸器モードと比較して人工呼吸器離脱まで時間が長かったとする報告も認められた^{2,3)}。以上より、予想される望ましくない効果は「わからない」と判断した。以上より、メタ解析における効果と害のバランスは「たぶん介入が有利」と考えられた。

3 エビデンスの確実性

メタ解析に含まれた唯一の単施設RCTのサンプル数は40と小さく、死亡および人工呼吸器装着日数は二次アウトカムであった。また、サンプル数が小さいため有意差は認められなかったが、A/C群でミダゾラムの使用量が多い傾向があり、せん妄や非同調などが助長され、人工呼吸器装着日数や死亡に影響を与えている可能性が考慮された。以上より、このメタ解析によるSIMVおよびA/Cの使用における推奨提示は困難と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

本介入における、望ましい、望ましくない効果はわからないものの、人工呼吸器の換気条件の変更におけるコストは低いものと考えられる。

5 パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により、「成人ARDS患者において、SIMVもしくはA/Cのどちらの換気条件を使用すべきかについて、本SRの結果からは推奨を行うことはできないと判断した (in our practice statement)」が、中央値8.0点、見解不一致指数0.1316であった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

特になし。

4 実施上の考慮事項

SIMVを用いるのであれば、人工呼吸器と患者間の非同調をモニターし、著明な非同調が認められる場合は他のモードに変更する必要がある。離脱モードとしてSIMVを使用することは望ましくない⁴⁾。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

A/CとSIMVに関して『ARDS診療ガイドライン2016』⁵⁾『ATS/ESICM/SCCM2017』⁶⁾では記載は認められなかった。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題として、SIMVが現状どの程度使用されているかについて更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングすることが必要である。

7 今後の研究の可能性

今回はメタ解析に用いた研究のバイアスリスクが高いこと、および日常臨床と結果の乖離から、推奨を出すには至らなかったが、SIMVとA/Cのどちらを選択するかというCQは日常診療では依然として重要である。よって、引き続き、質の高いSIMVとA/Cを比較した大規模RCTの登場が望まれる。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress」「Synchronized intermittent mandatory ventilation」「Mechanical ventilation」をキーワードとし

て、PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で2020年6月29日までの文献を検索したところ5,933件の研究が同定され、スクリーニングの結果1件のRCT⁷⁾を採用した。

9 本CQで対象とした研究

Luo 2015⁷⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ24-1 Search strategy.
- ・資料 CQ24-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ24-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ24-4 Forest plot.
- ・資料 CQ24-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ24-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Robinson BR, Blakeman TC, Toth P, et al. Patient-ventilator asynchrony in a traumatically injured population. *Respir Care* 2013 ; 58 : 1847-55.
- 2) 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* 1994 ; 150 : 896-903.
- 3) Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 345-50.
- 4) Kacmarek RM, Branson RD. Should intermittent mandatory ventilation be abolished? *Respir Care* 2016 ; 61 : 854-66.
- 5) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
- 6) Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline : Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome (published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 1540). *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 1253-63.
- 7) Luo J, Wang MY, Liang BM, et al. Initial synchronized intermittent mandatory ventilation versus assist/control ventilation in treatment of moderate acute respiratory distress syndrome : a prospective randomized controlled trial. *J Thorac Dis* 2015 ; 7 : 2262-73.

資料 CQ24-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/8)

#1	respiratory distress syndrome, adult[mh] OR acute respiratory distress syndrom*[tiab] OR respiratory insufficiency[mh] OR acute lung injury[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR acute respiratory failure*[tiab] OR ALI[tiab] OR ARDS[tiab]
#2	Respiration, Artificial[mh] OR artificilal respiration*[tiab] OR Pulmonary Ventilation[mh] OR pulmonary ventilat*[tiab] OR Ventilators, Mechanical[mh] OR mechanical ventilat*[tiab] OR positive-pressure respiration*[tiab] OR positive pressure ventilat*[tiab]
#3	pressure control*[tiab] OR PCV[tiab] OR volume control*[tiab] OR VCV[tiab]
#4	airway pressure release ventilat*[tiab] OR APRV[tiab]
#5	synchronized intermittent mandatory ventilation[tiab] OR intermittent mandatory ventilation[tiab] OR SIMV[tiab] OR IMV[tiab]
#6	PSV[tiab] OR pressure support[tiab]
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#9	#1 AND #7 AND #8

CENTRAL (Search date : 2020/7/8)

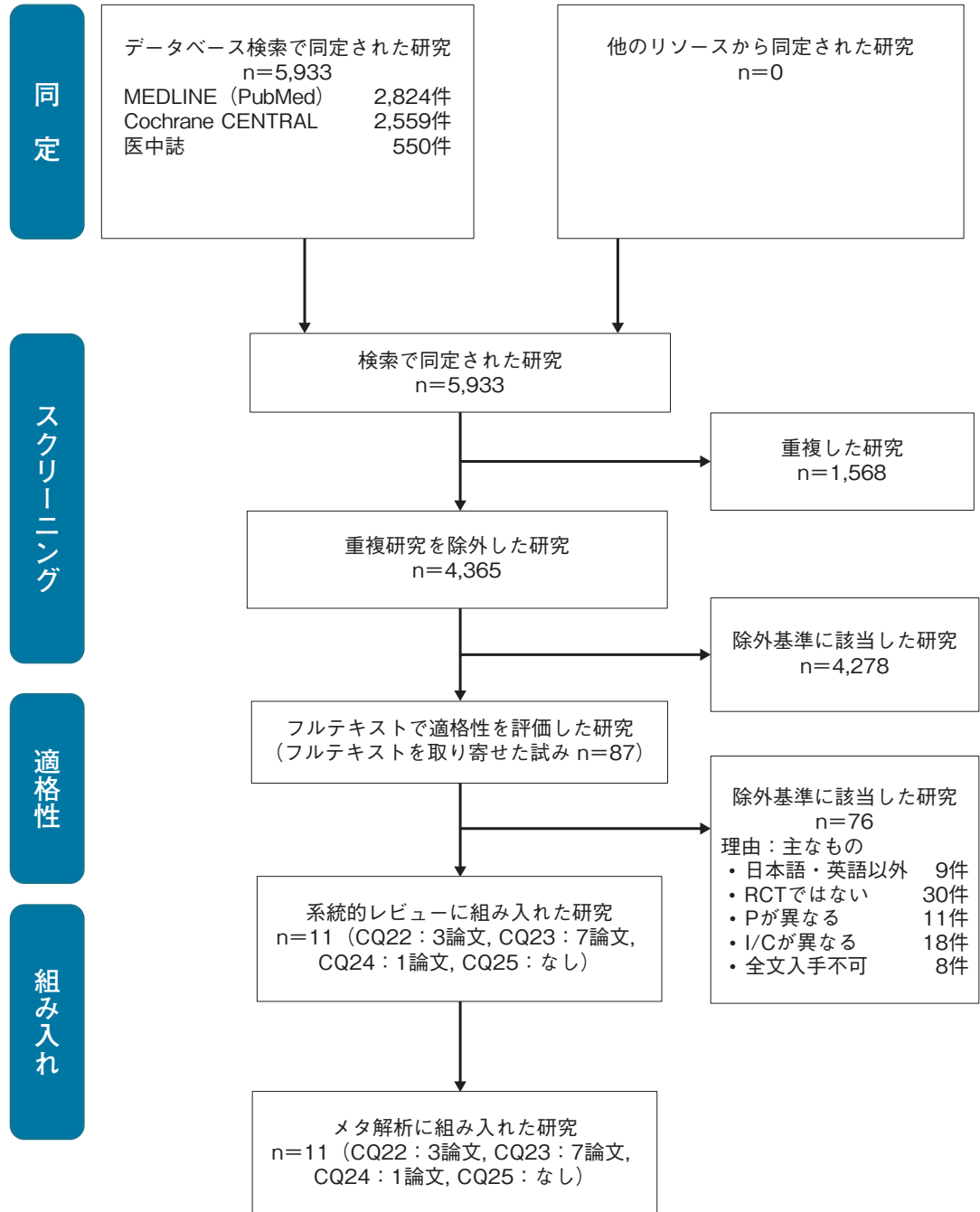
#1	[mh "respiratory distress syndrome, adult"] OR "acute respiratory distress syndrom":ti,ab OR [mh "respiratory insufficiency"] OR [mh "acute lung injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab OR ALI:ti,ab OR ARDS:ti,ab
#2	[mh "Respiration, Artificial"] OR "artificial respiration":ti,ab OR [mh "Pulmonary Ventilation"] OR "pulmonary ventilation":ti,ab OR [mh "Ventilators, Mechanical"] OR "mechanical ventilation":ti,ab OR "positive-pressure respiration":ti,ab OR "positive pressure ventilation":ti,ab
#3	"pressure control":ti,ab OR PCV:ti,ab OR "volume control":ti,ab OR VCV:ti,ab
#4	"airway pressure release ventilation":ti,ab OR APRV:ti,ab
#5	"synchronized intermittent mandatory ventilation":ti,ab OR "intermittent mandatory ventilation":ti,ab OR SIMV:ti,ab OR IMV:ti,ab
#6	PSV:ti,ab OR "pressure support":ti,ab
#7	{OR #2-#6}
#8	#1 AND #7
#9	[mh animals] NOT [mh humans]
#10	#8 NOT #9

Igakyo-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/26)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 呼吸促進症候群/AL OR ARDS/AL OR "acute respiratory distress syndrome"/AL OR 急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL OR 急性肺障害/AL OR 急性肺傷害/AL OR "acute lung injury"/AL OR 呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL OR 呼吸機能不全/AL
#2	人工呼吸/TH OR 人工呼吸/AL OR 人工換気/AL OR レスピレータ/AL OR ベンチレータ/AL OR 機械換気/AL OR 機械的換気/AL OR 人工換気/AL OR 調節呼吸/AL OR 調節換気/AL OR 陽圧呼吸/AL OR 陽圧換気/AL
#3	従圧/AL OR 圧規定/AL OR 従量/AL OR 量規定/AL OR PCV/AL OR VCV/AL
#4	APRV/AL OR 気道内圧開放式/AL OR 気道内圧解放式/AL OR "Airway Pressure Release Ventilation"/AL

#5	間欠性強制換気/TH OR 同期式間欠的強制/AL OR 間欠的強制/AL OR SIMV/AL OR IMV/AL OR "synchronized intermittent mandatory"/AL OR "intermittent mandatory"/AL
#6	プレッシャーサポート/AL OR PSV/AL OR "pressure support"/AL OR "pressure-support"/AL
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	((RD= ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR (ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL)) NOT (CK= 動物 NOT CK= ヒト)) AND (PT=会議録除く)
#9	#1 AND #7 AND #8

資料 CQ24-2 フローダイアグラム



資料 CQ24-3 Risk of bias

人工呼吸器非使用日数

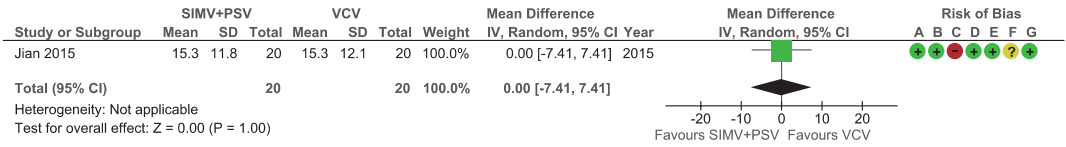
死亡

Jian 2015	+	+	-	+	+	?	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Jian 2015	+	+	+	+	+	?	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

資料 CQ24-4 Forest plot

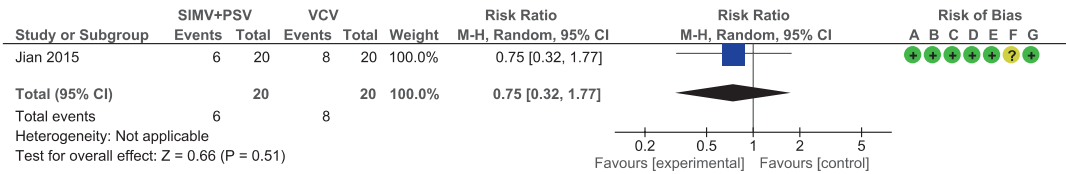
人工呼吸器装着日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ24-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	同期式間欠的強制換気 (SIMV: VCV もしくは PCV)	補助換気 (A/C: VCV もしくは PCV)	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
人工呼吸器装着日数												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	20	20	-	平均 0 日短縮 (7.41 日短縮～7.41 日延長)	⊕⊕○○ 低	重大
死 亡												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	6/20 (30.0%)	8/20 (40.0%)	RR 0.75 (0.32～1.77)	1,000 人あたり 100 人減少 (272 人減少～308 人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
人工呼吸器関連肺損傷												
0									推定不可能	-	-	重大

CI: 信頼区間, RR: リスク比, OIS: 最適情報量.

人工呼吸器関連肺損傷はアウトカム報告がなかった.

説明

- 含まれている研究が moderate risk of bias のため.
- 含まれている研究が OIS を満たさないため.
- 含まれている研究が OIS を満たさないため. また 95% CI が臨床判断の閾値をまたぐため.

資料 CQ24-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ24：成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理において、SIMV と A/C のどちらが望ましいか？

集団：	人工呼吸器管理を必要とする成人 ARDS 患者
介入：	同期式間欠的強制換気（SIMV）での人工呼吸器管理
比較対照：	補助調節換気（A/C）での人工呼吸器管理
主要なアウトカム：	人工呼吸器装着日数，死亡，人工呼吸器関連肺損傷（VALI）
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS 患者における人工呼吸器管理は，原疾患の治療と同様に重要である。SIMV と A/C は通常的人工呼吸器で設定可能であるものの，どちらが有効であるかは定かではない
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS 患者における人工呼吸器管理は，原疾患の治療と同様に重要である。SIMV と A/C は通常的人工呼吸器で設定可能であるものの，どちらが有効であるかは定かではない。したがって，この問題の優先度はおそらく高いと考えられる	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SR の結果，PICO に一致した RCT は 1 件のみであり，これを用いたメタ解析を施行した。なお，アウトカムとして人工呼吸器非使用日数（VFD）が扱われておらず，アウトカムを VFD から人工呼吸器装着日数に変更した。 益のアウトカムとして，人工呼吸器装着日数（1 RCT：n=40）に関する効果推定値は，A/C（VCV もしくは PCV）と比較して SIMV で平均差 0 日短縮（95% CI：7.41 日短縮～7.41 日延長）し，死亡（1 RCT：n=20）に関する効果推定値は 1,000 人あたり 100 人減少（95% CI：272 人	

減少～308人増加)した。以上から、介入による望ましい効果は「小さい」と判断した

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	害のアウトカムとして、VALI を検討したが、採用文献の中に報告された研究はなかった。よって、備考欄の記載も考慮の上、介入により予想される望ましくない効果は「わからない」と判断した	SIMVによる害として観察研究を参照した。Robinsonらによる観察研究 ¹⁾ によると、人工呼吸器との非同調が多く生じた患者群は、有意にSIMVが高い頻度で使用されていた。また、ARDS患者に限定しない複数の研究 ^{2,3)} でも、SIMVを呼吸器離脱のモードとして用いた場合、他の呼吸器モードと比較し人工呼吸器離脱まで時間が長かったとする報告が認められた

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？
What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考												
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>人工呼吸器装着日数</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>VALI</td> <td>重大</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> VALIは採用された研究内に報告はなかった 全体的なエビデンスの確実性 望ましい効果内での方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「低」と判断した	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	人工呼吸器装着日数	重大	⊕⊕○○ 低	死亡	重大	⊕⊕○○ 低	VALI	重大	-	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)												
人工呼吸器装着日数	重大	⊕⊕○○ 低												
死亡	重大	⊕⊕○○ 低												
VALI	重大	-												

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																				
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>結果のまとめ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>A/C (対照)</th> <th>SIMV (介入)</th> <th>絶対差 (95% CI)</th> <th>相対効果 RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>人工呼吸器装着日数</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均 0 日短縮 (7.41 日短縮～7.41 日延長)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>8/20</td> <td>6/20</td> <td>100 人減少 / 1,000 人 (272 人減少～308 人増加)</td> <td>0.75 (0.32～1.77)</td> </tr> <tr> <td>VALI</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>報告なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>VALI は採用された研究内に報告はなかった</p> <p>以上より、介入による効果と害のバランスは「たぶん効果が大きい」と判断した</p>	アウトカム	A/C (対照)	SIMV (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)	人工呼吸器装着日数	-	-	平均 0 日短縮 (7.41 日短縮～7.41 日延長)	-	死亡	8/20	6/20	100 人減少 / 1,000 人 (272 人減少～308 人増加)	0.75 (0.32～1.77)	VALI	-	-	-	報告なし	
アウトカム	A/C (対照)	SIMV (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)																		
人工呼吸器装着日数	-	-	平均 0 日短縮 (7.41 日短縮～7.41 日延長)	-																		
死亡	8/20	6/20	100 人減少 / 1,000 人 (272 人減少～308 人増加)	0.75 (0.32～1.77)																		
VALI	-	-	-	報告なし																		

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SIMV は同調性に問題がある可能性がある ¹⁾ 。また、ARDS 患者に限定しない複数の研究で、SIMV を呼吸器離脱のモードとして用いた場合、他の呼吸器モードと比較して人工呼吸器離脱まで時間が長かったとする報告があるため ^{2,3)} 、死亡率や VALI 以外の理由から SIMV の使用に慎重になる施設が多い可能性がある	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ほとんどの人工呼吸器に SIMV の設定があるため、可能であると考えられる	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

成人 ARDS 患者において、SIMV と A/C のどちらの換気モードを使用すべきかについて、本 SR の結果からは推奨を行うことはできない (in our practice statement).

付帯事項

非同調の増加や呼吸器離脱までの時間の延長といったリスクを考慮すると、SIMV よりも A/C が使用されることが多い。

理由 Justification

疑問 ARDS 患者において SIMV は A/C と比較してアウトカムを改善するか？

患者 成人の ARDS 患者または重症の人工呼吸器装着患者。

介入 SIMV による人工呼吸器管理。

対照 A/C による人工呼吸器管理。

アウトカム 人工呼吸器装着日数、死亡。

エビデンスの要約

SR の結果、PICO に一致した RCT は 1 件のみであり、これを用いたメタ解析を施行した。なお、アウトカムとして VFD が扱われておらず、アウトカムを VFD から人工呼吸器装着日数に変更した。

SIMV を使用することで、益のアウトカムとして人工呼吸器装着日数 (1 RCT : n=40) に関する

る効果推定値は0日減少(95% CI: 7.41日減少~7.41日増加)し、死亡(1 RCT: n=40)に関する効果推定値は1,000人あたり100人減少(95% CI: 272人減少~308人増加)した。このことより、予想される望ましい効果は「小さい」と判断した。一方、上記メタ解析に用いた研究にはSIMVを用いることによる害のアウトカムの報告がなかった。害のアウトカムとして観察研究の結果を引用した。Robinsonらの観察研究では、人工呼吸器との非同調が多く生じた患者群にSIMVが高い頻度で使用されていた¹⁾。また、ARDS患者に限定しない複数の研究では、SIMVを呼吸器離脱のモードとして用いた場合、他の呼吸器モードと比較して人工呼吸器離脱まで時間が長かった^{2,3)}。上記引用結果からは予想される望ましくない効果は「わからない」と判断した。以上より、効果と害のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。

エビデンスの確実性

メタ解析に含まれた唯一の単施設RCTのサンプル数は40と小さく、死亡および人工呼吸器装着日数は二次アウトカムであった。また、サンプル数が小さいため有意差は認められなかったが、A/C群でミダゾラム使用量が多い傾向があり、せん妄や非同調などが助長され、人工呼吸器装着日数や死亡に影響を与えている可能性が考慮された。以上より、このメタ解析によるSIMVおよびA/Cの使用における推奨提示は困難と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

本介入における、望ましい、望ましくない効果はわからないものの、人工呼吸器の換気モードの変更におけるコストは低いものと考えられる。

パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により、「成人ARDS患者において、SIMVもしくはA/Cのどちらの換気条件を使用すべきかについて、本SRの結果からは推奨を行うことはできないと判断した(in our practice statement)」が、中央値8.0点、見解不一致指数0.1316であった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

パネル会議中にパネル委員以外の非専門家を含む医師39人を対象に行ったアンケート結果では、69.23%が人工呼吸器開始モードとしてSIMVを選択することに賛成しなかった。施設の慣れや慣習などによって、SIMVを使用することが妥当な場合はあるが、非同調が多くなること、そして人工呼吸器離脱までの時間が延長するという報告があるため、SIMVの使用には注意を要する⁴⁾。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

特になし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

A/CとSIMVに関して『ARDS診療ガイドライン2016』『ATS/ESICM/SCCM2017』では記載は認められなかった。SIMVを用いるのであれば、人工呼吸器と患者間の非同調をモニターし、著明な非同調が認められる場合は他のモードに変更する必要がある。離脱モードとしてSIMVを使用することは望ましくない^{2,3)}。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって臨床上の問題として、SIMVが現状どの程度使用されているかについて更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて本診療ガイド

ライン公表後にアンケートなどでモニタリングすることが必要である。

研究の可能性 Research priorities

今回はメタ解析に用いた研究のバイアスリスクが高いこと、および日常臨床と結果の乖離から、推奨を出すには至らなかったが、SIMVとA/Cのどちらを選択するかというCQは日常診療では依然として重要である。よって、引き続き、質の高いSIMVとA/Cを比較した大規模RCTの登場が望まれる。

参考文献

- 1) Robinson BR, Blakeman TC, Toth P, et al. Patient-ventilator asynchrony in a traumatically injured population. *Respir Care* 2013 ; 58 : 1847-55.
- 2) 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* 1994 ; 150 : 896-903.
- 3) Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish lung failure collaborative group. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 345-50.
- 4) Kacmarek RM, Branson RD. Should intermittent mandatory ventilation be abolished? *Respir Care* 2016 ; 61 : 854-66.

領域 C 侵襲的呼吸補助

CQ
25

自発呼吸のある成人 ARDS 患者で人工呼吸を実施する際、PSV と A/C のどちらが望ましいか？

推奨

成人の ARDS 患者に対して、PSV モードと A/C モードのどちらが望ましいとする推奨はできない。個々の患者の病態および状態に基づいて換気モードを選択することが一般的に行われている (in our practice statement)。

付帯事項

患者の自発呼吸の有無、鎮静薬や筋弛緩薬の使用、ARDS の重症度などに合わせて、患者を個別化した上でどちらのモードを使用すべきか判断するべきである。

1 背景、この問題の優先度

ARDS 患者における人工呼吸器管理は、原疾患の治療と同様に重要である。人工呼吸の最適な換気条件として何を選択するべきかは未だ明らかではなく、特に自発呼吸が温存されている状況で一般的に用いられている換気条件であるプレッシャーサポート換気 (pressure support ventilation : PSV) と補助換気 (assist control ventilation : A/C) のうち、どちらが有効であるかは定かではない。したがって、この問題の優先度は高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 人工呼吸器管理を必要とする成人 ARDS 患者。

介入 (I) : プレッシャーサポート換気 (PSV)

で人工呼吸器管理を行う。

対照 (C) : 補助換気 A/C (PCV もしくは VCV) で人工呼吸器管理を行う。

2 エビデンスの要約

該当の研究なし。

機械換気は、ARDS などの重症呼吸不全患者にとって重要な呼吸のサポートとなる。機械換気による酸素化の改善や、患者自身の呼吸努力を軽減する効果がある。しかし、患者と人工呼吸器の間に非同調が起これば、機械換気そのものにより肺損傷をきたしたり、血行動態への悪影響を及ぼし、ひいては患者の死亡率を上昇させることにつながる。

PSV は患者の自発呼吸を温存した上で、吸気時にサポートを行う換気モードである。A/C モードと比較し、患者と人工呼吸器の非同調が起こりにくく、それに伴う肺損傷をきたしにく

い可能性がある。また、呼吸の快適性が増すため、鎮静薬の投与量を減量できる可能性がある。しかし、あくまで自発呼吸に依存した換気モードであり、患者自身の自発呼吸努力が強い場合、1回換気量が増大してしまい肺保護的な人工呼吸器設定を損なう可能性がある。

これら換気モードの違いによる効果と害のバランスの比較を検討するための良質なエビデンスがないため、本CQに対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本CQはエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

利益と害に関する研究がないため、評価はできない。負担およびコストについては、換気モードの変更のみであり、また、いずれの換気モードも標準的に使用されている人工呼吸器に搭載されている。したがって、それに伴い必要とされるコストやリソースは、たぶん少ないと判断される。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「成人のARDS患者に対して、PSVモードとA/Cモードの比較に対する推奨はできない。個々の患者の病態および状態に基づいて換気モードを選択することが一般的に行われている (in our practice statement)」が、中央値8.0点、見解不一致指数0.1918であった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

1人の患者に両方のモードが用いられることも多いと考えられる。

患者の自発呼吸の状態、鎮静薬や筋弛緩薬の使用、ARDSの重症度、患者の状態（急性期であるのか、離脱を検討する時期であるのか）などに合わせて、患者を個別化した上でどちらのモードを使用すべきか判断するべきである。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

PSVとA/Cのどちらが望ましいかに関して、『ARDS診療ガイドライン2016』¹⁾ 『ATS/ESICM/SCCM2017』²⁾では記載は認められなかった。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題として、実際にどのタイミングでA/CからPSVに切り替えるかについて更なる情報収集を行う必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングすることが必要である。

7 今後の研究の可能性

本CQの分野では参考とすべき研究がない。

今後、成人ARDS患者または重症呼吸不全患者に対するPSVモードとA/Cモードを比較したRCTが必要である。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress」「pressure support」「Mechanical ventilation」をキーワード

として PubMed, Cochrane CENTRAL および 医中誌で 2020 年 6 月 29 日までの文献を検索したところ 5,933 件の研究が同定され、スクリーニングの結果、該当する RCT はなかった。

9 本 CQ で対象とした研究

該当なし。

参考文献

- 1) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. J Intensive Care 2017 ; 5 : 50.
- 2) Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline : Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome (published correction appears in Am J Respir Crit Care Med 2017 ; 195 : 1540). Am J Respir Crit Care Med 2017 ; 195 : 1253-63.

10 資料一覧

- ・資料 CQ25-1 Search strategy.
- ・資料 CQ25-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ25-3 Evidence-to-Decision.

資料 CQ25-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/8)

#1	respiratory distress syndrome, adult[mh] OR acute respiratory distress syndrom*[tiab] OR respiratory insufficiency[mh] OR acute lung injury[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR acute respiratory failure*[tiab] OR ALI[tiab] OR ARDS[tiab]
#2	Respiration, Artificial[mh] OR artificilal respiration*[tiab] OR Pulmonary Ventilation[mh] OR pulmonary ventilat*[tiab] OR Ventilators, Mechanical[mh] OR mechanical ventilat*[tiab] OR positive-pressure respiration*[tiab] OR positive pressure ventilat*[tiab]
#3	pressure control*[tiab] OR PCV[tiab] OR volume control*[tiab] OR VCV[tiab]
#4	airway pressure release ventilat*[tiab] OR APRV[tiab]
#5	synchronized intermittent mandatory ventilation[tiab] OR intermittent mandatory ventilation[tiab] OR SIMV[tiab] OR IMV[tiab]
#6	PSV[tiab] OR pressure support[tiab]
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#9	#1 AND #7 AND #8

CENTRAL (Search date : 2020/7/8)

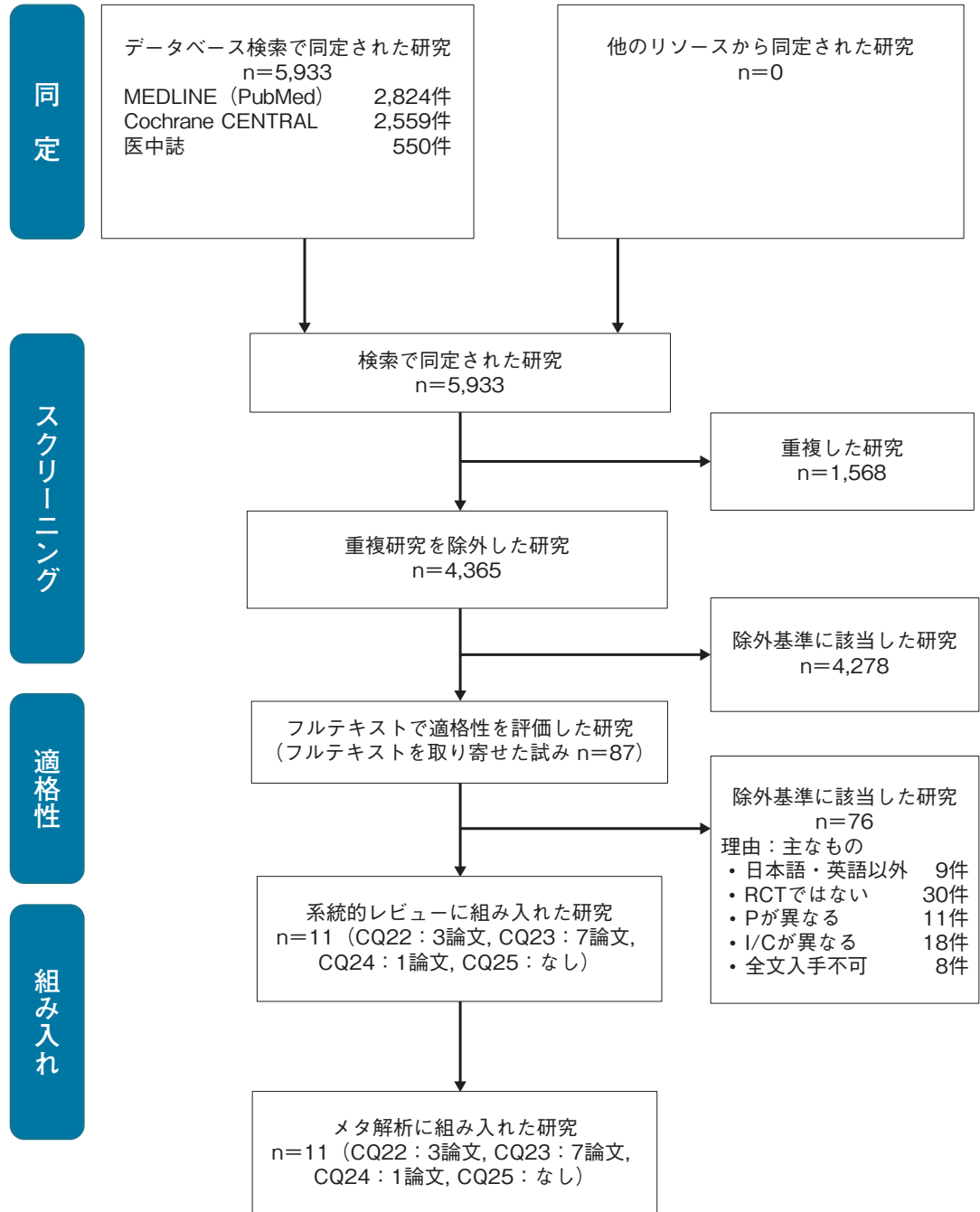
#1	[mh "respiratory distress syndrome, adult"] OR "acute respiratory distress syndrom":ti,ab OR [mh "respiratory insufficiency"] OR [mh "acute lung injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab OR ALI:ti,ab OR ARDS:ti,ab
#2	[mh "Respiration, Artificial"] OR "artificilal respiration":ti,ab OR [mh "Pulmonary Ventilation"] OR "pulmonary ventilation":ti,ab OR [mh "Ventilators, Mechanical"] OR "mechanical ventilation":ti,ab OR "positive-pressure respiration":ti,ab OR "positive pressure ventilation":ti,ab
#3	"pressure control":ti,ab OR PCV:ti,ab OR "volume control":ti,ab OR VCV:ti,ab
#4	"airway pressure release ventilation":ti,ab OR APRV:ti,ab
#5	"synchronized intermittent mandatory ventilation":ti,ab OR "intermittent mandatory ventilation":ti,ab OR SIMV:ti,ab OR IMV:ti,ab
#6	PSV:ti,ab OR "pressure support":ti,ab
#7	{OR #2-#6}
#8	#1 AND #7
#9	[mh animals] NOT [mh humans]
#10	#8 NOT #9

Igakyo-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/26)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 呼吸促進症候群/AL OR ARDS/AL OR "acute respiratory distress syndrome"/AL OR 急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL OR 急性肺障害/AL OR 急性肺傷害/AL OR "acute lung injury"/AL OR 呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL OR 呼吸機能不全/AL
#2	人工呼吸/TH OR 人工呼吸/AL OR 人工換気/AL OR レスピレータ/AL OR ベンチレータ/AL OR 機械換気/AL OR 機械的換気/AL OR 人工換気/AL OR 調節呼吸/AL OR 調節換気/AL OR 陽圧呼吸/AL OR 陽圧換気/AL
#3	従圧/AL OR 圧規定/AL OR 従量/AL OR 量規定/AL OR PCV/AL OR VCV/AL
#4	APRV/AL OR 気道内圧開放式/AL OR 気道内圧解放式/AL OR "Airway Pressure Release Ventilation"/AL

#5	間欠性強制換気/TH OR 同期式間欠的強制/AL OR 間欠的強制/AL OR SIMV/AL OR IMV/AL OR "synchronized intermittent mandatory"/AL OR "intermittent mandatory"/AL
#6	プレッシャーサポート/AL OR PSV/AL OR "pressure support"/AL OR "pressure-support"/AL
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	((RD= ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR (ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL)) NOT (CK= 動物 NOT CK= ヒト)) AND (PT=会議録除く)
#9	#1 AND #7 AND #8

資料 CQ25-2 フローダイアグラム



資料 CQ25-3 Evidence-to-Decision

疑問

CQ25：自発呼吸のある成人 ARDS 患者で人工呼吸を実施する際、PSV と A/C のどちらが望ましいか？

集団：	人工呼吸器管理を必要とする成人 ARDS 患者
介入：	プレッシャーサポート（圧支持）換気（PSV）
比較対照：	補助調節換気 [A/C（PCV もしくは VCV）]
主要なアウトカム：	人工呼吸器非使用日数（VFD）、死亡、人工呼吸器関連肺損傷（VALI）
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS 患者における人工呼吸器管理は、原疾患の治療と同様に重要である。自発呼吸が温存されている状況で一般的に用いられている PSV と A/C のうち、どちらが有効であるかは定かではない
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS 患者における人工呼吸器管理は、原疾患の治療と同様に重要である。自発呼吸が温存されている状況で一般的に用いられている PSV と A/C のうち、どちらが有効であるかは定かではない。したがって、この問題の優先度は高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない	<p>機械換気は、ARDSなどの重症呼吸不全患者にとって重要な呼吸のサポートとなる。機械換気による酸素化の改善や、患者自身の呼吸努力を軽減する効果がある。しかし、患者と人工呼吸器の間に非同調が起これると、機械換気そのものにより肺損傷をきたしたり、血行動態への悪影響を及ぼし、ひいては患者の死亡率を上昇させることにつながる</p> <p>PSVは患者の自発呼吸を温存した上で、吸気時にサポートを行う換気モードである。A/Cモードと比較し、患者と人工呼吸器の非同調が起これにくく、それに伴う肺損傷をきたしにくい可能性がある。また、呼吸の快適性が増すため、鎮静薬の投与量を減量できる可能性がある。しかし、あくまで自発呼吸に依存した換気モードであり、患者自身の自発呼吸努力が強い場合、1回換気量が増大してしまい肺保護的な人工呼吸器設定を損なう可能性がある</p> <p>これら換気モードの違いによる効果と害のバランスの比較を検討するための試験は行われておらず、エビデンスの確信性の記述は行えない</p>	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきはあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない	たぶん重要な不確実性や多様性はない	

○重要な不確実性や多様性はない		
効果のバランス Balance of effects		
望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？ Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
判断	リサーチエビデンス	備考
○対照が有利 ○たぶん対照が有利 ○介入と対照のどちらも有利でない ○たぶん介入が有利 ○介入が有利 ○一概には言えない ●わからない	該当の研究なし	
受け入れ Acceptability		
介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？ Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
判断	リサーチエビデンス	備考
○いいえ ○たぶんいいえ ●たぶんはい ○はい ○一概には言えない ○わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、すでに日常臨床で実行されており、コスト、有害性などを考慮しても実行可能と考える	
実行可能性 Feasibility		
その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?		
判断	リサーチエビデンス	備考
○いいえ ○たぶんいいえ ○たぶんはい ●はい ○一概には言えない ○わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、すでに日常臨床で実行されているため実行可能と思われる	

判断の要約

	判断						
問題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

成人の ARDS 患者に対して、PSV モードと A/C モードのどちらが望ましいとする推奨はできない。個々の患者の病態および状態に基づいて換気モードを選択することが一般的に行われている (in our practice statement)。

付帯事項

患者の自発呼吸の有無、鎮静薬や筋弛緩薬の使用、ARDS の重症度などに合わせて、患者を個別化した上でどちらのモードを使用すべきか判断するべきである。

理 由 Justification

疑 問 自発呼吸のある成人 ARDS 患者で人工呼吸を実施する際、PSV と A/C のどちらが望ましいか？

患 者 人工呼吸器管理を必要とする成人 ARDS 患者。

介 入 PSV で人工呼吸器管理を行う。

対 照 A/C (PCV もしくは VCV) で人工呼吸器管理を行う。

解 説

機械換気は、ARDS などの重症呼吸不全患者にとって重要な呼吸のサポートとなる。機械換気による酸素化の改善や、患者自身の呼吸努力を軽減する効果がある。しかし、患者と人工呼吸器の間に非同調が起ると、機械換気そのものにより肺損傷をきたし、血行動態への悪影響を及ぼし、ひいては患者の死亡リスクにつながる。PSV は患者の自発呼吸を温存した上で、吸気時にサポートを行う換気モードである。A/C モードと比較し、患者と人工呼吸器の非同調が起りにくく、それに伴う肺損傷をきたしにくい可能性がある。また、呼吸の快適性が増すため、鎮静薬の投与量を減量できる可能性がある。しかし、あくまで自発呼吸に依存した換気モードであり、患者自身の自発呼吸努力が強い場合、1 回換気量が増大してしまい肺保護的な人工呼吸器設定を損なう可能性がある。

これら換気モードの違いによる効果と害のバランスの比較を検討するための良質なエビデンスがないため、本 CQ に対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

利益と害に関する研究がないため評価はできない。負担およびコストについては、換気モードの変更のみであり、また、いずれの換気モードも標準的に使用されている人工呼吸器に搭載されているため、必要とされるコストやリソースは、たぶん少ないと判断される。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「成人の ARDS 患者に対して、PSV モードと A/C モードの比較に対する推奨はできない。個々の患者の病態および状態に基づいて換気モードを選択することが一般的に行われている (in our practice statement)」が、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1918 であった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

PSV と A/C のどちらが望ましいかに関して、『ARDS 診療ガイドライン 2016』『ATS/ESICM/SCCM2017』では記載は認められなかった。また、1 人の患者に両方のモードが用いられることも多いと考えられる。

患者の自発呼吸の状態、鎮静薬や筋弛緩薬の使用、ARDS の重症度、患者の状態（急性期であるのか、離脱を検討する時期であるのか）などに合わせて、患者を個別化した上でどちらのモードを使用すべきか判断するべきである。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として実際どのタイミングで A/C から PSV に切り替えるかについて更なる情報収集を行う必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングすることが必要である。

研究の可能性 Research priorities

本 CQ の分野では参考とすべき研究がない。今後、成人 ARDS 患者または重症呼吸不全患者に対する PSV モードと A/C モードを比較した RCT が必要である。

領域 C 侵襲的呼吸補助

CQ
26

成人 ARDS 患者に人工呼吸を実施する際リクルートメント手技を行うか？

推 奨

成人 ARDS 患者において、リクルートメント手技を日常的に使用しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

リクルートメント手技を行う際は、十分な教育と訓練が行われ、循環をモニタリングし、かつ心停止など危機的状況に対処できる場合に P/F 比の改善とレスキュー治療の回避を目的に考慮してもよい。

1 背景、この問題の優先度

リクルートメント手技 (recruitment maneuver : RM) はベッドサイドで実施可能な低コストの介入で、酸素化や肺コンプライアンスの改善、VV-ECMO (veno-venous extracorporeal membrane oxygenation) などのレスキュー的治療の必要性を減らす可能性が示唆されている。一方、高い圧で陽圧換気を行うため、合併症として循環不全や圧損傷などを生じる可能性も指摘されている。以上の状況から、ARDS に対し RM を行うべきか否かに関し、メタ解析に基づいた推奨決定が必要である。上記の背景から、この問題の優先度は高い。

2 解 説

1 PICO

患者 (P) : 成人 ARDS 患者。

介入 (I) : なんらかの RM を実施。

対照 (C) : RM を非実施。

アウトカム (O) : VFD, 28 日死亡, ICU 滞在日数, 圧損傷, 循環不全。

2 エビデンスの要約

RM を行う場合と行わない場合を比較した時、VFD (6RCT : n=2,043) は平均差 0.91 日延長 (95%CI : 1.56 日短縮~3.37 日延長), 28 日死亡 (12RCT : n=3,254) は 1,000 人あたり 16 人減少 (95%CI : 61 人減少~41 人増加), ICU 滞在期間 (11RCT : n=3,201) は 1.03 日短縮 (95%CI : 2.58 日短縮~0.53 日延

長)した。以上から望ましい効果は「わずか」と判断した。一方、害のアウトカムに関しては、圧損傷(11RCT:n=3,231)で、1,000人あたり4人減少(95%CI:27人減少~35人増加)、循環不全(3RCT:n=354)で1,000人あたり90人増加(95%CI:3人減少~218人増加)であった。以上より、介入による害は「小さい」と判断した。以上から、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん害が大きい」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果、望ましくない効果におけるアウトカムの方向性が一致しておらず、すべてのアウトカムの中で最も確実性の低い「非常に低」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

RMによる負担とコストは教育と訓練を行う程度であり、大きくはないと考えられる。利益と害に関しては重大なアウトカムである28日死亡、VFD、ICU滞在期間への効果は、わずかな益とわずかな害のどちらの可能性もあり、また、心停止を含む循環不全が増加する傾向があるため、正味の利益は不確かであり、状況に応じて実施するかを判断する必要がある。

5 パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により、「成人ARDS患者において、RMを日常的に使用しないことを提案する(弱い非推奨/非常に低の確実性のエビデンス:GRADE 2D)」が、中央値9.0点、見解不一致指数0.1316であった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

RMを行う場合は教育と訓練を受けた者が、循環動態を慎重にモニタリングして行い、循環動態に懸念がある際には手技を中断すること。手技の手順に関して最適な手順はわかっておらず、少なくともART study¹⁾のような死亡割合が増加した研究のプロトコルは避けたほうがよいと考えられる(例:ART studyの方法;1分間25 cmH₂OのPEEP,1分間35 cmH₂OのPEEP,2分間45 cmH₂OのPEEP)。

また、手技実施を導入する際に追加的な評価の実施(たとえば、P/F比、レスキュー治療、圧損傷、循環不全のモニタリング)により確信性は高まるかもしれない。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

ARDSに対するRMの使用に関して、『ARDS診療ガイドライン2016』²⁾での推奨はなかった。ATS/ESICM/SCCM2017³⁾の『ARDSガイドライン』では成人ARDS患者に対するRMの使用を推奨としている。これに関しては、ART study¹⁾発表前のガイドラインであり、ART studyなど複数の最近の研究でRMによる死亡率などの悪化が示唆されたことが影響したと考えられる。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上的の問題としてRMの実施方法について更なる情報収集を行う必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングを行うことが必要である。

7 今後の研究の可能性

酸素化，レスキュー治療割合を改善し，かつ循環動態の悪化を最小にする最適なRMを探すための研究が必要である。CTガイド下や超音波ガイド下でのリクルートメント手技の研究も行われており，今後は手技の異質性に考慮したメタ解析が必要である。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress」「Recruitment maneuver」「Mechanical ventilation」をキーワードとしてPubMed，Cochrane CENTRALおよび医中誌で2020年6月11日までの文献を検索したところ4,089件の研究が同定され，スクリーニングの結果13件のRCT^{1,4-15}を採用

した。

9 本CQで対象とした研究

ART 2017¹，Kung 2019⁴，Meade 2008⁵，Xiu 2010⁶，Khan 2018⁷，Amato 1998⁸，Chung 2017⁹，Constantin 2010¹⁰，Hodgson 2011¹¹，Kacmarek 2016¹²，Yu 2017¹³，Huh 2009¹⁴，Hodgson 2019¹⁵。

10 資料一覧

- ・資料 CQ26-1 Search strategy.
- ・資料 CQ26-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ26-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ26-4 Forest plot.
- ・資料 CQ26-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ26-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Writing group for the alveolar recruitment for acute respiratory distress syndrome trial (ART) investigators. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome : a randomized clinical trial. JAMA 2017 ; 318 : 1335-45.
- 2) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. J Intensive Care 2017 ; 5 : 50.
- 3) Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline : Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome (published correction appears in Am J Respir Crit Care Med 2017 ; 195 : 1540). Am J Respir Crit Care Med 2017 ; 195 : 1253-63.
- 4) Kung SC, Hung YL, Chen WL, et al. Effects of stepwise lung recruitment maneuvers in patients with early acute respiratory distress syndrome : a prospective, randomized, controlled trial. J Clin Med 2019 ; 8 : 231.
- 5) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al ; Lung open ventilation study investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. JAMA 2008 ; 299 : 637-45.
- 6) Xiu XM, Jiang L, Zhu B ; RM group. Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation : a multicenter randomized controlled clinical trial. Chin Med J (Engl) 2010 ; 123 : 3100-5.
- 7) Khan NA, Saleen M, Ashfaq A, et al. Is the lung recruitment and titrated positive end expiratory pressure a better strategy as compared to low PEEP on mortality in

- patients with acute respiratory distress syndrome? *Med Forum Monthly* 2018 ; 29 : 93-7.
- 8) 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* 1998 ; 338 : 347-54.
 - 9) Chung FT, Lee CS, Lin SM, et al. Alveolar recruitment maneuver attenuates extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2017 ; 96 : e7627.
 - 10) Constantin JM, Futier E, Cherprenet AL, et al. A recruitment maneuver increases oxygenation after intubation of hypoxemic intensive care unit patients : a randomized controlled study. *Crit Care* 2010 ; 14 : R76.
 - 11) Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2011 ; 15 : R133.
 - 12) Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al ; Open lung approach network. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome : a pilot, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2016 ; 44 : 32-42.
 - 13) Yu S, Hu TX, Jin J, et al. Effect of protective lung ventilation strategy combined with lung recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *J Acute Dis* 2017 ; 6 : 163.
 - 14) Huh JW, Jung H, Choi HS, et al. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2009 ; 13 : R22.
 - 15) Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, et al. Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome(PHARLAP). A phase II , multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019 ; 200 : 1363-72.

資料 CQ26-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/11)

#1	("respiratory insufficiency"[Mesh] OR "respiratory insufficiency"[tiab]) AND acute[tiab]
#2	"acute lung injury"[Mesh] OR "pulmonary atelectasis"[Mesh] OR "hypoxia"[Mesh] OR "acute respiratory failure"[tiab] OR "lung collapse"[tiab] OR "alveoli
#3	"Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh] OR "acute respiratory distress"[tiab] OR "acute respiratory distress syndrome"[tiab]
#4	ARDS[tiab] OR ALI[tiab] OR RDS[tiab]
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	recruitment[tiab] OR derecruitment[tiab]
#7	"positive-pressure respiration"[MeSH] OR "respiration, artificial"[MeSH] OR "Pulmonary reexpansion"[tiab] OR "open lung"[tiab] OR "incremental peep"[tiab]
#8	recruit*[tiab] AND (manoe*[tiab] OR manuev*[tiab] OR manuev*[tiab])
#9	LRM[tiab]
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#5 AND #10
#12	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR
#13	#11 AND #12

CENTRAL (Search date : 2020/6/11)

#1	([mh "respiratory insufficiency"] OR "respiratory insufficiency":ti,ab,kw) AND acute:ti,ab,kw
#2	[mh "acute lung injury"] OR [mh "pulmonary atelectasis"] OR [mh hypoxia] OR "acute respiratory failure":ti,ab,kw OR "lung collapse":ti,ab,kw OR "alveoli collapse":ti,ab,kw OR "respiratory depression":ti,ab,kw OR "ventilatory depression":ti,ab,kw
#3	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "acute respiratory distress":ti,ab,kw OR "acute respiratory distress syndrome":ti,ab,kw
#4	ARDS:ti,ab,kw OR ALI:ti,ab,kw OR RDS:ti,ab,kw
#5	{OR #1-#4}
#6	recruitment:ti,ab,kw OR derecruitment:ti,ab,kw
#7	[mh "positive-pressure respiration"] OR [mh "respiration, artificial"] OR "Pulmonary reexpansion":ti,ab,kw OR "open lung":ti,ab,kw OR "incremental
#8	[mh "positive-pressure respiration"] OR [mh "respiration, artificial"] OR "Pulmonary reexpansion":ti,ab,kw OR "open lung":ti,ab,kw OR "incremental
#9	LRM:ti,ab,kw
#10	{OR #6-#9}
#11	#5 AND #10

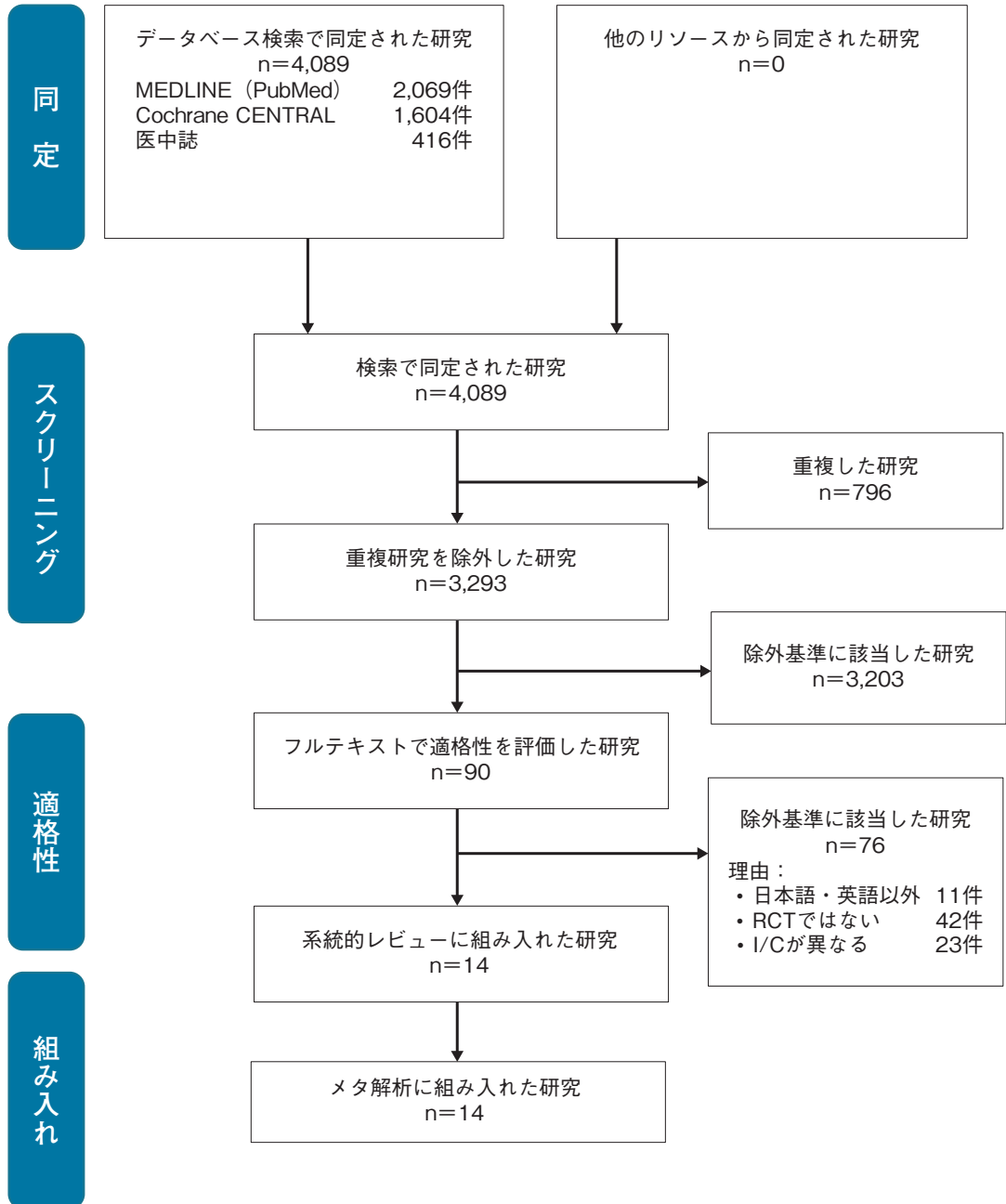
Igakū-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/11)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/AL OR ARDS/AL OR RDS/AL
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL
#3	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL
#4	酸素欠乏/TH OR 低酸素症/AL OR hypoxia/AL
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	recruitment/AL OR derecruitment/AL OR リクルートメント/AL

成人領域

#7	オープンラング/AL OR open/AL AND (肺/TH OR lung/AL)
#8	人工呼吸/TH OR LRM/AL
#9	呼気/AL AND 終末/AL AND 陽圧/AL
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#5 AND #10
#12	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#13	比較試験/AL
#14	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#15	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#16	対照/AL
#17	コントロール/AL
#18	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
#20	#11 AND #19
#21	(#20) AND (PT= 会議録除く)

資料 CQ26-2 フローダイアグラム



資料 CQ26-3 Risk of bias

人工呼吸器非使用日数

28日死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ART 2017	+	+	-	+	+	+	+
Hodgson 2019	+	+	-	+	+	+	+
Kacmarek 2016	?	?	-	?	+	+	-
Khan 2018	?	?	?	?	+	?	?
Kung 2019	+	?	-	+	?	+	+
Xi 2010	+	+	-	?	+	?	+

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Amato 1998	+	?	-	+	+	+	+
ART 2017	+	+	-	+	+	+	+
Chung 2017	?	?	-	?	+	+	+
Hodgson 2011	+	+	-	-	+	+	+
Hodgson 2019	+	+	-	+	+	+	+
Jin 2009	?	?	-	?	?	?	+
Kacmarek 2016	?	?	-	?	+	+	-
Khan 2018	?	?	?	?	+	?	?
Kung 2019	+	?	-	+	?	+	+
Meade 2008	+	+	-	?	?	?	+
Xi 2010	+	+	-	?	?	?	+
Yu 2017	+	+	-	?	?	?	+

ICU滞在日数

P/F比

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ART 2017	+	+	-	+	+	+	+
Chung 2017	?	?	-	?	+	+	+
Hodgson 2011	+	+	-	+	+	+	+
Hodgson 2019	+	+	-	+	+	+	+
Jin 2009	?	?	-	?	?	?	+
Kacmarek 2016	?	?	-	?	+	+	-
Khan 2018	?	?	?	?	+	?	?
Kung 2019	+	?	-	+	?	+	+
Meade 2008	+	+	-	+	?	+	+
Xi 2010	+	+	-	?	?	?	+
Yu 2017	+	+	-	?	?	?	+

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chung 2017	?	?	-	?	+	+	+
Constantin 2010	+	+	-	?	?	+	+
Hodgson 2019	+	+	-	+	+	+	+
Jin 2009	?	?	-	?	?	?	+
Kacmarek 2016	?	?	-	?	+	+	-
Kung 2019	+	?	-	+	?	+	+
Meade 2008	+	+	-	+	?	+	+
Xi 2010	+	+	-	?	+	?	+
Yu 2017	+	+	-	?	?	?	+

圧損傷

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Amato 1998	+	?	-	+	+	+	+
ART 2017	+	+	-	+	+	+	+
Hodgson 2011	+	+	-	-	+	+	+
Hodgson 2019	+	+	-	+	+	+	+
Jin 2009	?	?	-	?	?	?	+
Kacmarek 2016	?	?	-	?	+	+	-
Khan 2018	?	?	?	?	+	?	?
Kung 2019	+	?	-	+	?	+	+
Meade 2008	+	+	-	+	?	+	+
Xi 2010	+	+	-	?	+	?	+
Yu 2017	+	+	-	?	?	?	+

循環不全

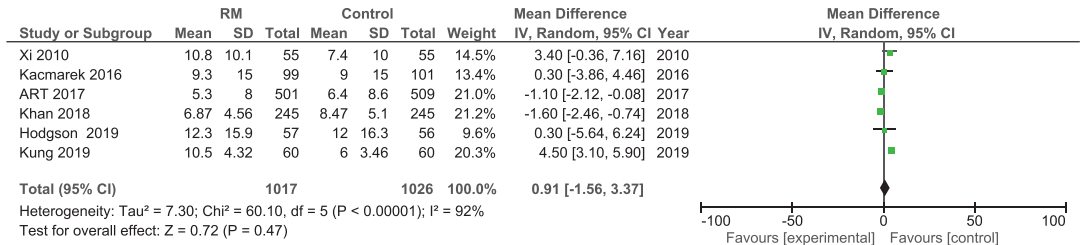
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Constantin 2010	+	+	-	?	?	+	+
Hodgson 2019	+	+	-	+	+	+	+
Kacmarek 2016	?	?	-	?	+	+	-

レスキュー治療の有無

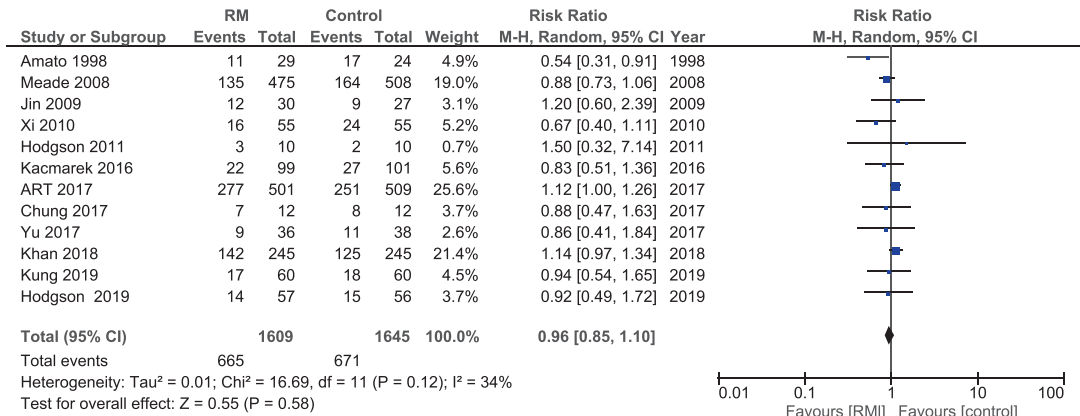
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hodgson 2011	+	+	-	-	+	+	+
Meade 2008	+	+	-	+	?	+	+

資料 CQ26-4 Forest plot

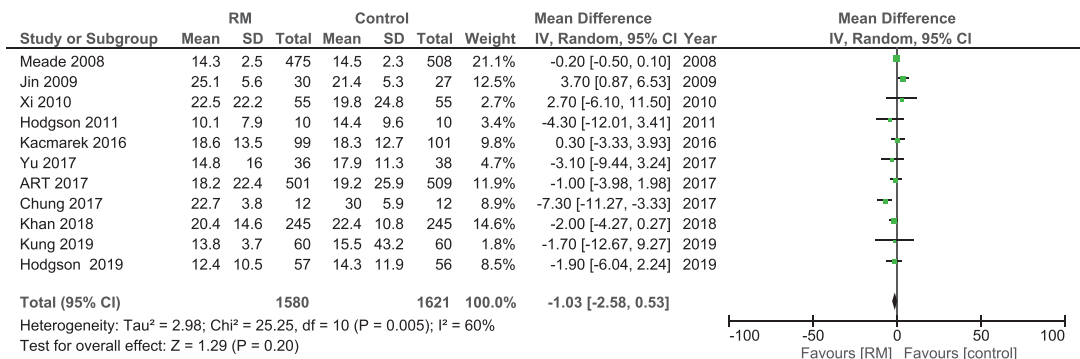
人工呼吸器非使用日数



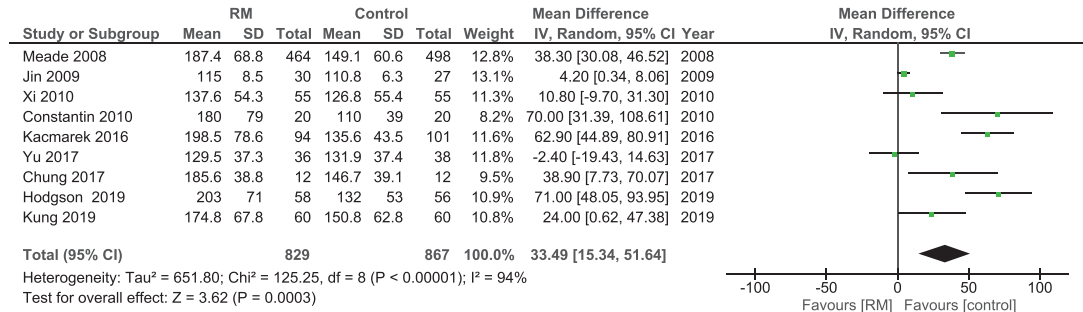
28日死亡



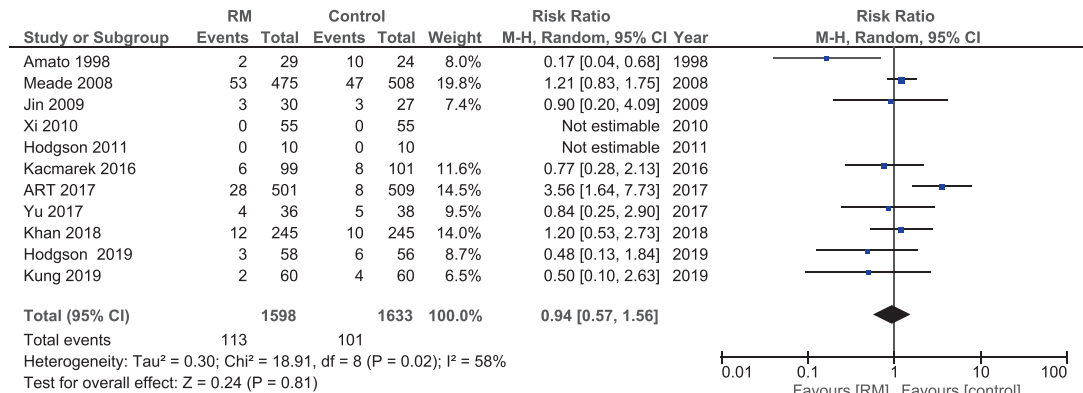
ICU滞在日数



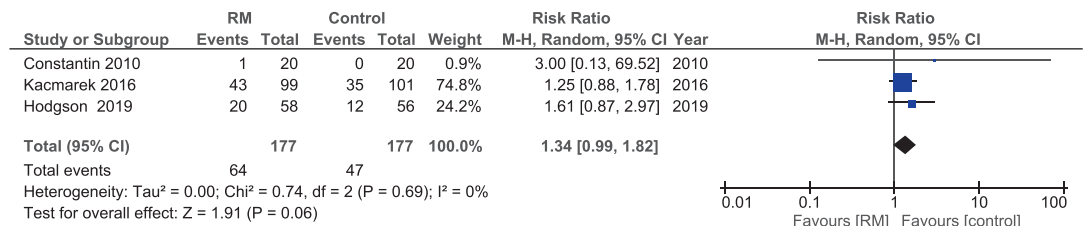
P/F比



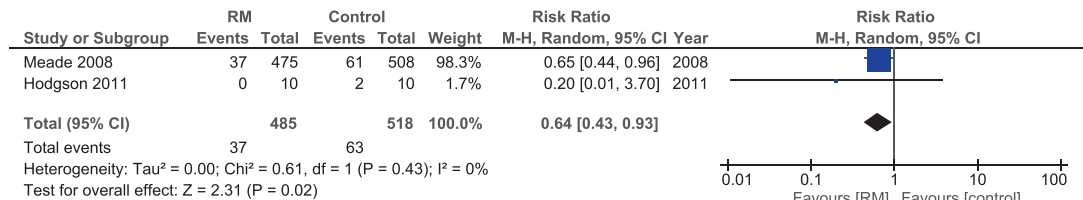
圧損傷



循環不全



レスキュー治療の有無



資料 CQ26-5 エビデンスプロファイル

研究数	確実性の評価						患者数		効果		確実性	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	リクルートメント 手技あり	リクルートメント 手技なし	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
VFD*												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	なし	1,017	1,026	-	平均 0.91 日延長 (1.56 日短縮～ 3.37 日延長)	⊕⊕⊕○ 中	重大
28 日死亡												
12	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	665/ 1,609 (41.3%)	671/ 1,645 (40.8%)	RR 0.96 (0.85～ 1.10)	1,000 人あたり 16 人減少 (61 人減少～ 41 人増加)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
ICU 滞在日数												
11	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	1,580	1,621	-	平均 1.03 日短縮 (2.58 日短縮～ 0.53 日延長)	⊕⊕⊕○ 中	重大
P/F 比												
9	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	なし	829	867	-	平均 33.49 mmHg 高い (15.34 mmHg 高い～ 51.64 mmHg 高い)	⊕⊕⊕○ 中	重要
圧損傷												
11	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	113/ 1,598 (7.1%)	101/ 1,633 (6.2%)	RR 0.94 (0.57～ 1.56)	1,000 人あたり 4 人減少 (27 人減少～ 35 人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
循環不全												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	なし	64/177 (36.2%)	47/177 (26.6%)	RR 1.34 (0.99～ 1.82)	1,000 人あたり 90 人増加 (3 人減少～ 218 人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
レスキュー治療の有無												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	37/485 (7.6%)	63/518 (12.2%)	RR 0.64 (0.43～ 0.93)	1,000 人あたり 44 人減少 (69 人減少～ 9 人減少)	⊕⊕⊕○ 中	重要

*28 日間の人工呼吸器非使用日数 (VFD)。

CI：信頼区間，RR：リスク比，OIS：最適情報量。

説明

- CI は一部重なり， $I^2=92\%$ ， $P<0.00001$ と大きな異質性があるため，1 段階グレードダウンすることにした。
- CI は一部重なり， $I^2=60\%$ ， $P=0.005$ と大きな異質性があるため，1 段階グレードダウンすることにした。
- CI は一部重なり， $I^2=94\%$ ， $P<0.00001$ と大きな異質性があるため，1 段階グレードダウンすることにした。
- CI は一部重なり， $I^2=58\%$ ， $P=0.02$ と中程度の異質性があるため，1 段階グレードダウンすることにした。
- (95%) CI の上下の閾値をまたぐほど広いため，2 段階グレードダウンすることにした。
- (95%) CI の上の閾値をまたぐため。
- OIS を満たさない。

資料 CQ26-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ26：成人 ARDS 患者に人工呼吸を実施する際、リクルートメント手技を行うか？

集団：	人工呼吸器管理を必要とする成人 ARDS 患者
介入：	ARDS 発症後、何らかのリクルートメント手技 (RM) を実施
比較対照：	RM を非実施
主要なアウトカム：	人工呼吸器非使用日数 (VFD)、28 日死亡、ICU 滞在日数、圧損傷 (気胸、縦隔気腫、皮下気腫、ニューマトセルのいずれか)、循環不全 (心停止もしくは血圧低下)
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS を生じた患者の肺では無気肺形成が生じ、含気低下そのものによる呼吸不全や、share stress などによる人工呼吸器関連肺損傷 (VALI) の発症につながる。このような無気肺は一定以上の陽圧をかける RM により改善する可能性がある。RM はベッドサイドで実施可能な低コストの介入であり、酸素化や肺コンプライアンスの改善、VV-ECMO などのレスキュー的治療の必要性を減らす可能性が示唆されている。一方、高い圧で陽圧換気を行うため、循環不全や圧損傷などを生じる可能性も指摘されている。以上の状況から、ARDS に対し RM を行うべきか否かに関しメタ解析に基づいた推奨決定が必要である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS を生じた患者の肺では無気肺形成が生じ、含気低下そのものによる呼吸不全や、share stress などによる VALI の発症につながる。このような無気肺は一定以上の陽圧をかける RM により改善する可能性がある。RM はベッドサイドで実施可能な低コストの介入であり、酸素化や肺コンプライアンスの改善、VV-ECMO などのレスキュー的治療の必要性を減らす可能性が示唆されている。一方、高い圧で陽圧換気を行うため、循環不全や圧損傷などを生じる可能性も指摘されている。以上の状況から、ARDS に対し RM を行うべきか否かに関しメタ解析に基づいた推奨決定が必要である。したがって、この問題の優先度は高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SRの結果、PICOに一致したRCTが14件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した 益のアウトカムとして、RMを行うことで、28日時点でのVFD(6 RCT : n=2,043)に関する効果推定値は平均差 0.91 日延長 (95% CI : 1.56 日短縮~3.37 日延長) し、28日死亡 (12 RCT : n=3,254) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 16 人減少 (95% CI : 61 人減少~41 人増加) し、ICU 滞在期間 (11 RCT : n=3,201) に関する効果推定値は平均差 1.03 日短縮 (95% CI : 2.58 日短縮~0.53 日延長) した。以上より、介入による望ましい効果は「わずか」と判断した	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	害のアウトカムとしてRMを行うことで、Barotrauma(気胸、縦隔気腫、皮下気腫、ニューマトセルのいずれか) (11 RCT : n=3,231) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 4 人減少 (95% CI : 27 人減少~35 人増加) し、循環不全 (心停止もしくは血圧低下) (3 RCT : n=354) に関する効果推定値は 90 人増加 (95% CI : 3 人減少~218 人増加) した。よって、介入による望ましくない効果は「小さい」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																		
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VFD</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>28日死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕⊕ 高</td> </tr> <tr> <td>ICU 滞在日数</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>圧損傷</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>循環不全</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	VFD	重大	⊕⊕⊕○ 中	28日死亡	重大	⊕⊕⊕⊕ 高	ICU 滞在日数	重大	⊕⊕⊕○ 中	圧損傷	重大	⊕○○○ 非常に低	循環不全	重大	⊕⊕⊕○ 中	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																		
VFD	重大	⊕⊕⊕○ 中																		
28日死亡	重大	⊕⊕⊕⊕ 高																		
ICU 滞在日数	重大	⊕⊕⊕○ 中																		
圧損傷	重大	⊕○○○ 非常に低																		
循環不全	重大	⊕⊕⊕○ 中																		

全体的なエビデンスの確実性

望ましい効果、望ましくない効果の方向性が一致していないため、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用して「非常に低」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	RM を用いた管理におけるアウトカムに関する価値観についてのデータはないが、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																														
<input type="radio"/> 対照が有利 <input checked="" type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>結果のまとめ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>RM なし (対照)</th> <th>RM あり (介入)</th> <th>絶対差 (95% CI)</th> <th>相対効果 RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VFD</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均差 0.91 日延長 (1.56 日短縮～ 3.37 日延長)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>28 日死亡</td> <td>671/ 1,645</td> <td>665/ 1,609</td> <td>16 人減少/1,000 人 (61 人減少～ 41 人増加)</td> <td>RR 0.96 (0.85～1.10)</td> </tr> <tr> <td>ICU 滞在日数</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均差 1.03 日短縮 (2.58 日短縮～ 0.53 日延長)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>圧損傷</td> <td>101/ 1,633</td> <td>113/ 1,598</td> <td>4 人減少/1,000 人 (27 人減少～ 35 人増加)</td> <td>RR 0.94 (0.57～1.56)</td> </tr> <tr> <td>循環不全</td> <td>47/177</td> <td>64/177</td> <td>90 人増加/1,000 人 (3 人減少～ 218 人増加)</td> <td>RR 1.34 (0.99～1.82)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	RM なし (対照)	RM あり (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)	VFD	-	-	平均差 0.91 日延長 (1.56 日短縮～ 3.37 日延長)	-	28 日死亡	671/ 1,645	665/ 1,609	16 人減少/1,000 人 (61 人減少～ 41 人増加)	RR 0.96 (0.85～1.10)	ICU 滞在日数	-	-	平均差 1.03 日短縮 (2.58 日短縮～ 0.53 日延長)	-	圧損傷	101/ 1,633	113/ 1,598	4 人減少/1,000 人 (27 人減少～ 35 人増加)	RR 0.94 (0.57～1.56)	循環不全	47/177	64/177	90 人増加/1,000 人 (3 人減少～ 218 人増加)	RR 1.34 (0.99～1.82)	
アウトカム	RM なし (対照)	RM あり (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)																												
VFD	-	-	平均差 0.91 日延長 (1.56 日短縮～ 3.37 日延長)	-																												
28 日死亡	671/ 1,645	665/ 1,609	16 人減少/1,000 人 (61 人減少～ 41 人増加)	RR 0.96 (0.85～1.10)																												
ICU 滞在日数	-	-	平均差 1.03 日短縮 (2.58 日短縮～ 0.53 日延長)	-																												
圧損傷	101/ 1,633	113/ 1,598	4 人減少/1,000 人 (27 人減少～ 35 人増加)	RR 0.94 (0.57～1.56)																												
循環不全	47/177	64/177	90 人増加/1,000 人 (3 人減少～ 218 人増加)	RR 1.34 (0.99～1.82)																												

以上から効果と害のバランスは、「たぶん害が大きい」と判断した		
受け入れ Acceptability		
介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？ Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	RM は教育と訓練を行い、かつ循環モニタリングが行えて、害が生じた場合の対応ができる施設では行われることがある手技ではあるが、患者や医療者にとって循環不全の害と酸素化改善、レスキュー治療の低下の利益のバランスが定かではなく受け入れられるかはわからない	
実行可能性 Feasibility		
その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	十分な教育と訓練，および循環モニタリングができる施設ではおそらく実施は可能である	

判断の要約

	判断						
問題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

成人 ARDS 患者において、RM を日常的に使用しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D)。

付帯事項

RM を行う際は、十分な教育と訓練が行われ、循環をモニタリングし、かつ心停止など危機的状況に対処できる場合に P/F 比の改善とレスキュー治療の回避を目的に考慮してもよい。

理由 Justification

疑問 成人 ARDS 患者に人工呼吸を実施する際、RM を行うか？

患者 成人 ARDS 患者。

介入 何らかの RM を実施。

対照 RM を非実施。

アウトカム VFD, 28 日死亡, ICU 滞在日数, 圧損傷, 循環不全。

エビデンスの要約

SR の結果、PICO に一致した RCT が 14 件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した。

益のアウトカムとして、RM を行うことで、VFD (6 RCT : n=2,043) に関する効果推定値は平

均差 0.91 日延長 (95% CI : 1.56 日短縮～3.37 日延長) し, 28 日死亡 (12 RCT : n=3,254) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 16 人減少 (95% CI : 61 人減少～41 人増加) し, ICU 滞在期間 (11 RCT : n=3,201) に関する効果推定値は 1.03 日短縮 (95% CI : 2.58 日短縮～0.53 日延長) した。以上から, 介入による望ましい効果は「わずか」と判断した。一方, 害のアウトカムに関しては, 圧損傷 (11 RCT : n=3,231) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 4 人減少 (95% CI : 27 人減少～35 人増加) し, 循環不全 (3 RCT : n=354) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 90 人増加 (95% CI : 3 人減少～218 人増加) した。以上より, 介入による害は「小さい」と判断した。以上より, 介入による効果と害のバランスは, 「たぶん害が大きい」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果, 望ましくない効果におけるアウトカムの方向性が一致しておらず, すべてのアウトカムの中で最も確実性の低い「非常に低」と判断した。

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

RM による負担とコストは教育と訓練を行う程度であり大きくはないと考えられる。利益と害に関しては重大なアウトカムである 28 日死亡, VFD, ICU 滞在期間への効果はわずかな益とわずかな害のどちらの可能性もある。また, 心停止を含む循環不全が増加する傾向があるため, 状況に応じて実施の可否を判断する必要がある。

パネル会議

事前投票では, 修正 Delphi 法により, 「成人 ARDS 患者において, RM を日常的に使用しないことを提案する (弱い非推奨/非常に低の確実性のエビデンス : GRADE 2D)」が, 中央値 9.0 点, 見解不一致指数 0.1316 であった。その結果, パネル会議では, 再投票はなく, 最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

組み入れられた研究で用いられた RM は, その実施時間, 手技中の目標気道内圧, 手技後に high PEEP や open lung therapy を組み合わせるか, といった点において研究間で大きく異なっていた。RM の方法によっては良好な結果が得られる可能性も考慮される。また, 今回のメタ解析に含まれていた研究の多くが中等症～重症の ARDS であり, 今回の循環不全などのリスクを考慮すると, 軽症への使用は控えるべきであろう。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

ARDS に対する RM の使用に関して, 『ARDS 診療ガイドライン 2016』での推奨はなかった。ATS/ESICM/SCCM2017 の『ARDS ガイドライン』では成人 ARDS 患者に対する RM の使用を推奨としている。これに関しては, ART study¹⁾発表前のガイドラインであり, ART study など複数の最近の研究で RM による死亡率などの悪化が示唆されたことが影響したと考えられる。

RM を行う場合は教育と訓練を受けた者が, 循環動態を慎重にモニタリングして行い, 循環動態に懸念がある際には手技を中断すること。手技の手順に関して最適な手順はわかっておらず, 少なくとも ART study のような死亡割合が増加した研究のプロトコルは避けたほうがよいと考えられる (例 : ART study の方法 ; 1 分間 25 cmH₂O の PEEP, 1 分間 35 cmH₂O の PEEP, 2 分間 45 cmH₂O の PEEP)。また, 手技実施を導入する際に追加的な評価の実施 (たとえば, P/F 比, レス

キュー治療，圧損傷，循環不全のモニタリング)により確信性は高まるかもしれない。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって臨床上の問題としてRMの実施方法について更なる情報収集を行う必要がある。また，それ以外にも臨床での問題がないかについて，本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングを行うことが必要である。

研究の可能性 Research priorities

酸素化，レスキュー治療割合を改善し，かつ循環動態の悪化を最小にする最適なRMを探すための研究が必要である。CTガイド下や，超音波ガイド下でのRMの研究も行われており，今後は手技の異質性に考慮したメタ解析が必要である。

参考文献

- 1) Writing group for the alveolar recruitment for acute respiratory distress syndrome trial (ART) investigators. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome : a randomized clinical trial. JAMA 2017 ; 318 : 1335-45.

領域 C 侵襲的呼吸補助

CQ
27

呼吸不全患者の人工呼吸器離脱に プロトコルは有用か？

推奨

成人 ARDS 患者において、プロトコル化された人工呼吸器離脱法を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

プロトコル導入によって、多職種の医療従事者で新たに呼吸器設定の変更を行う場合、医療従事者の教育が重要であり、患者のモニターにおいて細心の注意が必要である。

1 背景、この問題の優先度

人工呼吸器離脱は臨床医の裁量によることが多いが、プロトコルによる離脱が人工呼吸器装着期間を短縮する上で有用とされている¹⁾。そこで、プロトコルを使用した離脱で死亡率が軽減するか検証が必要である。上記背景のため、この問題の優先度はおそらく高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：24 時間以上人工呼吸器管理を要する成人患者（対象患者のうち 50% 以上が気管切開患者の研究は除外）。

介入 (I)：人工呼吸器離脱プロトコル使用（Daily SBT, computer driven weaning/automated-weaning, Adaptive Support Ventilation はプロトコルとみなす）。

対照 (C)：プロトコル化されていない人工呼吸

器の離脱方法（医療者の裁量）。

アウトカム (O)：院内死亡、ICU 死亡、人工呼吸器装着期間（時間）、ICU 滞在期間（時間）、入院期間（日数）、気管切開、再挿管。

2 エビデンスの要約

ARDS 患者のみを対象とした RCT は見つからなかった。このため、24 時間以上人工呼吸器管理をされた患者を対象としたところ、PICO に一致した RCT が 13 件あったため、メタ解析を施行した。

プロトコルを使用することで、院内死亡 (7RCT: n=1,565) は 1,000 人あたり 10 人多くなり、(95% CI: 30 人減少～57 人増加)、ICU 死亡 (4RCT: n=813) は、1,000 人あたり、47 人少なくなり (95% CI: 80 人減少～2 人増加)、人工呼吸器装着時間 (12RCT: n=2,174) は、平均 29.33 時間短くなり (95% CI: 47.98 時間短縮～10.69 時間短縮)、入院日

数 (10RCT: n=952) は平均 1.19 日短くなり (95% CI: 2.92 日短縮~0.55 日延長), ICU 滞在時間 (9RCT: n=1,457) は平均 17.84 時間短くなり (29.67 時間短縮~6.02 時間短縮), 気管切開 (6RCT: n=1,224) は 1,000 人あたり 34 人減少 (95% CI: 50 人減少~1 人減少) し, 再挿管 (8RCT: n=1,575) は, 1,000 人あたり 6 人減少 (95% CI: 36 人減少~36 人増加) した。このことより, 予想される望ましい効果は「小さい」と判断した。一方, プロトコルを使用することで, 害となり得るアウトカムは認められなかった。このことより予想される望ましくない効果は「わからない」と判断した。以上より, 「たぶん効果が大きい」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果内でのアウトカムの方向性は一致しておらず, 「非常に低」と判断した。

4 効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

プロトコル実施と院内死亡との関連は不明であるが, 人工呼吸器装着時間, ICU 滞在時間の短縮が見込め, 再挿管, 気管切開などの有害事象の増加との関連も検出されなかったため, 利益が害を上回る可能性がある。特別な人工呼吸器を要する場合を除いて, 導入のコストもほとんどかからない一方, プロトコルの作成, 人材の育成にコストと時間がかかる可能性が考慮される。

5 パネル会議

事前投票では, 修正 Delphi 法により, 「推奨文案」が中央値 8.0 点, 見解不一致指数 0.1168 であった。その結果, パネル会議では, 再投票はなく, 最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

付加的な考慮事項で述べた介入の異質性に関するサブグループ解析を行った。①定期的に自発呼吸試験を行うプロトコル (Chaiwat 2010, Ely 1996, Fan 2015, Krishnan 2004, Namen 2001, Navalesi 2008), ②段階的に人工呼吸器による補助を低下させていくプロトコル (Kollef 1997, Marelich 2000, Roh 2008, Simeone 2002), ③人工呼吸器による自動離脱プロトコルによるものとした。それぞれのサブグループにおいて, 院内死亡, ICU 死亡, 人工呼吸器装着時間, ICU 滞在時間, 入院日数, 気管切開は, 再挿管の結果に一貫性があるとはいえず, プロトコル方法の明確な優位性は不明であった。

4 実施上の考慮事項

各施設のマンパワーやスタッフの知識に応じたプロトコルを作成する必要がある。医療従事者の教育が重要であり, 患者のモニターにおいて細心の注意が必要である。

また, プロトコルの実例として, 特定行為の手順書²⁾が参考になる。

なお, 本邦では, PEEP 5 cmH₂O, PS 5 cmH₂O の人工呼吸器設定で少なくとも 30 分の経過観察^{*}を行い, 抜管することが一般的に行われている。

^{*}循環動態の変化 (脈拍増加など) や呼吸状態の変化 (呼吸回数の増加, 努力様呼吸の出現など) を観察し, 抜管後上気道狭窄や再挿管のリスクを評価する。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

『ARDS 診療ガイドライン 2016』³⁾では今回と同様に「成人 ARDS 患者において, プロトコル化された人工呼吸器離脱を行うことを提案す

る (GRADE2D)」であった。『ATS/ESICM/SCCM2017』⁴⁾では記載は認められなかった。

6 治療のモニタリングと評価

人工呼吸器装着時間やICU滞在時間のモニタリングについて更なる情報収集を行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

ARDS患者を対象とした研究がなく、これらを対象としたRCTが必要である。また、自発呼吸試験プロトコル、段階的な補助の低下するプロトコル、人工呼吸器による自動のプロトコルについて、別々にメタ解析を行うことが望まれる。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress」「Protocol weaning」「Mechanical ventilation」をキーワード

としてPubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で2020年6月3日までの文献を検索したところ4,574件の研究が同定され、スクリーニングの結果13件のRCT⁵⁻¹⁷⁾を採用した。

9 本CQで対象とした研究

Chaiwat 2010⁵⁾, Ely 1996⁶⁾, Fan 2015⁷⁾, Kollef 1997⁸⁾, Krishnan 2004⁹⁾, Marelich 2000¹⁰⁾, Namen 2001¹¹⁾, Navalesi 2008¹²⁾, Roh 2012¹³⁾, Rose 2008¹⁴⁾, Simeone 2002¹⁵⁾, Strickland 1993¹⁶⁾, Stahl 2009¹⁷⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ27-1 Search strategy.
- ・資料 CQ27-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ27-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ27-4 Forest plot.
- ・資料 CQ27-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ27-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, et al. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. Cochrane Database Syst Rev 2014 ; 11 : CD006904.
- 2) 全日本病院協会. 厚生労働省 平成 27 年度 看護職員確保対策特別事業「特定行為に係る手順書例集作成事業」特定行為に係る手順書例集. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisaku-jouhou-10800000-Iseikyoku/0000112464.pdf> (2022年5月13日閲覧)
- 3) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. J Intensive Care 2017 ; 5 : 50.
- 4) Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline : Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome (published correction appears in Am J Respir Crit Care Med 2017 ; 195 : 1540). Am J Respir Crit Care Med 2017 ; 195 : 1253-63.
- 5) Chaiwat O, Sarima N, Niyompanitpattana K, et al. Protocol-directed vs. physician-directed weaning from ventilator in intra-abdominal surgical patients. J Med Assoc Thai 2010 ; 93 : 930-6.
- 6) Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. N Engl J Med 1996 ; 335 : 1864-9.
- 7) Fan L, Su Y, Elmadhoun OA, et al. Protocol-directed weaning from mechanical venti-

- lation in neurological patients : a randomised controlled trial and subgroup analyses based on consciousness. *Neurol Res* 2015 ; 37 : 1006-14.
- 8) 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* 1997 ; 25 : 567-74.
 - 9) Krishnan JA, Moore D, Robeson C, et al. A prospective, controlled trial of a protocol-based strategy to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : 673-8.
 - 10) Marelich GP, Murin S, Battistella F, et al. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses : effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000 ; 118 : 459-67.
 - 11) Namen AM, Ely EW, Tatter SB, et al. Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 658-64.
 - 12) Navalesi P, Frigerio P, Moretti MP, et al. Rate of reintubation in mechanically ventilated neurosurgical and neurologic patients : evaluation of a systematic approach to weaning and extubation. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 2986-92.
 - 13) Roh JH, Synn A, Lim CM, et al. A weaning protocol administered by critical care nurses for the weaning of patients from mechanical ventilation. *J Crit Care* 2012 ; 27 : 549-55.
 - 14) Rose L, Presneill JJ, Johnston L, et al. A randomised, controlled trial of conventional versus automated weaning from mechanical ventilation using SmartCare/PS. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 1788-95.
 - 15) Simeone F, Biagioli B, Scolletta S, et al. Optimization of mechanical ventilation support following cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2002 ; 43 : 633-41.
 - 16) Strickland JH Jr, Hasson JH. A computer-controlled ventilator weaning system. A clinical trial. *Chest* 1993 ; 103 : 1220-6.
 - 17) Stahl C, Dahmen G, Ziegler A, et al. Comparison of automated protocol-based versus non-protocol-based physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2009 ; 46, 441-6.

資料 CQ27-1 Search strategy

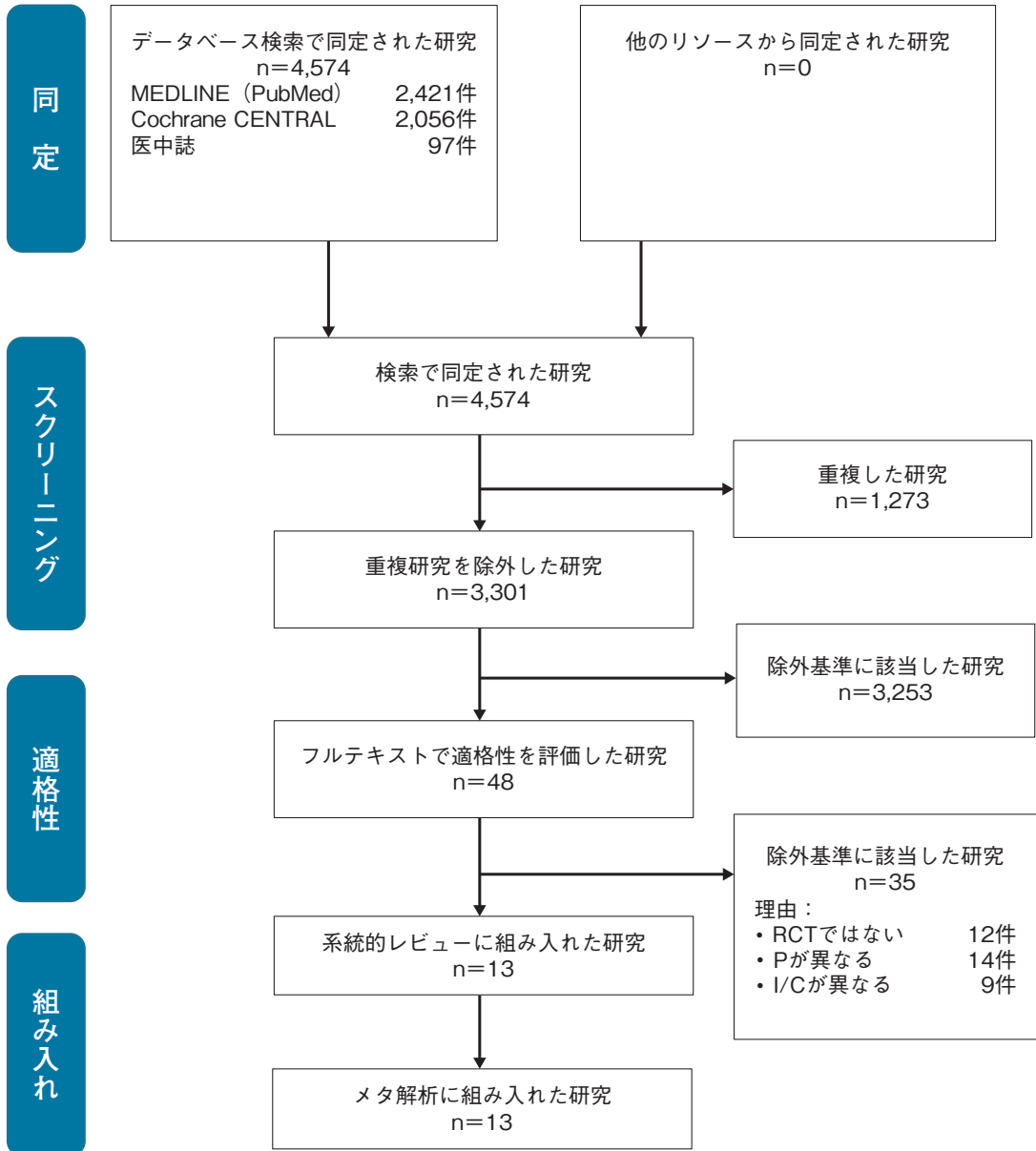
MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/5/26)

#1	"respiration, artificial"[MeSH Terms] OR "artificial respiration"[Title/Abstract] OR "Pulmonary Ventilation"[MeSH Terms] OR "pulmonary ventilat"[Title/Abstract] OR "ventilators, mechanical"[MeSH Terms] OR "mechanical ventilat"[Title/Abstract]
#2	"positive-pressure respiration"[MeSH Terms] OR "positive-pressure respiration"[Title/Abstract]
#3	"Negative-Pressure Respirator"[Title/Abstract] OR "negative pressure respirators "[Title/Abstract] OR "Tank Ventilators"[Title/Abstract] OR "Tank Ventilator"[Title/Abstract]
#4	"assist ventilation"[Title/Abstract] OR "Adaptive support ventilation"[Title/Abstract]
#5	#1 OR #2 OR #3
#6	#4 OR #5
#7	"Ventilator Weaning"[MeSH Terms] OR "Weaning Ventilator"[Title/Abstract] OR "Respirator Weaning"[Title/Abstract] OR "mechanical ventilator weaning "[Title/Abstract]
#8	((("mechanical"[Title/Abstract] AND "ventilat"[Title/Abstract]) AND "weaning"[Title/Abstract]) AND "protocol weaning"[Title/Abstract]) OR "protocolised weaning"[Title/Abstract] OR "protocolized weaning"[Title/Abstract] OR "weaning protocol "[Title/Abstract])
#9	"systematic approach"[Title/Abstract]
#10	#7 OR #8 OR #9
#11	(((((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract]) OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))
#12	#6 AND #10 AND #11

CENTRAL (Search date : 2020/6/3)

#1	[mh "respiration, artificial"] OR artificial NEXT respiration*:ti,ab OR [mh "Pulmonary Ventilation"] OR pulmonary NEXT ventilat*:ti,ab OR [mh "ventilators, mechanical"] OR mechanical NEXT ventilat*:ti,ab
#2	[mh "positive-pressure respiration"] OR "positive-pressure respiration".ti,ab
#3	"Negative-Pressure Respirator":ti,ab OR "negative pressure respirators":ti,ab OR "Tank Ventilators":ti,ab OR "Tank Ventilator":ti,ab
#4	"assist ventilation":ti,ab OR "Adaptive support ventilation":ti,ab
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	[mh "Ventilator Weaning"] OR "Weaning Ventilator":ti,ab OR "Respirator Weaning":ti,ab OR "mechanical ventilator weaning":ti,ab
#7	(((((mechanical:ti,ab AND ventilat*:ti,ab) AND weaning:ti,ab) AND "protocol weaning":ti,ab) OR "protocolised weaning":ti,ab) OR "protocolized weaning":ti,ab OR "weaning protocol":ti,ab
#8	"systematic approach":ti,ab
#9	#6 OR #7 OR #8
#10	#5 AND #9

資料 CQ27-2 フローダイアグラム



資料 CQ27-3 Risk of bias

院内死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ely 1996	+	+	+	+	+	?	+
Kollef 1997	+	+	+	+	+	?	+
Krishnan 2004	-	-	+	+	-	?	+
Marelich 2000	+	+	+	+	+	?	+
Namen 2001	?	?	+	+	+	?	+
Roh 2012	+	+	+	+	+	?	+
Stahl 2009	+	+	+	+	?	?	+

ICU死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fan 2015	+	+	+	+	+	+	+
Krishnan 2004	-	-	-	+	-	?	+
Navalesi 2008	+	+	+	+	+	-	+
Stahl 2009	+	+	+	+	?	?	+

人工呼吸器装着時間

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chaiwat 2010	+	+	-	+	+	?	+
Ely 1996	+	+	-	+	+	+	+
Fan 2015	+	+	-	+	+	+	+
Kollef 1997	+	+	-	+	+	?	+
Krishnan 2004	-	-	-	+	-	-	+
Marelich 2000	+	+	-	+	+	+	+
Namen 2001	?	?	-	+	+	+	+
Navalesi 2008	+	+	-	+	+	+	+
Roh 2012	+	+	-	+	-	?	+
Rose 2008	+	+	-	+	+	?	?
Simeone 2002	?	?	-	+	?	+	+
Stahl 2009	+	+	-	+	?	?	+

入院日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ely 1996	+	+	-	+	+	?	+
Kollef 1997	+	+	-	+	+	?	+
Namen 2001	?	?	-	+	+	?	+
Roh 2012	+	+	-	+	-	?	+
Rose 2008	+	+	-	+	+	?	?

ICU滯在時間

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ely 1996	+	+	-	+	+	?	+
Fan2015	+	+	-	+	+	+	+
Krishnan 2004	-	-	-	+	-	?	+
Namen 2001	?	?	-	+	+	+	+
Navalesi 2008	+	+	-	+	+	-	+
Roh 2012	+	+	-	+	-	?	+
Rose 2008	+	+	-	+	+	?	?
Simeone 2002	?	?	-	+	?	+	+
Stahl 2009	+	+	-	+	?	?	+

氣管切開

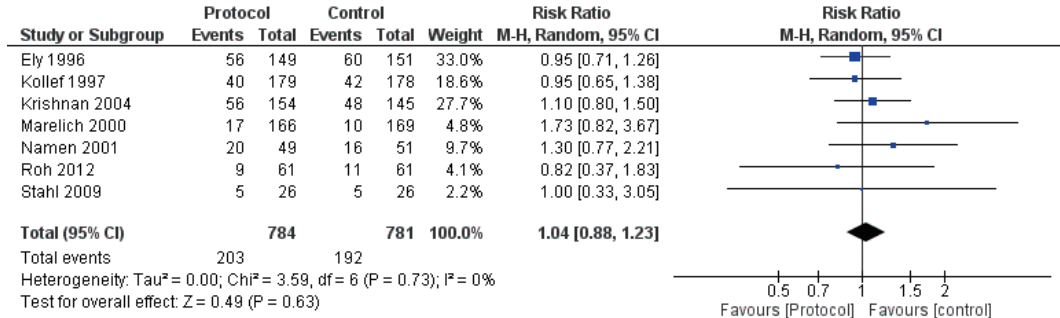
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ely 1996	+	+	-	+	+	?	+
Marelich 2000	+	+	-	+	+	?	+
Namen 2001	?	?	-	+	+	?	+
Navalesi 2008	+	+	-	+	+	?	+
Roh 2012	+	+	-	+	+	?	+
Simeone 2002	?	?	-	+	?	+	+

再插管

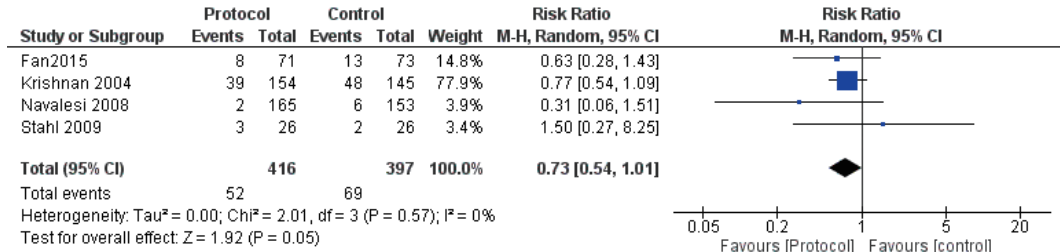
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chaiwat 2010	+	+	-	+	+	?	+
Ely 1996	+	+	-	+	+	?	+
Kollerf 1997	+	+	-	+	+	?	+
Krishnan 2004	-	-	-	+	+	?	+
Namen 2001	?	?	-	+	+	?	+
Navalesi 2008	+	+	-	+	+	-	+
Simeone 2002	?	?	-	+	?	+	+
Stahl 2009	+	+	-	+	?	?	+

資料 CQ27-4 Forest plot

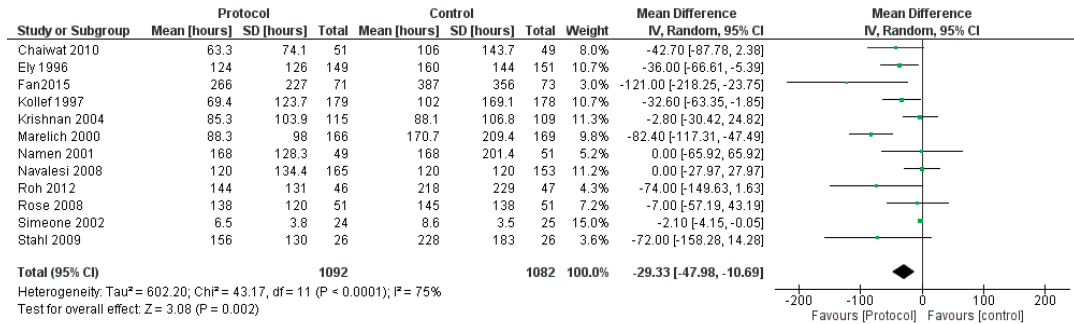
院内死亡



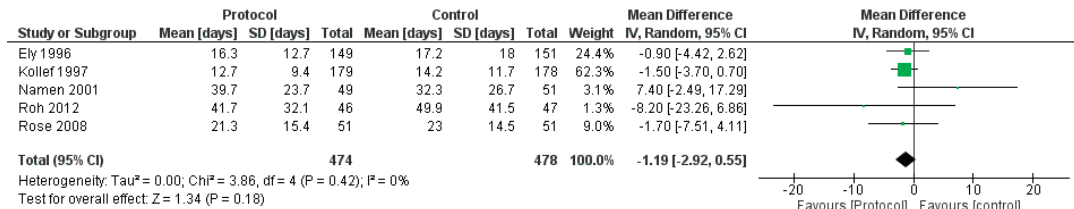
ICU死亡



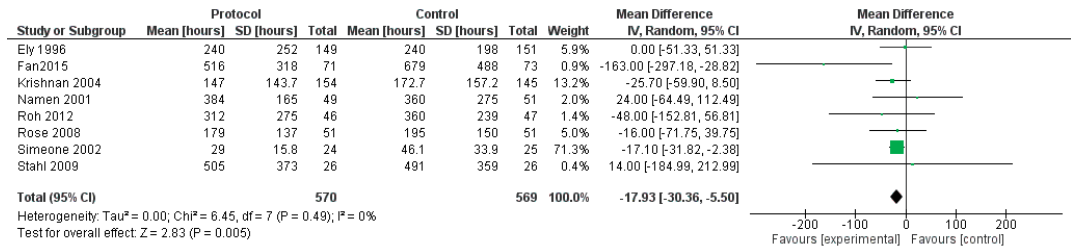
人工呼吸器装着時間



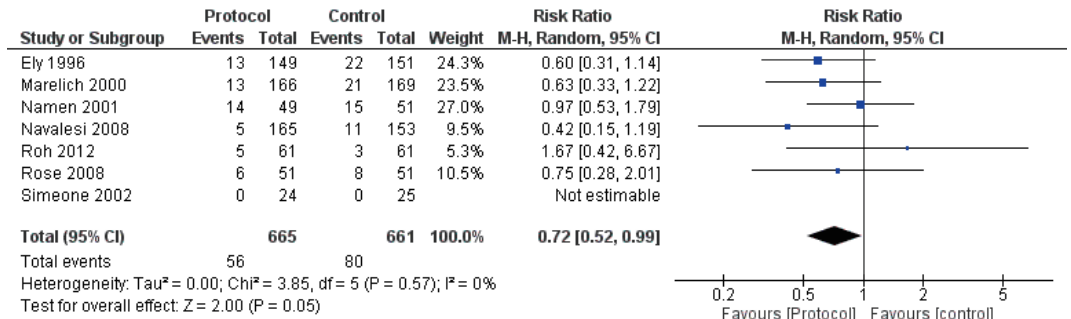
入院日数



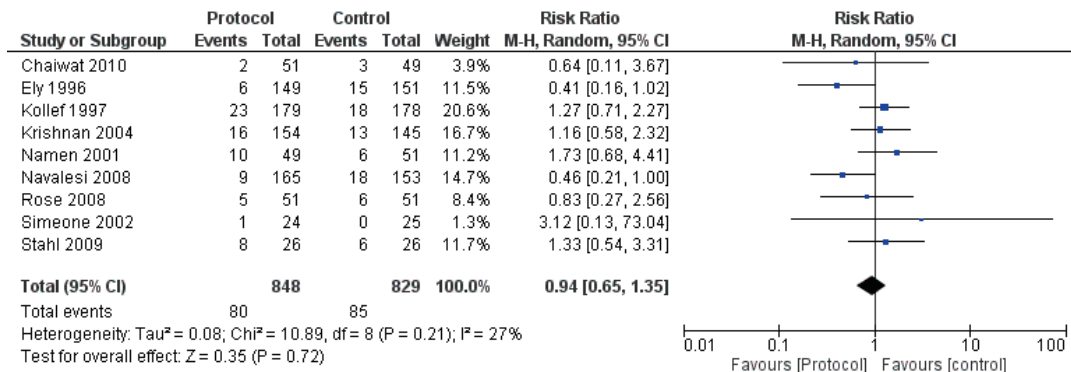
ICU滞在時間



気管切開



再挿管



資料 CQ27-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	人工呼吸器離脱プロトコル	通常治療	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
院内死亡												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない ^b	なし	203/784 (25.9%)	192/781 (24.6%)	RR 1.04 (0.88~1.23)	1,000人あたり10人増加 (30人減少~57人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU 死亡												
4	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^d	なし	52/416 (12.5%)	69/397 (17.4%)	RR 0.73 (0.54~1.01)	1,000人あたり47人減少 (80人減少~2人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
人工呼吸器装着時間												
12	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻 ^f	深刻 ^a	深刻でない	なし	1,092	1,082	-	平均29.33時間短縮 (47.98時間短縮~10.69時間短縮)	⊕○○○ 非常に低	重大
入院日数												
5	ランダム化試験	深刻 ^g	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^h	なし	474	478	-	平均1.19日短縮 (2.92日短縮~0.55日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU 滞在時間												
9	ランダム化試験	深刻 ⁱ	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	735	722	-	平均17.84時間短縮 (29.67時間短縮~6.02時間短縮)	⊕⊕○○ 低	重大
気管切開												
7	ランダム化試験	深刻 ^j	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない ^k	なし	56/665 (8.4%)	80/661 (12.1%)	RR 0.72 (0.52~0.99)	1,000人あたり34人減少 (58人減少~1人減少)	⊕⊕○○ 低	重大
再挿管												
9	ランダム化試験	深刻 ^l	深刻 ^m	深刻 ^a	非常に深刻 ⁿ	なし	80/848 (9.4%)	85/829 (10.3%)	RR 0.94 (0.65~1.35)	1,000人あたり6人減少 (36人減少~36人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI：信頼区間，RR：リスク比，OIS：最適情報量，SR：システムティックレビュー。

説明

- 研究の対象集団が呼吸不全がない術後患者などが多く含まれ，ARDS患者と比較し，結果に差が生じる可能性が考慮され確実性のグレードを1段階下げなければならぬと判断した。
- 総サンプル数が1,565，イベント数は395とOISは満たしていないが，CIの幅は“相当な害”と“相当な利益”を含まずグレードダウンはなしとした。
- バイアスリスクにおいて，高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が4/4個であり，「深刻」と判断し1段階ダウンした。
- 総サンプル数が813，イベント数が121とOISを満たさず，かつ95%CIの幅が広くCIは“効果なし”と“相当の利益”を含んでいる。
- バイアスリスクにおいて，高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が12/12個であり，「深刻」と判断し1段階ダウンした。

- f. $I^2=75\%$ であり、SRに含まれる効果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した結果、「深刻」と判断し1段階ダウンとした。
- g. バイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が5/5個であり、「深刻」と判断し1段階ダウンした。
- h. 総サンプル数が953とOISを満たさず、1段階グレードダウンとした。
- i. バイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が9/9個であり、「深刻」と判断し1段階ダウンした。
- j. バイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が7/7個であり、「深刻」と判断し1段階ダウンした。
- k. 総サンプル数が1,224、イベント数が122とOISを満たさないが、CIは効果があるで一致しており、グレードダウンはなしとした。
- l. バイアスリスクにおいて、高リスクまたはリスク不明と判断された文献の割合が9/9個であり、「深刻」と判断し1段階ダウンした。
- m. $I^2=35\%$ であるが、組み込まれた研究の点推定値が異なっており（臨床的異質性）、「深刻」と判断し1段階ダウンとした。
- n. 総サンプル数が1,575、イベント数が154とOISを満たさず、かつ95% CIの幅が広くCIは“相当な害”と“相当の利益”を含んでいる。

資料 CQ27-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ27：呼吸不全患者の人工呼吸器離脱にプロトコルは有用か？	
集団：	24 時間以上人工呼吸器管理を要した成人患者（対象患者のうち 50%以上が気管切開患者の研究は除外）
介入：	人工呼吸器離脱プロトコル使用（Daily SBT, computer driven weaning/automated-weaning, Adaptive Support Ventilation はプロトコルとみなす）
比較対照：	プロトコル化されていない人工呼吸器の離脱方法（医療者の裁量）
主要なアウトカム：	院内死亡, ICU 死亡, 人工呼吸器装着期間（時間）, ICU 滞在期間（時間）, 入院期間（日数）, 気管切開, 再挿管
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	人工呼吸器管理が長期化すると人工呼吸器関連肺炎などの有害事象が増加し、抜管が早過ぎると再挿管と死亡率が増加する可能性がある。そのため、人工呼吸器離脱時期を早期にかつ確実に認識することが重要となる。人工呼吸器離脱は臨床医の裁量によることが多いが、プロトコルによる離脱が人工呼吸器装着期間を短縮する上で有用とされている。そこで、プロトコルを使用した離脱で死亡率が軽減するかどうか検証が必要である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	人工呼吸器管理が長期化すると人工呼吸器関連肺炎などの有害事象が増加し、抜管が早過ぎると再挿管と死亡率が増加する可能性がある。そのため、人工呼吸器離脱時期を早期にかつ確実に認識することが重要となる。人工呼吸器離脱は臨床医の裁量によることが多いが、プロトコルによる離脱が人工呼吸器装着期間を短縮する上で有用とされている。そこで、プロトコルを使用した離脱で死亡率が軽減するかどうか検証が必要である。したがって、この問題の優先度はおそらく高い	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度	SR の結果、ARDS の診断基準を満たした患者のみを対象とした RCT を見つけることはできなかった。このため、本 CQ では 24 時間以上人工呼吸器管理をされた患者を対象としたところ、PICO に一致した RCT が 13	

<p>○大きい ○一概には言えない ○わからない</p>	<p>件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した。なお、前回診療ガイドラインで組み入れられた Pidotto2011 は対照群でもプロトコルを使用していたため除外となり、新しく Fan 2015 が組み入れられた益のアウトカムとして、院内死亡（7 RCT：n=1,565）に関する効果推定値は、人工呼吸器離脱プロトコル使用により、1,000 人あたり 10 人増加（95% CI：30 人減少～57 人増加）し、ICU 死亡（4 RCT：n=813）に関する効果推定値は、1,000 人あたり 47 人減少（95% CI：80 人減少～2 人増加）し、人工呼吸器装着時間（12 RCT：n=2,174）に関する効果推定値は、平均差 29.33 時間短縮（95% CI：47.98 時間短縮～10.69 時間短縮）し、入院日数（10 RCT：n=52）に関する効果推定値は平均差 1.19 日短縮（95% CI：2.92 日短縮～0.55 日延長）し、ICU 滞在時間（9 RCT：n=1,457）に関する効果推定値は平均差 17.84 時間短縮（95% CI：29.67 時間短縮～6.02 時間短縮）し、気管切開（6 RCT：n=1,224）に関する効果推定値は 1,000 人あたり 34 人減少（95% CI：58 人減少～1 人減少）し、再挿管（8 RCT：n=1,575）に関する効果推定値は、1,000 人あたり 6 人減少（95% CI：36 人減少～36 人増加）した。以上から、介入による望ましい効果は「小さい」と判断した</p>
--------------------------------------	--

望ましくない効果 Undesirable effects
 予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<p>○大きい ○中程度 ○小さい ○わずか ○一概には言えない ●わからない</p>	<p>プロトコルを使用することでの害となり得るアウトカムは認められなかった。よって、望ましくない効果は「わからない」と判断した</p>	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence
 効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考															
<p>●非常に低 ○低 ○中 ○高 ○研究がない</p>	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1" data-bbox="473 1387 1001 1752"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>院内死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>ICU 死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>人工呼吸器装着時間</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>入院日数</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	院内死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中	ICU 死亡	重大	⊕○○○ 非常に低	人工呼吸器装着時間	重大	⊕○○○ 非常に低	入院日数	重大	⊕○○○ 非常に低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)															
院内死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中															
ICU 死亡	重大	⊕○○○ 非常に低															
人工呼吸器装着時間	重大	⊕○○○ 非常に低															
入院日数	重大	⊕○○○ 非常に低															

ICU 滞在時間	重大	⊕⊕○○ 低
気管切開	重大	⊕⊕○○ 低
再挿管	重大	⊕○○○ 非常に低

全体的なエビデンスの確実性
望ましい効果内でのアウトカムの方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	人工呼吸器離脱プロトコルを用いた管理におけるアウトカムに関する価値観についてのデータはないが、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考															
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>結果のまとめ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>担当者の裁量 (対照)</th> <th>プロトコル使用 (介入)</th> <th>絶対差 (95% CI)</th> <th>相対効果 RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>院内死亡</td> <td>192/781</td> <td>203/784</td> <td>10 人増加/1,000 人 (30 人減少～57 人増加)</td> <td>RR 1.04 (0.88～1.23)</td> </tr> <tr> <td>ICU 死亡</td> <td>69/397</td> <td>52/416</td> <td>47 人減少/1,000 人 (80 人減少～2 人増加)</td> <td>RR 0.73 (0.54～1.01)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	担当者の裁量 (対照)	プロトコル使用 (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)	院内死亡	192/781	203/784	10 人増加/1,000 人 (30 人減少～57 人増加)	RR 1.04 (0.88～1.23)	ICU 死亡	69/397	52/416	47 人減少/1,000 人 (80 人減少～2 人増加)	RR 0.73 (0.54～1.01)	
アウトカム	担当者の裁量 (対照)	プロトコル使用 (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)													
院内死亡	192/781	203/784	10 人増加/1,000 人 (30 人減少～57 人増加)	RR 1.04 (0.88～1.23)													
ICU 死亡	69/397	52/416	47 人減少/1,000 人 (80 人減少～2 人増加)	RR 0.73 (0.54～1.01)													

人工呼吸器装着時間	-	-	平均 29.33 時間短縮 (47.98 時間短縮～ 10.69 時間短縮)	-
入院日数	-	-	平均 1.19 日短縮 (2.92 日短縮～ 0.55 日延長)	-
ICU 滞在時間	-	-	平均 17.84 時間短縮 (29.67 時間短縮～ 6.02 時間短縮)	-
気管切開	80/661	56/665	34 人減少/1,000 人 (58 人減少～ 1 人減少)	RR 0.72 (0.52～ 0.99)
再挿管	85/829	80/848	6 人減少/1,000 人 (36 人減少～ 36 人増加)	RR 0.94 (0.65～ 1.35)

以上より、効果と害のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>導入のコストは小さく、患者にとっての負担や合併症が増加する懸念が少なく、人工呼吸器装着時間、ICU 滞在時間を減少させることから受け入れられると思われる。一方で、特別な人工呼吸を導入し行うことはコストや訓練を必要とし受け入れられないかもしれない</p>	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>医療者主体で人工呼吸器からの離脱をプロトコル化すること、さらにそれを教育、実行することは実現可能と思われる。一方で、自動で離脱を行う特別な人工呼吸器を導入し離脱プロトコルを行うことは実施できない施設もあるだろう</p>	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

成人 ARDS 患者において、プロトコル化された人工呼吸器離脱法を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

プロトコル導入によって、多職種の医療従事者で新たに呼吸器設定の変更を行う場合、医療従事者の教育が重要であり、患者のモニターにおいて細心の注意が必要である。

理 由 Justification

疑 問 呼吸不全患者の人工呼吸器離脱にプロトコルは有用か？

患 者 24 時間以上人工呼吸器管理を要する成人患者（対象患者のうち 50%以上が気管切開患者の研究は除外）。

介 入 人工呼吸器離脱プロトコル使用（Daily SBT, computer driven weaning/automated-weaning, Adaptive Support Ventilation はプロトコルとみなす）。

対 照 プロトコル化されていない人工呼吸器の離脱方法（医療者の裁量）。

アウトカム 院内死亡, ICU 死亡, 人工呼吸器装着期間（時間）, ICU 滞在期間（時間）, 入院期間（日数）, 気管切開, 再挿管。

エビデンスの要約

SR の結果, ARDS の診断基準を満たした患者のみを対象とした RCT を見つけることはできなかった。このため, 24 時間以上人工呼吸器管理をされた患者を対象としたところ, PICO に一致した RCT が 13 件施行されており, これらを用いたメタ解析を施行した。

益のアウトカムとして, プロトコルを使用することで, 院内死亡 (7 RCT : n=1,565) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 10 人増加 (95% CI : 30 人減少~57 人増加) し, ICU 死亡 (4 RCT : n=813) は, 1,000 人あたり 47 人減少 (95% CI : 80 人減少~2 人増加), 人工呼吸器装着時間 (12 RCT : n=2,174) は, 平均 29.33 時間短縮 (95% CI : 47.98 時間短縮~10.69 時間短縮) し, 入院日数 (10 RCT : n=952) は平均 1.19 日短縮 (95% CI : 2.92 日短縮~0.55 日延長) し, ICU 滞在時間 (9 RCT : n=1,457) は平均 17.84 時間短縮 (95% CI : 29.67 時間短縮~6.02 時間短縮) し, 気管切開 (6 RCT : n=1,224) は 1,000 人あたり 34 人減少 (95% CI : 58 人減少~1 人減少) し, 再挿管 (8 RCT : n=1,575) は, 1,000 人あたり 6 人減少 (95% CI : 36 人減少~36 人増加) した。このことより, 予想される望ましい効果は「小さい」と判断した。一方, プロトコルを使用することで, 害となり得るアウトカムは認められなかった。このことより予想される望ましくない効果は「わからない」と判断した。以上より, 介入による効果と害のバランスは「たぶん効果が大きい」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果内でのアウトカムの方向性は一致しておらず, アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

プロトコル実施と院内死亡との関連は不明であるが, 人工呼吸器装着期間, ICU 滞在期間の短縮が見込め, 再挿管, 気管切開などの有害事象の増加との関連も検出されなかったため, 利益が害を

上回る可能性がある。特別な人工呼吸器を要する場合を除いて、導入のコストもほとんどかからない一方、プロトコルの作成、人材の育成にコストと時間がかかる可能性が考慮される。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1168 であった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

今回のメタ解析には患者および介入の臨床的異質性がある。患者の異質性に関しては、本メタ解析には外科 ICU、内科 ICU、冠疾患 ICU、神経外科 ICU 患者が含まれており臨床的異質性がある。Cochrane のメタ解析におけるサブグループ解析では¹⁾、人工呼吸器装着期間に関して、ICU の種類で効果の修飾があった（内科 ICU、外科 ICU、外科・内科 ICU でプロトコル化された離脱による効果が大きく、神経 ICU では効果は小さかった）。もう 1 つは介入の異質性である。離脱プロトコルといっても、定期的に行う自発呼吸試験を行うプロトコル、段階的に人工呼吸器による補助を低下させていくプロトコルという介入の異質性、ヒトが行うプロトコルと人工呼吸器による自動的ウィーニングプロトコルという介入の異質性が存在する（下記サブグループ解析も参照）。Cochrane のメタ解析におけるサブグループ解析では¹⁾、人工呼吸器装着期間において、段階的に人工呼吸器による補助を低下させていくプロトコルと定期的に自発呼吸試験を行うプロトコルの間に効果の修飾は検出されず（交互作用の $P=0.12$ ）、ヒトが行うプロトコルと人工呼吸器による自動的ウィーニングプロトコルのサブグループ解析でも効果の修飾を検出しなかった（相互作用の $P=0.62$ ）。

また、自発呼吸試験を行うプロトコル、段階的に補助を低下させていくプロトコル、人工呼吸器による自動ウィーニングプロトコルに関しても、試験それぞれで別のプロトコルが用いられており異質性があることに注意するべきである。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

付加的な考慮事項で述べた介入の異質性に関するサブグループ解析を行った。①定期的に自発呼吸試験を行うプロトコル (Chaiwat2010, Ely1996, Fan2015, Krishnan2004, Namen2001, Navalesi2008), ②段階的に人工呼吸器による補助を低下させていくプロトコル (Kollef1997, Marelich2000, Roh2008, Simeone2002), ③人工呼吸器による自動離脱プロトコルによるものとした。それぞれのサブグループにおいて、院内死亡に関する効果推定値は、①で 1,000 人あたり 18 人増加 (95% CI: 50 人減少~96 人増加), ②で 1,000 人あたり 18 人減少 (95% CI: 78 人減少~67 人増加), ③で 1,000 人あたり 0 人減少 (95% CI: 129 人減少~94 人増加), ICU 死亡に関する効果推定値は、①で 1,000 人あたり 51 人減少 (95% CI: 87 人減少~2 人減少), ③で 1,000 人あたり 38 人増加 (95% CI: 56 人減少~558 人増加), 人工呼吸器装着時間に関する効果推定値は①で 21.15 時間短縮 (95% CI: 44.1 時間短縮~1.79 時間延長), ②で 42.6 時間短縮 (95% CI: 85.78 時間短縮~0.58 時間延長), ③で 29.64 時間短縮 (95% CI: 90.33 時間短縮~31.06 時間延長), ICU 滞在時間に関する効果推定値は①で 18.96 時間短縮 (95% CI: 48.45 時間短縮~10.52 時間延長), ②で 17.7 時間短縮 (95% CI: 32.27 時間短縮~3.12 時間短縮), ③で 13.82 時間短縮 (95% CI: 67.5 時間短縮~39.87 時間延長), 入院日数に関する効果推定値は、①で 1.91 日延長 (95% CI: 5.79 日短縮~9.61 日延長), ②で 1.64 日短縮 (95% CI: 3.82 日短縮~0.54 日延長), ③で 1.7 日短縮 (95% CI: 1.7 日短縮~4.11 日延長), 気管切開に関する効果推定値は①で

1,000人あたり41人減少(95% CI: 74人減少~11人増加), ②で1,000人あたり15人減少(95% CI: 61人減少~94人増加), ③で1,000人あたり39人減少(95% CI: 113人減少~158人増加), 再挿管に関する効果推定値は①で1,000人あたり23人減少(95% CI: 57人減少~37人増加), ②で1,000人あたり27人増加(95% CI: 23人減少~117人増加), ③で1,000人あたり17人増加(95% CI: 70人減少~193人増加)であった。①のICU死亡, ②のICU滞在時間に関しては介入による有意な改善が見込まれると考えられたが, 結果に一貫性があるとは言えず, プロトコル方法における他のプロトコルに対する明確な優位性は, 今回の結果からは不明であった(上記付加的な考慮事項も参照のこと)。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

プロトコル化された人工呼吸器離脱を行うことに関して、『ARDS診療ガイドライン2016』では今回と同様に「成人ARDS患者において, プロトコル化された人工呼吸器離脱を行うことを提案する(GRADE 2D)」であった。『ATS/ESICM/SCCM2017』では記載は認められなかった。

プロトコルの作成にあたって, 各施設のマンパワーやスタッフの知識に応じたプロトコルを作成する必要がある。特に, プロトコル導入によって多職種で新たに呼吸器設定の変更を行う場合, 該当する医療従事者の教育が重要であり, 患者のモニターにおいて細心の注意が必要である。また, 本邦におけるプロトコルの実例として, 「人工呼吸器離脱に関する3学会合同プロトコル」が参考になる(https://www.jsicm.org/pdf/kokyuki_ridatsu1503b.pdf)。なお, 本邦では, PEEP 5 cmH₂O, PS 5 cmH₂Oの人工呼吸器設定で少なくとも30分の経過観察^{*}を行い, 抜管することが一般的に行われている。

^{*}循環動態の変化(脈拍増加など)や呼吸状態の変化(呼吸回数増加, 努力様呼吸の出現など)を観察し, 抜管後上気道狭窄や再挿管のリスクを評価する。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって臨床上的の問題として追加的な評価の実施(たとえば, 人工呼吸器装着期間やICU滞在期間のモニタリング)について更なる情報収集を行う必要がある。また, それ以外にも臨床での問題がないかを本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングを行うことが必要である。

研究の可能性 Research priorities

ARDS患者を対象とした研究がなく, これらを対象としたRCTが必要である。今後のメタ解析においてARDSに近い集団を対象としたメタ解析を行う必要がある。また, 自発呼吸試験プロトコル, 段階的な補助の低下するプロトコル, 人工呼吸器による自動のプロトコルについて, 別々にメタ解析を行うことが望まれる。

参考文献

- 1) Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, et al. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. Cochrane Database Syst Rev 2014; 11: CD006904.

領域 C 侵襲的呼吸補助

CQ
28

成人 ARDS 患者に高頻度振動換気 (HFOV) を使用するか？

推奨

中等症以上の成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理に HFOV を実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/高い確実性のエビデンス : GRADE 2A).

付帯事項

本推奨は一般的な中等症以上 (P/F ratio < 200) の成人 ARDS 患者に対する HFOV に関してのものである。

1 背景, この問題の優先度

成人 ARDS 患者では, 人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator-induced lung injury : VILI) を予防することが重要である。高頻度振動換気 (high frequency oscillatory ventilation : HFOV) は 1 回換気量を制限し, リクルートメントが可能な人工呼吸モードであり, 肺保護換気の種類と考えられている。従来, HFOV は ARDS などに用いることで, VILI を軽減する可能性が考慮されていた。しかし, 2013 年に発表された 2 つの大規模 RCT, OSCAR¹⁾ および OSCILLATE²⁾ 試験では, 従来の肺保護換気と比較し, 生命予後の改善が認められず, 以後も成人 ARDS 患者に対して一般的に用いられていない。ただ, OSCILLATE 試験ではプロトコルに問題を指摘³⁾されているなど, その RCT のみで使用すべきでないといまでは言い切れないのかもしれない。しかし, 成人 ARDS 患者に対す

る人工呼吸器管理方法として一般的でなく, そのため, 今回, 前版の診療ガイドライン以後に発表されたエビデンスを加えて SR を行うことで, 改めて HFOV の安全性, 有効性の確認を行う必要があると判断した。したがって, CQ 立案に際し優先順位はおそらく高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 16 歳以上の人工呼吸器管理が必要な成人 ARDS 患者。

介入 (I) : HFOV による人工呼吸器管理 (>12 時間/日)。

対照 (C) : 通常的人工呼吸器管理。

アウトカム (O) : 短期死亡, 院内死亡, ICU 滞在日数, VFD, 圧損傷。

2 エビデンスの要約

HFOV による人工呼吸器管理を行うことで,

重要アウトカムとして定義した難治性低酸素血症 (refractory hypoxemia) は 273 人中 38 人から 275 人中 19 人と減少した。よって、望ましい効果は「わずか」と判断した。一方、害のアウトカムとして、短期死亡は 1,000 人あたり 27 人増加 (5RCT: $n=1,612$, 95%CI: 61 人少ない~133 人多い), 院内死亡は 1,000 人あたり 27 人増加 (2RCT: $n=1,343$, 95%CI: 47 人減少~215 人増加), ICU 滞在日数は 1.5 日延長 (1RCT: $n=795$, 95%CI 0.71 日短縮~3.71 日延長), VFD は 0.5 日短縮 (1RCT: $n=795$, 95%CI: 1.71 日短縮~0.71 日延長), 圧損傷は 1,000 人あたり 30 人増加 (4RCT: $n=784$, 95%CI: 15 人減少~96 人増加) した。このことから、望ましくない効果は「小さい」と判断した。以上より、効果のバランスは「たぶん害が大きい」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果、望ましくない効果におけるアウトカムの方向性が一致しており、すべてのアウトカムの中で最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「高」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

成人に対して HFOV を施行する場合、専用の人工呼吸器および習熟したスタッフが必要になると考えられる。設備、人的コストおよび効果のバランスから総合的に判断し、使用に習熟していない施設が新たに導入する利点は少ないと考えられる。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「中等症以上の成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理において高頻度振動換気 (HFOV) を実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き弱い推奨/

高い確実性のエビデンス: GRADE 2A)」が中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.2920 であった。パネル会議では付帯事項の「使用に習熟した施設において、より重篤な小児や一部の成人 ARDS 患者への使用、もしくはレスキュー治療や肺出血への止血目的の使用を妨げるものではない」という記載が必要かとの議論があり、議論の結果、記載は必要ないとの判断となった。推奨としては再投票はなく、事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

今回採用した研究のうち、Mohamed 2016 の対象患者が、熱傷に伴う ARDS 患者に限定されていた。そのため、感度分析として Mohamed 2016 (アウトカムは短期死亡、圧損傷) を除いたメタ解析を行ったが、短期死亡 [26 人増加/1,000 (95% CI: 75 人減少~153 人増加)] および圧損傷 [28 人増加/1,000 (95% CI: 19 人減少~96 人増加)] で、点推定値を含めた方向性に大きな変化は認められなかった。

4 実施上の考慮事項

2017 年の Meade らの individual patient data meta-analysis⁴⁾では P/F ratio 群では予後改善が示唆されるなど、レスキュー目的の使用や限られた対象に対する使用については更なる検討が必要である。なお、使用にあたっては HFOV では分時換気量・ETCO₂・呼吸音などによる換気評価が不可能であり、経皮二酸化炭素モニターなどによる評価も考慮する必要がある。また、使用にあたっては、日本呼吸療法医学会から 2015 年に出版されている『成人症例のための高頻度振動換気療法 (HFOV) プロトコル』を参考にするとよいかもしれない。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

ARDS に対する HFOV の使用に対して、『ARDS 診療ガイドライン 2016』⁵⁾では GRADE 2C の非推奨, ATS/ESICM/SCCM2017 の『ARDS ガイドライン』⁶⁾でも中等症～重症 ARDS に対するルーチンの使用をしないことを強く推奨している。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題として HFOV が実際のどの程度使用されているか、もしくは使用可能かについて更なる情報収集を行う必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングを行うことが必要である。

7 今後の研究の可能性

今回のメタ解析では、すべてのアウトカムの点推定値で HFOV の使用が望ましくない方向性が認められており、HFOV が通常中等症以上の成人 ARDS 患者に対して効果が得られる可能性は低いと考えられる。一方、対象患者、介入の違いから今回の解析からは除外した Derdak 2002⁷⁾(腹臥位療法と仰臥位 HFOV を交互に行う)、Mentzelopoulos 2012⁸⁾(recruitment maneuver 時に HFOV を使用)、

Samransamruajkit 2016⁹⁾(小児への HFOV) などでは HFOV による有効性が示唆されている。実施上の考慮事項で記載した Meade らのメタ解析⁴⁾を含め、HFOV が有効となり得る条件(対象患者、使用時間、使用方法など)の検討は必要かもしれない。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress」「High-Frequency Oscillation Ventilation」「Mechanical ventilation」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2021 年 3 月 23 日までの文献を検索したところ 285 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 5 件の RCT^{7,10-13)}を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Derdak 2002⁷⁾, Bollen 2005¹⁰⁾, Young 2013¹¹⁾, Ferguson 2013¹²⁾, Mohamed 2016¹³⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ28-1 Search strategy.
- ・資料 CQ28-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ28-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ28-4 Forest plot.
- ・資料 CQ28-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ28-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Young D, Lamb S, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013 ; 368 : 806-13.
- 2) Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013 ; 368 : 795-805.
- 3) Kacmarek RM, Villar J. Management of refractory hypoxemia in ARDS. Minerva Anesthesiol 2013 ; 79 : 1173-9.
- 4) Meade MO, Young D, Hanna S, et al. Severity of hypoxemia and effect of high-frequency oscillatory ventilation in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir

- Crit Care Med 2017 ; 196 : 727-33.
- 5) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
 - 6) Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline : Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 1540). *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 1253-63.
 - 7) Derdak S, Mehta S, Stewart T, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults : a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 801-8.
 - 8) Mentzelopoulos S, Malachias S, Zintzaras E, et al. Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2012 ; 39 : 635-47.
 - 9) Samransamruajkit R, Rassameehirun C, Pongsanon K, et al. A comparison of clinical efficacy between high frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation with lung volume recruitment in pediatric acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *Indian J Crit Care Med* 2016 ; 20 : 72-7.
 - 10) Bollen CW, van Well GT, Sherry T, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial (ISRCTN24242669). *Crit Care* 2005 ; 9 : R430-9.
 - 11) Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 806-13.
 - 12) Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 795-805.
 - 13) Mohamed SAR, Mohamed NN Efficacy and adverse events of early high-frequency oscillatory ventilation in adult burn patients with acute respiratory distress syndrome, *Egypt J Anaesth* 2016 ; 32 : 3, 421-9.

資料 CQ28-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2021/3/23)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult [MH] OR acute respiratory distress syndrome[tiab] OR adult respiratory distress syndrome[tiab] OR respiratory distress syndrome[tiab] OR ARDS[tiab]
#2	Acute Lung Injury [MH] OR acute lung injury[tiab] OR acute lung injuries[tiab] OR lung injury[tiab] OR lung injuries[tiab] OR ALI [tiab] OR shock lung[tiab]
#3	respiratory insufficiency[MH] OR respiratory insufficiency[tiab] OR acute respiratory failure[tiab] OR respiratory depression[tiab] OR ventilatory depression[tiab]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	High frequency ventilation[MH] OR High-Frequency Oscillation Ventilation[tiab] OR High-Frequency Oscillation Ventilations[tiab] OR High-Frequency Positive Pressure Ventilation[tiab] OR High-Frequency Positive Pressure Ventilations[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOV[tiab]
#6	Respiration, Artificial[MH] OR Artificial respiration[tiab] OR Mechanical ventilation[tiab] OR Mechanical ventilations[tiab]
#7	#5 AND #6
#8	Clinical trial[pt] OR trial[ti] OR randomized controlled trial[pt] OR(controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[MH] OR randomly[tiab]
#9	Animals[MH] NOT Humans[MH]
#10	#8NOT#9
#11	#4 AND #7 AND #10

CENTRAL (Search date : 2021/3/23)

#1	MeSH descriptor: [Respiratory Distress Syndrome, Adult] explode all trees
#2	("acute respiratory distress syndrome"):ti,ab,kw
#3	("adult respiratory distress syndrome"):ti,ab,kw
#4	("respiratory distress syndrome"):ti,ab,kw
#5	(ARDS):ti,ab,kw
#6	{OR #1-#5}
#7	MeSH descriptor: [Acute Lung Injury] explode all trees
#8	("acute lung injury"):ti,ab,kw
#9	("acute lung injuries"):ti,ab,kw
#10	(ALI):ti,ab,kw
#11	("shock lung"):ti,ab,kw
#12	("lung injury"):ti,ab,kw
#13	("lung injuries"):ti,ab,kw
#14	{OR #7-#13}
#15	MeSH descriptor: [Respiratory Insufficiency] explode all trees
#16	("Respiratory Insufficiency"):ti,ab,kw

#17	("acute respiratory failure"):ti,ab,kw
#18	("respiratory depression"):ti,ab,kw
#19	("ventilatory depression"):ti,ab,kw
#20	{OR #15-#20}
#21	MeSH descriptor: [High-Frequency Ventilation] explode all trees 196
#22	("high frequency ventilation"):ti,ab,kw
#23	("high frequency oscillatory ventilation"):ti,ab,kw
#24	("high frequency oscillation"):ti,ab,kw
#25	("high frequency positive pressure ventilation"):ti,ab,kw
#26	(HFOV):ti,ab,kw
#27	(HFO):ti,ab,kw
#28	{OR #21-#27}
#29	MeSH descriptor: [Respiration, Artificial] explode all trees
#30	("artificial respiration"):ti,ab,kw
#31	("mechanical ventilation"):ti,ab,kw
#32	("mechanical ventilatory support"):ti,ab,kw
#33	("mechanical ventilations"):ti,ab,kw
#34	{{OR #29-#33}
#35	#6 OR #14 OR #20
#36	#28 AND #34
#37	#35 AND #36

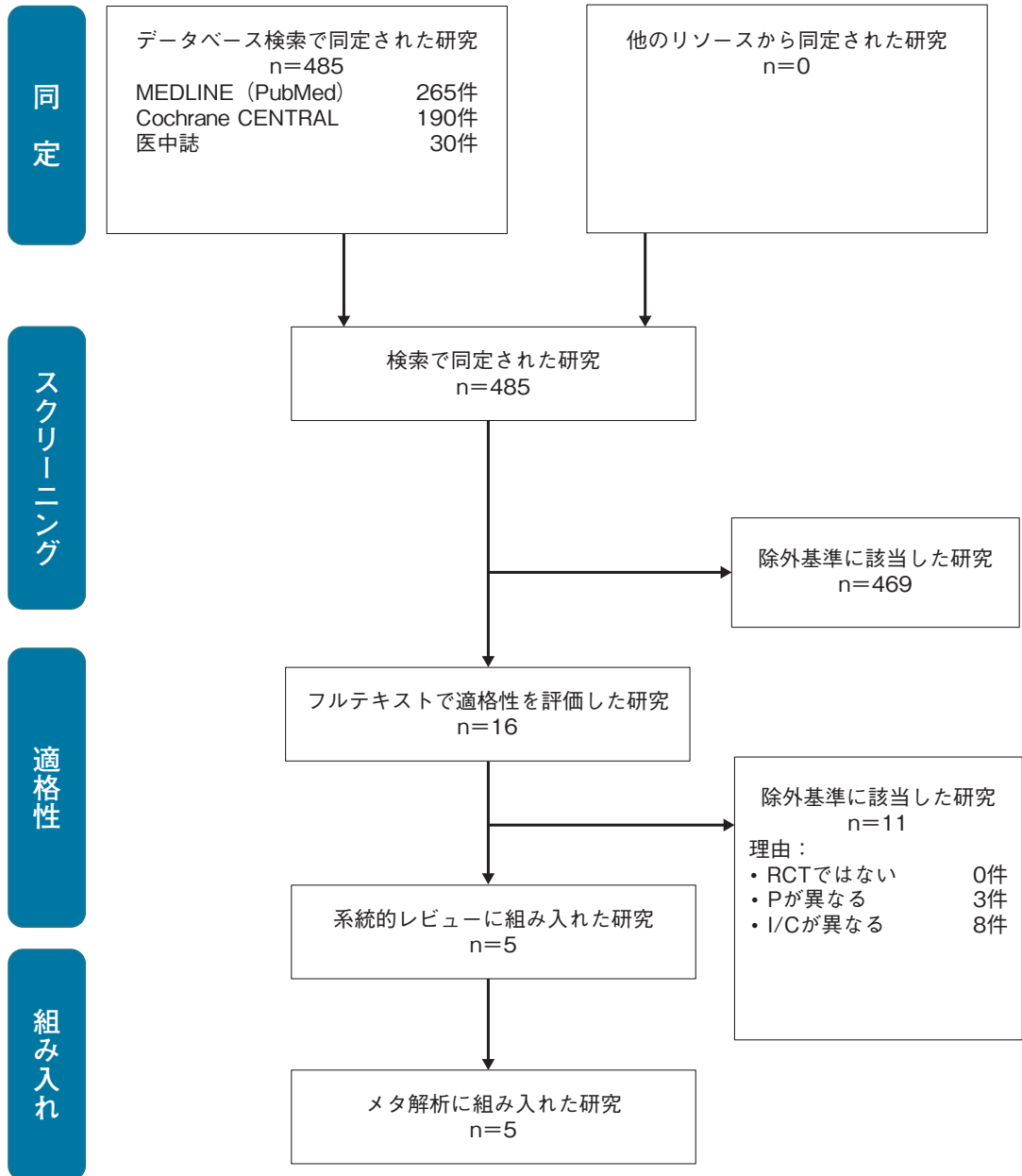
Igakku-Chuo-Zasshi (Search date : 2021/3/23)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH
#2	呼吸促迫症候群/AL
#3	呼吸窮迫症候群/AL
#4	急性呼吸窮迫症候群/AL
#5	成人呼吸窮迫症候群/AL
#6	acute respiratory distress syndrome/AL
#7	ARDS/AL
#8	PT= 会議録除<
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 AND #8
#10	急性肺損傷/TH
#11	急性肺損傷/AL
#12	急性肺障害/AL
#13	acute lung injuries/AL
#14	acute lung injury/AL
#15	PT= 会議録除<
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 AND #15
#17	高頻度換気/TH
#18	高頻度振動換気/AL
#19	high frequency oscillatory ventilation
#20	HFOV/AL

成人領域

#21	PT= 会議録除く
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 AND #21
#23	RD= ランダム化比較試験
#24	CK= ヒト
#25	CK= 動物
#26	CK= 成人 (19~44), 中年 (45~64), 高齢者 (65~)
#27	#24 AND #26 NOR #25
#28	#9 OR #16 OR #22 AND #23 AND #27

資料 CQ28-2 フローダイアグラム



資料 CQ28-3 Risk of bias

短期死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bollen_2005	+	+	+	+	?	?	+
Derdak_2002	+	?	+	+	?	?	+
Ferguson_2013	+	+	+	+	+	+	+
Young_2013	+	+	+	+	+	+	+

院内死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ferguson_2013	+	+	+	+	+	+	+
Young_2013	+	+	+	+	+	+	+

ICU滞在日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Young_2013	+	+	+	+	+	+	+

人工呼吸器非使用日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Young_2013	+	+	+	+	+	+	+

圧損傷

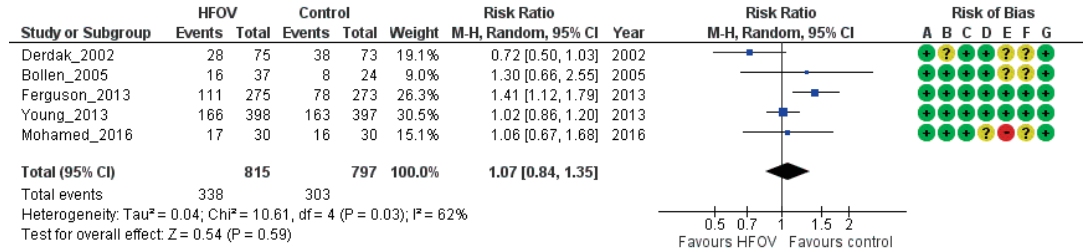
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bollen_2005	+	+	+	+	?	?	+
Derdak_2002	+	?	+	+	?	?	+
Ferguson_2013	+	+	+	+	+	+	+

Refractory hypoxemia

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ferguson_2013	+	+	+	+	+	?	+

資料 CQ28-4 Forest plot

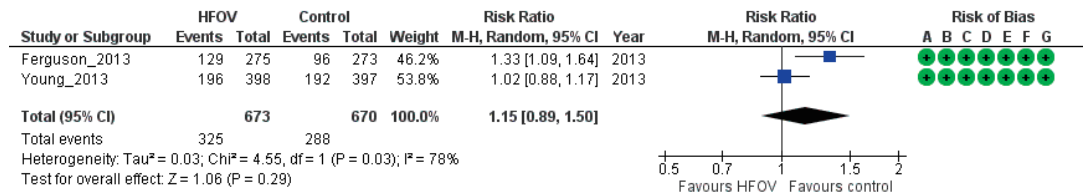
短期死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

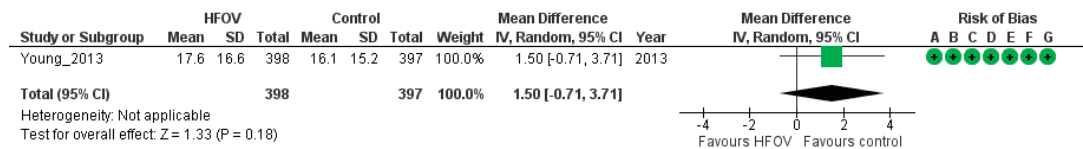
院内死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

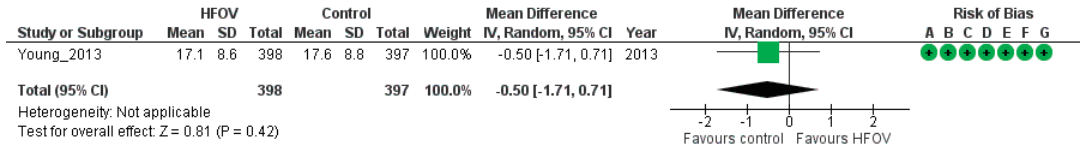
ICU滞在日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

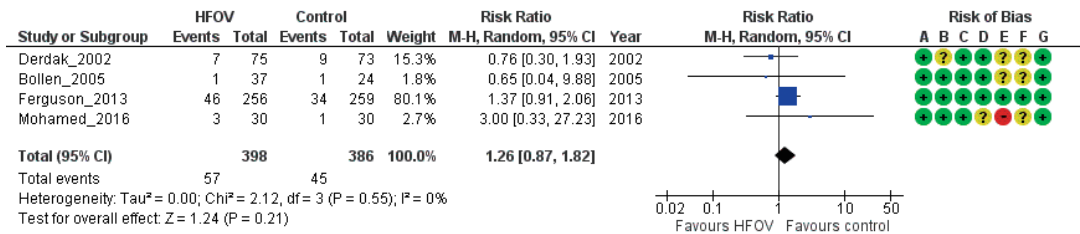
人工呼吸器非使用日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

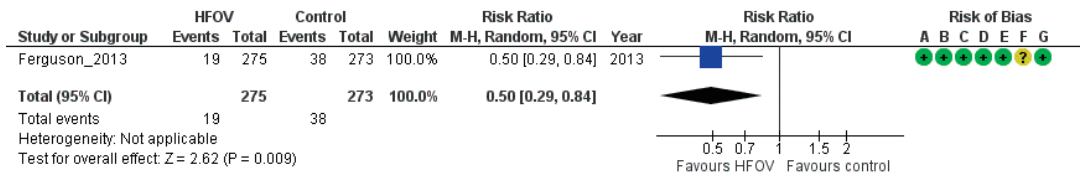
圧損傷



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Refractory hypoxemia



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ28-5 エビデンスプロファイル

研究数	確実性の評価						患者数		効果		確実性	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	HFOV	control	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
短期死亡*												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	338/815 (41.5%)	303/797 (38.0%)	RR 1.07 (0.84~1.35)	1,000人あたり 27人増加 (61人減少~ 133人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
院内死亡												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	なし	325/673 (48.3%)	288/670 (43.0%)	RR 1.15 (0.89~1.50)	1,000人あたり 64人増加 (47人減少~ 215人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU 滞在日数												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	398	397	-	平均 1.5 日延長 (0.71 日短縮~ 3.71 延長)	⊕⊕⊕○ 中	重大
VFD**												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	398	397	-	平均 0.5 日短縮 (1.71 日短縮~ 0.71 日延長)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
圧損傷												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	なし	57/398 (14.3%)	45/386 (11.7%)	RR 1.26 (0.87~1.82)	1,000人あたり 30人増加 (15人減少~ 96人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Refractory hypoxemia												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	19/275 (6.9%)	38/273 (13.9%)	RR 0.50 (0.29~0.84)	1,000人あたり 70人減少 (99人減少~ 22人減少)	⊕⊕⊕○ 中	重要

*28日死亡, 30日死亡, ICU死亡を含む, **28日間の人工呼吸器非使用日数 (VFD).

CI: 信頼区間, RR: リスク比, SR: システマティックレビュー, OIS: 最適情報量.

説明

- $I^2=62\%$ であることに加えて, SRに含まれる効果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した結果, 「深刻」と判断し1段階ダウンとした.
- 総サンプル数が1,502, イベント数が608とOISを満たしているが, 95% CIの幅が広くCIは“相当な害”と“効果なし”を含んでいる.
- $I^2=78\%$ であることに加えて, SRに含まれる効果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した結果, 「深刻」と判断し1段階ダウンとした.
- 総サンプル数が1,343, イベント数が613とOISを満たしているが, 95% CIの幅が広くCIは“相当な害”と“効果なし”を含んでいる.
- 総サンプル数が795とOISを満たしているが, 95% CIの幅が広く最小重要差 (MID) を超え“相当な害”と“効果なし”を含んでいると判断し1段階ダウンとした.
- 総サンプル数が704, イベント数が100とOISを満たさず, かつ95% CIの幅が広くCIは“相当な害”と“効果なし”を含んでいる.
- 総サンプル数が548, イベント数が57とOISを満たしていない.

資料 CQ28-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ28：成人 ARDS 患者に高頻度振動換気（HFOV）を使用するか？	
集団：	①人工呼吸器管理を要する成人 ARDS 患者，②中等症以上の急性呼吸不全で心原性肺水腫を除く患者
介入：	HFOV による人工呼吸器管理（>12 時間/日）
比較対照：	通常の人工呼吸器管理
主要なアウトカム：	短期死亡，院内死亡，ICU 滞在日数，人工呼吸器非使用日数（VFD），圧損傷
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	成人 ARDS 患者における人工呼吸器管理方法には様々なものがあるが，人工呼吸器管理期間の延長や死亡率上昇の原因となる人工呼吸関連肺損傷（VALI）を予防することが重要である。高頻度振動換気（HFOV）は 1 回換気量を制限しリクルートメントが可能な人工呼吸モードであり，肺保護換気の一つと考えられている。しかし，成人 ARDS 患者に対する人工呼吸器管理方法として一般的でなく，その有効性と安全性について検証する必要がある
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>従来，HFOV は ARDS に用いることで VALI を軽減する可能性が考慮されていた。しかし，2013 年に発表された 2 つの大規模 RCT，OSCAR¹⁾ および OSCILLATE²⁾ 試験では，従来の肺保護換気と比較し，生命予後の改善が認められず，以後も成人 ARDS 患者に対して一般的に用いられていない。ただ，OSCILLATE 試験ではプロトコルに問題を指摘³⁾ されているなど，この RCT のみで使用するべきでないとは言い切れない可能性がある。今回，前版の診療ガイドライン以後に発表されたエビデンスを加えて SR を行うことで，改めて HFOV の安全性，有効性の確認を行う必要があると判断した。したがって，CQ 立案に際し優先順位はおそらく高い</p>	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい	<p>SR の結果，PICO に一致した RCT が 5 件施行されており，これらを用いたメタ解析を施行した</p>	

<input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	当初益のアウトカムとして想定した死亡、VFD、ICU 滞在日数、圧損傷は害の方向性であった。ほかに重大なアウトカムから益のアウトカムとなり得るものがなかったため、重要アウトカムである refractory hypoxemia を益のアウトカムとして検討した。「対照」で 273 人中 38 人、「介入」で 275 人中 19 人と介入による減少を認めた。以上より、介入による望ましい効果は「わずか」と判断した
---	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	害のアウトカムとして、短期死亡（5 RCT：n=1,612）に関する効果推定値は、HFOV を用いることで、1,000 人あたり 27 人増加（95% CI：61 人減少～133 人増加）し、院内死亡（2 RCT：n=1,343）に関する効果推定値は 1,000 人あたり 64 人増加（95% CI：47 人減少～215 人増加）し、ICU 滞在日数（1 RCT：n=795）に関する効果推定値は平均 1.5 日延長（95% CI：0.71 日短縮～3.71 日延長）し、VFD（1 RCT：n=795）に関する効果推定値は平均 0.5 日短縮（95% CI：1.71 日短縮～0.71 日延長）し、圧損傷（4 RCT：n=784）に関する効果推定値は、1,000 人あたり 30 人増加（95% CI：15 人減少～96 人増加）した。以上より、予想される望ましくない効果は「小さい」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																					
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<table border="1"> <tr> <th colspan="3">関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</th> </tr> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> <tr> <td>短期死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>院内死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>ICU 滞在日数</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>VFD</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕⊕ 高</td> </tr> <tr> <td>圧損傷</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> </table> <p>全体的なエビデンスの確実性 益のアウトカム、害のアウトカムにおける効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「高」と判断した</p>	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値			アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	短期死亡	重大	⊕⊕○○ 低	院内死亡	重大	⊕⊕○○ 低	ICU 滞在日数	重大	⊕⊕⊕○ 中	VFD	重大	⊕⊕⊕⊕ 高	圧損傷	重大	⊕⊕⊕○ 中	
関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値																							
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																					
短期死亡	重大	⊕⊕○○ 低																					
院内死亡	重大	⊕⊕○○ 低																					
ICU 滞在日数	重大	⊕⊕⊕○ 中																					
VFD	重大	⊕⊕⊕⊕ 高																					
圧損傷	重大	⊕⊕⊕○ 中																					

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	HFOV を用いた管理におけるアウトカムに関する価値観についてのデータはないが、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																																
<input type="radio"/> 対照が有利 <input checked="" type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>結果のまとめ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">アウトカム</th> <th colspan="2">予想される絶対効果 (95% CI)</th> <th rowspan="2">絶対差 (95% CI)</th> <th rowspan="2">相対効果 RR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>通常管理 (対照)</th> <th>HFOV (介入)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>短期死亡</td> <td>303/797</td> <td>338/815</td> <td>27 人増加/1,000 人 (61 人減少～133 人増加)</td> <td>1.07 (0.84～1.35)</td> </tr> <tr> <td>院内死亡</td> <td>288/670</td> <td>325/673</td> <td>64 人増加/1,000 人 (47 人減少～215 人増加)</td> <td>RR 1.15 (0.89～1.50)</td> </tr> <tr> <td>ICU 滞在日数</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均 1.5 日延長 (0.71 日短縮～3.71 日延長)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VFD</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均 0.5 日短縮 (1.71 日短縮～0.71 日延長)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>圧損傷</td> <td>45/386</td> <td>57/398</td> <td>30 人増加/1,000 人 (15 人減少～96 人増加)</td> <td>RR 1.26 (0.87～1.82)</td> </tr> </tbody> </table> <p>上記より介入による効果と害のバランスは「たぶん対照が有利」と判断した</p>	アウトカム	予想される絶対効果 (95% CI)		絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)	通常管理 (対照)	HFOV (介入)	短期死亡	303/797	338/815	27 人増加/1,000 人 (61 人減少～133 人増加)	1.07 (0.84～1.35)	院内死亡	288/670	325/673	64 人増加/1,000 人 (47 人減少～215 人増加)	RR 1.15 (0.89～1.50)	ICU 滞在日数	-	-	平均 1.5 日延長 (0.71 日短縮～3.71 日延長)	-	VFD	-	-	平均 0.5 日短縮 (1.71 日短縮～0.71 日延長)	-	圧損傷	45/386	57/398	30 人増加/1,000 人 (15 人減少～96 人増加)	RR 1.26 (0.87～1.82)	
アウトカム	予想される絶対効果 (95% CI)		絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)																														
	通常管理 (対照)	HFOV (介入)																																
短期死亡	303/797	338/815	27 人増加/1,000 人 (61 人減少～133 人増加)	1.07 (0.84～1.35)																														
院内死亡	288/670	325/673	64 人増加/1,000 人 (47 人減少～215 人増加)	RR 1.15 (0.89～1.50)																														
ICU 滞在日数	-	-	平均 1.5 日延長 (0.71 日短縮～3.71 日延長)	-																														
VFD	-	-	平均 0.5 日短縮 (1.71 日短縮～0.71 日延長)	-																														
圧損傷	45/386	57/398	30 人増加/1,000 人 (15 人減少～96 人増加)	RR 1.26 (0.87～1.82)																														

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>検討に使用されたエビデンスはないが、成人に対して HFOV を使用する場合、専用の人工呼吸器を導入しなければならない可能性が高いことから、施設側の受け入れが困難となることが予想される。また、使用経験がない施設では、適切な使用方法を教育することにおいても労力を要する。よって、総合的に「たぶんいいえ」と判断した</p>	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>検討に使用されたエビデンスはないが、HFOV は人工呼吸のモードであり、患者への適応は実現可能である。一方、HFOV を施行するためには専用の人工呼吸器および、使用に習熟したスタッフが必要となることから、実現可能かは「一概には言えない」と判断した</p>	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

中等症以上の成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理に HFOV を実施しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/高い確実性のエビデンス：GRADE 2A）。

付帯事項

本推奨は一般的な中等症以上（P/F ratio ≤ 200 mmHg）の成人 ARDS 患者に対する HFOV に関してのものである。

理由 Justification

疑問 成人 ARDS 患者に HFOV を使用するか？

患者 16 歳以上の人工呼吸器管理が必要な成人 ARDS 患者。

介入 HFOV による人工呼吸器管理（>12 時間/日）。

対照 通常の人工呼吸器管理。

アウトカム 短期死亡，院内死亡，ICU 滞在日数，VFD，圧損傷。

エビデンスの要約

SR の結果，益のアウトカムとなり得るものは重大アウトカムの中には認められなかった，よって，重要アウトカムとして定義した難治性低酸素血症（refractory hypoxemia）を益のアウトカムとして用いた。益のアウトカムとして，HFOV による人工呼吸器管理を行うことで，refractory hypoxemia は 273 人中 38 人から 275 人中 19 人と減少した。よって，望ましい効果は「わずか」

と判断した。一方、害のアウトカムとして、短期死亡（5 RCT：n=1,612）に関する効果推定値は1,000人あたり27人増加（95% CI：61人減少～133人増加）し、院内死亡（2 RCT：n=1,343）に関する効果推定値は1,000人あたり64人増加（95% CI：47人減少～215人増加）し、ICU滞在日数（1 RCT：n=795）に関する効果推定値は1.5日延長（95% CI：0.71日短縮～3.71日延長）し、VFD（1 RCT：n=795）に関する効果推定値は0.5日短縮（95% CI：1.71日短縮～0.71日延長）し、圧損傷（4 RCT：n=784）に関する効果推定値は1,000人あたり30人増加（95% CI：15人減少～96人増加）した。このことから、望ましくない効果は「小さい」と判断した。以上より、効果と害のバランスは「たぶん害が大きい」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果、望ましくない効果におけるアウトカムの方向性が一致しており、すべてのアウトカムの中で最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「高」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

成人に対してHFOVを施行する場合、専用の人工呼吸器および習熟したスタッフが必要になると考えられる。設備、人的コストおよび効果のバランスから総合的に判断し、使用に習熟していない施設が新たに導入する利点は少ないと考えられる。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「中等症以上の成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理において HFOV を実施しないことを条件付きで推奨する提案をする（条件付き弱い推奨/高い確実性のエビデンス：GRADE 2A）」が、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.2920 であった。パネル会議では付帯事項の「使用に習熟した施設において、より重篤な小児や一部の成人 ARDS 患者への使用、もしくはレスキュー治療や肺出血への止血目的の使用を妨げるものではない」という記載が必要かとの議論があり、議論の結果、記載は必要ないとの判断となった。推奨としては再投票はなく、事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

今回用いた 5 つの RCT の組み入れ基準はすべてで P/F ratio < 200 となる中等症以上の ARDS 患者を対象とした研究であり、上記推奨とした、軽症 ARDS 患者に対する研究は認めなかったが、平均気道内圧が高いモードであり、圧損傷が増加する可能性があることを考慮すると、軽症 ARDS 患者にも同様に推奨されない。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

今回採用した研究のうち、Mohamed2016 の対象患者が、熱傷に伴う ARDS 患者に限定されていた。そのため感度分析として Mohamed2016（アウトカムは短期死亡、圧損傷）を除いたメタ解析を行ったが、短期死亡〔1,000人あたり26人増加（95% CI：75人減少～153人増加）〕および圧損傷〔1,000人あたり28人増加（95% CI：19人減少～96人増加）〕で、点推定値を含めた方向性に大きな変化は認められなかった。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

ARDS に対する HFOV の使用に対して、『ARDS 診療ガイドライン 2016』では GRADE 2C の非推奨、ATS/ESICM/SCCM2017 の『ARDS ガイドライン』でも中等症～重症 ARDS に対するルーチンの使用をしないことを強く推奨されている。以上の内容および今回の SR の結果を考慮しても、HFOV の使用は、基本的には推奨されない。しかし、2017 年の Meade らの individual patient data

meta-analysis⁴⁾では P/F ratio<100 群では予後改善が示唆されるなど、レスキュー目的の使用や限られた対象に対する使用については更なる検討が必要である。なお、使用にあたっては HFOV では分時換気量・ETCO₂・呼吸音などによる換気評価が不可能であり、経皮二酸化炭素モニターなどによる評価も考慮する必要がある。

また、使用にあたっては、日本呼吸療法医学会から 2015 年に出版されている『成人症例のための高頻度振動換気療法 (HFOV) プロトコル』を参考にするとよいかもしれない。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって臨床上の問題として HFOV が実際どの程度使用されているか、もしくは使用可能かについて更なる情報収集を行う必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングを行うことが必要である。

研究の可能性 Research priorities

今回のメタ解析では、すべてのアウトカムの点推定値で HFOV の使用が望ましくない方向性が認められており、HFOV が通常中等症以上の成人 ARDS 患者に対して効果が得られる可能性は低いと考えられる。一方、対象患者、介入の違いから今回の解析からは除外した Derdak 2002⁵⁾(腹臥位療法と仰臥位 HFOV を交互に行う)、Mentzelopoulos 2012⁶⁾(recruitment maneuver 時に HFOV を使用)、Samransamruajkit 2016⁷⁾(小児への HFOV) などでは HFOV による有効性が示唆されている。実施上の考慮事項で記載した Meade らのメタ解析⁴⁾を含め、HFOV が有効となり得る条件(対象患者、使用時間、使用方法など)の検討は必要かもしれない。

参考文献

- 1) Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 795-805.
- 2) Young D, Lamb S, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 806-13.
- 3) Kacmarek RM, Villar J. Management of refractory hypoxemia in ARDS. *Minerva Anestesiol* 2013 ; 79 : 1173-9.
- 4) Meade MO, Young D, Hanna S, et al. Severity of hypoxemia and effect of high-frequency oscillatory ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 196 : 727-33.
- 5) Derdak S, Mehta S, Stewart T, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults : a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 801-8.
- 6) Mentzelopoulos S, Malachias S, Zintzaras E, et al. Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2012 ; 39 : 635-47.
- 7) Samransamruajkit R, Rassameehirun C, Pongsanon K, et al. A comparison of clinical efficacy between high frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation with lung volume recruitment in pediatric acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *Indian J Crit Care Med* 2016 ; 20 : 72-7.

領域 C 侵襲的呼吸補助

CQ
29

成人 ARDS 患者に人工呼吸を実施する際、駆動圧を指標にするべきか？

推奨

成人の ARDS 患者に対して、駆動圧を指標として人工呼吸器管理を行うべきかの推奨はできない。理想体重に基づいた 1 回換気量やプラトー圧を制限する標準的な肺保護換気を実践に行った上で、高二酸化炭素血症や酸塩基平衡異常の害に注意しながら可能であれば駆動圧を制限することの重要性が増している (in our practice statement)。

1 背景、この問題の優先度

『ARDS 診療ガイドライン 2016』以降、ARDS 患者の人工呼吸器管理を行う際、駆動圧が生存率と関連があるという報告がされている。駆動圧を制限することで、人工呼吸器関連肺損傷 (VALI) の軽減が期待される一方、高二酸化炭素血症や酸塩基平衡の異常などの害が増加する可能性もある。そのため、ARDS 患者に対して駆動圧を指標とした人工呼吸を行うことの有用性を検討する臨床的意義があると考えられる。したがって、この問題の優先度は高い。

2 解説

1 PICO

疑問：成人 ARDS 患者に人工呼吸を実施する際、駆動圧を指標にするべきか？

患者 (P)：16 歳以上の ARDS 患者。

介入 (I)：駆動圧を制限した人工呼吸器管理

(駆動圧 ≤ 15 cmH₂O)。

対照 (C)：駆動圧を制限しない人工呼吸器管理 (駆動圧 > 15 cmH₂O)。

2 エビデンスの要約

MEDLINE, CENTRAL, 医中誌を 2020 年 7 月 14 日までの期間で検索し、13 件の観察研究¹⁻¹³⁾が組入基準を満たした。組入基準を満たす RCT は見つけることができなかった。また、組み入れたすべての観察研究で交絡因子の調整が行われていないか交絡因子の記載そのものがなかったため、バイアスのリスクが高く、量的統合を行わなかった。低い駆動圧は、VALI の軽減が期待される一方で、呼吸数の増加、無気肺、高二酸化炭素血症や呼吸性アシドーシスを引き起こすという害の懸念がある。一方で、これまでいくつかの観察研究において、低い駆動圧は死亡割合の低下と関連していることが示唆されている。低い駆動圧が死亡割合の低下と関

連する理由として、考えられることの1つは、低い駆動圧により肺伸展/膨張による VALI が減少する可能性があるためである¹⁴⁾。低い駆動圧は肺伸展/膨張および VALI の減少、死亡率の低下との関連が示されており、この仮説を支持する根拠となっている^{15,16)}。しかしながら、これまでの観察研究では交絡因子の調整はされておらず、低い駆動圧と死亡の関係は相関関係なのか因果関係なのかはまだわかっていない。このため駆動圧は予後を予測する指標ではあるものの、駆動圧を指標として換気設定を行うことで、ARDS 患者の予後が改善するかどうかはわからない。

本 CQ の系統的レビューでは組み入れられなかったが、ARDS 患者でベースラインの駆動圧が 13 cmH₂O 以上の患者を対象に、従来の肺保護換気法と比較して駆動圧指標として制限する換気法を行うことが実施可能かを評価したオープンラベル RCT が報告されていた¹⁷⁾。ARDS 患者 31 人を対象として介入群では予測体重 (PBW) の 4~8 mL/kg の 1 回換気量で、かつ駆動圧 10 cmH₂O 以下に設定し、対照群では 1 回換気量 6 mL/kg PBW として、ARDS-Net プロトコルを使用した場合、1 日目から 3 日目までの駆動圧は、介入群で 4.6 cmH₂O 低かった (95%CI : 6.5~2.8, $P < 0.001$)。7 日以内の重篤なアシドーシス (pH < 7.10) の発生割合 (絶対差 -12.1, 95%CI : -41.5~-17.3) に統計学的に有意な差は認められなかった。この RCT により、ARDS 患者において、駆動圧を制限した換気を評価する試験が実施可能であることが示唆された。しかし、実臨床で駆動圧を指標として管理することの益と害のバランスはまだわかっておらず、本 CQ に対し明確な推奨の提示はできなかった。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

低い駆動圧と高い駆動圧を比較した質の高いエビデンスがないため、利益と害を評価することができなかった。負担およびコストに関しては、駆動圧を測定し、指標としながら人工呼吸器設定を行うのみであり、追加の機器のコストはないため、教育とマンパワーがあれば実施は可能と思われる。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「成人の ARDS 患者に対して、駆動圧を指標として人工呼吸器管理を行うべきかの推奨はできない。理想体重に基づいた 1 回換気量やプラトー圧を制限する標準的な肺保護換気を確実に行った上で、高二酸化炭素血症や酸塩基平衡異常の害に注意しながら可能であれば駆動圧を制限することの重要性が増している (in our practice statement)」が、中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.1316 であった。その結果、パネル会議では再投票はなく最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

駆動圧を指標とする人工呼吸器管理に関して、『ARDS 診療ガイドライン 2016』¹⁸⁾、ATS/ESICM/SCCM2017 の『ARDS ガイドライン』¹⁹⁾では記載は認められなかった。なお、自発呼吸がある場合、表面上の駆動圧が低くても、強い自発呼吸努力により経肺圧は高い場合

があるので注意すべきである。また、呼吸数の増加、無気肺、高二酸化炭素血症、呼吸性アシドーシス、非同調などの低い駆動圧による害と考えられる状態が生じる場合には益とのバランスを考慮する必要がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

The Faculty of Intensive Care Medicine and Intensive Care Society Guideline Development Group²⁰, Thoracic Society (ATS)/European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)/Society of Critical Care Medicine (SCCM) の診療ガイドライン¹⁹では、プラトー圧に関する推奨はあるが、駆動圧に関する推奨は提示していない。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたっては臨床上の問題として駆動圧を意識した管理が行われているかについての更なる情報収集を行う必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングを行う必要がある。

7 今後の研究の可能性

これまでの観察研究は低い駆動圧と死亡割合の低下の関連が示唆されている。しかし、これらは仮説生成的な研究であり、また、あくまで駆動圧が予測指標となることを意味しているだ

けである。すなわち、駆動圧を指標とした換気戦略の日常的な臨床使用を支持するためのエビデンスは現在のところ不十分である。

Romano らのパイロット RCT により、駆動圧を指標とした管理を検証することが実施可能であることが示唆され、大規模な RCT が実施可能となっている。今後は、現在の標準的なケア（すなわち肺保護換気）と比較して、駆動圧を指標とした換気戦略の有効性を評価するための良くデザインされた RCT が必要である。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress」「Driving pressure」「Mechanical ventilation」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 7 月 14 日までの文献を検索したところ 5,530 件の研究が同定され、スクリーニングの結果、該当する RCT はなかった。

9 本 CQ で対象とした研究

Chiumello 2016¹, Amato 2015², Quinteros 2019³, Dessap 2016⁴, Liu 2018⁵, Laffey 2016⁶, Guérin 2016⁷, 森 信洋 2019⁸, Junior 2018⁹, Villar 2017¹⁰, Parhar 2019¹¹, Burrell 2017¹², Chiu 2017¹³。

10 資料一覧

- ・資料 CQ29-1 Search strategy.
- ・資料 CQ29-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ29-3 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, et al. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. Crit Care 2016 ; 20 : 276.
- 2) Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2015 ; 372 : 747-55.
- 3) Morales-Quinteros L, Schultz MJ, Bringué J, et al. Estimated dead space fraction and the ventilatory ratio are associated with mortality in early ARDS. Ann Intensive Care 2019 ; 9 : 128.

- 4) Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome : prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med* 2016 ; 42 : 862-70.
- 5) Liu L, Yang Y, Gao Z, et al. Practice of diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome in mainland China : a cross-sectional study. *J Thorac Dis* 2018 ; 10 : 5394-404.
- 6) Laffey JG, Bellani G, Pham T, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome : the LUNG SAFE study (published correction appears in *Intensive Care Med* 2017). *Intensive Care Med* 2016 ; 42 : 1865-76.
- 7) Guérin C, Papazian L, Reignier J, et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care* 2016 ; 20 : 384.
- 8) 森 信洋. ARDSにおける人工呼吸器管理データベースを用いたドライビングプレッシャの分析. *医療機器学*. 2019 ; 89 : 487-93.
- 9) Toufen Junior C, De Santis Santiago RR, Hirota AS, et al. Driving pressure and long-term outcomes in moderate/severe acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2018 ; 8 : 119.
- 10) Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, et al. A quantile analysis of plateau and driving pressures : effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation. *Crit Care Med* 2017 ; 45 : 843-50.
- 11) Parhar KKS, Zjadewicz K, Soo A, et al. Epidemiology, mechanical power, and 3-Year outcomes in acute respiratory distress syndrome patients using standardized screening. An observational cohort study. *Ann Am Thorac Soc* 2019 ; 16 : 1263-72.
- 12) Burrell AJC, Lubnow M, Enger TB, et al. The impact of venovenous extracorporeal membrane oxygenation on cytokine levels in patients with severe acute respiratory distress syndrome : a prospective, observational study. *Crit Care Resusc* 2017 ; 19 : 37-44.
- 13) Chiu LC, Hu HC, Hung CY, et al. Dynamic driving pressure associated mortality in acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care* 2017 ; 7 : 12.
- 14) Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al. Driving pressure and mechanical power : new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med* 2017 ; 5 : 286.
- 15) Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 747-55.
- 16) Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, et al. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Crit Care* 2016 ; 20 : 276.
- 17) Pereira Romano ML, Maia IS, Laranjeira LN, et al. Driving pressure-limited strategy for patients with acute respiratory distress syndrome. A pilot randomized clinical trial. *Ann Am Thorac Soc* 2020 ; 17 : 596-604.
- 18) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
- 19) Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline : Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory

- distress syndrome (published correction appears in Am J Respir Crit Care Med 2017 ; 195 : 1540). Am J Respir Crit Care Med 2017 ; 195 : 1253-63.
- 20) Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. BMJ Open Respir Res 2019 ; 6 : e000420.

資料 CQ29-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/14)

#1	"Respiratory Distress Syndrome, Adult"[mh] OR "Acute Lung Injury"[mh] OR "Respiratory Insufficiency"[mh] OR "Acute Chest Syndrome"[mh] OR "shock lung"[tiab] OR "respiratory distress syndrome"[tiab] OR "lung injur"[tiab] OR ARDS[tiab] OR ALI[tiab] OR "respiratory insufficiency"[tiab] OR "respiratory failure"[tiab] OR "respiratory depression"[tiab] OR "ventilatory depression"[tiab] OR "acute chest syndrome"[tiab]
#2	"driving pressure"[tiab] OR "inspiratory airway pressure"[tiab] OR "mechanical power"[tiab] OR "deltaP"[tiab] OR "Lung Compliance"[mh] OR "Tidal Volume"[mh] OR "lung compliance"[tiab] OR "tidal volume"[tiab] OR "positive end-expiratory pressure"[tiab] OR PEEP[tiab]
#3	"randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]
#4	"Observational study"[pt] OR "Comparative study"[pt] OR "Epidemiologic studies"[mh] OR "Observational stud"[tiab] OR "cohort stud"[tiab] OR "concurrent study"[tiab] OR "cohort analys"[tiab] OR "incidence stud"[tiab] OR "epidemiological stud"[tiab] OR "epidemiologic stud"[tiab]
#5	#3 OR #4
#6	Animals[mh] NOT Humans[mh]
#7	#5 NOT #6
#8	#1 AND #2 AND #7

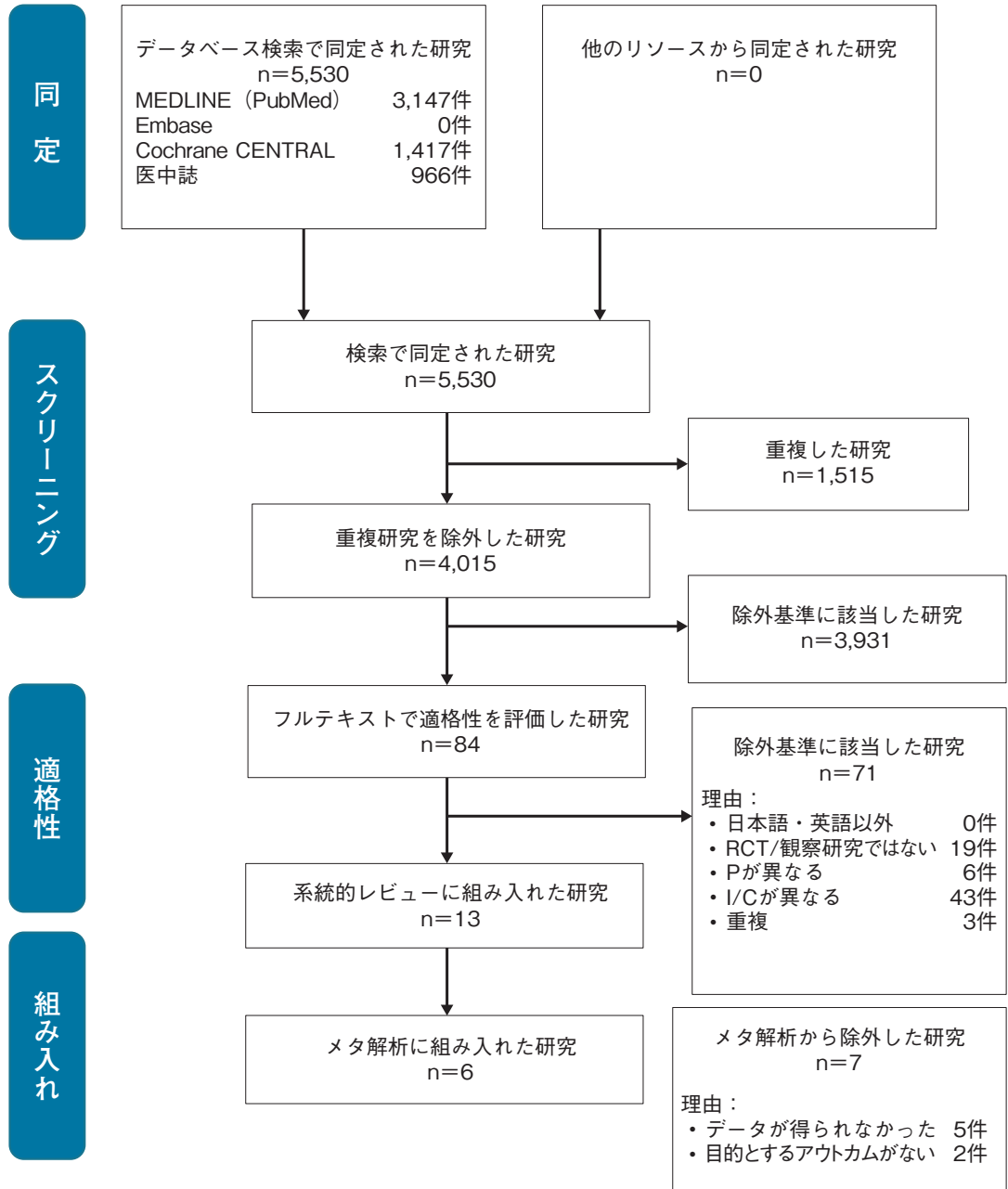
CENTRAL (Search date : 2020/7/14)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR [mh "Acute Lung Injury"] OR [mh "Respiratory Insufficiency"] OR [mh "Acute Chest Syndrome"] OR "shock lung":ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR "lung injury":ti,ab OR ARDS:ti,ab OR ALI:ti,ab OR "respiratory insufficiency":ti,ab OR "respiratory failure":ti,ab OR "respiratory depression":ti,ab OR "ventilatory depression":ti,ab OR "acute chest syndrome":ti,ab
#2	"driving pressure":ti,ab OR "driving pressures":ti,ab OR "inspiratory airway pressure":ti,ab OR "mechanical power":ti,ab OR deltaP:ti,ab OR [mh "Lung Compliance"] OR [mh "Tidal Volume"] OR "lung compliance":ti,ab OR "tidal volume":ti,ab OR "positive end-expiratory pressure":ti,ab OR PEEP:ti,ab
#3	#1 AND #2
#4	[mh Animals] NOT [mh Humans]
#5	#3 NOT #4

Igakū-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/7/14)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/AL OR ARDS/AL OR "acute respiratory distress syndrome"/AL OR 急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL OR "acute lung injury"/AL OR 急性胸部症候群/TH OR 急性胸部症候群/AL OR 呼吸障害/TH OR 呼吸障害/AL
#2	"driving pressure"/AL OR ドライビングプレッシャー/AL OR メカニカルパワー/AL OR "mechanical power"/AL OR deltaP/AL OR デルタ P/AL OR 圧/AL OR 陽圧呼吸/TH OR PEEP/AL OR 肺コンプライアンス/TH OR 肺コンプライアンス/TA OR 一回換気量/TH OR 一回換気量/TA
#3	#2 NOT (血圧/TH OR 血圧/AL)
#4	ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL OR 観察研究/TH OR 観察研究/AL OR 臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究・疫学研究/AL OR コホート研究/TH OR コホート研究/AL OR 比較研究/AL
#5	#1 AND #3 AND #4
#6	(#5) AND (PT= 会議録除く)

資料 CQ29-2 フローダイアグラム



資料 CQ29-3 Evidence-to-Decision

疑問

CQ29：成人 ARDS 患者に人工呼吸を実施する際、駆動圧を指標にするべきか？

集団：	人工呼吸器管理を必要とする成人 ARDS 患者
介入：	駆動圧を制限した人工呼吸器管理（駆動圧 \leq 15 cmH ₂ O）
比較対照：	駆動圧を制限しない人工呼吸器管理（駆動圧 $>$ 15 cmH ₂ O）
主要なアウトカム：	短期死亡率（90 日以内で最も長期のものを採用する）、人工呼吸器非使用日数（VFD）、圧損傷/人工呼吸器関連肺損傷（VALI）
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	『ARDS 診療ガイドライン 2016』以降、ARDS 患者の人工呼吸器管理を行う際、駆動圧が生存と関連があるという報告がされている。駆動圧を制限することで、VALI の軽減が期待される一方、高二酸化炭素血症や酸塩基平衡の異常などの害が増加する可能性もある。そのため、ARDS 患者に対して駆動圧を指標とした人工呼吸を行うことの有用性を検討する臨床的意義があると考え
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	『ARDS 診療ガイドライン 2016』以降、ARDS 患者の人工呼吸器管理を行う際、駆動圧が生存と関連があるという報告がされている。駆動圧を制限することで、VALI の軽減が期待される一方、高二酸化炭素血症や酸塩基平衡の異常などの害が増加する可能性もある。そのため、ARDS 患者に対して駆動圧を指標とした人工呼吸を行うことの有用性を検討する臨床的意義があると考え。したがって、この問題の優先度は高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない	<p>肺保護換気戦略と open lung アプローチは、VALIの減少、酸素化の改善、転帰の改善と関連していることが報告されている。しかし、ARDSnetの予測体重（PBW）に対する目標1回換気量を用いる換気戦略は、ARDSの重症度によって換気に利用できない肺泡領域に差があることが考慮されていない</p> <p>換気に利用可能な肺泡領域の減少は、肺コンプライアンスの低下として現れる。2つの肺が同じサイズであるが、片方の肺が低いコンプライアンスを持ち、もう片方が高いコンプライアンスの場合は、PBWに従った1回換気量を用いて換気することは、低いコンプライアンスの肺でより多くの機械的ストレスを発生させる可能性がある</p> <p>したがって、1回換気量をコンプライアンスで除して、肺の「機能的な」大きさを示す指標として比を使用して患者を個別化することで、1回換気量単独よりもARDS患者の転帰をよりよく予測できる可能性がある。この比率は駆動圧（$\Delta P = VT/CRS$）と呼ばれ、吸気努力をしていない患者では、プラトー圧から呼気終末陽圧（$\Delta P = P_{plat} - PEEP$）を差し引いた値としてベッドサイドで計算することができる</p> <p>上記を背景として、低い駆動圧を指標とすることで、肺伸展/膨張を抑制し、VALIを軽減することが期待される。また、これらの人工呼吸の害の抑制により、人工呼吸期間の短縮や死亡割合の低下も期待される。一方で、低い駆動圧に設定することで、呼吸数の増加、無気肺、高二酸化炭素血症や呼吸性アシドーシスといった害の懸念もある</p> <p>駆動圧を指標とする換気戦略は、ARDS患者の換気戦略の安全性を向上する可能性があるが、本CQの検索では該当するエビデンスを見つることができなかった。このため、益と害のバランスはまだわからず、エビデンスの確信性の記述は行えなかった</p>	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	たぶん重要な不確実性や多様性はない	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	該当の研究なし	

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用できるエビデンスはなかったが、観察研究で繰り返し低い駆動圧が死亡と関連することが示唆されており、日常診療で用いられる予測指標のうちの1つとして受け入れられていると思われる。コストや有害性を考慮しても駆動圧を指標とすることはおそらく受け入れられると思われる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用できるエビデンスはなかったが、すでに日常診療で駆動圧を意識した人工呼吸器管理が行われているものと思われる。しかし、低い駆動圧により害が起きる場合、つまり、呼吸数の増加、無気肺、高二酸化炭素血症や呼吸性アシドーシスや非同調などが起きる場合には益とのバランスを考え、駆動圧を指標とするかどうか判断する必要がある	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

成人のARDS患者に対して、駆動圧を指標として人工呼吸器管理を行うべきかの推奨はできない。理想体重に基づいた1回換気量やプラトー圧を制限する標準的な肺保護換気を実践した上で、高二酸化炭素血症や酸塩基平衡異常の害に注意しながら可能であれば駆動圧を制限することの重要性が増している (in our practice statement)。

理由 Justification

疑問 成人ARDS患者に人工呼吸を実施する際、駆動圧を指標にするべきか？

患者 16歳以上のARDS患者。

介入 駆動圧を制限した人工呼吸器管理 (駆動圧 \leq 15 cmH₂O)。

対照 駆動圧を制限しない人工呼吸器管理 (駆動圧 $>$ 15 cmH₂O)。

解説

MEDLINE, CENTRAL, 医中誌を2020年7月14日までの期間で検索し、13件の観察研究が組入基準を満たしたが、基準を満たすRCTはなかった。また、組み入れたすべての観察研究で交絡因子の調整が行われていない、もしくは交絡因子の記載そのものがなかったため、バイアスのリスクが高く、量的統合を行わなかった。

低い駆動圧は、VALIの軽減が期待される一方で、呼吸数の増加、無気肺、高二酸化炭素血症や呼吸性アシドーシスを引き起こすという害の懸念がある。また、これまでいくつかの観察研究で低い駆動圧は肺伸展/膨張およびVALIの減少、死亡率の低下との関連が示唆されている¹⁻³⁾。

しかしながら、これまでの観察研究では交絡因子の調整はされておらず、低い駆動圧と死亡の関係は相関関係なのか因果関係なのかはまだはっきりしていない。このため、動圧を指標として換気設定を行うことで、ARDS患者の予後が改善するかについては明らかでない。

本CQの系統的レビューでは組み入れられなかったが、ARDS患者でベースラインの駆動圧が13 cmH₂O以上の患者を対象に、従来の肺保護換気法と比較して駆動圧指標として制限する換気法を行うことが実施可能かを評価したオープンラベルRCTが報告されている⁴⁾。ARDS患者31人を対象として介入群ではPBWの4~8 mL/kgの1回換気量で、かつ駆動圧10 cmH₂O以下に設定し、対照群では1回換気量6 mL/kg PBWとして、ARDSnetプロトコルを使用した場合、1日目から3

日目までの駆動圧は、介入群で 4.6 cmH₂O 低かった (95% CI : 6.5~2.8, $P < 0.001$)。7 日以内の重篤なアシドーシス (pH < 7.10) の発生割合 (絶対差 -12.1, 95% CI : -41.5~-17.3) に統計学的に有意な差は認められなかった。この RCT により、ARDS 患者において、駆動圧を制限した換気を評価する試験が実施可能であることが示唆された。

現状、駆動圧を指標として管理することの益と害のバランスは不明であり、本 CQ に対し明確な推奨の提示はできなかった。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述とした。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

低い駆動圧と高い駆動圧を比較した質の高いエビデンスがないため、利益と害を評価することができなかった。負担およびコストに関しては、駆動圧を測定し、指標としながら人工呼吸器設定を行うのみであり、追加の機器のコストはないため、教育とマンパワーがあれば実施は可能と思われる。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「成人の ARDS 患者に対して、駆動圧を指標として人工呼吸器管理を行うべきかの推奨はできない。理想体重に基づいた 1 回換気量やプラトー圧を制限する標準的な肺保護換気を確実に行った上で、高二酸化炭素血症や酸塩基平衡異常の害に注意しながら可能であれば駆動圧を制限することの重要性が増している (in our practice statement)」が、中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.1316 であった。その結果、パネル会議では再投票はなく最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

駆動圧を指標とする人工呼吸器管理に関して、『ARDS 診療ガイドライン 2016』、ATS/ESICM/SCCM2017 の『ARDS ガイドライン』では記載は認められなかった。

なお、自発呼吸がある場合、表面上の駆動圧が低くても、強い自発呼吸努力により経肺圧は高い場合があるので注意するべきである。また、呼吸数の増加、無気肺、高二酸化炭素血症、呼吸性アシドーシス、非同調などの低い駆動圧による害と考えられる状態が生じる場合には益とのバランスを考慮する必要がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたっては臨床上の問題として駆動圧を意識した管理が行われているかについての更なる情報収集を行う必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

これまでの観察研究は低い駆動圧と死亡割合の低下の関連が示唆されている。しかし、これらは仮説生成的な研究であり、また、あくまで駆動圧が予測指標となることを意味しているだけである。

すなわち、駆動圧を指標とした換気戦略の日常的な臨床使用を支持するためのエビデンスは現在のところ不十分である。

Romano らのパイロット RCT により、駆動圧を指標とした管理を検証することが実施可能であることが示唆され、大規模な RCT が実施可能となっている。今後は、現在の標準的なケア（すなわち肺保護換気）と比較して、駆動圧を指標とした換気戦略の有効性を評価するための良くデザインされた RCT が必要である。

参考文献

- 1) Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al. Driving pressure and mechanical power : new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med* 2017 ; 5 : 286.
- 2) Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 747-55.
- 3) Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, et al. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Crit Care* 2016 ; 20 : 276.
- 4) Pereira Romano ML, Maia IS, Laranjeira LN, et al. Driving pressure-limited strategy for patients with acute respiratory distress syndrome. A pilot randomized clinical trial. *Ann Am Thorac Soc* 2020 ; 17 : 596-604.

領域 C 侵襲的呼吸補助

CQ
30

成人 ARDS 患者において低 SpO₂ (PaO₂) を目標とする管理を行うか？

推奨

成人 ARDS 患者において過度な低 SpO₂ (PaO₂) を目標とした管理を行わないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス : GRADE 2D).

付帯事項

現段階で至適 SpO₂ (PaO₂) は不明である。過度な低酸素および過度な高酸素を避けるような管理をするべきである。

1 背景, この問題の優先度

ARDS 患者にとって、酸素療法はなくてはならないものであり、治療中の SpO₂ モニタリングは必須である。近年、RCT で低めの SpO₂ を目標とした管理を行うことで死亡率を改善させる研究が示された一方、死亡率の増加を示唆するものもあり、効果は一定していない。以上より、ARDS 患者における低 SpO₂ を目標とした管理の利益と害を検証すること、さらには、目標とする SpO₂ 値を定めることが必要である。以上より、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと判断した。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 人工呼吸器を必要とする成人患者 (人工呼吸器装着患者を全体の症例数の 50%

以上含む研究を採用する)。

介入 (I) : 低 SpO₂ (PaO₂) を目標とする管理 (文献ごとの定義)。

対照 (C) : より高い SpO₂ (PaO₂) を目標とする管理 (文献ごとの定義)。

アウトカム (O) : 長期死亡, VFD, 新規不整脈, 腸管虚血, ICU 関連筋力低下 (ICU-acquired weakness : ICU-AW)。

2 エビデンスの要約

Zhao ら¹⁾のネットワークメタ解析から、本 CQ の PICO に合致する研究を収集したところ、成人人工呼吸器装着患者に対して、低 SpO₂ (PaO₂) と高 SpO₂ (PaO₂) を目標とする管理の比較を扱った RCT が 6 件 (n=2,337) 認められた。低 SpO₂ を目標とした管理を行うことによって、益のアウトカムとして、長期死亡 (18 人減少/1,000 人, 95% CI : 77 人減少~51

人増加), VFD (0.25 日延長, 95%CI: 1.76 日短縮~2.27 日延長), ICU-AW (51 人減少/1,000 人, 95%CI: 80 人減少~4 人増加) を認め, 「効果は小さい」と判断した. 一方, 害のアウトカムとして, 新規不整脈 (26 人増加/1,000 人, 95%CI: 7 人減少~84 人増加), 腸管虚血 (21 人増加/1,000 人, 95%CI: 20 人減少~866 人増加) を認め, 「効果は小さい」と判断した. 以上より, 効果のバランスとして「わからない」と判断した.

3 エビデンスの確実性

アウトカムにおける方向性は一致しておらず, エビデンスの確実性はすべてのアウトカムの中で最も確実性の低い「非常に低」と判断した.

4 効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

介入は SpO₂ の目標値の変更でありコストはないと考えられる. また, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者などを中心に低 SpO₂ を目標とした管理は一般化されており ARDS 患者においても十分実行可能と思われる.

5 パネル会議

事前投票では, 修正 Delphi 法により「成人 ARDS 患者において過度な低 SpO₂ (PaO₂) を目標とした管理を行わないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D)」が, 中央値 8 点, 見解不一致指数 0.1316 であった. パネル会議では推奨にあたって具体的な SpO₂ 値を提示すべきかという意見が上がったが, 示すだけの根拠に乏しいということとなった. その結果, パネル会議では再投票はなく, 最終的に事前投票の結果をもって合意に至った.

3 サブグループの検討事項

今回の SR 後の 2021 年に NEJM から, PICO が合致する RCT が発表された (Olav 2021)²⁾. 2,910 人が組み入れられており, この RCT を含むことで推奨が変わる可能性を考慮し, 感度分析としてこの研究を含んだメタ解析を施行した. 長期死亡 (6RCT: n=5,225) に関する効果推定値はリスク差 12 人減少/1,000 人 (95%CI: 60 人減少~40 人増加), 腸管虚血 (3RCT: n=3,535) に関する効果推定値はリスク差 2 人増加/1,000 人 (95%CI: 12 人減少~37 人増加) であった. CI の幅の縮小は認められたが, 効果の方向性には変化は認められず, この研究を含んでも推奨の変化は生じなかった.

4 実施上の考慮事項

パルスオキシメータを使用する管理は日常的に行われているため実施は十分可能と考えられる. 実施にあたっては, 末梢の低灌流, CO-Hb 高値, 高度の貧血, 染料など SpO₂ 測定の正確度, 精度に影響を与え得るもの, および上記研究で除外されているような高酸素もしくは低酸素により明らかに病態が悪化し得るであろう状態, 基礎疾患に関して十分留意するべきである.

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

ARDS 患者に対する低 SpO₂ を目標とする管理に関して, 『ARDS 診療ガイドライン 2016』³⁾, ATS/ESICM/SCCM2017 の『ARDS ガイドライン』⁴⁾ では記載は認められなかった.

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたっては臨床上的問題として低 SpO₂ および高 SpO₂ の害に関しての更なる情

報収集を行う必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングを行うことが必要である。

7 今後の研究の可能性

今回は主にICUにおける人工呼吸器装着中の患者についての検討であった。引き続き、至適SpO₂に関する研究が必要であると考えられる。加えて、疾患によってSpO₂の目標が異なるかどうかについての知見も求められるであろう。

8 文献検索式と文献選択

本CQは既存のSR¹⁾を利用して検討を行った。このSRではOvid MEDLINE, Ovid Embase, Web of Science, およびCochrane CENTRAL

で2020年4月17日までの文献を検索し、4,948件の研究が同定され、スクリーニングの結果6件のRCT⁵⁻¹⁰⁾を採用した。

9 本CQで対象とした研究

Asfar 2017⁵⁾, Barrot 2020⁶⁾, Girardis 2016⁷⁾, Mackle 2020⁸⁾, Panwar 2016⁹⁾, Yang 2019¹⁰⁾。

10 資料一覧

- ・資料CQ30-1 Search strategy.
- ・資料CQ30-2 フローダイアグラム.
- ・資料CQ30-3 Risk of bias.
- ・資料CQ30-4 Forest plot.
- ・資料CQ30-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料CQ30-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Zhao Xu, Xiao H, Dai F, et al. Classification and effectiveness of different oxygenation goals in mechanically ventilated critically ill patients : network meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir J* 2021 ; 58 : 2002928.
- 2) Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 1301-11.
- 3) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
- 4) Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline : Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome (published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 1540). *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 1253-63.
- 5) Asfar P, Schortgen F, Boisramé-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERS2S) : a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial (published correction appears in *Lancet Respir Med* 2017 ; 5 : e28). *Lancet Respir Med* 2017 ; 5 : 180-90.
- 6) Barrot L, Asfar P, Mauny F, et al. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 999-1008.
- 7) Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit : the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 2016 ; 316 : 1583-9.
- 8) ICU-ROX investigators and the Australian and New Zealand intensive care society clinical trials group, Mackle D, Bellomo R, et al. Conservative oxygen therapy during

- mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 989-98.
- 9) Panwar R, Hardie M, Bellomo R, et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016 ; 193 : 43-51.
 - 10) Yang X, Shang Y, Yuan S. Low versus high pulse oxygen saturation directed oxygen therapy in critically ill patients : a randomized controlled pilot study. *J Thorac Dis* 2019 ; 11 : 4234-40.

資料 CQ30-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/4/17)

#1	exp Oxygen Inhalation Therapy/
#2	(Oxygen adj3 (therap* OR treatment* OR intervention* OR manage*)).ti,ab,kw.
#3	COT.ti,ab.
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	pulse oxygen saturation*.ti,ab,kw.
#6	exp Oximetry/
#7	Oximetr*.ti,ab,kw.
#8	arterial blood oxygen saturation.ti,ab,kw.
#9	(arterial blood oxygen partial pressure OR arterial blood oxygen partial tension).ti,ab,kw.
#10	OR /#5-#9
#11	exp Therapeutics/
#12	(therap* OR treatment* OR intervention* OR manage*).ti,ab,kw.
#13	#11 OR #12
#14	#10 AND #13
#15	#4 OR #14
#16	exp Mortality/
#17	(mortalit* OR fatalit* OR die OR died OR death OR survival).ti,ab,kw.
#18	#16 OR #17
#19	#15 AND #18
#20	exp Randomized Controlled Trial/
#21	randomized controlled trial.pt.
#22	(random* AND (study OR studies OR trial* OR group*)).mp.
#23	#20 OR #21 OR #22
#24	#19 AND #23

CENTRAL (Search date : 2020/4/17)

#1	Oxygen therap* OR oxygen treatment* OR oxygen intervention* OR oxygen manage*
#2	pulse oxygen saturation*
#3	Oximetr*
#4	arterial blood oxygen saturation OR arterial blood oxygen partial pressure OR arterial blood oxygen partial tension
#5	#2 OR #3 OR #4
#6	therap* OR treatment* OR intervention* OR manage*
#7	#5 AND #6
#8	mortalit* OR fatalit* OR die OR died OR death OR survival
#9	#1 AND #7 AND #8 (in trials)

Embase (Search date : 2020/4/17)

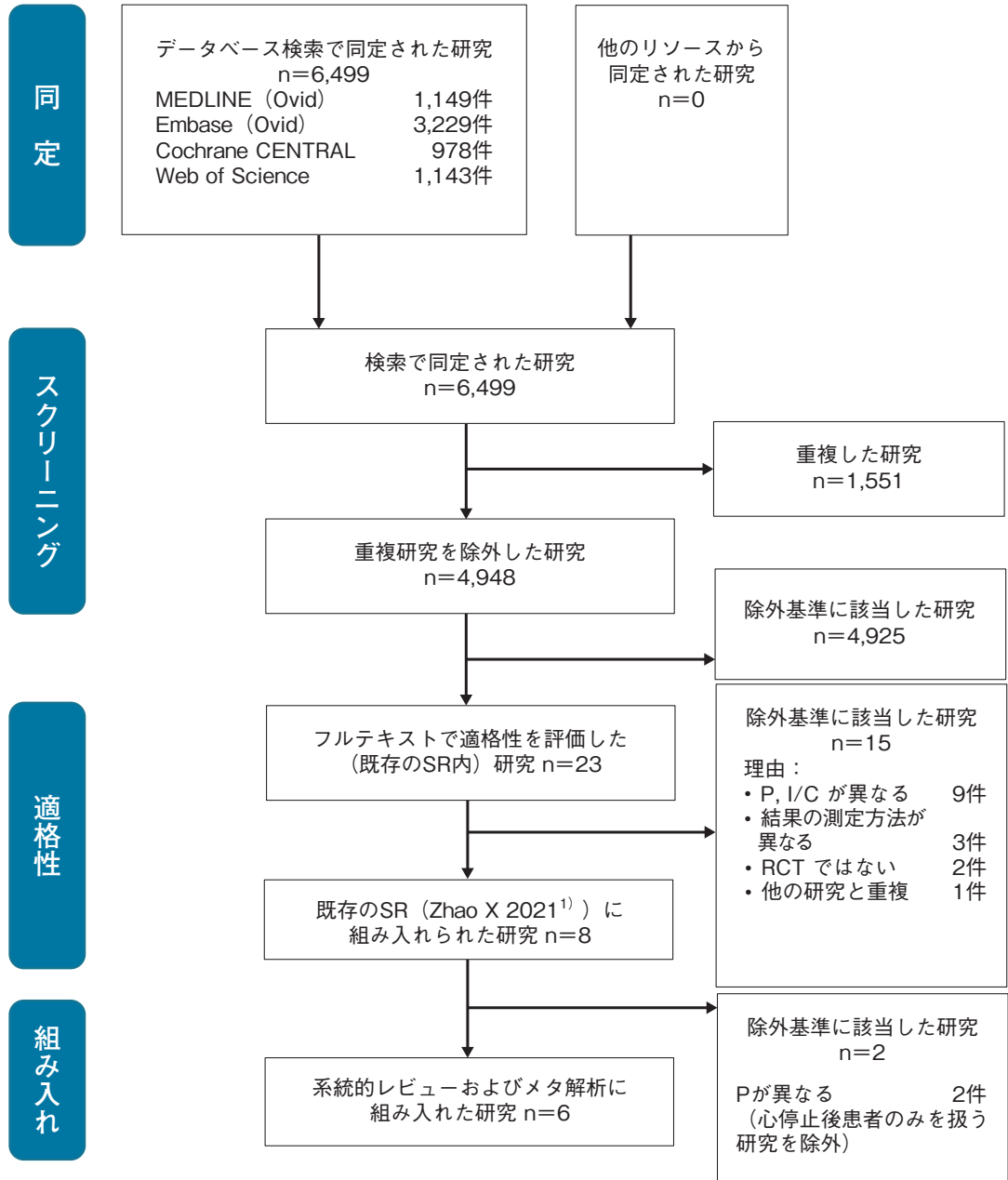
S1	exp Oxygen Therapy/
S2	(Oxygen adj3 (therap* OR treatment* OR intervention* OR manage*)).ti,ab,kw.
S3	COT.ti,ab.

S4	S1 OR S2 OR S3
S5	pulse oxygen saturation*.ti,ab,kw.
S6	exp Oximetry/
S7	Oximetr*.ti,ab,kw.
S8	exp oxygen saturation/
S9	exp arterial oxygen tension OR exp arterial oxygen saturation
S10	arterial blood oxygen saturation.ti,ab,kw.
S11	(arterial blood oxygen partial pressure OR arterial blood oxygen partial tension).ti,ab,kw.
S12	OR/S5-S11
S13	exp Therapy
S14	(therap* OR treatment* OR intervention* OR manage*).ti,ab,kw.
S15	S13 OR S14
S16	S13 OR S14
S17	S4 OR S16
S18	exp Mortality/
S19	(mortalit* OR fatalit* OR die OR died OR death OR survival).ti,ab,kw.
S20	S18 OR S19
S21	S17 AND S20
S22	exp Randomized Controlled Trial
S23	(random* AND (study OR studies OR trial* OR group*)).mp.
S24	limit S21 to randomized controlled trial
S25	S22 OR S23
#26	S21 AND S25
#27	S24 OR S26

Web of Science (Search date : 2020/4/17)

#1	TS = (Oxygen Near/3 (therap* OR treatment* OR intervention* OR manage*))
#2	TS = (COT)
#3	#2 OR #1
#4	TS = (pulse oxygen saturation*)
#5	TS = (Oximetr*)
#6	TS = (arterial blood oxygen saturation OR arterial blood oxygen partial pressure OR arterial blood oxygen partial tension)
#7	#6 OR #5 OR #4
#8	TS = (therap* OR treatment* OR intervention* OR manage*)
#9	#8 AND #7
#10	#9 OR #3
#11	TS = (mortalit* OR fatalit* OR die OR died OR death OR survival)
#12	#11 AND #10
#13	TS = (random* AND (study OR studies OR trial* OR group*))
#14	#13 AND #12

資料 CQ30-2 フローダイアグラム



資料 CQ30-3 Risk of bias

長期死亡

人工呼吸器非使用日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asfar 2017	+	+	+	+	+	+	?
Barrot 2020	+	+	+	+	+	+	+
Giardis 2016	+	+	+	+	?	?	?
Mackle 2020	+	+	+	+	+	+	+
Panwar 2016	+	+	+	+	+	+	+
Yang 2019	+	+	+	+	+	?	+

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asfar 2017	+	+	-	+	+	+	?
Mackle 2020	+	+	-	+	+	+	+
Panwar 2016	+	+	-	+	+	+	+

新規不整脈

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asfar 2017	+	+	-	?	+	+	?
Barrot 2020	+	+	+	?	+	+	+

腸管虛血

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asfar 2017	+	+	-	?	+	+	?
Barrot 2020	+	+	-	?	+	+	+

腎代替療法

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asfar 2017	+	+	-	?	+	+	?
Mackle 2020	+	+	-	+	+	+	+

ICU-AW

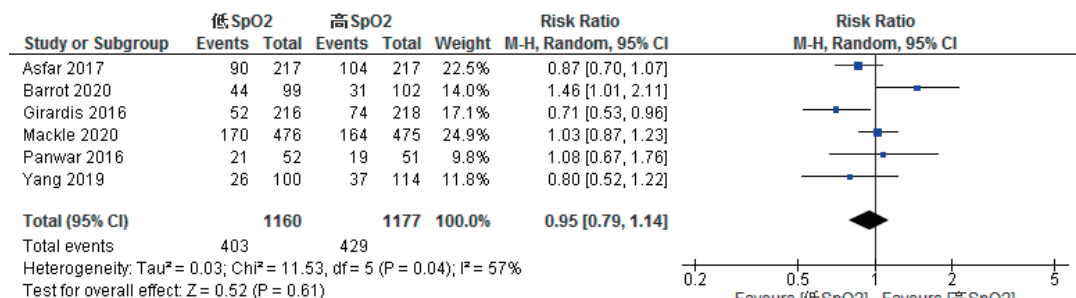
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asfar 2017	+	+	-	-	+	+	?

新規感染症

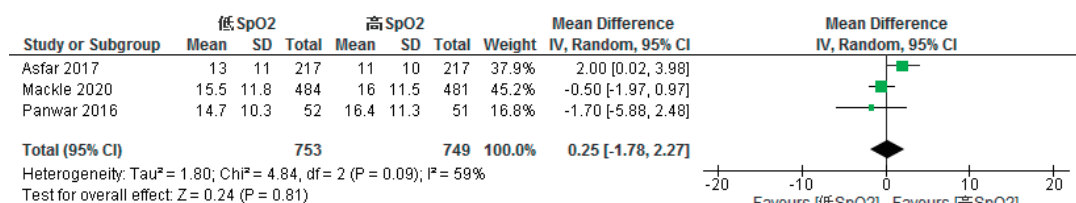
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asfar 2017	+	+	-	?	+	+	?
Barrot 2020	+	+	-	?	+	+	+
Girardis 2016	+	+	-	?	?	?	?

資料 CQ30-4 Forest plot

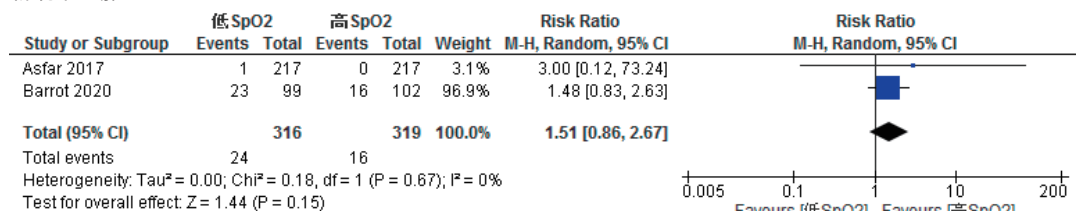
長期死亡



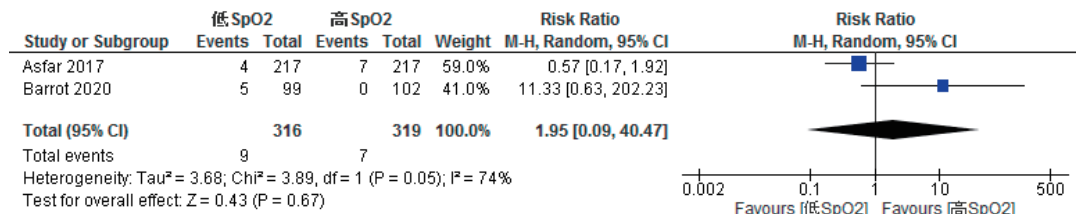
人工呼吸器非使用日数



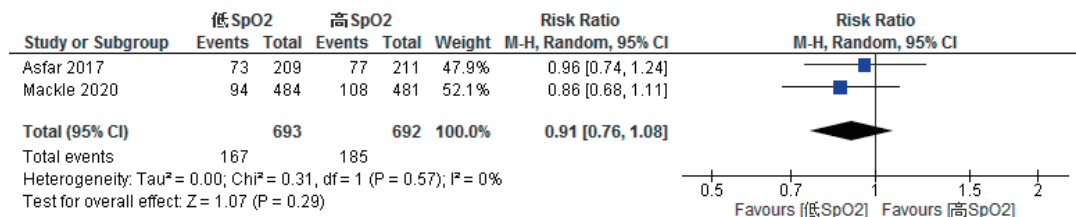
新規不整脈



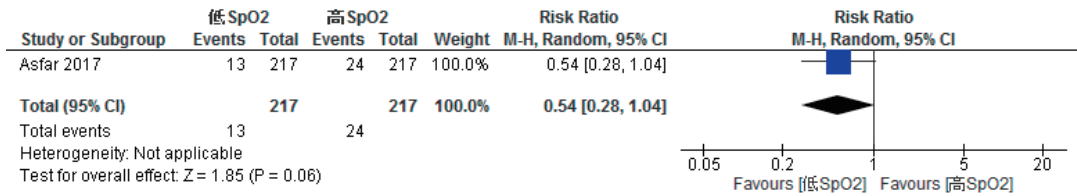
腸管虛血



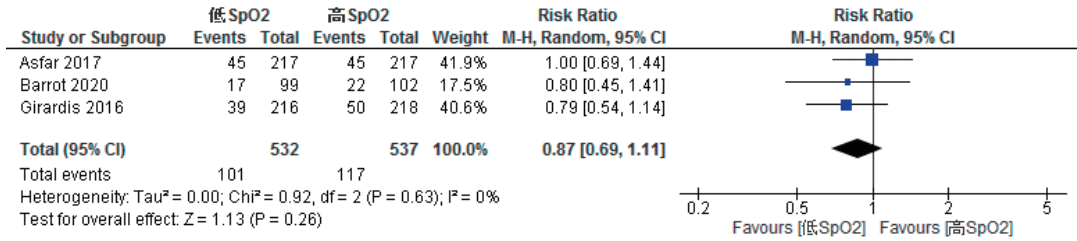
腎代替療法



ICU-AW



新規感染症



資料 CQ30-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		確実性		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	低 SpO ₂ 管理	高 SpO ₂ 管理	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
長期死亡*												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない ^b	深刻でない ^c	なし	403/1,160 (34.7%)	429/1,177 (36.4%)	RR 0.95 (0.79~1.14)	1,000人あたり18人減少 (77人減少~51人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
VFD**												
3	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻 ^e	深刻でない ^b	深刻 ^f	なし	753	749	-	平均0.25日延長 (1.78日短縮~2.27日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
新規不整脈												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	深刻 ^h	なし	24/316 (7.6%)	16/319 (5.0%)	RR 1.51 (0.86~2.67)	1,000人あたり26人増加 (7人減少~84人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
腸管虚血												
2	ランダム化試験	深刻 ⁱ	深刻 ^j	深刻 ^k	深刻 ^l	なし	9/316 (2.8%)	7/319 (2.2%)	RR 1.95 (0.09~40.47)	1,000人あたり21人増加 (20人減少~866人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
腎代替療法												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^b	深刻 ⁱ	なし	167/693 (24.1%)	185/692 (26.7%)	RR 0.91 (0.76~1.08)	1,000人あたり24人減少 (64人減少~21人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重要
ICU-AW												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^m	深刻でない	非常に深刻 ⁿ	深刻 ^o	なし	13/217 (6.0%)	24/217 (11.1%)	RR 0.54 (0.28~1.04)	1,000人あたり51人減少 (80人減少~4人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
新規感染症												
3	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない ^b	深刻 ^p	なし	101/532 (19.0%)	117/537 (21.8%)	RR 0.87 (0.69~1.11)	1,000人あたり28人減少 (68人減少~24人増加)	⊕⊕○○ 低	重要

*研究で扱っているもののうち最も長い時点の死亡アウトカムを採用した, **28日間の人工呼吸器非使用日数 (VFD).

CI: 信頼区間, RR: リスク比, OIS: 最適情報量.

説明

- $I^2=57\%$ であり中等度の統計的異質性があること, かつフォレストプロットを視覚的に判断した結果として臨床的異質性もあることから, 「深刻」と判断し1段階ダウンとした.
- 研究の対象集団はARDSに加えて, 一般ICU患者, 敗血症患者など, 本診療ガイドラインの対象患者と異なる部分もあるが, 50%以上が人工呼吸器装着患者の研究を扱っており, 非直接性は「深刻でない」と判断した.
- 総サンプル数が2,337, イベント数が832とOISを満たし, かつCIは「相当な害」と「相当な益」を満たさず, グレードダウンはなしとした.
- 複数の項目 (治療者の盲検化) でRoBはhighであり, バイアスのリスクは「深刻」と判断した.

- e. $I^2=59\%$ であり中等度の統計学的異質性があること、かつフォレストプロットを視覚的に判断した結果として臨床的異質性もあることから、「深刻」と判断し1段階ダウンとした。
- f. 総サンプル数が1,502と連続変数としてOISは満たしていると考えられるが、95% CIの幅が広くCIは上下の区間ともに最小重要差(MID)をまたいでいると考えられ「深刻」と判断し1段階ダウンとした。
- g. 研究の対象集団の大部分で敗血症患者、かつ研究のデザインが低SpO₂を目標にしたものとやや異なることから、非直接性は「深刻」と判断した。
- h. 総サンプル数が335、イベント数が40とOISを満たさず、かつ95% CIの幅が広くCIは“効果なし”と“相当の害”を含んでいる。
- i. 複数の項目(治療者の盲検化)でRoBはhighであり、バイアスのリスクは「深刻」と判断した。
- j. $I^2=74\%$ であり中等度の統計学的異質性があること、かつフォレストプロットを視覚的に判断した結果として臨床的異質性もあることから、「深刻」と判断し1段階ダウンとした。
- k. 総サンプル数が635、イベント数が16とOISを満たしていない。
- l. 総サンプル数が1,385、イベント数が352とOISを満たしていない。
- m. 複数の項目(治療者、評価者の盲検化)でRoBはhighであり、バイアスのリスクは「非常に深刻」と判断した。
- n. 研究の対象集団が敗血症患者のみに限られており、かつ研究のデザインが低SpO₂を目標にしたものとやや異なることから、非直接性は「非常に深刻」と判断した。
- o. 総サンプル数が434、イベント数が37とOISを満たさず、かつ95% CIの幅が広くCIは“効果なし”と“相当の益”を含んでいる。
- p. 総サンプル数が1,069、イベント数が218とOISを満たさず、かつ95% CIの幅が広くCIは“効果なし”と“相当の益”を含んでいる。

資料 CQ30-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ30：成人 ARDS 患者において低 SpO ₂ (PaO ₂) を目標とする管理を行うか？	
集団：	人工呼吸器を必要とする成人患者（人工呼吸器装着患者を全体の症例数の 50%以上含む研究を採用する）
介入：	低 SpO ₂ (PaO ₂) を目標とする管理（文献ごとの定義）
比較対照：	より高い SpO ₂ (PaO ₂) を目標とする管理（文献ごとの定義）
主要なアウトカム：	長期死亡，人工呼吸器非使用日数（VFD），新規不整脈，腸管虚血，ICU 関連筋力低下（ICU-AW）
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS 患者にとって，酸素療法はなくてはならないものであり，治療中の SpO ₂ モニタリングは必須である．近年，低めの SpO ₂ を目標とした管理を行うことでアウトカムを改善させたとする RCT が出された一方で，アウトカムの悪化を示唆する RCT も認められ，効果は一定していない．以上より，ARDS 患者における低 SpO ₂ を目標とした管理の利益と害を検証すること，さらには目標とする SpO ₂ 値を定めることが必要である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS 患者にとって，酸素療法はなくてはならないものであり，治療中の SpO ₂ モニタリングは必須である．近年，低めの SpO ₂ を目標とした管理を行うことでアウトカムを改善させたとする RCT が出された一方で，アウトカムの悪化を示唆する RCT も認められ，効果は一定していない．以上より，ARDS 患者における低 SpO ₂ を目標とした管理の利益と害を検証すること，さらには目標とする SpO ₂ 値を定めることが必要である．以上より，CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと判断した	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度	既存の SR を用いた文献検索の結果，PICO に一致した RCT が 6 件施行されており，これらを用いたメタ解析を施行した 長期死亡（6 RCT：n=2,337）に関する効果推定値は，低 SpO ₂ (PaO ₂)	

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	を目標とする管理で1,000人あたり18人減少(95% CI:77人減少~51人増加)し、VFD(3 RCT:n=1,502)に関する効果推定値は平均差0.25日延長(95% CI:1.78日短縮~2.27日延長)し、ICU-AW(1 RCT:n=434)に関する効果推定値は1,000人あたり51人減少(95% CI:80人減少~4人増加)した。以上より、介入による望ましい効果は「小さい」と判断した	
--	---	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	新規不整脈(2 RCT:n=635)に関する効果推定値は、低SpO ₂ (PaO ₂)を目標とする管理で1,000人あたり26人増加(95% CI:7人減少~84人増加)し、腸管虚血(2 RCT:n=635)に関する効果推定値は1,000人あたり21人増加(95% CI:20人減少~866人増加)した。以上より、介入による望ましくない効果は、「小さい」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																		
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期死亡*</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>VFD</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>新規不整脈</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>腸管虚血</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>ICU-AW</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> </tbody> </table> <p>*研究に含まれる中で最も長い期間での死亡(28日死亡, 60日死亡, 90日死亡, 180日死亡, 入院死亡を含む)</p> <p>全体的なエビデンスの確実性 益と害のアウトカムにおける方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は、最も低いエビデンスの確実性を採用し、「非常に低」と判断した</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	長期死亡*	重大	⊕⊕⊕○ 中	VFD	重大	⊕○○○ 非常に低	新規不整脈	重大	⊕⊕○○ 低	腸管虚血	重大	⊕○○○ 非常に低	ICU-AW	重大	⊕○○○ 非常に低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																		
長期死亡*	重大	⊕⊕⊕○ 中																		
VFD	重大	⊕○○○ 非常に低																		
新規不整脈	重大	⊕⊕○○ 低																		
腸管虚血	重大	⊕○○○ 非常に低																		
ICU-AW	重大	⊕○○○ 非常に低																		

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	低 SpO ₂ を用いた管理におけるアウトカムに関する価値観についてのデータはないが、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																																
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	<p>結果のまとめ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">アウトカム</th> <th colspan="2">管理方法</th> <th rowspan="2">絶対差 (95% CI)</th> <th rowspan="2">相対効果 RR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>高 SpO₂ 管理 (対照)</th> <th>低 SpO₂ 管理 (介入)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期死亡</td> <td>429/ 1,177</td> <td>403/ 1,160</td> <td>18人減少/1,000人 (77人減少～ 51人増加)</td> <td>0.95 (0.79～ 1.14)</td> </tr> <tr> <td>VFD</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均差 0.25 日延長 (1.78 日短縮～ 2.27 日延長)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>新規 不整脈</td> <td>16/319</td> <td>24/316</td> <td>26人増加/1,000人 (7人減少～ 84人増加)</td> <td>1.51 (0.86～ 2.67)</td> </tr> <tr> <td>腸管虚血</td> <td>7/319</td> <td>9/316</td> <td>21人増加/1,000人 (20人減少～ 866人増加)</td> <td>1.95 (0.09～ 40.47)</td> </tr> <tr> <td>ICU-AW</td> <td>24/217</td> <td>13/217</td> <td>51人減少/1,000人 (80人減少～ 4人増加)</td> <td>0.54 (0.28～ 1.04)</td> </tr> </tbody> </table> <p>上記より効果と害のバランスについて「わからない」と判断した</p>	アウトカム	管理方法		絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)	高 SpO ₂ 管理 (対照)	低 SpO ₂ 管理 (介入)	長期死亡	429/ 1,177	403/ 1,160	18人減少/1,000人 (77人減少～ 51人増加)	0.95 (0.79～ 1.14)	VFD	-	-	平均差 0.25 日延長 (1.78 日短縮～ 2.27 日延長)	-	新規 不整脈	16/319	24/316	26人増加/1,000人 (7人減少～ 84人増加)	1.51 (0.86～ 2.67)	腸管虚血	7/319	9/316	21人増加/1,000人 (20人減少～ 866人増加)	1.95 (0.09～ 40.47)	ICU-AW	24/217	13/217	51人減少/1,000人 (80人減少～ 4人増加)	0.54 (0.28～ 1.04)	
アウトカム	管理方法		絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)																														
	高 SpO ₂ 管理 (対照)	低 SpO ₂ 管理 (介入)																																
長期死亡	429/ 1,177	403/ 1,160	18人減少/1,000人 (77人減少～ 51人増加)	0.95 (0.79～ 1.14)																														
VFD	-	-	平均差 0.25 日延長 (1.78 日短縮～ 2.27 日延長)	-																														
新規 不整脈	16/319	24/316	26人増加/1,000人 (7人減少～ 84人増加)	1.51 (0.86～ 2.67)																														
腸管虚血	7/319	9/316	21人増加/1,000人 (20人減少～ 866人増加)	1.95 (0.09～ 40.47)																														
ICU-AW	24/217	13/217	51人減少/1,000人 (80人減少～ 4人増加)	0.54 (0.28～ 1.04)																														

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、設備、コストなど、ICUの体制などを考慮しても十分受け入れ可能と判断される	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、低 SpO ₂ 管理に際して、新たな設備などは必要ないと考えられること、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者などでは、すでに比較的低 SpO ₂ を目標とした管理は一般化されていることから ARDS 患者においても十分実行可能と思われる	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

成人 ARDS 患者において過度な低 SpO₂ (PaO₂) を目標とした管理を行わないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D)。

付帯事項

現段階で至適 SpO₂ (PaO₂) は不明である。過度な低酸素および過度な高酸素を避けるような管理をするべきである。

理由 Justification

疑問 成人 ARDS 患者において低 SpO₂ (PaO₂) を目標とする管理を行うか？

患者 人工呼吸器を必要とする成人患者 (人工呼吸器装着患者を全体の症例数の 50% 以上含む研究を採用する)。

介入 低 SpO₂ (PaO₂) を目標とする管理 (文献ごとの定義)。

対照 より高い SpO₂ (PaO₂) を目標とする管理 (文献ごとの定義)。

アウトカム 長期死亡, VFD, 新規不整脈, 腸管虚血, ICU-AW。

エビデンスの要約

Zhao ら¹⁾のネットワークメタ解析から、本 CQ の PICO に合致する研究を収集したところ、成人人工呼吸器装着患者に対して、低 SpO₂ (PaO₂) と高 SpO₂ (PaO₂) を目標とする管理の比較を扱っ

た RCT が 6 件 (n=2,337) 認められた。低 SpO₂ を目標とした管理を行うことによって、益のアウトカムとして、長期死亡は 1,000 人あたり 18 人減少 (95% CI: 77 人減少~51 人増加) し、VFD は 0.25 日延長 (95% CI: 1.76 日短縮~2.27 日延長) し、ICU-AW は 1,000 人あたり 51 人減少 (95% CI: 80 人減少~4 人増加) した。このことから、望ましい効果は「小さい」と判断した。一方、害のアウトカムとして、新規不整脈は 1,000 人あたり 26 人増加 (95% CI: 7 人減少~84 人増加) し、腸管虚血は 1,000 人あたり 21 人増加 (95% CI: 20 人減少~866 人増加) した。よって、望ましくない効果は「小さい」と判断した。以上より、効果と害のバランスについては、「わからない」と判断した。

エビデンスの確実性

アウトカムにおける方向性は一致しておらず、エビデンスの確実性はすべてのアウトカムの中で最も確実性の低い「非常に低」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

介入は SpO₂ の目標値の変更でありコストはないと考えられる。また、COPD 患者などを中心に低 SpO₂ を目標とした管理は一般化されており ARDS 患者においても十分実行可能と思われる。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により「成人 ARDS 患者において過度な低 SpO₂ (PaO₂) を目標とした管理を行わないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D)」が中央値 8 点、見解不一致指数 0.1316 であった。パネル会議では推奨にあたって具体的な SpO₂ 値を提示するべきかという意見が上がったが、示すだけの根拠に乏しいということとなった。その結果、パネル会議では再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

今回の SR に組み入れられた研究の多くは、ICU における人工呼吸器装着患者を扱ったものであり、今回の結果が必ずしも ARDS 患者全般に対してはあてはまらない可能性があることに注意すべきである (ARDS 患者のみを対象とした Barrot 2020 では低 SpO₂ 管理により死亡率上昇を認めている)。また、今回組み入れたうちのいくつかの研究では、COPD 患者など、高濃度酸素が害となり得る患者群は除外されていることから、それらの患者に関してこの推奨に含むべきではない。

また、今回の SR にも利用した Zhao ら¹⁾ のネットワークメタ解析では、人工呼吸器管理が必要な集中治療患者の至適 SpO₂ に関しての解析が行われている。それによると、far-conservative (PaO₂: 55~70 mmHg, SaO₂/SpO₂ 88~94%), conservative (PaO₂: 70~90 mmHg, SaO₂/SpO₂ 94~97%), moderate (PaO₂: 90~150 mmHg, SpO₂ 97~100%), liberal (PaO₂>150 mmHg) の各群で比較すると、有意差はないものの、moderate, conservative, liberal, far-conservative の順に予後が良い傾向が認められた。

以上、これらの結果のみで至適 SpO₂ を決めることは困難であるが、少なくとも、通常の SpO₂ 管理 (SpO₂: 90~98% 程度) の範囲内で予後に明確な差が生じる可能性は高いとは言えない。一方、過度に conservative や liberal なアプローチは予後を増悪させる可能性が考慮される。

次に、今回のメタ解析に用いた研究の患者、サンプルサイズ、SpO₂ 目標と結果および死亡 (RR) を示す (本 SR に含まれない Olav2021 は参考として記載)。

研究	患者	サンプルサイズ	人工呼吸器装着患者割合 (%)	SpO ₂ 目標値 (低 SpO ₂ 群)	実際の酸素化 (低 SpO ₂ 群)	SpO ₂ 目標値 (高 SpO ₂ 群)	実際の酸素化 (高 SpO ₂ 群)	目標 SpO ₂ 持続時間	低 SpO ₂ 管理による長期死亡 RR
Asfar2017 HYPERS2S	敗血症性ショック (MV)	434	100	88~95%	PaO ₂ 平均 96 mmHg (SD39) SaO ₂ 中央値 97% (IQR 94~98)	FiO ₂ : 100%	PaO ₂ 平均 227 mmHg (SD124) SaO ₂ 中央値 99% (IQR 97~100)	24 時間	0.87 (0.70~1.07)
Barrot2020 LOCO ₂	ARDS (MV)	201	100	88~92%	SaO ₂ 平均 89~94% 程度	>96%	SaO ₂ 平均 94~98% 程度	7 日 or 抜管	1.46 (1.01~2.11)
Giradis2016 Oxygen-ICU	ICU 患者	478	67	94~98%	PaO ₂ 中央値 87 mmHg (IQR 79~97)	97~100%	PaO ₂ 中央値 102 mmHg (IQR 88~116)	ICU 内	0.71 (0.53~0.96)
Mackle2020 ICU-ROX	ICU 患者 (MV)	965	100	91~97%	PaO ₂ : 80~90 mmHg	上限なし	PaO ₂ : 90~110 mmHg	ICU 内 (最大 28 日)	1.03 (0.87~1.23)
Panwar2016	ICU 患者 (MV)	103	100	88~92%	SpO ₂ 平均 ~93%	>96%	SpO ₂ 平均 ~97%	>24 時間	1.08 (0.67~1.76)
Yang2019	ICU 患者	214	84	90~95%	PaO ₂ 中央値 84 mmHg (IQR 71~99)	96~100%	PaO ₂ 中央値 98 mmHg (IQR 79~116)	ICU 内 (最大 14 日)	0.80 (0.52~1.22)
Olav2021 ²⁾ HOT-ICU (参考)	ICU 患者 (O ₂ ≥10 L/min)	2,910	59	PaO ₂ : 60 mmHg	>50% で PaO ₂ <70 mmHg >50% で SpO ₂ <94%	PaO ₂ : 90 mmHg	>90% で PaO ₂ : 90-120 mmHg >50% で SpO ₂ >97%	ICU 内 (最大 90 日)	1.01 (0.93~1.10)

MV : mechanical ventilation.

対象を ARDS 患者に限定した研究は Barrot 2020 のみで、この研究では低 SpO₂管理によって有意に死亡率の増加を認めている。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

今回の SR 後の 2021 年に NEJM から、PICO が合致する RCT が発表された (Olav 2021²⁾)。2,910 人が組み入れられており、この RCT を含むことで推奨が変わる可能性を考慮し、感度分析としてこの研究を含んだメタ解析を施行した。長期死亡 (6 RCT : n=5,225) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 12 人減少 (95% CI : 60 人減少~40 人増加)、腸管虚血 (3 RCT : n=3,535) に

関する効果推定値は 1,000 人あたり 2 人増加 (95% CI : 12 人減少~37 人増加) であった。CI の幅の縮小は認められたが、効果の方向性には変化は認められず、この研究を含んでも推奨の変化は生じないと考えられた。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

ARDS 患者に対する低 SpO₂ を目標とする管理に関して、『ARDS 診療ガイドライン 2016』, ATS/ESICM/SCCM2017 の『ARDS ガイドライン』では記載は認められなかった。

パルスオキシメータを使用している管理は日常的に行われているため実施は十分可能と考えられる。実施にあたっては、末梢の低灌流、CO-Hb 高値、高度の貧血、染料など SpO₂ 測定の正確度、精度に影響を与え得るもの、および上記研究で除外されているような高酸素もしくは低酸素により明らかに病態が悪化し得るであろう状態、基礎疾患に関して十分留意するべきである。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたっては臨床上の問題として低 SpO₂ および高 SpO₂ の害に関しての更なる情報収集を行う必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングを行うことが必要である。

研究の可能性 Research priorities

今回は主に ICU における人工呼吸中の患者についての検討であった。引き続き、至適 SpO₂ 値に関する研究が必要であると考えられる。加えて、疾患によって SpO₂ の目標が異なるかどうかについての知見も求められるであろう。

参考文献

- 1) Zhao Xu, Xiao H, Dai F, et al. Classification and effectiveness of different oxygenation goals in mechanically ventilated critically ill patients : network meta-analysis of randomised controlled trials. Eur Respir J 2021 ; 58 : 2002928.
- 2) Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med 2021 ; 384 : 1301-11.

領域 D 呼吸器周辺治療

CQ
31

中等症もしくは重症の成人 ARDS 患者の早期に筋弛緩薬を使用すべきか？

推奨

中等症または重症の成人 ARDS 患者において、早期に筋弛緩薬を投与することを条件付きで推奨する（弱い推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

中等症以上の ARDS 患者で、発症早期に投与期間を 48 時間以内に限定して使用すべきである。非脱分極性筋弛緩薬はアミノステロイド系（ロクロニウム、ベクロニウム、パンクロニウム）とベンジルイソキノリン系（アトラクリウム、シスアトラクリウム、ミバクリウム）に分類され、海外の RCT で主に使用された薬剤（シスアトラクリウム）は本邦では販売されていない薬剤である点に留意を要する。本邦でのシスアトラクリウムの代替薬としては、アミノステロイド系筋弛緩薬であるロクロニウム、ベクロニウムが挙げられる。アミノステロイド系では肝・腎障害で代謝が遅延することや、筋萎縮作用があることから ICU 関連筋力低下のリスクが増す可能性が危惧されるため、使用上の注意が必要である。特に、ステロイドとの併用には留意すべきである。

1 背景、この問題の優先度

1 背景

人工呼吸中の自発呼吸の温存は低い気道内圧による肺リクルートメントを促し無気肺の予防、酸素化の改善に寄与する。一方、ARDS 患者では呼吸努力が強くなり、過剰な自発呼吸努力により肺胞領域への過剰なストレスがさらなる肺障害を引き起こす p-SILI (patient self-inflicted lung injury) が生じる可能性があ

る。中等症または重症成人 ARDS 患者に対する筋弛緩薬の使用は、患者と人工呼吸器との同調性の改善、VILI (ventilator induced lung injury) の減少、肺胞領域への過剰なストレスの回避による圧損傷の減少や酸素化の改善が報告され、ARDS 患者の予後を改善することが示唆されている。しかし、不必要に筋弛緩薬が投与されることで早期離床の遅延、ICU-AW、QOL の低下などの懸念がある。また、筋弛緩薬は深鎮静を必要とし、深鎮静自体が有害であ

る可能性がある。中等症または重症のARDS患者において、筋弛緩薬を用いて自発呼吸を減少・消失させる人工呼吸器管理の利益と害について明らかにすることは重要な臨床課題であると考えられる。したがって、この問題の優先度はおそらく高い。

2 この問題の優先度

上記の背景のごとく、中等症または重症のARDS患者において、筋弛緩薬を用いて自発呼吸を減少・消失させる人工呼吸器管理の利益と害について明らかにすることは重要な臨床課題であると考えられる。したがって、この問題の優先度はおそらく高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 成人 ARDS 患者 (中等症または重症)。

介入 (I) : 筋弛緩薬使用あり (薬剤は問わない)。発症から 48 時間以内に使用。

対照 (C) : 筋弛緩薬使用なし。

アウトカム (O) : 生存 (フォローアップ: 最長観察期間), QOL, 人工呼吸器非使用日数 (VFD: 28 日), P/F 比 (24 時間後), 圧損傷, 気胸, ICU 関連筋力低下。

2 エビデンスの要約

SR の結果、PICO に一致した RCT が 5 件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した。生存 (5RCT: n=1,461) に関する効果推定値は、筋弛緩薬を使用しない場合と比較して筋弛緩薬の使用でリスク差 84 人増加/1,000 人 (95%CI: 39 人減少~236 人増加), QOL (EQ-5D など) (1RCT: n=246) は、平均差 0.02 点減少 (95%CI: 0.09 点減少~0.05 点増加), 人工呼吸器非使用日数 (28 日間) (5RCT: n=1,461) は、平均差 0.72 日増加

(95%CI: 0.52 日短縮~1.95 日増加), 圧損傷 (4RCT: n=1,437) は、リスク差 31 人減少/1,000 人 (95%CI: 46 人減少~9 人減少) であった。重要アウトカムとして、気胸を検討した。気胸 (3RCT: n=1,401) は、リスク差 35 人減少/1,000 人 (95%CI: 47 人減少~15 人減少) であった。以上から、介入による望ましい効果を「中程度」と判断した。害のアウトカムとして、ICU-AW (4RCT: n=747) に関する効果推定値は、筋弛緩薬を使用しない場合と比較して筋弛緩薬の使用では、リスク差 25 人増加/1,000 人 (95%CI: 58 人減少~125 人増加) であった。予想される害は、「小さい」と判断した。以上から、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん介入が有利」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果内での方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

4 効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

本邦における代表的な非脱分極性筋弛緩薬はロクロニウムであり、持続投与した場合でも 1 日あたり数千円以内である。海外の RCT で主に使用された薬剤 (シスアトラクリウム) が本邦では販売されていない薬剤である点に留意を要する。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「中等症または重症の成人 ARDS 患者において、早期に筋弛緩薬を投与することを条件付きで推奨する」が、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.292, であった。パネル会議では、ARDS 患

者における筋弛緩薬使用中の筋弛緩モニタリングの有用性に関する議論があったが、特に推奨文案に関する異議はなかった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

サブグループとして、ベルリン定義におけるARDSの酸素化障害の重症度（軽症・中等症・重症）およびコントロール群における鎮静レベル（light sedation vs. deep sedation）の検討が必要である。ACURASYS Trial¹⁾とROSE Trial²⁾の両者の試験結果の相違は、コントロール群における鎮静レベルの相違が結果に影響した可能性が考察されている³⁾。

4 実施上の考慮事項

今回、SRで検討した大部分の研究で、組み入れ基準として、PF比<150 mmHgを基準としており、AECC基準、ベルリン定義におけるARDSの酸素化障害の基準とは異なることに注意が必要である。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

関連する診療ガイドラインとして、Surviving Sepsis Campaign 2016のガイドライン⁴⁾では、「敗血症でARDSを発症し、PaO₂/FiO₂比が150 mmHg未満の成人患者には、筋弛緩薬を48時間以下で使用することを推奨する（弱い推奨/中等度の確実性のエビデンス）」と推奨されている。2020年の欧州集中治療医学会からのARDS患者に対する筋弛緩薬使用のためのRapid Practice Guideline⁵⁾では鎮静レベルでのサブグループ解析間に相違が生じており、この結果を踏まえて、「中等症または重症のARDSを有する成人で、肺保護換気促進のために深い鎮静と筋弛緩薬投与を必要とする場合に

は、筋弛緩薬を48時間まで使用することを提案する（弱い推奨/低のエビデンスの確信性）」と推奨されている。

6 治療のモニタリングと評価

筋弛緩薬を投与する場合、呼吸・循環をモニタリングしながら、Bispectral index (BIS)などの鎮静モニターを指標に患者に十分な鎮静を与え、筋弛緩の程度をモニタリングする必要がある。筋弛緩の程度の測定として、筋弛緩モニター〔四連反応比刺激：Train of four (TOF) stimulation〕が使用できる⁵⁾。

7 今後の研究の可能性

筋弛緩薬投与が及ぼす身体機能および認知機能における長期的な転機への影響、他の筋弛緩薬の効果、各投与方法（部分的筋弛緩^{6,7)}、間欠的投与、持続的投与）における有効性と安全性の検証が必要である。

8 文献検索式と文献選択

「respiratory distress syndrome」「neuromuscular blockade」「neuromuscular blocking agents」をキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRALおよび医中誌で2020年7月3日までの文献を検索したところ1,885件の研究が同定され、スクリーニングの結果5件^{1,2,8-10)}のRCTを採用した。

9 本CQで対象とした研究

Papazian 2010¹⁾, Moss 2019²⁾, Gainnier 2004⁸⁾, Forel 2006⁹⁾, Guervilly 2017¹⁰⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ31-1 Search strategy.
- ・資料 CQ31-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ31-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ31-4 Forest plot.

- ・資料 CQ31-5 エビデンスプロファイル。 ・資料 CQ31-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1107-16.
- 2) National heart, lung, and blood institute PETAL clinical trials network, Moss M, Huang DT, Brower RG, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 1997-2008.
- 3) Slutsky AS, Villar J. Early paralytic agents for ARDS? Yes, no, and sometimes. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 2061-3.
- 4) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 304-77.
- 5) Alhazzani W, Belley-Cote E, Møller MH, et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS : a rapid practice guideline. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 1977-86.
- 6) Hraiech S, Yoshida T, Annane D, et al. Myorelaxants in ARDS patients. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 2357-72.
- 7) Doorduyn J, Nolleet JL, Roesthuis LH, et al. Partial neuromuscular blockade during partial ventilatory support in sedated patients with high tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 1033-42.
- 8) Gainnier M, Roch A, Forel JM, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 113-9.
- 9) Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 2749-57.
- 10) Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 408-18.

資料 CQ31-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/23)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR Respiratory Insufficiency[mh] OR Severe Acute Respiratory Syndrome[mh] OR respiratory distress syndrome[tiab] OR respiratory failure[tiab] OR ARDS[tiab] OR Acute Lung Injury[mh] OR acute lung injury[tiab]
#2	neuromuscular blockade[mh] OR neuromuscular blocking agents[mh] OR muscle relaxants, central[mh] OR neuromuscular blocker[tiab] OR neuromuscular blockade[tiab] OR neuromuscular blocking drug*[tiab] OR neuromuscular blocking agent*[tiab] OR muscle relaxant[tiab] OR paralytics[tiab] OR respiratory paralysis[tiab]
#3	vecuronium OR pancuronium OR rocuronium OR atracurium OR cisatracurium OR succinylcholine OR curare OR rapacuronium OR mivacurium OR mivacron OR tracrrium OR doxacurium OR nuromax OR bex OR norcuron OR zemuron OR pavulon OR tubocurarine OR gallamine OR flaxedil OR pipecuronium OR alcuronium OR toxiferine OR suxamethonium OR raplon
#4	#2 OR #3
#5	#1 AND #4
#6	animals[mh] NOT humans[mh]
#7	#5 AND #6

CENTRAL (Search date : 2020/6/23)

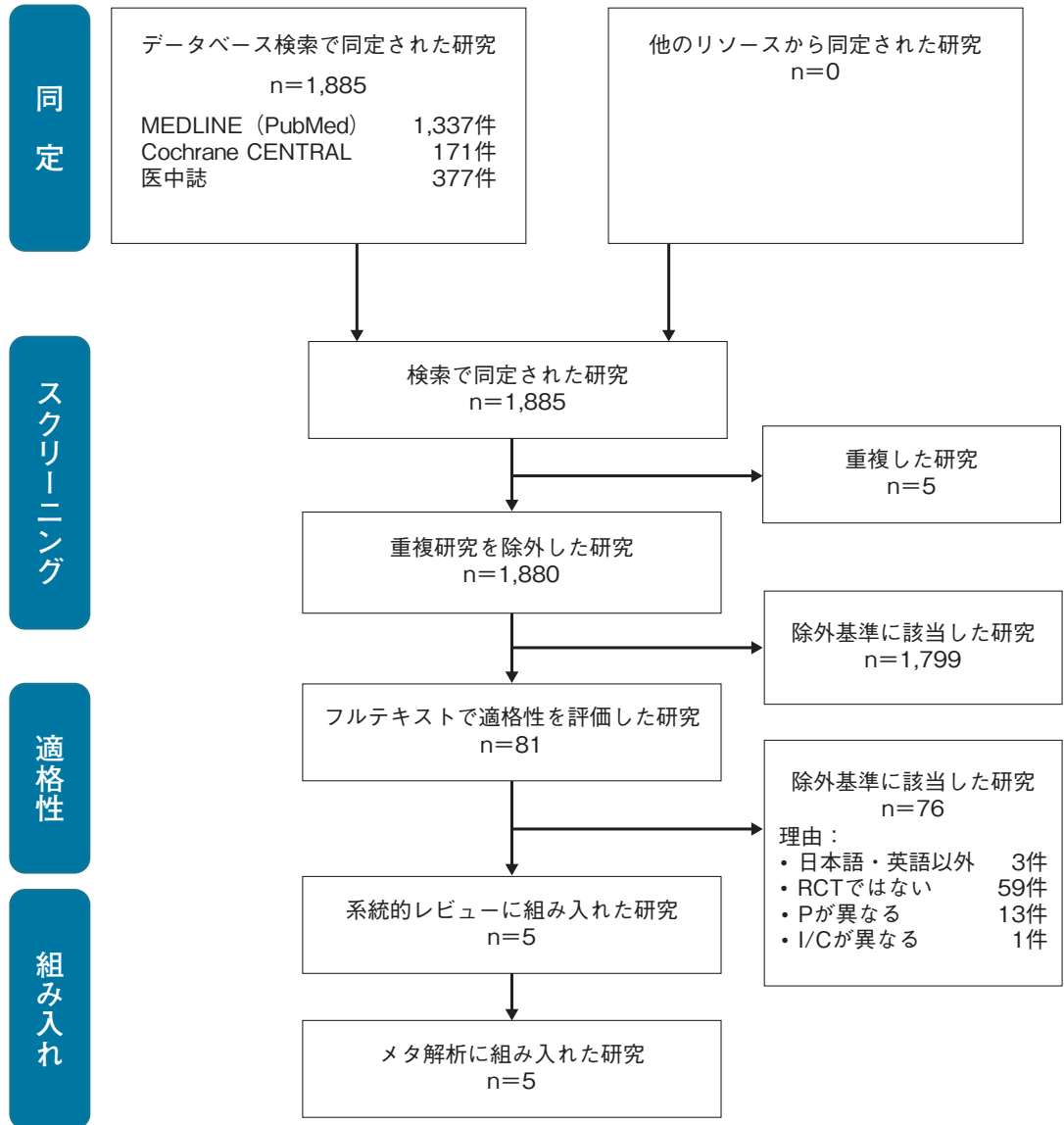
#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR Respiratory Insufficiency[mh] OR Severe Acute Respiratory Syndrome[mh] OR respiratory distress syndrome[tiab] OR respiratory failure[tiab] OR ARDS[tiab] OR Acute Lung Injury[mh] OR acute lung injury[tiab]
#2	neuromuscular blockade[mh] OR neuromuscular blocking agents[mh] OR muscle relaxants, central[mh] OR neuromuscular blocker[tiab] OR neuromuscular blockade[tiab] OR neuromuscular blocking drug*[tiab] OR neuromuscular blocking agent*[tiab] OR muscle relaxant[tiab] OR paralytics[tiab] OR respiratory paralysis[tiab]
#3	vecuronium OR pancuronium OR rocuronium OR atracurium OR cisatracurium OR succinylcholine OR curare OR rapacuronium OR mivacurium OR mivacron OR tracrrium OR doxacurium OR nuromax OR bex OR norcuron OR zemuron OR pavulon OR tubocurarine OR gallamine OR flaxedil OR pipecuronium OR alcuronium OR toxiferine OR suxamethonium OR raplon
#4	#2 OR #3
#5	#1 AND #4

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/23)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA
#3	重症急性呼吸器症候群/TH OR SARS/TA
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	神経筋遮断/TH OR 神経筋遮断剤/TH OR 中枢性筋弛緩剤/TH OR 神経筋遮断/TA OR 弛緩/TA

#7	("Vecuronium Bromide"/TH OR vecuronium/AL) OR (Pancuronium/TH OR pancuronium/AL) OR ("Rocuronium Bromide"/TH OR rocuronium/AL) OR ("Atracurium Besilate"/TH OR atracurium/AL) OR ("Cisatracurium Besilate"/TH OR cisatracurium/AL) OR (Succinylcholine/TH OR succinylcholine/AL) OR (Curare/TH OR curare/AL) OR ("Rapacuronium Bromide"/TH OR rapacuronium/AL) OR ("Mivacurium Chloride"/TH OR mivacurium/AL) OR ("Mivacurium Chloride"/TH OR mivacron/AL) OR ("Atracurium Besilate"/TH OR tracrrium/AL) OR ("Doxacurium Chloride"/TH OR doxacurium/AL) OR ("Doxacurium Chloride"/TH OR nuromax/AL) OR bex/AL OR ("Vecuronium Bromide"/TH OR norcuron/AL) OR ("Rocuronium Bromide"/TH OR zemuron/AL) OR (Pancuronium/TH OR pavulon/AL) OR (Tubocurarine/TH OR tubocurarine/AL) OR ("Gallamine Triethiodide"/TH OR gallamine/AL) OR ("Gallamine Triethiodide"/TH OR flaxedil/AL) OR (Pipecuronium/TH OR pipecuronium/AL) OR (Alcuronium/TH OR alcuronium/AL) OR (Toxiferine/TH OR toxiferine/AL) OR (Succinylcholine/TH OR suxamethonium/AL) OR ("Rapacuronium Bromide"/TH OR raplon/AL)
#8	#6 OR #7
#9	#5 AND #8
#10	(#9) AND (PT= 会議録除く)

資料 CQ31-2 フローダイアグラム



資料 CQ31-3 Risk of bias

生存

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Forel 2006	?	?	-	+	+	?	+
Gainnier 2004	?	+	-	+	+	?	+
Guervilly 2017	+	+	-	+	+	+	+
Moss 2019	+	+	-	+	+	+	+
Papazian 2010	+	+	+	+	+	+	+

QOL

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Moss 2019	+	+	-	-	?	+	+

人工呼吸器非使用日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Forel 2006	?	?	-	-	+	?	+
Gainnier 2004	?	+	-	-	+	?	+
Guervilly 2017	+	+	-	-	+	+	+
Moss 2019	+	+	-	-	+	+	+
Papazian 2010	+	+	+	+	+	+	+

P/F 比

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gainnier 2004	?	+	-	-	+	?	+
Moss 2019	+	+	-	-	?	+	+
Papazian 2010	+	+	+	+	+	+	+

圧損傷

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Forel 2006	?	?	-	-	+	?	+
Gainnier 2004	?	+	-	-	+	?	+
Moss 2019	+	+	-	-	+	+	+
Papazian 2010	+	+	+	+	+	+	+

気胸

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gainnier 2004	?	+	-	-	+	?	+
Moss 2019	+	+	-	-	+	+	+
Papazian 2010	+	+	+	+	+	+	+

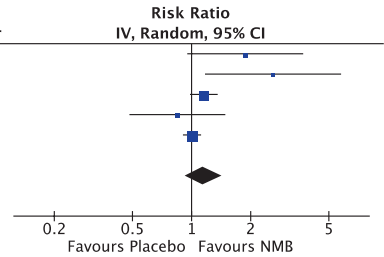
ICU関連筋力低下

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Forel 2006	?	?	-	-	+	?	+
Gainnier 2004	?	+	-	-	+	?	+
Moss 2019	+	+	-	-	?	+	+
Papazian 2010	+	+	+	+	+	+	+

資料 CQ31-4 Forest plot

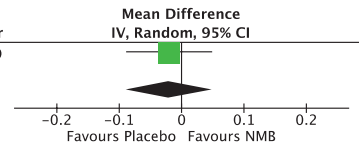
生存

Study or Subgroup	NMB		Placebo		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI		
Gainnier 2004	15	28	8	28	7.8%	1.88	[0.95, 3.70]	2004
Forel 2006	13	18	5	18	6.0%	2.60	[1.17, 5.78]	2006
Papazian 2010	121	177	96	162	35.4%	1.15	[0.98, 1.36]	2010
Guervilly 2017	8	13	8	11	10.6%	0.85	[0.48, 1.48]	2017
Moss 2019	288	501	289	505	40.2%	1.00	[0.90, 1.12]	2019
Total (95% CI)		737		724	100.0%	1.15	[0.93, 1.42]	
Total events		445	406					
Heterogeneity: Tau ² = 0.03; Chi ² = 10.20, df = 4 (P = 0.04); I ² = 61%								
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)								



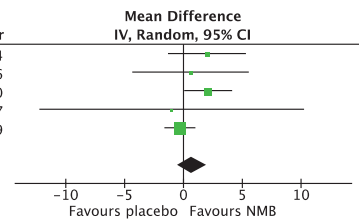
QOL

Study or Subgroup	NMB		Placebo		Weight	Mean Difference		Year
	Mean	SD	Mean	SD		IV, Random, 95% CI		
Moss 2019	0.75	0.26	0.77	0.29	100.0%	-0.02	[-0.09, 0.05]	2019
Total (95% CI)			127		119	100.0%	-0.02	[-0.09, 0.05]
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57)								



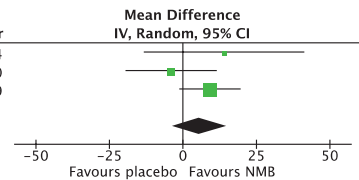
人工呼吸器非使用日数

Study or Subgroup	NMB		Placebo		Weight	Mean Difference		Year	
	Mean	SD	Mean	SD		IV, Random, 95% CI			
Gainnier 2004	3.7	7.2	1.7	5.3	12.5%	2.00	[-1.31, 5.31]	2004	
Forel 2006	6	8.6	18	6.4	18	5.9%	0.60	[-4.35, 5.55]	
Papazian 2010	10.6	9.7	177	8.5	9.4	162	28.5%	2.10	[0.07, 4.13]
Guervilly 2017	7	14.8	13	8	13.3	11	1.2%	-1.00	[-12.25, 10.25]
Moss 2019	9.6	10.4	501	9.9	10.9	505	51.9%	-0.30	[-1.62, 1.02]
Total (95% CI)			737		724	100.0%	0.72	[-0.52, 1.95]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.31; Chi ² = 4.64, df = 4 (P = 0.33); I ² = 14%									
Test for overall effect: Z = 1.14 (P = 0.25)									



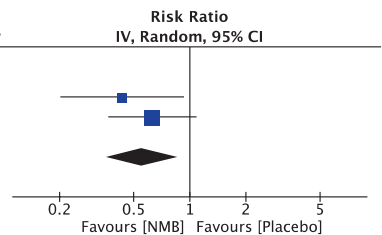
P/F 比

Study or Subgroup	NMB		Placebo		Weight	Mean Difference		Year	
	Mean	SD	Mean	SD		IV, Random, 95% CI			
Gainnier 2004	159	48	28	145	56	28	10.9%	14.00	[-13.32, 41.32]
Papazian 2010	164	72	172	168	72	159	30.7%	-4.00	[-19.53, 11.53]
Moss 2019	198.4	77.7	436	189.2	76.8	408	58.4%	9.20	[-1.23, 19.63]
Total (95% CI)			636		595	100.0%	5.68	[-3.56, 14.91]	
Heterogeneity: Tau ² = 9.71; Chi ² = 2.28, df = 2 (P = 0.32); I ² = 12%									
Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)									

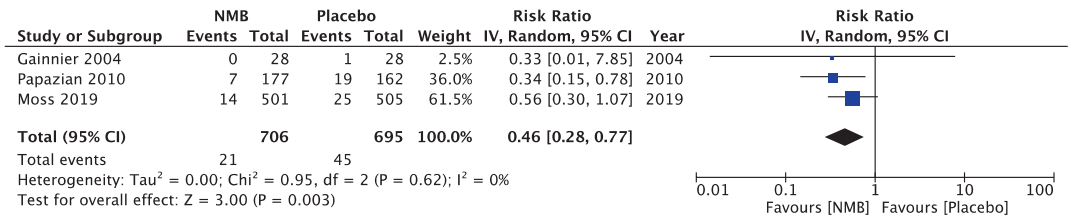


圧損傷

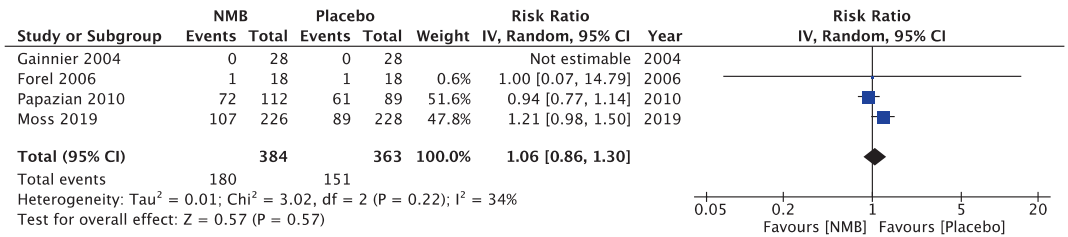
Study or Subgroup	NMB		Placebo		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI		
Gainnier 2004	0	28	0	28		Not estimable	2004	
Forel 2006	0	18	0	18		Not estimable	2006	
Papazian 2010	9	177	19	162	33.7%	0.43	[0.20, 0.93]	
Moss 2019	20	501	32	505	66.3%	0.63	[0.37, 1.09]	
Total (95% CI)		724		713	100.0%	0.56	[0.36, 0.87]	
Total events		29	51					
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.61, df = 1 (P = 0.44); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.60 (P = 0.009)								



気胸



ICU関連筋力低下



資料 CQ31-5 エビデンスプロファイル

研究数	確実性の評価						患者数		効果		確実性	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	筋弛緩あり	筋弛緩なし	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
生存 (フォローアップ: 最長観察期間)												
5	ランダム化試験	深刻でない ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	445/737 (60.4%)	406/724 (56.1%)	RR 1.15 (0.93~1.42)	1,000人あたり84人増加 (39人減少~236人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
QOL												
1	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	127	119	-	平均 0.02 点低い (0.09 点低い~0.05 点高い)	⊕⊕○○ 低	重大
人工呼吸器非使用日数 (28 日)												
5	ランダム化試験	深刻 ^f	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	737	724	-	平均 0.72 日延長 (0.52 日短縮~1.95 日延長)	⊕⊕○○ 低	重要
P/F 比 (24 時間後)												
3	ランダム化試験	深刻 ^h	深刻でない	深刻でない	深刻 ⁱ	なし	636	595	-	平均 5.68 mmHg 高い (3.56 mmHg 低い~14.91 mmHg 高い)	⊕⊕○○ 低	重要
圧損傷												
4	ランダム化試験	深刻 ^j	深刻でない	深刻でない	深刻 ^k	なし	29/724 (4.0%)	51/713 (7.2%)	RR 0.56 (0.36~0.87)	1,000人あたり31人減少 (46人減少~9人減少)	⊕⊕○○ 低	重要
気胸												
3	ランダム化試験	深刻 ^l	深刻でない	深刻でない	深刻 ^m	なし	21/706 (3.0%)	45/695 (6.5%)	RR 0.46 (0.28~0.77)	1,000人あたり35人減少 (47人減少~15人減少)	⊕⊕○○ 低	重要
ICU 関連筋力低下												
4	ランダム化試験	深刻 ⁿ	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	180/384 (46.9%)	151/363 (41.6%)	RR 1.06 (0.86~1.30)	1,000人あたり25人増加 (58人減少~125人増加)	⊕○○○ 非常に低	重要

CI : 信頼区間, RR : リスク比, OIS : 最適情報量.

説明

- 4つの試験で盲検化が不十分なため結果に影響が及ぶ可能性があるが、グレードを下げるほどではないと判断した。
- CIの重なりが少なく、異質性が高いため、1ランクダウンとした。
- 95% CIが臨床判断の閾値をまたぐため、1ランクダウンとした。
- 盲検化されておらず、アウトカムが主観的であるため、1ランクダウンとした。
- 95% CIが臨床判断の閾値をまたいでおり、アウトカムの報告割合も低く、OISを満たさないため、1ランクダウンとした。
- 4つの試験で盲検化が不十分なため結果に影響が及ぶ可能性があり、医療者の診断によるアウトカムのため、1ランクダウンとした。
- 95% CIが臨床判断の閾値をまたいでいるため、1ランクダウンとした。

- h. 2つの試験で盲検化が不十分なため結果に影響が及ぶ可能性があり、1つの試験でアウトカム報告割合が低いグレードを下げるほどではないと判断した。
- i. 3つの試験で盲検化が不十分なため結果に影響が及ぶ可能性があり、医療者の診断によるアウトカムのため、1ランクダウンとした。
- j. OISを満たさないため、1ランクダウンとした。
- k. 2つの試験で盲検化が不十分なため結果に影響が及ぶ可能性があり、医療者の診断によるアウトカムのため、1ランクダウンとした。

資料 CQ31-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ31：中等症もしくは重症の成人ARDS患者の早期に筋弛緩薬を使用すべきか？	
集団：	中等症もしくは重症（PaO ₂ /FiO ₂ 比≤200 mmHg）の成人 ARDS 患者
介入：	筋弛緩薬使用あり（薬剤は問わない）．発症から 48 時間以内に使用
比較対照：	筋弛緩薬使用なし
主要なアウトカム：	生存（最長観察期間），QOL（EQ-5D など），人工呼吸器非使用日数（VFD：28 日），圧損傷，ICU-AW
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	人工呼吸中の自発呼吸の温存は低い気道内圧による肺リクルートメントを促し無気肺の予防，酸素化の改善に寄与する．一方，ARDS 患者では呼吸努力が強くなり，過剰な自発呼吸努力により肺泡領域への過剰なストレスが更なる肺障害を引き起こす p-SILI が生じる可能性がある．中等症または重症成人 ARDS 患者に対する筋弛緩薬の使用は，患者と人工呼吸器との同調性の改善，ventilator induced lung injury（VILI）の減少，肺泡領域への過剰なストレスを避け，圧損傷の減少や酸素化の改善が報告され，ARDS 患者の予後を改善することが示唆されている．しかし，不必要に筋弛緩薬が投与されることで早期離床の遅延，ICU-AW，QOL の低下などの懸念がある．患者と人工呼吸器の不同調，呼吸作業，肺泡液の蓄積を減少させ，ARDS 患者はこれらの成果から恩恵を受けることができる．しかし，神経筋遮断薬の長期投与は，その後の神経筋の衰弱につながる．自発呼吸を減少・消失させた治療を行うことによる合併症も多く報告されている．また，筋弛緩薬は深鎮静を必要とし，深鎮静自体が有害である可能性がある．中等症または重症の ARDS 患者において，筋弛緩薬を用いて自発呼吸を減少・消失させる人工呼吸器管理の利益と害について明らかにすることは重要な臨床課題であると考えられる．したがって，この問題の優先度はおそらく高い
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	人工呼吸中の自発呼吸の温存は低い気道内圧による肺リクルートメントを促し無気肺の予防，酸素化の改善に寄与する．一方，ARDS 患者では呼吸努力が強くなり，過剰な自発呼吸努力により肺泡領域への過剰なストレスが更なる肺障害を引き起こす p-SILI が生じる可能性がある ¹⁾ ．中等症または重症成人 ARDS 患者に対する筋弛緩薬の使用は，患者と人工呼吸器との同調性の改善，VILI の減少，酸素化の改善が報告され ²⁾ ，	

	ARDS 患者の予後を改善することが示唆されている ³⁾ 。しかし、不必要に筋弛緩薬が投与されることで早期離床の遅延、ICU-AW、QOL の低下などの懸念がある。また、筋弛緩薬は深鎮静を必要とし、深鎮静自体が有害である可能性がある。中等症または重症の ARDS 患者において、筋弛緩薬を用いて、自発呼吸を減少・消失させる人工呼吸器管理の利益と害について明らかにすることは重要な臨床課題であると考えられる。したがって、この問題の優先度はおそらく高い。	
--	--	--

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SR の結果、PICO に一致した RCT が 5 件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した。益のアウトカムとして、生存 (5 RCT : n=1,461) に関する効果推定値は、筋弛緩薬を使用しない場合と比較して筋弛緩薬の使用で、1,000 人あたり 84 人増加 (95% CI : 39 人減少~236 人増加)、QOL (EQ-5D など) (1 RCT : n=246) は、平均差 0.02 点減少 (95% CI : 0.09 点減少~0.05 点増加)、VFD (5 RCT : n=1,461) で、平均差 0.72 日延長 (95% CI : 0.52 日短縮~1.95 日延長)、圧損傷 (4 RCT : n=1,437) は、1,000 人あたり 31 人減少 (95% CI : 46 人減少~9 人減少) であった。以上より、予想される効果は「中程度」と判断した	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	害のアウトカムとして、ICU-AW (4 RCT : n=747) に関する効果推定値は、筋弛緩薬を使用しない場合と比較して筋弛緩薬の使用では、1,000 人あたり 25 人増加 (95% CI : 58 人減少~125 人増加) であった。以上より、予想される害は、「小さい」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考						
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">アウトカム</th> <th style="width: 33%;">相対的な重要性</th> <th style="width: 33%;">エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生存 (最長観察期間)</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	生存 (最長観察期間)	重大	⊕⊕○○ 低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)						
生存 (最長観察期間)	重大	⊕⊕○○ 低						

QOL (EQ-5D など)	重大	⊕⊕○○ 低
VFD (フォローアップ：28日)	重大	⊕⊕○○ 低
圧損傷	重大	⊕⊕○○ 低
ICU-AW	重大	⊕○○○ 非常に低

全体的なエビデンスの確実性

望ましい効果内での方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	たぶん重要な不確実性や多様性はない	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス				備考	
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ					
	アウトカム	筋弛緩薬使用なし (対照)	筋弛緩薬使用 (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 (RR) (95% CI)	
	生存 (最長観察期間)	406/724 (56.1%)	445/737 (60.4%)	84 人増加/1,000 人 (39 人減少～236 人増加)	1.15 (0.93～1.42)	

QOL (EQ-5D など)	-	-	平均差 0.02 点低い (0.09 点低い～ 0.05 点高い)	
VFD (28 日)	-	-	平均差 0.72 日延長 (0.52 日短縮～ 1.95 日延長)	
圧損傷	51/713 (7.2%)	29/724 (4.0%)		0.56 (0.36～0.87)
ICU-AW	151/363 (41.6%)	180/384 (46.9%)		1.06 (0.86～1.30)

以上から、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん介入が有利」と判断した

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、すでに通常診療で実行されており、コストなどを考慮しても十分実行可能と思われる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、すでに通常診療で実行されており、実行可能と思われる	

判断の要約

	判断						
問題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない

望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

中等症または重症の成人 ARDS 患者において、早期に筋弛緩薬を投与することを条件付きで推奨する（弱い推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

中等症以上の ARDS 患者で、発症早期に投与期間を 48 時間以内に限定して使用するべきである。非脱分極性筋弛緩薬はアミノステロイド系（ロクロニウム、ベクロニウム、パンクロニウム）とベンジルイソキノリン系（アトラクリウム、シスアトラクリウム、ミバクリウ

ム)に分類され、海外のRCTで主に使用された薬剤(シスアトラクリウム)は本邦では販売されていない薬剤である点に留意を要する。本邦でのシスアトラクリウムの代替薬としては、アミノステロイド系筋弛緩薬であるロクロニウム、ベクロニウムが挙げられる。アミノステロイド系では肝・腎障害で代謝が遅延することや、筋萎縮作用があることからICU関連筋力低下のリスクが増す可能性が危惧されるため、使用上の注意が必要である。特に、ステロイドとの併用には留意すべきである。

理由 Justification

疑問 中等症または重症の成人ARDS患者の早期に筋弛緩薬を使用すべきか？

患者 成人ARDS患者(中等症または重症)。

介入 筋弛緩薬使用あり(薬剤は問わない)。発症から48時間以内に使用。

対照 筋弛緩薬使用なし。

エビデンスの要約

SRの結果、PICOに一致したRCTが5件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した。生存(5RCT:n=1,461)に関する効果推定値は、筋弛緩薬を使用しない場合と比較して筋弛緩薬の使用で1,000人あたり84人増加(95%CI:39人減少~236人増加)、QOL(EQ-5Dなど)(1RCT:n=246)は、平均差0.02点減少(95%CI:0.09点減少~0.05点増加)、人工呼吸器非使用日数(28日間)(5RCT:n=1,461)は、平均差0.72日増加(95%CI:0.52日短縮~1.95日増加)、圧損傷(4RCT:n=1,437)は、1,000人あたり31人減少(95%CI:46人減少~9人減少)であった。重要アウトカムとして、気胸を検討した。気胸(3RCT:n=1,401)は、1,000人あたり35人減少(95%CI:47人減少~15人減少)であった。以上から、介入による望ましい効果を「中程度」と判断した。

害のアウトカムとして、ICU-AW(4RCT:n=747)に関する効果推定値は、筋弛緩薬を使用しない場合と比較して筋弛緩薬の使用では、1,000人あたり25人増加(95%CI:58人減少~125人増加)であった。予想される害は、「小さい」と判断した。

以上から、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん介入が有利」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果内での方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

本邦における代表的な非脱分極性筋弛緩薬はロクロニウムであり持続投与した場合でも1日あたり数千円以内である。筋弛緩薬は入手・使用は容易な薬剤であり、追加の機材の購入や人材確保は必要ないため、コストも最小限であると思われる。海外のRCTで主に使用された薬剤(シスアトラクリウム)が本邦では販売されていない薬剤である点に留意を要する。資源利用に関して、筋弛緩薬投与を行う場合、コストは許容範囲であり、重要度が高く害も最小限であるため利益のほうが勝ると考えられる。医療資源の公平性に関して、検討に使用されたエビデンスはないが、医療資源の分配に懸念はなく、通常診療の範囲内の医療行為である。実行可能性に関しても、検討に使用されたエビデンスはないが、すでに通常診療で実行されており、コストなどを考慮しても十分実行可能と思われる。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「中等症または重症の成人 ARDS 患者において、早期に筋弛緩薬を投与することを条件付きで推奨する」が、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.292 であった。

パネル会議では、ARDS 患者における筋弛緩薬使用中の筋弛緩モニタリングの有用性に関する議論があったが、特に推奨文案に関する異議はなかった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

ランドマークトライアルである Papazian 2010 (ACURASYS Trial)³⁾と The National Heart, Lung and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network 2019 (ROSE Trial)⁴⁾では、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F 比) 150 以下の ARDS 患者を対象に、筋弛緩薬 (シスアトラクリウム) 持続投与を 48 時間に限定して使用している。よって、投与期間は 48 時間以内に限定して使用すべき、とした。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

サブグループとして、ベルリン定義における ARDS の酸素化障害の重症度(軽度・中等症・重症)およびコントロール群における鎮静レベル (light sedation vs. deep sedation) の検討が必要である。ACURASYS Trial³⁾と ROSE Trial⁴⁾の両者の試験結果の相違は、コントロール群における鎮静レベルの相違が結果に影響した可能性が考察されている⁵⁾。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

今回、SR で検討した大部分の研究で、組み入れ基準として、PF 比 < 150 mmHg を基準としており、AECC 基準、ベルリン定義における ARDS の酸素化障害の基準とは異なることに注意が必要である。

非脱分極性筋弛緩薬はアミノステロイド系 (ロクロニウム、ベクロニウム、パンクロニウム) とベンジルイソキノリン系 (アトラクリウム、シスアトラクリウム、ミバクリウム) に分類される。海外の RCT で主に使用された薬剤 (シスアトラクリウム) は本邦では販売されていない薬剤である点に留意を要する。本邦でのシスアトラクリウムの代替薬としては、アミノステロイド系筋弛緩薬であるロクロニウム、ベクロニウムが挙げられる。アミノステロイド系では肝・腎障害で代謝が遅延することや、筋萎縮作用があるため使用上の注意が必要である。

2016 年の本邦の『ARDS 診療ガイドライン』の推奨⁶⁾では、「成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際、限定的に筋弛緩薬の使用を提案する (GRADE 2B, 弱い推奨/中等度の確実性のエビデンス)」であった。その後、2019 年に発表された ROSE trial⁴⁾は、これまでで最大規模となる 1,006 人の中等症または重症 ARDS 患者 (ベルリン定義) が登録され、筋弛緩薬 (シスアトラクリウム) の持続投与の有効性が検討された。結果は、死亡率やその他の患者にとって重要な転帰を改善しなかった。本検討では、ROSE 試験の結果を踏まえ 2016 年の診療ガイドラインが update されている。

関連する診療ガイドラインとして、『Surviving Sepsis Campaign 2016』のガイドライン⁷⁾では、「敗血症で ARDS を発症し、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比が 150 mmHg 未満の成人患者には、筋弛緩薬を 48 時間以下で使用することを推奨する (弱い推奨/中等度の確実性のエビデンス)」と推奨されている。2020 年の欧州集中治療医学会からの ARDS 患者に対する筋弛緩薬使用のための『Rapid Practice Guideline』⁸⁾では鎮静レベルでのサブグループ解析間に相違が生じており、この結果を踏まえて、「中等症または重症の ARDS を有する成人で、肺保護換気促進のために深い鎮静と筋弛緩薬投与を

必要とする場合には、筋弛緩薬を48時間まで使用することを提案する（弱い推奨/低のエビデンスの確実性）」と推奨されている。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

高リスク成人ARDS患者において筋弛緩薬を投与する場合、呼吸・循環をモニタリングしながら、Bispectral index (BIS)などの鎮静モニターを指標に患者に十分な鎮静を与え（鎮静モニター）、筋弛緩の程度をモニタリングする必要がある。筋弛緩の程度の測定として、筋弛緩モニター〔四連反応比刺激：Train of four (TOF) stimulation〕が使用できる⁸⁾。海外の2つの大規模RCT^{3,4)}では、筋弛緩モニターを使用せず投与量が固定されて筋弛緩薬（シスアトラクリウム）が持続投与されている点に注意が必要である。筋弛緩薬投与にあたっては患者家族への十分な説明・同意が必要である。

推奨の実施にあたって臨床上の問題として筋弛緩薬の有害事象について更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないか本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングが必要である。

研究の可能性 Research priorities

筋弛緩薬投与が及ぼす身体機能および認知機能における長期的な転機への影響、他の筋弛緩薬の効果、各投与方法（部分的筋弛緩^{9,10)}、間欠的投与、持続的投与）における有効性と安全性の検証が必要である。

参考文献

- 1) Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 438-42.
- 2) Slutsky AS. Neuromuscular blocking agents in ARDS. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1176-80.
- 3) Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1107-16.
- 4) National Heart, Lung and BIPCTN ; Moss M, Huang DT, Brower RG, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 1997-2008.
- 5) Slutsky AS, Villar J. Early paralytic agents for ARDS? Yes, no, and sometimes. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 2061-3.
- 6) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J intensive care* 2017 ; 5 : 50.
- 7) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : International guidelines for management of sepsis and septic shock : 2016. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 304-77.
- 8) Alhazzani W, Belley-Cote E, Møller MH, et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS : a rapid practice guideline. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 1977-86.
- 9) Hraiech S, Yoshida T, Annane D, et al. Myorelaxants in ARDS patients. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 2357-72.
- 10) Doorduyn J, Nollet JL, Roesthuis LH, et al. Partial neuromuscular blockade during partial ventilatory support in sedated patients with high tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 1033-42.

領域 D 呼吸器周辺治療

CQ
32

ARDS 患者の PEEP 設定に経肺圧を使用すべきか？

推奨

ARDS 患者の PEEP 設定に経肺圧をルーティンに用いないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス : GRADE 2B)。

付帯事項

SR の結果では有意差を認めなかったが、28 日死亡および、長期死亡を減少させる方向性が認められた。しかし、その測定のための食道内圧バルーンキットは、現状、本邦においては特定の人工呼吸器を導入していない施設では入手できないため、ルーティンでの測定を推奨するのは難しいことを理由に、パネル会議内で意見が一致せず、上記のとおり推奨となった。なお、食道内圧バルーンキットを使用できる状況下では、その使用を妨げるものではない。

1 背景、この問題の優先度

1 背景

ARDS 患者では過剰な PEEP は VILI を増強し、循環動態にも悪影響を与える。PEEP が不足すると虚脱肺を増やし、こちらも VILI への影響や酸素化の悪化などが報告されている。一方で、適切な PEEP 設定に関して、定まった手法はない。PEEP 設定に有用な方法を明らかにすることは重要臨床課題である。

2 この問題の優先度

ARDS 患者では過剰な PEEP は VILI を増強し、循環動態にも悪影響を与える。低過ぎる PEEP も虚脱肺を増やし、VILI への影響や酸素

化の悪化などが報告されている。一方で、適切な PEEP 決定に対して定まった手法はない。PEEP 設定に有用な方法を明らかにすることは重要な臨床課題である。したがって、この問題の優先度はおそらく高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 18 歳以上の人工呼吸器を要する低酸素性呼吸不全患者。

介入 (I) : 経肺圧を用いた PEEP 決定方法。

対照 (C) : ARDSnet の表に沿った PEEP 決定、医師によって決定された PEEP。

アウトカム (O) : 28 日死亡、長期死亡。

2 エビデンスの要約

SRの結果、ARDS患者において経肺圧によるPEEP設定と、従来のARDSnetの表に沿ったPEEP決定法を比較検討したRCTが2件施行されており（EPVent 1¹⁾およびEPVent 2²⁾）、これらを用いたメタ解析を施行した。益のアウトカムとして、短期死亡（2RCT：n=261）に関する効果推定値は、“対照”と比較して“介入”でリスク差85人減少/1,000人（95%CI：225人減少～247人増加）、長期死亡（2RCT：n=259）に関する効果推定値は72人減少/1,000人（95%CI：207人減少～148人増加）であった。以上より、介入による望ましい効果を「小さい」と判断した。害については1つのRCT（EPVent 2研究）のみでしか検討されておらず、メタ解析での検討は行わなかった。EPVent 2研究において、“対照”と比較して“介入”で気胸および圧外傷の頻度は増えなかった〔気胸2/98 vs. 3/102 絶対差0.9%（-3.4%～5.2%）、圧外傷5/98 vs. 6/102 絶対差0.8%（-5.5%～7.1%）〕、介入群において食道内圧バルーン留置に伴う合併症はなかったと報告されている。よって、介入による望ましくない効果は「小さい」と判断した。以上から、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「わからない」と判断した。

3 エビデンスの確実性

アウトカムにおける方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

経肺圧を測定するためには、食道内圧バルーンキットが必要であり、現状本邦においては特定の人工呼吸器を導入していない施設では入手

することができず、コストへの懸念があり、施設によってはその施行が困難である。

5 パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により、「ARDS患者のPEEP設定に経肺圧をルーチンに使用しないことを提案する」が、中央値8.0点、見解不一致指数0.1316であった。パネル会議では、SRの結果が有益な方向であったため、経肺圧を使用することを推奨するか非推奨とするかについての議論があった。その結果、パネル会議で再投票を行い、中央値8.0点、見解不一致指数0.2920の結果となり、最終的に事前投票の結果と同様に非推奨のままにすることで合意に至った。

3 サブグループの検討事項

経肺圧は、人工呼吸器で測定される気道内圧と胸腔内圧（食道内圧バルーンキットで測定される食道内圧から近似される）の差で計算される。通常、気道内圧の上限を超えないよう（吸気終末プラトー圧30 cmH₂O以下）PEEP設定が行われるが、気道内圧の上限に達しても胸腔内圧が高い患者（高度肥満、腹部コンパートメント症候群など）においては吸気時経肺圧がそれほど高くないことが予想される。経肺圧モニタリングを用いることで、胸腔内圧が高い患者において気道内圧に制限されることなく、より高いPEEPを設定することが可能となる。今回サブグループ解析は施行できなかったが、今後検討される。

4 実施上の考慮事項

正確に経肺圧を測定するためには、食道内圧バルーンキットを正しく使用する必要がある。特に、食道内圧バルーン的位置、およびバルーンに注入する空気量によって食道内圧の測定値が異なってくる可能性があるため、正しく使用

するための知識および技術を要する。また、胸腔内圧は胸腔内において一様ではないため、測定する食道内圧で近似される胸腔内圧が胸腔内のどの部位の圧を反映しているかどうかを考慮する必要がある。Yoshida ら³⁾の報告では、食道内圧により計算された経肺圧は、胸腔の中心からやや背側寄りの経肺圧を反映しているとされている。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

ARDS 患者の PEEP 設定に経肺圧を使用すべきか否かに関する他の診療ガイドラインの記載は存在しない。

6 治療のモニタリングと評価

特別な医療資器材を要するために、施行できる施設が限定される。コストと施設によっては、その施行が現実的に困難な場合があることを考慮する必要があり、有害事象や費用対効果について更に情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

前述のように、胸腔内圧が高い患者群を対象として経肺圧モニタリングの有用性を検討する研究が期待される。また、PEEP 設定のみなら

ず、食道内圧および経肺圧モニタリングにより自発呼吸下における吸気努力の強さを観察することができる。こちらのモニタリングの有用性についても今後の研究が期待される。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress Syndrome」「Acute Lung Injury」「trans pulmonary pressure」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 6 月 17 日までの文献を検索したところ 1,293 件の研究が同定され、スクリーニングの結果、該当する RCT はなかった。

9 本 CQ で対象とした研究

Talmor 2008¹⁾, Beitler 2019²⁾, Baedorf Kassis 2016⁴⁾, Bergez 2019⁵⁾, Fumagalli 2019⁶⁾, Yang 2013⁷⁾, Chiumello 2014⁸⁾, Mezidi 2018⁹⁾, Scaramuzza 2020¹⁰⁾, Wang 2019¹¹⁾.

10 資料一覧

- ・資料 CQ32-1 Search strategy.
- ・資料 CQ32-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ32-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ32-4 Forest plot.
- ・資料 CQ32-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ32-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2095-104.
- 2) Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, et al. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-FiO₂ strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome : a randomized clinical trial. *JAMA* 2019 ; 321 : 846-57.
- 3) Yoshida T, Amato MBP, Grieco DL, et al. Esophageal manometry and regional

- transpulmonary pressure in lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 ; 197 : 1018-26.
- 4) Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D. Mortality and pulmonary mechanics in relation to respiratory system and transpulmonary driving pressures in ARDS. *Intensive Care Med* 2016 ; 42 : 1206-13.
 - 5) Bergez M, Fritsch N, Tran-Van D, et al. PEEP titration in moderate to severe ARDS : plateau versus transpulmonary pressure. *Ann Intensive Care* 2019 ; 9 : 81.
 - 6) Fumagalli J, Santiago RRS, Teggia Droghi M, et al. Lung recruitment in obese patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2019 ; 130 : 791-803.
 - 7) Yang Y, Li Y, Liu SQ, et al. Positive end expiratory pressure titrated by transpulmonary pressure improved oxygenation and respiratory mechanics in acute respiratory distress syndrome patients with intra-abdominal hypertension. *Chin Med J (Engl)* 2013 ; 126 : 3234-9.
 - 8) Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure in mild, moderate, and severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2014 ; 42 : 252-64.
 - 9) Mezidi M, Parrilla FJ, Yonis H, et al. Effects of positive end-expiratory pressure strategy in supine and prone position on lung and chest wall mechanics in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2018 ; 8 : 86.
 - 10) Scaramuzzo G, Spadaro S, Dalla Corte F, et al. Personalized positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome : comparison between optimal distribution of regional ventilation and positive transpulmonary pressure. *Crit Care Med* 2020 ; 48 : 1148-56.
 - 11) Wang B, Wu B, Ran YN. A clinical study on mechanical ventilation PEEP setting for traumatic ARDS patients guided by esophageal pressure. *Technol Health Care* 2019 ; 27 : 37-47.

資料 CQ32-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/4)

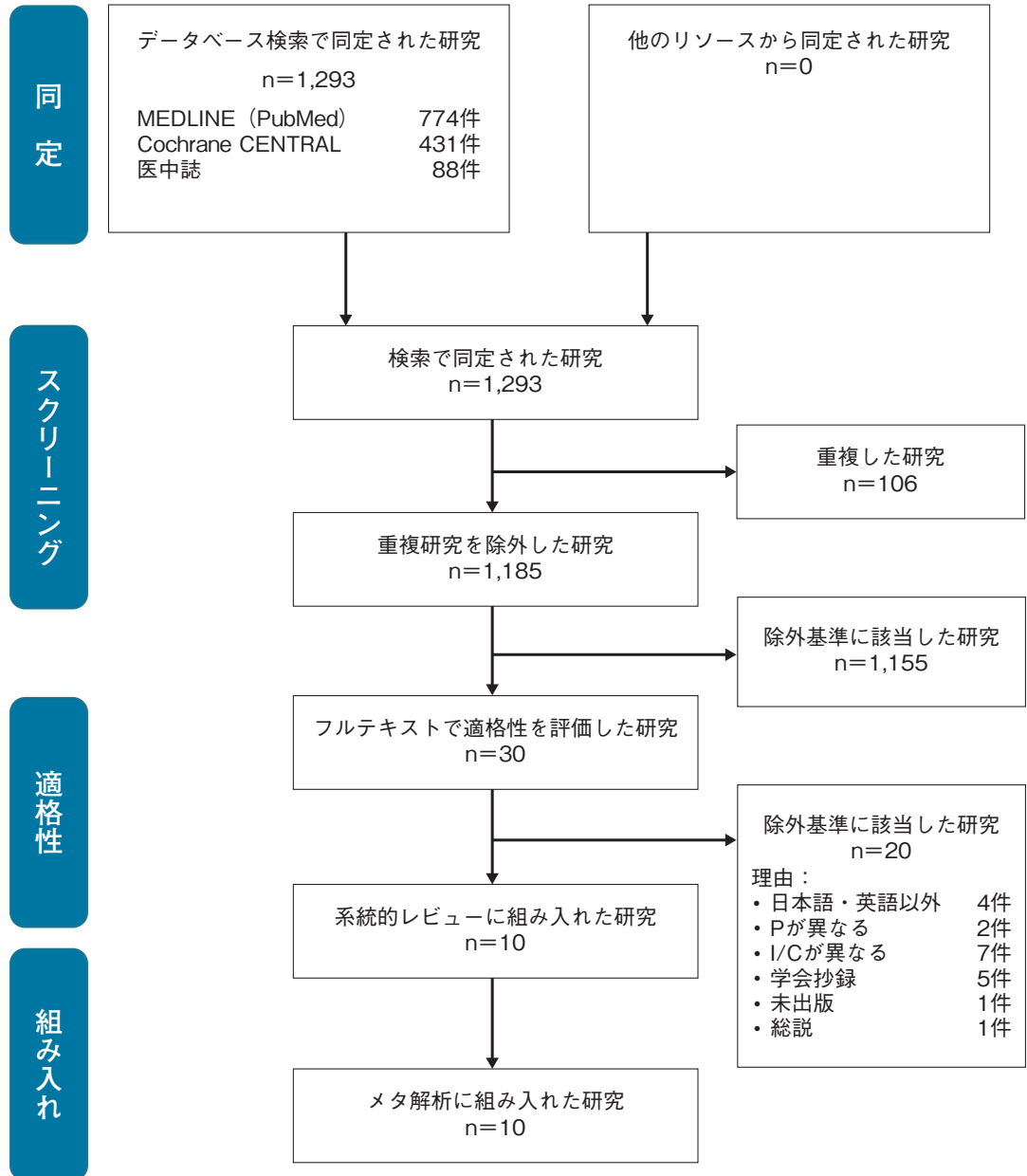
#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult [mh]
#2	Acute lung injury [mh]
#3	ALI [tiab] OR ARDS [tiab]
#4	Acute lung injur* [tiab] OR acute respiratory distress [tiab] OR acute respiratory failure[tiab]
#5	(Severe[tiab] OR critical*[tiab]) AND (respiratory[tiab] OR hypox* [tiab])
#6	"shock lung" [tiab]
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	"omega 3 fatty acids" [tiab]
#9	"n 3 fatty acids" [tiab]
#10	"fatty acids, unsaturated"[mesh]
#11	"unsaturated fatty acids"[tiab]
#12	"linolenic acid" [tiab]
#13	"Fish Oils" [mesh]
#14	"fish oil" [tiab]
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#7 AND #15
#17	Controlled clinical trial[Publication Type]
#18	randomized[Title/Abstract]
#19	placebo[Title/Abstract]
#20	randomly [tiab]
#21	trial[tiab]
#22	groups [tiab]
#23	"systematic review"[Publication Type]
#24	"meta-analysis"[Publication Type]
#25	"review"[Publication Type]
#26	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25
#27	#16 AND #26
#28	animals [mh] NOT humans [mh]
#29	#27 NOT #28

CENTRAL (Search date : 2020/6/4)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"]
#2	[mh "Acute lung injury"]
#3	ALI:ti,ab OR ARDS:ti,ab
#4	(Acute NEXT lung NEXT injur*:ti,ab) OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab
#5	(Severe:ti,ab OR critical*:ti,ab) AND (respiratory:ti,ab OR hypox*:ti,ab)
#6	"shock lung":ti,ab
#7	{OR #1-#6}
#8	"omega 3 fatty acids":ti,ab
#9	"n 3 fatty acids":ti,ab

#10	[mh "fatty acids, unsaturated"]
#11	"unsaturated fatty acids":ti,ab
#12	"linolenic acid":ti,ab
#13	[mh "Fish Oils"]
#14	"fish oil":ti,ab
#15	{OR #8-#14}
#16	#7 AND #15
#17	[mh animals] NOT [mh humans]
#18	#16 NOT #17

資料 CQ32-2 フローダイアグラム



資料 CQ32-3 Risk of bias

短期死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Beitler 2019	+	+	-	+	+	+	+
Talmor 2008	+	?	-	+	+	+	-

長期死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Beitler 2019	+	+	-	+	+	+	+
Talmor 2008	+	?	-	+	+	+	-

人工呼吸器非使用日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Beitler 2019	+	+	-	+	+	+	+
Talmor 2008	+	?	-	+	+	+	-

PaO₂/FiO₂比

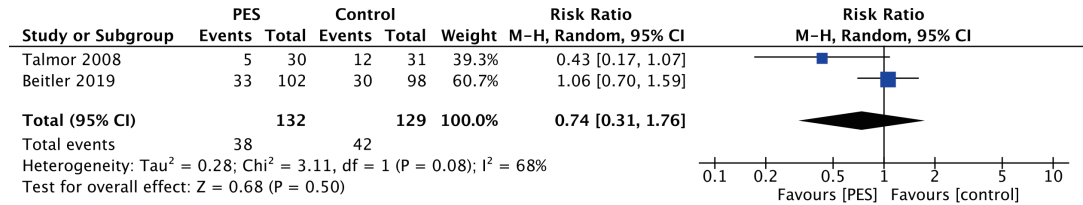
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bergez 2019	?	?	-	?	+	?	-
Talmor 2008	+	?	-	-	+	+	-
Wang 2019	+	?	+	+	+	+	?
Yang 2013	?	?	-	-	+	?	-

肺コンプライアンス

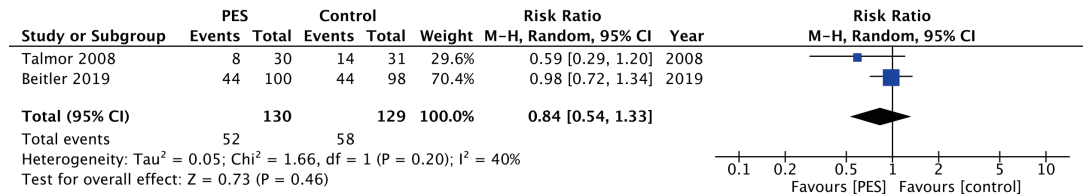
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bergez 2019	?	?	-	?	+	?	-
Talmor 2008	+	?	-	-	+	+	-
Wang 2019	+	?	+	+	+	+	?
Yang 2013	?	?	-	-	+	?	-

資料 CQ32-4 Forest plot

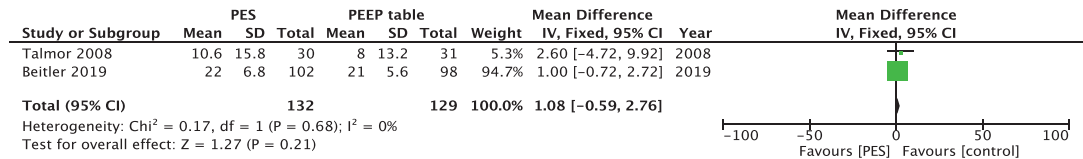
短期死亡



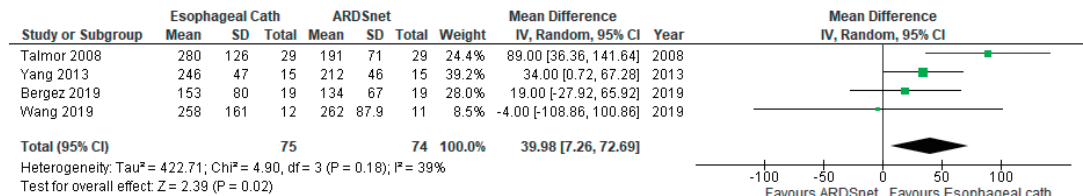
長期死亡



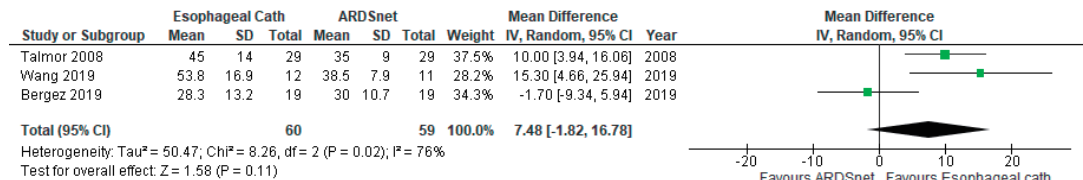
人工呼吸器非使用日数



PaO₂/FIO₂比



肺コンプライアンス



資料 CQ32-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	PES	placebo	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
短期死亡												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	38/132 (28.8%)	42/129 (32.6%)	RR 0.74 (0.31~1.76)	1,000人あたり85人減少 (225人減少~247人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
長期死亡												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	52/130 (40.0%)	58/129 (45.0%)	RR 0.84 (0.54~1.33)	1,000人あたり72人減少 (207人減少~148人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
VFD*												
2	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	132	129	-	平均 1.08 日延長 (0.59 日短縮~2.76 日延長)	⊕⊕○○ 低	重要
PaO ₂ /FiO ₂ 比												
4	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻 ^e	深刻 ^f	深刻 ^g	強い関連性	75	74	-	平均 39.98 高い (7.26 高い~72.69 高い)	⊕○○○ 非常に低	重要
肺コンプライアンス												
3	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻 ^e	深刻 ^f	深刻 ^g	強い関連性	60	59	-	平均 7.48 大きい (1.82 小さい~16.78 大きい)	⊕○○○ 非常に低	重要
ICU 期間												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重要
入院日数												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重要

*28 日間の人工呼吸器非使用日数 (VFD)。

CI: 信頼区間, RR: リスク比。

ICU 期間, 入院日数はアウトカム報告がなかった。

説明

- I² 値≒71%と異質性が大きく1段階グレードダウンした。
- 95%CI の下限 vs. 上限が真実を表している場合に診療行動が異なると考えられるため。
- 2つの研究がブラインドが不十分, また, 1つの研究がブロックランダム化のためバイアスのリスクあり。
- 評価者がブラインドされているか不明。
- 完全には一致していない。
- 1研究は腹腔内圧上昇患者を対象としている。
- サンプル数が少ない。

資料 CQ32-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ32 : ARDS 患者の PEEP 設定に経肺圧を用いるべきか？

集団：	低酸素血症 (PaO ₂ /FiO ₂ 比≤300 mmHg もしくはそれに相当) をきたしている成人患者 (肥満患者を含む)
介入：	経肺圧を用いた PEEP 決定
比較対照：	ARDSnet の表に沿った PEEP 決定, 医師によって決定された PEEP
主要なアウトカム：	短期死亡, 長期死亡
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS 患者では過剰な PEEP は VILI を増強し, 循環動態にも悪影響を与える。低過ぎる PEEP も虚脱肺を増やし, VALI への影響や酸素化の悪化などが報告されている。ARDS 患者では適切な PEEP の設定に関して, 定まった手法がない。PEEP 設定に有用な方法を明らかにすることは重要臨床課題である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS 患者では過剰な PEEP は VILI を増強し, 循環動態にも悪影響を与える。低過ぎる PEEP も虚脱肺を増やし, VALI への影響や酸素化の悪化などが報告されている。ARDS 患者では適切な PEEP の設定に関して, 定まった手法がない。PEEP 設定に有用な方法を明らかにすることは重要な臨床課題である。したがって, この問題の優先度はおそらく高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SR の結果, PICO に一致した RCT が 2 件施行されており, これらを用いたメタ解析を施行した。益のアウトカムとして, 短期死亡 (2 RCT : n=261) に関する効果推定値は, “対照” と比較して “介入” で 1,000 人あたり 85 人減少 (95% CI : 225 人減少~247 人増加), 長期死亡 (2 RCT : n=259) に関する効果推定値は, 1,000 人あたり 72 人減少 (95% CI : 207 人減少~148 人増加) であった。以上より, 介入による望ましい効果を「小さい」と判断した	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	害については1つのRCT (EPVent 2研究)のみでしか検討されておらず、メタ解析での検討は行わなかった。よって、備考欄の記載と合わせて考えると、予想される害は「小さい」と判断した	EPVent2研究において、“対照”と比較して“介入”で気胸および圧外傷の頻度は増えなかった(気胸2/98 vs. 3/102, 圧外傷5/98 vs. 6/102)。また、介入群において食道内圧バルーン留置に伴う合併症はなかったと報告されている

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考									
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>短期死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>長期死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> </tbody> </table> <p>全体的なエビデンスの確実性 アウトカムにおける方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	短期死亡	重大	⊕⊕○○ 低	長期死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性									
短期死亡	重大	⊕⊕○○ 低									
長期死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中									

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はないと判断した	

- たぶん重要な不確実性や多様性はない
- 重要な不確実性や多様性はない

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判 断	リサーチエビデンス					備 考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	結果のまとめ					
	アウトカム	通常の方法* (対照)	経肺圧 (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)	
	短期死亡	42/129 (32.6%)	38/132 (28.8%)	85人減少/ 1,000人 (225人減少～ 247人増加)	0.74 (0.31～ 1.76)	
	長期死亡	58/129 (45.0%)	52/130 (40.0%)	72人減少/ 1,000人 (207人減少～ 148人増加)	0.84 (0.54～ 1.33)	
*通常の方法：ARDSnetの表に沿ったPEEP決定、医師によって決定されたPEEP 以上より、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して「わからない」と判断した						

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判 断	リサーチエビデンス					備 考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	特別な医療資機材を要するため、主要なステークホルダーへの受け入れに懸念はある					

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	特別な医療資機材を要するため、施設によってはその施行が現実的に困難な場合がある	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

ARDS患者のPEEP設定に経肺圧をルーチンに用いないことを条件付きで推奨する(条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B)。

付帯事項

SRの結果では有意差を認めなかったが、28日死亡および、長期死亡を減少させる方向性が認められた。しかし、経肺圧が測定可能な人工呼吸器の機種が限定されており、ルーチンでの測定を推奨するのは難しいことを理由に、パネル会議内で意見が一致せず、上記の推奨となった。なお、食道内圧バルーンキットを使用できる状況下では、その使用を妨げるものではない。

理由 Justification

疑問 ARDS患者のPEEP設定に経肺圧を用いるべきか？

患者 18歳以上の人工呼吸器を要する低酸素性呼吸不全患者。

介入 経肺圧を用いたPEEP決定方法。

対照 ARDSnetの表に沿ったPEEP決定、医師によって決定されたPEEP。

アウトカム 28日死亡、長期死亡。

エビデンスの要約

SRの結果、ARDS患者において経肺圧によるPEEP設定と、従来のARDSnetの表に沿ったPEEP決定法を比較検討したRCTが2件施行されており（EPVent 1研究¹⁾およびEPVent 2研究²⁾）、これらを用いたメタ解析を施行した。益のアウトカムとして、短期死亡（2 RCT：n=261）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で1,000人あたり85人減少（95% CI：225人減少～247人増加）、長期死亡（2 RCT：n=259）に関する効果推定値は1,000人あたり72人減少（95% CI：207人減少～148人増加）であった。以上より、介入による望ましい効果は「小さい」と判断した。害のアウトカムについては1つのRCT（EPVent 2研究）でしか検討されておらず、メタ解析での検討は行わなかった。EPVent 2研究において、気胸および圧外傷の頻度は増えなかった〔気胸2/98 vs. 3/102絶対差0.9%（-3.4%～5.2%）、圧外傷5/98 vs. 6/102絶対差0.8%（-5.5%～7.1%）〕、介入群において食道内圧バルーン留置に伴う合併症はなかったと報告されている。よって、介入による望ましくない効果は「小さい」と判断した。以上から、介入による効果と害のバラ

ンスについては、「わからない」と判断した。

エビデンスの確実性

アウトカムにおける方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

経肺圧を測定するためには、食道内圧バルーンキットが必要であり、現状本邦においては特定の人工呼吸器を要するため、コストへの懸念があり、施設によってはその施行が困難である。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「ARDS 患者の PEEP 設定に経肺圧をルーチンに使用しないことを提案する」が、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1316 であった。パネル会議では、SR の結果が有益な方向であったため、経肺圧を使用することを推奨するか非推奨とするかについての議論があった。その結果、パネル会議で再投票を行い、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.2920 の結果となり、最終的に事前投票の結果と同様に非推奨のままにすることで合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

経肺圧は、人工呼吸器で測定される気道内圧と胸腔内圧（食道内圧バルーンキットで測定される食道内圧から近似される）の差で計算される。通常気道内圧の上限を超えないよう（吸気終末プラトー圧 30 cmH₂O 以下）PEEP 設定が行われるが、気道内圧の上限に達しても胸腔内圧が高い患者（高度肥満、腹部コンパートメント症候群など）においては吸気時経肺圧がそれほど高くないことが予想される。経肺圧モニタリングを用いることで、胸腔内圧が高い患者において気道内圧に制限されることなく、より高い PEEP を設定することが可能となる。今回サブグループ解析は施行できなかったが、今後検討される。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

正確に経肺圧を測定するためには、食道内圧バルーンキットを正しく使用する必要がある。特に、食道内圧バルーン的位置、およびバルーンに注入する空気量によって食道内圧の測定値が異なってくる可能性があるため、正しく使用するための知識および技術を要する。また、胸腔内圧は胸腔内において一様ではないため、測定する食道内圧で近似される胸腔内圧が胸腔内のどの部位の圧を反映しているのかを考慮する必要がある。Yoshida ら³⁾の報告では、食道内圧により計算された経肺圧は、胸腔の中心からやや背側寄りの経肺圧を反映しているとされている。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

特別な医療資器材を要するために、施行できる施設が限定される。コストと施設によってはその施行が現実的に困難な場合があることを考慮する必要がある。推奨の実施にあたって有害事象や費用対効果について更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

前述のように、胸腔内圧が高い患者群を対象として経肺圧モニタリングの有用性を検討する研究が期待される。また、PEEP 設定のみならず、食道内圧および経肺圧モニタリングにより自発呼吸

下における吸気努力の強さを観察することができる。こちらのモニタリングの有用性についても今後の研究が期待される。

参考文献

- 1) Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2095-104.
- 2) Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, et al. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-FiO₂ strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome : a randomized clinical trial. *JAMA* 2019 ; 321 : 846-57.
- 3) Yoshida T, Amato MBP, Grieco DL, et al. Esophageal manometry and regional transpulmonary pressure in lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 ; 197 : 1018-26.

領域 D 呼吸器周辺治療

CQ
33

ARDS 患者の PEEP 設定に EIT を使用するべきか？

推奨

ARDS 患者の PEEP 設定に EIT (electrical impedance tomography) を日常的に使用することができない (in our practice statement).

付帯事項

EIT については 2021 年 2 月現在、本邦では発売されていない。通常の PEEP 決定方法と比較したエビデンスはないが、EIT が均一に肺が換気される適切な PEEP を設定できる一助となる可能性はある。

1 背景、この問題の優先度

1 背景

ARDS 患者では過剰な PEEP は VILI を増強し、循環動態にも悪影響を与える。PEEP が不足すると虚脱肺を増やし、こちらも VILI への影響や酸素化の悪化などが報告されている。一方で、適切な PEEP 設定に関して、定まった手法はない。PEEP 設定に有用な方法を明らかにすることは重要臨床課題である。

この問題の優先度：

ARDS 患者では過剰な PEEP は肺を過膨張させることで VILI を引き起こし、循環動態にも悪影響を与える。低過ぎる PEEP も虚脱肺を増やし、VILI への影響や酸素化の悪化などが報告されている。一方で、適切な PEEP 決定に対して定まった手法はない。PEEP 設定に有用な方法を明らかにすることは重要な臨床課題であ

る。したがって、この問題の優先度はおそらく高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：成人 ARDS 患者。

介入 (I)：EIT を用いた PEEP 決定。

対照 (C)：ARDSnet の FiO₂/PEEP 表に沿った PEEP 決定。

アウトカム (O)：死亡、VILI の発生。

2 エビデンスの要約

EIT は、体内のインピーダンスの変化を測定することによって、肺内ガス分布をベッドサイドで可視化する装置である。非侵襲的、連続的にリアルタイムな換気分布を可視化でき、横断画像で肺の部位ごとの換気状況を描出可能である。今回系統的に文献検索を施行したが、EIT による PEEP 決定と、それ以外の方法を重大な

アウトカムについて比較する研究はなかった。EITによるPEEP決定を評価した主なエビデンスを以下に示す。Zhaoら¹⁾の前向き観察研究では、重症ARDS患者24名を対象に、EITによるPEEP決定方法を検討した。EITを用いて、高圧からPEEPを徐々に減少させながら、腹側の肺の過膨張領域と背側の虚脱領域の両者に最も均一な換気のあるPEEPを探し、そのPEEPをEITによる設定PEEPとした。この手法によるPEEP設定は平均17.6 cmH₂O (±3.6)と比較的高かったが、明らかな圧外傷は生じなかった。本研究からはEITによって肺の部位ごとの換気状況を描出可能であり、均一に肺が換気されているPEEPを探することで適切なPEEPを設定できる可能性がある。しかし、そもそもまだEITによるPEEP決定を評価した研究そのものが少なく、EITによるPEEP決定と、従来のPEEP決定方法を直接比較する研究はない。よって、本CQに対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本CQはエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

EITについては2021年2月現在、本邦では発売されておらず、実験的な装置である。今後発売したとしてもコストは余計にかかることが予測される。

5 パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により、「ARDS患者のPEEP設定にEIT (electrical impedance tomography) を日常的に使用することができない」が、中央値9.0点、見解不

一致指数0.049であった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって「in our practice statement」として合意に至った

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

EITについては2021年2月現在、本邦では発売されておらず、実験的な装置である。また、EITそのものは非侵襲的ではあるが、通常のPEEP決定方法と比較したエビデンスがないことから、EITによるPEEP決定により不適切なPEEP設定となる可能性もある。以上より、一般に実施することそのものが困難である。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

ARDS患者のPEEP設定にEITを使用すべきか否かに関する他の診療ガイドラインの記載は存在しない。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題としてEIT使用の費用対効果について更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

今後、EITによるPEEP決定と、日常的に行われているARDSnetのFiO₂/PEEP表に沿ったPEEP決定方法を比較検討するRCTの実行が求められる。

8 文献検索式と文献選択

「respiratory distress syndrome」「Acute Lung Injury」「electrical impedance tomography」をキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で2020年6月19日までの文献を検索したところ922件の研究が同定され、スクリーニングの結果、該当するRCTはなかった。

参考文献

- 1) Zhao Z, Chang MY, Chang MY, et al. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve in severe acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019 ; 9 : 7.

9 本CQで対象とした研究

なし。

10 資料一覧

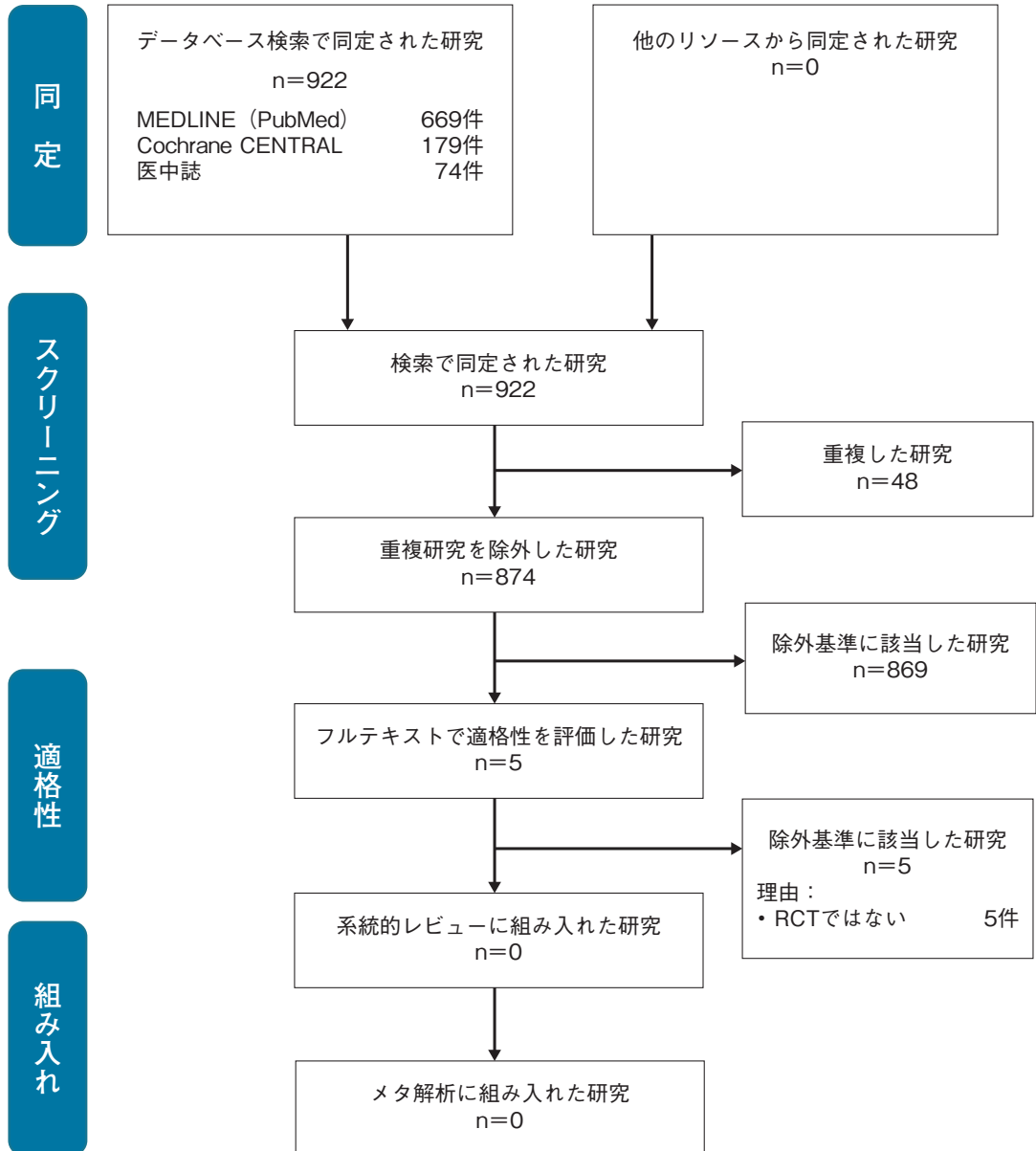
- ・資料 CQ33-1 Search strategy.
- ・資料 CQ33-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ33-3 Evidence-to-Decision.

資料 CQ33-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/3/19)

#1	(((((Respiratory Distress Syndrome, Adult[MeSH Terms]) OR Lung Injury[MeSH Terms]) OR Respiration, Artificial[MeSH Terms]) OR ARDS[Title/Abstract]) OR acute respiratory distress syndrome[Title/Abstract]) OR ALI[Title/Abstract]) OR acute lung injury[Title/Abstract]) OR ventilat*[Title/Abstract]
#2	((Electric Impedance[MeSH Terms]) OR electric impedance tomography[Title/Abstract]) OR EIT[Title/Abstract]
#3	#1 AND #2

資料 CQ33-2 フローダイアグラム



資料 CQ33-3 Evidence-to-Decision

疑問

CQ33 : ARDS 患者の PEEP 設定に EIT を使用するべきか？

集団：	成人 ARDS 患者
介入：	Electrical impedance tomography : EIT を用いた PEEP 決定
比較対照：	ARDSnet の FiO ₂ /PEEP 表に沿った PEEP 決定
主要なアウトカム：	死亡, VILI の発生
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS 患者では適切な PEEP 設定に関して、定まった手法はない。体内のインピーダンスの変化を測定することで肺内ガス分布を可視化する EIT を用いれば、肺の部位ごとの換気状況を描出可能であり、均一に肺が含気されている PEEP を探すことで適切な PEEP を設定できる可能性がある。PEEP 設定に有用な方法を明らかにすることは重要臨床課題である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS 患者では適切な PEEP 設定に関して、定まった手法はない。体内のインピーダンスの変化を測定することで肺内ガス分布を可視化する EIT を用いれば、肺の部位ごとの換気状況を描出可能であり、均一に肺が含気されている PEEP を探すことで適切な PEEP を設定できる可能性がある。PEEP 設定に有用な方法を明らかにすることは重要臨床課題である。したがって、この問題の優先度はおそらく高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない	<p>EIT は、体内のインピーダンスの変化を測定することによって、肺内ガス分布をベッドサイドで可視化する装置である。非侵襲的、連続的にリアルタイムな換気分布を可視化でき、横断画像で肺の部位ごとの換気状況を描出可能である。今回系統的に文献検索を施行したが、EIT による PEEP 決定と、それ以外の方法を重大なアウトカムについて比較する研究はなかった。EIT による PEEP 決定を評価した主なエビデンスを以下に示す</p> <p>Zhao らの前向き観察研究 (Ann Intensive Care 2019) では、重症 ARDS 患者 24 名を対象に、EIT による PEEP 決定方法を検討した。EIT を用いて、高圧から PEEP を徐々に減少させながら、腹側の肺の過膨張領域と背側の虚脱領域の両者とも最も均一に肺が換気されている PEEP を探し、その PEEP を EIT による設定 PEEP とした。この手法による PEEP 設定は平均 17.6 cmH₂O (±3.6) と比較的高かったが、明らかな圧外傷は生じなかった。同施設の以前の重症 ARDS 症例と比較すると、高い PEEP、低い駆動圧を達成していた</p> <p>本研究からは EIT によって肺の部位ごとの換気状況を描出可能であり、均一に肺が換気されている PEEP を探すことで適切な PEEP を設定できる可能性がある。しかし、そもそもまだ EIT による PEEP 決定を評価した研究そのものが少なく、EIT による PEEP 決定と、従来の PEEP 決定方法を重大アウトカムについて直接比較する研究はない。よって、この方法の益と害については評価することができない</p>	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や	たぶん重要な不確実性や多様性はない	

多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない		
---	--	--

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	該当の研究なし	

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、実験的な手法であり、日常臨床においては実行不可能と思われる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	EIT については 2021 年 2 月現在、本邦では発売されておらず、実験的な装置である。また、EIT そのものは非侵襲的ではあるが、通常の PEEP 決定方法と比較したエビデンスがないことから、EIT による PEEP 決定により過剰な PEEP 設定となる可能性もある。以上より、実現可能性は困難とした	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨 Strong recommen- dation against the intervention ○	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨 Conditional recom- mendation against the intervention ○	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨 Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison ○	介入を行うことを 条件付きで推奨 Conditional recom- mendation for the intervention ○	介入を行うことを 強く推奨 Strong recommen- dation for the inter- vention ○
---	---	--	---	---

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS 患者の PEEP 設定に EIT を日常的に使用することができない (in our practice statement).

付帯事項

EIT については 2021 年 2 月現在、本邦では発売されていない。通常の PEEP 決定方法と比較したエビデンスはないが、EIT によって均一に肺が換気される適切な PEEP を設定できる一助となる可能性はある。

理 由 Justification

疑 問 ARDS 患者の PEEP 設定に EIT を使用するべきか？

患 者 成人 ARDS 患者。

介 入 EIT を用いた PEEP 決定。

対 照 ARDSnet の FiO₂/PEEP 表に沿った PEEP 決定。

アウトカム 死亡、VILI の発生。

解 説

EIT は、体内のインピーダンスの変化を測定することによって、肺内ガス分布をベッドサイドで可視化する装置である。非侵襲的、連続的にリアルタイムな換気分布を可視化でき、横断画像で肺の部位ごとの換気状況を描出可能である。今回系統的に文献検索を施行したが、EIT による PEEP 決定と、それ以外の方法を重大なアウトカムについて比較する研究はなかった。EIT による PEEP 決定を評価した主なエビデンスを以下に示す。

Zhao ら¹⁾の前向き観察研究では、重症 ARDS 患者 24 名を対象に、EIT による PEEP 決定方法を検討した。EIT を用いて、高圧から PEEP を徐々に減少させながら、腹側の肺の過膨張領域と背側の虚脱領域の両者とも最も均一に肺が換気される PEEP を探し、その PEEP を EIT による設定 PEEP とした。この手法による PEEP 設定は平均 17.6 cmH₂O (±3.6) と比較的高かったが、明らかな圧外傷は生じなかった。本研究からは EIT によって肺の部位ごとの換気状況を描出可能であり、均一に肺が換気される PEEP を探すことで適切な PEEP を設定できる可能性がある。しかし、そもそもまだ EIT による PEEP 決定を評価した研究そのものが少なく、EIT による PEEP 決定と、従来の PEEP 決定方法を直接比較する研究はない。よって、本 CQ に対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

EIT については 2021 年 2 月現在、本邦では発売されておらず、実験的な装置である。今後発売した場合にはコストは余計にかかることが予測される。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「ARDS 患者の PEEP 設定に EIT を日常的に使用することができない」が、中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.049 であった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって「in our practice statement」として合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

EIT については 2021 年 2 月現在、本邦では発売されておらず、実験的な装置である。また、EIT そのものは非侵襲的ではあるが、通常の PEEP 決定方法と比較したエビデンスがないことから、EIT による PEEP 決定により不適切な PEEP 設定となる可能性もある。以上より、一般に実施することそのものが困難である。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって臨床上の問題として EIT 使用の費用対効果について更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

今後 EIT による PEEP 決定と、日常的に行われている ARDSnet の FiO₂/PEEP 表に沿った PEEP 決定方法を比較検討する RCT の実行が求められる。

参考文献

- 1) Zhao Z, Chang MY, Chang MY, et al. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve in severe acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019 ; 9 : 7.

領域 D 呼吸器周辺治療

CQ
34

ARDS 患者の PEEP 設定に肺エコーを使用するべきか？

推奨

ARDS 患者の PEEP 設定に肺エコーを使用するのは一般的ではない (in our practice statement).

付帯事項

肺エコーによる肺の非換気エリア評価には技術と修練を要する。また、通常の PEEP 決定方法と比較したエビデンスはなく、肺エコーによる PEEP 決定により過剰な PEEP 設定となる可能性もある。一方で、肺エコーによって PEEP 上昇による虚脱肺のリクルートメントを評価でき、非侵襲的で追加のコストも必要としないため PEEP 決定の一助となる可能性はある。

1 背景、この問題の優先度

ARDS 患者では過剰な PEEP は VALI を増強し、循環動態にも悪影響を与え得る。低過ぎる PEEP も PEEP が不足すると虚脱肺を増やし、こちらも VALI への影響や酸素化の悪化などが報告されている。一方で、適切な PEEP 設定に関して、定まった手法はない。PEEP 設定に有用な方法を明らかにすることは重要臨床課題である。したがって、この問題の優先度はおそらく高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 成人 ARDS 患者。

介入 (I) : 肺エコーを用いた PEEP 決定。

対照 (C) : ARDSnet の FiO₂/PEEP 表に沿った PEEP 決定。

アウトカム (O) : 非換気エリア, VALI, 死亡。

2 エビデンスの要約

該当の研究なし。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

エコーについては ARDS を診療する各施設が保持していると考えられ、追加のコストやリソースは必要としないと考えられる。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「ARDS 患者の PEEP 設定に肺エコーを使用するのは一般的ではない」が、中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.2920 であった。その結果、パネル会議では再投票はなく最終的に事前投票の結果をもって「in our practice statement」として合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

肺エコーそのものは非侵襲的で追加のコストも必要としないため実現させることは容易であるが、肺エコーによる肺の含気評価には技術と修練を要すると考えられる。また、通常の PEEP 決定方法と比較したエビデンスがないことから、肺エコーによる PEEP 決定により不適切な PEEP 設定となる可能性もあり、一概に実現可能性があるとは言えない。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

該当なし。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題として異なる検者間での評価の一致率や、検査時間対効

果について更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも実施状況や臨床での問題がないかについて、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

今後肺エコーによる PEEP 決定と、日常的に行われている ARDSnet の FiO₂/PEEP 表に沿った PEEP 決定方法を比較検討する質の高い RCT の実行が求められる。

8 文献検索式と文献選択

「respiratory distress syndrome」「Acute Lung Injury」「Ultrasonography」「Echocardiography」「ultraso*」「echo*」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 3 月 21 日までの文献を検索したところ 1,328 件の研究が同定され、スクリーニングの結果、該当する RCT はなかった。

9 本 CQ で対象とした研究

該当なし。

10 資料一覧

- ・資料 CQ34-1 Search strategy.
- ・資料 CQ34-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ34-3 Evidence-to-Decision.

参考文献

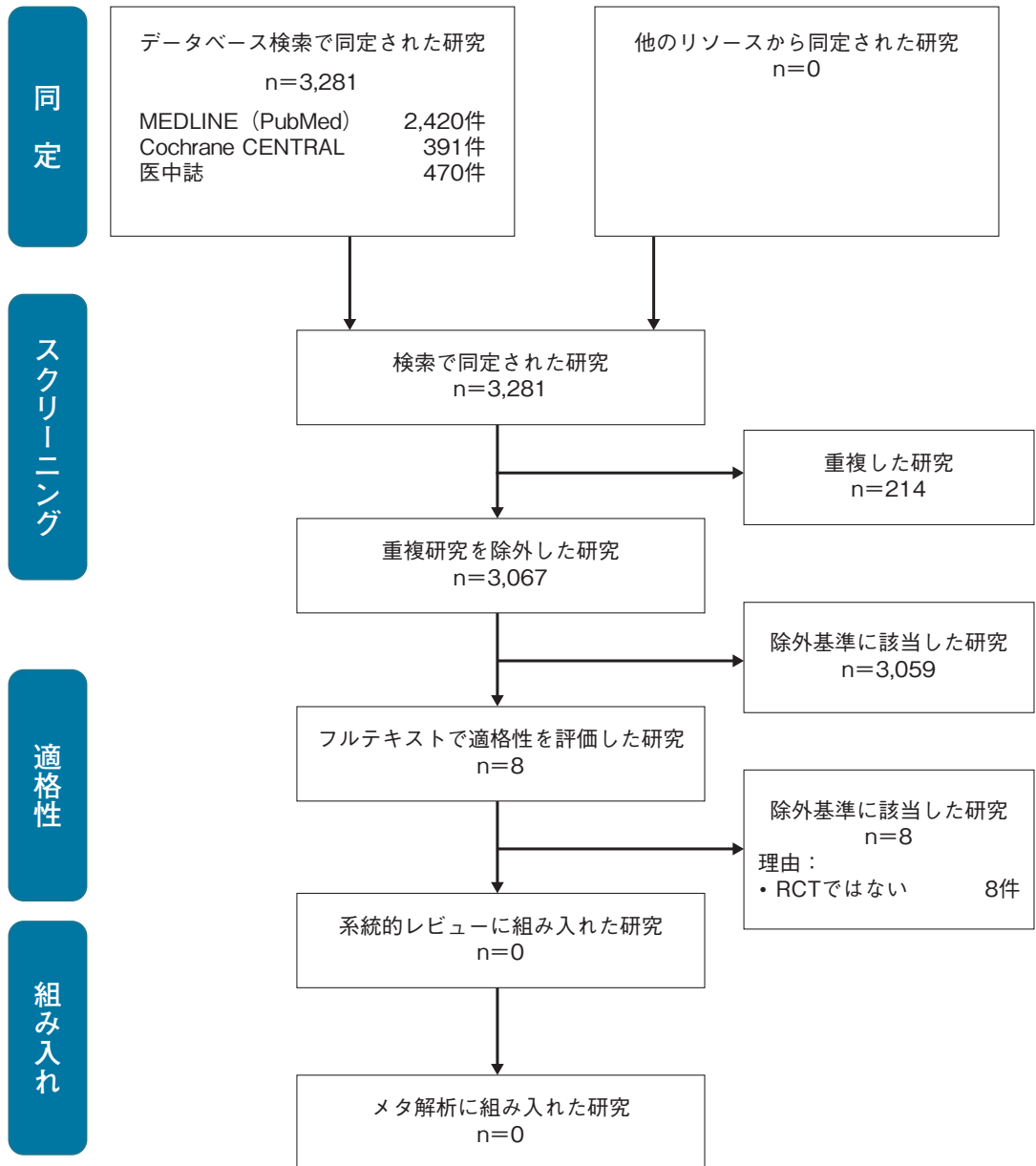
なし。

資料 CQ34-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/ 3/ 21)

#1	"Respiratory Distress Syndrome, Adult" [MeSH Terms] OR "Lung Injury" [MeSH Terms] OR ARDS[Title/Abstract] OR "acute respiratory distress syndrome" [Title/Abstract] OR ALI[Title/Abstract] OR "acute lung injury" [Title/Abstract]
#2	Ultrasonography[MeSH Terms] OR Echocardiography[MeSH Terms] OR ultraso*[Title/Abstract] OR echo*[Title/Abstract]
#3	#1 AND #2

資料 CQ34-2 フローダイアグラム



資料 CQ34-3 Evidence-to-Decision

疑問

CQ34：ARDS 患者の PEEP 設定に肺エコーを使用するべきか？

集団：	18 歳以上の ARDS 患者
介入：	肺エコーを用いた PEEP 決定
比較対照：	ARDSnet の FiO ₂ /PEEP 表に沿った PEEP 決定
主要なアウトカム：	非換気エリア, VALI, 死亡
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS 患者では過剰な PEEP は VALI を増強し、循環動態にも悪影響を与え得る。低過ぎる PEEP も虚脱肺を増やし、こちらも VALI への影響や酸素化の悪化などが報告されている。適切な PEEP 設定に関して、定まった手法はなく、PEEP 設定に有用な方法を明らかにすることは重要臨床課題である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS 患者では過剰な PEEP は VALI を増強し、循環動態にも悪影響を与え得る。低過ぎる PEEP も虚脱肺を増やし、こちらも VALI への影響や酸素化の悪化などが報告されている。適切な PEEP 設定に関して、定まった手法はなく、PEEP 設定に有用な方法を明らかにすることは重要臨床課題である。したがって、この問題の優先度はおそらく高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない	<p>エコーによって肺の非換気エリア（虚脱肺）を確認することができる。PEEP を上昇させた際に非換気エリアの面積を観察し、面積が減少していれば PEEP により肺虚脱を改善させた、つまり recruitment させたことになる。今回系統的に文献検索を施行したが、肺エコーによる PEEP 決定と、それ以外の方法を重大なアウトカムについて比較する研究はなかった。肺エコーによる PEEP 決定を評価した主なエビデンスを以下に示す</p> <p>Stefanidis ら¹⁾の前向き観察研究では、ARDS 患者 10 名を対象に、肺エコーで PEEP 上昇による recruitment の効果を確認できるかを検討した。PEEP を 5→10→15 cmH₂O と上昇させた際に、非換気エリアの面積減少が肺エコーによって定量可能であった。また、非換気エリアの減少とともに、酸素化の改善も認めた</p> <p>Bouhemad ら²⁾の前向き観察研究では、ARDS 患者 40 名を対象に、肺エコーで PEEP 上昇による recruitment の効果を確認できるかを検討した。PEEP を 0→15 cmH₂O と上昇させた際に、recruitment された肺容量を PV カーブで測定し、それと肺エコーで測定された ultrasound aeration score（両側それぞれ 6 か所の部位で、PEEP を変化した時の肺の含気を評価し点数化）を比較検討した。結果、PV カーブで測定された肺容量の増加は ultrasound aeration score と有意に相関した。</p> <p>Chiumello ら³⁾の前向き観察研究では、ARDS 患者 20 名を対象に、肺エコー評価による Lung Ultrasound score (LUS score)（両側それぞれ 6 か所の部位で、0～3 点の点数で肺の含気を評価）と CT による肺の含気評価を比較検討した。結果、PEEP を 5 cmH₂O もしくは 15 cmH₂O で検討したところ、いずれも LUS score による評価と CT による肺の含気評価は有意に相関した</p> <p>以上より、肺エコーによって PEEP 上昇による虚脱肺の recruitment を評価できる可能性がある。しかし、肺エコーによる PEEP 決定と、ARDS-net に沿った PEEP 決定方法を重大なアウトカムについて比較する研究はなく、この方法の益と害については評価することができない</p>	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	たぶん重要な不確実性や多様性はない	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	該当の研究なし	

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが、すでに日常臨床で実行されており、コスト、有害性などを考慮しても実行可能と思われる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	肺エコーそのものは非侵襲的で追加のコストも必要としないため実現させることは容易ではあるが、肺エコーによる肺の含気評価には技術と修練を要す、と考えられる。また、通常の PEEP 決定方法と比較したエビデンスがないことから、肺エコーによる PEEP 決定により不適切な PEEP 設定となる可能性もあり、一概に実現可能性があるとは言えない	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

ARDS 患者の PEEP 設定に肺エコーを使用するのは一般的ではない (in our practice statement).

付帯事項

肺エコーによる肺の非換気エリア評価には技術と修練を要し、また、通常の PEEP 決定方法と比較したエビデンスはない。また、肺エコーによる PEEP 決定により不適切な PEEP 設定となる可能性もある。一方で、肺エコーによって PEEP 上昇による虚脱肺のリクルートメントを評価でき、非侵襲的で追加のコストも必要としないため PEEP 決定の一助となる可能性はある。

理由 Justification

疑問 ARDS 患者の PEEP 設定に肺エコーを使用すべきか？

患者 成人 ARDS 患者。

介入 肺エコーを用いた PEEP 決定。

対照 ARDSnet の FiO₂/PEEP 表に沿った PEEP 決定。

アウトカム 非換気エリア, VALI, 死亡。

解説

エコーによって肺の非換気エリア（虚脱肺）を確認することができる。PEEP を上昇させた際に非換気エリアの面積を観察し、面積が減少していれば PEEP により肺虚脱を改善させた、つまり、recruitment させたことになる。今回系統的に文献検索を施行したが、肺エコーによる PEEP 決定と、それ以外の方法を重大なアウトカムについて比較する研究はなかった。肺エコーによる PEEP 決定を評価した主なエビデンスを以下に示す。

Stefanidis ら¹⁾の前向き観察研究では、ARDS 患者 10 名を対象に、肺エコーで PEEP 上昇による recruitment の効果を確認できるかを検討した。PEEP を 5→10→15 cmH₂O と上昇させた際に、非換気エリアの面積減少が肺エコーによって定量可能であった。また、非換気エリアの減少とともに、酸素化の改善も認められた。

Bouhemad ら²⁾の前向き観察研究では、ARDS 患者 40 名を対象に、肺エコーで PEEP 上昇による recruitment の効果を確認できるかを検討した。PEEP を 0→15 cmH₂O と上昇させた際に、

recruitment された肺容量を PV カーブで測定し、それと肺エコーで測定された ultrasound aeration score (両側それぞれ 6 か所の部位で、PEEP を変化した時の肺の含気を評価し点数化) を比較検討した。結果、PV カーブで測定された肺容量の増加は ultrasound aeration score と有意に相関した。

Chiumello ら³⁾の前向き観察研究では、ARDS 患者 20 名を対象に、肺エコー評価による Lung Ultrasound score (LUS score) (両側それぞれ 6 か所の部位で、0~3 点の点数で肺の含気を評価) と CT による肺の含気評価を比較検討した。結果、PEEP を 5 cmH₂O もしくは 15 cmH₂O で検討したところ、いずれも LUS score による評価と CT による肺の含気評価は有意に相関した。

以上より、肺エコーによって PEEP 上昇による虚脱肺の recruitment を評価できる可能性がある。しかし、肺エコーによる PEEP 決定と、ARDSnet に沿った PEEP 決定方法を重大なアウトカムについて比較する研究はなく、本 CQ に対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

エコーについては ARDS を診療する各施設が保持していると考えられ、追加のコストやリソースは必要としないと考えられる。肺エコーそのものは非侵襲的で追加のコストも必要としないため実現させることは容易ではあるが、肺エコーによる肺の含気評価には技術と修練を要すると考えられる。また、通常の PEEP 決定方法と比較したエビデンスがないことから、肺エコーによる PEEP 決定により不適切な PEEP 設定となる可能性もあり、一概に実現可能性があるとは言えない。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「ARDS 患者の PEEP 設定に肺エコーを使用するのは一般的ではない」が、中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.2920 であった。その結果、パネル会議では再投票はなく最終的に事前投票の結果をもって「in our practice statement」として合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

肺エコーそのものは非侵襲的で追加のコストも必要としないため実現させることは容易ではあるが、肺エコーによる肺の含気評価には技術と修練を要すると考えられる。また、通常の PEEP 決定方法と比較したエビデンスがないことから、肺エコーによる PEEP 決定により不適切な PEEP 設定となる可能性もあり、一概に実現可能性があるとは言えない。

「理由 Justification」の項を参照。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって臨床上の問題として異なる検者間での評価の一致率や、検査時間対効果について更に情報収集する必要がある。また、それ以外にも実施状況や臨床での問題がないかについて本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

今後肺エコーによる PEEP 決定と、日常的に行われている ARDSnet の FiO₂/PEEP 表に沿った PEEP 決定方法を比較検討する質の高い RCT の実行が求められる。

参考文献

- 1) Stefanidis K, Dimopoulos S, Tripodaki ES, et al. Lung sonography and recruitment in patients with early acute respiratory distress syndrome : a pilot study. Crit Care 2011 ; 15 : R185.
- 2) Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. Am J Respir Crit Care Med 2011 ; 183 : 341-7.
- 3) Chiumello D, Mongodi S, Algieri I, et al. Assessment of lung aeration and recruitment by CT scan and ultrasound in acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care Med 2018 ; 46 : 1761-8.

領域 D 呼吸器周辺治療

CQ
35

中等症または重症の成人 ARDS 患者に腹臥位を行うべきか？

推奨

中等症および重症の成人 ARDS 患者において、長時間の腹臥位を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

実施には腹臥位にある程度習熟した医療機関で行う必要がある。また、腹臥位を行う場合は、施行時間は長時間（12 時間以上）を考慮するべきである。

1 背景、この問題の優先度

ARDS 患者では、仰臥位から腹臥位に変更することで、肺のストレスとストレインの分布がより均一になる。さらに、換気血流不均衡の改善により酸素化が改善する¹⁾。酸素化を改善させることから腹臥位は、ARDS 患者の重度の低酸素血症に対する救済策の 1 つとされる。また、人工呼吸器関連肺傷害（ventilator-associated lung injury：VILI）の発生や進展を予防する効果が示唆されており、ARDS 発症早期から腹臥位を行うことによって、患者の予後を改善させる可能性がある。腹臥位自体は特別な設備を必要としないが、体位変換や長時間の管理に伴って合併症が生じ得る。ARDS 患者に対する腹臥位の利益と害について明らかにすることは、重要な臨床課題であると考えられる。したがって、この問題の優先度はおそらく高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：成人 ARDS 患者。

介入 (I)：腹臥位を行う。

対照 (C)：腹臥位を行わない。

アウトカム (O)：死亡（28 日，30 日，60 日，90 日，ICU 死亡，院内死亡），人工呼吸器装着日数，ICU 滞在日数，気管チューブのトラブル（閉塞，気道閉塞），圧迫による皮膚障害・褥瘡。

2 エビデンスの要約

SR の結果，PICO に一致したランダム化比較試験（RCT）が 7 件施行されており，これらを用いたメタ解析を施行した。VFD のアウトカムを含む RCT が 1 つのみであったため，代替として人工呼吸器装着日数を検討した。気管チューブのトラブルは，計画外抜去，閉塞，位

置異常が別々のアウトカムとして報告されており、統合は不可能と判断し、重要性を考慮し気管チューブのトラブル（閉塞，気道閉塞）のアウトカムを検討した。

益のアウトカムとして、短期死亡（7RCT：n=2,118）に関する効果推定値は、腹臥位を行わない場合と比較して腹臥位でリスク差69人減少/1,000人（95%CI：135人減少～13人増加），人工呼吸器装着日数（3RCT：n=871）は、平均差0.48日短縮（95%CI：1.61日短縮～0.65日増加），ICU滞在日数（3RCT：n=518）は、平均差1.03日増加（95%CI：1.70日短縮～3.75日増加）であり、介入による望ましい効果を「中程度」と判断した。一方、害のアウトカムとして、気管チューブのトラブル（2RCT：n=808）に関する効果推定値は、腹臥位を行わない場合と比較して腹臥位でリスク差83人増加/1,000人（95%CI：30人増加～151人増加），圧迫による皮膚障害・褥瘡（2RCT：n=344）はリスク差114人増加/1,000人（95%CI：19人増加～237人増加）であり、予想される害は「小さい」と判断した。以上から、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん介入が有利」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果の結果は介入により死亡を減少，人工呼吸器装着日数を短縮，ICU滞在日数を増加させた。一方，望ましくない効果の結果は介入により気道や皮膚トラブルを増加させた。以上により，望ましい効果，望ましくない効果の方向性は一致しておらず，アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低い」と判断した。

4 効果のバランス，受け入れ，実行可能性の判定

仰臥位から腹臥位に体位変換を行うには，通常よりも多くの人手が必要となるが，追加の高価な機材の購入は必要ないため，コストは最小限であると思われる。一方で，腹臥位により気道トラブルや皮膚障害発症の懸念があるが，その害は最小限であると思われる。また，公平性に関して，腹臥位治療は，通常のARDS診療の範囲内の医療行為であると考えられるため，ARDS管理に習熟した施設であれば可能である。一方，施設の習熟度，マンパワーにより安全性が不公平になる可能性がある。実行可能性に関して，国際疫学調査では重症ARDS患者の33%にのみ腹臥位治療法が施行されていた²⁾。本邦でのエビデンスはないが，すでに通常診療で実行されており，コストなどを考慮しても十分実行可能と思われる。

5 パネル会議

事前投票では，修正Delphi法により，「中等症および重症の成人ARDS患者において，長時間の腹臥位を行うことを条件付きで推奨する」が，中央値9.0点，見解不一致指数0.132であった。パネル会議では，ランドマーク研究であるPROSEVA研究³⁾において腹臥位群・対照群の両群で筋弛緩薬が併用されていたことに関しての議論があった。その結果，パネル会議では，再投票はなく，最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

③ サブグループの検討事項

サブグループとして，腹臥位時間（12時間以上），肺保護換気併用（1回換気量 \leq 8 mL/PBW），ベルリン定義による酸素化障害（中等症・重症のみ）で解析を行った。

腹臥位時間（12時間以上）（4RCT：n=984）では，短期死亡に関する効果推定値は，

腹臥位を行わない場合と比較して腹臥位でリスク差 119 人減少/1,000 人 (95%CI: 185 人減少～35 人減少)であった。肺保護換気併用 (1 回換気量 \leq 8 mL/PBW) (4RCT: n=888) では、リスク差 118 人減少/1,000 人 (95%CI: 200 人減少～4 人減少)であった。ベルリン定義による酸素化障害 (中等症・重症のみ) (4RCT: n=984) では、リスク差 119 人減少/1,000 人 (95%CI: 185 人減少～35 人減少)であった。

以上、いずれのサブグループ (長時間の腹臥位、肺保護換気併用、中等症・重症の低酸素血症)でも、腹臥位の施行が死亡を改善する可能性が示唆された。

サブグループの有益性に関しては、今後十分に検出力のある研究が必要であるが、現時点では、腹臥位を行う場合は、中等症・重症の ARDS 患者に限定し、腹臥位施行時間は長時間 (12 時間以上) を考慮するべきである。

4 実施上の考慮事項

腹臥位は ARDS 管理や腹臥位にある程度習熟した施設で施行するべきである。施行する際には、複数名のスタッフが必要であり、施設あるいは時間帯によっては施行不可能な場合もあることに留意が必要である。今回、SR で検討した大部分の研究で、組み入れ基準として、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比 $<$ 150 mmHg を基準としており、AECC 基準、ベルリン定義における ARDS の酸素化障害の基準とは異なることに注意が必要である。

2016 年の本邦の『ARDS 診療ガイドライン』の推奨⁴⁾では、「成人 ARDS 患者 (特に中等症・重症例) において、腹臥位管理を施行することを提案する (GRADE 2C, 弱い推奨/低い確実性のエビデンス)」であった。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

関連する診療ガイドラインとして、『Surviving Sepsis Campaign 2016 のガイドライン』⁵⁾では、「敗血症で ARDS を発症し、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比が 150 mmHg 未満の成人患者には、仰臥位よりも腹臥位を用いることを推奨する (強い推奨/中等度の確実性のエビデンス)」と推奨されている。

6 治療のモニタリングと評価

高リスク成人 ARDS 患者において腹臥位を実施する場合、呼吸・循環をモニタリングしながら行う必要がある。腹臥位中は、気管チューブの閉塞や位置異常、点滴ラインの閉塞、眼球などの圧迫、体位による神経障害の可能性に注意する必要がある。腹臥位にあたっては患者家族への十分な説明・同意が必要である。推奨の実施にあたって臨床上的の問題として、腹臥位の有害事象についての更なる情報収集が必要である。また、それ以外にも実施状況や臨床での問題がないかについて、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

長期的な予後、他の治療法 (ECMO) との併用効果、腹臥位の最適な持続時間の検証が必要である。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress Syndrome」「Acute Lung Injury」「Prone Position」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 7 月 5 日までの文献を検索したところ 1,362 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 14 件^{3,6-18)}の RCT を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Guerin 2013³⁾, Akatsuka 2020⁶⁾, Chan 2007⁷⁾, Demory 2007⁸⁾, Fernandez 2008⁹⁾, Gattinoni 2001¹⁰⁾, Gaudry 2017¹¹⁾, Guerin 2004¹²⁾, Kim 2019¹³⁾, Mancebo 2006¹⁴⁾, Mounier 2010¹⁵⁾, Taccone 2009¹⁶⁾, Venet 2003¹⁷⁾, Voggenreiter 2005¹⁸⁾.

10 資料一覧

- ・資料 CQ35-1 Search strategy.
- ・資料 CQ35-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ35-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ35-4 Forest plot.
- ・資料 CQ35-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ35-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Guérin C, Albert RK, Beitler J, et al. Prone position in ARDS patients : why, when, how and for whom. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 2385-96.
- 2) Guérin C, Beuret P, Constantin JM, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients : the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med* 2018 ; 44 : 22-37.
- 3) Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 2159-68.
- 4) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
- 5) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock : 2016. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 304-77.
- 6) Akatsuka M, Tatsumi H, Yama N, et al. Therapeutic evaluation of computed tomography findings for efficacy of prone ventilation in acute respiratory distress syndrome patients with abdominal surgery. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2020 ; 6 : 32-40.
- 7) Chan MC, Hsu JY, Liu HH, et al. Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia. *J Formos Med Assoc* 2007 ; 106 : 708-16.
- 8) Demory D, Michelet P, Arnal JM, et al. High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 106-11.
- 9) Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome : a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 1487-91.
- 10) Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 568-73.
- 11) Gaudry S, Tuffet S, Lukaszewicz AC, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome after abdominal surgery : a multicenter retrospective study : SAPRO-NADONF (Study of Ards and PRONe position After abDOMiNal surgery in France). *Ann Intensive Care* 2017 ; 7 : 21.
- 12) Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 292 : 2379-87.
- 13) Kim WY, Kang BJ, Chung CR, et al. Prone positioning before extracorporeal mem-

- brane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome : a retrospective multicenter study. *Med Intensiva (Engl Ed)* 2019 ; 43 : 402-9.
- 14) Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 1233-9.
 - 15) Mounier R, Adrie C, Français A, et al. Study of prone positioning to reduce ventilator-associated pneumonia in hypoxaemic patients. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 795-804.
 - 16) Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA* 2009 ; 302 : 1977-84.
 - 17) Venet C, Guyomarc'h S, Pingat J, et al. Prognostic factors in acute respiratory distress syndrome : a retrospective multivariate analysis including prone positioning in management strategy. *Intensive Care Med* 2003 ; 29 : 1435-41.
 - 18) Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury--a prospective randomized trial. *J Trauma* 2005 ; 59 : 333-41.

資料 CQ35-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/28)

#1	"Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh] OR "Acute Respiratory Distress"[Title/Abstract] OR ARDS[Title/Abstract] OR "Acute Lung Injury"[Mesh] OR Acute Lung Injur*[Title/Abstract]
#2	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[Mesh]
#3	#1 OR #2
#4	"Prone Position"[Mesh] OR Prone Position*[Title/Abstract]
#5	#3 AND #4

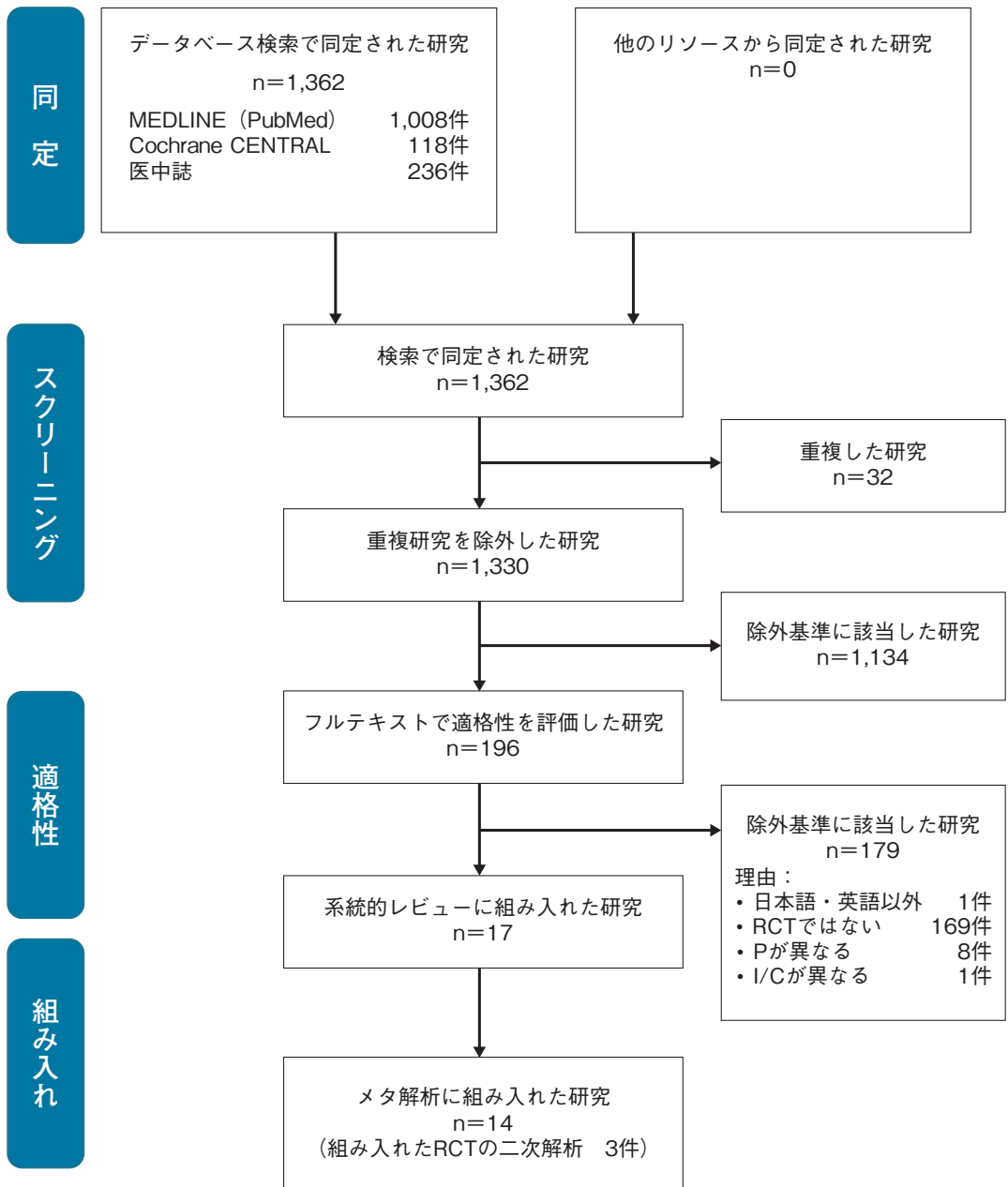
CENTRAL (Search date : 2020/7/5)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "Acute Respiratory Distress":ti,ab OR ARDS:ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "Acute Lung Injury":ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Prone Position"] OR "Prone Position":ti,ab
#5	#3 AND #4

Igakyo-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/28)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA
#3	#1 OR #2
#4	腹臥位/TH OR 腹臥位/TA
#5	#3 AND #4
#6	(#5) AND (PT= 会議録除く)

資料 CQ35-2 フローダイアグラム



資料 CQ35-3 Risk of bias

死亡

人工呼吸器装着日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fernandez 2008	+	+	-	+	+	+	-
Guerin 2004	+	+	-	+	+	+	-
Mancebo 2006	+	+	-	+	+	+	?
Prone-Supine 2001	+	+	-	+	+	+	?
Prone-Supine II 2009	+	+	-	+	+	+	?
PROSEVA 2013	+	+	-	+	+	+	+
Voggenreiter 2005	+	+	-	+	+	?	+

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fernandez 2008	+	+	-	+	+	+	-
Guerin 2004	+	+	-	+	+	+	-
Voggenreiter 2005	+	+	-	+	+	?	+

ICU滞在日数

中心静脈, 末梢静脈, 動脈ラインのトラブル

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fernandez 2008	+	+	-	+	+	+	-
Mancebo 2006	+	+	-	+	+	+	?
Prone-Supine II 2009	+	+	-	+	+	+	?

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fernandez 2008	+	+	-	+	+	+	-
Prone-Supine 2001	+	+	-	+	+	+	?
Prone-Supine II 2009	+	+	-	+	+	+	?

気管チューブ閉塞, 気道閉塞

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Prone-Supine II 2009	+	+	-	+	+	+	?
PROSEVA 2013	+	+	-	+	+	+	+

圧迫による皮膚障害, 褥瘡

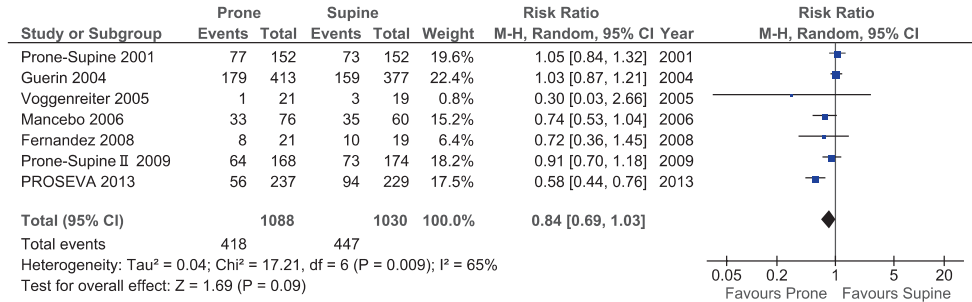
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Prone-Supine 2001	+	+	-	+	+	+	?
Voggenreiter 2005	+	+	-	+	+	?	+

人工呼吸器関連肺炎

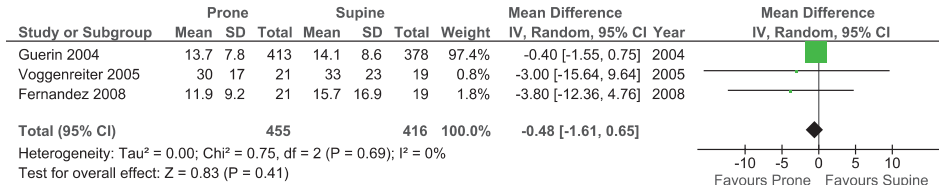
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fernandez 2008	+	+	-	+	+	+	-
Guerin 2004	+	+	-	+	+	+	-
Mancebo 2006	+	+	-	+	+	+	?

資料 CQ35-4 Forest plot

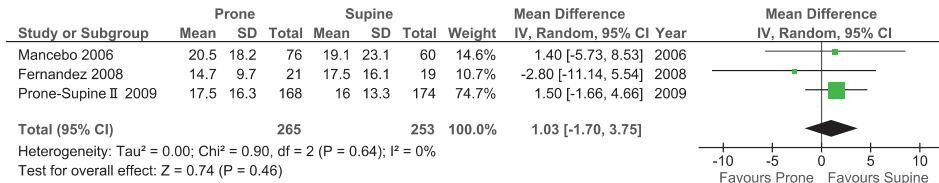
死亡



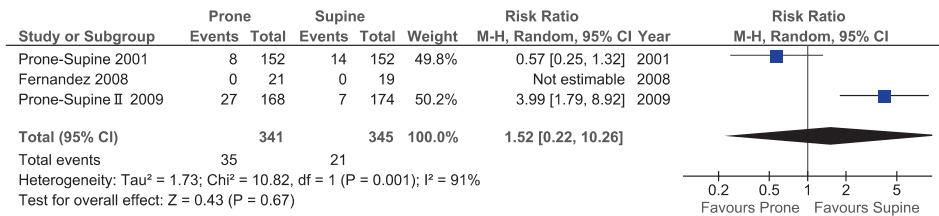
人工呼吸器装着日数



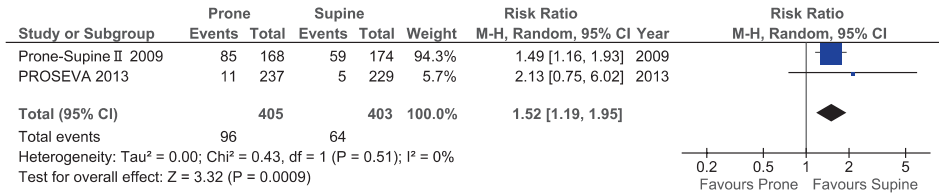
ICU滞在日数



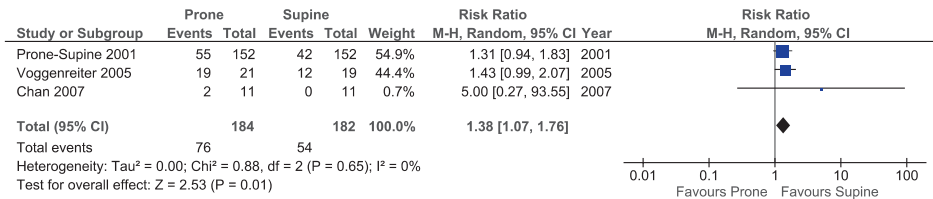
中心静脈, 末梢静脈, 動脈ラインのトラブル



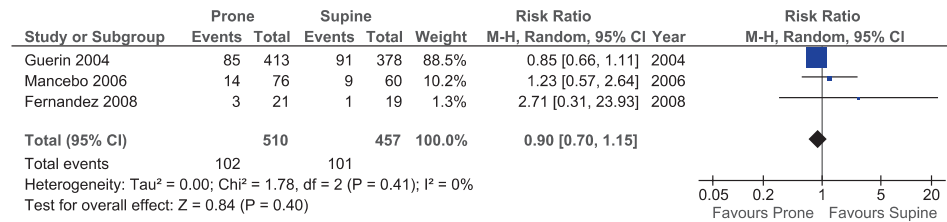
気管チューブ閉塞, 気道閉塞



圧迫による皮膚障害, 褥瘡



人工呼吸器関連肺炎



資料 CQ35-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	腹臥位を行う	腹臥位を行わない	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死 亡*												
7	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	418/1,088 (38.4%)	447/1,030 (43.4%)	RR 0.84 (0.69~1.03)	1,000人あたり69人減少 (135人減少~13人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
人工呼吸器装着日数												
3	ランダム化試験	非常に深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	455	416	-	平均0.48日短縮 (1.61日短縮~0.65日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU 滞在日数												
3	ランダム化試験	深刻 ^f	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^g	なし	265	253	-	平均1.03日延長 (1.7日短縮~3.75日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
中心静脈, 末梢静脈, 動脈ラインのトラブル**												
3	ランダム化試験	深刻 ^h	非常に深刻 ⁱ	深刻でない	非常に深刻 ^j	なし	35/341 (10.3%)	21/345 (6.1%)	RR 1.52 (0.22~10.26)	1,000人あたり32人増加 (47人減少~564人増加)	⊕○○○ 非常に低	重要
気管チューブ閉塞, 気道閉塞												
2	ランダム化試験	深刻 ^k	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	96/405 (23.7%)	64/403 (15.9%)	RR 1.52 (1.19~1.95)	1,000人あたり83人増加 (30人増加~151人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
圧迫による皮膚障害, 褥瘡												
2	ランダム化試験	深刻 ^l	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	74/173 (42.8%)	54/171 (31.6%)	RR 1.36 (1.06~1.75)	1,000人あたり114人増加 (19人増加~237人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
人工呼吸器関連肺炎												
3	ランダム化試験	非常に深刻 ^m	深刻でない	深刻でない	深刻 ⁿ	なし	102/510 (20.0%)	101/457 (22.1%)	RR 0.90 (0.70~1.15)	1,000人あたり22人減少 (66人減少~33人増加)	⊕○○○ 非常に低	重要

*28日, 30日, 60日, 90日, ICU死亡, 院内死亡を含む, **計画外抜去, 閉塞, 位置異常を含む。

CI: 信頼区間, RR: リスク比, OIS: 最適情報量。

説明

- すべての研究に High RoB が少なくとも1項目含まれる。
- I^2 値がかなり大きい (50~90%: 65%) が, 非一貫性はサブグループの差異によって説明される。
- $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ と設定した場合の OIS 基準を満たさないが, サンプルサイズはグレードを下げるほどではない。95% CI に効果なしが含まれ, 下限信頼限界が閾値をまたぐ。
- 寄与率の高い研究に High RoB が多く含まれる。
- 95% CI に効果なしが含まれ, 上限信頼限界が閾値をまたぐ。
- すべての研究に High RoB が少なくとも1項目含まれる。
- サンプルサイズが小さい。95% CI に効果なしが含まれ, 下限信頼限界が閾値をまたぐ。
- すべての研究に High RoB が少なくとも1項目含まれる。

- i. I^2 値が非常に大きい (75~100% : 91%).
- j. $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ と設定した場合の OIS 基準を満たさない. 95% CI の幅が広く, 上限および下限信頼限界が閾値をまたぐ.
- k. すべての研究に High RoB が少なくとも 1 項目含まれる.
- l. すべての研究に High RoB が少なくとも 1 項目含まれる.
- m. 寄与率の高い研究に High RoB が多く含まれる.
- n. $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ と設定した場合の OIS 基準を満たさない.

資料 CQ35-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ35：中等症または重症の成人 ARDS 患者に腹臥位を行うべきか？

集団：	成人 ARDS 患者
介入：	腹臥位を行う
比較対照：	腹臥位を行わない
主要なアウトカム：	死亡（28 日，30 日，60 日，90 日，ICU 死亡，院内死亡），人工呼吸器装着日数，ICU 滞在日数，気管チューブのトラブル（計画外抜去，閉塞，位置異常），圧迫による皮膚障害，褥瘡
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS 患者では，仰臥位から腹臥位に変更することで，肺のストレスとストレインの分布がより均一になる．さらに，換気血流不均衡の改善により酸素化が改善することから重症の低酸素血症に対する救済策の 1 つとされる．また，VILI の発生や進展を予防する効果が示唆されており，ARDS 発症早期から腹臥位を行うことによって，患者の予後を改善させる可能性がある．腹臥位自体は特別な設備を必要としないが，体位変換や長時間の管理に伴って合併症が生じ得る
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS 患者では，仰臥位から腹臥位に変更することで，肺のストレスとストレインの分布がより均一になる．さらに，換気血流不均衡の改善により酸素化が改善する ¹⁾ ．腹臥位は，ARDS 患者の酸素化を改善させることから，重症の低酸素血症に対する救済策の 1 つとされる．また，VILI の発生や進展を予防する効果が示唆されており ¹⁾ ，ARDS 発症早期から腹臥位を行うことによって，患者の予後を改善させる可能性がある．腹臥位自体は特別な設備を必要としないが，体位変換や長時間の管理に伴って合併症が生じ得る．このような背景から，ARDS 患者に対する腹臥位の利益と害について明らかにすることは，重要な臨床課題であると考えられる．したがって，この問題の優先度はおそらく高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか	SR の結果，PICO に一致した RCT が 7 件施行されており，これらを用	

<ul style="list-style-type: none"> ○小さい ●中程度 ○大きい ○一概には言えない ○わからない 	<p>いたメタ解析を施行した。人工呼吸器非使用日数（VFD）のアウトカムを検討したRCTが1つのみであったため、代替として人工呼吸器装着日数を検討した。気管チューブのトラブルは、計画外抜去、閉塞、位置異常が別々のアウトカムとして報告されており統合は不可能と判断し、重要性を考慮し気管チューブのトラブル（閉塞、気道閉塞）のアウトカムを検討した</p> <p>益のアウトカムとして、短期死亡（7 RCT：n=2,118）に関する効果推定値は、腹臥位を行わない場合と比較して腹臥位で1,000人あたり69人減少（95% CI：135人減少～13人増加）、人工呼吸器装着日数（3 RCT：n=871）は、平均差0.48日短縮（95% CI：1.61日短縮～0.65日増加）、ICU滞在日数（3 RCT：n=518）は、平均差1.03日増加（95% CI：1.7日短縮～3.75日増加）であった。以上から、介入による望ましい効果を「中程度」と判断した</p>
---	--

望ましくない効果 Undesirable effects
 予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<ul style="list-style-type: none"> ○大きい ○中程度 ●小さい ○わずか ○一概には言えない ○わからない 	<p>害のアウトカムとして、気管チューブのトラブル（2 RCT：n=808）に関する効果推定値は、腹臥位を行わない場合と比較して腹臥位で1,000人あたり83人増加（95% CI：30人増加～151人増加）、圧迫による皮膚障害・褥瘡（2 RCT：n=344）はリスク差1,000人あたり114人増加（95% CI：19人増加～237人増加）であった。以上から、介入による望ましくない効果は、「小さい」と判断した</p>	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence
 効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																		
<ul style="list-style-type: none"> ●非常に低 ○低 ○中 ○高 ○研究がない 	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">アウトカム</th> <th style="text-align: center;">相対的な重要性</th> <th style="text-align: center;">エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">死 亡*</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">人工呼吸器装着日数</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ICU 滞在日数</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">気管チューブのトラブル (閉塞, 気道閉塞)</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">圧迫による皮膚障害・褥瘡</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> </tbody> </table> <p>*28日, 30日, 60日, 90日, ICU死亡, 院内死亡を含む</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	死 亡*	重大	⊕⊕○○ 低	人工呼吸器装着日数	重大	⊕○○○ 非常に低	ICU 滞在日数	重大	⊕○○○ 非常に低	気管チューブのトラブル (閉塞, 気道閉塞)	重大	⊕⊕⊕○ 中	圧迫による皮膚障害・褥瘡	重大	⊕⊕⊕○ 中	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																		
死 亡*	重大	⊕⊕○○ 低																		
人工呼吸器装着日数	重大	⊕○○○ 非常に低																		
ICU 滞在日数	重大	⊕○○○ 非常に低																		
気管チューブのトラブル (閉塞, 気道閉塞)	重大	⊕⊕⊕○ 中																		
圧迫による皮膚障害・褥瘡	重大	⊕⊕⊕○ 中																		

全体的なエビデンスの確実性

望ましい効果，望ましくない効果の方向性は一致しておらず，アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて，重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	たぶん重要な不確実性や多様性はないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは，介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																									
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ： <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>腹臥位を行わない(対照)</th> <th>腹臥位(介入)</th> <th>絶対差(95% CI)</th> <th>相対効果(RR)(95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡*</td> <td>447/1,030 (43.4%)</td> <td>418/1,088 (38.4%)</td> <td>69人減少/ 1,000人 (135人減少～ 13人増加)</td> <td>0.84 (0.69～ 1.03)</td> </tr> <tr> <td>人工呼吸器装着日数</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均0.48日短縮 (1.61日短縮～ 0.65日延長)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ICU滞在日数</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均1.03日延長 (1.7日短縮～ 3.75日延長)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>気管チューブのトラブル(閉塞，気道閉塞)</td> <td>64/403 (15.9%)</td> <td>96/405 (23.7%)</td> <td>83人増加/ 1,000人 (30人増加～ 151人増加)</td> <td>1.52 (1.19～ 1.95)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	腹臥位を行わない(対照)	腹臥位(介入)	絶対差(95% CI)	相対効果(RR)(95% CI)	死亡*	447/1,030 (43.4%)	418/1,088 (38.4%)	69人減少/ 1,000人 (135人減少～ 13人増加)	0.84 (0.69～ 1.03)	人工呼吸器装着日数	-	-	平均0.48日短縮 (1.61日短縮～ 0.65日延長)		ICU滞在日数	-	-	平均1.03日延長 (1.7日短縮～ 3.75日延長)		気管チューブのトラブル(閉塞，気道閉塞)	64/403 (15.9%)	96/405 (23.7%)	83人増加/ 1,000人 (30人増加～ 151人増加)	1.52 (1.19～ 1.95)	
アウトカム	腹臥位を行わない(対照)	腹臥位(介入)	絶対差(95% CI)	相対効果(RR)(95% CI)																							
死亡*	447/1,030 (43.4%)	418/1,088 (38.4%)	69人減少/ 1,000人 (135人減少～ 13人増加)	0.84 (0.69～ 1.03)																							
人工呼吸器装着日数	-	-	平均0.48日短縮 (1.61日短縮～ 0.65日延長)																								
ICU滞在日数	-	-	平均1.03日延長 (1.7日短縮～ 3.75日延長)																								
気管チューブのトラブル(閉塞，気道閉塞)	64/403 (15.9%)	96/405 (23.7%)	83人増加/ 1,000人 (30人増加～ 151人増加)	1.52 (1.19～ 1.95)																							

圧迫による 皮膚障害・褥瘡	54/171 (31.6%)	74/173 (42.8%)	114 人増加/ 1,000 人 (19 人増加～ 237 人増加)	1.36 (1.06～ 1.75)
*28 日, 30 日, 60 日, 90 日, ICU 死亡, 院内死亡を含む				
介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して, 「たぶん介入が有利」と判断した				

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが, すでに通常診療で実行されており, コストなどを考慮しても十分実行可能と思われる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが, すでに通常診療で実行されており, 実行可能と思われる	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない

エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究がない
価値観 Values	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨 Strong recommendation against the intervention ○	介入を行わないことを条件付きで推奨 Conditional recommendation against the intervention ○	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨 Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	介入を行うことを条件付きで推奨 Conditional recommendation for the intervention ●	介入を行うことを強く推奨 Strong recommendation for the intervention ○
---	---	---	---	---

結論

推奨 Recommendation

中等症および重症の成人 ARDS 患者において、長時間の腹臥位を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

実施には腹臥位にある程度習熟した医療機関で行う必要がある。また、腹臥位を行う場合は、施行時間は長時間（12 時間以上）を考慮するべきである。

理由 Justification

疑問 中等症または重症の成人 ARDS 患者に腹臥位を行うべきか？

患者 成人 ARDS 患者。

介入 腹臥位を行う。

対照 腹臥位を行わない。

アウトカム 死亡 (28 日, 30 日, 60 日, 90 日, ICU 死亡, 院内死亡), 人工呼吸器装着日数, ICU 滞在日数, 気管チューブのトラブル (閉塞, 気道閉塞), 圧迫による皮膚障害・褥瘡。

エビデンスの要約

SR の結果, PICO に一致した RCT が 7 件施行されており, これらを用いたメタ解析を施行した。VFD のアウトカムを含む RCT が 1 つのみであったため, 代替として人工呼吸器装着日数を検討した。気管チューブのトラブルは, 計画外抜去, 閉塞, 位置異常が別々のアウトカムとして報告されており統合は不可能と判断し, 重要性を考慮し気管チューブのトラブル (閉塞, 気道閉塞) のアウトカムを検討した。

益のアウトカムとして, 短期死亡 (7 RCT : n=2,118) に関する効果推定値は, 腹臥位を行わない場合と比較して腹臥位で 1,000 人あたり 69 人減少 (95% CI : 135 人減少~13 人増加), 人工呼吸器装着日数 (3 RCT : n=871) は, 平均差 0.48 日短縮 (95% CI : 1.61 日短縮~0.65 日増加), ICU 滞在日数 (3 RCT : n=518) は, 平均差 1.03 日増加 (95% CI : 1.7 日短縮~3.75 日増加) であり, 介入による望ましい効果を「中程度」と判断した。一方, 害のアウトカムとして, 気管チューブのトラブル (2 RCT : n=808) に関する効果推定値は, 腹臥位を行わない場合と比較して腹臥位で 1,000 人あたり 83 人増加 (95% CI : 30 人増加~151 人増加), 圧迫による皮膚障害・褥瘡 (2 RCT : n=344) は 1,000 人あたり 114 人増加 (95% CI : 19 人増加~237 人増加) であり, 予想される害は「小さい」と判断した。以上から, 介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して, 「たぶん介入が有利」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果の結果は介入により死亡を減少, 人工呼吸器装着日数を短縮, ICU 滞在日数を増加させた。一方, 望ましくない効果の結果は介入により気道や皮膚トラブルを増加させた。以上により, 望ましい効果, 望ましくない効果の方向性は一致しておらず, アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

仰臥位から腹臥位に体位変換を行うには, 通常よりも多くの人手が必要となるが, 追加の高価な機材の購入は必要ないため, コストは最小限であると思われる。一方で, 腹臥位により気道トラブルや皮膚障害発症の懸念があるが, その害は最小限であると思われる。また, 公平性に関して, 腹臥位治療は, 通常の ARDS 診療の範囲内の医療行為であると考えられるため, ARDS 管理に習熟した施設であれば可能である。一方, 施設の習熟度, マンパワーにより安全性が不公平になる可能性がある。実行可能性に関して, 国際疫学調査では重症 ARDS 患者の 33% にのみ腹臥位療法が施行されていた²⁾。本邦でのエビデンスはないが, すでに通常診療で実行されており, コストなどを考慮しても十分実行可能と思われる。

パネル会議

事前投票では, 修正 Delphi 法により, 「中等症および重症の成人 ARDS 患者において, 長時間の腹臥位を行うことを条件付きで推奨する」が, 中央値 9.0 点, 見解不一致指数 0.132 であった。

パネル会議では, ランドマーク研究である PROSEVA 研究³⁾において腹臥位群・対照群の両群で筋弛緩薬が併用されていたことについての議論があった。その結果, パネル会議では, 再投票はなく, 最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

付加的な考慮事項

実施には腹臥位にある程度習熟した医療機関で行う必要がある。腹臥位を行う場合は、中等症・重症の ARDS 患者に限定し、腹臥位施行時間は長時間（12 時間以上）を考慮するべきである。また、ランダム研究である PROSEVA 研究³⁾において腹臥位群・対照群の両群で筋弛緩薬が併用されていた（腹臥位群 91%、対照群 82.3%）ことに留意が必要である。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

サブグループとして、腹臥位時間（12 時間以上）、肺保護換気併用（1 回換気量 \leq 8 mL/PBW）、ベルリン定義による酸素化障害（中等症・重症のみ）で解析を行った。

腹臥位時間（12 時間以上）（4 RCT：n=984）では、短期死亡に関する効果推定値は、腹臥位を行わない場合と比較して腹臥位でリスク差 1,000 人あたり 119 人減少（95% CI：185 人減少～35 人減少）であった。肺保護換気併用（1 回換気量 \leq 8 mL/PBW）（4 RCT：n=888）では、1,000 人あたり 118 人減少（95% CI：200 人減少～4 人減少）であった。ベルリン定義による酸素化障害（中等症・重症のみ）（4 RCT：n=984）では、1,000 人あたり 119 人減少（95% CI：185 人減少～35 人減少）であった。

以上、いずれのサブグループ（長時間の腹臥位、肺保護換気併用、中等症・重症の低酸素血症）でも、腹臥位の施行が死亡を改善する可能性が示唆された。

サブグループの有益性に関しては、今後十分に検出力のある研究が必要であるが、現時点では、腹臥位を行う場合は、中等症・重症の ARDS 患者に限定し、腹臥位施行時間は長時間（12 時間以上）を考慮するべきである。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

腹臥位は ARDS 管理や腹臥位にある程度習熟した施設で施行するべきである。施行する際には、複数名のスタッフが必要であり、施設あるいは時間帯によっては施行不可能な場合もあることに留意が必要である。今回、SR で検討した大部分の研究で、組み入れ基準として、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比 $<$ 150 mmHg を基準としており、AECC 基準、ベルリン定義における ARDS の酸素化障害の基準とは異なることに留意が必要である。

2016 年の本邦の『ARDS 診療ガイドライン』の推奨⁴⁾では、「成人 ARDS 患者（特に中等症・重症例）において、腹臥位管理を施行することを提案する（GRADE 2C、弱い推奨/低い確実性のエビデンス）」であった。

関連する診療ガイドラインとして、『Surviving Sepsis Campaign 2016 のガイドライン』⁵⁾では、「敗血症で ARDS を発症し、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比が 150 mmHg 未満の成人患者には、仰臥位よりも腹臥位を用いることを推奨する（強い推奨/中等度の確実性のエビデンス）」と推奨されている。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

高リスク成人 ARDS 患者において腹臥位を実施する場合、呼吸・循環をモニタリングしながら行う必要がある。腹臥位中は、気管チューブの閉塞や位置異常、点滴ラインの閉塞、眼球などの圧迫、体位による神経障害の可能性に注意する必要がある。腹臥位にあたっては患者家族への十分な説明・同意が必要である。推奨の実施にあたって臨床上的問題として腹臥位の有害事象について更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

長期的な予後，他の治療法（ECMO）との併用効果，腹臥位の最適な持続時間の検証が必要である。

参考文献

- 1) Guérin C, Albert RK, Beitler J, et al. Prone position in ARDS patients : why, when, how and for whom. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 2385-96.
- 2) Guérin C, Beuret P, Constantin JM, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients : the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med* 2018 ; 44 : 22-37.
- 3) Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 2159-68.
- 4) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
- 5) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock : 2016. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 304-77.

領域 D 呼吸器周辺治療

CQ
36

重症の成人 ARDS 患者に ECMO を行うべきか？

推奨

重症の成人 ARDS 患者において ECMO を実施することを条件付きで推奨する (条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス : GRADE 2B).

付帯事項

標準的な肺保護換気, および筋弛緩薬投与や腹臥位療法といった補助療法に対して抵抗性の重症の低酸素血症や高二酸化炭素血症がある場合には, ECMO の適応や患者搬送に関して, 経験ある施設や専門家に判断を仰ぐことが望ましい。

1 背景, この問題の優先度

重症 ARDS 患者に ECMO 導入を行うことは, 通常の人工呼吸器管理では維持が困難な重症呼吸不全に対するレスキュー効果や, 肺損傷を最小限にすることで死亡の軽減が期待されている。しかし, 適応やタイミング判断が難しく, また, 合併症も多いことから ECMO の有効性は確立していない。ECMO 導入と死亡の関係, そして, 有害事象について明らかにすることは重要臨床課題である。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 成人 ARDS 患者で, 通常の人工呼吸器管理に抵抗性の低酸素血症および高二酸化炭素血症のある患者。

介入 (I) : ECMO (VA-ECMO および VV-ECMO) 導入による治療 (ECCO₂R は含ま

ない)。

対照 (C) : 通常の人工呼吸器管理のみによる治療。

アウトカム (O) : 60 日死亡, 90 日死亡, 脳卒中。

2 エビデンスの要約

SR の結果, 重症 ARDS 患者において ECMO を使用するか, 従来の人工呼吸器管理のみでの治療を行うかを比較検討した RCT は 2 つであった (CESAR 研究¹⁾ および EOLIA 研究²⁾。これらの 2 つの RCT の結果をメタ解析した。

益のアウトカムとして, 60 日死亡 (2RCT : n=429) に関する効果推定値は, “対照” と比較して “介入” でリスク差 133 人減少/1,000 人 (95%CI : 204 人減少~43 人減少), 90 日死亡 (2RCT : n=429) に関する効果推定値は, “対照” と比較して “介入” でリスク差 127 人減少/1,000 人 (95%CI : 200 人減少~

39人減少)であった。以上より、介入による望ましい効果を「中程度」と判断した。

一方、害のアウトカムとして脳卒中を評価した。その結果、ECMOの施行で脳卒中(1RCT:n=249)は40人減少/1,000人(95%CI:58人減少~25人増加)であった。しかし、介入により25人多くなる可能性もあるために、結果としては「小さい」と判断した。また、「重要」なアウトカムではあるが出血関連合併症についても評価したところ、ECMOの施行で出血関連合併症(1RCT:n=249)は179人増加/1,000人(95%CI:48人増加~367人増加)であった。

以上から、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん介入が有利」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果と望ましくない効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用して「中」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

ECMOを施行するためには、人工心肺装置および人工肺を含む回路が必要であり、そのコストが懸念される。英国で行われたARDS患者に対するECMOの有用性を検討したCESAR研究¹⁾では、ECMOにかかる費用を19,252ポンド/1QALY(日本円で約270万/1QALY)と試算している。同様のデータは本邦では示されていない。また、ECMOの導入および管理には専門的知識および技術を要する多職種のスタッフが複数人必要であり、各施設における人的リソースにも考慮する必要がある。

特別な医療資機材を要するため、施設によってはその施行が現実的に困難な場合がある。特

に、欧米においてはECMO治療を集約化し、ECMOを施行できない施設で適応患者が発生した場合に、ECMOセンターへ患者を搬送しECMOを施行する方法が行われている。本邦においても、ECMOプロジェクトが開始され、ECMO治療の集約化が試みられている。

5 パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により、「重症の成人ARDS患者においてECMOを実施することを条件付きで推奨する」が、中央値8.0点、見解不一致指数0.1316であった。パネル会議では、出血関連合併症に対する懸念やECMO施行のトレーニングや患者選定についての議論があった。その結果、パネル会議では再投票はなく最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

検討すべきサブグループはないが、ECMOを施行するべき抵抗性の重症の低酸素血症や高二酸化炭素血症の定義については決まったものはない。CESAR研究においてはMurray score<3、または、pH<7.2の非代償性高二酸化炭素血症を対象としている。また、EOLIA研究においては通常の人工呼吸器管理、および筋弛緩薬や腹臥位といった補助療法を行っても、①P/F比<50が3時間以上、②P/F比<80が6時間以上、③pH<7.25およびPaCO₂≥60mmHgが6時間以上続く、のいずれかの場合をECMO導入基準としている。これらを参考に各施設において適応を判断する。

4 実施上の考慮事項

ECMOを施行するためには、人工心肺装置および人工肺を含む回路が必要であり、そのコストが懸念される。英国で行われたARDS患者に対するECMOの有用性を検討したCESAR研

究¹⁾では、ECMOにかかる費用を19,252ポンド/1QALY（日本円で約270万/1QALY）と試算している。同様のデータは本邦では示されていないため、今後検討される必要がある。また、ECMOの導入および管理には専門的知識および技術を要する多職種のスタッフが複数人必要であり、各施設における人的リソースにも考慮する必要がある。人的リソースの維持のためには、ある程度の症例数の曝露と、トラブルシューティングに対するシミュレーショントレーニングが必要と考える。各施設における実現可能性についてはすべての施設での施行というよりも、ECMOセンターへの集約化が期待される。

ECMOを施行する目的は、重症の低酸素血症または高二酸化炭素血症の患者に対して、人工肺による酸素化と換気の助けを受けて、自己肺での人工呼吸器管理においてlung restを維持することにある。ECMO施行中の人工呼吸器設定について明確なプロトコルなどはないものの、少なくとも通常の肺保護換気は達成するように設定を行う。また、ECMO施行時は回路内凝固を防ぐために抗凝固療法が必須であり、適切な凝固モニタリングの上で出血合併症に注意する必要がある。また、異物挿入が伴うため感染合併症にも注意する。さらには、回路内凝固による突然のECMO停止や人工肺やポンプ機能の低下等、機械的合併症にも習熟している必要があり、適宜トラブルシューティングに対するシミュレーショントレーニングが必要と考える。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

該当なし。

参考文献

1) Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of con-

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたっての臨床上の問題としてECMO使用による有害事象や費用対効果について更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

ECMO中の人工呼吸器設定や凝固モニタリングなどの施行中の適切な管理方法については今後、更なる研究が期待される。また、コストベネフィットについては今後、本邦における検討が必要である。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress Syndrome」「Acute Lung Injury」「Extracorporeal Membrane Oxygenation」をキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRALおよび医中誌で2020年5月26日までの文献を検索したところ1,649件の研究が同定され、スクリーニングの結果、2件^{1,2)}のRCTを採用した。

9 本CQで対象とした研究

Peek 2009¹⁾, Combes 2018²⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ36-1 Search strategy.
- ・資料 CQ36-2 フローダイアグラム。
- ・資料 CQ36-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ36-4 Forest plot.
- ・資料 CQ36-5 エビデンスプロファイル。
- ・資料 CQ36-6 Evidence-to-Decision.

ventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2009 ; 374 : 1351-63.

- 2) Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2018 ; 378 : 1965-75.

資料 CQ36-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/5/26)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult [mh]
#2	Acute lung injury [mh]
#3	ALI [tiab] OR ARDS [tiab]
#4	acute lung injur* [tiab] OR acute respiratory distress [tiab] OR acute respiratory failure[tiab]
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	Extracorporeal Membrane Oxygenation[mh]
#7	Oxygenators[mh]
#8	Extracorporeal Membrane Oxygenation[tiab]
#9	Oxygenator*[tiab]
#10	extracorporeal lung assist[tiab]
#11	extracorporeal life support[tiab]
#12	ECMO[tiab] OR ECLA[tiab] OR ECLS[tiab]
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#5 AND #13
#15	Controlled clinical trial[pt]
#16	randomized[tiab]
#17	placebo[tiab]
#18	randomly [tiab]
#19	trial[tiab]
#20	groups [tiab]
#21	systematic review[pt]
#22	meta-analysis[pt]
#23	review[pt]
#24	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
#25	#14 AND #24
#26	animals[mh] NOT humans[mh]
#27	#25 NOT #26

CENTRAL (Search date : 2020/5/26)

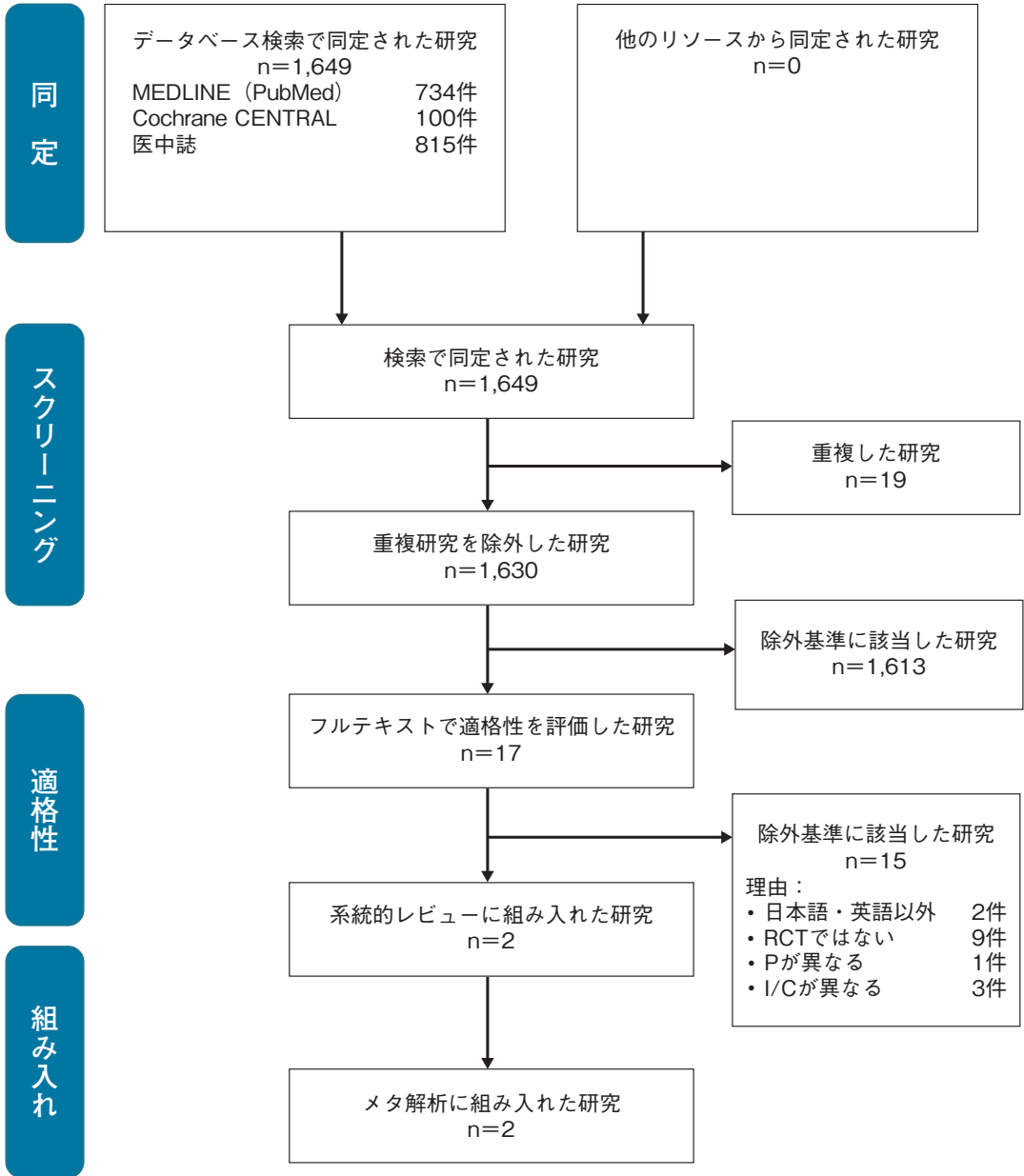
#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult [mh]
#2	Acute lung injury [mh]
#3	ALI [tiab] OR ARDS [tiab]
#4	acute lung injur* [tiab] OR acute respiratory distress [tiab] OR acute respiratory failure[tiab]
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	Extracorporeal Membrane Oxygenation[mh]
#7	Oxygenators[mh]
#8	Extracorporeal Membrane Oxygenation[tiab]
#9	Oxygenator*[tiab]
#10	extracorporeal lung assist[tiab]
#11	extracorporeal life support[tiab]
#12	ECMO[tiab] OR ECLA[tiab] OR ECLS[tiab]

#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#5 AND #13
#15	Controlled clinical trial[pt]
#16	randomized[tiab]
#17	placebo[tiab]
#18	randomly [tiab]
#19	trial[tiab]
#20	groups [tiab]
#21	systematic review[pt]
#22	meta-analysis[pt]
#23	review[pt]
#24	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
#25	#14 AND #24
#26	animals[mh] NOT humans[mh]
#27	#25 NOT #26

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/ 5/ 26)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#2	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#3	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	ECMO/TH OR ECMO/TA OR 膜型体外循環人工肺/TA

資料 CQ36-2 フローダイアグラム



資料 CQ36-3 Risk of bias

60 日死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CESAR 2009	+	+	-	+	-	+	-
EOLIA 2018	+	+	-	+	+	+	?

90 日死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CESAR 2009	+	+	-	+	-	+	-
EOLIA 2018	+	+	-	+	+	+	?

入院日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CESAR 2009	+	+	-	+	-	+	-
EOLIA 2018	+	+	-	+	-	+	?

人工呼吸器非使用日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
EOLIA 2018	+	+	-	+	+	+	?

脳卒中

EOLIA 2018							
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

SF-36

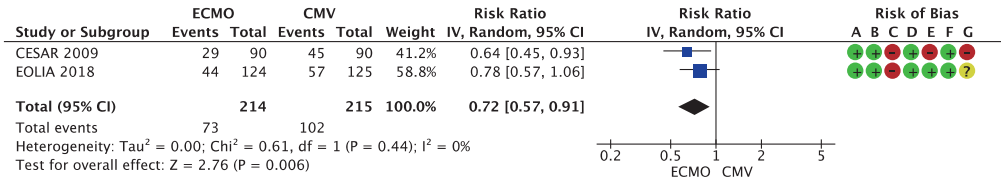
CESAR 2009							
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

出血関連合併症

EOLIA 2018							
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

資料 CQ36-4 Forest plot

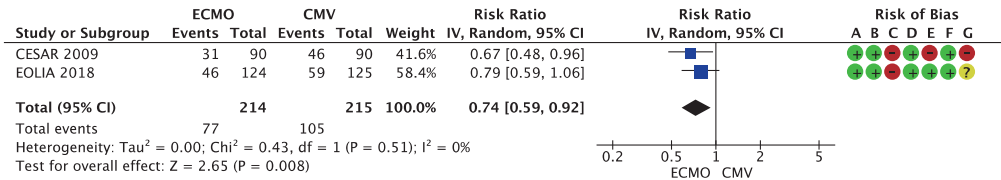
60 日死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

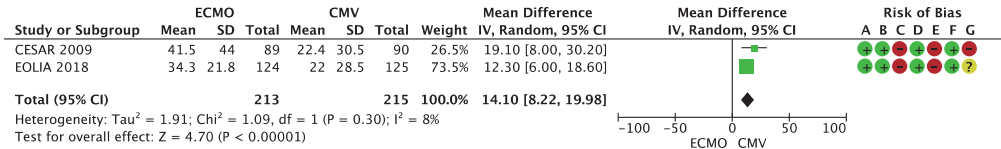
90 日死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

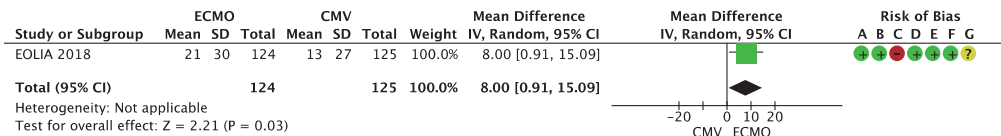
入院日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

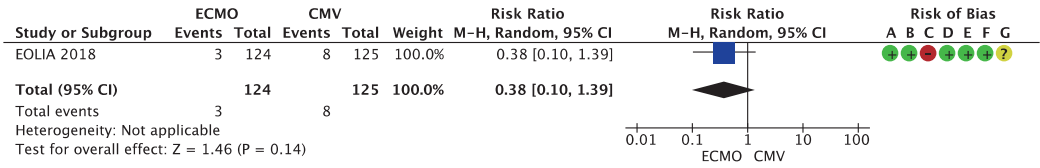
人工呼吸器非使用日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

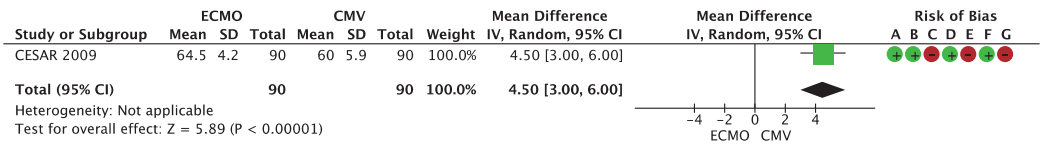
脳卒中



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

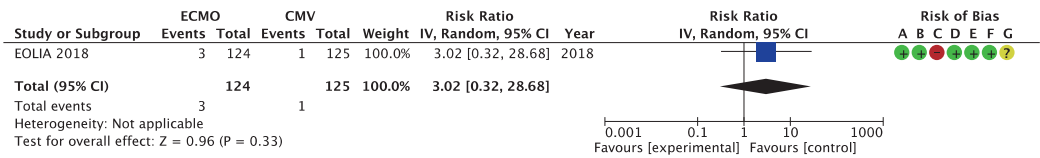
SF-36



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

出血関連合併症



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ36-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	ECMO	CMV	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
60 日死亡												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	73/214 (34.1%)	102/215 (47.4%)	RR 0.72 (0.57~0.91)	1,000 人あたり 133 人減少 (204 人減少~43 人減少)	⊕⊕⊕○ 中	重大
90 日死亡												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	77/214 (36.0%)	105/215 (48.8%)	RR 0.74 (0.59~0.92)	1,000 人あたり 127 人減少 (200 人減少~39 人減少)	⊕⊕⊕○ 中	重大
入院日数												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	213	215	-	平均 14.1 日延長 (8.22 日延長~19.98 日延長)	⊕⊕⊕○ 中	重要
VFD*												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	124	125	-	平均 8 日延長 (0.91 日延長~15.09 日延長)	⊕⊕○○ 低	重要
脳卒中												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	3/124 (2.4%)	8/125 (6.4%)	RR 0.38 (0.10~1.39)	1,000 人あたり 40 人減少 (58 人減少~25 人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
SF-36												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	90	90	-	平均 4.5 点高い (3 点高い~6 点高い)	⊕⊕○○ 低	重要
出血関連合併症												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	57/124 (46.0%)	35/125 (28.0%)	RR 1.64 (1.17~2.31)	1,000 人あたり 179 人増加 (48 人増加~367 人増加)	⊕⊕○○ 低	重要

*28 日間の人工呼吸器非使用日数 (VFD)。

CI : 信頼区間, RR : リスク比。

説明

- 採用した 2 つの RCT のうち 1 つは治療途中で 35/128 人がクロスオーバーされていること, もう 1 つは ECMO 介入群のうち 22/89 人が ECMO 導入を行っていない。
- サンプルサイズが小さい。

資料 CQ36-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ36：重症の成人 ARDS 患者に ECMO を行うべきか？

集団：	成人 ARDS 患者で、通常の人工呼吸器管理に抵抗性の低酸素血症や高二酸化炭素血症のある患者
介入：	Extracorporeal membrane oxygenation：ECMO (VA-ECMO および VV-ECMO) 導入による治療 (ECCO ₂ R は含まない)
比較対照：	通常の人工呼吸器管理のみによる治療
主要なアウトカム：	60 日死亡, 90 日死亡, 脳卒中
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	重症 ARDS 患者に ECMO 導入を行うことで、通常の人工呼吸器管理では維持が困難な重症呼吸不全に対するレスキュー効果や、肺損傷を最小限にすることで死亡の軽減が期待される。しかし、適応やタイミング判断が難しく、また、合併症も多いことから ECMO の有効性は確立していない。ECMO 導入と死亡の関係、そして、有害事象について明らかにすることは重要臨床課題である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	重症 ARDS 患者に ECMO 導入を行うことで、通常の人工呼吸器管理では維持が困難な重症呼吸不全に対するレスキュー効果や、肺損傷を最小限にすることで死亡の軽減が期待される。しかし、適応やタイミング判断が難しく、また、合併症も多いことから ECMO の有効性は確立していない。ECMO 導入と死亡の関係、そして、有害事象について明らかにすることは重要臨床課題である。したがって、この問題の優先度は高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SR の結果、PICO に一致した RCT が 2 件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した。 益のアウトカムとして、60 日死亡 (2 RCT : n=429) に関する効果推定値は、“対照”と比較して“介入”で 1,000 人あたり 133 人減少 (95% CI : 204 人減少～43 人減少)、90 日死亡 (2 RCT : n=429) に関する効果推定値は、“対照”と比較して“介入”で 1,000 人あたり 127 人減	

少（95% CI：200人減少～39人減少）であった。以上より，介入による望ましい効果を「中程度」と判断した

望ましくない効果 Undesirable effects
 予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	害のアウトカムとしては脳卒中を重大なアウトカムとして評価した。その結果，ECMOの施行で脳卒中（1 RCT：n=249）は1,000人あたり40人減少（95% CI：58人減少～25人増加）であった。しかし，介入により25人多くなる可能性もあるために，結果としては望ましくない効果は「小さい」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence
 効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考												
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡（60日）</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>死亡（90日）</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>脳卒中</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> </tbody> </table> <p>全体的なエビデンスの確実性 望ましい効果と望ましくない効果の方向性は一致しており，アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用して「中」と判断した</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	死亡（60日）	重大	⊕⊕⊕○ 中	死亡（90日）	重大	⊕⊕⊕○ 中	脳卒中	重大	⊕⊕○○ 低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性												
死亡（60日）	重大	⊕⊕⊕○ 中												
死亡（90日）	重大	⊕⊕⊕○ 中												
脳卒中	重大	⊕⊕○○ 低												

価値観 Values
 人々が主な成果をどの程度評価しているかについて，重要な不確実性やばらつきがあるか？
 Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある	重要な不確実性や多様性はないと判断した	

- たぶん重要な不確実性や多様性はない
 ●重要な不確実性や多様性はない

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
○対照が有利 ○たぶん対照が有利 ○介入と対照のどちらも有利でない ●たぶん介入が有利 ○介入が有利 ○一概には言えない ○わからない	結果のまとめ					
	アウトカム	通常の治療 (対照)	ECMO による治療 (介入)	絶対差 (95% CI)	相対効果 (RR) (95% CI)	
	死亡 (60 日)	102/215 (47.4%)	73/214 (34.1%)	133 人減少/ 1,000 人 (204 人減少～ 43 人減少)	0.72 (0.57～0.91)	
	死亡 (90 日)	105/215 (48.8%)	77/214 (36.0%)	127 人減少/ 1,000 人 (200 人減少～ 39 人減少)	0.74 (0.59～0.92)	
	脳卒中	8/125 (6.4%)	3/124 (2.4%)	40 人減少/ 1,000 人 (58 人減少～ 25 人増加)	0.38 (0.10～1.39)	
介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん介入が有利」と判断した						

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
○いいえ ○たぶんいいえ ●たぶんはい ○はい ○一概には言えない ○わからない	特別な医療資機材を要するが、本邦においては重症 ARDS を診療する施設では有している場合が多く、選択肢として主要なステークホルダーにはたぶん受け入れられる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	特別な医療資機材を要するため、施設によってはその施行が現実的に困難な場合がある。一方で、特に欧米においては ECMO 治療を集約化することで、ECMO を施行できない施設で適応患者が発生した場合に、ECMO センターへ患者を搬送し ECMO を施行する方法が行われている。本邦においても、ECMO プロジェクトが開始され、ECMO 治療の集約化が試みられている	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	●	○

結論

推奨 Recommendation

重症の成人 ARDS 患者において ECMO を実施することを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

標準的な肺保護換気、および筋弛緩薬投与や腹臥位療法といった補助療法に対して抵抗性の重症の低酸素血症や高二酸化炭素血症がある場合には、ECMO の適応や患者搬送に関して、経験ある施設や専門家に判断を仰ぐことが望ましい。

理由 Justification

疑問 重症の成人 ARDS 患者に ECMO を行うべきか？

患者 成人 ARDS 患者で、通常の人工呼吸器管理に抵抗性の低酸素血症および高二酸化炭素血症のある患者。

介入 ECMO（VA-ECMO および VV-ECMO）導入による治療（ECCO₂R は含まない）。

対照 通常の人工呼吸器管理のみによる治療。

アウトカム 60 日死亡、90 日死亡、脳卒中。

エビデンスの要約

SR の結果、重症 ARDS 患者において ECMO を使用するか、従来の人工呼吸器管理のみでの治療を行うかを比較検討した RCT は 2 つであった（CESAR 研究¹⁾ および EOLIA 研究²⁾）。これらの 2 つの RCT の結果をメタ解析した。

益のアウトカムとして、60 日死亡（2 RCT：n=429）に関する効果推定値は、ECMO の使用で 1,000 人あたり 133 人減少（95% CI：204 人減少～43 人減少）し、90 日死亡（2 RCT：n=429）に関する効果推定値は、1,000 人あたり 127 人減少（95% CI：200 人減少～39 人減少）した。以上より、介入による望ましい効果を「中程度」と判断した。

一方、害のアウトカムとして脳卒中を評価した。その結果、ECMO の施行で脳卒中（1 RCT：n=249）は 1,000 人あたり 40 人減少（95% CI：58 人減少～25 人増加）したが、介入により 25 人多くなる可能性を考慮し、結果として介入による望ましくない効果は「小さい」と判断した。また、「重要」なアウトカムではあるが出血関連合併症（1 RCT：n=249）に関する効果推定値は 1,000 人あたり 179 人増加（95% CI：48 人増加～367 人増加）した。

以上から、効果と害のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果と望ましくない効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用して「中」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

ECMOを施行するためには、人工心肺装置および人工肺を含む回路が必要であり、そのコストが懸念される。英国で行われたARDS患者に対するECMOの有用性を検討したCESAR研究¹⁾では、ECMOにかかる費用を19,252ポンド/1QALY（日本円で約270万/1QALY）と試算している。同様のデータは本邦では示されていない。また、ECMOの導入および管理には専門的知識および技術を要する多職種のスタッフが複数人必要であり、各施設における人的リソースにも考慮する必要がある。

特別な医療資機材を要するため、施設によってはその施行が現実的に困難な場合がある。欧米においてはECMO治療を集約化することで、ECMOを施行できない施設で適応患者が発生した場合に、ECMOセンターへ患者を搬送しECMOを施行する方法が行われている。本邦においても、ECMOプロジェクトが開始され、ECMO治療の集約化が試みられている。

パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により、「重症の成人ARDS患者においてECMOを実施することを条件付きで推奨する」が、中央値8.0点、見解不一致指数0.1316であった。パネル会議では、出血関連合併症に対する懸念や、ECMO施行のトレーニングや患者選定についての議論があった。その結果、パネル会議では再投票はなく最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

検討すべきサブグループはないが、ECMOを施行すべき抵抗性の重症の低酸素血症や高二酸化炭素血症の定義については決まったものはない。CESAR研究においてはMurray score<3、または、pH<7.2の非代償性高二酸化炭素血症を対象としている。また、EOLIA研究においては通常の人工呼吸器管理および、筋弛緩薬や腹臥位といった補助療法を行っても、①P/F比<50が3時間以上、②P/F比<80が6時間以上、③pH<7.25およびPaCO₂≥60 mmHgが6時間以上続く、のいずれかの場合をECMO導入基準としている。これらを参考に各施設において適応を判断する。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

ECMOを施行するためには、人工心肺装置および人工肺を含む回路が必要であり、そのコストが懸念される。英国で行われたARDS患者に対するECMOの有用性を検討したCESAR研究¹⁾では、ECMOにかかる費用を19,252ポンド/1QALY（日本円で約270万/1QALY）と試算している。同様のデータは本邦では示されていないため、今後検討される必要がある。また、ECMOの導入および管理には専門的知識および技術を要する多職種のスタッフが複数人必要であり、各施設における人的リソースにも考慮する必要がある。人的リソースの維持のためには、ある程度の症例数の曝露と、トラブルシューティングに対するシミュレーショントレーニングが必要と考える。各施設における実現可能性についてはすべての施設での施行というよりもECMOセンターへの集約化が期待される。

ECMOを施行する目的は、重症の低酸素血症または高二酸化炭素血症の患者に対して、人工肺による酸素化と換気の助けを受けて、lung restを維持することにある。ECMO中の人工呼吸器設定

については明確なものはないものの、少なくとも通常の肺保護換気は達成するよう設定を行う。また、ECMO 施行時は回路内凝固を防ぐために抗凝固療法が必須であり、適切な凝固モニタリングの上で出血合併症に注意する必要がある。また、異物挿入が伴うため感染合併症にも注意する。さらには、回路内凝固による突然の ECMO 停止や人工肺やポンプ機能の低下など、機械的合併症にも習熟している必要があり、適宜トラブルシューティングに対するシミュレーショントレーニングが必要と考える。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたっての臨床上的の問題として ECMO 使用による有害事象や費用対効果について更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

ECMO 中の人工呼吸器設定や凝固モニタリングなどの施行中の適切な管理方法については今後更なる研究が期待される。また、コストベネフィットについては今後本邦における検討が必要である。

参考文献

- 1) Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2009 ; 374 : 1351-63.
- 2) Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2018 ; 378 : 1965-75.

領域 D 呼吸器周辺治療

CQ
37

成人 ARDS 患者において、早期気管切開を行うべきか？

推奨

成人 ARDS 患者において、早期気管切開を行うことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D)。

付帯事項

早期気管切開の明確な定義はなく、多くの研究では人工呼吸開始後 48 時間以内から 10 日以内と定義されており、全身状態が安定すれば早期気管切開が考慮される。一方、早期気管切開によって、本来気管切開が不要な患者に対して施行してしまう懸念がある。また、高濃度酸素、高い気道内圧あるいは高い PEEP を要している ARDS 患者では、今回の SR で集積された研究の患者群よりも、気管切開そのものの危険性が高い可能性もあり、本推奨の患者への適応には十分な検討が必要である。

1 背景、この問題の優先度

気管切開は気管挿管に比べて死腔の減少や鎮静鎮痛薬の減量、声帯損傷の回避などの利点がある^{1,2)}。しかし、気管切開は侵襲的であり出血や気道狭窄による抜去困難の可能性もある。14 日以上気管挿管には気管切開を行うことが一般的であるが、それより早期の気管切開により、気管切開の利点が増大し、人工呼吸器装着日数や VAP が減少し予後が改善する可能性が報告されている³⁾。したがって、人工呼吸器装着が長期にわたる可能性が高い ARDS 患者において、早期気管切開が患者の予後を改善するかを明らかにすることは重要臨床課題である。したがって、この問題の優先度はおそらく高

い。なお、現時点では、小児 ARDS 患者での早期気管切開を検討した研究は存在しないため、成人 ARDS のみを対象とした。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：人工呼吸器管理が必要な成人 ARDS 患者。

介入 (I)：早期気管切開 (外科的、経皮的を問わない) 実施。

対照 (C)：早期気管切開 (外科的、経皮的を問わない) 非実施。

アウトカム (O)：死亡 (短期)、人工呼吸器関連肺炎 (VAP)、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、気管切開孔の出血、気管切開孔の

感染。

2 エビデンスの要約

SRの結果、PICOに一致したランダム化比較試験(RCT)が14件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した。

益のアウトカムとして、短期死亡(14RCT: n=2,887)に関する効果推定値は、早期気管切開を行わない場合と比較して早期気管切開でリスク差37人減少/1,000人(95% CI: 70人減少~0)、VAP(8RCT: n=1,527)は、リスク差67人減少/1,000人(95% CI: 120人減少~5人増加)、VFD(4RCT: n=1,243)は、平均差1.2日延長(95% CI: 0.57日延長~1.82日延長)であった。以上から、介入による望ましい効果を「小さい」と判断した。一方、害のアウトカムとして、気管切開孔の出血(5RCT: n=1,715)に関する効果推定値は、早期気管切開を行わない場合と比較して早期気管切開でリスク差7人増加/1,000人(95% CI: 5人減少~30人増加)、気管切開孔の感染(4RCT: n=816)は、リスク差12人増加/1,000人(95% CI: 6人減少~54人増加)であり、予想される害は、「わずか」と判断した。以上から、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん介入が有利」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

本邦における気管切開術の診療報酬点数は2,570点(25,700円)である。気管切開術は

通常診療の範囲内の医療行為であり、追加の機材の購入や人材確保は必要ないため、介入による弊害は少ないと考えられる。一方で、早期気管切開により不必要に気管切開が施行される可能性も考えられる。また、医療資源の公平性に関して、検討に使用されたエビデンスはないが、医療資源の分配に懸念はなく、通常診療の範囲内の医療行為である。実行可能性に関して、検討に使用されたエビデンスはないが、すでに通常診療で実行されており、コストなどを考慮しても十分実行可能と思われる。

5 パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により、「成人ARDS患者において、早期気管切開を行うことを提案する」が、中央値8.0点、見解不一致指数0.292であった。

パネル会議では、早期気管切開の定義や推奨の方向性についての議論があった。今回のSR・メタ解析の結果からは早期気管切開が予後を改善する可能性が示された。一方、エビデンスの確実性は「非常に低」であり、今回の推奨を受けて、ルーチンの早期気管切開が増加することによる弊害(不要な気管切開、関連するコストの増大)が懸念された。その結果、パネル会議で「成人ARDS患者において、早期気管切開を行うことを提案する」について再投票を行い、中央値8.0点、見解不一致指数0.000で最終的に合意に至った。

3 サブグループの検討事項

ARDS患者では、今回検討された長期の人工呼吸器管理が予想される患者(頭部外傷など)よりも一般的に重症度が高く、予後は不良である点に留意が必要である。早期気管切開の明確な定義はなく、研究間において48時間以内から10日以内のものまで幅がある。サブグループとして気管切開のタイミングでの検討が必要

である。

4 実施上の考慮事項

重症ARDS患者においては、高濃度酸素、高い気道内圧あるいは高い PEEP を要しているため十分な準備を行い、ICU もしくは手術室で呼吸・循環をモニタリングしながら熟練した術者が気管切開を行う必要がある。その施行にあたっては患者家族への十分な説明・同意が必要である。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

2016年の本邦の『ARDS 診療ガイドライン』の推奨⁴⁾では、「成人ARDS患者において、早期気管切開を行わないことを提案する (GRADE 2C, 弱い推奨/低の確実性のエビデンス) 付帯事項：上気道閉塞の遷延が予想される患者、挿管を維持するために要する鎮静・鎮痛薬による循環動態不安定やリハビリの遅延などが生じている患者など、一部症例では早期気管切開に利がある可能性は捨てきれないが、すべての症例で早期気管切開を行うことは勧められない」であった。前回の診療ガイドライン⁴⁾では、検討したアウトカムは死亡、VAPのみであったが、本診療ガイドラインでは短期死亡、VAP、VFD、気管切開孔の出血・感染が検討されており、より多角的な面から早期気管切開の益と害が検討されている。一方で、2015年のCochrane データベースのSR⁵⁾と同様に、エビデンスの確実性が非常に低く、推奨の方向性の決定に苦慮した。これは、研究間の臨床的および方法論的な不均一性が、エビデンスの確実性を低下させていると考えられた。よって、この推奨内容を臨床現場に適応する場合は、症例ごとに十分な検討が必要である。具体的には、重症患者において、気管切開は、明確な臨床適応がある場合に、患者の予後、QOLを考慮して、

集学的評価を行った上で行うべきである⁶⁾。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題として早期気管切開に伴う有害事象について更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

ARDS患者を対象とした適切な介入のタイミングを検討する研究が必要である。また、気管切開術の手法（外科的気管切開と経皮的気管切開）を検討した研究も必要である⁵⁾。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress Syndrome」「Tracheostomy」「Tracheotomy」をキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で2020年5月26日までの文献を検索したところ2,408件の研究が同定され、スクリーニングの結果14件⁷⁻²⁰⁾のRCTを採用した。

9 本CQで対象とした研究

Sugerman 1997⁷⁾, Saffle 2002⁸⁾, Boudierka 2004⁹⁾, Rumbak 2004¹⁰⁾, Blot 2008¹¹⁾, Terragni 2010¹²⁾, Trouillet 2011¹³⁾, Koch 2012¹⁴⁾, Zheng 2012¹⁵⁾, Young 2013¹⁶⁾, Diaz-Prieto 2014¹⁷⁾, Dunham 2014¹⁸⁾, Mohamed 2014¹⁹⁾, Yadav 2017²⁰⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ37-1 Search strategy.
- ・資料 CQ37-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ37-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ37-4 Forest plot.
- ・資料 CQ37-5 エビデンスプロファイル.

・資料 CQ37-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Cheung NH, Napolitano LM. Tracheostomy : epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. *Respir Care* 2014 ; 59 : 895-915.
- 2) Freeman BD, Morris PE. Tracheostomy practice in adults with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 2890-6.
- 3) de Franca SA, Tavares WM, Salinet ASM, et al. Early tracheostomy in severe traumatic brain injury patients : a meta-analysis and comparison with late tracheostomy. *Crit Care Med* 2020 ; 48 : e325-31.
- 4) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
- 5) Andriolo BN, Andriolo RB, Saconato H, et al. Early versus late tracheostomy for critically ill patients. *Cochrane database Syst Rev* 2015 ; 1 : CD007271.
- 6) Aquino Esperanza J, Pelosi P, Blanch L. What's new in intensive care : tracheostomy-what is known and what remains to be determined. *Intensive Care Med* 2019 ; 45 : 1619-21.
- 7) Sugerman HJ, Wolfe L, Pasquale MD, et al. Multicenter, randomized, prospective trial of early tracheostomy. *J Trauma* 1997 ; 43 : 741-7.
- 8) Saffle JR, Morris SE, Edelman L. Early tracheostomy does not improve outcome in burn patients. *J Burn Care Rehabil* 2002 ; 23 : 431-8.
- 9) Boudierka MA, Fakhir B, Bouaggad A, et al. Early tracheostomy versus prolonged endotracheal intubation in severe head injury. *J Trauma* 2004 ; 57 : 251-4.
- 10) Rumbak MJ, Newton M, Truncale T, et al. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 1689-94.
- 11) Blot F, Similowski T, Trouillet JL, et al. Early tracheotomy versus prolonged endotracheal intubation in unselected severely ill ICU patients. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 1779-87.
- 12) Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients : a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 ; 303 : 1483-9.
- 13) Trouillet JL, Luyt CE, Guiguet M, et al. Early percutaneous tracheotomy versus prolonged intubation of mechanically ventilated patients after cardiac surgery : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011 ; 154 : 373-83.
- 14) Koch T, Hecker B, Hecker A, et al. Early tracheostomy decreases ventilation time but has no impact on mortality of intensive care patients : a randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2012 ; 397 : 1001-8.
- 15) Zheng Y, Sui F, Chen XK, et al. Early versus late percutaneous dilational tracheostomy in critically ill patients anticipated requiring prolonged mechanical ventilation. *Chin Med J (Engl)* 2012 ; 125 : 1925-30.
- 16) Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, et al. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation : the TracMan randomized trial. *JAMA* 2013 ; 309 : 2121-9.

- 17) Diaz-Prieto A, Mateu A, Gorriz M, et al. A randomized clinical trial for the timing of tracheotomy in critically ill patients : factors precluding inclusion in a single center study. *Crit Care* 2014 ; 18 : 585.
- 18) Dunham CM, Cutrona AF, Gruber BS, et al. Early tracheostomy in severe traumatic brain injury : evidence for decreased mechanical ventilation and increased hospital mortality. *Int J Burns Trauma* 2014 ; 4 : 14-24.
- 19) Mohamed KAE, Mousa AY, ElSawy AS, et al. Early versus late percutaneous tracheostomy in critically ill adult mechanically ventilated patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2014 ; 63 : 443-8.
- 20) Yadav S, Yadav G, Bharti AK, et al. Effects of early verses late percutaneous dilational tracheostomy on mechanically ventilated ICU patients. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2017 ; 8 : 2078-82.

資料 CQ37-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/5/26)

#1	Respiration, Artificial[mh]
#2	Mechanical Ventilation* [tiab]
#3	#1 OR #2
#4	Tracheostomy[mh]
#5	Tracheotomy[mh]
#6	Tracheostom* [tiab]
#7	Tracheotom[tiab]
#8	Prone Position[mh] OR prone position*[tiab]
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10	#3 AND #9
#11	Controlled clinical trial[pt]
#12	Randomized[tiab]
#13	Placebo[tiab]
#14	Randomly[tiab]
#15	Trial[tiab]
#16	Groups [tiab]
#17	systematic review [pt]
#18	meta-analysis [pt]
#19	Review [pt]
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19
#21	#10 AND #20
#22	Animals[mh] NOT humans[mh]
#23	#21 NOR #22

CENTRAL (Search date : 2020/4/6)

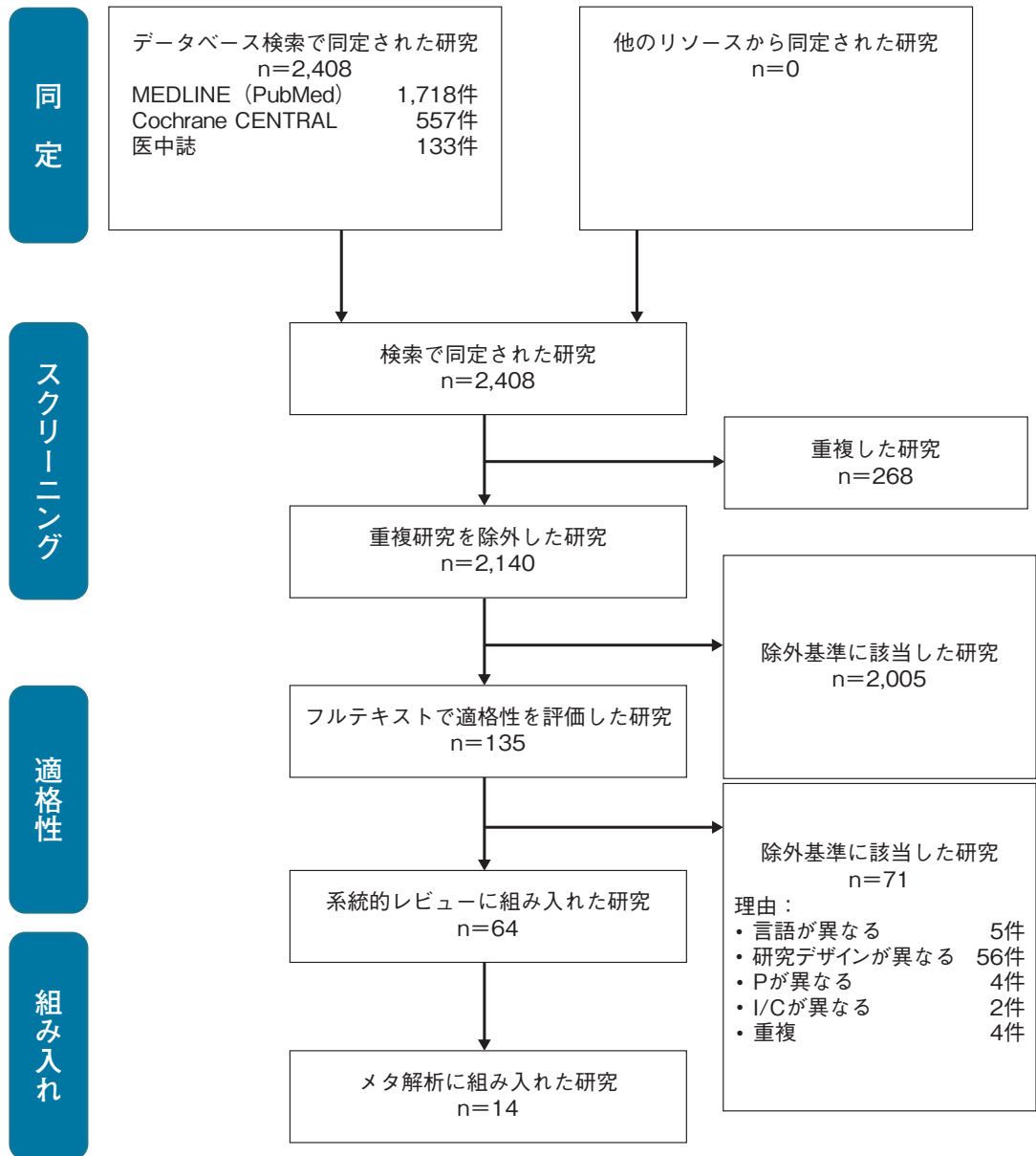
#1	[mh"Respiration, Artificial"]
#2	Mechanical NEXT Ventilation*:ti,ab
#3	#1 OR #2
#4	[mh Tracheostomy]
#5	#[mh Tracheotomy]
#6	Tracheostom*:ti,ab
#7	Tracheotom*:ti,ab
#8	[mh"Prone Position"] OR prone NEXT position*:ti,ab
#9	{OR #4- #8}
#10	#3 AND #9
#11	[mh animals] NOT [mh humans]
#12	#10 NOT #11

Igakyo-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/ 6/1)

#1	人工呼吸/TH OR 人工呼吸/TA OR 機械的換氣/TA
#2	氣管開口術/TH OR 氣管開口/TA

#3	気管切開術/TH OR 気管切開/TA
#4	#2 OR #3
#5	#1 AND #4
#6	(#5) AND (PT= 会議録除く)
#7	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#8	比較試験/AL
#9	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#10	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#11	対照/AL
#12	コントロール/AL
#13	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
#15	#6 AND #14

資料 CQ37-2 フローダイアグラム



資料 CQ37-3 Risk of bias

死 亡

人工呼吸器関連肺炎

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Blot 2008	●	●	?	●	●	?	●
Bouderka 2004	●	?	?	●	●	?	?
Diaz-Prieto 2014	●	●	?	●	●	?	●
Dunham 2014	●	?	?	●	●	?	●
Koch 2012	●	●	?	●	●	●	●
Mohamed 2014	?	?	?	●	●	?	●
Rumbak 2004	?	●	?	●	●	?	?
Saffle 2002	?	●	?	●	●	?	?
Sugerman 1997	●	●	?	●	●	?	●
Terragni 2010	●	●	?	●	●	●	●
Trouillet 2011	●	●	?	●	●	●	●
Yadav 2017	●	●	?	●	●	?	●
Young 2013	●	●	?	●	●	●	●
Zheng 2012	●	●	?	●	●	?	●

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Blot 2008	●	●	?	●	●	?	●
Bouderka 2004	●	?	?	●	●	?	?
Diaz-Prieto 2014	●	●	?	●	●	?	●
Dunham 2014	●	?	?	●	●	?	●
Koch 2012	●	●	?	●	●	●	●
Mohamed 2014	?	?	?	●	●	?	●
Rumbak 2004	?	●	?	●	●	?	?
Saffle 2002	?	●	?	●	●	?	?
Sugerman 1997	●	●	?	●	●	?	●
Terragni 2010	●	●	?	●	●	●	●
Trouillet 2011	●	●	?	●	●	●	●
Yadav 2017	●	●	?	●	●	?	●
Young 2013	●	●	?	●	●	●	●
Zheng 2012	●	●	?	●	●	?	●

人工呼吸器非使用日数

看護師が快適と評価した平均日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Blot 2008	●	●	?	●	●	?	●
Bouderka 2004	?	?	?	●	●	?	?
Diaz-Prieto 2014	●	●	?	●	●	?	●
Dunham 2014	●	?	?	●	●	?	●
Koch 2012	●	●	?	●	●	●	●
Mohamed 2014	?	?	?	●	●	?	●
Rumbak 2004	?	●	?	●	●	?	?
Saffle 2002	?	●	?	●	●	?	?
Sugerman 1997	●	●	?	●	●	?	●
Terragni 2010	●	●	?	●	●	●	●
Trouillet 2011	●	●	?	●	●	●	●
Yadav 2017	●	●	?	●	●	?	●
Young 2013	●	●	?	●	●	●	●
Zheng 2012	●	●	?	●	●	?	●

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Blot 2008	●	●	?	●	●	?	●
Bouderka 2004	?	?	?	●	●	?	?
Diaz-Prieto 2014	●	●	?	●	●	?	●
Dunham 2014	●	?	?	●	●	?	●
Koch 2012	●	●	?	●	●	●	●
Mohamed 2014	?	?	?	●	●	?	●
Rumbak 2004	?	●	?	●	●	?	?
Saffle 2002	?	●	?	●	●	?	?
Sugerman 1997	●	●	?	●	●	?	●
Terragni 2010	●	●	?	●	●	●	●
Trouillet 2011	●	●	?	●	●	●	●
Yadav 2017	●	●	?	●	●	?	●
Young 2013	●	●	?	●	●	●	●
Zheng 2012	●	●	?	●	●	?	●

気管切開部の出血

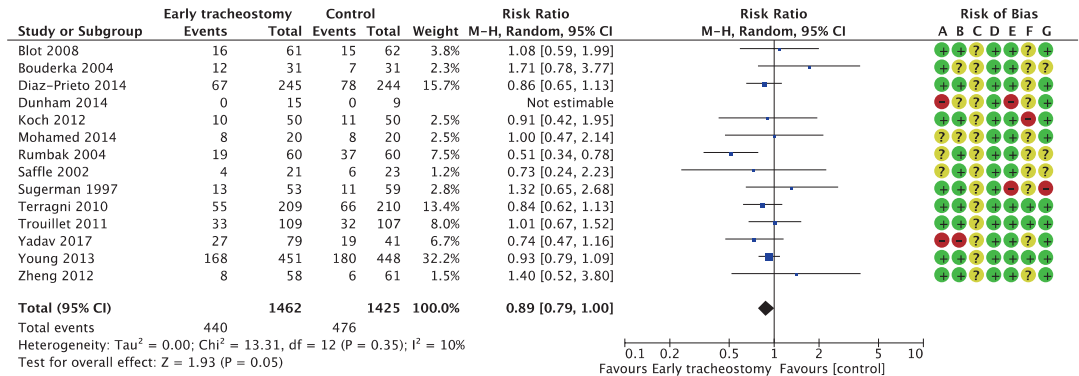
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Blot 2008	●	●	?	●	●	?	●
Bouderka 2004	●	?	?	●	●	?	?
Diaz-Prieto 2014	●	●	?	●	●	?	●
Dunham 2014	●	?	?	●	●	?	●
Koch 2012	●	●	?	●	●	●	●
Mohamed 2014	?	?	?	●	●	?	●
Rumbak 2004	?	●	?	●	●	?	?
Saffle 2002	?	●	?	●	●	?	?
Sugerman 1997	●	●	?	●	●	?	●
Terragni 2010	●	●	?	●	●	?	●
Trouillet 2011	●	●	?	●	●	?	●
Yadav 2017	●	●	?	●	●	?	●
Young 2013	●	●	?	●	●	?	●
Zheng 2012	●	●	?	●	●	?	●

気管切開部の感染

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Blot 2008	●	●	?	●	●	?	●
Bouderka 2004	●	?	?	●	●	?	?
Diaz-Prieto 2014	●	●	?	●	●	?	●
Dunham 2014	●	?	?	●	●	?	●
Koch 2012	●	●	?	●	●	●	●
Mohamed 2014	?	?	?	●	●	?	●
Rumbak 2004	?	●	?	●	●	?	?
Saffle 2002	?	●	?	●	●	?	?
Sugerman 1997	●	●	?	●	●	?	●
Terragni 2010	●	●	?	●	●	?	●
Trouillet 2011	●	●	?	●	●	?	●
Yadav 2017	●	●	?	●	●	?	●
Young 2013	●	●	?	●	●	?	●
Zheng 2012	●	●	?	●	●	?	●

資料 CQ37-4 Forest plot

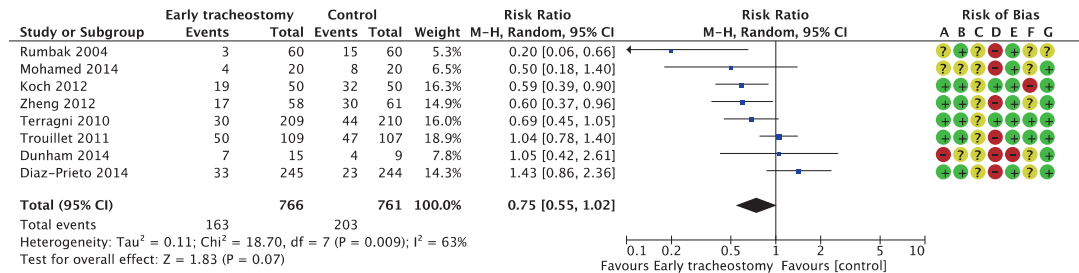
死 亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

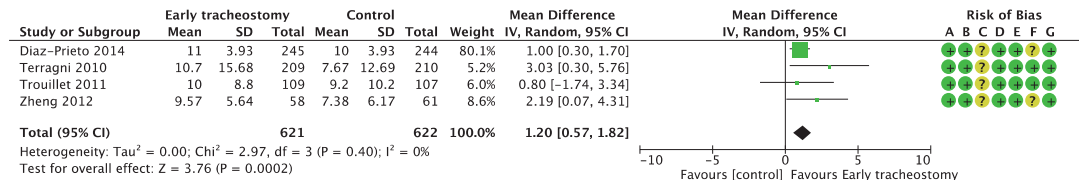
人工呼吸器関連肺炎



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

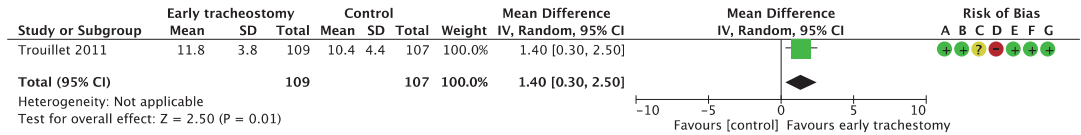
人工呼吸器非使用日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

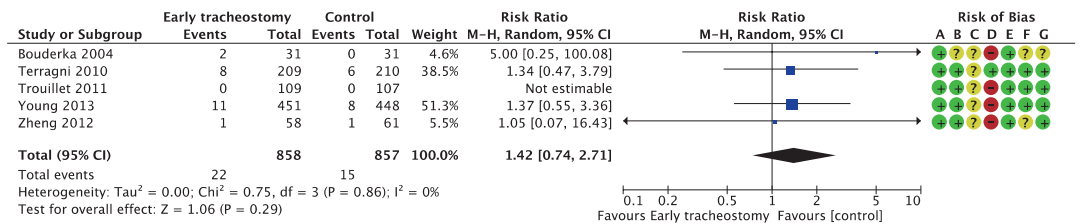
看護師が快適と評価した平均日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

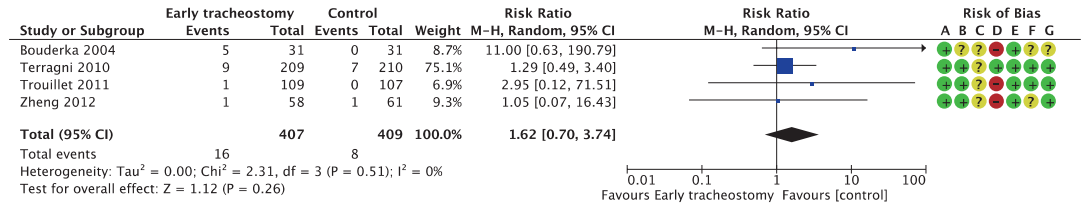
気管切開部の出血



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

気管切開部の感染



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ37-5 エビデンスプロファイル

研究数	確実性の評価						患者数		効果		確実性	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	早期気管切開を行う	早期気管切開を行わない	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死亡*												
14	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	440/1,462 (30.1%)	476/1,425 (33.4%)	RR 0.89 (0.79~1.00)	1,000人あたり37人減少 (70人減少~0人減少)	⊕⊕⊕○ 中	重大
人工呼吸器関連肺炎 (VAP)												
8	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻 ^a	深刻 ^d	なし	163/766 (21.3%)	203/761 (26.7%)	RR 0.75 (0.55~1.02)	1,000人あたり67人減少 (120人減少~5人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
VFD**												
4	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	621	622	-	平均1.2日延長 (0.57日延長~1.82日延長)	⊕⊕○○ 低	重大
看護師が快適と評価した平均日数 (1~15日)												
1	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^e	なし	109	107	-	平均1.4日延長 (0.3日延長~2.5日延長)	⊕○○○ 非常に低	重要
気管切開部の出血												
5	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^f	なし	22/858 (2.6%)	15/857 (1.8%)	RR 1.42 (0.74~2.71)	1,000人あたり7人増加 (5人減少~30人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
気管切開部の感染												
4	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^f	なし	16/407 (3.9%)	8/409 (2.0%)	RR 1.62 (0.70~3.74)	1,000人あたり12人増加 (6人減少~54人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
呼吸仕事量												
0	-	-	-	-	--	-	-	-	推定不可能	-	-	重要

*28日死亡, ICU死亡, 院内死亡, 呼吸仕事量はアウトカム報告がなかった. **28日間の人工呼吸器非使用日数 (VFD).

CI: 信頼区間, RR: リスク比, OIS: 最適情報量.

説明

- 集団の差異 (解析対象集団が ARDS 以外も含む) また, 介入・比較対照に関する差異 (早期気管切開の定義, 対照群の設定) のため, 1段階ダウンした.
- リスクオブバイアス (risk of bias) (患者医療者の盲検化が困難, アウトカム評価者の盲検化が不十分) のため, 1段階ダウンした.
- $I^2=63\%$ と異質性が高いため, 1段階ダウンした.
- 95% CI の幅が広く, CI の下端で臨床の判断が変化すると考えられた. 以上より, 全体としての不精確さは「深刻」と判断し1段階ダウンした.
- 総サンプルサイズが216であり, OIS を満たさない. よって十分な検出力がないと考え, 1段階ダウンした.
- 95% CI の幅が広く, CI の上端・下端で臨床の判断が変化すると考えられた. 以上より, 全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断し2段階ダウンした.

資料 CQ37-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ37：成人 ARDS 患者において、早期気管切開を行うべきか？

集団：	成人 ARDS 患者
介入：	早期気管切開（外科的，経皮的を問わない）実施
比較対照：	早期気管切開（外科的，経皮的を問わない）非実施
主要なアウトカム：	死亡，人工呼吸器関連肺炎（VAP），人工呼吸器非使用日数（VFD），気管切開部の出血，気管切開部の感染
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	気管切開は気管挿管に比べて死腔の減少や鎮静鎮痛薬の減量，声帯損傷の回避などの利点がある。しかし，気管切開は侵襲的であり出血や気道狭窄による抜去困難の可能性もある。14 日以上の気管挿管には気管切開を行うことが一般的であるが，それより早期の気管切開により，気管切開の利点が増大し，人工呼吸器装着日数や VAP が減少し予後が改善する可能性が報告されている。したがって，人工呼吸器装着が長期にわたる可能性が高い ARDS 患者において，早期気管切開が患者の予後を改善するかを明らかにすることは重要臨床課題である。現時点では，小児 ARDS 患者での早期気管切開を検討した研究は存在しないため，成人 ARDS のみを対象とした
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>気管切開は気管挿管に比べて死腔の減少や鎮静鎮痛薬の減量，声帯損傷の回避などの利点がある^{1,2)}。しかし，気管切開は侵襲的であり出血や気道狭窄による抜去困難の可能性もある。14 日以上の気管挿管には気管切開を行うことが一般的であるが，それより早期の気管切開により，気管切開の利点が増大し，人工呼吸器装着日数や VAP が減少し予後が改善する可能性が報告されている³⁾。したがって，人工呼吸器装着が長期にわたる可能性が高い ARDS 患者において，早期気管切開が患者の予後を改善するかを明らかにすることは重要臨床課題である。したがって，この問題の優先度はおそらく高い。なお，現時点では，小児 ARDS 患者での早期気管切開を検討した研究は存在しないため，成人 ARDS のみを対象とした。</p>	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SRの結果、PICOに一致したRCTが14件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した 益のアウトカムとして、短期死亡（14 RCT：n=2,887）に関する効果推定値は、早期気管切開を行わない場合と比較して早期気管切開で1,000人あたり37人減少（95% CI：70人減少～0人）、VAP（8 RCT：n=1,527）は、1,000人あたり67人減少（95% CI：120人減少～5人増加）、VFD（4 RCT：n=1,243）は、平均差1.2日延長（95% CI：0.57日延長～1.82日延長）であった。以上より、介入による望ましい効果を「小さい」と判断した	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	害のアウトカムとして、気管切開孔の出血（5 RCT：n=1,715）に関する効果推定値は、早期気管切開を行わない場合と比較して早期気管切開で1,000人あたり7人増加（95% CI：5人減少～30人増加）、気管切開孔の感染（4 RCT：n=816）は、1,000人あたり12人増加（95% CI：6人減少～54人増加）であり、予想される害は、「わずか」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																		
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>VAP</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>VFD (28日)</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>気管切開部の出血</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>気管切開部の感染</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中	VAP	重大	⊕○○○ 非常に低	VFD (28日)	重大	⊕⊕○○ 低	気管切開部の出血	重大	⊕○○○ 非常に低	気管切開部の感染	重大	⊕○○○ 非常に低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性																		
死亡	重大	⊕⊕⊕○ 中																		
VAP	重大	⊕○○○ 非常に低																		
VFD (28日)	重大	⊕⊕○○ 低																		
気管切開部の出血	重大	⊕○○○ 非常に低																		
気管切開部の感染	重大	⊕○○○ 非常に低																		

全体的なエビデンスの確実性

望ましい効果，望ましくない効果の方向性は一致しておらず，アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて，重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	検討に使用されたエビデンスはないが，ばらつきは小さいと思われる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは，介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																									
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>結果のまとめ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>早期気管切開を行わない(対照)</th> <th>早期気管切開を行う(介入)</th> <th>絶対差(95% CI)</th> <th>相対効果(RR)(95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡*</td> <td>476/1,425 (33.4%)</td> <td>440/1,462 (30.1%)</td> <td>37人減少/1,000人 (70人減少～0人)</td> <td>0.89 (0.79～1.00)</td> </tr> <tr> <td>VAP</td> <td>203/761 (26.7%)</td> <td>163/766 (21.3%)</td> <td>67人減少/1,000人 (120人減少～5人増加)</td> <td>0.75 (0.55～1.02)</td> </tr> <tr> <td>VFD (28日)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均1.2日延長 (0.57日延長～1.82日延長)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>気管切開孔の出血</td> <td>15/857 (1.8%)</td> <td>22/858 (2.6%)</td> <td>7人増加/1,000人 (5人減少～30人増加)</td> <td>1.42 (0.74～2.71)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	早期気管切開を行わない(対照)	早期気管切開を行う(介入)	絶対差(95% CI)	相対効果(RR)(95% CI)	死亡*	476/1,425 (33.4%)	440/1,462 (30.1%)	37人減少/1,000人 (70人減少～0人)	0.89 (0.79～1.00)	VAP	203/761 (26.7%)	163/766 (21.3%)	67人減少/1,000人 (120人減少～5人増加)	0.75 (0.55～1.02)	VFD (28日)	-	-	平均1.2日延長 (0.57日延長～1.82日延長)		気管切開孔の出血	15/857 (1.8%)	22/858 (2.6%)	7人増加/1,000人 (5人減少～30人増加)	1.42 (0.74～2.71)	
アウトカム	早期気管切開を行わない(対照)	早期気管切開を行う(介入)	絶対差(95% CI)	相対効果(RR)(95% CI)																							
死亡*	476/1,425 (33.4%)	440/1,462 (30.1%)	37人減少/1,000人 (70人減少～0人)	0.89 (0.79～1.00)																							
VAP	203/761 (26.7%)	163/766 (21.3%)	67人減少/1,000人 (120人減少～5人増加)	0.75 (0.55～1.02)																							
VFD (28日)	-	-	平均1.2日延長 (0.57日延長～1.82日延長)																								
気管切開孔の出血	15/857 (1.8%)	22/858 (2.6%)	7人増加/1,000人 (5人減少～30人増加)	1.42 (0.74～2.71)																							

気管切開 孔の感染	8/409 (2.0%)	16/407 (3.9%)	12人増加/1,000人 (6人減少～ 54人増加)	1.62 (0.70～ 3.74)
--------------	-----------------	------------------	----------------------------------	-------------------------

*死亡：28日死亡，ICU死亡，院内死亡

介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して，「たぶん介入が有利」と判断した

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが，すでに通常診療で実行されており，コストなどを考慮しても十分実行可能と思われる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	検討に使用されたエビデンスはないが，すでに通常診療で実行されており，実行可能と思われる	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない

エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究がない
価値観 Values	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

成人 ARDS 患者において、早期気管切開を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

早期気管切開の明確な定義はなく、多くの研究では人工呼吸開始後 48 時間以内から 10 日以内と定義されており、全身状態が安定すれば早期気管切開が考慮される。一方、早期気管切開によって、本来気管切開が不要な患者に対して施行してしまう懸念がある。また、高濃度酸素、高い気道内圧あるいは高い PEEP を要している ARDS 患者では、今回の SR で集積された研究の患者群よりも、気管切開そのものの危険性が高い可能性もあり、本推奨の患者への適応には十分な検討が必要である。

理由 Justification

疑問 成人 ARDS 患者において、早期気管切開を行うべきか？

患者 人工呼吸器管理が必要な成人 ARDS 患者。

介入 早期気管切開（外科的、経皮的を問わない）実施。

対照 早期気管切開（外科的、経皮的を問わない）非実施。

アウトカム 死亡（短期）、VAP、VFD、気管切開孔の出血、気管切開孔の感染。

エビデンスの要約

SR の結果、PICO に一致した RCT が 14 件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した。

益のアウトカムとして、短期死亡（14 RCT：n=2,887）に関する効果推定値は、早期気管切開を行わない場合と比較して早期気管切開で 1,000 人あたり 37 人減少（95% CI：70 人減少～0 人）、VAP（8 RCT：n=1,527）は、1,000 人あたり 67 人減少（95% CI：120 人減少～5 人増加）、VFD（4 RCT：n=1,243）は、平均差 1.2 日延長（95% CI：0.57 日延長～1.82 日延長）であった。以上から、介入による望ましい効果を「小さい」と判断した。一方、害のアウトカムとして、気管切開孔の出血（5 RCT：n=1,715）に関する効果推定値は、早期気管切開を行わない場合と比較して早期気管切開で 1,000 人あたり 7 人増加（95% CI：5 人減少～30 人増加）、気管切開孔の感染（4 RCT：n=816）は、1,000 人あたり 12 人増加（95% CI：6 人減少～54 人増加）であり、予想される害は、「わずか」と判断した。以上から、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん介入が有利」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

本邦における気管切開術の診療報酬点数は 2,570 点（25,700 円）である。気管切開術は通常診療の範囲内の医療行為であり、追加の機材の購入や人材確保は必要ないため、介入による弊害は少ないと考えられる。一方で、早期気管切開により不必要に気管切開が施行される可能性も考えられる。また、医療資源の公平性に関して、検討に使用されたエビデンスはないが、医療資源の分配に懸念はなく、通常診療の範囲内の医療行為である。実行可能性に関して、検討に使用されたエビデンスはないが、すでに通常診療で実行されており、コストなどを考慮しても十分実行可能と思われる。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「成人 ARDS 患者において、早期気管切開を行うことを提案する」が、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.292 であった。パネル会議では、早期気管切開の定義や推奨の方向性についての議論があった。今回の SR・メタ解析の結果からは早期気管切開が予後を改善する可能性が示された。一方、エビデンスの確実性は「非常に低」であり、今回の推奨を受けて、ルーチンの早期気管切開が増加することによる弊害（不要な気管切開、関連するコストの増大）が懸念された。その結果、パネル会議で「成人 ARDS 患者において、早期気管切開を行うことを提案する」について再投票を行い、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.000 で最終的に合意に至った。

付加的な考慮事項

ARDS 患者では、今回検討された長期の人工呼吸器管理が予想される患者（頭部外傷など）よりも一般的に重症度が高く、予後は不良である点に留意が必要である。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

ARDS 患者では、今回検討された長期の人工呼吸器管理が予想される患者（頭部外傷など）よりも一般的に重症度が高く、予後は不良である点に留意が必要である。早期気管切開の明確な定義はなく、研究間において 48 時間以内から 10 日以内のものまで幅がある。サブグループとして気管切開のタイミングでの検討が必要である。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

重症 ARDS 患者においては、高濃度酸素、高い気道内圧あるいは高い PEEP を要しているため十分な準備を行い、ICU もしくは手術室で呼吸・循環をモニタリングしながら熟練した術者が気管切開を行う必要がある。その施行にあたっては患者家族への十分な説明・同意が必要である。

2016 年の本邦の『ARDS 診療ガイドライン』の推奨⁴⁾では、「成人 ARDS 患者において、早期気管切開を行わないことを提案する（GRADE 2C, 弱い推奨/低の確実性のエビデンス）付帯事項：上気道閉塞の遷延が予想される患者、挿管を維持するために要する鎮静・鎮痛薬による循環動態不安定やリハビリの遅延などが生じている患者など、一部症例では早期気管切開に利がある可能性は捨てきれないが、すべての症例で早期気管切開を行うことは勧められない」であった。前回の診療ガイドライン⁴⁾では、検討したアウトカムは死亡、VAP のみであったが、本診療ガイドラインでは短期死亡、VAP、VFD、気管切開孔の出血・感染が検討されており、より多角的な面から早期気管切開の益と害が検討されている。一方で、2015 年の Cochrane データベースの SR⁵⁾と同様に、エビデンスの確実性が非常に低く、推奨の方向性の決定に苦慮した。これは、研究間の臨床的および方法論的な不均一性が、エビデンスの確実性を低下させていると考えられた。よって、この推奨内容を臨床現場に適応する場合は、症例ごとに十分な検討が必要である。具体的には、重症患者において、気管切開は、明確な適応がある場合に、患者の予後、QOL を考慮して、総合的評価を行った上で行うべきである⁶⁾。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたっては、早期気管切開に伴う有害事象について更に情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

ARDS 患者を対象とした適切な介入のタイミングを検討する研究が必要である。
また、気管切開術の手法（外科的気管切開と経皮的気管切開）の検討も必要である⁵⁾。

参考文献

- 1) Cheung NH, Napolitano LM. Tracheostomy : epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. *Respir Care* 2014 ; 59 : 895-915 ; discussion 6-9.
- 2) Freeman BD, Morris PE. Tracheostomy practice in adults with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 2890-6.

- 3) de Franca SA, Tavares WM, Salinet ASM, et al. Early tracheostomy in severe traumatic brain injury patients : a meta-analysis and comparison with late tracheostomy. *Crit Care Med* 2020 ; 48 : e325-31.
- 4) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017 ; 5 : 50.
- 5) Andriolo BN, Andriolo RB, Saconato H, et al. Early versus late tracheostomy for critically ill patients. *Cochrane database Syst Rev* 2015 ; 1 : CD007271.
- 6) Aquino-Esperanza J, Pelosi P, Blanch L. What's new in intensive care : tracheostomy-what is known and what remains to be determined. *Intensive Care Med* 2019 ; 45 : 1619-21.

領域 D 呼吸器周辺治療

CQ
38

成人 ARDS 患者ではルーチンで人工呼吸器関連肺炎予防バンドルを実施すべきか？

推奨

人工呼吸器を装着した成人 ARDS 患者ではルーチンの人工呼吸器関連肺炎 (VAP) 予防バンドルを実施することを推奨する (Good practice statement).

付帯事項

バンドルの内容については各施設で検討する (「エビデンスの要約」を参照).

1 背景、この問題の優先度

人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia : VAP) は人工呼吸器開始後 48 時間以降に新たに発生する細菌性肺炎であり、人工呼吸器離脱後 48 時間以内に発生した肺炎も VAP に含まれる。厚生労働省の院内感染サーベイランス (Japan Nosocomial Surveillance : JANIS) の 2019 年の報告では、本邦の VAP の発生率は 1.3/1,000 患者・日である。また、VAP は人工呼吸器装着患者の 10~20%、ICU 入室患者の 3~4% で発生し、ARDS 患者における VAP の発生率は 20~40% に上る。また、VAP 発生による標準化死亡率は 1.3、重症度調整後の入院日数延長は 8~11 日間であった。したがって、VAP は人工呼吸器装着患者における最重要合併症の 1 つであり、適切な予防策の実施が重要である。VAP の予防法として一連のケアをセットで行う VAP 予防バンドルが提唱

されているが、その効果やエビデンスの確実性は不明である。したがって、この問題の優先度は高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 人工呼吸器管理を要する成人 ARDS 患者。

介入 (I) : ルーチンの VAP 予防バンドル実施。

対照 (C) : ルーチンの VAP 予防バンドル非実施。

アウトカム (O) : ICU 内死亡、院内死亡、PICS、VAP、VFD (人工呼吸器非使用日数)、ICU 滞在日数、入院日数。

2 エビデンスの要約

VAP は人工呼吸器開始後 48 時間以降に新たに発生する細菌性肺炎であり、人工呼吸器離脱後 48 時間以内に発生した肺炎も VAP に含まれ

る。VAPは人工呼吸器装着患者の10~20%で発生し、ICU入室患者の3~4%を占める¹⁻³⁾。また、ARDS患者の20~40%にVAPが発生する⁴⁻⁵⁾。本邦のICU内でのVAPの発生率は1.3/1,000患者・日である⁶⁾。VAPはICUにおける院内感染で最も頻度が多く、人工呼吸患者における最重要合併症の1つであり、適切な予防策の実施が重要である。VAPの予防法として一連のケアをセットで行うVAP予防バンドルが提唱されている。しかしながら、ARDS患者を対象としたVAP予防バンドルのRCTはなく、効果は不明である。本CQの優先度は高いが、ARDS患者におけるVAP予防バンドルについての良質なエビデンスを提示することが難しい。

VAP予防バンドルの実施により予想される望ましい効果は「中程度」と判断した。人工呼吸器管理を要する成人ARDS患者に対してVAP予防バンドルを実施するか否かを直接比較したRCTは検索し得なかった。しかし、いくつかの観察研究ではVAP予防バンドルの実施によりVAP発生が低下することが報告されている。3,665人の人工呼吸器装着患者を対象とした前向きの前後比較研究では、VAP予防バンドルの導入によりVAPの発生率は8.6/1,000患者・日から2.0/1,000患者・日に減少した($P<0.0001$)。しかし、この研究ではVAP予防バンドルは院内死亡率と有意な関連はなかった(調整オッズ比1.13, 95% CI: 0.98~1.31)⁷⁾。また、1,068人の人工呼吸器装着患者を対象とした前後比較研究では積極的なVAP予防バンドルの実施によりVAPの発生率は19.2/1,000患者・日から7.5/1,000患者・日に有意に減少した(発生率差11.6/1,000患者・日, 95% CI: 2.3~21.0/1,000患者・日)。しかし、この研究でもVAP予防バンドルは院内死亡率と有意な関連はなかった(30% vs. 23%, $P=0.06$)⁸⁾。以上から、VAP予防バ

ンドルによりVAPの発生率は低下すると考えられるが、院内死亡やICU内死亡、PICSの発生、人工呼吸器非使用日数、ICU滞在日数、入院日数に対する効果は不明であり、予想される望ましい効果は「中程度」と判断した。また、VAP予防バンドルの導入により、予測される害として気管チューブの位置異常や閉塞、血圧の変動を設定したが、これらの項目を検討した研究が検索し得ず、予測される害はわずかと判断し、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。

また、VAP予防バンドルの構成内容は各国や各施設によって異なる項目を採用している。

米国医療の質改善研究所(Institute for Healthcare Improvement: IHI)は2005年に下記の4項目を含むVAP予防バンドルを策定した⁹⁾。

1. ベッドの頭部を挙上。
2. 毎日の鎮静中止と人工呼吸器からの離脱評価。
3. 消化性潰瘍の予防。
4. 深部静脈血栓の予防。

多施設共同観察研究では、このバンドルの実施により、VAPの発生率が44.5%減少した³⁾。また、このバンドルを用いた小規模な観察研究では、人工呼吸器装着日数とICU滞在日数の短縮が報告されている¹⁰⁾。その後、2010年にIHIのVAP予防バンドルはクロルヘキシジンによる毎日の口腔ケアが追加され5項目となっている。

欧州ではIHIと異なる下記の5つの項目の組み合わせでバンドルが作成されている¹¹⁾。

1. 呼吸器回路を交換しない。
2. アルコールを用いた確実な手指衛生。
3. スタッフへの適切な教育と訓練。
4. 鎮静と呼吸器ウィーニングのためのプロトコル。

5. クロルヘキシジンによる口腔ケア。

一方、本邦では日本集中治療医学会の『人工呼吸関連肺炎予防バンドル 2010 改訂版』がよく知られており、以下の5項目で構成されている¹²⁾。

1. 手指衛生を確実に実施する。
2. 人工呼吸器回路を頻回に交換しない。
3. 適切な鎮静・鎮痛を図り、特に過鎮静を避ける。
4. 人工呼吸器からの離脱ができるかどうかを毎日評価する。
5. 人工呼吸中の患者を仰臥位で管理しない。

また、上記以外の項目として声門下カフ上部吸引や閉鎖式吸引システムまでバンドルケアに含めた前後比較研究も存在する⁸⁾。

バンドルケアの各項目はすでに一般的に行われている、もしくは質の高いエビデンスが示されているものであるが、上記のように各国、施設ごとで VAP 予防バンドルの内容は異なり、各施設で実施可能なものを検討し策定する必要がある。

3 エビデンスの確実性

GPS の7項目を満たしている。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

本 CQ では主要なアウトカムに ICU 内死亡や院内死亡、PICS や VAP の発生を設定しており、いずれも価値の大きさのばらつきはないと判断した。また、予測される害として気管チューブの位置異常や閉塞、血圧の変動を設定したが、これらの項目を検討した研究が検索し得なかった。以上から、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。

また、VAP 予防バンドルは本邦の医療安全全国共同行動でも取り上げられており全国的に広

まっているため主要なステークホルダーに受け入れられると考えられる。実行可能性は VAP 予防バンドルはすでに日常臨床で実施している施設も多く、実行可能であると判断した。

5 パネル会議

本 CQ に関して、「VAP 予防バンドルを行うことは、当該介入の望ましい帰結が望ましくない帰結よりもはるかに大きいことが示されている」という推奨文が提案され、① 記述は明確かつ実行可能か、② そのメッセージは本当に必要か、③ 正味の利益が大きく、なおかつ疑いの余地のないものか、④ その臨床疑問に関するエビデンスは、収集と要約が困難であるか、⑤ 検討すべき具体的問題（例：公平性）はあるか、⑥ 根拠を明確に示しているか、⑦ 正式な GRADE アプローチに基づく評価を行ったほうがよいかについて十分な議論を行い、委員の全会一致に「Good practice statement」として合意に至った。

パネル会議では、VAP 予防バンドルの項目について具体的な内容を提示するべきかという議論があった。しかしながら、VAP 予防バンドルの実施自体は広く受け入れられており、すでに実施している施設のプラクティスを変更するだけの良質なエビデンスを提示することが難しく、具体的内容は提示せず、バンドルの内容については各施設で検討すると付帯事項を付けることとした。

3 サブグループの検討事項

重症 ARDS のサブグループでは VAP 合併による死亡リスクが高いと考えられるため、バンドルを積極的に活用することで利益が高くなる可能性がある⁴⁾。

4 実施上の考慮事項

各国で推奨されている VAP 予防バンドルの

内容を示す。米国 IHI では以下の 5 項目を推奨している⁹⁾。

1. ベッドの頭部を挙上。
2. 毎日の鎮静中止と人工呼吸器からの離脱評価。
3. 消化性潰瘍の予防。
4. 深部静脈血栓の予防。
5. クロルヘキシジンによる毎日の口腔ケア。

一方、欧州では IHI と異なる下記の 5 つの項目の組み合わせのバンドルを推奨している¹¹⁾。

1. 呼吸器回路を交換しない。
2. アルコールを用いた確実な手指衛生。
3. スタッフへの適切な教育と訓練。
4. 鎮静と呼吸器ウィーニングのためのプロトコル。
5. クロルヘキシジンによる口腔ケア。

本邦では日本集中治療医学会の『人工呼吸関連肺炎予防バンドル 2010 (改訂版)』がよく知られており、以下の 5 項目で構成されている¹²⁾。

1. 手指衛生を確実に実施する。
2. 人工呼吸器回路を頻回に交換しない。
3. 適切な鎮静・鎮痛を図り、特に過鎮静を避ける。
4. 人工呼吸器からの離脱ができるかどうかを毎日評価する。
5. 人工呼吸中の患者を仰臥位で管理しない。

以上のように各国で推奨されている VAP 予防バンドルの内容は異なっており、本邦でも各施設で行っている VAP 予防バンドルは異なる可能性が考えられた。したがって、本邦でのバンドルの各項目の実施率の現状を把握するために日本呼吸器学会・日本呼吸療法医学会・日本集中治療医学会の 3 学会の会員に対して web 上でアンケート調査を行った (アンケート実施期間: 2020 年 8 月 7 日~8 月 31 日, 有効回答数: 658)。結果は以下のとおりであった。

- ・呼吸器回路の定期交換をしない: 55.4%。

- ・患者を仰臥位で管理しない: 68%。
- ・深い鎮静を避ける: 56.6% (患者の状態が不安定な場合), 76% (患者の状態が安定している場合)。
- ・人工呼吸器からの離脱ができるかどうかを毎日評価する: 67%。
- ・1 日 1 回以上の口腔ケア: 95%。
- ・カフ上部吸引ポート付き気管チューブの使用: 69%。
- ・閉鎖式吸引カテーテルキットの使用: 87%。

各項目の実施率は 55.4% から 95% とばらつきがあり、各施設で実施している VAP 予防の内容が異なることが示唆される。

VAP 予防バンドルの各項目はすでに一般的に行われている、もしくは質の高いエビデンスが示されているものであるが、上記のように各国、各施設で VAP 予防バンドルの内容は異なり、各施設で実施可能なものを検討し策定する必要がある。たとえば、海外で使用されているクロルヘキシジンによる口腔ケアは 2% クロルヘキシジン製剤であり、アナフィラキシーショックへの懸念から本邦では使用が認められていない。また、バンドルのコンプライアンスに関する検討が十分でないことが指摘されており、医療スタッフへの適切な教育が必要である¹³⁾。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

前回の『ARDS 診療ガイドライン 2016』¹⁴⁾では VAP の疫学、診断、病態生理、診断について記載されているが、VAP 予防バンドルについての CQ は設定していなかった。また、各国の ARDS ガイドラインでも VAP 予防バンドルについての検討はされていない。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上的の問題として VAP バンドルケアの有害事象や費用対効果について更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

VAP 予防バンドルにより VAP 発症率が減少することが前後比較研究で報告されている⁷⁻¹⁰⁾。しかしながら、先行研究における VAP 予防バンドルの内容は研究ごとに異なっており、各国で推奨されている VAP 予防バンドル

の内容も異なっている^{9,11,12)}。さらに、ARDS 患者における VAP 予防バンドルを比較検討した介入研究はない。今後、ARDS 患者における VAP 予防バンドルの効果を検証するための臨床研究が必要である。

8 文献検索式と文献選択

該当なし。

9 本 CQ で対象とした研究

該当なし。

10 資料一覧

・資料 CQ38-1 Evidence-to-Decision,

参考文献

- 1) American Thoracic Society ; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 388-416.
- 2) Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding : a randomized controlled trial. *JAMA* 2013 ; 309 : 249-56.
- 3) Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia : a systematic review. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 2184-93.
- 4) Forel JM, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care* 2012 ; 16 : R65.
- 5) Ayzac L, Girard R, Baboi L, et al. Ventilator-associated pneumonia in ARDS patients : the impact of prone positioning. A secondary analysis of the PROSEVA trial. *Intensive Care Med* 2016 ; 42 : 871-8.
- 6) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス. 集中治療室部門 2019 年年報. https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2019/3/3/ICU_Open_Report_201900.pdf(2022 年 5 月 16 日閲覧)
- 7) Khan R, Al-Dorzi HM, Al-Attas K, et al. The impact of implementing multifaceted interventions on the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 2016 ; 44 : 320-6.
- 8) Hawe CS, Ellis KS, Cairns CJ, et al. Reduction of ventilator-associated pneumonia : active versus passive guideline implementation. *Intensive Care Med* 2009 ; 35 : 1180-6.

- 9) Resar R, Pronovost P, Haraden C, et al. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005 ; 31 : 243-8.
- 10) Crunden E, Boyce C, Woodman H, et al. An evaluation of the impact of the ventilator care bundle. *Nurs Crit Care* 2005 ; 10 : 242-6.
- 11) Contributors TVCB, Rello J, Lode H, Cornaglia G, et al. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 773-80.
- 12) 日本集中治療医学会 ICU 機能評価委員会. 人工呼吸関連肺炎予防バンドル 2010 改訂版. <https://www.jsicm.org/pdf/2010VAP.pdf> (2022 年 5 月 16 日閲覧)
- 13) Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Implementing quality improvements in the intensive care unit : ventilator bundle as an example. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 305-9.
- 14) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J intensive care* 2017 ; 5 : 50.

資料 CQ38-1 Evidence-to-Decision

疑問

CQ38：成人ARDS患者ではルーチンで人工呼吸器関連肺炎予防バンドルを実施すべきか？

集団：	人工呼吸器管理を要する成人 ARDS 患者
介入：	ルーチンの人工呼吸器関連肺炎（VAP）予防バンドル実施
比較対照：	ルーチンの VAP 予防バンドル非実施
主要なアウトカム：	ICU 死亡，院内死亡，集中治療後症候群（post intensive care syndrome：PICS），VAP，VFD，ICU 滞在日数，入院日数
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	VAP は人工呼吸器開始後 48 時間以降に新たに発症する細菌性肺炎であり，人工呼吸器離脱後 48 時間以内に発症した肺炎も VAP に含まれる．厚生労働省の院内感染サーベイランス（JANIS）の 2019 年の報告では，本邦の VAP の発症率は 1.3/1,000 患者・日である．また，VAP は人工呼吸器装着患者の 10～20%，ICU 入室患者の 3～4% で発症し，ARDS 患者における VAP の発症率は 20～40% に上る．また，VAP 発症による標準化死亡比は 1.3，重症度調整後の入院日数延長は 8～11 日間であった．したがって，VAP は人工呼吸器装着患者における最重要合併症の 1 つであり，適切な予防策の実施が重要である．VAP の予防法として一連のケアをセットで行う VAP 予防バンドルが提唱されているが，その効果やエビデンスの確実性は不明である
利益相反：	なし

Good practice statement と判断するための 7 つの基準

質問	回答
(1) 記述は明確かつ実行可能か	Yes 理由：VAP 予防バンドルを行うことは安価で合併症も少なく容易に実行可能である
(2) そのメッセージは本当に必要か	Yes 理由：VAP 予防バンドルを行うことは害が少なく，日常臨床で広く受け入れられており，必要なメッセージである
(3) 正味の利益が大きく，なおかつ疑いの余地のないものか	Yes 理由：VAP 予防バンドルを行うことは害より益のほうが明らかに大きい
(4) その臨床疑問に関するエビデンスは，収集と要約が困難であるか	Yes 理由：VAP 予防バンドルを構成する各項目を評価した介入研究は多く存在する．しかし，VAP 予防バンドルの実施の有無を比較した臨床研究は存在するものの，ほとんどが観察研究であり，バンドルの内容も異なっており要約が困難である

(5) 検討すべき具体的問題(例：公平性)はあるか	No 理由：VAP 予防バンドルを行うことに関する公平性などの問題はない
(6) 根拠を明確に示しているか	Yes 理由：VAP 予防バンドルを行うことは医療安全上重要であり、VAP 予防バンドルを行うことで患者の転帰が改善される可能性がある
(7) 正式な GRADE アプローチに基づく評価を行ったほうがよいか	No 理由：VAP ケアバンドルについてのエビデンスの要約は困難であり、利益と害のバランスや公平性、コストの検討の必要性はないと思われる

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>VAP は人工呼吸器開始後 48 時間以降に新たに発症する細菌性肺炎であり、人工呼吸器離脱後 48 時間以内に発症した肺炎も VAP に含まれる。JANIS の 2019 年の報告では、VAP の発症率は 1.3/1,000 患者・日である。また、VAP は人工呼吸器装着患者の 10~20%、ICU 入室患者の 3~4% で発症し、ARDS 患者における VAP の発症率は 20~40% に上る。また、VAP 発症による標準化死亡率は 1.3、重症度調整後の入院日数延長は 8~11 日間であった。したがって、VAP は人工呼吸器装着患者における最重要合併症の 1 つであり、適切な予防策の実施が重要である。VAP の予防法として一連のケアをセットで行う VAP 予防バンドルが提唱されているが、その効果やエビデンスの確実性は不明である。したがって、この問題の優先度は高い</p>	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>VAP 予防バンドルの導入による益のアウトカムとして、ICU 死亡、院内死亡、PICS、VAP、VFD、ICU 滞在日数、入院日数を設定したが、RCT は認められず、観察研究として、VAP 予防バンドルと VAP の発症率、院内死亡との関連性を評価した研究が認められた</p> <p>3,665 人の人工呼吸器装着患者を対象とした前向きの前後比較研究では VAP 予防バンドルの導入により VAP の発症率は 8.6/1,000 患者・日から 2.0/1,000 患者・日に減少した ($P < 0.0001$)。しかし、この研究では VAP 予防バンドルは院内死亡率と有意な関連はなかった (調整オッズ比 1.13, 95% CI : 0.98~1.31)¹⁾</p> <p>1,068 人の人工呼吸器装着患者を対象とした前後比較研究では積極的な</p>	

	<p>VAP 予防バンドルの実施により VAP の発症率は 19.2/1,000 患者・日から 7.5/1,000 患者・日に有意に減少した（発症率差 11.6/1,000 患者/日, 95% CI : 2.3~21.0/1,000 患者・日）。しかし、この研究でも VAP 予防バンドルは院内死亡率と有意な関連はなかった（30%vs. 23%, $P=0.06$）²⁾</p> <p>以上から VAP 予防バンドルにより VAP の発症率は減少すると考えられるが、院内死亡に対する効果は不明である。したがって、予想される効果は「中程度」と判断した</p>	
--	--	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>VAP 予防バンドルの導入による害のアウトカムとして、気管チューブの位置異常や閉塞、血圧の変動を設定したが、これらの項目を検討した研究が検索し得ず、予測される害は「わずか」と判断した</p>	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<p>人工呼吸器管理を要する成人 ARDS 患者に対して VAP 予防バンドルを実施するか否かを直接比較した RCT は検索し得なかった</p> <p>また、VAP 予防バンドルの構成内容は各国や各施設によって異なる項目を採用している</p> <p>米国医療の質改善研究所 (Institute for Healthcare Improvement : IHI) は 2005 年に下記の 4 項目を含む VAP 予防バンドルを策定した³⁾</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ベッドの頭部を挙上 2. 毎日の鎮静中止と人工呼吸器からの離脱評価 3. 消化性潰瘍の予防 4. 深部静脈血栓の予防 <p>多施設共同観察研究では、このバンドルの実施により、VAP の発症率が 44.5% 減少した³⁾。また、このバンドルを用いた小規模な観察研究では、人工呼吸器装着日数と ICU 滞在日数の短縮が報告されている⁴⁾。その後 2010 年に IHI の VAP 予防バンドルは、クロルヘキシジンによる毎日の口腔ケアが追加され 5 項目となっている</p> <p>一方、欧州では IHI と異なる下記の 5 つの項目の組み合わせでバンドルが作成されている⁵⁾</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 呼吸器回路を交換しない 2. アルコールを用いた確実な手指衛生 	

3. スタッフへの適切な教育と訓練
4. 鎮静と呼吸器ウィーニングのためのプロトコル
5. クロルヘキシジンによる口腔ケア

本邦では日本集中治療医学会の『人工呼吸関連肺炎予防バンドル 2010 改訂版』がよく知られており、以下の 5 項目で構成されている⁶⁾

1. 手指衛生を確実に実施する
2. 人工呼吸器回路を頻回に交換しない
3. 適切な鎮静・鎮痛を図り、特に過鎮静を避ける
4. 人工呼吸器からの離脱ができるかどうかを毎日評価する
5. 人工呼吸中の患者を仰臥位で管理しない

また、上記以外の項目として声門下カフ上部吸引や閉鎖式吸引システムまでバンドルケアに含めた前後比較研究も存在する²⁾

本邦でのバンドルの各項目の実施率の現状を把握するために日本呼吸器学会・日本呼吸療法医学会・日本集中治療医学会の 3 学会の会員に対して web 上でアンケート調査を行った（アンケート実施期間：2020 年 8 月 7 日～31 日、有効回答数：658）。結果は以下のとおりであった

- ・呼吸器回路の定期交換をしない：55.4%
- ・患者を仰臥位で管理しない：68%
- ・深い鎮静を避ける：56.6%（患者の状態が不安定な場合）、76%（患者の状態が安定している場合）
- ・人工呼吸器からの離脱ができるかどうかを毎日評価する：67%
- ・1 日 1 回以上の口腔ケア：95%
- ・カフ上部吸引ポート付き気管チューブの使用：69%
- ・閉鎖式吸引カテーテルキットの使用：87%

各項目の実施率は 55.4% から 95% とばらつきがあり、各施設で実施している VAP 予防策の内容が異なることが示唆された

以上のように、地域ごと、施設ごとで推奨されているバンドルケアの内容が異なっているが、バンドルケアの各項目はすでに一般的に行われている、もしくは質の高いエビデンスが示されているものであり、エビデンスの確実性を「高」とした

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確	主要なアウトカムに ICU 内死亡や院内死亡、PICS や VAP の発症を設定したが、いずれも価値の大きさのばらつきは「ない」と判断した	

実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない		
効果のバランス Balance of effects		
望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？ Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	予測される害として気管チューブの位置異常や閉塞、血圧の変動を設定したが、これらの項目を検討した研究が検索し得ず、予測される害は小さいと判断した。したがって、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した	
受け入れ Acceptability		
介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？ Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	VAP 予防バンドルは本邦の医療安全全国共同行動でも取り上げられており、全国的に広まっているため主要なステークホルダーに「受け入れられる」と判断した ⁷⁾ 。	
実行可能性 Feasibility		
その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	すでに日常臨床で実施している施設も多いため実行可能と思われる。ただし、VAP 予防バンドルの内容については各施設で実施可能なものを検討し策定する必要がある たとえば、海外で使用されているクロルヘキシジンによる口腔ケアは2%クロルヘキシジン製剤であり、アナフィラキシーショックへの懸念から本邦では使用が認められていない また、バンドルのコンプライアンスに関する検討が十分でないことが指摘されており、医療スタッフへの適切な教育が必要である ⁸⁾	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	○	●

結 論

推 奨 Recommendation

人工呼吸器を装着した成人 ARDS 患者ではルーチンの人工呼吸器関連肺炎（VAP）予防バンドルを実施することを推奨する（Good practice statement）。

付帯事項

バンドルの内容については各施設で検討する（「エビデンスの要約」を参照）。

理 由 Justification

疑 問 成人 ARDS 患者ではルーチンで VAP 予防バンドルを実施するべきか？

患 者 人工呼吸器管理を要する成人 ARDS 患者。

介 入 ルーチンの VAP 予防バンドル実施。

対 照 ルーチンの VAP 予防バンドル非実施。

アウトカム ICU 内死亡，院内死亡，PICS，VAP，VFD，ICU 滞在日数，入院日数。

エビデンスの要約

VAP 予防バンドルの実施により予想される望ましい効果は「中程度」と判断した。人工呼吸器管理を要する成人 ARDS 患者に対して VAP 予防バンドルを実施するか否かを直接比較した RCT は検索し得なかった。しかし、いくつかの観察研究では VAP 予防バンドルの実施により VAP 発症が低下することが報告されている。3,665 人の人工呼吸器装着患者を対象とした前向きの前後比較研究では VAP 予防バンドルの導入により VAP の発症率は 8.6/1,000 患者・日から 2.0/1,000 患者・日に減少した ($P < 0.0001$)。しかし、この研究では VAP 予防バンドルは院内死亡率と有意な関連はなかった（調整オッズ比 1.13, 95% CI : 0.98~1.31）¹⁾。また、1,068 人の人工呼吸器装着患者を対象とした前後比較研究では積極的な VAP 予防バンドルの実施により VAP の発症率は 19.2/1,000 患者・日から 7.5/1,000 患者・日に有意に減少した（発症率差 11.6/1,000 患者・日, 95% CI : 2.3~21.0/1,000 患者・日）。しかし、この研究でも VAP 予防バンドルは院内死亡率と有意な関連はなかった（30% vs. 23%, $P = 0.06$ ）²⁾。以上から、VAP 予防バンドルにより VAP の発症率は低下すると考えられるが、院内死亡や ICU 内死亡、PICS の発症、VFD、ICU 滞在日数、入院日数に対する効果は不明であり、予想される望ましい効果は「中程度」と判断した。また、VAP 予防バンドルの導入により、予測される害として気管チューブの位置異常や閉塞、血圧の変動を設定したが、これらの項目を検討した研究が検索し得ず、予測される害はわずかと判断し、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。

また、VAP 予防バンドルの構成内容は各国や各施設によって異なる項目を採用している。

米国 IHI は 2005 年に下記の 4 項目を含む VAP 予防バンドルを策定した³⁾。

1. ベッドの頭部を挙上。
2. 毎日の鎮静中止と人工呼吸器からの離脱評価。
3. 消化性潰瘍の予防。
4. 深部静脈血栓の予防。

多施設共同観察研究では、このバンドルの実施により、VAP の発症率が 44.5% 減少した³⁾。また、このバンドルを用いた小規模な観察研究では、人工呼吸器装着日数と ICU 滞在日数の短縮が報告されている⁴⁾。その後、2010 年に IHI の VAP 予防バンドルはクロルヘキシジンによる毎日の口

腔ケアが追加され5項目となっている。

欧州では IHI と異なる下記の5つの項目の組み合わせでバンドルが作成されている⁵⁾。

1. 呼吸器回路を交換しない。
2. アルコールを用いた確実な手指衛生。
3. スタッフへの適切な教育と訓練。
4. 鎮静と呼吸器ウィーニングのためのプロトコル。
5. クロルヘキシジンによる口腔ケア。

一方、本邦では日本集中治療医学会の『人工呼吸関連肺炎予防バンドル 2010 改訂版』がよく知られており、以下の5項目で構成されている⁶⁾。

1. 手指衛生を確実に実施する。
2. 人工呼吸器回路を頻回に交換しない。
3. 適切な鎮静・鎮痛を図り、特に過鎮静を避ける。
4. 人工呼吸器からの離脱ができるかどうかを毎日評価する。
5. 人工呼吸中の患者を仰臥位で管理しない。

また、上記以外の項目として声門下カフ上部吸引や閉鎖式吸引システムまでバンドルケアに含めた前後比較研究も存在する²⁾。

バンドルケアの各項目はすでに一般的に行われている、もしくは質の高いエビデンスが示されているものであるが、上記のように各国、施設ごとで VAP 予防バンドルの内容は異なり、各施設で実施可能なものを検討し策定する必要がある。

エビデンスの確実性 GPS の7項目を満たしている。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

本 CQ では主要なアウトカムに ICU 内死亡や院内死亡、PICS や VAP の発症を設定しており、いずれも価値の大きさのばらつきはないと判断した。また、予測される害として気管チューブの位置異常や閉塞、血圧の変動を設定したが、これらの項目を検討した研究が検索し得なかった。以上から、効果と害のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。

また、VAP 予防バンドルは本邦の医療安全全国共同行動でも取り上げられており、全国的に広まっているため主要なステークホルダーに受け入れられると考えられる。また、VAP 予防バンドルはすでに日常臨床で実施している施設も多く、実行可能であると判断した。

パネル会議

本 CQ に関して、「VAP 予防バンドルを行うことは、当該介入の望ましい帰結が望ましくない帰結よりもはるかに大きいことが示されている」という推奨文が提案され⁹⁾、①記述は明確かつ実行可能か¹⁰⁾、②そのメッセージは本当に必要か¹¹⁾、③正味の利益が大きく、なおかつ疑いの余地のないものか¹²⁾、④その臨床疑問に関するエビデンスは、収集と要約が困難であるか¹³⁾、⑤検討するべき具体的問題（例：公平性）はあるか¹⁴⁾、⑥根拠を明確に示しているか¹⁵⁾、⑦正式な GRADE アプローチに基づく評価を行ったほうがよいかについて十分な議論を行い、委員の全会一致に「Good practice statement」として合意に至った。

パネル会議では、VAP 予防バンドルの項目について具体的な内容を提示するべきかという議論があった。しかしながら、VAP 予防バンドルの実施自体は広く受け入れられており、すでに実施している施設のプラクティスを変更するだけの良質なエビデンスを提示することが難しく、具体的内容は提示せず、バンドルの内容については各施設で検討すると付帯事項を付けることとした。

付加的な考慮事項

VAP 予防バンドルを構成する項目の内容については各施設で実施可能なものを検討し策定する必要がある。

たとえば、海外で使用されているクロルヘキシジンによる口腔ケアは2%クロルヘキシジン製剤であり、アナフィラキシーショックへの懸念から本邦では使用が認められていない。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

重症 ARDS のサブグループでは VAP 合併による死亡リスクが高いと考えられるため、バンドルを積極的に活用することで利益が高くなる可能性がある¹²⁾。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

前回の『ARDS 診療ガイドライン 2016』では VAP の疫学、病態生理、診断について記載されているが、VAP 予防バンドルについての CQ は設定していなかった。また、各国の ARDS ガイドラインでも VAP 予防バンドルについての検討はされていない。

上記のように各国で推奨されている VAP 予防バンドルの内容は異なっており、本邦でも各施設で行っている VAP 予防バンドルは異なる可能性が考えられた。このため、本邦でのバンドルの各項目の実施率の現状を把握するために日本呼吸器学会・日本呼吸療法医学会・日本集中治療医学会の3学会の会員に対して web 上でアンケート調査を行った（アンケート実施期間：2020 年 8 月 7 日～31 日、有効回答数：658）。結果は以下のとおりであった。

- ・呼吸器回路の定期交換をしない：55.4%。
- ・患者を仰臥位で管理しない：68%。
- ・深い鎮静を避ける：56.6%（患者の状態が不安定な場合）、76%（患者の状態が安定している場合）。
- ・人工呼吸器からの離脱ができるかどうかを毎日評価する：67%。
- ・1日1回以上の口腔ケア：95%。
- ・カフ上部吸引ポート付き気管チューブの使用：69%。
- ・閉鎖式吸引カテーテルキットの使用：87%。

各項目の実施率は55.4%から95%とばらつきがあり、各施設で実施している VAP 予防の内容が異なることが示唆される。

VAP 予防バンドルの各項目はすでに一般的に行われている、もしくは、質の高いエビデンスが示されているものであるが、上記のように各国、各施設で VAP 予防バンドルの内容は異なり、各施設で実施可能なものを検討し策定する必要がある。たとえば、海外で使用されているクロルヘキシジンによる口腔ケアは2%クロルヘキシジン製剤であり、アナフィラキシーショックへの懸念から本邦では使用が認められていない。また、バンドルのコンプライアンスに関する検討が十分でないことが指摘されており、医療スタッフへの適切な教育が必要である⁸⁾。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって VAP バンドルケアの有害事象や費用対効果について更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

VAP 予防バンドルにより VAP 発症率が減少することが前後比較研究で報告されている¹⁻⁴⁾。しかしながら、先行研究における VAP 予防バンドルの内容は研究ごとに異なっており、各国で推奨されている VAP 予防バンドルの内容も異なっている^{3,5,6)}。さらに、ARDS 患者における VAP 予防バンドルを比較検討した介入研究はない。今後、ARDS 患者における VAP 予防バンドルの効果を検証するための臨床研究が必要である。

参考文献

- 1) Khan R, Al-Dorzi HM, Al-Attas K, et al. The impact of implementing multifaceted interventions on the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 2016 ; 44 : 320-6.
- 2) Hawe CS, Ellis KS, Cairns CJ, et al. Reduction of ventilator-associated pneumonia : active versus passive guideline implementation. *Intensive Care Med* 2009 ; 35 : 1180-6.
- 3) Resar R, Pronovost P, Haraden C, et al. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005 ; 31 : 243-8.
- 4) Crunden E, Boyce C, Woodman HM, et al. An evaluation of the impact of the ventilator care bundle. *Nurs Crit Care* 2005 ; 10 : 242-6.
- 5) Contributors TVCB, Rello J, Lode H, et al. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 773-80.
- 6) 日本集中治療医学会 ICU 機能評価委員会. 人工呼吸関連肺炎予防バンドル 2010 改訂版. <https://www.jsicm.org/pdf/2010VAP.pdf> (2022 年 5 月 16 日閲覧)
- 7) 医療安全全国共同行動. 行動目標 5 医療機器の安全な操作と管理. <http://kyodokodo.jp/koudoumokuhyou/gaiyou/mokuhyou5/>(2022 年 5 月 16 日閲覧)
- 8) Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Implementing quality improvements in the intensive care unit : ventilator bundle as an example. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 305-9.
- 9) American thoracic society, infectious diseases society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 388-416.
- 10) Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding : a randomized controlled trial. *JAMA* 2013 ; 309 : 249-56.
- 11) Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia & colon ; a systematic review. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 2184-93.
- 12) Forel JM, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care* 2012 ; 16 : R65.
- 13) Ayzac L, Girard R, Baboi L, et al. Ventilator-associated pneumonia in ARDS patients : the impact of prone positioning. A secondary analysis of the PROSEVA trial. *Intensive Care Med* 2016 ; 42 : 871-8.
- 14) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス. 集中治療室部門 2019 年年報. https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2019/3/3/ICU_Open_Report_201900.pdf(2022 年 5 月 16 日閲覧)
- 15) Suka M, Yoshida K, Uno H, et al. Incidence and outcomes of ventilator-associated pneumonia in Japanese intensive care units : the Japanese nosocomial infection surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 ; 28 : 307-13.

領域 E 薬物療法・非薬物療法

CQ
39

ARDS 患者にトロンボモジュリン製剤を用いるか？

推奨

ARDS 患者に対するトロンボモジュリン製剤の投与について推奨を提示することはできない (in our practice statement).

1 背景, この問題の優先度

ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である¹⁾。一方, DIC 治療への適応を有するトロンボモジュリンは, 抗凝固作用のみならず抗炎症作用を有する可能性が報告されている²⁻⁴⁾。したがって, ARDS における炎症の抑制にトロンボモジュリンが有効である可能性がある。しかしながら, ARDS のみを対象としたトロンボモジュリンに関する臨床研究は報告されていない。したがって, トロンボモジュリンに関する SR を行うことは重要臨床課題と思われるが, 現時点では不可能である。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : ARDS 患者。

介入 (I) : トロンボモジュリン製剤の使用。

対照 (C) : トロンボモジュリン非使用。

アウトカム (O) : 短期死亡, 人工呼吸器装着日数, 重大な出血。

2 エビデンスの要約

該当の研究なし。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため, エビデンスの確実性の評価はできない。

4 効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

該当の研究がないため, 効果のバランスについてはわからない。受け入れは, エビデンスがなく, 適応外使用であることを考慮すると, 「たぶん受け入れられない」と言える。また, ARDS に対しての投与は保険適用外となるため倫理委員会の承認が必要となる。そのため, 実行可能性については一概には言えない。トロンボモジュリンは 6 日間投与した場合, 約 24 万円 (1 日あたり 1 瓶) である。DPC の場合であっても, コーディングによっては患者, 支払機関の負担は増加する可能性がある。また, 病院の負担も増加する可能性がある。

5 パネル会議

事前投票では, 修正 Delphi 法により,

「ARDS 患者に対するトロンボモジュリン製剤の投与について推奨を提示することはできない」が、中央値 9.0、見解不一致指数 0.1316 であった。

パネル会議では推奨文に含まれていた“保険適用がないこと”について、付加的な事項に加えるよう提案があった。また、受け入れに関しては「たぶん受け入れられない」に修正するよう提案があった。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

ARDS に対しては保険適用外であるため、院内の倫理委員会の承認を得るなど適切な準備の後に実施する必要がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし。

6 治療のモニタリングと評価

本邦の臨床現場において ARDS に対してどの

程度、トロンボモジュリンが使用されているかについて、本診療ガイドライン公表後にアンケート調査などでモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

ARDS に対するトロンボモジュリンの効果についての臨床試験、RCTが必要である。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress Syndrome, Adult」「acute lung injury」「ARDS」「thrombomodulin」「rTM」などのキーワードを用いて、PubMed/MEDLINE、医中誌 Web を検索したが、質の高い RCT は検出されなかった。

9 本 CQ で対象とした研究

なし。

10 資料一覧

- ・資料 CQ39-1 Search strategy.
- ・資料 CQ39-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ39-3 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Pelosi P, D' Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl* 2003 ; 42 : 48s-56s.
- 2) Kudo D, Toyama M, Aoyagi T, et al. Involvement of high mobility group box 1 and the therapeutic effect of recombinant thrombomodulin in a mouse model of severe acute respiratory distress syndrome. *Clin Exp Immunol* 2013 ; 173 : 276-87.
- 3) Suzuki K, Okada H, Takemura G, et al. Recombinant thrombomodulin protects against LPS-induced acute respiratory distress syndrome via preservation of pulmonary endothelial glycocalyx. *Br J Pharmacol* 2020 ; 177 : 4021-33.
- 4) Hayakawa S, Matsuzawa Y, Irie T, et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis : a single arm, non-randomized prospective clinical trial. *Multidiscip Respir Med* 2016 ; 11 : 38.

資料 CQ39-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/4)

#1	"Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh] OR "shock lung"[tiab] OR "acute respiratory distress syndrome"[tiab] OR "adult respiratory distress syndrome"[tiab]
#2	Respiratory Distress Syndrome, Newborn[mh]
#3	ARDS[tiab] OR ALI[tiab]
#4	"Respiratory Insufficiency"[Mesh] OR "Respiratory Failure"[tiab] OR "Respiratory Depression"[tiab] OR "Ventilatory Depression"[tiab] OR "acute respiratory failure"[tiab]
#5	"Acute Lung Injury"[Mesh] OR "lung injur*"[tiab]
#6	"Severe Acute Respiratory Syndrome"[Mesh] OR "severe acute respiratory syndrome"[tiab]
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	"thrombomodulin"[mh]
#9	thrombomodulin[tiab]
#10	rTM[tiab]
#11	ART123 [Supplementary Concept]
#12	ART123[tiab]
#13	Recomodulin[tiab]
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
#15	#7 AND #14
#16	Controlled clinical trial[Publication Type]
#17	randomized[Title/Abstract]
#18	placebo[Title/Abstract]
#19	drug therapy[SH]
#20	randomly [tiab]
#21	trial[tiab]
#22	groups [tiab]
#23	"systematic review"[Publication Type]
#24	"meta-analysis"[Publication Type]
#25	"review"[Publication Type]
#26	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25
#27	#15 AND #26
#28	animals [mh] NOT humans [mh]
#29	#27 NOT #28

CENTRAL (Search date : 2020/7/4)

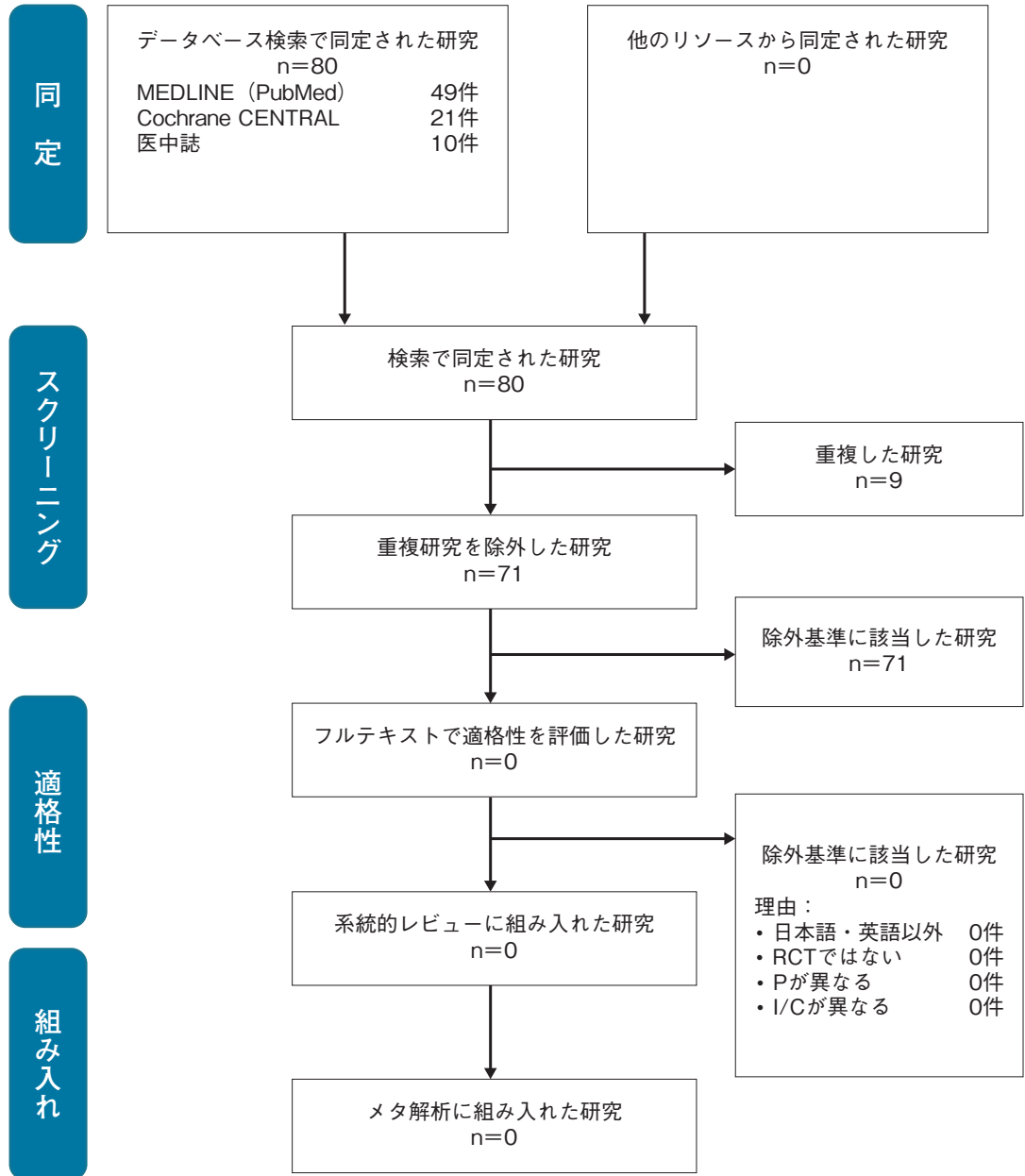
#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "shock lung":ti,ab OR "acute respiratory distress syndrome":ti,ab OR "adult respiratory distress syndrome":ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	ARDS OR ALI
#4	[mh "Respiratory Insufficiency"] OR "Respiratory Failure":ti,ab OR "Respiratory Depression":ti,ab OR "Ventilatory Depression":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab
#5	[mh "Acute Lung Injury"] OR "lung injury":ti,ab
#6	[mh "Severe Acute Respiratory Syndrome"] OR "severe acute respiratory syndrome":ti,ab
#7	{OR #1-#6}

#8	[mh thrombomodulin]
#9	thrombomodulin:ti,ab
#10	rTM:ti,ab
#11	ART123:ti,ab
#12	Recomodulin:ti,ab
#13	{OR #8-#12}
#14	#7 AND #13

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/8)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/AL
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL
#3	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL
#4	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 呼吸窮迫症候群-急性/AL OR ショック肺/AL
#5	重症急性呼吸器症候群/TH OR SARS/AL
#6	毛細管漏出症候群/TH OR 毛細管漏出症候群/AL
#7	硝子膜症/TH OR 硝子膜症/AL
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	Thrombomodulin/TH OR Thrombomodulin/AL OR トロンボモジュリン/AL OR トロンボモデュリン/AL
#10	"Thrombomodulin Alfa" /TH OR リコンビナントトロンボモジュリン/AL OR トロンボモジュリンアルファ/AL OR トロンボモデュリンアルファ OR リコモジュリン OR リコンビナント・トロンボモジュリン
#11	#9 OR #10
#12	#8 AND #11
#13	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#14	比較試験/AL
#15	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#16	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#17	対照/AL
#18	コントロール/AL
#19	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
#21	#12 AND #20

資料 CQ39-2 フローダイアグラム



資料 CQ39-3 Evidence-to-Decision

疑問

CQ：成人 ARDS 患者に使用する特異的な薬剤はあるか？
CQ39：ARDS 患者にトロンボモジュリン製剤を用いるか？

集団：	成人低酸素性呼吸不全患者
介入：	トロンボモジュリン使用
比較対照：	トロンボモジュリン非使用
主要なアウトカム：	短期死亡，人工呼吸器装着日数，重大な出血
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である ¹⁾ 。一方，播種性血管内凝固症候群（DIC）治療への適応を有するトロンボモジュリンは，抗凝固作用のみならず抗炎症作用を有する可能性が報告されている。したがって，ARDS における炎症の抑制にトロンボモジュリンが有効である可能性がある。しかしながら，ARDS のみを対象としたトロンボモジュリンに関する臨床研究は報告されていない。したがって，トロンボモジュリンに関する SR を行うことは重要臨床課題と思われるが，現時点では不可能である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である ¹⁾ 。一方，DIC 治療への適応を有するトロンボモジュリンは，抗凝固作用のみならず抗炎症作用を有する可能性が報告されている。したがって，ARDS における炎症の抑制にトロンボモジュリンが有効である可能性がある。したがって，トロンボモジュリンに関する CQ を取り上げることが重要臨床課題として優先度は高いと判断した	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？
 How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない	SRを行ったがPICOに合致するRCTは存在しなかった。マウスARDSモデルにおいて、トロンボモジュリンが炎症を制御することで生存期間やARDSの進行を抑制することが報告されている ²⁾ 。別のLPS(Lipopolysaccharide)により惹起されたマウスARDSモデルにおいてもトロンボモジュリンが炎症を制御することが報告されている ³⁾ 。臨床研究においては特発性間質性肺炎の急性増悪において、トロンボモジュリンとステロイドによる治療が生存率、呼吸機能の改善に寄与する可能性が報告されている ⁴⁾ 。敗血症性DICに関しては『日本版敗血症診療ガイドライン2020』において、死亡、DIC離脱の効果が出血性合併症の害を上回るため、敗血症性DIC患者に対してトロンボモジュリンを投与することを弱く推奨している	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきはあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	たぶん重要な不確実性や多様性はない	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	該当の研究なし	

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	エビデンスがなく、適応外使用であることを考慮すると、たぶん受け入れられないと言える	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	前述のように ARDS に対しての投与は保険適用外となるため倫理委員会の承認が必要となる。そのため、一概には言えない	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない

望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS 患者に対するトロンボモジュリン製剤の投与について推奨を提示することはできない (in our practice statement).

理 由 Justification

疑 問 ARDS に対してトロンボモジュリンを用いるか？

患 者 成人低酸素性呼吸不全患者.

介 入 トロンボモジュリン使用.

対 照 トロンボモジュリン非使用。

アウトカム 短期死亡，人工呼吸器装着日数，重大な出血。

解 説

マウス ARDS モデルにおいて，トロンボモジュリンが炎症を制御することで生存期間や ARDS の進行を抑制することが報告されている²⁾。別の LPS により惹起されたマウス ARDS モデルにおいてもトロンボモジュリンが炎症を制御することが報告されている³⁾。臨床研究においては特発性間質性肺炎の急性増悪において，トロンボモジュリンとステロイドによる治療が生存率，呼吸機能の改善に寄与する可能性が報告されている⁴⁾。敗血症性 DIC に関しては『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』において，死亡，DIC 離脱の効果が出血性合併症の害を上回るため，敗血症性 DIC 患者に対してトロンボモジュリンを投与することを弱く推奨している。しかし，SR を行ったが PICO に合致する RCT は存在しなかった。そのため，本 CQ に対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに，本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく，あくまで現状の診療の記述である。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため，エビデンスの確実性の評価はできない。

効果のバランス，受け入れ，実行可能性の判定

該当の研究がないため，効果のバランスについてはわからない。受け入れは，エビデンスがなく，適応外使用であることを考慮すると，たぶん受け入れられないと言える。また，ARDS に対しての投与は保険適用外となるため倫理委員会の承認が必要となる。そのため，実行可能性については一概には言えない。トロンボモジュリンは 6 日間投与した場合，約 24 万円である。DPC の場合であっても，コーディングによっては患者，支払機関の負担は増加する可能性はある。また，病院の負担も増加する可能性がある。

パネル会議

事前投票では，修正 Delphi 法により，「ARDS 患者に対するトロンボモジュリン製剤の投与について推奨を提示することはできない」が，中央値 9.0，見解不一致指数 0.1316 であった。

パネル会議では推奨文に含まれていた“保険適用がないこと”について，付加的な事項に加えるよう提案があった。また，受け入れに関しては「たぶん受け入れられない」に修正するよう提案があった。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

ARDS に対しては保険適用外であるため，院内の倫理委員会の承認を得るなど適切な準備の後に実施する必要がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本邦の臨床現場において ARDS に対してどの程度，トロンボモジュリンが使用されているかについてガイドライン公表後にアンケート調査などでモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

ARDS に対するトロンボモジュリンの効果についての臨床試験，RCT が必要である。

参考文献

- 1) Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl* 2003 ; 42 : 48s-56s.
- 2) Kudo D, Toyama M, Aoyagi T, et al. Involvement of high mobility group box 1 and the therapeutic effect of recombinant thrombomodulin in a mouse model of severe acute respiratory distress syndrome. *Clin Exp Immunol* 2013 ; 173 : 276-87.
- 3) Suzuki K, Okada H, Takemura G, et al. Recombinant thrombomodulin protects against LPS-induced acute respiratory distress syndrome via preservation of pulmonary endothelial glycocalyx. *Br J Pharmacol* 2020 ; 177 : 4021-33.
- 4) Hayakawa S, Matsuzawa Y, Irie T, et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis : a single arm, non-randomized prospective clinical trial. *Multidiscip Respir Med* 2016 ; 11 : 38.

領域 E 薬物療法・非薬物療法

CQ
40

ARDS 患者に一酸化窒素吸入を使用するか？

推奨

ARDS 患者に一酸化窒素吸入を使用しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

すでに一酸化窒素を使用している施設においてレスキューセラピーとしての一酸化窒素使用を妨げるものではない。

1 背景、この問題の優先度

ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である¹⁾。その病態には、肺胞上皮障害、低酸素性肺血管攣縮による肺血管抵抗上昇、換気・血流比不均衡、肺胞サーファクタント機能不全など様々な要因が関与している。このため肺血管拡張作用がある一酸化窒素 (NO) の吸入が有効である可能性があり、NO 吸入により酸素化が改善した報告がある²⁾。通常の換気設定では酸素化が改善しない場合のレスキューセラピーとして NO が用いられることがあるが、本邦では適用がない。一方で、NO 吸入によっても人工呼吸器装着日数や死亡率を改善しないとの報告もある³⁾。したがって、NO 吸入に関する SR を行うことは重要臨床課題といえる。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：ARDS 患者。

介入 (I)：NO 使用。

対照 (C)：NO 非使用。

アウトカム (O)：短期死亡、人工呼吸器装着日数、ICU 滞在日数、入院日数、腎機能障害、メトヘモグロビン血症。

2 エビデンスの要約

NO 吸入を行うことで、人工呼吸器装着日数 (2 RCT：n=77) は 1.77 日短くなり (95% CI：3.55 日短縮～0.02 日延長)、ICU 滞在日数 (1 RCT：n=40) は 0.7 日短くなる (95% CI：38.28 日短縮～36.88 日延長)。よって、予測される望ましい効果はわずかながらあると考え、「小さい」と判断した。

一方、NO 吸入を行うことで死亡 (7 RCT：n=878) に関しては 1,000 人あたり 40 人多く

なり (95%CI: 16 人減少~109 人増加), 腎機能障害 (1 RCT: n=180) は 132 人多くなる (95%CI: 10 人増加~375 人増加). よって, 予測される望ましくない効果は「中程度」と判断した.

3 エビデンスの確実性

介入により害 (死亡および腎機能障害) が増え, 人工呼吸器装着日数および ICU 滞在日数には効果ありとなった. よって, 方向性が一致していないため, すべてのアウトカムの中で最も低い「とても低」と判断した.

4 効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

死亡が増加することから, 害が効果を上回ると判断した. 倫理委員会の承認などを要し, 専用設備の必要性から, 実施可能な医療機関が限られることが予想される.

5 パネル会議

事前投票では, 修正 Delphi 法により, 「推奨文案」が, 中央値 9.0 点, 見解不一致指数 0.0497 であった.

パネル会議では, 前回の診療ガイドラインでは使用しないことを推奨 (GRADE 1C) していたが, 今回はエビデンスの確実性が「非常に低」であることから「使用しないことを提案する (GRADE 2D)」と変更になること, COVID-19 患者に対する NO の臨床試験が進行していることが確認された.

その結果, パネル会議では, 再投票はなく, 最終的に事前投票の結果をもって合意に至った.

3 サブグループの検討事項

なし.

4 実施上の考慮事項

前回の『ARDS 診療ガイドライン 2016』では, 「強い非推奨 (GRADE 1C)」という判断であったが, 本診療ガイドラインでは今回はエビデンスの確実性が「非常に低」であることから「使用しないことを提案する (GRADE 2D)」と変更になった.

適用外使用になるため施設における倫理委員会の承認などを要する.

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

なし.

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題として有害事象や費用対効果について更なる情報について収集する必要がある. また, それ以外にも臨床での問題がないかを本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある.

7 今後の研究の可能性

今回のメタ解析において採用した RCT は 1998 年から 2004 年に実施されたものである. 今後, ARDS 患者において NO 使用を再考するのであれば, 質の高い RCT が実施されることが望まれる. また, COVID-19 ARDS 患者における NO 吸入療法 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306393>) の有用性については, RCT の結果を待たなければならない.

8 文献検索式と文献選択

「respiratory distress syndrome, adult」 「ARDS」 「acute lung injury」 「nitric oxide」などのキーワードを用いて, PubMed/MEDLINE, Cochrane CENTRAL, 医中誌 Web で

検索を行い、7 研究⁴⁻¹⁰⁾が該当した。

9 本 CQ で対象とした研究

Dellinger 1998⁴⁾, Gerlach 2003⁵⁾, Lundin 1999⁶⁾, Michael 1998⁷⁾, Tayler 2004⁸⁾, Troncy 1998⁹⁾, Cuthbertson 2000¹⁰⁾.

10 資料一覧

- ・資料 CQ40-1 Search strategy.
- ・資料 CQ40-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ40-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ40-4 Forest plot.
- ・資料 CQ40-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ40-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Pelosi P, D' Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J suppl* 2003 ; 42 : 48s-56s.
- 2) Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, et al. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei Med J* 2003 ; 44 : 219-26.
- 3) Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 1603-9.
- 4) Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome : results of a randomized phase II trial. Inhaled nitric oxide in ARDS study group. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 15-23.
- 5) Gerlach H, Keh D, Semmerow A, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome : a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1008-15.
- 6) Lundin S, Mang H, Smithies M, et al. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury : results of a European multicentre study. The European study group of inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 911-9.
- 7) Michael JR, Barton RG, Saffle JR, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy : effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1372-80.
- 8) Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 1603-9.
- 9) Troncy E, Collet JP, Shapiro S, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome : a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1483-8.
- 10) Cuthbertson BH, Galley HF, Webster NR. Effect of inhaled nitric oxide on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 1736-41.

資料 CQ40-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/4)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR Respiratory Distress Syndrome, Newborn[mh] OR ARDS[tiab] OR Acute Lung Injury[tiab] OR Acute Hypoxemic Respiratory Failure[tiab]
#2	Nitric oxide[mh] OR Nitric oxide[tiab]
#3	#1 AND #2
#4	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#5	#1 AND #2 AND #4

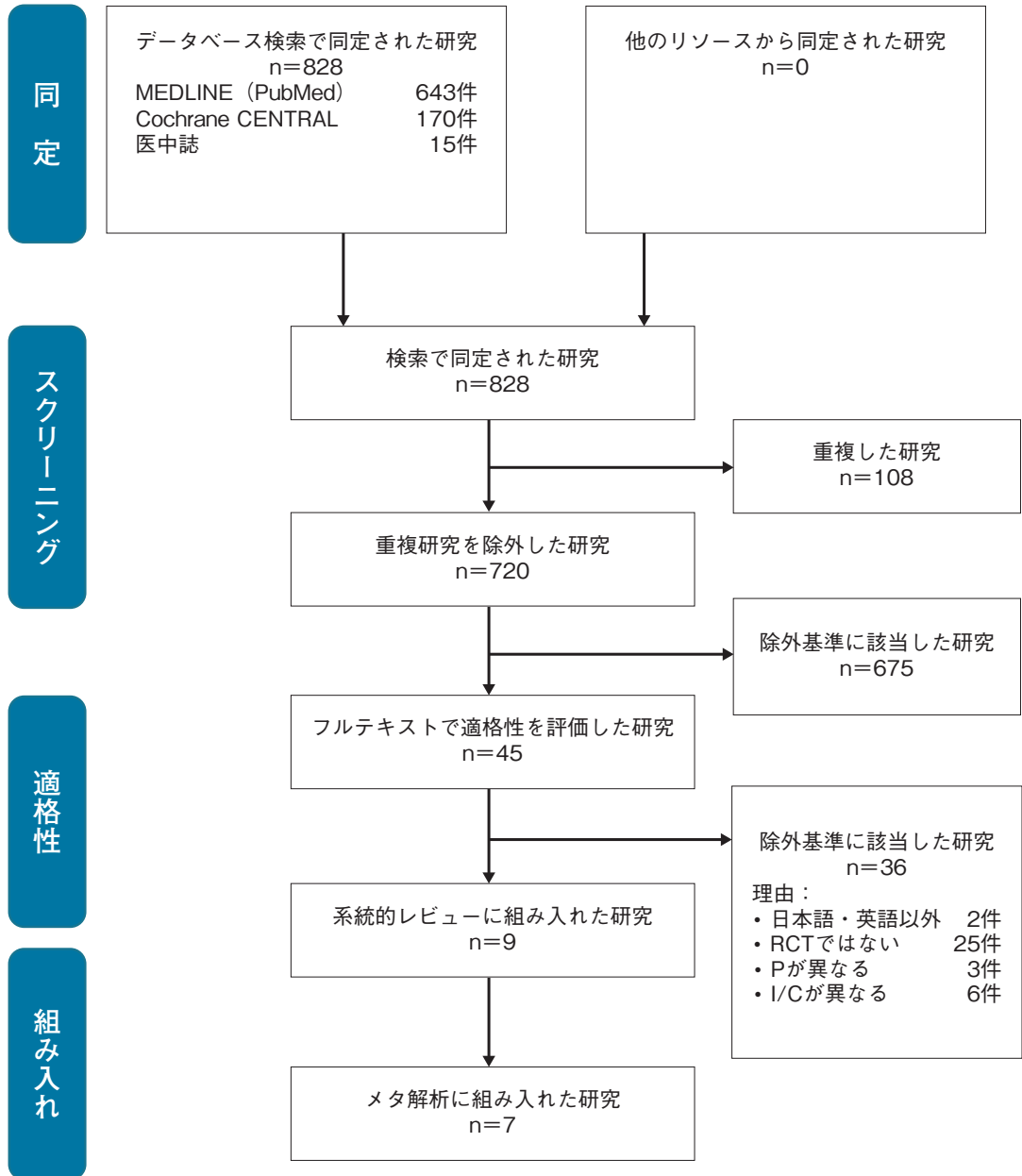
CENTRAL (Search date : 2020/7/4)

#1	MeSH descriptor: [Respiratory Distress Syndrome, Adult] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Respiratory Distress Syndrome, Newborn] explode all trees
#3	(ARDS):ti,ab,kw
#4	("Acute Lung Injury"):ti,ab,kw
#5	("Acute Hypoxemic Respiratory Failure"):ti,ab,kw
#6	("acute respiratory distress syndrome"):ti,ab,kw
#7	{OR #1-#6}
#8	MeSH descriptor: [Nitric Oxide] explode all trees
#9	("nitric oxide"):ti,ab,kw
#10	#8 OR #9
#11	#7 AND #10

Igakū-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/22)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA
#3	#1 OR #2
#4	一酸化窒素/TH OR 一酸化窒素/TA
#5	#3 AND #4
#6	(ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL) AND (PT=会議録除く)
#7	#5 AND #6

資料 CQ40-2 フローダイアグラム



資料 CQ40-3 Risk of bias

短期死亡

人工呼吸器装着日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cuthbertson, 2000	?	?	-	+	+	?	+
Delinger 1998	?	?	+	+	+	+	-
Gerlach, 2003	+	+	-	+	+	?	+
Lundin, 1999	+	+	-	+	+	?	+
Micheal, 1998	?	?	-	+	?	+	+
Taylor, 2004	+	+	+	+	+	+	-
Troncy, 1998	?	?	-	+	+	?	+

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gerlach, 2003	+	+	-	+	+	?	+
Troncy, 1998	?	?	-	+	+	+	?

ICU滞在日数

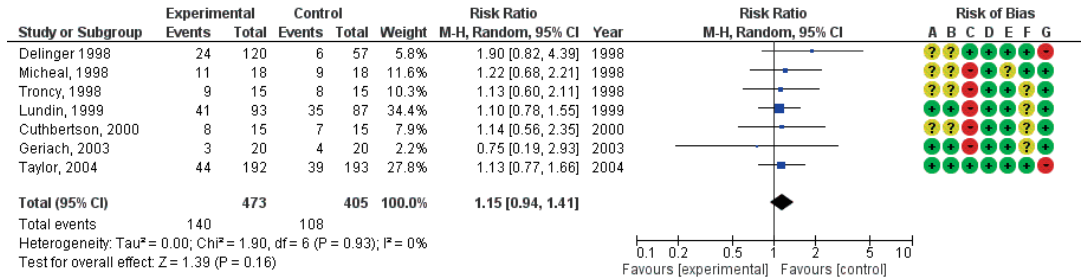
腎機能障害

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gerlach, 2003	+	+	-	+	+	?	+

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Lundin, 1999	+	+	-	+	+	?	+

資料 CQ40-4 Forest plot

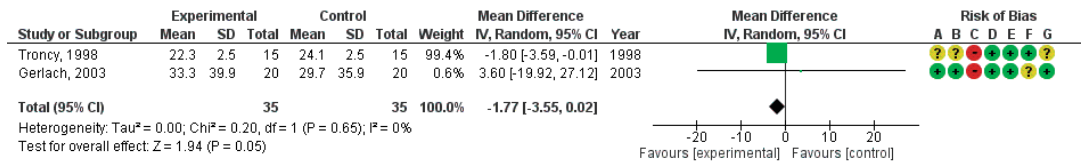
短期死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

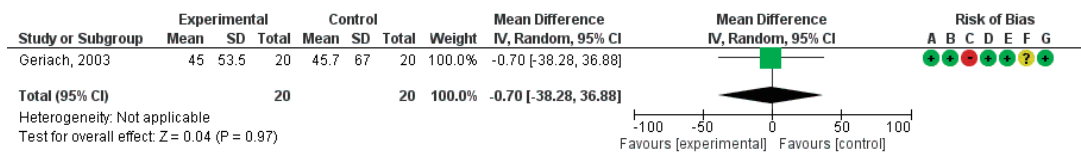
人工呼吸器装着日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

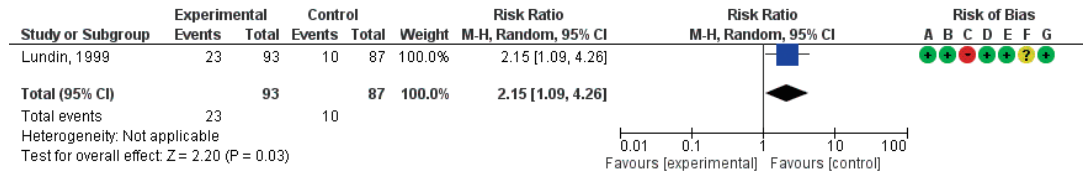
ICU滞在日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

腎機能障害



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ40-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	NO 投与あり	NO 投与なし	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
短期死亡*												
7	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	140/473 (29.6%)	108/405 (26.7%)	RR 1.15 (0.94~1.41)	1,000人あたり40人増加 (16人減少~109人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
人工呼吸器装着日数												
2	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	35	35	-	平均 1.77 日短縮 (3.55 日短縮~0.02 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU 滞在日数												
1	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	20	20	-	平均 0.7 日短縮 (38.28 日短縮~36.88 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
腎機能障害												
1	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	なし	23/93 (24.7%)	10/87 (11.5%)	RR 2.15 (1.09~4.26)	1,000人あたり132人増加 (10人増加~375人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
入院日数												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重大
メトヘモグロビン血症												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重大

*短期死亡：30日死亡，90日死亡。

CI：信頼区間，RR：リスク比，OIS：最適情報量。

入院日数，メトヘモグロビン血症はアウトカム報告がなかった。

説明

- バイアスリスクにおいて，中等度のリスクのため，「深刻」と判断し1段階ダウンした。
- 95% CIが臨床判断の閾値をまたぐため1段階ダウンとした。
- バイアスリスクにおいて，全研究のブラインドが高いリスクであり，Troncyらの研究のランダム割付順番の生成と割り付けの隠蔽化のリスクが不明のため1段階ダウンとした。
- OISを満たさず，95% CIが臨床判断の閾値をまたぐため2段階ダウンとした。
- バイアスリスクにおいて，研究参加者と治療提供者のブラインドが高いリスクであり，1段階ダウングレードとした。
- OISを満たさないため，1段階ダウンとした。

資料 CQ40-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ：成人 ARDS 患者に使用する特異的な薬剤はあるか？
CQ40：ARDS 患者に一酸化窒素吸入を使用するか？

集団：	18 歳以上の ARDS 患者
介入：	一酸化窒素（nitric oxide：NO）使用群
比較対照：	NO 非使用群
主要なアウトカム：	短期死亡，人工呼吸器装着日数，ICU 滞在日数，入院日数，腎機能障害，メトヘモグロビン血症
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である ¹⁾ 。その病態には，肺胞上皮障害，低酸素性肺血管攣縮による肺血管抵抗上昇，換気・血流比不均衡，肺胞サーファクタント機能不全など様々な要因が関与している。このため，肺血管拡張作用がある NO の吸入が有効である可能性があり，NO 吸入により酸素化が改善した報告がある ²⁾ 。通常の換気設定では酸素化が改善しない場合のレスキューセラピーとして NO が用いられることがあるが，本邦では適用がない。一方で，NO 吸入によっても人工呼吸器装着日数や死亡を改善しないとの報告もある ³⁾ 。したがって，NO 吸入に関する SR を行うことは重要臨床課題といえる
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である。その病態には，肺胞上皮障害，低酸素性肺血管攣縮による肺血管抵抗上昇，換気・血流比不均衡，肺胞サーファクタント機能不全など様々な要因が関与している。このため，肺血管拡張作用がある NO の吸入が有効である可能性があり，NO 吸入により酸素化が改善した報告がある。一方で，NO 吸入によっても人工呼吸器装着日数や死亡を改善しないとの報告もある。したがって，NO 吸入に関する益と害のバランスを明らかにすることは重要臨床課題といえる	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか	SR の結果，PICO に一致した RCT が 7 件施行されており，これらを用	

<ul style="list-style-type: none"> ●小さい ○中程度 ○大きい ○一概には言えない ○わからない 	<p>いたメタ解析を施行した</p> <p>NO 吸入を行うことで、人工呼吸器装着日数 (2 RCT : n=77) は 1.77 日短くなり (95% CI : 3.55 日短縮~0.02 日延長), ICU 滞在日数 (1 RCT : n=40) は 0.7 日短くなる (95% CI : 38.28 日短縮~36.88 日延長). このことより、予測される望ましい効果はわずかながらあると考え、「小さい」と判断した</p>	
---	---	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<ul style="list-style-type: none"> ○大きい ●中程度 ○小さい ○わずか ○一概には言えない ○わからない 	<p>NO 吸入を行うことで死亡 (7 RCT : n=878) に関しては 1,000 人あたり 40 人多くなり (95% CI : 16 人減少~109 人増加), 腎機能障害 (1 RCT : n=180) は 132 人多くなる (95% CI : 10 人増加~375 人増加). このことより、予測される望ましくない効果は「中程度」と判断した</p>	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？
What is the overall certainty of the evidence of effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																					
<ul style="list-style-type: none"> ●非常に低 ○低 ○中 ○高 ○研究がない 	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">アウトカム</th> <th style="text-align: center;">相対的な重要性</th> <th style="text-align: center;">エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">短期死亡</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">人工呼吸器装着日数</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ICU 滞在日数</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">腎機能障害</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">入院日数</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">- - -</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">メトヘモグロビン血症</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">- -</td> </tr> </tbody> </table> <p>入院日数、メトヘモグロビン血症は採用された文献内にアウトカム報告がなかった</p> <p>全体的なエビデンスの確実性 望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	短期死亡	重大	⊕⊕○○ 低	人工呼吸器装着日数	重大	⊕○○○ 非常に低	ICU 滞在日数	重大	⊕○○○ 非常に低	腎機能障害	重大	⊕⊕○○ 低	入院日数	重大	- - -	メトヘモグロビン血症	重大	- -	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性																					
短期死亡	重大	⊕⊕○○ 低																					
人工呼吸器装着日数	重大	⊕○○○ 非常に低																					
ICU 滞在日数	重大	⊕○○○ 非常に低																					
腎機能障害	重大	⊕⊕○○ 低																					
入院日数	重大	- - -																					
メトヘモグロビン血症	重大	- -																					

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	NO 吸入の有無におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはないが、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input checked="" type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ					
	アウトカム	対照	介入 (NO)	絶対差	相対効果 RR (95% CI)	
	短期死亡	108/405 (26.7%)	140/473 (29.6%)	40 人増加/ 1,000 人 (16 人減少～ 109 人増加)	1.15 (0.94～1.41)	
	人工呼吸器装着日数	-	-	平均 1.77 日短縮 (3.55 日短縮～ 0.02 日延長)	-	
	ICU 滞在日数	-	-	平均 0.7 日短縮 (38.28 日短縮～ 36.88 日延長)	-	
	腎機能障害	10/87 (11.5%)	23/93 (24.7%)	132 人増加/ 1,000 人 (10 人増加～ 375 人増加)	2.15 (1.09～4.26)	
	入院日数	-	-	推定不可能	-	
メトヘモグロビン血症	-	-	推定不可能	-		

	<p>入院日数，メトヘモグロビン血症は採用された文献内にアウトカム報告がなかった</p> <p>以上から，介入による効果と害のバランスは「たぶん対照が有利」と判断した</p>	
--	---	--

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input checked="" type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>介入による害が益を上回り，適用外使用になること，コストの増加，専用の設備の必要性などから，受け入れられないと判断した</p>	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>適用外使用になるため施設における倫理委員会の承認などを要する。また，専用の設備を用意する必要があり，実施可能な医療機関が限られることが予想される</p>	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない

価値観 Values	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

ARDS 患者に一酸化窒素吸入を使用しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

すでに一酸化窒素を使用している施設においてレスキューセラピーとしての一酸化窒素使用を妨げるものではない。

理由 Justification

疑問 ARDS 患者に NO 吸入を使用するか？

患者 18 歳以上の低酸素性呼吸不全患者。

介入 NO 吸入を使用。

対照 NO 非使用。

アウトカム 死亡，人工呼吸器装着日数，ICU 滞在日数，腎機能障害。

エビデンスの要約

NO 吸入を行うことで、人工呼吸器装着日数 (2 RCT: n=77) は 1.77 日短くなり (95% CI: 3.55 日短縮~0.02 日延長), ICU 滞在日数 (1 RCT: n=40) は 0.7 日短くなる (95% CI: 38.28 日短縮~36.88 日延長)。このことより、予測される望ましい効果はわずかながらあると考え、「小さい」と判断した。

一方、NO 吸入を行うことで死亡 (7 RCT: n=878) に関しては 1,000 人あたり 40 人多くなり (95% CI: 16 人減少~109 人増加), 腎機能障害 (1 RCT: n=180) は 132 人多くなる (95% CI: 10 人増加~375 人増加)。このことより、予測される望ましくない効果は「中程度」と判断した。

エビデンスの確実性

死亡および腎機能障害については介入により害が増え、人工呼吸器装着日数および ICU 滞在日数は介入により効果ありとなった。よって、方向性が一致していないため、すべてのアウトカムの中で最も確実性の低い「非常に低」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

価値観については、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる。効果のバランスについては、本介入は点推定値、信頼区間の上限、下限を加味した場合においても害が効果を上回ると判断した。受け入れについては、介入による害が益を上回り、適用外使用になること、コストの増加、専用の設備の必要性などから、受け入れられないと判断した。また、実行可能性については、適用外使用になるため施設における倫理委員会の承認などを要し、専用の設備を用意する必要がある、実施可能な医療機関が限られることが予想される。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.0497 であった。パネル会議では、前回の診療ガイドラインでは使用しないことを推奨 (GRADE 1C) していたが、今回はエビデンスの確実性が「非常に低」であることから、使用しないことを提案する (GRADE 2D) と変更になること、COVID-19 患者に対する NO の臨床試験が進行していることが確認された。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

実施していない。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

前回の『ARDS 診療ガイドライン 2016』では、強い非推奨 (GRADE 1C) という判断であったが、本診療ガイドラインでは今回はエビデンスの確実性が「非常に低」であることから、使用しないことを提案する (GRADE 2D) と変更になった。適用外使用になるため施設における倫理委員会の承認などを要する。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として有害事象や費用対効果について更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

今回のメタ解析において採用した RCT は 1998 年から 2004 年に実施されたものである。今後、ARDS 患者において NO 使用を再考するのであれば、質の高い RCT が実施されることが望まれる。また、COVID-19 ARDS 患者における NO 吸入療法 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306393>) の有用性については、RCT の結果を待たなければならない。

参考文献

- 1) Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl* 2003 ; 42 : 48s-56s.
- 2) Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, et al. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei Med J* 2003 ; 44 : 219-26.
- 3) Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 1603-9.

領域 E 薬物療法・非薬物療法

CQ 41

ARDS 患者にシベレスタットを使用するか？

推奨

ARDS 患者にシベレスタットを使用しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

1 背景、この問題の優先度

ARDS の本体は肺胞領域の非特異的炎症による透過性亢進型肺水腫であり、その発症には好中球エラスターゼが重要なメディエーターの1つであると考えられている^{1,2)}。本邦において好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットは臨床使用可能であり、予後改善効果についてこれまでに検討が行われてきた。死亡に関する改善がないとの報告³⁾がある一方で、有効性が期待できるとした報告もある⁴⁾。したがって、本 CQ について SR を行うことは重要な臨床課題であると考えられる。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：18 歳以上の ARDS 患者。

介入 (I)：シベレスタット使用。

対照 (C)：シベレスタット非使用。

アウトカム (O)：短期死亡（できるだけ長期のもの）、人工呼吸器装着日数、ICU 滞在日数。

2 エビデンスの要約

シベレスタットを使用することで、死亡に関して (4 RCT: n=557) は 1,000 人あたり 5 人少なくなり (95%CI: 67 人減少～78 人増加)、人工呼吸器装着日数 (2 RCT: n=38) は 4.74 日短くなり (95%CI: 13.11 日短縮～3.64 日短縮)、ICU 滞在日数 (1 RCT: n=24) は 5 日短くなる (95%CI: 21.26 日短縮～11.26 日延長)。このことより、予測される望ましい効果はわずかながらあると考え、「わずか」と判断した。一方、想定したシベレスタットの害について今回の採用論文では報告されていなかった。しかし、Zeiber らは有害事象で薬剤投与中止になった割合にシベレスタット群と対照群で有意差はなかったと報告している (4.6% vs. 3.7%)。また、Kadoi らも投与前後の検査値に両群で差はなかったとしている。先発品であるエラスポールの添付文書において、1～10%未満の副作用として肝機能に関わる検査値の異常があるとしている。このことより、予測される望ましくない効果は「わずか」と考えらえる。

3 エビデンスの確実性

死亡については介入の効果なし、人工呼吸器

装着日数、ICU 滞在日数は介入に効果ありと方向性が一致していないため、すべてのアウトカムの中で最も確実性の低い「非常に低い」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

価値観については、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる。本介入の予測される望ましくない効果が小さいものの、望ましい効果は信頼区間の上限、下限を加味した場合に方向が変わる可能性がある。つまり、死亡が1,000人あたり78人増加する可能性がある。したがって、効果のバランスは「わからない」と判断した。受け入れについては、介入による益が明確ではなく、死亡を増やす可能性がある。さらに、コストがある程度増加する可能性があるため、おそらく受け入れられないと判断した。実行可能性については、シベレスタットの入手は容易であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「ARDS 患者にシベレスタットを使用しないことを条件付きで推奨する」が中央値8点、見解不一致指数0.1316であった。パネル会議では、害と益のバランスとコストを踏まえた推奨の方向性について議論があった。また、他薬剤との配合変化が多い薬剤であり投与ルートが限定される可能性があるといった意見があった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

『ARDS 診療ガイドライン 2016』から推奨の変更はない。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

ARDS に関連するガイドラインは世界でも少数しか存在しない。フランスの成人ARDSに対するエキスパートオピニオンをまとめたガイドラインでは、シベレスタットの記載はない⁵⁾。また、『Surviving sepsis campaign guideline 2021』にも同様に、シベレスタットの記載はない⁶⁾。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題として有害事象や費用対効果について更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

今回のメタ解析において採用した4つのRCTのうち3つは対象患者が22~24名の小規模なものであり、1つの大きな研究も2004年に行われたものである。今後、ARDS患者において大規模RCTが実施されることが望まれる。

8 文献検索式と文献選択

「Leukocyte elastase」「sivelestat」などをキーワードとしてPubMed、Cochrane CENTRAL および医中誌で2020年6月4日までの文献を検索したところ245件の研究が同定され、スクリーニングの結果5件のRCT⁷⁻¹¹⁾を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Kadoi 2004⁷⁾, Nakayama 2013⁸⁾, Sato 2008⁹⁾, Zeiher 2004¹⁰⁾, Ryugo 2006¹¹⁾.

- ・資料 CQ41-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ41-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ41-4 Forest plot.
- ・資料 CQ41-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ41-6 Evidence-to-Decision.

10 資料一覧

- ・資料 CQ41-1 Search strategy.

参考文献

- 1) Donnelly SC, MacGregor I, Zamani A, et al. Plasma elastase levels and the development of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 1428-33.
- 2) Moraes TJ, Chow CW, Downey GP. Proteases and lung injury. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : S189-94.
- 3) Iwata K, Doi A, Ohji G, et al. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) : a systematic review and meta-analysis. *Intern Med* 2010 ; 49 : 2423-32.
- 4) Aikawa N, Kawasaki Y. Clinical utility of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2014 ; 10 : 621-9.
- 5) Papazian L, Aubron C, Brochard L, et al. Formal guidelines : management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019 ; 9 : 69.
- 6) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021 ; 47 : 1181-247.
- 7) Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, et al. Pilot study of the effects of ONO-5046 in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 2004 ; 99 : 872-7.
- 8) Nakayama H, Oshima Y, Watanabe T, et al. NPPV 下の ALI/ARDS 症例におけるシベレスタットナトリウムの有用性の検討. *Prog Med* 2013 ; 33 : 2223-7.
- 9) Sato N, Suzuki Y, Kojika M, et al. 肺炎に起因する ALI/ARDS に対するシベレスタットナトリウム投与の検討. *Prog Med* 2008 ; 28 : 437-9
- 10) Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury : results of the STRIVE study. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 1695-702.
- 11) Ryugo M, Sawa Y, Takano H, et al. Effect of a polymorphonuclear elastase inhibitor (sivelestat sodium) on acute lung injury after cardiopulmonary bypass : findings of a double-blind randomized study. *Surg Today* 2006 ; 36 : 321-6.

資料 CQ41-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/3)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult [mh]
#2	Respiratory Distress Syndrome, Newborn[mh]
#3	Acute lung injury [mh]
#4	ALI [tiab] OR ARDS [tiab]
#5	Acute lung injur* [tiab] OR acute respiratory distress [tiab] OR acute respiratory failure[tiab]
#6	(Severe[tiab] OR critical*[tiab]) AND (respiratory[tiab] OR hypox* [tiab])
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	Leukocyte elastase[mh]
#9	"leukocyte elastase"[tiab]
#10	sivelestat [Supplementary Concept]
#11	sivelestat [tiab]
#12	"Neutrophil elastase"[tiab]
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13
#15	animals [mh] NOT humans [mh]
#16	#14 NOT #15
#17	Controlled clinical trial[Publication Type]
#18	randomized[Title/Abstract]
#19	placebo[Title/Abstract]
#20	randomly [tiab]
#21	trial[tiab]
#22	groups [tiab]
#23	" Follow-Up Studies" [Mesh]
#24	"systematic review"[Publication Type]
#25	"meta-analysis"[Publication Type]
#26	"review"[Publication Type]
#27	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
#28	#16 AND #27

CENTRAL (Search date : 2020/6/4)

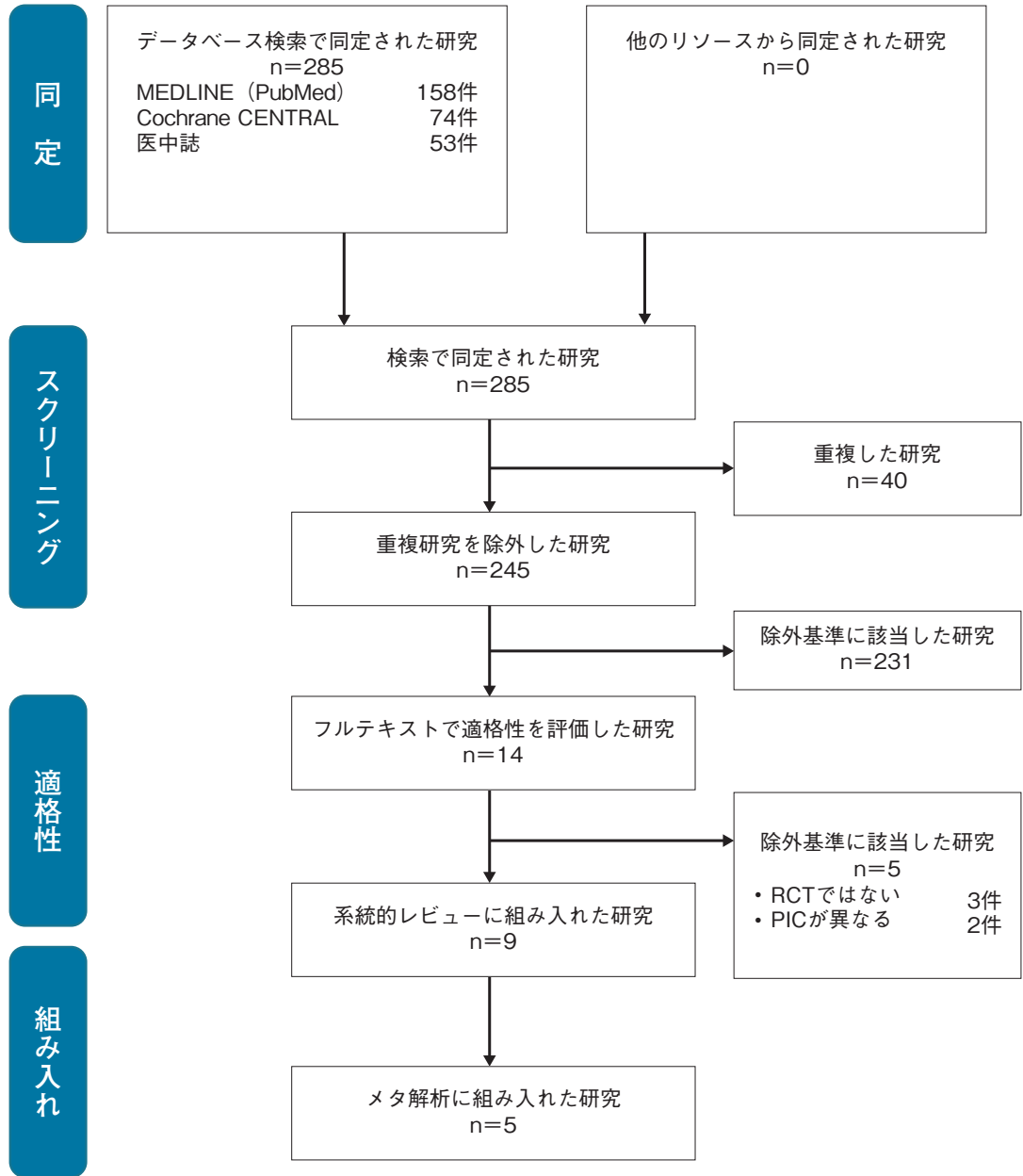
#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"]
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	[mh "Acute lung injury"]
#4	ALI:ti,ab OR ARDS:ti,ab
#5	(Acute NEXT lung NEXT injur*:ti,ab) OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab
#6	(Severe:ti,ab OR critical*:ti,ab) AND (respiratory:ti,ab OR hypox*:ti,ab)
#7	{OR #1-#6}
#8	[mh "Leukocyte elastase"]
#9	"leukocyte elastase":ti,ab
#10	sivelestat:ti,ab

#11	"Neutrophil elastase":ti,ab
#12	{OR #8-#11}
#13	#7 AND #12
#14	[mh animals] NOT [mh humans]
#15	#13 NOT #14

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/3)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/AL
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL
#3	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL
#4	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 呼吸窮迫症候群-急性/AL OR ショック肺/AL
#5	重症急性呼吸器症候群/TH OR SARS/AL
#6	毛細管漏出症候群/TH OR 毛細管漏出症候群/AL
#7	硝子膜症/TH OR 硝子膜症/AL
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	Sivelestat/TH OR シベレスタット/AL
#10	(好中球/TH OR neutrophil/AL) AND ("Pancreatic elastase" /TH OR elastase/AL)
#11	(白血球/TH OR leukocyte/AL) AND ("Pancreatic elastase" /TH OR elastase/AL)
#12	#9 OR #10 OR #11
#13	#8 AND #12
#14	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#15	比較試験/AL
#16	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#17	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#18	対照/AL
#19	コントロール/AL
#20	(臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL)
#21	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
#22	#13 AND #21
#23	(#22) AND (PT= 会議録除く)

資料 CQ41-2 フローダイアグラム



資料 CQ41-3 Risk of bias

短期死亡

人工呼吸器装着日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Kadoi, 2004	+	+	+	+	+	?	+
Nakayama, 2013	+	?	-	-	+	?	+
Sato, 2008	+	?	-	-	+	?	+
Zeihner, 2004	?	+	+	+	+	-	+

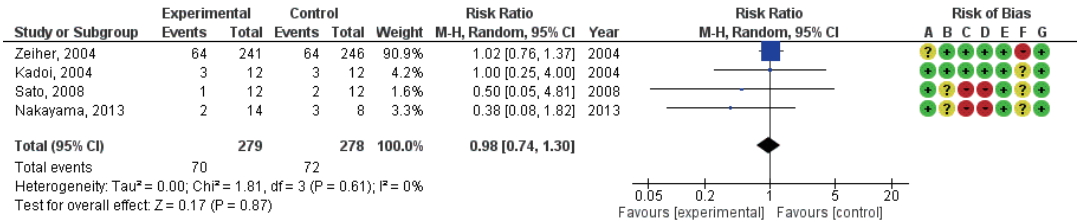
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ryugo, 2006	+	?	+	+	+	?	+
Sato, 2008	+	?	-	-	+	?	+

ICU滞在日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Kadoi, 2004	+	+	+	+	+	?	+

資料 CQ41-4 Forest plot

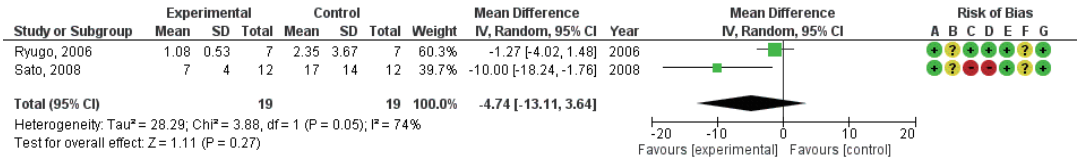
短期死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

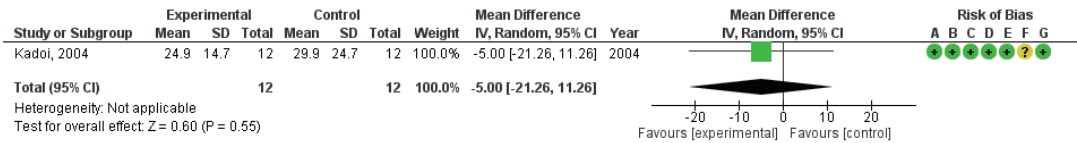
人工呼吸器装着日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

ICU滞在日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ41-5 エビデンスプロファイル

研究数	確実性の評価						患者数		効果		確実性	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	シベレス タット	placebo	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		

死 亡 (最長のもの)

4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	70/279 (25.1%)	72/278 (25.9%)	RR 0.98 (0.74~1.30)	1,000人あたり 5人減少 (67人減少~ 78人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	-------------------	-------------------	------------------------	--	--------------	----

人工呼吸器装着日数

2	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	19	19	-	平均 4.74 日短縮 (13.11 日短縮~ 3.64 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	----	----	---	---	--------------	----

ICU 滞在日数

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	12	12	-	平均 5 日短縮 (21.26 日短縮~ 11.26 日延長)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	----	----	---	---------------------------------------	-----------	----

入院日数

0	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重大
---	---	---	---	---	---	---	---	---	-------	---	---	----

肝機能障害

0	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重大
---	---	---	---	---	---	---	---	---	-------	---	---	----

腎機能障害

0	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重大
---	---	---	---	---	---	---	---	---	-------	---	---	----

アレルギー反応

0	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重大
---	---	---	---	---	---	---	---	---	-------	---	---	----

CI：信頼区間，RR：リスク比，OIS：最適情報量。

入院日数，肝機能障害，腎機能障害，アレルギー反応はアウトカム報告がなかった。

説明

- a. Moderate および high risk of bias の研究が多いため。
- b. OIS を満たさず，95% CI が臨床判断の閾値をまたぐため。
- c. Weight のほとんどを占める研究が high risk of bias の研究のため。

資料 CQ41-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ：成人 ARDS 患者に使用する特異的な薬剤はあるか？
CQ41：ARDS 患者にシベレスタットを使用するか？

集団：	18 歳以上の ARDS 患者
介入：	シベレスタット使用
比較対照：	シベレスタット非使用
主要なアウトカム：	短期死亡（できるだけ長期のもの）、人工呼吸器装着日数、ICU 滞在日数、入院日数、肝機能障害、腎機能障害、アレルギー反応
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS の本体は肺泡領域の非特異的炎症による透過性亢進型肺水腫であり、その発症には好中球エラスターゼが重要なメディエーターの 1 つであると考えられている ^{1,2)} 。本邦において好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットは臨床使用可能であり、予後改善効果についてこれまでに検討が行われてきた。死亡に関する改善がないとの報告 ³⁾ がある一方で、有効性が期待できるとした報告もある ⁴⁾ 。したがって、本 CQ について SR を行うことは重要な臨床課題であると考えられる
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS の本体は肺泡領域の非特異的炎症による透過性亢進型肺水腫であり、その発症には好中球エラスターゼが重要なメディエーターの 1 つであると考えられている。本邦において、好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットは臨床使用が可能であり、予後改善効果についてこれまでに検討が行われてきた。死亡率を改善しないとの報告がある一方で、有効性が期待できるとした報告もある。したがって、シベレスタットの益と害のバランスを明らかにすることは重要な臨床課題であると考えられる	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい	SR の結果、PICO に一致した RCT が 4 件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行したシベレスタットを使用	

<input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	することで、死亡に関して（4 RCT：n=557）は 1,000 人あたり 5 人少なくなり（95% CI：67 人減少～78 人増加）、人工呼吸器装着日数（2 RCT：n=38）は 4.74 日短くなり（95% CI：13.11 日短縮～3.64 日短縮）、ICU 滞在日数（1 RCT：n=24）は 5 日短くなる（95% CI：21.26 日短縮～11.26 日延長）。このことより、予測される望ましい効果はわずかながらあると考え、「わずか」と判断した
---	---

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	想定したシベレスタットの害について、今回の採用論文では報告されていなかった。よって、備考欄の記載と合わせて考えると、予測される害は「わずか」と判断した	Zeiher らは有害事象で薬剤投与中止になった割合にシベレスタット群と対照群で有意差はなかったと報告している（4.6%vs. 3.7%）。また、Kadoi らも投与前後の検査値に両群で差はなかったとしている。先発品であるエラスポール [®] の添付文書において、1～10%未満の副作用として肝機能異常があるとしている

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																					
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</th> </tr> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>短期死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>人工呼吸器装着日数</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>ICU 滞在日数</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>入院日数</td> <td>重大</td> <td>- -</td> </tr> <tr> <td>肝機能障害</td> <td>重大</td> <td>- -</td> </tr> </tbody> </table>	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値			アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	短期死亡	重大	⊕○○○ 非常に低	人工呼吸器装着日数	重大	⊕○○○ 非常に低	ICU 滞在日数	重大	⊕⊕○○ 低	入院日数	重大	- -	肝機能障害	重大	- -	
関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値																							
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性																					
短期死亡	重大	⊕○○○ 非常に低																					
人工呼吸器装着日数	重大	⊕○○○ 非常に低																					
ICU 滞在日数	重大	⊕⊕○○ 低																					
入院日数	重大	- -																					
肝機能障害	重大	- -																					

腎機能障害	重大	-
		-
アレルギー反応	重大	-
		-

入院日数, 肝機能障害, 腎機能障害, アレルギー反応は採用された文献内に報告がなかった

全体的なエビデンスの確実性

望ましい効果, 望ましくない効果の方向性は一致しておらず, アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて, 重要な不確実性やばらつきがあるか?
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	シベレスタット投与の有無におけるアウトカムに関する, 価値観についてのデータはないが, 一般的に死亡に対する価値は高く, そのばらつきは少ないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは, 介入と比較のどちらに有利か?
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	結果のまとめ					
	アウトカム	対照	介入 (シベレスタット)	絶対差	相対効果 RR (95% CI)	
	短期死亡	72/278 (25.9%)	70/279 (25.1%)	5人減少/ 1,000人 (67人減少~ 78人増加)	0.98 (0.74~ 1.30)	

人工呼吸器装着日数	-	-	平均 4.74 日短縮 (13.11 日短縮～ 3.64 日短縮)	-
ICU 滞在日数	-	-	平均 5 日短縮 (21.26 日短縮～ 11.26 日延長)	-
入院日数	-	-	推定不可能	-
肝機能障害	-	-	推定不可能	-
腎機能障害	-	-	推定不可能	-
アレルギー反応	-	-	推定不可能	-
<p>入院日数, 肝機能障害, 腎機能障害, アレルギー反応は採用された文献内にアウトカム報告がなかった</p> <p>以上から, 介入による効果と害のバランスは「わからない」と判断した</p>				

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	介入による益が明確ではなく, 死亡を増やす可能性がある。さらに, コストがある程度増加する可能性があるため, おそらく受け入れられないと判断した	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	シンプレスタットの入手は容易であり, どの病院においても実行可能性は高いといえる	

判断の要約

	判断						
問題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	●	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS 患者にシベレスタットを使用しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

理 由 Justification

疑 問 ARDS 患者にシベレスタットを使用するか？

患 者 18 歳以上の ARDS 患者。

介 入 シベレスタット使用。

対 照 シベレスタット非使用。

アウトカム 短期死亡（できるだけ長期のもの）、人工呼吸器装着日数、ICU 滞在日数。

エビデンスの要約

シベレスタットを使用することで、死亡に関して（4 RCT：n=557）は 1,000 人あたり 5 人少なくなり（95% CI：67 人減少～78 人増加）、人工呼吸器装着日数（2 RCT：n=38）は 4.74 日短くなり（95% CI：13.11 日短縮～3.64 日短縮）、ICU 滞在日数（1 RCT：n=24）は 5 日短くなる（95% CI：21.26 日短縮～11.26 日延長）。このことより、予測される望ましい効果はわずかながらあると考え、「わずか」と判断した。一方、想定したシベレスタットの害について今回の採用論文では報告されていなかった。しかし、Zeihnerらは有害事象で薬剤投与中止になった割合にシベレスタット群と対照群で有意差はなかったと報告している（4.6%vs. 3.7%）。また、Kadoiらも投与前後の検査値に両群で差はなかったとしている。先発品であるエラスポールの添付文書において、1～10%未満の副作用として肝機能に関わる検査値の異常があるとしている。このことより、予測される望ましくない効果は「わずか」と考えられる。

エビデンスの確実性

死亡については介入の効果なし、人工呼吸器装着日数、ICU 滞在日数は介入に効果ありと方向性が一致していないため、すべてのアウトカムの中で最も確実性の低い「非常に低い」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

価値観については、一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる。本介入の予測される望ましくない効果が小さいものの、望ましい効果は信頼区間の上限、下限を加味した場合に方向が変わる可能性がある。つまり、死亡が 1,000 人あたり 78 人増加する可能性がある。したがって、効果のバランスは「わからない」と判断した。受け入れについては、介入による益が明確ではなく、死亡を増やす可能性がある。さらに、コストがある程度増加する可能性があるため、おそらく受け入れられないと判断した。実行可能性については、シベレスタットの入手は容易であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「ARDS 患者にシベレスタットを使用しないことを条件付きで推奨する」が中央値 8 点、見解不一致指数 0.1316 であった。パネル会議では、害と益のバランスとコストを踏まえた推奨の方向性について議論があった。また、他薬剤との配合変化が多い薬剤であり投与ルートが限定される可能性があるといった意見があった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

実施していない。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

『ARDS 診療ガイドライン 2016』から推奨の変更はない。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として有害事象や費用対効果について、更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

今回のメタ解析において採用した4つのRCTのうち、3つは対象患者が22～24名の小規模なものであり、1つの大きな研究も2004年に行われたものである。今後、ARDS患者において大規模RCTが実施されることが望まれる。

参考文献

- 1) Donnelly SC, MacGregor I, Zamani A, et al. Plasma elastase levels and the development of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 1428-33.
- 2) Moraes TJ, Chow CW, Downey GP. Proteases and lung injury. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : S189-94.
- 3) Iwata K, Doi A, Ohji G, et al. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) : a systematic review and meta-analysis. *Intern Med* 2010 ; 49 : 2423-32.
- 4) Aikawa N, Kawasaki Y. Clinical utility of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2014 ; 10 : 621-9.

領域 E 薬物療法・非薬物療法

CQ
42

成人 ARDS 患者に副腎皮質ステロイドを使用するか？

推奨

成人 ARDS 患者に高用量副腎皮質ステロイドを使用しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/低い確実性のエビデンス：GRADE 2C）。

成人 ARDS 患者に低用量副腎皮質ステロイドを使用することを強く推奨する（強い推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 1B）。

付帯事項

副腎皮質ステロイドの種類と投与方法は研究によって様々である。高用量にはメチルプレドニゾロン 30 mg/kg，低用量にはメチルプレドニゾロン 1～2 mg/kg 程度の研究が含まれている。本委員会のサブグループ解析，過去のメタ解析論文からは早期に低用量副腎皮質ステロイドを開始し，7 日以上継続する投与方法の有用性が示唆されている。

1 背景，この問題の優先度

ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である¹⁾。副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）は ARDS の炎症に関与する炎症メディエーターを不活化するため有効と考えられている。しかし，CS は免疫機能を低下させ感染を引き起こす可能性がある。過去の SR では死亡やその他の臨床アウトカムが改善するかどうかは相反する結果が公表されており，未だに議論の余地がある²⁻⁷⁾。したがって，本 CQ の SR は重要課題である。

2 解説

1 PICO

患者（P）：P/F 比 200 未満の人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者。

介入（I）：CS 投与。

対照（C）：CS 非投与。

アウトカム（O）：長期死亡（最長期間），入院日数，ICU 滞在日数，人工呼吸器非使用日数（VFD），感染症（肺炎，敗血症，その他），P/F 比。

2 エビデンスの要約

P/F 比 200 未満の人工呼吸器管理された成人

ARDS患者にCS投与と投与なしで比較した7つのRCTをメタ解析した。このうちBernardらの研究(1987年)はメチルプレドニゾロン(methylprednisolone)が30 mg/kgと高用量であったため、それ以外の低用量のものと分けて検討を行った。

まず、望ましい効果は以下のとおりである。

●高用量

望ましい効果として、研究内で測定された最長の死亡期間をまとめた長期死亡(1RCT; n=99)の絶対差とその信頼区間は、1,000人あたり32人減少(95%CI:196人減少~183人増加)を認めた。以上より、「わずか」と判断した。

●低用量

望ましい効果として、研究内で測定された最長の死亡期間をまとめた長期死亡(5RCT: n=769)の絶対差とその信頼区間は、1,000人あたり105人減少(95%CI:178人減少~7人減少)、感染症(5RCT: n=769)は1,000人あたり50人減少(95%CI:97人減少~6人増加)を認めた。また、人工呼吸器非使用日数(5RCT: n=767)の平均値とその信頼区間は4.75日増加(95%CI:2.97日増加~6.54日増加)、入院日数(2RCT: n=271)は5.04日減少(95%CI:9.43日減少~0.65日減少)、ICU滞在日数(2RCT: n=271)は5.23日減少(95%CI:9.64日減少~0.82日減少)を認めた。以上より、「中程度」と判断した。

一方、望ましくない効果は以下のとおりである。

●高用量

望ましくない効果として、感染症(1RCT: n=99)の絶対差とその信頼区間は、1,000人あたり58人増加(95%CI:46人減少~353人増加)を認めた。以上より、「小さい」と判断した。

●低用量

低用量では望ましくない効果は認めなかった。しかし、高用量で感染症が懸念されており、また、『日本版敗血症診療ガイドライン2020』における敗血症性ショック患者を対象としたCS療法のメタ解析では、感染症は1,000人あたり8人増加(95%CI:12人減少~31人増加)、消化管出血は1,000人あたり6人増加(95%CI:13人減少~32人増加)であった。そのため、「わずか」と判断した。

3 エビデンスの確実性

●高用量

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

●低用量

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

高用量、低用量ともに、価値観についてはばらつきは小さい。また、実行可能性については、CSにはARDSという病態で保険適用がない。しかし、ARDSの原因は多くが敗血症や肺炎である。デキサメタゾンとメチルプレドニゾロンとメチルプレドニゾロンとハイドロコルチゾンに感染性ショックに保険適用があることから、多くの患者で使用できると思われるため、「たぶんはい」と判断した。効果のバランスと受け入れについては高用量と低用量では異なり、以下のとおりである。

●高用量

アウトカムの点推定値を考慮した場合、

1,000 人あたり、長期死亡は 32 人減少するものの、感染は 58 人増加する。信頼区間を考慮した場合、死亡は 183 人、感染は 353 人増加する可能性がある。このことから介入において害が益を上回る可能性がある。介入により死亡は減らすものの、感染症が増える可能性がある。介入において害が大きい可能性があり、受け入れられないと思われる。

●低用量

アウトカムの点推定値を考慮した場合、1,000 人あたり、長期死亡は 105 人減少、感染も 50 人減少する。コストについて、統計学的に検討を行ってはいないが、介入により死亡を減らすほか、VFD を増やし、ICU 滞在日数や入院日数を減らすことで、CS を投与することによるコストの増大に見合う、コストを軽減できる可能性がある。介入による益が害を上回る可能性がある。介入により死亡を減らすほか、VFD を増やし、ICU 滞在日数や入院日数を減らすことで、結果的に経済的にも軽減できる可能性があり、受け入れられると思われる。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「成人 ARDS 患者に CS を使用することを提案する」が中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.1316 であった。

パネル会議では CS の低用量と高用量それぞれの効果の違いについての議論があった。ま

た、投与開始時期についても議論があった。

推奨を低用量と高用量に分けて再投票することになり、修正 Delphi 法により、「成人 ARDS 患者に高用量 CS を使用しないことを条件付きで推奨する、成人 ARDS 患者に低用量 CS を使用することを強く推奨する」が中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.1918 で合意に至った。

③ サブグループの検討事項

CS の投与方法は研究によって様々である。Bernard 1987 では、メチルプレドニゾロン 30 mg/kg を 1 日 4 回投与した（高用量メチルプレドニゾロン）。Meduri 1998, Meduri 2007, Steinberg 2016 では、メチルプレドニゾロンを初回 1~2 mg/kg 投与したのち、1~14 日 1~2 mg/kg/day, 15~21 日 0.5~1.0 mg/kg/day, 漸減しながら最大で 32 日投与した（低用量メチルプレドニゾロン）。Villar 2020 はデキサメタゾンを 1~5 日目に 20 mg/day 1 日 1 回, 6~10 日目に 10 mg/day 1 日 1 回投与した（デキサメタゾン）。Tongyoo 2016 はハイドロコルチゾン 50 mg を 1 日 6 回 7 日間投与した（ハイドロコルチゾン）。Villar 2020 の研究では、CS はレジメンより前に抜管した時には中止あるいは漸減された。

糖質コルチコイド力価と投与期間でサブ解析した点推定値を見ると、低用量 (Meduri 1998, Meduri 2007, Steinberg 2016, Villar 2020)、長期間 (Meduri 1998, Meduri

	Risk deference with CS vs. Control		
	点推定	下限	上限
長期死亡 (overall)	-98	-169	0
投与期間 7 日未満	-20	-122	114
投与期間 7~14 日	-114	-204	20
投与期間 15 日以上	-145	-270	110

2007, Steinberg 2016, Villar 2020, Tongyoo 2016) 投与で利益が増加することが点推定値で示されている。

4 実施上の考慮事項

CSにはARDSという病態で保険適用がない。しかし、ARDSの原因は多くが敗血症や肺炎である。デキサメタゾンは重症感染症に、メチルプレドニゾロンとヒドロコルチゾンは感染性ショックに保険適用があることから、多くの患者で使用できると思われる。ただし、肺外ARDSでは保険適用の理由で使用されない可能性がある。『ARDS診療ガイドライン2016』では、成人ARDS患者において、CS（メチルプレドニゾロン1～2 mg/kg/day相当）の使用を提案する（GRADE 2B, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「中」と記載されている）。本CQでは2016年以降に出版された論文を加えて、低用量、高用量に分けて推奨を提示した。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

ARDSに関連するガイドラインは世界でも少数しか存在しない。フランスの成人ARDSに対するエキスパートオピニオンをまとめたガイドラインでは副腎皮質ステロイドの記載はない⁸⁾。また、『Surviving sepsis campaign guideline 2021』のARDSに関連した章の部分にも同様に、副腎皮質ステロイドの記載はない⁹⁾。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上的の問題として有害事象や費用対効果について更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨

床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

本研究は制限換気による管理を行った研究で感度分析を行い、点推定値の方向が変わらないことを確認した。しかし、近年は、腹臥位療法をはじめとし、制限換気以外にも臨床アウトカムを改善するARDSの管理方法が報告されている。また、ARDSに対するCSの投与は、その開始時期、投与期間、漸減方法により効果が異なる可能性がある。今後は、これらを統一した上で、CSの効果を研究する必要性がある。

8 文献検索式と文献選択

「Steroids」「Adrenal cortex hormones」「Methylprednisolone」などをキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で2020年7月6日までの文献を検索したところ5,398件の研究が同定され、スクリーニングの結果7件のRCT¹⁰⁻¹⁶⁾を採用した。

9 本CQで対象とした研究

Bernard 1987¹⁰⁾, Meduri 1998¹¹⁾, Steinberg 2006¹²⁾, Meduri 2007¹³⁾, Rezk 2013¹⁴⁾, Tongyoo 2016¹⁵⁾, Villar 2020¹⁶⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ42-1 Search strategy.
- ・資料 CQ42-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ42-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ42-4 Forest plot.
- ・資料 CQ42-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ42-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Pelosi P, D' Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl* 2003 ; 42 : 48s-56s.
- 2) Meduri GU, Siemieniuk RAC, Ness RA, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS. *J Intensive Care* 2018 ; 6 : 53.
- 3) Ruan SY, Lin HH, Huang CT, et al. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014 ; 18 : R63.
- 4) Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, et al. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 ; 7 : CD004477.
- 5) Hirano Y, Madokoro S, Kondo Y, et al. Corticosteroid treatment for early acute respiratory distress syndrome : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Intensive Care* 2020 ; 8 : 91.
- 6) Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, et al. Steroid treatment in ARDS : a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 61-9.
- 7) Meduri GU, Bridges L, Shih MC, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes : analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med* 2016 ; 42 : 829-40.
- 8) Papazian L, Aubron C, Brochard L, et al. Formal guidelines : management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019 ; 9 : 69.
- 9) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021 ; 47 : 1181-247.
- 10) Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 1565-70.
- 11) Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA* 1998 ; 280 : 159-65.
- 12) Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1671-84.
- 13) Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS : results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007 ; 131 : 954-63.
- 14) Rezk NA, Ibrahim AM. Effects of methyl prednisolone in early ARDS. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013 ; 62 : 167-72
- 15) Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome : results of a randomized controlled trial. *Crit Care* 2016 ; 20 : 329.
- 16) Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome : a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020 ; 8 : 267-76.

資料 CQ42-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/26)

#1	"respiratory distress syndrome, adult"[MeSH Terms] OR "ARDS"[Title/Abstract] OR "respiratory distress syndrome"[Title/Abstract] OR "acute lung injury"[MeSH Terms] OR "acute lung injur*"[Title/Abstract] OR "ALI"[Title/Abstract]
#2	"respiratory distress syndrome, newborn"[MeSH Terms]
#3	#1 OR #2
#4	"steroids"[MeSH Terms] OR "adrenal cortex hormones"[MeSH Terms]
#5	"methylprednisolone"[Title/Abstract] OR "hydrocortisone"[Title/Abstract] OR "glucocorticoid*"[Title/Abstract] OR "dexamethasone"[Title/Abstract] OR "corticosteroid*"[Title/Abstract] OR "cortiso*"[Title/Abstract]
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6
#8	(((((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading]) OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))))
#9	#7 AND #8

CENTRAL (Search date : 2020/6/26)

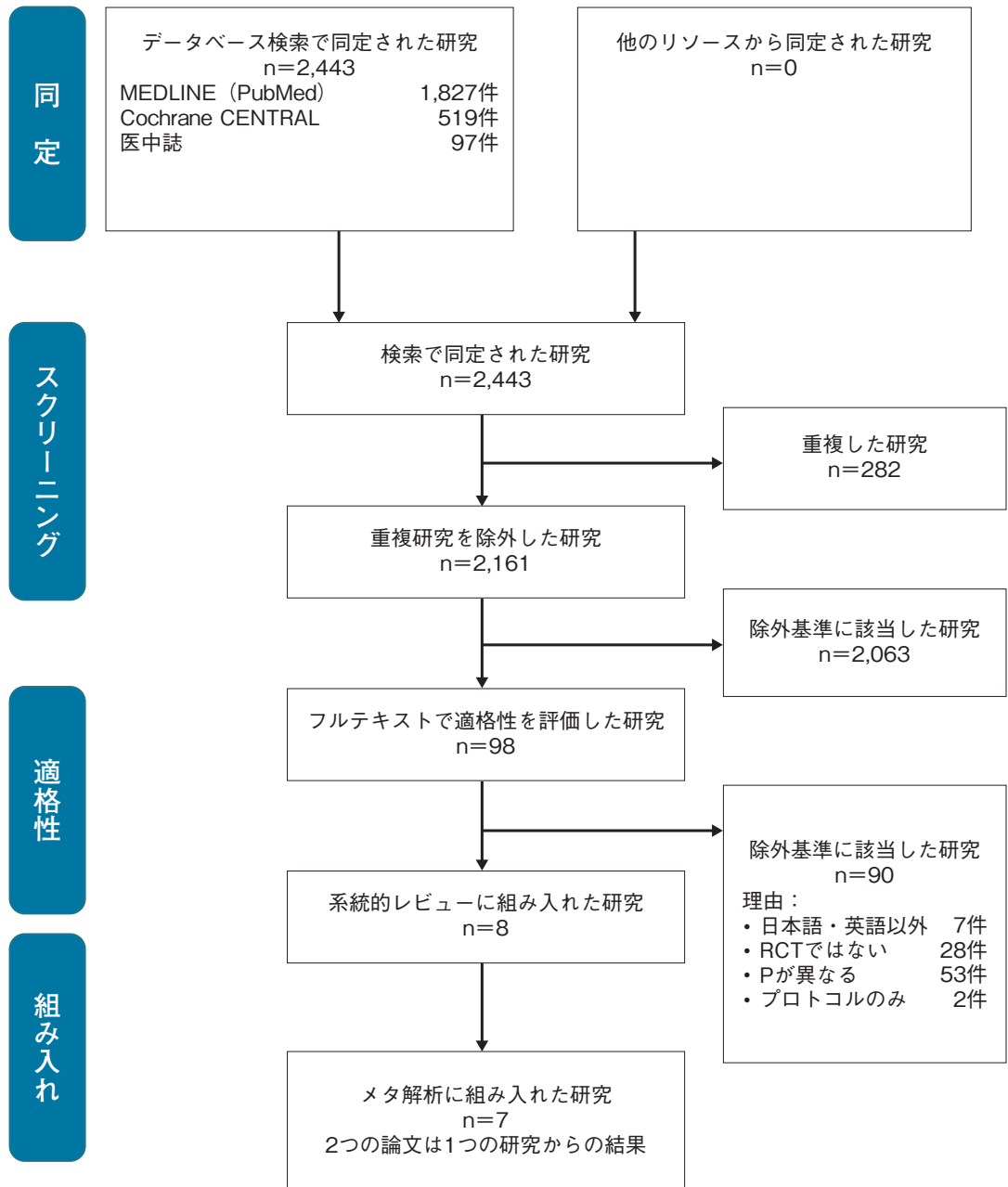
#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR ARDS:ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh Steroids] OR [mh "adrenal cortex hormones"]
#5	methyl prednisolone:ti,ab OR hydrocortisone:ti,ab OR glucocorticoid*:ti,ab OR dexamethasone:ti,ab OR corticosteroid*:ti,ab OR cortiso*:ti,ab
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

Igakū-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/22)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA
#3	呼吸窮迫症候群-新生児/TH OR 新生児呼吸窮迫症候群/TA
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	Steroids/TH OR "Fluorinated Steroids" /TA
#6	副腎皮質ホルモン/TH OR 副腎皮質ホルモン/TA
#7	"Methylprednisolone Succinate" /TH OR "Methylprednisolone Succinate" /TA
#8	Hydroxycorticosteroids/TH OR Hydroxycorticosteroids/TA
#9	Methylprednisolone/TH OR Methylprednisolone/TA OR メチルプレドニゾン/TA
#10	Hydrocortisone/TH OR Hydrocortisone/TA OR ヒドロコルチゾン/TA OR ハイドロコルチゾン/TA
#11	Dexamethasone/TA OR デキサメタゾン/TA
#12	Betamethasone/TA OR ベタメタゾン/TA
#13	Cortisone/TH OR Cortisone/TA OR コルチゾン/TA
#14	Glucocorticoids/TH OR Glucocorticoids/TA OR グルココルチコイド/TA

#15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#4 AND #15
#17	(ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL) AND (PT=会議録除く)
#18	#16 AND #17

資料 CQ42-2 フローダイアグラム



資料 CQ42-3 Risk of bias

高用量副腎皮質ステロイド
長期死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bernard 1987	+	+	+	+	+	?	+

感染症

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bernard 1987	+	+	+	+	+	?	+

低用量副腎皮質ステロイド
長期死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Meduri 1998	+	+	+	+	+	?	+
Meduri 2007	+	+	+	+	+	-	+
Steinberg 2006	+	+	?	+	+	+	+
Tongyoo 2016	+	+	+	+	+	?	+
Villar 2020	+	+	-	+	+	+	+

人工呼吸器非使用日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Meduri 1998	+	+	+	+	+	?	+
Meduri 2007	+	+	+	+	+	-	+
Steinberg 2006	+	+	?	+	+	+	+
Tongyoo 2016	+	+	+	+	+	?	+
Villar 2020	+	+	-	+	+	+	+

感染症

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Meduri 1998	+	+	+	+	+	?	+
Meduri 2007	+	+	+	+	+	-	+
Steinberg 2006	+	+	?	+	+	+	+
Tongyoo 2016	+	+	+	+	+	?	+
Villar 2020	+	+	-	+	+	+	+

ICU滞在日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Meduri 2007	+	+	+	+	+	-	+
Steinberg 2006	+	+	?	+	+	+	+

入院日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Meduri 2007	+	+	+	+	+	-	+
Steinberg 2006	+	+	?	+	+	+	+

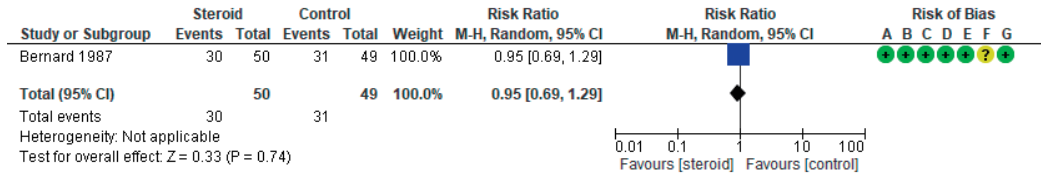
P/F比

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Meduri 1998	+	+	+	+	+	?	+
Meduri 2007	+	+	+	+	+	-	+
Villar 2020	+	+	-	+	+	+	+

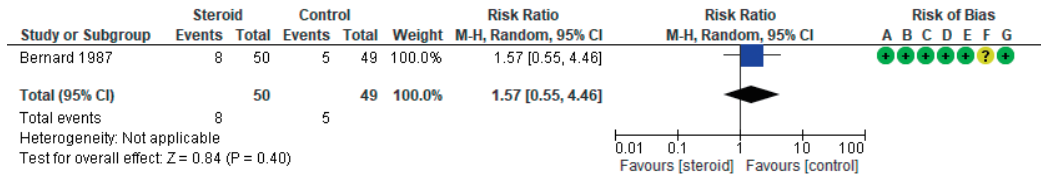
資料 CQ42-4 Forest plot

高用量副腎皮質ステロイド

長期死亡

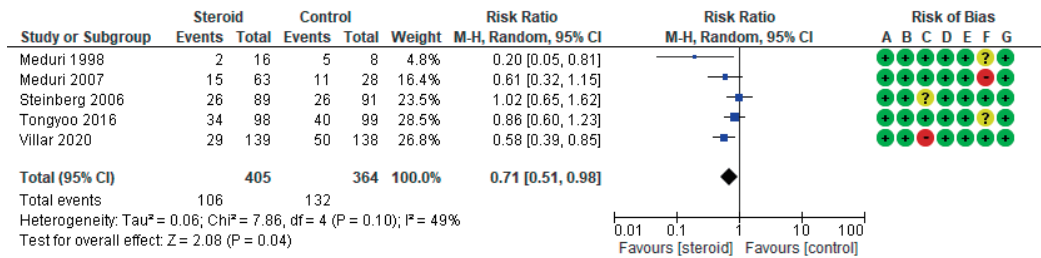


感染症

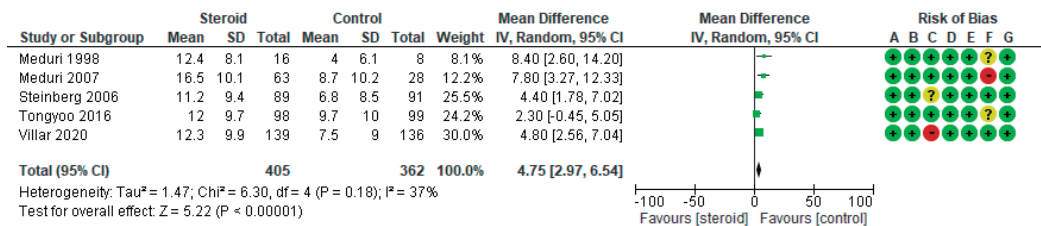


低用量副腎皮質ステロイド

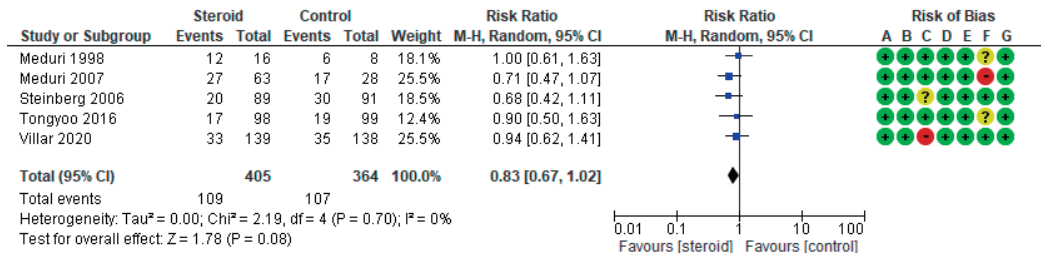
長期死亡



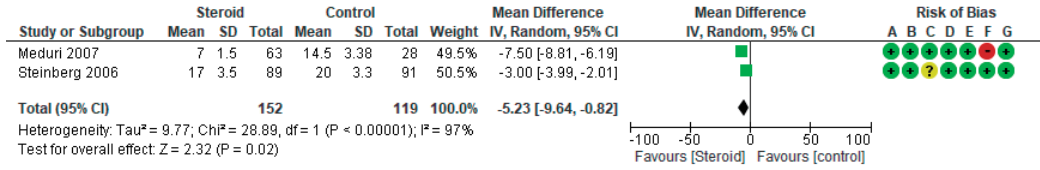
人工呼吸器非使用日数



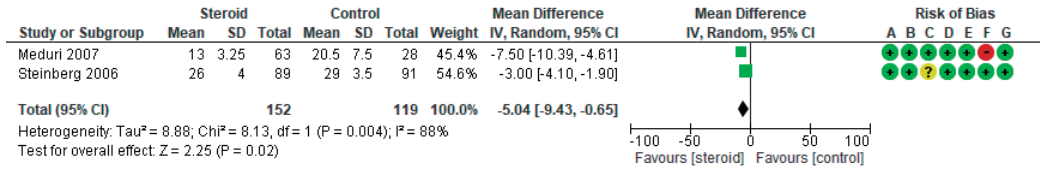
感染症



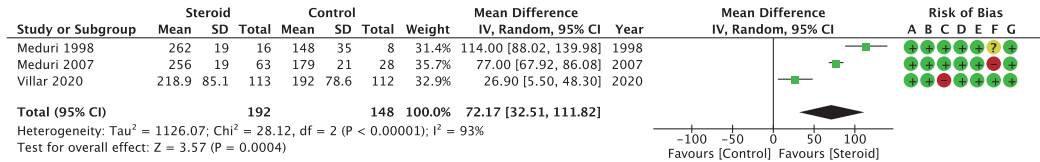
ICU滞在日数



入院日数



P/F比



資料 CQ42-5 エビデンスプロファイル

高用量副腎皮質ステロイド

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	ステロイド投与あり	ステロイド投与なし	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
長期死亡												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	30/50 (60.0%)	31/49 (63.3%)	RR 0.95 (0.69~1.29)	1,000人あたり32人減少 (196人減少~183人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
感染症												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	8/50 (16.0%)	5/49 (10.2%)	RR 1.57 (0.55~4.46)	1,000人あたり58人増加 (46人減少~353人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
人工呼吸器非使用日数												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重大
ICU 滞在日数												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重大
入院日数												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重大
P/F 比												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重要

CI：信頼区間，RR：リスク比，OIS：最適情報量。

人工呼吸器非使用日数，ICU 滞在日数，入院日数，P/F 比はアウトカム報告がなかった。

説明

a. OIS 基準を満たさず，95% CI が臨床判断の閾値をまたぐ。

低用量副腎皮質ステロイド

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	ステロイド投与あり	ステロイド投与なし	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
長期死亡												
5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	106/405 (26.2%)	132/364 (36.3%)	RR 0.71 (0.51~0.98)	1,000人あたり105人減少 (178人減少~7人減少)	⊕⊕○○ 低	重大
人工呼吸器非使用日数												
5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	405	362	-	平均4.75日延長 (2.97日延長~6.54日延長)	⊕⊕⊕○ 中	重大
感染症												
5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	109/405 (26.9%)	107/364 (29.4%)	RR 0.83 (0.67~1.02)	1,000人あたり50人減少 (97人減少~6人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU 滞在日数												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	152	119	-	平均5.23日減少 (9.64日減少~0.82日減少)	⊕⊕○○ 低	重大
入院日数												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	152	119	-	平均5.04日減少 (9.43日減少~0.65日減少)	⊕⊕○○ 低	重大
P/F 比												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	192	148	-	平均72.17増加 (32.51増加~111.82増加)	⊕⊕○○ 低	重要

CI：信頼区間，RR：リスク比，MD：平均差，OIS：最適情報量。

短期死亡は長期死亡とアウトカム報告が重複することから採用アウトカムから除外した。

説明

- すべての研究が low または moderate RoB である。
- 中等度の異質性を認め、点推定値が同じ方向性でないためダウングレードした。
- 95% CI が効果なしを含み、CI が相当な益を含むためダウングレードした。
- OIS を満たさないためダウングレードした。

資料 CQ42-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ42：成人 ARDS 患者に副腎皮質ステロイドを使用するか？	
集団：	18 歳以上の ARDS 患者
介入：	副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）投与（投与薬剤，投与量，投与期間，投与方法は問わない）
比較対照：CS	CS 非投与
主要なアウトカム：	死亡（最長期間），短期死亡，入院日数，ICU 滞在日数，人工呼吸器非使用日数（VFD），感染症（肺炎，敗血症，その他），P/F 比
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症を引き起こした病態である ¹⁾ 。CS は ARDS の炎症に関与する炎症メディエーターを不活化するため有効と考えられている。しかし，CS は免疫機能を低下させ，感染症を引き起こす可能性がある。過去の SR では死亡やその他の臨床アウトカムが改善するかどうかは相反する結果が公表されており，未だに議論の余地がある ²⁻⁴⁾ 。したがって，本 CQ の SR は重要課題である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症を引き起こした病態である。CS は ARDS の炎症に関与する炎症メディエーターを不活化するため有効と考えられている。しかし，CS は免疫機能を低下させ，感染症を引き起こす可能性がある。過去の SR では死亡やその他の臨床アウトカムが改善するかどうかは相反する結果が公表されており，未だに議論の余地がある。したがって，本 CQ の優先順位は比較的高いと思われる	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> わずか（高用量） <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中程度（低用量）	P/F 比 200 未満の人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に CS 投与と非投与で比較した 7 つの RCT をメタ解析した。このうち Bernard らの研究はメチルプレドニゾロンが	

<p>○大きい ○一概には言えない ○わからない</p>	<p>30 mg/kg と高用量であったため、それ以外の低用量のものとして検討を行った</p> <p><高用量> 望ましい効果として、研究内で測定された最長の死亡期間をまとめた長期死亡（1 RCT：n=99）の絶対差とその信頼区間は、1,000 人あたり 32 人減少（95%CI：196 人減少～183 人増加）を認めた。以上より、「わずか」と判断した</p> <p><低用量> 望ましい効果として、研究内で測定された最長の死亡期間をまとめた長期死亡（5 RCT：n=769）の絶対差とその信頼区間は、1,000 人あたり 105 人減少（95%CI：178 人減少～7 人減少）、感染症（5 RCT：n=769）は 1,000 人あたり 50 人減少（95%CI：97 人減少～6 人増加）を認めた。また、VFD（5 RCT：n=767）の平均値とその信頼区間は 4.75 日増加（95%CI：2.97 日増加～6.54 日増加）、入院日数（2 RCT：n=271）は 5.04 日短縮（95%CI：9.43 日短縮～0.65 日短縮）、ICU 滞在日数（2 RCT：n=271）は 5.23 日短縮（95%CI：9.64 日短縮～0.82 日短縮）を認めた。以上より、「中程度」と判断した</p>	
--------------------------------------	---	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<p>○大きい ○中程度 ●小さい（高用量） ●わずか（低用量） ○一概には言えない ○わからない</p>	<p><高用量> 望ましくない効果として、感染症（1 RCT：n=99）の絶対差とその信頼区間は、1,000 人あたり 58 人増加（95%CI：46 人減少～353 人増加）を認めた。以上より、「小さい」と判断した</p> <p><低用量> 低用量では望ましくない効果は認めなかった。よって、備考欄の記載と合わせて考えると、「わずか」と判断した</p>	<p>高用量で感染症が懸念されており、また、『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』における敗血症性ショック患者を対象とした CS 療法のメタ解析では、感染症は 1,000 人あたり 8 人増加（95%CI：12 人減少～31 人増加）、消化管出血は 1,000 人あたり 6 人増加（95%CI：13 人減少～32 人増加）であった</p>

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																														
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低（高用量） <input checked="" type="radio"/> 中（低用量） <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性（高用量）</th> <th>エビデンスの確実性（低用量）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>人工呼吸器非使用日数（VFD）</td> <td>重大</td> <td>-</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">入院日数</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>-</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ICU 滞在日数</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>-</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">感染症</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> <td>低</td> </tr> </tbody> </table>		相対的な重要性	エビデンスの確実性（高用量）	エビデンスの確実性（低用量）	長期死亡	重大	⊕⊕○○ 低	⊕⊕○○ 低	人工呼吸器非使用日数（VFD）	重大	-	⊕⊕⊕○ 中	入院日数	重大	-	⊕⊕○○	-	低	ICU 滞在日数	重大	-	⊕⊕○○	-	低	感染症	重大	⊕⊕○○	⊕⊕○○	低	低	CS 投与による害として感染症の発生を増加させる可能性があり、重要なアウトカムと評価していた。E to D 作成にあたって、もともと定義した重大なアウトカムには害のアウトカムがなく、感染症を重大なアウトカムに追加した
		相対的な重要性	エビデンスの確実性（高用量）	エビデンスの確実性（低用量）																												
	長期死亡	重大	⊕⊕○○ 低	⊕⊕○○ 低																												
	人工呼吸器非使用日数（VFD）	重大	-	⊕⊕⊕○ 中																												
	入院日数	重大	-	⊕⊕○○																												
			-	低																												
	ICU 滞在日数	重大	-	⊕⊕○○																												
			-	低																												
	感染症	重大	⊕⊕○○	⊕⊕○○																												
			低	低																												
全体的なエビデンスの確実性 <高用量> 望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「低」と判断した <低用量> 望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した																																

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある	ばらつきは小さい	

- たぶん重要な不確実性や多様性はない
 ●重要な不確実性や多様性はない

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
○対照が有利 ●たぶん対照が有利 (高用量) ○介入と対照のどちらも有利でない ●たぶん介入が有利 (低用量) ○介入が有利 ○一概には言えない ○わからない	結果のまとめ					
	<高用量>					
	アウトカム	対照	介入 (CS)	絶対差	相対効果 RR (95% CI)	
	長期死亡	31/49 (63.3%)	30/50 (60.0%)	32人減少/ 1,000人 (196人減少～ 183人増加)	0.95 (0.69～ 1.29)	
	感染症	5/49 (10.2%)	8/50 (16.0%)	58人増加/ 1,000人 (46人減少～ 353人増加)	1.57 (0.55～ 4.46)	
以上から、介入による効果と害のバランスは「たぶん対照が有利」と判断した						
<低用量>						
アウトカム	対照	介入 (CS)	絶対差	相対効果 RR (95% CI)		
長期死亡	132/364 (36.3%)	106/405 (26.2%)	105人減少/ 1,000人 (178人減少～ 7人減少)	0.71 (0.51～ 0.98)		
人工呼吸器非使用日数	-	-	平均 4.75 日増加 (2.97 日増加～ 6.54 日増加)	-		
入院日数	-	-	平均 5.04 日短縮 (9.43 日短縮～ 0.65 日短縮)	-		

ICU 滞在日数	-	-	平均 5.23 日短縮 (9.64 日短縮～ 0.82 日短縮)	-
感染症	107/ 364 (29.4%)	109/ 405 (26.9%)	50 人減少/ 1,000 人 (97 人減少～ 6 人増加)	0.83 (0.67～ 1.02)

以上から、介入による効果と害のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ (高用量) <input checked="" type="radio"/> たぶんはい (低用量) <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<高用量> 介入により死亡は減らすものの、感染症が増える可能性がある。介入において害が大きい可能性があり、受け入れられないと思われる <低用量> 介入により死亡を減らすほか、VFD を増やし、ICU 滞在日数や入院日数を短縮することで、結果的に経済的にも軽減できる可能性があり、受け入れられると思われる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	CS には ARDS という病態で保険適用がない。しかし、ARDS の原因は多くが敗血症や肺炎である。デキサメタゾン は重症感染症に、メチルプレドニゾロンとヒドロコルチゾン は感染性ショックに保険適用があることから、多くの患者で使用できると思われる。ただし、肺外 ARDS では保険適用の理由で使用されない可能性がある	

判断の要約

	判断						
問題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか (高用量)	小さい	中程度 (低用量)	大きい		一概には 言えない	わから ない

望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい (高用量)	わずか (低用量)		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低 (高用量)	中 (低用量)	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利 (高用量)	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利 (低用量)	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ (高用量)	たぶん はい (低用量)	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	● (高用量)	○	○	● (低用量)

結 論

推 奨 Recommendation

成人 ARDS 患者に高用量副腎皮質ステロイドを使用しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/低い確実性のエビデンス : GRADE 2C).

成人 ARDS 患者に低用量副腎皮質ステロイドを使用することを強く推奨する (強い推奨/中程度の確実性のエビデンス : GRADE 1B).

付帯事項

副腎皮質ステロイドの種類と投与方法は研究によって様々である。高用量にはメチルプレドニゾロン 30 mg/kg, 低用量にはメチルプレドニゾロン 1~2 mg/kg 程度の研究が含まれている。本委員会のサブグループ解析, 過去のメタ解析論文からは早期に低用量副腎皮質ステロイドを開始し, 7日以上継続する投与方法の有用性が示唆されている。

理 由 Justification

疑問 成人 ARDS 患者に CS を使用するか？

患者 P/F 比 200 未満の人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者。

介入 CS 投与。

対照 CS 非投与。

アウトカム

長期死亡（最長期間）、入院日数、ICU 滞在日数、VFD、感染症（肺炎、敗血症、その他）、P/F 比。

エビデンスの要約

P/F 比 200 未満の人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に CS 投与と投与なしで比較した 7 つの RCT をメタ解析した。このうち Bernard らの研究はメチルプレドニゾロンが 30 mg/kg と高用量であったため、それ以外の低用量のものと分けて検討を行った。

まず、望ましい効果は以下のとおりである。

<高用量>

望ましい効果として、研究内で測定された最長の死亡期間をまとめた長期死亡（1 RCT：n=99）の絶対差とその信頼区間は、1,000 人あたり 32 人減少（95%CI：196 人減少～183 人増加）を認めた。以上より、「わずか」と判断した。

<低用量>

望ましい効果として、研究内で測定された最長の死亡期間をまとめた長期死亡（5 RCT：n=769）の絶対差とその信頼区間は、1,000 人あたり 105 人減少（95%CI：178 人減少～7 人減少）、感染症（5 RCT：n=769）は 1,000 人あたり 50 人減少（95%CI：97 人減少～6 人増加）を認めた。また、VFD（5 RCT：n=767）の平均値とその信頼区間は 4.75 日増加（95%CI：2.97 日増加～6.54 日増加）、入院日数（2 RCT：n=271）は 5.04 日減少（95%CI：9.43 日減少～0.65 日減少）、ICU 滞在日数（2 RCT：n=271）は 5.23 日減少（95%CI：9.64 日減少～0.82 日減少）を認めた。以上より、「中程度」と判断した。

一方、望ましくない効果は以下のとおりである。

<高用量>

望ましくない効果として、感染症（1 RCT：n=99）の絶対差とその信頼区間は、1,000 人あたり 58 人増加（95%CI：46 人減少～353 人増加）を認めた。以上より、「小さい」と判断した。

<低用量>

低用量では望ましくない効果は認めなかった。しかし、高用量で感染症が懸念されており、また、『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』における敗血症性ショック患者を対象とした CS 療法のメタ解析では、感染症は 1,000 人あたり 8 人増加（95%CI：12 人減少～31 人増加）、消化管出血は 1,000 人あたり 6 人増加（95%CI：13 人減少～32 人増加）であった。そのため、「わずか」と判

断した。

エビデンスの確実性

<高用量>

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

<低用量>

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

高用量、低用量ともに、価値観についてはばらつきは小さい。また、実行可能性については、CSにはARDSという病態で保険適用がない。しかし、ARDSの原因は多くが敗血症や肺炎である。デキサメタゾンとメチルプレドニゾロンとハイドロコルチゾンと感染症に、メチルプレドニゾロンとハイドロコルチゾンは感染性ショックに保険適用があることから、多くの患者で使用できると思われるため、「たぶんはい」と判断した。

効果のバランスと受け入れについては高用量と低用量では異なり、下記のとおりである。

<高用量>

アウトカムの点推定値を考慮した場合、1,000人あたり、長期死亡は32人減少するものの、感染は58人増加する。信頼区間を考慮した場合、死亡は183人、感染は353人増加する可能性がある。このことから、介入において害が益を上回る可能性がある。介入により死亡は減らすものの、感染症が増える可能性がある。介入において害が大きい可能性があり、受け入れられないと思われる。

<低用量>

アウトカムの点推定値を考慮した場合、1,000人あたり、長期死亡は105人減少、感染も50人減少する。コストについて、統計学的に検討を行ってはいないが、介入により死亡を減らすほか、VFDを増やし、ICU滞在日数や入院日数を減らすことで、CSを投与することによるコストの増大に見合う、コストを軽減できる可能性があり、介入による益が害を上回る可能性がある。介入により死亡を減らすほか、VFDを増やし、ICU滞在日数や入院日数を減らすことで、結果的に経済的にも軽減できる可能性があり、受け入れられると思われる。

パネル会議

事前投票では、修正Delphi法により、「成人ARDS患者にCSを使用することを提案する」が中央値9.0点、見解不一致指数0.1316であった。

パネル会議ではCSの低用量と高用量それぞれの効果の違いについての議論があった。また、投与開始時期についても議論があった。

推奨を低用量と高用量に分けて再投票することになり、修正Delphi法により、「成人ARDS患者に高用量CSを使用しないことを条件付きで推奨する、成人ARDS患者に低用量CSを使用することを強く推奨する」が中央値9.0点、見解不一致指数0.1918で合意に至った。

付加的な考慮事項

CSの種類と投与方法は研究によって様々である。サブ解析では、低用量長期間投与のほうが、正味の利益が優れていることが示されている。また、過去のメタ解析では、早期開始（発症72時間以内⁵⁾、14日以内^{6,7)}、長期間投与（7日間以上⁵⁻⁷⁾が、死亡率減少に有用である可能性が示唆されている。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

CSの投与方法は研究によって様々である。Bernard 1987では、メチルプレドニゾロン 30 mg/kgを1日4回投与した（高用量メチルプレドニゾロン）。Meduri 1998, Meduri 2007, Steinberg 2016では、メチルプレドニゾロンを初回1~2 mg/kg投与したのち、1~14日1~2 mg/kg/day, 15~21日0.5~1.0 mg/kg/day, 漸減しながら最大で32日投与した（低用量メチルプレドニゾロン）。Villar 2020はデキサメタゾンを1~5日目に20 mg/day 1日1回, 6~10日目に10 mg/day 1日1回投与した（デキサメタゾン）。Tongyoo 2016はヒドロコルチゾン 50 mgを1日6回7日間投与した（ヒドロコルチゾン）。Villar 2020の研究では、CSはレジメンより前に抜管した時には中止あるいは漸減された。

糖質コルチコイド力価と投与期間でサブ解析した点推定値を見ると、低用量（Meduri 1998, Meduri 2007, Steinberg 2016, Villar 2020）、長期間（Meduri 1998, Meduri 2007, Steinberg 2016, Villar 2020, Tongyoo 2016）投与で利益が増加することが点推定値で示されている。

	Risk deference with CS vs. Control		
	点推定	下限	上限
長期死亡 (overall)	-98	-169	0
投与期間 7 日未満	-20	-122	114
投与期間 7~14 日	-114	-204	20
投与期間 15 日以上	-145	-270	110

実施上の考慮事項 Implementation considerations

CSにはARDSという病態で保険適用がない。しかし、ARDSの原因は多くが敗血症や肺炎である。デキサメタゾンは重症感染症に、メチルプレドニゾロンとヒドロコルチゾンは感染性ショックに保険適用があることから、多くの患者で使用できると思われる。ただし、肺外ARDSでは保険適用の理由で使用されない可能性がある。

『ARDS診療ガイドライン2016』では、成人ARDS患者において、CS（メチルプレドニゾロン1~2 mg/kg/day相当）の使用を提案する（GRADE 2B, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確信性「中」と記載されている）。本CQでは2016年以降に出版された論文を加えて、低用量、高用量に分けて推奨を提示した。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として有害事象や費用対効果について、更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

本研究は制限換気による管理を行った研究で感度分析を行い、点推定値の方向が変わらないことを確認した。しかし、近年は、腹臥位療法をはじめとし、制限換気以外にも臨床アウトカムを改善するARDSの管理方法が報告されている。また、ARDSに対するCSの投与は、その開始時期、投与期間、漸減方法により効果が異なる可能性がある。今後は、これらを統一した上で、CSの効果を

研究する必要がある。

参考文献

- 1) Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl* 2003 ; 42 : 48s-56s.
- 2) Meduri GU, Siemieniuk RAC, Ness RA, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS. *J Intensive Care* 2018 ; 6 : 53.
- 3) Ruan SY, Lin HH, Huang CT, et al. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014 ; 18 : R63.
- 4) Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, et al. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 ; 7 : CD004477.
- 5) Hirano Y, Madokoro S, Kondo Y, et al. Corticosteroid treatment for early acute respiratory distress syndrome : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Intensive Care* 2020 ; 8 : 91.
- 6) Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, et al. Steroid treatment in ARDS : a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 61-9.
- 7) Meduri GU, Bridges L, Shih MC, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes : analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med* 2016 ; 42 : 829-40.

領域 E 薬物療法・非薬物療法

CQ
43

成人 ARDS 患者に早期リハビリテーション介入を行うか？

推奨

成人 ARDS 患者に早期（72 時間以内）リハビリテーションを行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/低い確実性のエビデンス：GRADE 2C）。

1 背景、この問題の優先度

ARDS 患者は ICU を生存退室した後も長期にわたって身体機能や精神機能の低下を認める¹⁾。ARDS をはじめとする重症疾患の患者については集中治療後症候群（post intensive care syndrome：PICS）が問題となりやすいため、PICS 予防のために ICU 入室中より早期リハビリテーションが提供されている。重症患者や人工呼吸器装着患者に対して早期リハビリテーションは身体機能を改善することが報告されている^{2,3)}。一方で、ARDS 患者を含めた呼吸不全患者のみを対象とした早期リハビリテーションの効果は不明であり、その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である。

2 解説

1 PICO

患者（P）：18 歳以上の人工呼吸器を要する呼吸不全患者。

介入（I）：早期リハビリテーション（ICU 入室後 72 時間以内の開始。早期離床を含む）。

対照（C）：標準治療。

アウトカム（O）：死亡、PICS、在宅復帰率、

人工呼吸器装着日数、ICU 滞在日数、入院日数、有害事象。

2 エビデンスの要約

早期リハビリテーションを行うことで、死亡（6RCT：n=883）は 1,000 人あたり 2 人少なくなり（95%CI：46 人減少～57 人増加）、PICS の ICU 獲得性筋力低下（ICU-AW）（2RCT：n=211）は 1,000 人中 238 人少なくなり（95%CI：325 人減少～114 人減少）、人工呼吸器装着日数（6RCT：n=652）は 2.39 日短くなり（95%CI：3.73 日短縮～1.06 日短縮）、ICU 滞在日数（4RCT：n=268）は 1.52 日短くなり（95%CI：2.26 日短縮～0.78 日短縮）、在院日数（2RCT：n=404）は、0.1 日長くなる（95%CI：1.44 日短縮～1.64 日延長）。また、当初、予測される害として考えていた有害事象を経験する人数（2RCT：n=612）は 1,000 人あたり 20 人少なくなった（95%CI：42 人減少～23 人増加）。このことより、予測される望ましい効果は「中程度」と判断した。

一方、早期リハビリテーションを行うことの害としては、介入群で気管チューブの計画外抜管、動脈カテーテルの事故抜去、電気刺激の

パッドによるアレルギーが、1例ずつではあるがRCTの中で報告されていた。このような研究はあらかじめ定められたプロトコルの下で行われており、害が少ない結果が出ている可能性がある。そのため、介入による害が全くないわけではないと考え、「わずか」と判断した。

3 エビデンスの確実性

すべてのアウトカムの確実性が「低」であった。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

価値観については重要な不確実性や多様性はない。本介入の予測される望ましい効果は点推定値で考えた場合、予測される望ましくない効果に比しておそらく優位である。受け入れについては、介入による益が上回り、コストを軽減できる可能性があるため、おそらく受け入れられると判断した。実行可能性については、早期リハビリテーションの実施に慣れた施設、集中治療担当の理学療法士、作業療法士、言語聴覚士が配属された施設、2:1看護のICUなどマンパワーがある環境であれば実行可能性は高いといえる。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「成人ARDS患者に早期（72時間以内）リハビリテーションを行うことを条件付きで推奨する」が中央値9.0点、見解不一致指数0.1316であった。パネル会議では早期リハビリテーション介入群で害のアウトカムが少なかった点について議論があった。標準化されたプロトコルがあり、マンパワーがあるなど施設要因がある点を追記するべきとの意見があった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

今回のメタ解析に採用されたRCTのうち2編は神経筋電気刺激、1編が自転車エルゴメータ運動のみの介入効果を検討したものである。それぞれにおけるサブ解析の結果を以下に示す。

神経筋電気刺激：死亡は1,000人あたり110人多くなり、人工呼吸器装着日数は5.2日短くなり、ICU滞在日数は2.8日短くなる。

自転車エルゴメータ：PICS（ICU-AW）は1,000人あたり290人少なくなり、人工呼吸器装着日数は1.98日短くなり、ICU滞在日数は1.37日短くなる。

4 実施上の考慮事項

早期リハビリテーションの介入の種類は早期離床、神経筋電気刺激や自転車エルゴメータなど多岐にわたり、どの介入をどの程度行うかについては患者の状態や医療者の熟練度にも影響を受けると考えられる。また、今回、採用となった8編のRCTともARDS患者のみを対象とした研究ではない点も留意する必要がある。中等症から重症ARDS患者においては筋弛緩薬を使用した上での肺保護換気や深鎮静管理下での腹臥位管理が実施されることがあるため、早期リハビリテーションとして実施できる内容は他の介入の影響を受けることがある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

『日本版 敗血症診療ガイドライン2020』⁴⁾では敗血症患者において、PICSの予防に早期リハビリテーションを行うことを弱く推奨している。また、集中治療における早期リハビリテーションの根拠に基づくエキスパートコンセンサス⁵⁾では人工呼吸器管理中の患者における早期リハビリテーションの実施を勧めている。

6 治療のモニタリングと評価

なし。

7 今後の研究の可能性

今回のメタ解析において採用したすべての RCT が ARDS 患者だけを対象としたものではない。エビデンスが不十分であり、今後、ARDS 患者において早期リハビリテーションの介入種類別に大規模 RCT が実施されることが望まれる。

8 文献検索式と文献選択

「Mechanical ventilation」「Rehabilitation」「Mobilization」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌

で 2020 年 7 月 6 日までの文献を検索したところ 5,398 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 8 件の RCT⁶⁻¹³⁾を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Abu-Khaber 2013⁶⁾, Dantas 2012⁷⁾, Dong 2014⁸⁾, Santos 2018¹³⁾, Fossat 2018⁹⁾, Morris 2016¹⁰⁾, Schweickert 2009¹¹⁾, Yu 2020¹²⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ43-1 Search strategy.
- ・資料 CQ43-2 フローダイアグラム。
- ・資料 CQ43-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ43-4 Forest plot.
- ・資料 CQ43-5 エビデンスプロファイル。
- ・資料 CQ43-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1293-304.
- 2) Tipping CJ, Harrold M, Holland A, et al. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function : a systematic review. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 171-83.
- 3) Doiron KA, Hoffmann TC, Beller EM. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 3 : CD010754.
- 4) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care* 2021 ; 9 : 53.
- 5) 高橋哲也, 西田 修, 宇都宮明美, 他. 集中治療における早期リハビリテーション〜根拠に基づくエキスパートコンセンサス〜. *日集中医誌* 2017 ; 24 : 255-303.
- 6) Abu-Khaber HA, Abouelela AMZ, Abdelkarim EM. Effect of electrical muscle stimulation on prevention of ICU acquired muscle weakness and facilitating weaning from mechanical ventilation. *Alexandria J Med* 2013 ; 49 : 309-15.
- 7) Dantas CM, Silva PF, Siqueira FH, et al. Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012 ; 24 : 173-8.
- 8) Dong ZH, Yu BX, Sun YB, et al. Effects of early rehabilitation therapy on patients with mechanical ventilation. *World J Emerg Med* 2014 ; 5 : 48-52.
- 9) Fossat G, Baudin F, Courtes L, et al. Effect of in-bed leg cycling and electrical stimulation of the quadriceps on global muscle strength in critically ill adults : a randomized clinical trial. *JAMA* 2018 ; 320 : 368-78.

- 10) Morris PE, Berry MJ, Files DC, et al. Standardized rehabilitation and hospital length of stay among patients with acute respiratory failure : a randomized clinical trial. JAMA 2016 ; 315 : 2694-702.
- 11) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients : a randomised controlled trial. Lancet 2009 ; 373 : 1874-82.
- 12) Yu L, Jiang JX, Zhang Y, et al. Use of in-bed cycling combined with passive joint activity in acute respiratory failure patients receiving mechanical ventilation. Ann Palliat Med 2020 ; 9 : 175-81.
- 13) Dos Santos FV, Cipriano G Jr, Vieira L, et al. Neuromuscular electrical stimulation combined with exercise decreases duration of mechanical ventilation in ICU patients : a randomized controlled trial. Physiother Theory Pract 2020 ; 36 : 580-8. (Epub 2018)

資料 CQ43-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/6)

#1	"Respiration, Artificial"[mh] OR "mechanical ventilation"[tiab] OR "Noninvasive Ventilation"[mh] OR "non invasive ventilation"[tiab] OR "intermittent mandatory ventilation"[tiab] OR "invasive ventilation"[tiab] OR "mechanically ventilated"[tiab] OR "Tracheostomy"[mh] OR "tracheostomy"[tiab] OR NPPV[tiab] OR IPV[tiab] OR TPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR NIV[tiab] OR IMV[tiab] OR "Intermittent Positive-Pressure Ventilation"[mh]
#2	"Early Ambulation"[mh] OR "mobilization"[tiab] OR "Rehabilitation"[mh] OR "rehabilitation"[tiab] OR "exercise therapy"[tiab] OR "physical therapy"[tiab] OR "occupational therapy"[tiab] OR mobilizat*[tiab] OR mobilisat*[tiab] OR mobility[tiab] OR exercis*[tiab] OR training[tiab] OR pregait[tiab] OR pregait[tiab] OR walk*[tiab] OR adl[tiab] OR physiotherap*[tiab] OR ambulation[tiab]
#3	ergomet*[tiab] OR Ergometry[mh] OR cycl*[tiab] OR "lower extremit**"[tiab] OR "upper extremit**"[tiab] OR "lower limb"[tiab] OR "upper limb"[tiab] OR "muscle strength**"[tiab] OR endurance[tiab] OR "Range of Motion, Articular"[mh]
#4	"Electric Stimulation Therapy"[mh] OR ((muscle* OR muscular OR neuromuscular OR neuro-muscular) AND electric* AND stimulat*[tiab]) OR NMES[tiab]
#5	#2 OR #3 OR #4
#6	#1 AND #5
#7	"randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]
#8	"systematic review"[pt] OR meta-analysis[pt]
#9	#7 OR #8
#10	Animals[mh] NOT Humans[mh]
#11	#9 NOT #10
#12	#6 AND #11

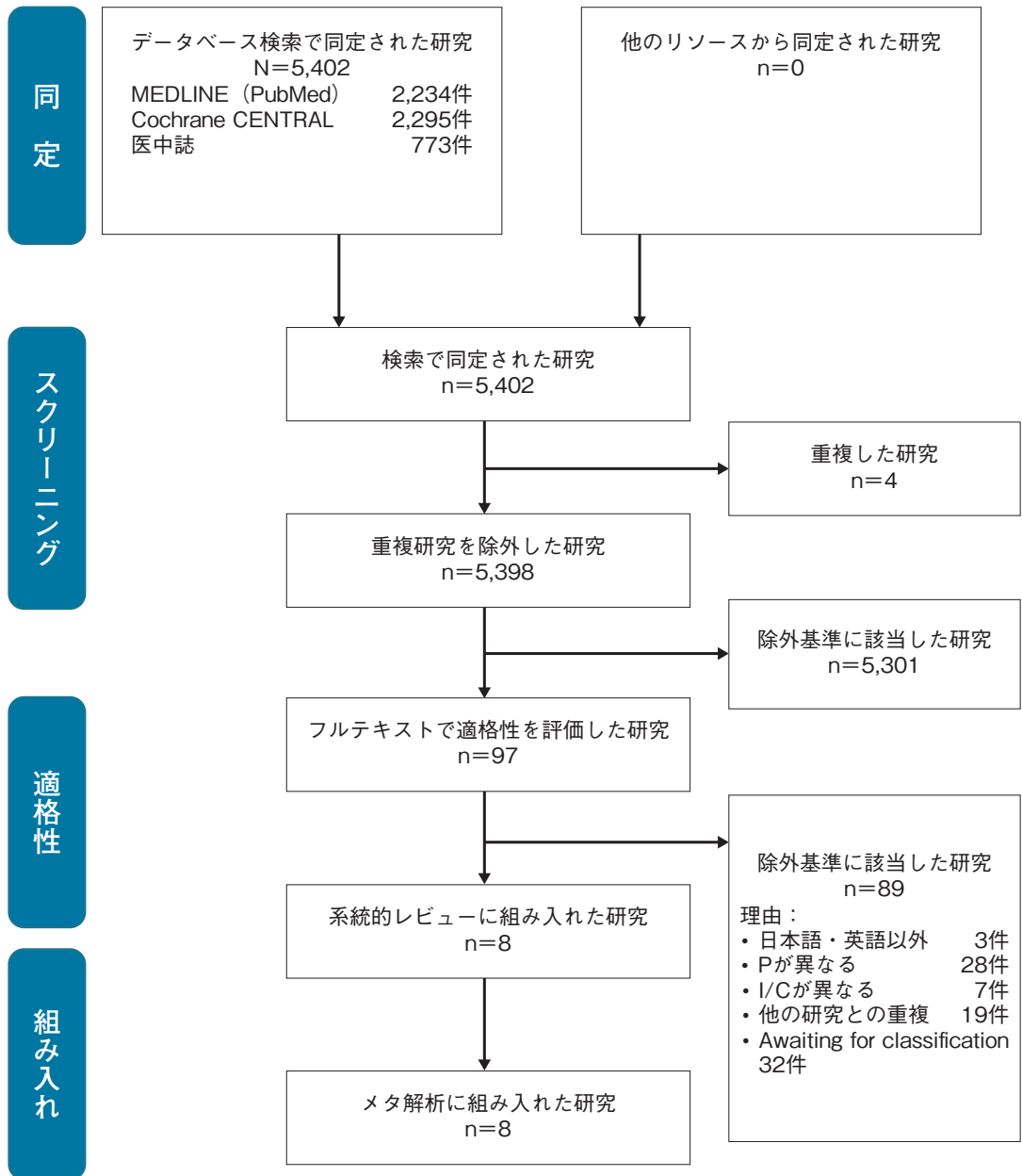
CENTRAL (Search date : 2020/7/6)

#1	[mh "Respiration, Artificial"] OR [mh "Noninvasive Ventilation"] OR "intermittent mandatory ventilation":ti,ab OR "mechanical ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR "invasive ventilation":ti,ab OR "mechanically ventilated":ti,ab OR [mh Tracheostomy] OR tracheostomy:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR NIV:ti,ab OR IMV:ti,ab OR IPV:ti,ab OR TPPV:ti,ab OR [mh "Positive-Pressure Respiration"] OR [mh "Intermittent Positive-Pressure Ventilation"]
#2	[mh "Early Ambulation"] OR [mh Rehabilitation] OR ambulation:ti,ab OR mobilization:ti,ab OR rehabilitation:ti,ab OR "Exercise Therapy":ti,ab OR "Physical Therapy":ti,ab OR "Occupational Therapy":ti,ab OR mobilization:ti,ab OR mobilisation:ti,ab OR mobility:ti,ab OR exercise:ti,ab OR training:ti,ab OR pregait:ti,ab OR pre-gait:ti,ab OR walk:ti,ab OR adl:ti,ab OR physiotherapy:ti,ab OR ambulation:ti,ab
#3	[mh Ergometry] OR ergometry:ti,ab OR cycle:ti,ab OR "lower extremities":ti,ab OR "upper extremities":ti,ab OR [mh "Range of Motion, Articular"] OR "lower limb":ti,ab OR "upper limb":ti,ab OR "muscle strength":ti,ab OR endurance:ti,ab
#4	[mh "Electric Stimulation Therapy"] OR NMES:ti,ab
#5	muscle:ti,ab OR muscular:ti,ab OR neuromuscular:ti,ab OR neuro-muscular:ti,ab
#6	{OR #2-#5}
#7	#1 AND #6
#8	[mh Animals] NOT [mh Humans]
#9	#7 NOT #8

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/30)

#1	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL OR 呼吸困難/TH OR 呼吸困難/AL OR 呼吸窮迫/AL OR 呼吸窮迫症候群/AL OR 呼吸窮迫症候群-急性/TH OR ARDS/AL OR 急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL
#2	非侵襲的陽圧呼吸/TH OR 非侵襲的陽圧呼吸/AL OR NPPV/AL OR NIPPV/AL
#3	(呼吸/TH OR 呼吸/AL) AND NIV/AL
#4	人工呼吸/TH OR 人工呼吸/AL OR 陽圧呼吸/TH OR 陽圧呼吸/AL OR 陽圧換気/AL OR 非侵襲的陽圧/AL
#5	((@ 気管切開術/TH AND @ 陽圧呼吸/TH) OR TPPV/AL) OR (気管切開術/TH OR 気管切開/AL)
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	#1 AND #6
#8	リハビリテーション/TH OR リハビリ/AL OR 理学療法/TH OR 理学療法/AL OR 作業療法/TH OR 作業療法/AL OR 早期離床/TH OR 早期離床/AL OR 運動療法/TH OR 運動療法/AL OR 体育とトレーニング/TH OR 訓練/AL OR 日常生活活動/TH OR ADL/AL OR 可動域/AL
#9	電気刺激/TH OR 電気刺激/AL OR 経皮的電気刺激/TH OR 経皮的電気刺激/AL OR 電気刺激療法/TH OR 電気刺激療法/AL OR TENS/AL OR (Transcutaneous/AL AND Electrical/AL AND Nerve/AL AND Stimulation/AL)
#10	エルゴメトリー/TH OR エルゴメーター/AL OR 運動機器/TH OR ベダリング運動/AL
#11	筋力増強訓練/TH OR 筋力増強訓練/AL OR 筋機能療法/TH OR 筋機能療法/AL OR 筋力/TH OR 筋力/AL
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	#7 AND #12
#14	(ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL) OR (比較試験/AL) OR (臨床試験/TH OR 臨床試験/AL) OR (プラセボ/TH OR プラセボ/AL) OR (対照/AL) OR (コントロール/AL) OR (臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL)
#15	#13 AND #14
#16	(#15) AND (PT= 会議録除く)

資料 CQ43-2 フローダイアグラム



資料 CQ43-3 Risk of bias

死亡

PICS (ICU-AW)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abu-Khaber 2013	+	?	+	+	+	+	+
Dong 2014	?	+	+	+	+	+	+
Fossat 2018	+	+	+	+	+	+	+
Morris 2016	+	+	+	+	+	+	+
Santos 2018	+	+	+	+	+	+	+
Schweickert 2008	+	+	+	+	+	+	+

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Schwikert 2009	+	+	+	+	+	+	+
Yu 2020	+	?	+	+	+	+	+

人工呼吸器装着日数

ICU滞在日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abu-Khaber 2013	+	?	+	+	+	+	+
Dong 2014	?	+	+	+	+	+	+
Fossat 2018	+	+	+	+	+	+	+
Santos 2018	+	+	+	+	+	+	+
Schwikert 2009	+	+	+	+	+	+	+
Yu 2020	+	?	+	+	+	+	+

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dong 2014	?	+	+	+	+	+	+
Santos 2018	+	+	+	+	+	+	+
Schwikert 2009	+	+	+	+	+	+	+
Yu 2020	+	?	+	+	+	+	+

入院日数

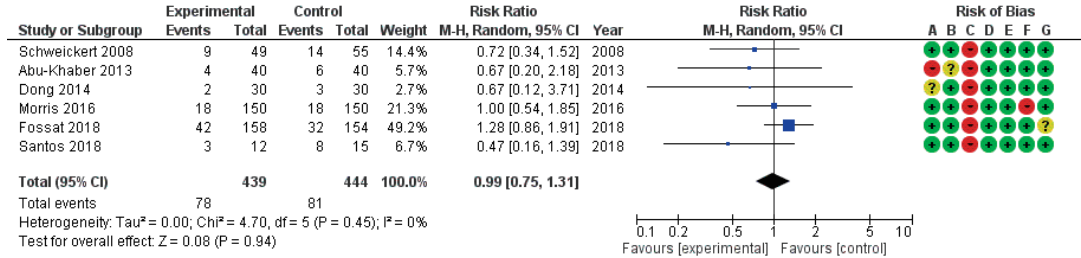
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Morris PE 2016	+	+	-	+	+	+	+
Swhickert 2009	+	+	-	+	+	+	+

有害事象

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fossat 2018	+	+	-	+	+	+	?
Morris 2016	+	+	-	+	+	-	+

資料 CQ43-4 Forest plot

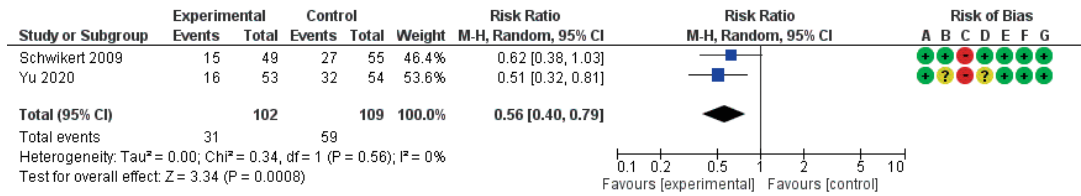
死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

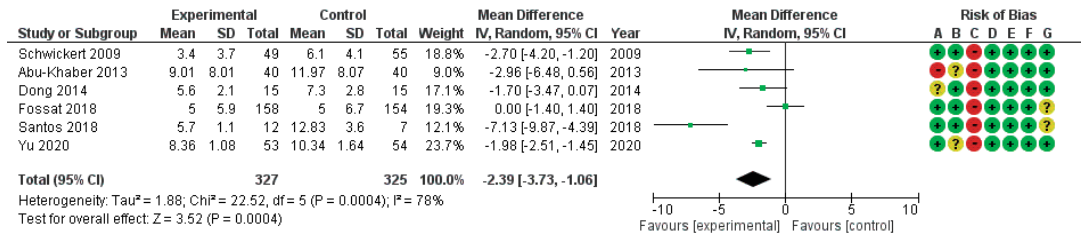
PICS (ICU-AW)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

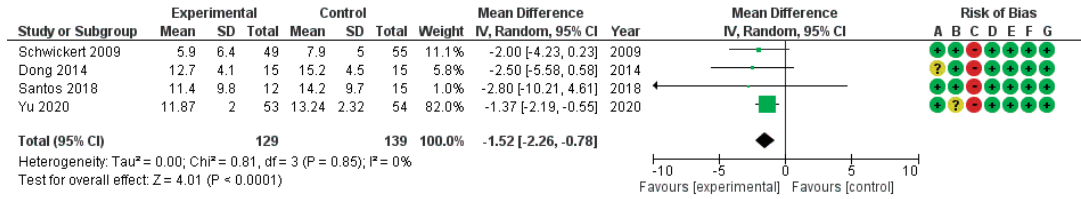
人工呼吸器装着日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

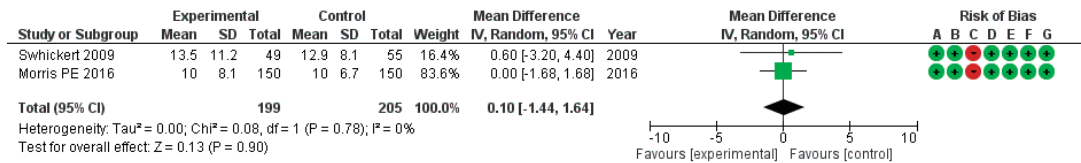
ICU滞在日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

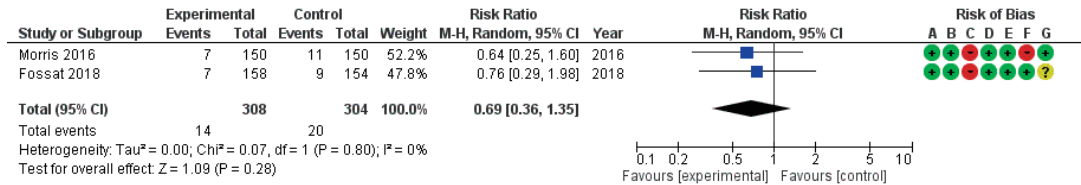
入院日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

有害事象



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ43-5 エビデンスプロファイル

研究数	確実性の評価						患者数		効果		確実性	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	早期リハビリテーションあり	早期リハビリテーションなし	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死亡												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	78/439 (17.8%)	81/444 (18.2%)	RR 0.99 (0.75~1.31)	1,000人あたり 2人減少 (46人減少~ 57人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
PICS (ICU-AW)												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^c	なし	31/102 (30.4%)	59/109 (54.1%)	RR 0.56 (0.40~0.79)	1,000人あたり 238人減少 (325人減少~ 114人減少)	⊕⊕○○ 低	重大
人工呼吸器装着日数												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^d	深刻 ^a	深刻でない	なし	327	325	-	平均 2.39 日短縮 (3.73 日短縮~ 1.06 日短縮)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU 滞在日数												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^c	なし	129	139	-	平均 1.52 日短縮 (2.26 日短縮~ 0.78 日短縮)	⊕⊕○○ 低	重大
入院日数												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	199	205	-	平均 0.1 日延長 (1.44 日延長~ 1.64 日延長)	⊕⊕○○ 低	重大
有害事象												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	14/308 (4.5%)	20/304 (6.6%)	RR 0.69 (0.36~1.35)	1,000人あたり 20人減少 (42人減少~ 23人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
在宅復帰率												
0	-	-	- ^a	--	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重大

CI：信頼区間，RR：リスク比，OIS：最適情報量。

在宅復帰率はアウトカムの報告がなかった。

説明

- 人工呼吸器を要する呼吸不全患者を対象としている。
- 95% CI が臨床判断の閾値をまたぐため。
- OIS を満たさないため。
- $I^2=78\%$ 。

資料 CQ43-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ43：成人 ARDS 患者に早期リハビリテーション介入を行うか？	
集団：	人工呼吸器を要する呼吸不全患者
介入：	早期リハビリテーション（ICU 入室後 72 時間以内の開始、早期離床を含む）
比較対照：	通常治療
主要なアウトカム：	死亡，集中治療後症候群〔PICS（ICU-AW）〕，在宅復帰率，人工呼吸器装着日数，ICU 滞在日数，入院日数，有害事象
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS 患者は ICU を生存退室した後も長期にわたって身体機能や精神機能の低下を認める ¹⁾ 。ARDS をはじめとする重症疾患の患者については PICS が問題となりやすいため、PICS 予防のために ICU 入室中より早期リハビリテーションが提供されている。重症患者や人工呼吸器装着患者に対して早期リハビリテーションは身体機能を改善することが報告されている ^{2,3)} 。一方で、ARDS 患者を含めた呼吸不全患者のみを対象とした早期リハビリテーションに関する系統的レビューが現在までに存在せず、その効果やエビデンスの確実性は不明である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS 患者は ICU を生存退室した後も長期にわたって身体機能や精神機能の低下を認める。ARDS をはじめとする重症疾患の患者については PICS が問題となりやすいため、PICS 予防のために ICU 入室中より早期リハビリテーションが提供されている。重症患者や人工呼吸器装着患者に対して早期リハビリテーションは身体機能を改善することが報告されている。一方で、ARDS 患者を含めた呼吸不全患者のみを対象とした早期リハビリテーションの効果は不明であり、その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい	SR の結果、PICO に一致した RCT が 8 件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した	

<p>●中程度 ○大きい ○一概には言えない ○わからない</p>	<p>早期リハビリテーションを行うことで、死亡 (6 RCT : n=883) は 1,000 人あたり 2 人少なくなり (95% CI : 46 人減少~57 人増加), PICS の ICU-AW (2 RCT : n=211) は 1,000 人中 238 人少なくなり (95% CI : 325 人減少~114 人減少), 人工呼吸器装着日数 (6 RCT : n=652) は 2.39 日短くなり (95% CI : 3.73 日短縮~1.06 日短縮), ICU 滞在日数 (4 RCT : n=268) は 1.52 日短くなり (95% CI : 2.26 日短縮~0.78 日短縮), 入院日数 (2 RCT : n=404) は, 0.1 日長くなる (95% CI : 1.44 日短縮~1.64 日延長). このことより, 予測される望ましい効果は「中程度」と判断した</p>
---	---

望ましくない効果 Undesirable effects
 予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<p>○大きい ○中程度 ○小さい ●わずか ○一概には言えない ○わからない</p>	<p>当初, 予測される害として考えていた有害事象を経験する人数 (2 RCT : n=612) は 1,000 人あたり 20 人少なくなった (95% CI : 42 人減少~23 人増加). よって, 備考欄の記載と合わせて考えると, 介入による害が全くないわけではないと考え, 「わずか」と判断した</p>	<p>早期リハビリテーションを行うことの害として他の RCT では, 介入群で気管チューブの計画外抜管, 動脈カテーテルの事故抜去, 電気刺激のパッドによるアレルギーが, 1 例ずつではあるが報告されている</p>

エビデンスの確実性 Certainty of evidence
 効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																			
<p>○非常に低 ●低 ○中 ○高 ○研究がない</p>	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">死亡</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PICS (ICU-AW)</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">人工呼吸器装着日数</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ICU 滞在日数</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	死亡	重大	⊕⊕○○	低	PICS (ICU-AW)	重大	⊕⊕○○	低	人工呼吸器装着日数	重大	⊕⊕○○	低	ICU 滞在日数	重大	⊕⊕○○	低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性																			
死亡	重大	⊕⊕○○																			
		低																			
PICS (ICU-AW)	重大	⊕⊕○○																			
		低																			
人工呼吸器装着日数	重大	⊕⊕○○																			
		低																			
ICU 滞在日数	重大	⊕⊕○○																			
		低																			

入院日数	重大	⊕⊕○○ 低
有害事象	重大	⊕⊕○○ 低
在宅復帰	重大	- -

在宅復帰は採用された文献内にアウトカム報告がなかった

全体的なエビデンスの確実性
すべてのアウトカムの確実性が「低」であることからアウトカム全体におけるエビデンスの確実性も「低」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ					
	アウトカム	対照	介入 (早期リハビリテーション)	絶対差	相対効果 RR (95% CI)	
死亡	81/444 (18.2%)	78/439 (17.8%)	2人減少/ 1,000人 (46人減少～ 57人増加)	RR 0.99 (0.75～ 1.31)		

PICS ICU-AW	59/109 (54.1%)	32/102 (30.4%)	238人減少/ 1,000人 (325人減少～ 114人減少)	RR 0.56 (0.40～ 0.79)
人工 呼吸器 装着日数	-	-	平均 2.39 日 短縮 (3.73 日短縮～ 1.06 日短縮)	-
ICU 滞在日数	-	-	平均 1.52 日 短縮 (2.26 日短縮～ 0.78 日短縮)	-
入院日数	-	-	平均 0.1 日延長 (1.44 日短縮～ 1.64 日延長)	-
有害事象	20/304 (6.8%)	14/308 (4.5%)	20人減少/ 1,000人 (42人減少～ 23人増加)	RR 0.69 (0.36～ 1.35)
在宅復帰	-	-	推定不可能	-
在宅復帰は採用された文献内にアウトカム報告がなかった				
以上から、介入による効果と害のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した				

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	介入による益が上回り、コストを軽減できる可能性があるため、おそらく受け入れられると判断した	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい	早期リハビリテーションの実施に慣れた施設、集中治療担当の理学療法士・作業療法士・言語聴覚士が配属された施設、2:1看護のICUなどマンパワーがある環境であれば実行可能性は高いといえる	

○一概には言えない	
○わからない	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

成人 ARDS 患者に早期（72 時間以内）リハビリテーションを行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/低い確実性のエビデンス：GRADE 2C）。

理 由 Justification

疑 問 成人 ARDS 患者に早期リハビリテーション介入を行うか？

患 者 18 歳以上の人工呼吸器を要する呼吸不全患者。

介 入 早期リハビリテーション（ICU 入室後 72 時間以内の開始、早期離床を含む）。

対 照 標準治療。

アウトカム 死亡、PICS（ICU-AW）、在宅復帰、人工呼吸器装着日数、ICU 滞在日数、入院日数、有害事象。

エビデンスの要約

早期リハビリテーションを行うことで、死亡（6 RCT：n=883）は 1,000 人あたり 2 人少なくなり（95% CI：46 人減少～57 人増加）、PICS の ICU-AW（2 RCT：n=211）は 1,000 人中 238 人少なくなり（95% CI：325 人減少～114 人減少）、人工呼吸器装着日数（6 RCT：n=652）は 2.39 日短くなり（95% CI：3.73 日短縮～1.06 日短縮）、ICU 滞在日数（4 RCT：n=268）は 1.52 日短くなり（95% CI：2.26 日短縮～0.78 日短縮）、入院日数（2 RCT：n=404）は、0.1 日長くなる（95% CI：1.44 日短縮～1.64 日延長）。また、当初、予測される害として考えていた有害事象を経験する人数（2 RCT：n=612）は 1,000 人あたり 20 人少なくなった（95% CI：42 人減少～23 人増加）。このことより、予測される望ましい効果は「中程度」と判断した。

一方、早期リハビリテーションを行うことの害としては、介入群で気管チューブの計画外抜管、動脈カテーテルの事故抜去、電気刺激のパッドによるアレルギーが 1 例ずつではあるが RCT の中で報告されていた。このような研究はあらかじめ定められたプロトコルの下で行われており、害が少ない結果が出ている可能性がある。そのため、介入による害が全くないわけではないと考え、「わずか」と判断した。

エビデンスの確実性

すべてのアウトカムの確実性が「低」であることから、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性も「低」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

価値観については重要な不確実性や多様性はない。本介入の予測される望ましい効果は点推定値で考えた場合、予測される望ましくない効果に比しておそらく優位である。受け入れについては、介入による益が上回り、コストを軽減できる可能性があるため、おそらく受け入れられると判断した。実行可能性については、早期リハビリテーションの実施に慣れた施設、集中治療担当の理学療法士、作業療法士、言語聴覚士が配属された施設、2：1 看護の ICU などマンパワーがある環境であれば実行可能性は高いといえる。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「成人 ARDS 患者に早期（72 時間以内）リハビリテーションを行うことを条件付きで推奨する」が中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.1316 であった。パネル会議では早期リハビリテーション介入群で害のアウトカムが少なかった点について議論があった。

標準化されたプロトコルがあり、マンパワーがあるなど施設要因がある点を追記するべきとの意見があった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

今回のメタ解析に採用された RCT のうち 2 編は神経筋電気刺激、1 編が自転車エルゴメータ運動のみの介入効果を検討したものである。それぞれにおけるサブ解析の結果を以下に示す。

神経筋電気刺激：死亡は 1,000 人あたり 110 人多くなり、人工呼吸器装着日数は 5.2 日短くなり、ICU 滞在日数は 2.8 日短くなる。

自転車エルゴメータ：PICS (ICU-AW) は 1,000 人あたり 290 人少なくなり、人工呼吸器装着日数は 1.98 日短くなり、ICU 滞在日数は 1.37 日短くなる。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

早期リハビリテーションの介入の種類は早期離床、神経筋電気刺激や自転車エルゴメータなど多岐にわたり、どの介入をどの程度行うかについては患者の状態や医療者の熟練度にも影響を受けると考えられる。また、今回、採用となった 8 編の RCT とも ARDS 患者のみを対象とした研究ではない点も留意する必要がある。中等症から重症 ARDS 患者においては筋弛緩薬を使用した上での肺保護換気や深鎮静管理下での腹臥位管理が実施されることがあるため、早期リハビリテーションとして実施できる内容は他の介入の影響を受けることがある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたっては、臨床上的の問題として早期リハビリテーションがどの程度順守されているかについて、更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかについて、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどでモニタリングを行うことが必要である。

研究の可能性 Research priorities

今回のメタ解析において採用したすべての RCT が ARDS 患者だけを対象としたものではない。エビデンスが不十分であり、今後、ARDS 患者において早期リハビリテーションの介入種類別に大規模 RCT が実施されることが望まれる。

参考文献

- 1) Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1293-304.
- 2) Tipping CJ, Harrold M, Holland A, et al. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function : a systematic review. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 171-83.
- 3) Doiron KA, Hoffmann TC, Beller EM. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 3 : CD010754.

領域 E 薬物療法・非薬物療法

CQ
44

成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うか？

推奨

成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

浅鎮静とは刺激に対して反応しないような深鎮静に対して、刺激や呼びかけで覚醒可能な状態での鎮静をいう。本推奨は、深鎮静を必要とする患者を除外して検討された結果であり、実施にあたり留意するべきである。また、ARDS 患者に限った研究はないので、適応には注意が必要である。

1 背景、この問題の優先度

人工呼吸器管理のために十分な鎮静が必要になる時があるが、高用量の鎮静薬は人工呼吸器使用期間延長や、せん妄リスクを上昇させるため、無鎮静/浅鎮静による効果や合併症の回避が期待される。無鎮静/浅鎮静は ARDS 患者の人工呼吸器管理において確立した治療ではなく、その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：18 歳以上の ARDS 患者もしくは 12 時間以上の人工呼吸器管理を要する集中治療

室 (ICU) 入室患者。

介入 (I)：無鎮静あるいは浅鎮静。

対照 (C)：従来の鎮静。

アウトカム (O)：生存退院、ICU 滞在日数、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、気管切開の割合、事故抜管、VAP 発生。

2 エビデンスの要約

無鎮静あるいは浅鎮静で管理することで、生存退院 (2RCT：n=242) は 1,000 人あたり 28 人多くなり (95%CI：90 人減少～172 人増加)、ICU 滞在日数 (2RCT：n=165) は 0.26 日短くなり (95%CI：1.02 日短縮～0.51 日延長)、VFD (2RCT：n=1,287) は 2 日長くなる (95%CI：0.91 日短縮～4.88 日延長)。この

ことより予測される望ましい効果は「小さい」と判断した。

一方、無鎮静あるいは浅鎮静で管理することで、気管切開となった割合 (3RCT: n=1,416) は 1,000 人あたり 4 人少なくなり (95%CI: 24 人減少~25 人増加), 事故抜管 (3RCT: n=1,416) は 33 人多くなり (95%CI: 2 人増加~76 人増加), VAP 発生 (2RCT: n=1,287) は 3 人多くなる (95%CI: 32 人減少~49 人増加)。このことより予測される望ましくない効果は「小さい」と判断した。

3 エビデンスの確実性

アウトカムの方向性が一致していないため、すべてのアウトカムの中で最も確実性の低い「非常に低」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

価値観については重要な不確実性や多様性はない。本介入の予測される望ましい効果は点推定値で考えた場合、ほぼ同じであり、信頼区間の上限、下限を加味した場合、その方向性は変わる。以上より、利益と害のバランスは不確かであると判断した。しかし、生存退院が最大で 1,000 人あたり 172 人増える、また、コストを削減できる可能性がある。以上より、おそらく介入による効果が害を上回ると判断した。受け入れについては、事故抜管が増加する可能性があることは看護負担の増加が懸念される可能性があるが、生存退院が最大で 1,000 人あたり 172 人増え、コストを軽減できる可能性があるため、おそらく受け入れられると判断した。実行可能性については、鎮静管理に慣れた施設、2:1 看護の ICU などマンパワーがある環境であれば実行可能性は高いと判断した。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うことを条件付きで推奨する」が中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1168 であった。

パネル会議では RCT の組み入れ基準や除外基準、益と害のバランスや、アウトカムの重み付けについての議論があった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

今回のメタ解析に採用された RCT のうち 3 編は浅鎮静、1 編が無鎮静の介入効果を検討したものである。それぞれにおけるサブ解析の結果を以下に示す。

浅鎮静：生存退院は、1,000 人あたり 17 人少なくなり、VFD は 1 日長くなる。気管切開となった割合は 1,000 人あたり 4 人少なくなり、事故抜管は 34 人多くなり、VAP 発生は 5 人多くなる。

無鎮静：生存退院は、1,000 人あたり 102 人多くなり、VFD は 4.2 日長くなる。気管切開となった割合は 1,000 人あたり 3 人少なくなり、事故抜管は 24 人多くなり、VAP 発生は 12 人少なくなる。

4 実施上の考慮事項

無鎮静を介入とした RCT においても必要時にモルヒネによる鎮痛は行われている。鎮痛は行うことが前提であることに注意が必要である。また、今回、採用となった 4 編の RCT とともに ARDS 患者のみを対象とした研究ではない点も留意する必要がある。

中等症から重症 ARDS 患者においては筋弛緩薬を使用した上での肺保護換気や深鎮静管理下での腹臥位管理が実施されることがあるため、

無鎮静・浅鎮静での管理ができないことも考慮する。関連する他の診療ガイドラインの記載では、『Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU (PADIS ガイドライン)』¹⁾において、重症人工呼吸患者に対して浅鎮静管理を用いることが提案されている。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

2018年に発表された『PADIS ガイドライン』¹⁾では人工呼吸器管理中の成人重症患者では深い鎮静に対して浅い鎮静を用いることを条件付きで推奨している。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題として有害事象や費用対効果について更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

今回のメタ解析において採用したすべての

RCTがARDS患者だけを対象としたものではない。エビデンスが不十分であり、今後、ARDS患者において大規模RCTが実施されることが望まれる。

8 文献検索式と文献選択

「ARDS」「Critical Illness」「Sedation」をキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRALおよび医中誌で2020年6月18日までの文献を検索したところ1,597件の研究が同定され、スクリーニングの結果6件のRCT²⁻⁷⁾を採用した。

9 本CQで対象とした研究

Miriam 2009²⁾, Samuelson 2008³⁾, SRLF trial 2018⁴⁾, Strom 2010⁵⁾, Strom 2011_1⁶⁾, Strom 2011_2⁷⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ44-1 Search strategy.
- ・資料 CQ44-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ44-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ44-4 Forest plot.
- ・資料 CQ44-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ44-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med 2018 ; 46 : e825-73.
- 2) Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, et al. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. Crit Care Med 2009 ; 37 : 2527-34.
- 3) Samuelson KA, Lundberg D, Fridlund B. Light vs. heavy sedation during mechanical ventilation after oesophagectomy--a pilot experimental study focusing on memory. Acta Anaesthesiol Scand 2008 ; 52 : 1116-23.
- 4) SRLF Trial Group. Impact of oversedation prevention in ventilated critically ill patients : a randomized trial--the AWARE study. Ann Intensive Care 2018 ; 8 : 93.

- 5) Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation : a randomised trial. *Lancet* 2010 ; 375 : 475-80.
- 6) Strøm T, Stylsvig M, Toft P. Long-term psychological effects of a no-sedation protocol in critically ill patients. *Crit Care* 2011 ; 15 : R293.
- 7) Strøm T, Johansen RR, Prahl JO, et al. Sedation and renal impairment in critically ill patients : a post hoc analysis of a randomized trial. *Crit Care* 2011 ; 15 : R119.

資料 CQ44-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/18)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR ARDS[tiab] OR respiratory distress syndrome[tiab] OR Acute Lung Injury[mh] OR acute lung injury[tiab] OR ALI[tiab]
#2	Critical Illness[mh] OR Critical Care[mh] OR Intensive Care Units[mh] OR critically ill[tiab] OR critical care[tiab] OR intensive care[tiab]
#3	#1 OR #2
#4	Respiration, Artificial[mh] OR ventilators, mechanical[mh] OR ventilator[tiab] OR Ventilators[tiab] OR ventilation[tiab] OR ventilations[tiab]
#5	sedation*[tiab] OR deep sedation[mh] OR Conscious Sedation[mh] OR Hypnotics and Sedatives[mh]
#6	#3 AND #4 AND #5
#7	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#8	#6 AND #7

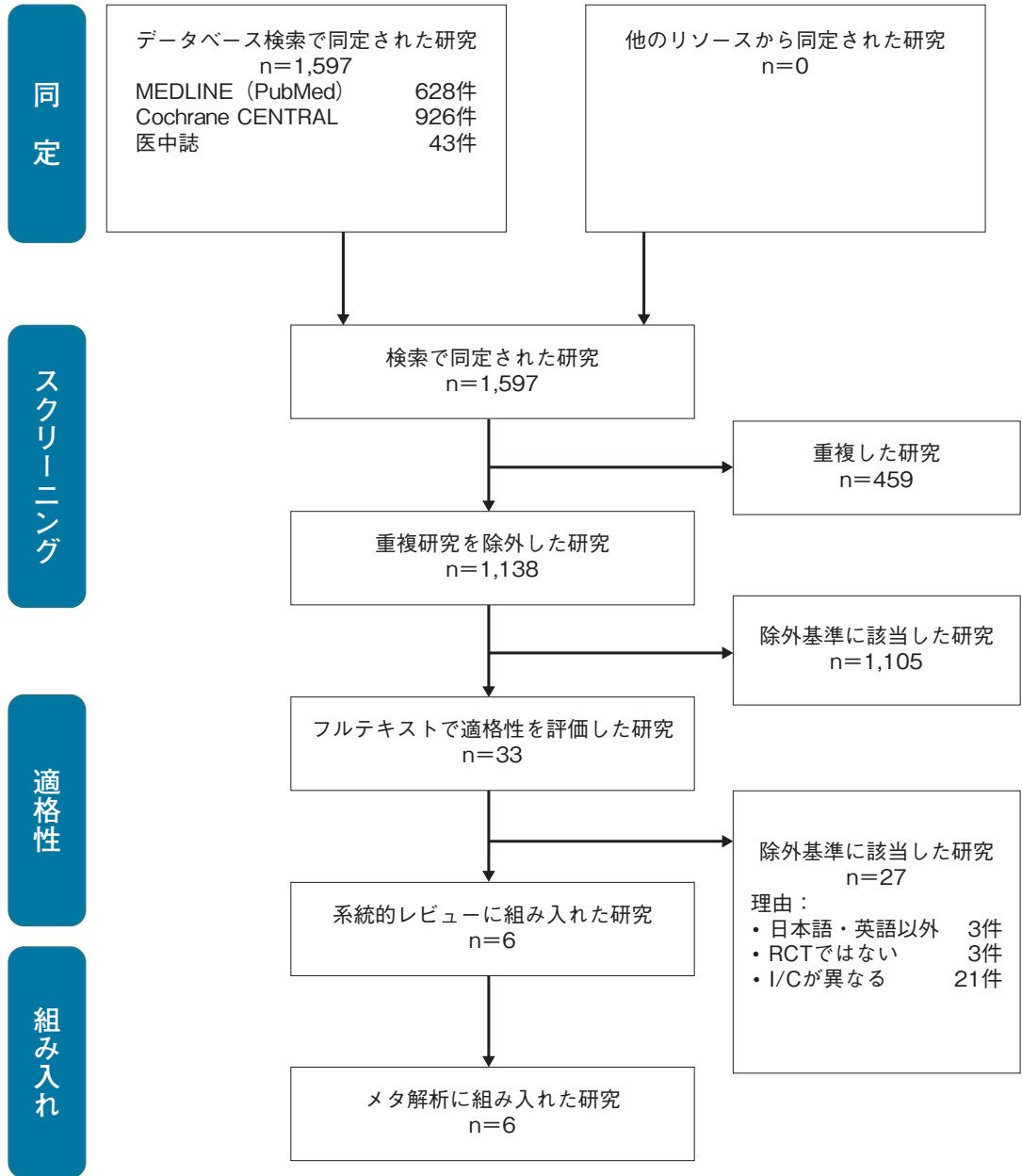
CENTRAL (Search date : 2020/6/18)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR ARDS:ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab
#2	[mh "Critical Illness"] OR [mh "Critical Care"] OR [mh "Intensive Care Units"] OR "critically ill":ti,ab OR "critical care":ti,ab OR "intensive care":ti,ab
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Respiration, Artificial"] OR [mh "ventilators, mechanical"] OR ventilator:ti,ab OR Ventilators:ti,ab OR ventilation:ti,ab OR ventilations:ti,ab
#5	sedation*:ti,ab OR [mh "deep sedation"] OR [mh "Conscious Sedation"] OR [mh "Hypnotics AND Sedatives"]
#6	#3 AND #4 AND #5

Igakū-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/18)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#2	クリティカルケア/TH OR クリティカルケア/TA
#3	ICU/TH OR ICU/TA
#4	危篤/TH OR 危篤/TA
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	人工呼吸/TH OR 人工呼吸器/TH OR 人工呼吸/TA
#7	鎮静度/TH OR 催眠剤と鎮静剤/TH OR 鎮静/TA
#8	#5 AND #6 AND #7
#9	(ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL) AND (PT=会議録除く)
#10	#8 AND #9

資料 CQ44-2 フローダイアグラム



資料 CQ44-3 Risk of bias

生存退院

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Miriam 2009	+	+	-	+	+	?	+
Storm 2010	+	+	-	-	+	-	+

ICU滞在日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Miriam, 2009	+	+	-	+	+	?	+
Samuelson 2008	+	+	-	+	+	?	+

人工呼吸器非使用日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
SRLF trial, 2018	+	+	-	+	+	+	+
Strom 2010	+	+	-	-	+	+	+

気管切開

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Miriam, 2009	+	+	-	+	+	?	+
SRLF trial, 2018	+	+	-	+	+	+	+
Storm, 2010	+	+	-	-	+	-	+

事故抜管

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Miriam, 2009	+	+	-	+	+	?	+
SRLF trial, 2018	+	+	-	+	+	+	+
Storm, 2010	+	+	-	-	+	-	+

人工呼吸器関連肺炎

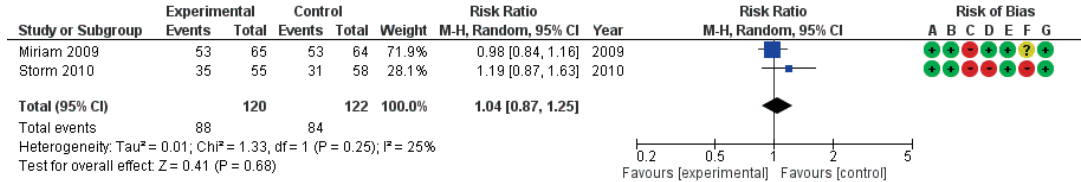
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
SRLF trial, 2018	+	+	-	+	+	+	+
Storm 2010	+	+	-	-	+	+	+

物理的身体拘束を必要とした患者数・時間

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Miriam 2009	+	+	-	+	+	?	+
Storm 2010	+	+	-	-	+	-	+

資料 CQ44-4 Forest plot

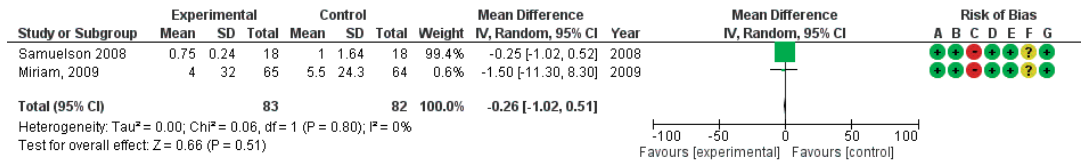
生存退院



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

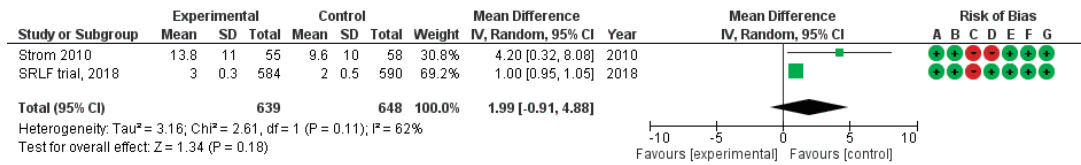
ICU滞在日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

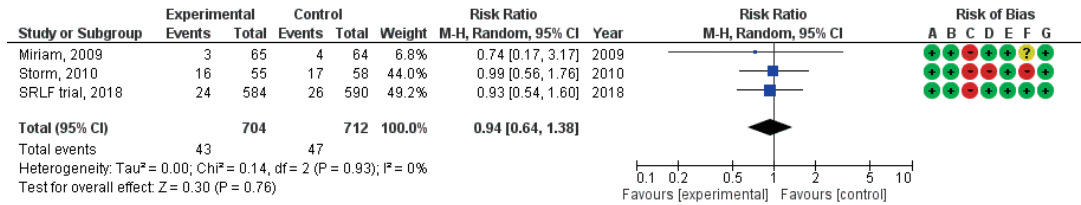
人工呼吸器非使用日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

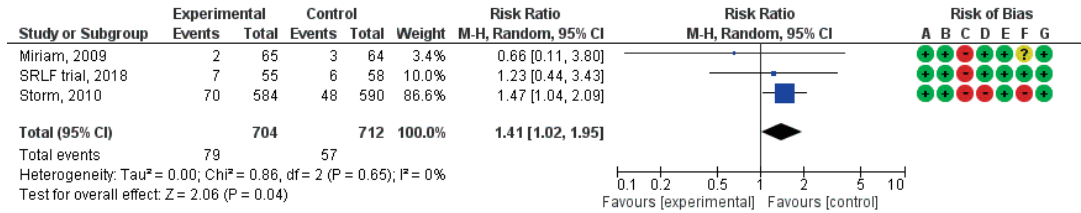
気管切開



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

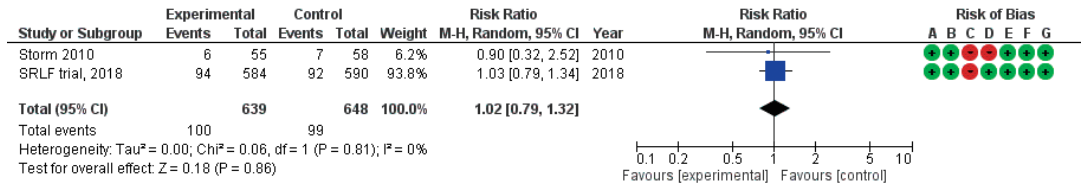
事故抜管



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

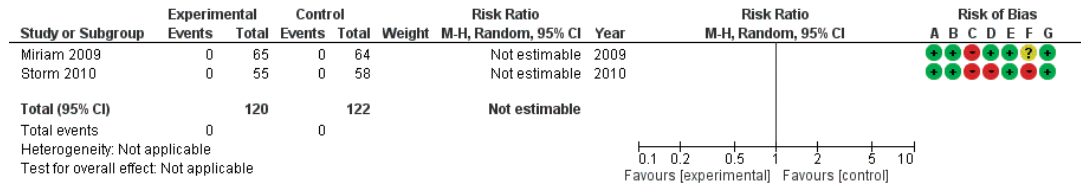
人工呼吸器関連肺炎



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

物理的身体拘束を必要とした患者数・時間



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ44-5 エビデンスプロファイル

研究数	確実性の評価						患者数		効果		確実性	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	無鎮静/ 浅鎮静	それ以外	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
生存退院												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	88/120 (73.3%)	84/122 (68.9%)	RR 1.04 (0.87~1.25)	1,000人あたり 28人増加 (90人減少~ 172人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU 滞在日数												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	83	82	-	平均 0.26 日短縮 (1.02 日短縮~ 0.51 日延長)	⊕⊕○○ 低	重大
人工呼吸器非使用日数												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	639	648	-	平均 1.99 日延長 (0.91 日短縮~ 4.88 日延長)	⊕⊕○○ 低	重大
気管切開の割合												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^c	なし	43/704 (6.1%)	47/712 (6.6%)	RR 0.94 (0.64~1.38)	1,000人あたり 4人減少 (24人減少~ 25人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
事故抜管												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	79/704 (11.2%)	57/712 (8.0%)	RR 1.41 (1.02~1.95)	1,000人あたり 33人増加 (2人増加~ 76人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
VAP 発生												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	100/639 (15.6%)	99/648 (15.3%)	RR 1.02 (0.79~1.32)	1,000人あたり 3人増加 (32人減少~ 49人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
物理的身体拘束を必要とした患者数・時間												
2	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	0/120 (0.0%)	0/122 (0.0%)	非統合	非統合	⊕○○○ 非常に低	重要
退院 3 か月後もしくは 6 か月後の生存												
0	-	-	- ^a	--	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重要
身体機能 (6 分間歩行, QOL スコア)												
0	-	-	- ^a	--	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重要
Delirium free days												
0	-	-	- ^a	--	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重要
精神状態 (不安, 抑うつ, PTSD スコア)												
0	-	-	- ^a	--	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重要

CI : 信頼区間, RR : リスク比, OIS : 最適情報量.

精神状態 (不安, 抑うつ, PTSD スコア), 退院 3 か月後もしくは 6 か月後の生存, 身体機能 (6 分間歩行, QOL スコア), delirium free days はアウトカム報告がなかった.

説明

- a. 人工呼吸器装着者を対象とした研究を組み入れている.
- b. OIS を満たさないため.
- c. 95% CI が臨床決断の上下の閾値をまたぐため.
- d. ブラインドと選択されたアウトカムの報告が high risk もしくは unclear risk であるため.

資料 CQ44-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ44：成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うか？	
集団：	18歳以上のARDS患者もしくは12時間以上の人工呼吸器管理を要するICU入室患者
介入：	無鎮静あるいは浅鎮静
比較対照：	従来の鎮静
主要なアウトカム：	生存退院，退院3か月後もしくは6か月後の生存，身体機能（6分間歩行，QOLスコア），精神状態（不安，抑うつ，PTSDスコア），ICU滞在日数，人工呼吸器非使用日数（VFD），気管切開の割合，事故抜管，VAP発生，Delirium free days
セッティング：	救急外来もしくはICUに準ずる状況
視点：	個人
背景：	人工呼吸器管理のために十分な鎮静が必要になる時があるが，高用量の鎮静薬は人工呼吸器使用日数延長や，せん妄リスクを上昇させるため，無鎮静/浅鎮静による効果や合併症の回避が期待される．無鎮静/浅鎮静はARDS患者の人工呼吸器管理において確立した治療ではなく，その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	人工呼吸器管理のために十分な鎮静が必要になる時があるが，高用量の鎮静薬は人工呼吸器使用期間延長や，せん妄リスクを上昇させるため，無鎮静/浅鎮静による効果や合併症の回避が期待される．無鎮静/浅鎮静はARDS患者の人工呼吸器管理において確立した治療ではなく，その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない	SRの結果，PICOに一致したRCTが4件施行されており，これらを用いたメタ解析を施行した 無鎮静あるいは浅鎮静で管理することで，生存退院（2 RCT：n=242）は1,000人あたり28人多くなり（90人減少～172人増加），ICU滞在日数（2 RCT：n=165）は0.26日短くなり（1.02日短縮～0.51日延	

○わからない	長), 人工呼吸器非使用日数 (2 RCT : n=1,287) は 2 日長くなる (0.91 日短縮~4.88 日延長). このことより, 予測される望ましい効果は「小さい」と判断した	
--------	--	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	無鎮静あるいは浅鎮静で管理することで, 気管切開となった割合 (3 RCT : n=1,416) は 1,000 人あたり 4 人少なくなり (24 人減少~25 人増加), 事故抜管 (3 RCT : n=1,416) は 33 人多くなり (2 人増加~76 人増加), VAP 発生 (2 RCT : n=1,287) は 3 人多くなる (32 人減少~49 人増加). このことより, 予測される望ましくない効果は「小さい」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																											
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">生存退院</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ICU 滞在日数</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">人工呼吸器非使用日数 (VFD)</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">気管切開の割合</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">事故抜管</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">VAP 発生</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> </tr> </tbody> </table> <p>精神状態 (不安, 抑うつ, PTSD スコア), 退院 3 か月後もしくは 6 か月後の生存, 身体機能 (6 分間歩行, QOL スコア), delirium free days は採用された文献内にアウトカム報告がなかった</p> <p>全体的なエビデンスの確実性 望ましい効果, 望ましくない効果の方向性は一致しておらず, アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	生存退院	重大	⊕⊕○○	低	ICU 滞在日数	重大	⊕⊕○○	低	人工呼吸器非使用日数 (VFD)	重大	⊕⊕○○	低	気管切開の割合	重大	⊕○○○	非常に低	事故抜管	重大	⊕⊕○○	低	VAP 発生	重大	⊕⊕○○	低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性																											
生存退院	重大	⊕⊕○○																											
		低																											
ICU 滞在日数	重大	⊕⊕○○																											
		低																											
人工呼吸器非使用日数 (VFD)	重大	⊕⊕○○																											
		低																											
気管切開の割合	重大	⊕○○○																											
		非常に低																											
事故抜管	重大	⊕⊕○○																											
		低																											
VAP 発生	重大	⊕⊕○○																											
		低																											

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	結果のまとめ					
	アウトカム	対照	介入 (無鎮静/ 浅鎮静)	絶対差	相対効果 RR (95% CI)	
	生存退院	84/122 (68.9%)	88/120 (73.3%)	28人増加/ 1,000人 (90人減少～ 172人増加)	1.04 (0.87～ 1.25)	
	ICU 滞在日数	-	-	平均 0.26 日短縮 (1.02 日短縮～ 0.51 日延長)	-	
	人工呼吸器 非使用日数	-	-	平均 1.99 日延長 (0.91 日短縮～ 4.88 日延長)	-	
	気管切開の割合	47/712 (6.6%)	43/704 (6.1%)	4人減少/ 1,000人 (24人減少～ 25人増加)	0.94 (0.64～ 1.38)	
事故抜管	57/712 (8.0%)	79/704 (11.2%)	33人増加/ 1,000人 (2人増加～ 76人増加)	1.41 (1.02～ 1.95)		

VAP 発生	99/648 (15.3%)	100/639 (15.6%)	3人増加/ 1,000人 (32人減少～ 49人増加)	1.02 (0.79～ 1.32)
--------	-------------------	--------------------	--------------------------------------	-------------------------

退院3か月後もしくは6か月後の生存率, 身体機能(6分間歩行, QOLスコア), 精神状態(不安, 抑うつ, PTSDスコア), delirium free daysについては今回, 採用したRCTでは報告がなかった
以上から, 介入による効果と害のバランスは「わからない」と判断した

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか?

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	介入による益と害のバランスは対照と同等の可能性はある。また, 事故抜管が増加する可能性があることは看護負担の増加が懸念される可能性がある。しかし, 生存退院が最大で1,000人あたり172人増える, また, コストを軽減できる可能性があるため, おそらく受け入れられると判断した	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か? Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	鎮静管理に慣れた施設, 2:1看護のICUなどマンパワーがある環境であれば実行可能性は高いといえる	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない

エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究がない
価値観 Values	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

浅鎮静とは刺激に対して反応しないような深鎮静に対して、刺激や呼びかけで覚醒可能な状態での鎮静をいう。本推奨は、深鎮静を必要とする患者を除外して検討された結果であり、実施にあたり留意するべきである。また、ARDS 患者に限った研究はないので、適応には注意が必要である。

理由 Justification

疑問 成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うか？

患者 18 歳以上の ARDS 患者もしくは 12 時間以上の人工呼吸器管理を要する ICU 入室患者。

介入 無鎮静あるいは浅鎮静。

対照 従来の鎮静。

アウトカム 生存退院、ICU 滞在日数、VFD、気管切開の割合、事故抜管、VAP 発生。

エビデンスの要約

無鎮静あるいは浅鎮静で管理することで、生存退院 (2 RCT : n=242) は 1,000 人あたり 28 人多くなり (90 人減少~172 人増加)、ICU 滞在日数 (2 RCT : n=165) は 0.26 日短くなり (1.02 日短縮~0.51 日延長)、VFD (2 RCT : n=1,287) は 2 日長くなる (0.91 日短縮~4.88 日延長)。このことより、予測される望ましい効果は「小さい」と判断した。

一方、無鎮静あるいは浅鎮静で管理することで、気管切開となった割合 (3 RCT : n=1,416) は 1,000 人あたり 4 人少なくなり (24 人減少~25 人増加)、事故抜管 (3 RCT : n=1,416) は 33 人多くなり (2 人~76 人増加)、VAP 発生 (2 RCT : n=1,287) は 3 人多くなる (32 人減少~49 人増加)。このことより、予測される望ましくない効果は「小さい」と判断した。

エビデンスの確実性

アウトカムの方向性が一致していないため、すべてのアウトカムの中で最も確実性の低い「非常に低」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

価値観については重要な不確実性や多様性はない。本介入の予測される望ましい効果は点推定値で考えた場合、ほぼ同じであり、信頼区間の上限、下限を加味した場合、その方向性は変わる。以上より、利益と害のバランスは不確かであると判断した。しかし、生存退院が最大で 1,000 人あたり 172 人増える、また、コストを削減できる可能性がある。以上より、おそらく介入による効果が害を上回ると判断した。受け入れについては、事故抜管が増加する可能性があることは看護負担の増加が懸念される可能性があるが、生存退院が最大で 1,000 人あたり 172 人増え、コストを軽減できる可能性があるため、おそらく受け入れられると判断した。実行可能性については、鎮静管理に慣れた施設、2 : 1 看護の ICU などマンパワーがある環境であれば実行可能性は高いと判断した。

パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うことを条件付きで推奨する」が中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1168 であった。パネル会議では RCT の組み入れ基準や除外基準、益と害のバランスや、アウトカムの重み付けについての議論があった。その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

今回のメタ解析に採用された RCT のうち 3 編は浅鎮静、1 編が無鎮静の介入効果を検討したものである。それぞれにおけるサブ解析の結果を以下に示す。

浅鎮静：生存退院は、1,000 人あたり 17 人少なくなり、VFD は 1 日長くなる。気管切開となった割合は 1,000 人あたり 4 人少なくなり、事故抜管は 34 人多くなり、VAP 発生は 5 人多くなる。

無鎮静：生存退院は、1,000 人あたり 102 人多くなり、VFD は 4.2 日長くなる。気管切開となっ

た割合は 1,000 人あたり 3 人少なくなり、事故抜管は 24 人多くなり、VAP 発生は 12 人少なくなる。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

無鎮静を介入とした RCT においても必要時にモルヒネによる鎮痛は行われている。鎮痛は行うことが前提であることに注意が必要である。また、今回、採用となった 4 編の RCT とも ARDS 患者のみを対象とした研究ではない点も留意する必要がある。

中等症から重症 ARDS 患者においては筋弛緩薬を使用した上での肺保護換気や深鎮静管理下での腹臥位管理が実施されることがあるため、無鎮静・浅鎮静での管理ができないことも考慮する。関連する他の診療ガイドラインの記載では、『Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU』¹⁾において、重症人工呼吸器装着患者に対して浅鎮静管理を用いることが提案されている。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって臨床上の問題として有害事象や費用対効果について、更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

今回のメタ解析において採用したすべての RCT が ARDS 患者だけを対象としたものではない。エビデンスが不十分であり、今後、ARDS 患者において大規模 RCT が実施されることが望まれる。

参考文献

- 1) Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med 2018 ; 46 : e825-73.

領域 E 薬物療法・非薬物療法

CQ
45

成人 ARDS 患者の補助療法として、水分を制限した体液管理を行うか？

推奨

成人 ARDS 患者の補助療法として、水分を制限した体液管理を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

水分を制限した体液管理の方法は、制限輸液、利尿薬など複数あり、患者の状態に応じて適切な選択を行うことが望まれる。

1 背景、この問題の優先度

ARDS においては血管内皮障害や血管透過性亢進によって起こる肺水腫が問題となるが、一方で ARDS の直接的な死因は低酸素血症ではなく肺以外の臓器不全による¹⁾。すなわち、ARDS の体液管理において、臓器灌流障害を招き得る制限的な体液管理によって肺における酸素化の改善を指向するべきかは議論の余地がある²⁾。したがって、成人 ARDS 患者の補助療法として、制限的な体液管理を行うかという CQ の優先度は高く、本診療ガイドラインにおける重要臨床課題である。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：18 歳以上の ARDS 患者。

介入 (I)：水分を制限した体液管理をする。

対照 (C)：水分を制限した体液管理をしない。
アウトカム (O)：死亡、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、血行動態不良（循環動態イベントが発生しなかった日数）、腎代替療法。

2 エビデンスの要約

制限的な体液管理をすることで、死亡 (6RCT: n=1,214) は 1,000 人あたり 28 人少なくなり (95%CI: 74 人減少～23 人増加)、VFD (1RCT: n=1,000) は 2.5 日長くなる (95%CI: 1.12 日延長～3.88 日延長)。害として想定していた循環動態イベントが発生しなかった日数 (1RCT: n=1,000)、透析実施 (1RCT: n=1,000) についても制限輸液で管理することで、0.3 日短くなり (95%CI: 0.57 日短縮～0.03 日短縮)、1,000 人あたり 41 人少なくなる (95%CI: 70 人減少～1 人減少)。このことより予測される望ましい効果は「小さ

い」と判断した。

一方、制限輸液で管理することで、重要アウトカムとはなるが、晩期高次脳機能障害の発生した割合が1,000人あたり117人多くなる（IRCT、エビデンスの確実性「低」）。しかし、採用した研究はRCTの事後解析であり、もともとのRCTの10%の患者でのみの解析である。重要アウトカムであることも考慮して、予測される望ましくない効果は「わずか」と判断した。

3 エビデンスの確実性

すべてのアウトカムの確実性が同じであり、「中」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

価値観については、一般的に死亡に対する価値は高く、ばらつきは少ないと考えられる。本介入の予測される望ましい効果は害を上回ると判断した。受け入れに関しては、制限的体液管理の方法によっては判断が分かれる可能性は否定できないため、おそらく受け入れられると判断した。実行可能性については水分を制限した体液管理の方法によるが、フロセミドと輸液制限を中心とした水分を制限した体液管理であれば、どの医療機関でも実施可能である。

5 パネル会議

事前投票では、修正 Delphi 法により、「推奨文案」が中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.1316 であった。

パネル会議ではエビデンスの確実性や「水分を制限した体液管理」という表現の修正に関して議論があった。

その結果、パネル会議では、再投票はなく、最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

3 サブグループの検討事項

今回のメタ解析に採用された RCT のうち 2 編は腎代替療法を制限的な体液管理の方法として選択している。死亡のアウトカムにのみ、この 2 編の研究が含まれている。そこで、この 2 編の RCT を除いた場合でも、死亡は、1,000 人あたり 25 人少なくなる。

4 実施上の考慮事項

水分を制限した体液管理の方法については患者の状態に応じて適切な選択を行うことが望まれる。

関連する他の診療ガイドラインについては、『ARDS 診療ガイドライン 2016』³⁾では「成人 ARDS 患者において、水分を制限した管理を行うことを提案する（GRADE 2B）」となっている。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

『Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021』⁴⁾では輸液蘇生が必要な最初の 24 時間以内の制限輸液に関する CQ はエビデンスが不十分であり推奨は提示していない。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって、臨床上的問題として有害事象や費用対効果について、更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

制限的な体液管理の方法に採用した RCT ごとに差異がある。また、晩期高次脳機能障害に

与える影響についても示唆される研究もあるため、今後、ARDS患者において大規模RCTが実施されることが望まれる。

8 文献検索式と文献選択

「ARDS」「Fluid management」「Water-Electrolyte Balance」をキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で2020年6月27日までの文献を検索したところ4,012件の研究が同定され、スクリーニングの結果9件のRCT⁵⁻¹³⁾を採用した。

9 本CQで対象とした研究

Han 2015⁵⁾, Jian-biao 2016⁶⁾, Jolley

2017⁷⁾, Liu 2011⁸⁾, Martin 2002⁹⁾, Martin 2005¹⁰⁾, Mikkelsen 2012¹¹⁾, NCT00624650¹²⁾, Wiedemann 2006¹³⁾。

10 資料一覧

- ・資料 CQ45-1 Search strategy.
- ・資料 CQ45-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ45-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ45-4 Forest plot.
- ・資料 CQ45-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ45-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1334-49.
- 2) Casey JD, Semler MW, Rice TW. Fluid management in acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med 2019 ; 40 : 57-65.
- 3) Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. J Intensive Care 2017 ; 5 : 50.
- 4) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021 : 1-67.
- 5) Han F, Sun R, Ni Y, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Med Sci 2015 ; 349 : 199-205.
- 6) Meng JB, Lai ZZ, Xu XJ, et al. Effects of early continuous venovenous hemofiltration on e-selectin, hemodynamic stability, and ventilatory function in patients with septic-shock-induced acute respiratory distress syndrome. Biomed Res Int 2016 ; 2016 : 7463130.
- 7) Jolley SE, Hough CL, Clermont G, et al. Relationship between race and the Effect of fluids on long-term mortality after acute respiratory distress syndrome. Secondary analysis of the national heart, lung, and blood institute fluid and catheter treatment trial. Ann Am Thorac Soc 2017 ; 14 : 1443-9.
- 8) Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury : impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. Crit Care Med 2011 ; 39 : 2665-71
- 9) Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med 2002 ; 30 : 2175-82.
- 10) Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al. A randomized, controlled trial of furosemide

with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 1681-7.

- 11) Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study : long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 ; 185 : 1307-15.
- 12) Hemodynamics and extravascular lung water in acute lung injury (HEAL). *Clinical-Trials.gov*. NCT00624650
- 13) National Heart, Lung, and Blood Institute acute respiratory distress syndrome(ARDS) clinical trials network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2564-75.

資料 CQ45-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/27)

#1	"Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh]
#2	Acute lung injury [mh]
#3	ALI [tiab] OR ARDS [tiab]
#4	"Acute lung injur*" [tiab] OR "acute respiratory distress" [tiab] OR "acute respiratory failure"[tiab]
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	"Body Weight" [Mesh]
#7	"Body Weight" [tiab]
#8	"Central Venous Pressure" [Mesh]
#9	"Central Venous Pressure*" [tiab]
#10	"Cardiac Output" [Mesh]
#11	"Cardiac Output" [tiab]
#12	"Stroke Volume" [Mesh]
#13	"Stroke Volume*" [tiab]
#14	"Catheterization, Swan-Ganz" [Mesh]
#15	"Swan Ganz" [tiab]
#16	"Pulmonary Wedge Pressure"[Mesh]
#17	"Pulmonary Wedge Pressure*" [tiab]
#18	"Pulmonary Artery Pressure*" [tiab]
#19	"Hemodynamics" [Mesh]
#20	"hemodynamic*" [tiab]
#21	"Hemodynamic Monitoring" [Mesh]
#22	"Ultrasonography" [Mesh]
#23	"ultrasono*" [tiab]
#24	"ultrasound*" [tiab]
#25	"Echocardiography"[Mesh]
#26	"Echocardiography" [tiab]
#27	"Fluid Therapy" [Mesh]
#28	"Fluid Therap*" [tiab]
#29	"fluid management" [tiab]
#30	"Diuretics" [Mesh]
#31	"Diuretics" [tiab]
#32	"Furosemide" [Mesh]
#33	"Furosemid*" [tiab]
#34	"Acetazolamide" [Mesh]
#35	"Acetazolamid*" [tiab]
#36	"Water-Electrolyte Balance" [Mesh]
#37	"Water-Electrolyte Balance" [tiab]
#38	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37
#39	#5 AND #38

#40	randomized controlled trial [pt]
#41	controlled clinical trial [pt]
#42	randomized [tiab]
#43	placebo [tiab]
#44	drug therapy [sh]
#45	randomly [tiab]
#46	trial [tiab]
#47	groups [tiab]
#48	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47
#49	animals [mh] NOT humans [mh]
#50	#48 NOT #49
#51	#39 AND #50

CENTRAL (Search date : 2020/6/26)

#1	MeSH descriptor: [Respiratory Distress Syndrome, Adult] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Acute Lung Injury] explode all trees
#3	ALI:ti,ab OR ARDS:ti,ab
#4	Acute NEXT lung NEXT injur*:ti,ab OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab
#5	(Severe:ti,ab OR critical*:ti,ab) AND (respiratory:ti,ab OR hypox*:ti,ab)
#6	{OR #1-#5}
#7	[mh "Body Weight"]
#8	"Body Weight":ti,ab
#9	[mh "Central Venous Pressure"]
#10	"Central Venous Pressure":ti,ab
#11	[mh "Cardiac Output"]
#12	"Cardiac Output":ti,ab
#13	[mh "Stroke Volume"]
#14	"Stroke Volume":ti,ab
#15	[mh "Catheterization, Swan-Ganz"]
#16	Swan?Ganz:ti,ab
#17	"Swan Ganz":ti,ab
#18	[mh "pulmonary Wedge Pressure"]
#19	"Pulmonary Wedge Pressure":ti,ab
#20	"Pulmonary Artery Pressure":ti,ab
#21	[mh Hemodynamics]
#22	[mh "Hemodynamic Monitoring"]
#23	hemodynamic*:ti,ab
#24	[mh Ultrasonography]
#25	ultrasound*:ti,ab
#26	ultrasono*:ti,ab
#27	[mh Echocardiography]
#28	Echocardiography:ti,ab

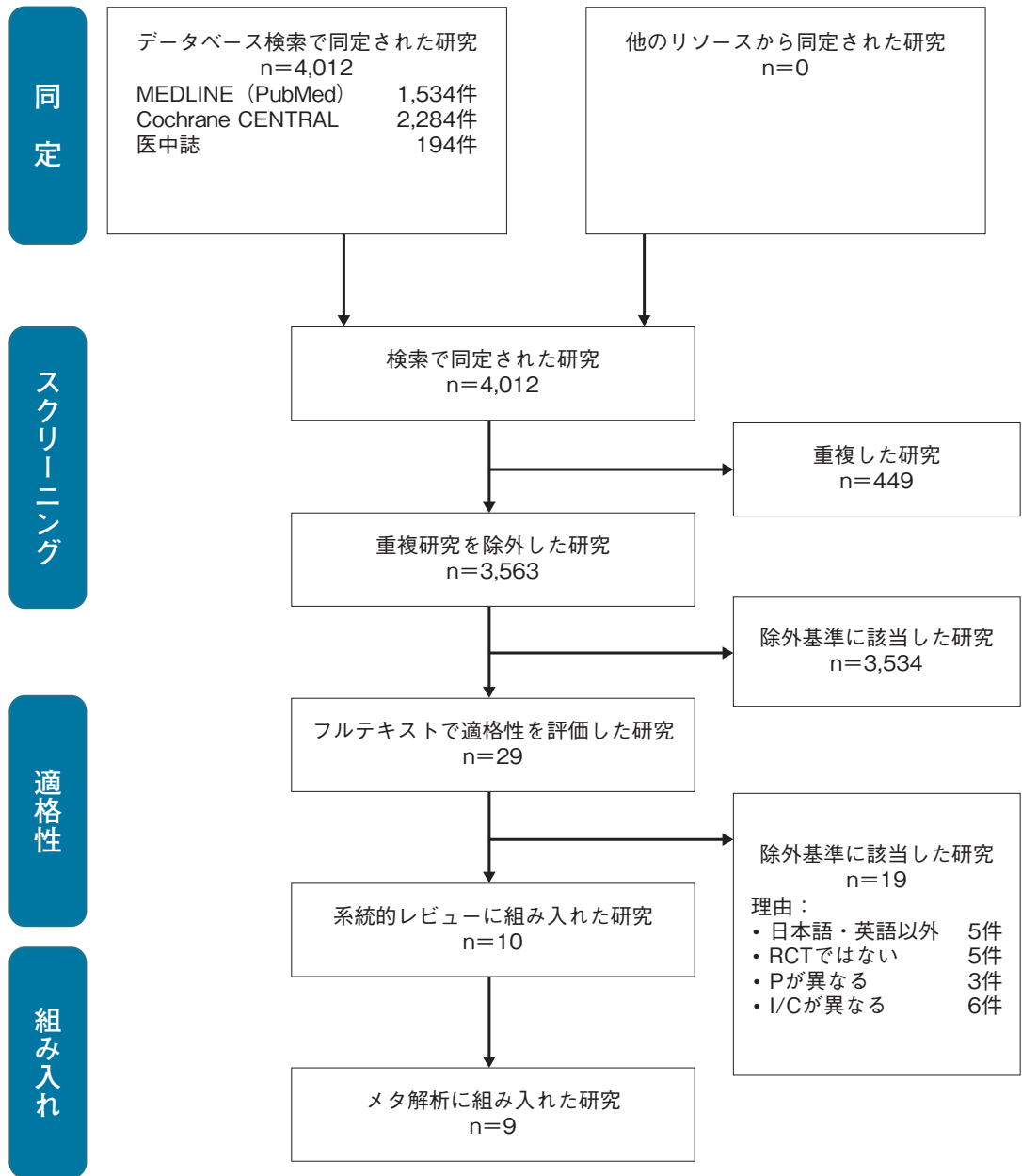
#29	[mh "Fluid Therapy"]
#30	"Fluid Therapy":ti,ab
#31	"fluid management":ti,ab
#32	[mh Diuretics]
#33	Diuretics:ti,ab
#34	[mh Furosemide]
#35	Furosemid*:ti,ab
#36	[mh Acetazolamide]
#37	Acetazolamid*:ti,ab
#38	[mh "Water-Electrolyte Balance"]
#39	"Water-Electrolyte Balance":ti,ab
#40	{OR #7-#39}
#41	#6 AND #40

Igakyo-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/27)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/AL
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL
#3	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL
#4	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 呼吸窮迫症候群-急性/AL OR ショック肺/AL
#5	重症急性呼吸器症候群/TH OR SARS/AL
#6	毛細管漏出症候群/TH OR 毛細管漏出症候群/AL
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	体重/TH OR 体重/AL
#9	中心静脈圧/TH OR 中心静脈圧/AL OR CVP/TA
#10	心拍出量/TH OR 心拍出量/AL
#11	一回拍出量/TH OR 一回拍出量/AL
#12	PAP/AL
#13	肺動脈圧/TH OR 肺動脈圧/AL
#14	Swan-Ganz カテーテル法/TH OR Swan-Ganz カテーテル法/TA OR 肺動脈カテーテル/TA
#15	肺楔入圧/TH OR 肺楔入圧/AL
#16	血行動態モニタリング/TH OR 血行動態モニタリング/AL
#17	心エコー図/TH OR 心エコー/AL
#18	輸液療法/TH OR 輸液/AL
#19	利尿剤/TH OR 利尿剤/AL OR 利尿薬/AL
#20	Furosemide/TH OR フロセミド/AL
#21	Acetazolamide/TH OR アセタゾラミド/AL
#22	バランス/TA
#23	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#7 AND #23
#25	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#26	比較試験/AL
#27	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL

#28	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#29	対照/AL
#30	コントロール/AL
#31	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#32	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31
#33	#24 AND #32
#34	(#33) AND (PT=会議録除く)
#35	(#34) AND (CK=動物)
#36	#34 NOT #35

資料 CQ45-2 フローダイアグラム



資料 CQ45-3 Risk of bias

死亡

人工呼吸器非使用日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Han 2015	?	?	-	+	?	+	+
Jian-biao 2016	?	?	-	+	?	+	+
Martin 2002	?	?	+	+	+	+	+
Martin G S 2005	+	+	+	+	+	+	+
NCT00624650	?	?	-	+	+	+	+
Wiedemann H P 2006	?	?	-	?	?	?	?

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Wiedemann H P 2006	+	+	-	+	+	+	+

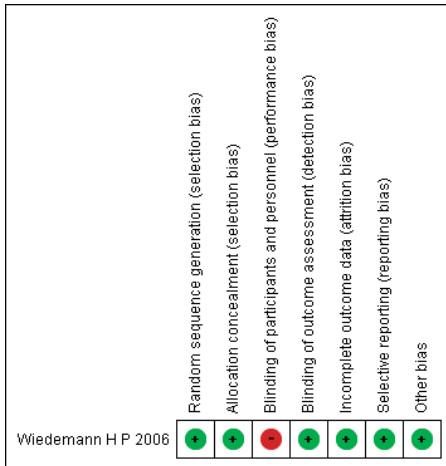
ICU非滞在日数

血行動態不良

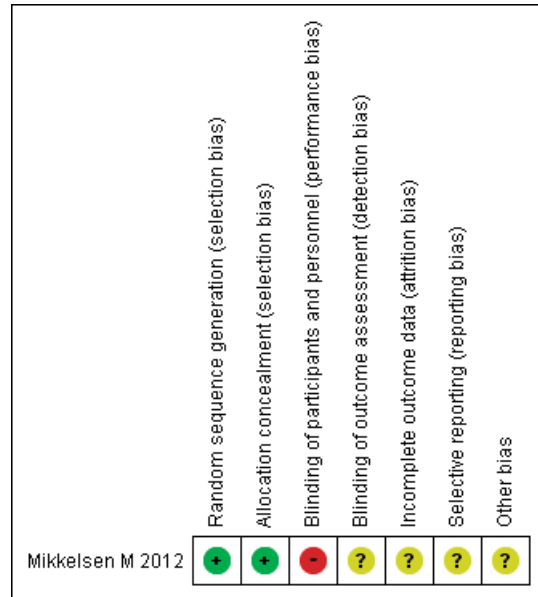
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Wiedemann H P 2006	?	?	-	?	?	?	?

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Wiedemann H P 2006	+	+	-	+	+	+	+

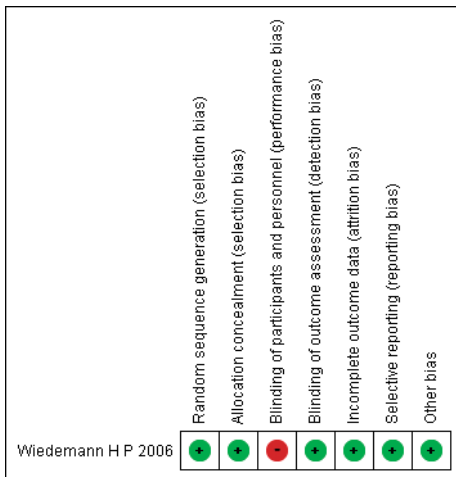
腎代替療法



晩期高次脳機能障害の発生した割合

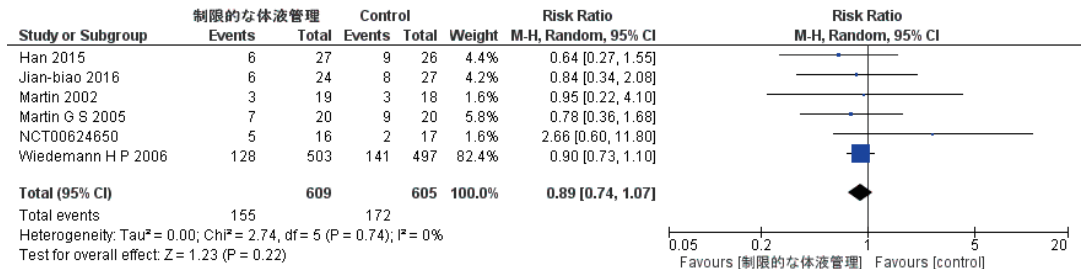


短期高次脳機能障害が生じなかった日数

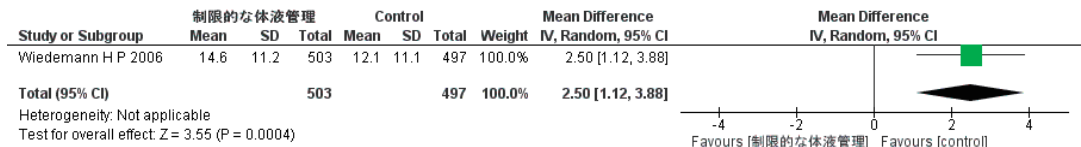


資料 CQ45-4 Forest plot

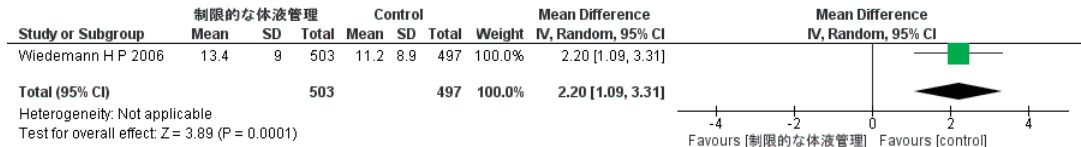
死 亡



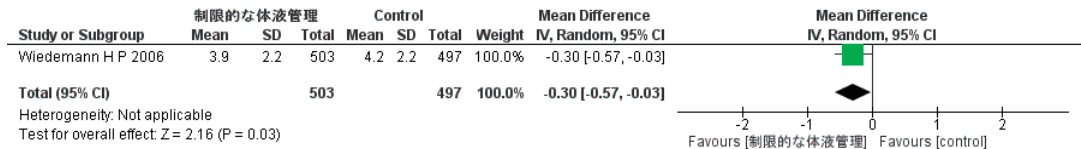
人工呼吸器装着日数



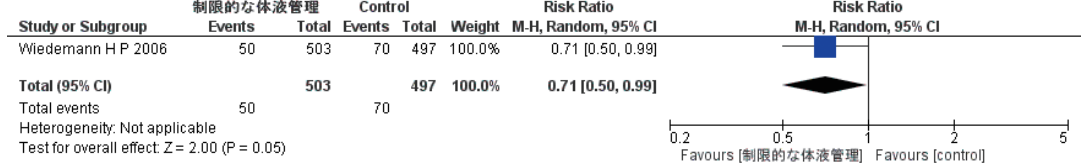
ICU非滞在日数



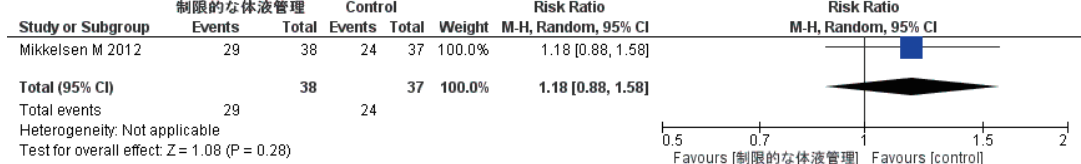
血行動態不良



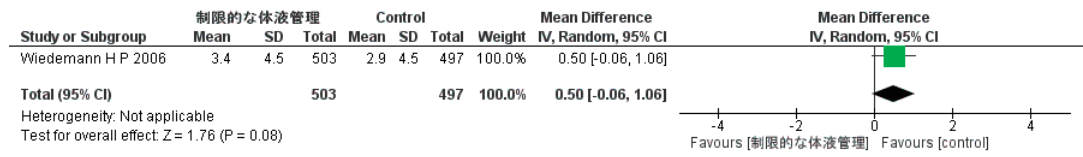
腎代替療法



晚期高次脳機能障害の発生した割合



短期高次脳機能障害が生じなかった日数



資料 CQ45-5 エビデンスプロファイル

研究数	確実性の評価						患者数		効果		確実性	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	制限的輸液管理	それ以外	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死 亡												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	155/609 (25.5%)	172/605 (28.4%)	RR 0.90 (0.74~1.08)	1,000 人あたり 28 人減少 (74 人減少~23 人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
人工呼吸器非使用日数												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	503	497	-	平均 2.5 日延長 (1.12 日延長~3.88 日延長)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU 非滞在日数												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	503	497	-	平均 2.2 日延長 (1.09 日延長~3.31 日延長)	⊕⊕⊕○ 中	重要
血行動態不良 (循環動態イベントが発生しなかった日数)												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	503	497	-	平均 0.3 日短縮 (0.57 日短縮~0.03 日短縮)	⊕⊕⊕○ 中	重大
腎代替療法												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	50/503 (9.9%)	70/497 (14.1%)	RR 0.71 (0.50~0.99)	1,000 人あたり 41 人減少 (70 人減少~1 人減少)	⊕⊕⊕○ 中	重大
晩期高次脳機能障害の発生した割合												
1	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	29/38 (76.3%)	24/37 (64.9%)	RR 1.18 (0.88~1.58)	1,000 人あたり 117 人増加 (78 人減少~376 人増加)	⊕⊕○○ 低	重要
短期高次脳機能障害が生じなかった日数												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	503	497	-	平均 0.5 日延長 (0.06 日短縮~1.06 日延長)	⊕⊕⊕○ 中	重要
入院日数												
0	-	-	-	--	-	-	-	-	推定不可能	-	-	重要

死亡：報告されているもののうち最短の期間を採用した。

Jolley SE, 2017 は 1 年以内の死亡が報告されているが、当研究は Wiedemann HP, 2006 の post hoc 解析であり、Wiedemann HP, 2006 で 60 日以内死亡が報告され本 EP に含めているため、Jolley SE, 2017 は除外とした。

CI：信頼区間，RR：リスク比，OIS：最適情報量。

入院日数はアウトカム報告がなかった。

説明

- a. 95% CI が臨床判断の閾値をまたぐ。
- b. OIS を満たさないため。

資料 CQ45-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ45：成人 ARDS 患者の補助療法として、水分を制限した体液管理を行うか？

集団：	18 歳以上の ARDS 患者
介入：	水分を制限した体液管理をする
比較対照：	水分を制限した体液管理をしない
主要なアウトカム：	死亡，人工呼吸器非使用日数（VFD），血行動態不良，腎代替療法
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS においては血管内皮障害や血管透過性亢進によって生じる肺水腫が問題となるが，一方で，ARDS の直接的な死因は低酸素血症ではなく肺以外の臓器不全によるとされる ¹⁾ 。すなわち，ARDS の体液管理において，臓器灌流障害を招き得る制限的な体液管理によって肺における酸素化の改善を指向するべきかは議論の余地がある ²⁾ 。したがって，成人 ARDS 患者の補助療法として，制限的な体液管理を行うかという CQ の優先度は高く，本診療ガイドラインにおける重要臨床課題である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS においては血管内皮障害や血管透過性亢進によって生じる肺水腫が問題となるが，一方で，ARDS の直接的な死因は低酸素血症ではなく肺以外の臓器不全によるとされる。すなわち，ARDS の体液管理において，臓器灌流障害を招き得る制限的な体液管理によって肺における酸素化の改善を指向するべきかは議論の余地がある。したがって，成人 ARDS 患者の補助療法として，制限的な体液管理を行うかという CQ の優先度は高く，本診療ガイドラインにおける重要臨床課題である	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度	SR の結果，PICO に一致した RCT が 8 件施行されており，これらを用いたメタ解析を施行した制限的な体液管理をすることで，死亡（6 RCT：n=1,214）	

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	は1,000人あたり28人少なくなり(95% CI: 74人減少～23人増加), VFD (1 RCT: n=1,000) は2.5日長くなる(95% CI: 1.12日延長～3.88日延長). このことより, 予測される望ましい効果は「小さい」と判断した
--	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	制限的体液管理をすることで, 害として想定していた循環動態イベントが発生しなかった日数(1 RCT: n=1,000), 腎代替療法 (1 RCT: n=1,000) についても制限輸液で管理することで, 0.3日短くなり (95% CI: 0.57日短縮～0.03日短縮), 1,000人あたり41人少なくなる(95% CI: 70人減少～1人減少). よって, 備考欄の記載と合わせて考えると, 予測される望ましくない効果は「わずか」と判断した	重要アウトカムとはなるが, 晩期高次脳機能障害の発生した割合が1,000人あたり117人多くなる(1 RCT, エビデンスの確実性「低」). しかし, 採用した研究はRCTの事後解析であり, もともののRCTの10%の患者でのみの解析である

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																			
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">死亡</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕⊕○</td> </tr> <tr> <td>中</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">VFD</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕⊕○</td> </tr> <tr> <td>中</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">血行動態不良 (循環動態イベントが発生しなかった日数)</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕⊕○</td> </tr> <tr> <td>中</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">腎代替療法</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕⊕○</td> </tr> <tr> <td>中</td> </tr> </tbody> </table> <p>全体的なエビデンスの確実性 すべてのアウトカムの確実性が同じであり, 「中」と判断した</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	死亡	重大	⊕⊕⊕○	中	VFD	重大	⊕⊕⊕○	中	血行動態不良 (循環動態イベントが発生しなかった日数)	重大	⊕⊕⊕○	中	腎代替療法	重大	⊕⊕⊕○	中	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性																			
死亡	重大	⊕⊕⊕○																			
		中																			
VFD	重大	⊕⊕⊕○																			
		中																			
血行動態不良 (循環動態イベントが発生しなかった日数)	重大	⊕⊕⊕○																			
		中																			
腎代替療法	重大	⊕⊕⊕○																			
		中																			

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	体液管理におけるアウトカムの、価値観についてのデータはないが、一般的に死亡に対する価値は高く、ばらつきは少ないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ					
	アウトカム	対 照	介入 (制限的 管理)	絶対差	相対効果 RR (95% CI)	
	死 亡	172/ 605 (28.4%)	155/ 609 (25.5%)	28 人減少/ 1,000 人 (74 人減少～ 23 人)	0.90 (0.74～ 1.08)	
	VFD	-	-	平均 2.5 日 延長 (1.12 日 延長～ 3.88 日延長)	-	
血行動態 不良 (循環動態 イベントが 発生し なかった 日数)	-	-	平均 0.3 日 減少 (0.57 日 減少～ 0.03 日減少)	-		

腎代替療法	70/ 497 (14.1%)	50/ 503 (9.9%)	41 人減少/ 1,000 人 (70 人減少～ 1 人減少)	0.71 (0.50～ 0.99)
以上から、介入による効果と害のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した				

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	介入による益と害のバランスは益が上回る可能性はある。しかし、水分を制限した体液管理の方法によっては判断が分かれる可能性は否定できない。以上より、おそらく受け入れられると判断した	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	フロセミドと輸液制限を中心とした制限的な体液管理であれば、どの医療機関でも実施可能である。しかし、アルブミンや腎代替療法を選択する場合、医療機関によっては実施が難しい場合もある	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない

エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究がない
価値観 Values	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	●	○

結論

推奨 Recommendation

成人 ARDS 患者の補助療法として、水分を制限した体液管理を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

水分を制限した体液管理の方法は、制限輸液、利尿薬など複数あり、患者の状態に応じて適切な選択を行うことが望まれる。

理由 Justification

疑問 成人 ARDS 患者の補助療法として、水分を制限した体液管理を行うか？

患者 18 歳以上の ARDS 患者。

介入 水分を制限した体液管理をする。

対照 水分を制限した体液管理をしない。

アウトカム 死亡, VFD, 血行動態不良 (循環動態イベントが発生しなかった日数), 腎代替療法。

エビデンスの要約

制限的体液管理をすることで, 死亡 (6 RCT: n=1,214) は 1,000 人あたり 28 人少なくなり (95% CI: 74 人減少~23 人増加), VFD (1 RCT: n=1,000) は 2.5 日長くなる (95% CI: 1.12 日延長~3.88 日延長)。害として想定していた循環動態イベントが発生しなかった日数 (1 RCT: n=1,000), 透析実施 (1 RCT: n=1,000) についても制限輸液で管理することで, 0.3 日短くなり (95% CI: 0.57 日短縮~0.03 日短縮), 1,000 人あたり 41 人少なくなる (95% CI: 70 人減少~1 人減少)。このことより, 予測される望ましい効果は「小さい」と判断した。

一方, 制限輸液で管理することで, 重要アウトカムとはなるが, 晩期高次脳機能障害の発生した割合が 1,000 人あたり 117 人多くなる (1 RCT, エビデンスの確実性「低」)。しかし, 採用した研究は RCT の事後解析であり, もととの RCT の 10% の患者でのみの解析である。重要アウトカムであることも考慮して, 予測される望ましくない効果は「わずか」と判断した。

エビデンスの確実性 すべてのアウトカムの確実性が同じであり, 「中」と判断した。

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

価値観については, 一般的に死亡に対する価値は高く, ばらつきは少ないと考えられる。本介入の予測される望ましい効果は害を上回ると判断した。受け入れに関しては, 制限的体液管理の方法によっては判断が分かれる可能性は否定できないため, おそらく受け入れられると判断した。実行可能性については水分を制限した体液管理の方法によるが, フロセミドと輸液制限を中心とした水分を制限した体液管理であれば, どの医療機関でも実施可能である。

パネル会議

事前投票では, 修正 Delphi 法により, 「推奨文案」が中央値 9.0 点, 見解不一致指数 0.1316 であった。パネル会議ではエビデンスの確実性や「水分を制限した体液管理」という表現の修正に関して議論があった。その結果, パネル会議では, 再投票はなく, 最終的に事前投票の結果をもって合意に至った。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

今回のメタ解析に採用された RCT のうち 2 編は腎代替療法を制限的な体液管理の方法として選択している。死亡のアウトカムにのみ, この 2 編の研究が含まれている。この 2 編の RCT を除いた場合でも, 死亡は「1,000 人あたり 25 人減少」と結果に変化は認められなかった。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

水分を制限した体液管理の方法については患者の状態に応じて適切な選択を行うことが望まれる。関連する他の診療ガイドラインについては, 『ARDS 診療ガイドライン 2016』では「成人 ARDS 患者において, 水分を制限した管理を行うことを提案する (GRADE 2B)」となっている。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって, 臨床上の問題として有害事象や費用対効果について, 更なる情報について収集する必要がある。また, それ以外にも臨床での問題がないかを, 本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

制限的な体液管理の方法に採用した RCT ごとに差異がある。また、晩期高次脳機能障害に与える影響についても示唆される研究もあるため、今後、ARDS 患者において大規模 RCT が実施されることが望まれる。

参考文献

- 1) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1334-49.
- 2) Casey JD, Semler MW, Rice TW. Fluid management in acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med 2019 ; 40 : 57-65.

領域 E 薬物療法・非薬物療法

CQ
46

ARDS患者に ω 3脂肪酸の含有率が高い経腸栄養を行うか？

推奨

ARDS患者に ω 3脂肪酸の含有率が高い経腸栄養を行うことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

2022年6月時点では ω 3脂肪酸の含有率の高い経腸栄養剤は販売中止となっており、それと同等の含有率の高い経腸栄養を行うためには通常の経腸栄養に ω 3脂肪酸製剤の追加が必要となる。

1 背景、この問題の優先度

脂肪酸は炭素鎖に二重結合を有する不飽和脂肪酸と、有さない飽和脂肪酸に大別される。不飽和脂肪酸はさらに最初の二重結合がある位置により、 ω 3脂肪酸と ω 6脂肪酸に分けられる。敗血症および敗血症性ALIモデル動物での実験では、 ω 3脂肪酸の含有率の高い脂肪の投与により肺の血管透過性や肺水腫、肺高血圧を抑制することが示されている。以上より、このような機序による魚油をはじめとした ω 3脂肪酸の含有率の高い経腸栄養を行うことによるARDS患者に対する有効性を明らかにすることは重要臨床課題である。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：18歳以上のARDS患者。

介入 (I)： ω 3脂肪酸の含有率が高い経腸栄養。

対照 (C)：それ以外の経腸栄養。

アウトカム (O)：死亡、P/F比、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、ICU滞在日数、消化管不耐症、感染症。

2 エビデンスの要約

ω 3脂肪酸製剤を使用することで、死亡 (7RCT：n=672) に関しては1,000人あたり42人少なくなり (95%CI：117人減少～77人増加)、VFD (3RCT：n=419) は0.62日短くなり (95%CI：3.33日短縮～2.09日延長)、ICU滞在日数 (2RCT：n=144) は5.12日短くなり (95%CI：7.36日短縮～2.88日短縮)、P/F比 (3RCT：n=113) は11.84高くなる (95%CI：31.2減少～54.88増加)。このことより予測される望ましい効果は「中程度」と判断した。

一方、 ω 3脂肪酸製剤を使用することで、消化管不耐症 (1RCT：n=272) は1,000人あた

り77人多く(95%CI:21人減少~228人増加),感染症(1RCT:n=46)は89人少なくなる(95%CI:287人減少~277人増加).このことより予測される望ましくない効果は「小さい」と判断した.

3 エビデンスの確実性

消化管不耐症のみ方向性が一致していないため,すべてのアウトカムの中で最も確実性の低い「非常に低」と判断した.

4 効果のバランス,受け入れ,実行可能性の判定

一般的に死亡に対する価値は高く,そのばらつきは少ないと考えられる.価値観については,本介入の予測される望ましい効果は点推定値のみならず,信頼区間の上限,下限を加味した場合においても予測される望ましくない効果に比しておそらく有意である.受け入れについては,介入による益が上回り,コストを軽減できる可能性があるが,介入による処置の手間が増大するため,「一概には言えない」と判断した.実行可能性については,経腸栄養自体は一般的な治療であり,一般的な経腸栄養剤の入手も容易であるが, ω 3脂肪酸製剤の採用をしている病院には限りがあることから,「実行可能性は一概には言えない」と判断した.

5 パネル会議

事前投票では,修正Delphi法により,「推奨文案」が中央値8.0点,見解不一致指数0.1316であった.

3 サブグループの検討事項

なし.

4 実施上の考慮事項

本診療ガイドラインで採用した研究の異質性

は高く,対照群で使用している製剤も様々である.また, ω 3脂肪酸の含有率が高いと消化管不耐症が増える可能性がある.『日本版重症患者の栄養療法ガイドライン』¹⁾では,ARDS患者に関しては ω 3(n-3系)脂肪酸, γ リノレン酸,抗酸化物質を強化した経腸栄養剤使用が弱く推奨されている.

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

『日本版重症患者の栄養療法ガイドライン』¹⁾では,ARDS患者に対してn-3系脂肪酸, γ リノレン酸,抗酸化物質を強化した経腸栄養剤使用を弱く推奨している.『日本版敗血症診療ガイドライン2020』²⁾および『Surviving sepsis campaign:international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021』³⁾では本テーマを取り上げたCQはなかった.

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上的の問題として有害事象や費用対効果について更なる情報について収集する必要がある.また,それ以外にも臨床での問題がないかを,本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある.

7 今後の研究の可能性

今回のメタ解析において採用したRCTは7つであり,その総患者数も672人と小規模なRCTがほとんどである.今後,ARDS患者において大規模RCTが実施されることが望まれる.

8 文献検索式と文献選択

「ARDS」「Omega 3 fatty acid」「Fish Oil」をキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で2020年6月27日

までの文献を検索したところ 592 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 7 件の RCT⁴⁻¹⁰⁾を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Elamin 2012⁴⁾, Gadek 1999⁵⁾, Parish 2014⁶⁾, Rice 2011⁷⁾, Shirai 2015⁸⁾, Singer 2006⁹⁾, Stapleton 2011¹⁰⁾.

参考文献

- 1) 小谷穰治, 江木盛時, 海塚安郎, 他. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. 日集中医誌 2016 ; 23 : 2 : 185-281.
- 2) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). J Intensive Care 2021 ; 9 : 53.
- 3) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021 ; 47 : 1181-247.
- 4) Elamin EM, Miller AC, Ziad S. Immune enteral nutrition can improve outcomes in medical-surgical patients with ARDS : a prospective randomized controlled trial. J Nutr Disord Ther 2012 ; 2 : 109.
- 5) Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral nutrition in ARDS study group. Crit Care Med 1999 ; 27 : 1409-20.
- 6) Parish M, Valiyi F, Hamishehkar H, et al. The effect of omega-3 fatty acids on ARDS : a randomized double-blind study. Adv Pharm Bull 2014 ; 4 : 555-61.
- 7) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al, NIH NHLBI acute respiratory distress syndrome network of investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidantsupplementation in acute lung injury. JAMA 2011 ; 306 : 1574-81.
- 8) Shirai K, Yoshida S, Matsumaru N, et al. Effect of enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. J Intensive Care 2015 ; 3 : 24.
- 9) Singer P, Theilla M, Fisher H, et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. Crit Care Med 2006 ; 34 : 1033-8.
- 10) Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, et al. A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. Crit Care Med 2011 ; 39 : 1655-62.

10 資料一覧

- ・資料 CQ46-1 Search strategy.
- ・資料 CQ46-2 フローダイアグラム.
- ・資料 CQ46-3 Risk of bias.
- ・資料 CQ46-4 Forest plot.
- ・資料 CQ46-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 CQ46-6 Evidence-to-Decision.

資料 CQ46-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/4)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult [mh]
#2	Acute lung injury [mh]
#3	ALI [tiab] OR ARDS [tiab]
#4	Acute lung injur* [tiab] OR acute respiratory distress [tiab] OR acute respiratory failure[tiab]
#5	(Severe[tiab] OR critical*[tiab]) AND (respiratory[tiab] OR hypox* [tiab])
#6	"shock lung" [tiab]
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	"omega 3 fatty acids" [tiab]
#9	"n 3 fatty acids" [tiab]
#10	"fatty acids, unsaturated"[mesh]
#11	"unsaturated fatty acids"[tiab]
#12	"linolenic acid" [tiab]
#13	"Fish Oils" [mesh]
#14	"fish oil" [tiab]
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#7 AND #15
#17	Controlled clinical trial[Publication Type]
#18	randomized[Title/Abstract]
#19	placebo[Title/Abstract]
#20	randomly [tiab]
#21	trial[tiab]
#22	groups [tiab]
#23	"systematic review"[Publication Type]
#24	"meta-analysis"[Publication Type]
#25	"review"[Publication Type]
#26	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25
#27	#16 AND #26
#28	animals [mh] NOT humans [mh]
#29	#27 NOT #28

CENTRAL (Search date : 2020/6/4)

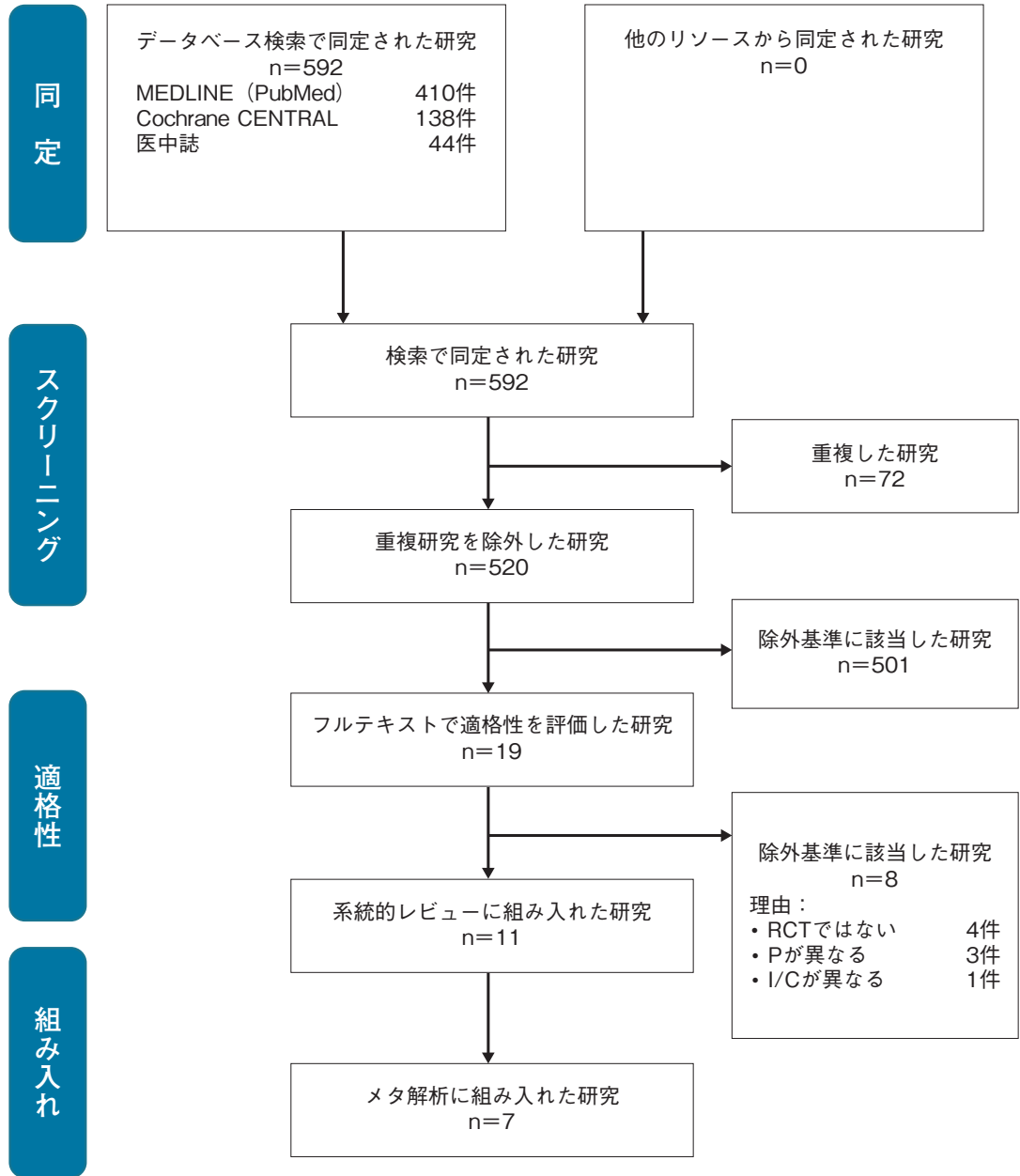
#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"]
#2	[mh "Acute lung injury"]
#3	ALI:ti,ab OR ARDS:ti,ab
#4	(Acute NEXT lung NEXT injur*:ti,ab) OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab
#5	(Severe:ti,ab OR critical*:ti,ab) AND (respiratory:ti,ab OR hypox*:ti,ab)
#6	"shock lung":ti,ab
#7	{OR #1-#6}
#8	"omega 3 fatty acids":ti,ab
#9	"n 3 fatty acids":ti,ab

#10	[mh "fatty acids, unsaturated"]
#11	"unsaturated fatty acids":ti,ab
#12	"linolenic acid":ti,ab
#13	[mh "Fish Oils"]
#14	"fish oil":ti,ab
#15	{OR #8-#14}
#16	#7 AND #15
#17	[mh animals] NOT [mh humans]
#18	#16 NOT #17

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/27)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/AL
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL
#3	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL
#4	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 呼吸窮迫症候群-急性/AL OR ショック肺/AL
#5	重症急性呼吸器症候群/TH OR SARS/AL
#6	毛細管漏出症候群/TH OR 毛細管漏出症候群/AL
#7	硝子膜症/TH OR 硝子膜症/AL
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	オメガ3 脂肪酸/TH OR オメガ3 系脂肪酸/AL OR ω -3 脂肪酸/AL
#10	n-3 系脂肪酸/AL
#11	オメガ3 脂肪酸/TH OR n-3 系多価不飽和脂肪酸/AL
#12	不飽和脂肪酸/TH OR 不飽和脂肪酸/AL
#13	"Eicosapentaenoic Acid"/TH OR エイコサペンタエン酸/AL
#14	"Gamma-Linolenic Acid"/TH OR γ -リノレン酸/AL
#15	魚油/TH OR 魚油/AL
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17	#8 AND #16
#18	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#19	比較試験/AL
#20	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#21	(プラセボ/TH OR プラセボ/AL)
#22	対照/AL
#23	コントロール/AL
#24	(臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL)
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24
#26	#17 AND #25
#27	(#26) AND (PT= 会議録除く)

資料 CQ46-2 フローダイアグラム



資料 CQ46-3 Risk of bias

死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Elamin 2012	+	+	+	+	-	?	?
Gadek 1999	+	+	+	+	+	+	?
Parish 2014	+	?	?	?	+	?	+
Rice 2011	+	?	?	+	+	?	+
Shirai 2015	?	-	-	+	+	?	-
Singer 2006	+	?	-	-	-	?	-
Stapleton 2011	+	+	+	?	+	?	+

P/F比

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Parish 2014	+	?	?	?	+	?	+
Shirai 2015	?	-	-	+	+	?	+
Singer 2006	+	?	-	-	-	?	-

人工呼吸器非使用日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Parish 2014	+	?	?	?	+	?	+
Rice 2011	+	?	?	+	+	?	+
Stapleton 2011	+	+	+	?	+	?	+

ICU滞在日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gadek 1999	+	+	+	+	+	+	?
Shirai 2015	?	-	-	?	+	?	+

消化管不耐症

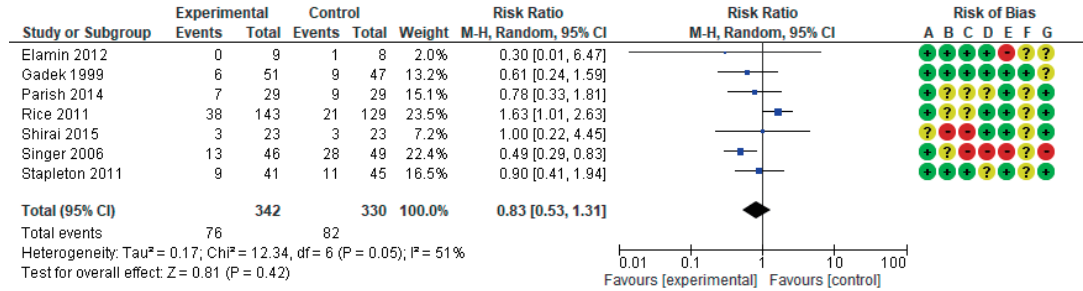
Rice 2011	+	?	?	?	+	?	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

感染症

Shirai 2015	?	-	-	?	+	?	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

資料 CQ46-4 Forest plot

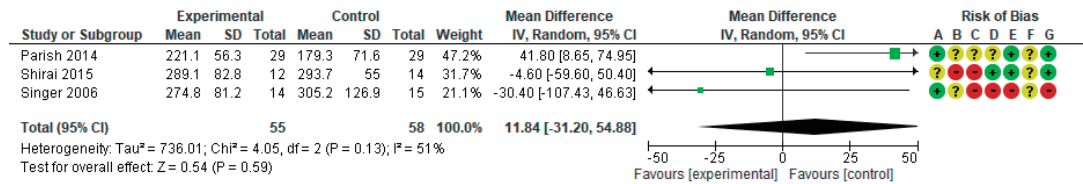
死 亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

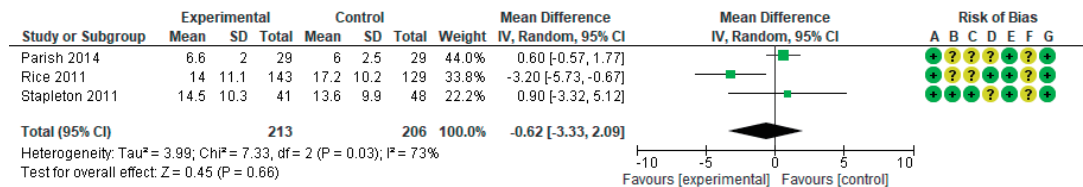
P/F比



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

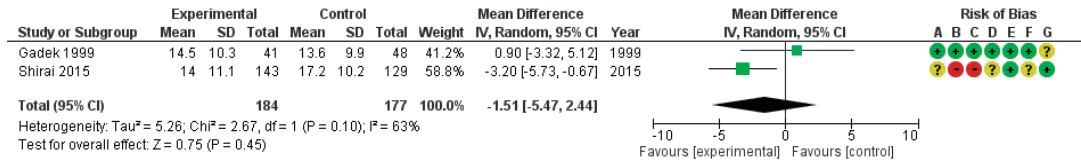
人工呼吸器非使用日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

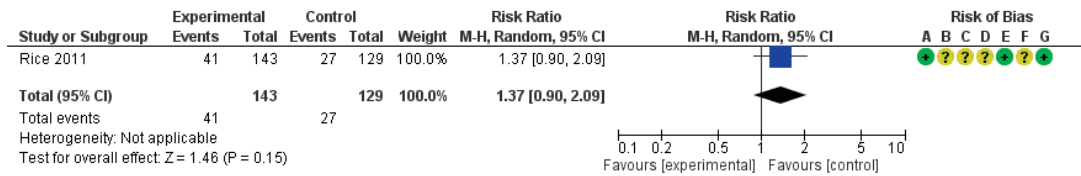
ICU滞在日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

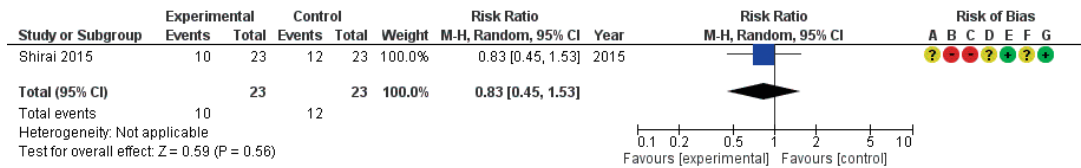
消化管不耐症



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

感染症



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ46-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	ω 脂肪酸あり	ω 脂肪酸なし	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死 亡												
7	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	76/342 (22.2%)	82/330 (24.8%)	RR 0.83 (0.53~1.31)	1,000人あたり42人減少 (117人減少~77人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
P/F比												
3	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^e	なし	55	58	-	平均 11.84 高い (31.2 減少~54.88 増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
VFD												
3	ランダム化試験	深刻 ^f	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^e	なし	213	206	-	平均 0.62 日短縮 (3.33 日短縮~2.09 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU 滞在日数												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	74	70	-	平均 5.12 日短縮 (7.36 日短縮~2.88 日短縮)	⊕⊕○○ 低	重大
消化管不耐症												
1	ランダム化試験	深刻 ^f	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^e	なし	41/143 (28.7%)	27/129 (20.9%)	RR 1.37 (0.90~2.09)	1,000人あたり77人増加 (21人減少~228人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
感染症												
1	ランダム化試験	深刻 ^h	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^e	なし	10/23 (43.5%)	12/23 (52.2%)	RR 0.83 (0.45~1.53)	1,000人あたり89人減少 (287人減少~277人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
MODS スコア												
0	-	-	-	- ^a	--	-	-	-	推定不可能	-	-	重要
心疾患												
0	-	-	-	- ^a	--	-	-	-	推定不可能	-	-	重大

CI：信頼区間，RR：リスク比，VFD：人工呼吸器非使用日数，OIS：最適情報量。

MODS スコア，心疾患はアウトカム報告がなかった。

説明

- a. Weight の大きい Singer らの研究が high risk of bias の研究であり，その他の研究も unclear risk の項目が多い。
- b. ARDS 患者のみではなく重症患者を対象とした研究を組み入れている。
- c. OIS を満たさないため。
- d. ブラインドと選択されたアウトカムの報告で high risk と unclear risk の評価が多いため。
- e. 95% CI が臨床判断の閾値をまたぐため。
- f. Unclear risk の項目が多いため。
- g. 95% CI が臨床判断の閾値をまたぐため。
- h. High risk と unclear risk の項目が多いため。

資料 CQ46-6 Evidence-to-Decision

疑問

CQ46 : ARDS 患者に ω 3 脂肪酸の含有率が高い経腸栄養を行うか？	
集団：	18 歳以上の ARDS 患者
介入：	ω 3 脂肪酸の含有率が高い経腸栄養
比較対照：	それ以外の経腸栄養
主要なアウトカム：	死亡, P/F 比, 人工呼吸器非使用日数 (VFD), ICU 滞在日数, 消化管不耐症, 感染症
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	脂肪酸は炭素鎖に二重結合を有する不飽和脂肪酸と、有さない飽和脂肪酸に大別される。不飽和脂肪酸はさらに最初の二重結合がある位置により、 ω 3 脂肪酸と ω 6 脂肪酸に分けられる。敗血症および敗血症性 ALI モデル動物での実験では、 ω 3 脂肪酸の含有率の高い脂肪の投与により肺の血管透過性や肺水腫、肺高血圧を抑制することが示されている。このような機序による魚油をはじめとした ω 3 脂肪酸の含有率の高い経腸栄養を行うことによる ARDS 患者に対する有効性を明らかにすることは重要臨床課題である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	脂肪酸は炭素鎖に二重結合を有する不飽和脂肪酸と、有さない飽和脂肪酸に大別される。不飽和脂肪酸はさらに最初の二重結合がある位置により、 ω 3 脂肪酸と ω 6 脂肪酸に分けられる。敗血症および敗血症性 ALI モデル動物での実験では、 ω 3 脂肪酸の含有率の高い脂肪の投与により肺の血管透過性や肺水腫、肺高血圧を抑制することが示されている。このような機序による魚油をはじめとした ω 3 脂肪酸の含有率の高い経腸栄養を行うことによる ARDS 患者に対する有効性を明らかにすることは重要臨床課題である	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中程度	SR の結果、PICO に一致した RCT が 7 件施行されており、これらを用いたメタ解析を実施した ω 3 脂肪酸製剤を使用することで、死亡 (7 RCT : n=672) に関しては	

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	1,000人あたり42人少なくなり(95% CI: 117人減少~77人増加), VFD(3 RCT: n=419)は0.62日短くなり(95% CI: 3.33日短縮~2.09日延長), ICU滞在日数(2 RCT: n=144)は5.12日短くなり(95% CI: 7.36日短縮~2.88日短縮), P/F比(3 RCT: n=113)は11.84高くなる(95% CI: 31.2減少~54.88増加). このことより, 予測される望ましい効果は「中程度」と判断した. なお, MODSスコア(益)は採用されたRCTではアウトカムの報告がなかった	
--	---	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか?
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ω3脂肪酸製剤を使用することで, 消化管不耐症(1 RCT: n=272)は1,000人あたり77人多く(95% CI: 21人減少~228人増加), 感染症(1 RCT: n=46)は89人少なくなる(95% CI: 287人減少~277人増加). このことより, 予測される望ましくない効果は「たぶん小さい」と判断した なお, 心疾患(害)は採用されたRCTではアウトカムの報告がなかった	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は?
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																															
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">死亡</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">VFD</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ICU滞在日数</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">P/F比</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">消化管不耐症</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">感染症</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">心疾患</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>心疾患は採用された文献内にアウトカム報告がなかった</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	死亡	重大	⊕○○○	非常に低	VFD	重大	⊕○○○	非常に低	ICU滞在日数	重大	⊕⊕○○	低	P/F比	重大	⊕○○○	非常に低	消化管不耐症	重大	⊕○○○	非常に低	感染症	重大	⊕○○○	非常に低	心疾患	重大	-	-	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性																															
死亡	重大	⊕○○○																															
		非常に低																															
VFD	重大	⊕○○○																															
		非常に低																															
ICU滞在日数	重大	⊕⊕○○																															
		低																															
P/F比	重大	⊕○○○																															
		非常に低																															
消化管不耐症	重大	⊕○○○																															
		非常に低																															
感染症	重大	⊕○○○																															
		非常に低																															
心疾患	重大	-																															
		-																															

	<p>全体的なエビデンスの確実性</p> <p>望ましい効果，望ましくない効果の方向性は一致しておらず，アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した</p>	
--	---	--

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて，重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	<p>栄養療法におけるアウトカムに関する，価値観についてのデータはないが，一般的に死亡に対する価値は高く，そのばらつきは少ないと考えられる</p>	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは，介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																									
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>結果のまとめ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">アウトカム</th> <th style="width: 10%;">対照</th> <th style="width: 10%;">介入 (脂肪酸)</th> <th style="width: 20%;">絶対差 (95% CI)</th> <th style="width: 10%;">相対効果 RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死 亡</td> <td>82/330 (24.8%)</td> <td>76/342 (22.2%)</td> <td>42人減少/1,000人 (117人減少～ 77人増加)</td> <td>0.83 (0.53～1.31)</td> </tr> <tr> <td>VFD</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均 0.62 日短縮 (3.33 日短縮～ 2.09 日延長)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ICU 滞在 日数</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均 5.12 日短縮 (7.36 日短縮～ 2.88 日短縮)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>P/F 比</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均 11.84 増加 (31.2 減少～ 54.88 増加)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	対照	介入 (脂肪酸)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)	死 亡	82/330 (24.8%)	76/342 (22.2%)	42人減少/1,000人 (117人減少～ 77人増加)	0.83 (0.53～1.31)	VFD	-	-	平均 0.62 日短縮 (3.33 日短縮～ 2.09 日延長)	-	ICU 滞在 日数	-	-	平均 5.12 日短縮 (7.36 日短縮～ 2.88 日短縮)	-	P/F 比	-	-	平均 11.84 増加 (31.2 減少～ 54.88 増加)	-	
アウトカム	対照	介入 (脂肪酸)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)																							
死 亡	82/330 (24.8%)	76/342 (22.2%)	42人減少/1,000人 (117人減少～ 77人増加)	0.83 (0.53～1.31)																							
VFD	-	-	平均 0.62 日短縮 (3.33 日短縮～ 2.09 日延長)	-																							
ICU 滞在 日数	-	-	平均 5.12 日短縮 (7.36 日短縮～ 2.88 日短縮)	-																							
P/F 比	-	-	平均 11.84 増加 (31.2 減少～ 54.88 増加)	-																							

消化管 不耐症	27/129 (20.9%)	41/143 (28.7%)	77 人増加/1,000 人 (21 人減少～ 228 人増加)	1.37 (0.90～2.09)
感染症	12/23 (52.2%)	10/23 (43.5%)	89 人減少/1,000 人 (287 人減少～ 277 人増加)	0.83 (0.45～1.53)
心疾患	-	-	推定不可能	-

心疾患は採用された文献内にアウトカム報告がなかった

以上から、介入による効果と害のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	介入による益が上回り、コストを軽減できる可能性があるが、ω3 脂肪酸製剤の追加投与は 4 時間ごとにチューブの水フラッシュを伴う投与が必要となるため、実際の管理に関わるステークホルダーの業務量が増加する。よって、受け入れは「一概には言えない」と判断した	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	経腸栄養自体は一般的な治療である。一般的な経腸栄養剤の入手も容易であるが、ω3 脂肪酸製剤の採用がない病院においては新規採用をしなければならない。また、ω3 脂肪酸製剤の追加投与の際には 1 日に複数回投与する必要があるため、その手間などを考慮すると、実行可能性は「一概には言えない」と判断した	

判断の要約

	判断						
問題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない

望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

ARDS 患者に $\omega 3$ 脂肪酸の含有率が高い経腸栄養を行うことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス : GRADE 2D).

付帯事項

2022年6月時点では $\omega 3$ 脂肪酸の含有率の高い経腸栄養剤は販売中止となっており、それと同等の含有率の高い経腸栄養を行うためには通常の経腸栄養に $\omega 3$ 脂肪酸製剤の追加が必要となる。

理由 Justification

疑問 ARDS 患者に ω 3 脂肪酸の含有率が高い経腸栄養を行うか？

患者 18 歳以上の ARDS 患者.

介入 ω 3 脂肪酸の含有率が高い経腸栄養.

対照 それ以外の経腸栄養.

アウトカム

死亡, P/F 比, 人工呼吸器非使用日数 (VFD), ICU 滞在日数, 消化管不耐症, 感染症.

エビデンスの要約

ω 3 脂肪酸の含有率が高い経管栄養を行うことで, 死亡 (7 RCT: n=672) に関しては 1,000 人あたり 42 人少なくなり (95% CI: 117 人減少~77 人増加), VFD (3 RCT: n=419) は 0.62 日短くなり (95% CI: 3.33 日短縮~2.09 日延長), ICU 滞在日数 (2 RCT: n=144) は 5.12 日短くなり (95% CI: 7.36 日短縮~2.88 日短縮), P/F 比 (3 RCT: n=113) は 11.84 高くなる (95% CI: 31.2 減少~54.88 増加). このことより, 予測される望ましい効果は「中程度」と判断した.

一方, ω 3 脂肪酸の含有率が高い経管栄養を行うことで, 消化管不耐症 (1 RCT: n=272) は 1,000 人あたり 77 人多く (95% CI: 21 人減少~228 人増加), 感染症 (1 RCT: n=46) は 89 人少なくなる (95% CI: 287 人減少~277 人増加). このことより, 予測される望ましくない効果は「小さい」と判断した.

エビデンスの確実性

消化管不耐症のみ方向性が一致していないため, すべてのアウトカムの中で最も確実性の低い「非常に低」と判断した.

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

一般的に死亡に対する価値は高く, そのばらつきは少ないと考えられる. 価値観については, 本介入の予測される望ましい効果は点推定値のみならず, 信頼区間の上限, 下限を加味した場合においても予測される望ましくない効果に比しておそらく有意である. 受け入れについては, 介入による益が上回り, コストを軽減できる可能性があるが, 介入による処置の手間が増大するため, 「一概には言えない」と判断した. 実行可能性については, 経腸栄養自体は一般的な治療であり, 一般的な経腸栄養剤の入手も容易であるが, ω 3 脂肪酸製剤の採用をしている病院には限りがあることから, 実行可能性は「一概には言えない」と判断した.

パネル会議

事前投票では, 修正 Delphi 法により, 「推奨文案」が中央値 8.0 点, 見解不一致指数 0.1316 であった. パネル会議では栄養剤の組成と消化管不耐症の発生リスクについての議論があった. その結果, パネル会議では, 再投票はなく, 最終的に事前投票の結果をもって合意に至った. しかし, パブリックコメントにおいて, ω 3 脂肪酸の含有率の高い経腸栄養剤の販売中止の指摘を受け, 再度パネル会議を開催した. 実現可能性と受け入れについて「一概には言えない」に変更する必要性があるものの, 市販の ω 3 脂肪酸製剤を追加投与すれば同等の含有率を維持した経腸栄養を実施することは可能であるとの意見を踏まえ再投票したところ, 修正 Delphi 法により, 「推奨文案」が中央値 7.0 点, 見解不一致指数 0 となり推奨の変更はなかった.

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

実施していない.

実施上の考慮事項 Implementation considerations

本診療ガイドラインで採用した研究の異質性は高く、対照群で使用している製剤も様々である。また、 ω 3 脂肪酸の含有率が高いと消化管不耐症が増える可能性がある。『日本版重症患者の栄養療法ガイドライン』では、ARDS 患者に関しては ω 3 (n-3 系) 脂肪酸、 γ リノレン酸、抗酸化物質を強化した経腸栄養剤使用が弱く推奨されている。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって、臨床上的問題として有害事象や費用対効果について、更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床での問題がないかを、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

今回のメタ解析において採用した RCT は 7 つであり、その総患者数も 672 人と小規模な RCT がほとんどである。今後、ARDS 患者において大規模 RCT が実施されることが望まれる。

小児の ARDS 総論

小児の ARDS (Pediatric ARDS : PARDS) も、発症の機序は肺毛細血管の透過性亢進による肺水腫であり、成人の ARDS と同じである。しかし、その原因、背景疾患、呼吸器系の特徴 (生理学的、解剖学的、免疫学的) は成人と異なる^{1,2)}。よって、PARDS を成人の ARDS と区別して考えることは妥当である。そこで、本診療ガイドライン小児領域では小児独自で 15 の CQ (Pediatric CQ : PCQ) を取り上げた。そのうち 3CQ は条件付き推奨、6CQ は条件付き非推奨、そして、残り 6CQ に関しては、in our practice statement としたが、この中には、成人と方向性が異なる推奨になった CQ があった (図 5)。これらの PCQ の背景となる PARDS に関する基礎情報を以下に示す。

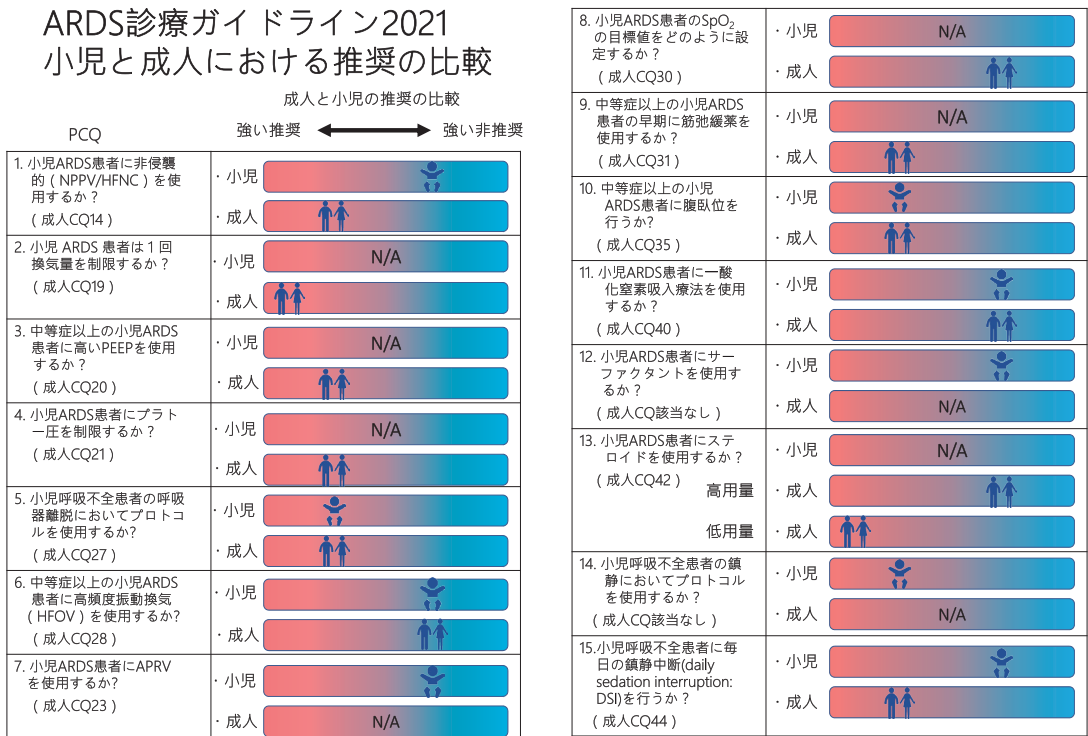


図 5 小児と成人の推奨の比較

1 定義

PARDS の定義として、2015 年に Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Criteria (PALICC) 定義が提案された²⁾。PALICC 定義のベルリン定義との重要な違いとして、SpO₂を診断に利用できる、PaO₂/F_iO₂比でなく Oxygenation Index を利用する、胸部画像検査での浸潤影が両側でなくてもよい、at risk として PARDS に発展する可能性がある患者群を定義している、などが

ある。小児ではPaO₂の測定が容易ではないのでSpO₂を利用することは理に適っている。しかし、PALICC 定義の歴史は浅く、多くの論文が成人と同様の定義（ベルリン定義や、それ以前の American-European Consensus Conference 定義）を使用しているため、本診療ガイドラインでのシステマティックレビューの論文抽出においては、すべての定義を PARDS として扱った。

小児と成人を区別する年齢は、医学的に明確な基準は存在しない。PALICC 定義でも、年齢の上限は設定していない。PALICC 定義では下限も設定していないが、新生児の Respiratory Distress Syndrome や胎便吸引症候群などの周産期の異常に伴う新生児の呼吸障害、先天性横隔膜ヘルニアなどの先天性奇形による呼吸障害は、対象外となっている。本診療ガイドラインでも、PALICC 定義同様、小児年齢の上限下限を設定せず、各論文において小児とされているものを抽出したが、先天性の肺疾患や、周産期の異常に伴う肺傷害は除外した。

PARDS では、PALICC 定義がベルリン定義より、広く、早く診断できることが示されている^{3,4)}。しかし、現時点では、PALICC 定義とベルリン定義のどちらが治療介入に有用で、医療経済的にも効果があるかは十分には証明されていない。よって、小児が成人と混合の ICU で管理されている施設では、普段使い慣れているベルリン定義を使用することは問題ないとする。

本診療ガイドラインは PARDS のガイドラインであるが、CQ により対象 (=P) を拡大した。文献検索段階で PARDS の情報を含んだ論文であれば、できるだけ多く抽出する方針とした。PALICC 定義以外の定義では、ARDS は侵襲的陽圧換気を行わなければ診断できないので、PCQ1 では、急性呼吸不全患者全般を対象としたが、細気管支炎のみを対象とした論文は除外した。PCQ5, 14, 15 に関しては、PARDS 患者と非 PARDS 患者での差が少ないと判断し、小児の人工呼吸器装着患者すべてを抽出対象とした。それ以外の小児の CQ では、急性呼吸不全の原因の半数以上が PARDS であれば抽出対象とした。

2 疫学

2019 年に発表された 27 か国 145 の PICU の前向き調査によれば、PALICC 定義による PARDS の発生頻度は、PICU 入室患者の 3.2%、人工呼吸器装着患者の 6.1%、死亡率は 17.1%（重症群では 32.7%）と報告されている³⁾。この研究では、PARDS の原因として 63%が肺炎または下気道感染、19%が敗血症であった。また、63%に併存疾患が存在した。死亡原因としては、MOF が 43%と最大であり、低酸素血症は 34%、中枢神経系が 28%と報告されている。死亡率を上昇させる因子として、PALICC の重症度分類で重症に分類されること、敗血症や溺水が原因であること、免疫抑制が併存すること、が挙げられている。逆に、肺炎による PARDS では、予後が良いことも示されている。

3 集約化

PICU の年間入室患者数と PARDS 患者の死亡率には関連があると報告されている³⁾。PARDS が発生したすべての施設で、同様な治療が受けられるわけではない。本邦における小児人工呼吸器装着患者を対象とした研究においては、年間の人工呼吸症例数が 35 例に満たない施設では、死亡率が高いことが報告されている⁵⁾。よって、PARDS 患者は、日常的に小児の人工呼吸を行っている施設に集約化すべきだと考えられる。成人の ARDS を対象とした研究においては、ECMO センターに搬送したほうが、そうでない施設で管理するよりも予後が良いという報告がある⁶⁾。しかし、搬

送自体にはリスクが存在する。本邦において PARDS 患者の集約化を安全に促進するためには、適切な搬送基準の設定、搬送システムの構築や搬送スタッフの教育など、今後改善すべき多くの課題がある。

4 小児特有の研究課題

前述のように、PARDS の発生率は成人と比較して低い。また、年単位の遠隔期死亡率は、PARDS では併存疾患を有する患者が多いため、指標になりにくい。そのため、今後も PARDS の臨床研究において、死亡のみを endpoint にすることは適切でない⁷⁾。成人では、ARDS 患者のフォローアップにおいて、呼吸機能は比較的維持されていても、身体的・精神的機能や認知機能の低下が起こっていることが知られている⁸⁾。PARDS 患者でも、身体的・精神的機能や認知機能を評価する必要がある。ただし、今回多くの PCQ で PARDS の発達予後を重要な outcome として採用しシステマティックレビュー (SR) を行ったが、実際に発達予後を調査した研究が存在したのは PCQ7 と PCQ10 のみであった。今後の研究においては、endpoint として身体的、精神神経的な発達予後、生活の質、家族の満足度などを取り入れることが重要だと考える⁷⁾。

小児の診療ガイドラインでは小児全体を対象とした推奨を提示したが、患者個々の病態に応じて成人あるいは新生児に準じた診療を否定するものではない。今後は、年齢や病態に応じた PARDS 診療に関する研究を進める必要がある。

文 献

- 1) Sapru A, Flori H, Quasney MW, et al. Pathobiology of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : S6-22.
- 2) Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome : definition, incidence, and epidemiology : proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : S23-40.
- 3) Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE) : an international, observational study. *Lancet Respir Med* 2019 ; 7 : 115-28.
- 4) Gupta S, Sankar J, Lodha R, et al. Comparison of prevalence and outcomes of pediatric acute respiratory distress syndrome using Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference criteria and Berlin definition. *Front Pediatr* 2018 ; 6 : 93.
- 5) Sasaki R, Yasunaga H, Matsui H, et al. Hospital volume and mortality in mechanically ventilated children : analysis of a National Inpatient Database in Japan. *Pediatr Crit Care Med* 2016 ; 17 : 1041-4.
- 6) Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 1351-63.
- 7) Yehya N, Thomas NJ. Relevant outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome studies. *Front Pediatr* 2016 ; 4 : 51.
- 8) Herridge MS, Moss M, Hough CL, et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med* 2016 ; 42 : 725-38.

小児領域

領域 F 小児領域

PCQ
1

小児 ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) を使用するか？

推奨

小児 ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) を使用しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D).

付帯事項

ARDS 以外の小児急性呼吸不全初期に対する非侵襲的呼吸補助を否定するものではない。

1 背景, この問題の優先度

Noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) や high flow nasal cannula (HFNC) は気管挿管による合併症の回避が期待される。一方、気管挿管の遅れや重症 ARDS 患者に対する使用は死亡を増加させる可能性がある。非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) は、小児 ARDS 患者の呼吸管理において確立した治療ではなく、その有効性を明らかにすることは重要な臨床課題であり、この問題の優先度は高い。

注：本 CQ では対象となる集団を ARDS 患者に限定していない。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：低酸素血症 ($P/F \leq 300$ もしくはそれに相当) を認める小児患者 (論文の定義に準ずる、記載がない場合は 20 歳以下)。

介入 (I)：NPPV/HFNC。

対照 (C)：酸素療法。

アウトカム (O)：死亡、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、入院日数、気管挿管率、侵襲的呼吸管理の遅れによる有害事象。

2 エビデンスの要約

益のアウトカムとして、気管挿管率 (4RCT: $n=276$) は 1,000 人あたり 46 人減少 (150 人減少～227 人増加) した。入院日数 (2RCT: $n=92$) は平均 0.25 日短縮 (3.86 日

短縮～3.37日延長)した。このことより、予測される望ましい効果は「わずか」と判断した。一方、害のアウトカムとしてとして、介入により死亡(4RCT:n=870)は1,000人あたり65人増加(61人減少～545人増加)、VFD(1RCT:n=42)は平均6日短縮(13.37日短縮～1.37日延長)した。褥瘡に関しては、介入群の11.6%で発生し、非介入群では発生を認めなかった。このことから予測される望ましくない効果は「小さい」と判断した。臨牀的な気管挿管率と死亡の重要性を勘案し、「たぶん対照が有利」とした

3 エビデンスの確実性

望ましい効果と望ましくない効果の方向性が不一致のため、エビデンスの確実性が「非常に低」とした。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

死亡が増加する可能性を重視すると、望ましくない効果が望ましい効果に勝る。受け入れは、小児ではインターフェイスの装着や陽圧を受け入れられない可能性があり「一概には言えない」。実行可能性は、小児集中治療室(PICU)においては高いが、専門的な知識も必要であり「一概には言えない」。

5 パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「小児 ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助(NPPV/HFNC)を使用しないことを提案する(GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い非推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)」、付帯事項「軽症小児 ARDS だけに対象を絞った非侵襲的呼吸補助(NPPV/HFNC)の研究はない。そのため、軽症群だけに絞った場合に非侵襲的呼吸補助(NPPV/HFNC)を使用するべきか、現在

のエビデンスでは不明瞭である」が中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1316 で合意に至った。

パネル会議では、付帯事項において、非侵襲的呼吸補助を使用し得る小児患者群について言及したほうがよいとの意見が出た。そのため、付帯事項を「軽症小児 ARDS だけに対象を絞った非侵襲的呼吸補助(NPPV/HFNC)の研究はない。小児 ARDS のリスク状態にある急性呼吸不全の患者に対する非侵襲的呼吸補助を否定するものではない」として、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.0000 で合意に至った。

パネル会議後、SR 統括本部より、付帯事項の「小児 ARDS のリスク状態にある急性呼吸不全の患者」という表現が小児急性呼吸不全患者全般を指すものと誤解され得るのではないかと、いう指摘があった。そのため、推奨文「小児 ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助(NPPV/HFNC)を使用しないことを条件付きで推奨する(条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス:GRADE 2D)」、付帯事項「ARDS 以外の小児急性呼吸不全初期に対する非侵襲的呼吸補助を否定するものではない」と変更し、再々投票で修正 Delphi 法により、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1316 で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

小児 ARDS 患者に対する侵襲的呼吸管理の遅れは予後を悪化させる可能性があるため、NPPV によって侵襲的呼吸管理が遅れないように注意する必要がある。また、侵襲的呼吸管理に習熟していない施設では、PICU や救命救急センターなど、侵襲的呼吸管理に習熟した施設への患者搬送を検討する必要がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、同様の内容がCQ14：ARDS患者に非侵襲的呼吸補助(NPPV/HFNC)を使用すべきか?に記載されている。RCT 19件を用いたネットワークメタ解析手法の結果を根拠に、ARDSが疑われる成人急性呼吸不全患者に対する初期の呼吸管理として、非侵襲的呼吸補助の禁忌や呼吸不全以外の臓器不全がなければ、酸素療法あるいは気管挿管と比較して、非侵襲的呼吸補助(NPPV/HFNC)を行うことが条件付きで推奨されている。詳細については、関連するCQ15~18を参照されたい。Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC)では次のように記載されている¹⁾。「NPPVの適応に関して、小児ARDSのリスクがある小児では、病初期にNPPVを検討することを推奨する。ガス交換の改善、呼吸仕事量の減少、侵襲的換気の合併症を回避できる可能性がある。侵襲的な人工呼吸による合併症のリスクが高い免疫不全の小児など、特定の集団の小児には、侵襲的な人工呼吸を避けるために、より早い時期にNPPVを行うとより効果的であることを推奨する」。Pediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEM-VECC)²⁾は、HFNCまたはCPAPは呼吸仕事量を減じるものの、他の介入に対する優位性を示す臨床知見はないとし、コンセンサスとしてARDSを含む拘束性疾患へのHFNC使用は(強い同意)、CPAPは(93%の同意)が得られたとしている。2020年の小児に対するSurviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG)³⁾では、挿管の明確な適応がなく、初期蘇生に反応した敗血症性小児ARDS(PARDS)の小児において、NPPVを挿管人工呼吸を開始する前にトライアルとして行うことを提案している(弱

い推奨度、非常に低い確実性のエビデンス)。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題としてNPPV使用開始後の評価が適切に行われているか、インターフェイスの使用によるコストの増加について、更なる情報について収集する必要がある。HFNCに関しては、病院の酸素備蓄に影響がないかもモニタリングする必要がある。また、それ以外にも臨床上の問題がないか、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況をモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

今後の研究課題として初期にNPPVを使用する場合には、軽症のARDS症例に絞ってHFNC、NPPVの有効性を評価する研究が必要である。また、NPPVを使用するとしてcontinuous positive airway pressure (CPAP)とbiphasic positive airway pressure (BPAP)のどちらの換気モードが有効かも、今後明らかにする必要があるだろう。

8 文献検索式と文献選択

「Acute respiratory distress syndrome」「Hypoxia」「Non-invasive ventilation」「Oxygen inhalation therapy」「High flow」などをキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRALおよび医中誌で2020年6月15日までの文献を検索したところ6,482件の研究が同定され、スクリーニングの結果5件のRCTを採用した。

9 本CQで対象とした研究

Cam 2002⁴⁾, Chisti 2015⁵⁾, McCollum 2019⁶⁾, Peters 2018⁷⁾, Yañez 2008⁸⁾。

10 資料一覧

- ・資料 PCQ1-1 Search strategy.
- ・資料 PCQ1-2 フローダイアグラム.
- ・資料 PCQ1-3 Risk of bias.
- ・資料 PCQ1-4 Forest plot.
- ・資料 PCQ1-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 PCQ1-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : 428-39.
- 2) Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 1764-80.
- 3) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020 ; 21 : e52-106.
- 4) Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr* 2002 ; 48 : 335-9.
- 5) Chisti MJ, Salam MA, Smith JH, et al. Bubble continuous positive airway pressure for children with severe pneumonia and hypoxaemia in Bangladesh : an open, randomised controlled trial. *Lancet* 2015 ; 386 : 1057-65.
- 6) McCollum ED, Mvalo T, Eckerle M, et al. Bubble continuous positive airway pressure for children with high-risk conditions and severe pneumonia in Malawi : an open label, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019 ; 7 : 964-74.
- 7) Peters MJ, Agbeko R, Davis P, et al. Randomized study of early continuous positive airways pressure in acute respiratory failure in children with impaired immunity (SCARF) ISRCTN82853500. *Pediatr Crit Care Med* 2018 ; 19 : 939-48.
- 8) Yañez LJ, Yunge M, Emilfork M, et al. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2008 ; 9 : 484-9.

資料 PCQ1-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/15)

#1	"Hypoxia"[mh] OR hypox*[tiab] OR "Respiratory Insufficiency"[mh] OR respiratory depression*[tiab] OR respiratory failure*[tiab] OR ventilatory depression*[tiab] OR respiratory insufficienc*[tiab] OR "Dyspnea"[mh] OR dyspnea*[tiab] OR "shortness of breath"[tiab] OR "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[mh] OR acute respiratory distress[tiab] OR adult respiratory distress[tiab] OR respiratory distress syndrome*[tiab] OR RDS[tiab] OR ARDS[tiab] OR "Acute Lung Injury"[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR ALI[tiab]
#2	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[mh]
#3	#1 OR #2
#4	"Noninvasive Ventilation"[mh] OR noninvasive ventilation*[tiab] OR non invasive ventilation*[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR noninvasive positive pressure ventilation*[tiab] OR noninvasive mechanical ventilation*[tiab] OR noninvasive pressure support ventilation*[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure"[mh] OR continuous positive airway pressure*[tiab] OR bilevel positive airway pressure*[tiab] OR biphasic positive airway pressure*[tiab] OR BIPAP[tiab]
#5	"Oxygen Inhalation Therapy"[mh] OR HFNC[tiab] OR HHFNC[tiab] OR HHHFNC[tiab] OR HFNO[tiab] OR HFNT[tiab] OR HFNOT[tiab] OR HFO[tiab] OR HFOT[tiab] OR NHF[tiab] OR NHFC[tiab] OR NHFT[tiab] OR NHFO[tiab] OR NHFOT[tiab] OR high flow therap*[tiab] OR high flow oxygen[tiab] OR nasal high flow[tiab]
#6	#4 OR #5
#7	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mh] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (Animals [mh] NOT Humans [mh])
#8	#3 AND #6 AND #7

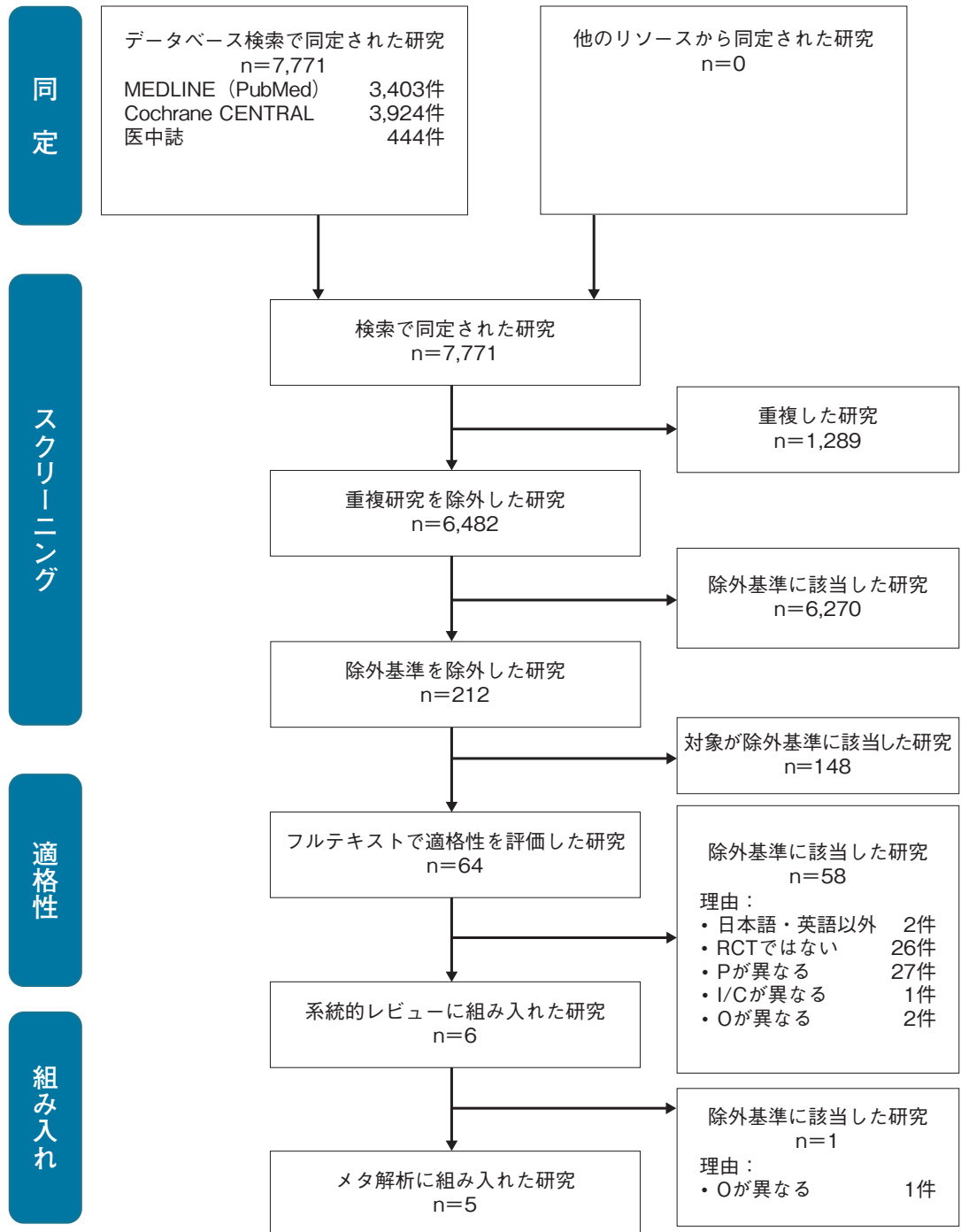
CENTRAL (Search date : 2020/6/15)

#1	[mh Hypoxia] OR hypox*:ti,ab OR [mh "Respiratory Insufficiency"] OR "respiratory depression":ti,ab OR "respiratory failure":ti,ab OR "ventilatory depression":ti,ab OR "respiratory insufficiency":ti,ab OR [mh Dyspnea] OR dyspnea:ti,ab OR "shortness of breath":ti,ab OR [mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "acute respiratory distress":ti,ab OR "adult respiratory distress":ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR RDS:ti,ab OR ARDS:ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Noninvasive Ventilation"] OR "noninvasive ventilation":ti,ab OR "non invasive ventilation":ti,ab OR NIV:ti,ab OR NPPV:ti,ab OR NIPPV:ti,ab OR "noninvasive positive pressure ventilation":ti,ab OR "noninvasive mechanical ventilation":ti,ab OR "noninvasive pressure support ventilation":ti,ab OR [mh "Continuous Positive Airway Pressure"] OR "continuous positive airway pressure":ti,ab OR "bilevel positive airway pressure":ti,ab OR "biphasic positive airway pressure":ti,ab OR BIPAP:ti,ab
#5	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"] OR HFNC:ti,ab OR HHFNC:ti,ab OR HHHFNC:ti,ab OR HFNO:ti,ab OR HFNT:ti,ab OR HFNOT:ti,ab OR HFO:ti,ab OR HFOT:ti,ab OR NHF:ti,ab OR NHFC:ti,ab OR NHFT:ti,ab OR NHFO:ti,ab OR NHFOT:ti,ab OR "high flow therapy":ti,ab OR "high flow oxygen":ti,ab OR "nasal high flow":ti,ab
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6
#8	[mh animals] NOT [mh humans]
#9	#7 NOT #8

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/15)

#1	酸素欠乏/TH OR 酸素欠乏/TA OR anoxia/TA OR Hypoxia/TA
#2	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#3	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA OR 急性肺障害/TA OR 急性肺傷害/TA OR ALI/TA
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#5	呼吸困難/TH OR 呼吸困難/TA
#6	呼吸窮迫症候群-新生児/TH OR 新生児呼吸窮迫症候群/TA
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	非侵襲的補助換気/TH OR 非侵襲的補助換気/TA OR NPPV/TA OR NIPPV/TA
#9	持続気道陽圧/TH OR 持続気道陽圧/TA OR CPAP/TA
#10	非侵襲的陽圧呼吸/TH OR 非侵襲的陽圧呼吸/TA OR BIPAP/TA
#11	酸素吸入療法/TH OR 酸素吸入/TA
#12	酸素療法/TA OR ハイフロー/TA OR HFNC/TA OR NHF/TA OR HFO/TA
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13
#15	(#14) AND (PT= 会議録除く)
#16	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#17	比較試験/AL
#18	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#19	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#20	対照/AL
#21	コントロール/AL
#22	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#15 AND #23

資料 PCQ1-2 フローダイアグラム



資料 PCQ1-3 Risk of bias

死亡

人工呼吸器非使用日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cam 2002	+	+	-	?	+	?	-
Chisti 2015	+	+	-	+	+	+	-
McCollm 2019	+	+	-	?	+	+	+
Peters 2018	+	?	-	+	+	+	-

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Peters 2018	+	?	-	-	+	+	-

入院日数

気管挿管

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Peters 2018	+	?	-	-	+	+	-
Yanes 2008	+	?	-	-	+	?	+

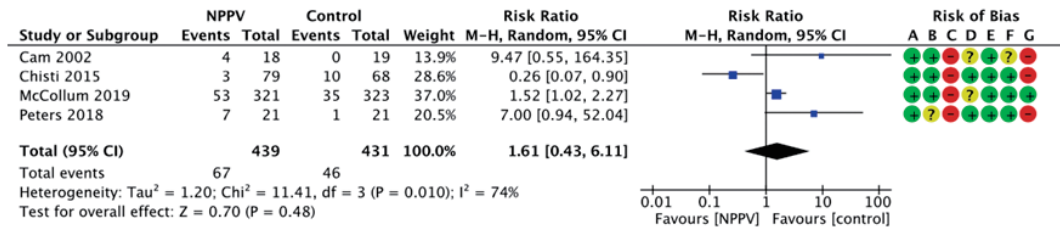
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cam 2002	+	+	-	?	+	?	-
Chisti 2015	+	+	-	-	+	+	-
Peters 2018	+	?	-	-	+	+	-
Yanes 2008	+	?	-	-	+	?	+

梅毒

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cam 2002	+	+	-	?	+	?	-
Yanes 2008	+	?	-	-	+	?	+

資料 PCQ1-4 Forest plot

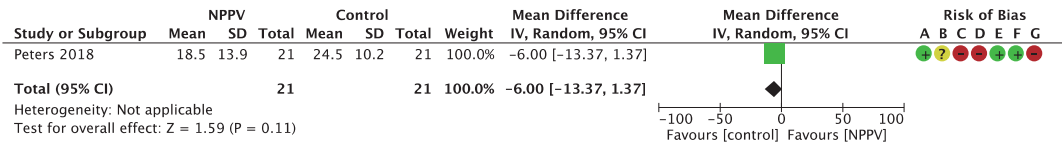
死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

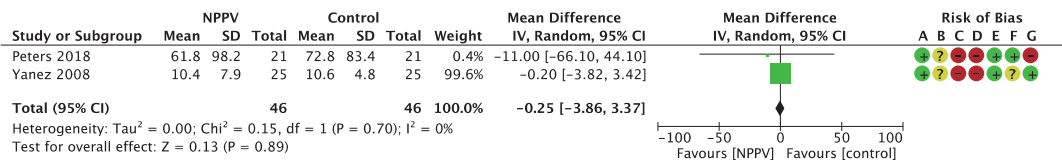
人工呼吸器非使用日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

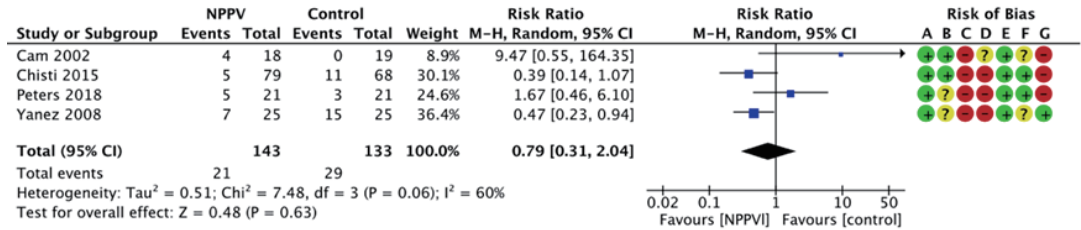
入院日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

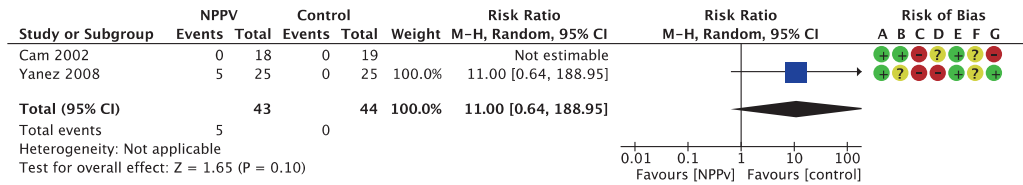
氣管插管



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

褥瘡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 PCQ1-5 エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	NPPV	Placebo	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死亡 ^a												
4	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻 ^d	非常に深刻 ^e	なし	67/439 (15.3%)	46/431 (10.7%)	RR 1.61 (0.43~6.11)	1,000人あたり65人増加 (61人減少~545人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
発達予後												
0									推定不可		-	重大
人工呼吸器非使用日数												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^f	深刻でない	深刻 ^d	非常に深刻 ^e	なし	21	21	-	平均6日短縮 (13.37日短縮~1.37日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
入院日数												
2	ランダム化試験	非常に深刻 ^f	深刻でない	深刻 ^d	非常に深刻 ^e	なし	46	46	-	平均0.25日短縮 (3.86短縮~3.37日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
気管挿管率												
4	ランダム化試験	非常に深刻 ^f	深刻でない	深刻 ^d	非常に深刻 ^e	なし	21/143 (14.7%)	29/133 (21.8%)	RR 0.79 (0.31~2.04)	1,000人あたり46人減少 (150人減少~227人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
侵襲的呼吸管理の遅れによる有害事象												
0									推定不可			重大
褥瘡												
2	ランダム化試験	深刻 ^h	深刻でない	深刻 ^d	非常に深刻 ⁱ	なし	5/43 (11.6%)	0/44 (0.0%)	RR 11.00 (0.64~188.95)	1,000人あたり112増加 (4人減少~1,000人増加)	⊕○○○ 非常に低	重要

CI：信頼区間，RR：リスク比，OIS：最適情報量。

説明

- 死亡は30日死亡，院内死亡，期間の記載のないものを統合したものである。
- 複数のRoB項目（研究参加者と治療提供者のブラインド化，その他のバイアス）で深刻とした。
- 文献により効果の方向性が一致せず，95% CIの重なりはわずかであるため，深刻と評価した。
- 対象集団にARDS患者ではないが，ARDSになり得るリスクの高い患者も含まれており，ARDS患者と比較し，結果に差が生じる可能性が考慮され，確実性のグレードを1段階下げなければならないと判断した。
- OISを満たさず，95% CIが利益と害に関する臨床的に意味のある閾値の両方を含んでいる。
- 複数のRoB項目（研究参加者と治療提供者のブラインド化，アウトカム評価者のブラインド化，その他のバイアス）で非常に深刻とした。
- OISを満たさず，上限信頼限界または下限信頼限界が0.5 SDを超えており，非常に深刻と評価した。
- 複数のRoB項目（研究参加者と治療提供者のブラインド化，アウトカム評価者のブラインド化（Yañez 2008），その他のバイアス（Cam 2002））で深刻とした。
- OISを満たさず，95% CIが利益と害に関する臨床的に意味のある閾値の両方を含んでいる。また，対象群でイベントが発生していない。

注）発達予後，侵襲的呼吸管理の遅れによる有害事象のアウトカムは報告した研究がなかった。

資料 PCQ1-6 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ1：小児 ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) を使用するか？	
集団：	低酸素血症 (P/F \leq 300 もしくはそれに相当) を認める小児患者 (論文の定義に準ずる, 記載がない場合は 20 歳以下)
介入：	非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC)
比較対照：	酸素療法
主要なアウトカム：	死亡, 発達予後, 人工呼吸器非使用日数 (VFD), 入院日数, 気管挿管率, 侵襲的呼吸管理の遅れによる有害事象
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	NPPV や HFNC は気管挿管による合併症を回避することが期待されるが, 気管挿管の遅れはかえって死亡を増加させることが報告されている. また, 重症の ARDS 患者に対しては死亡を増加させる可能性がある. NPPV/HFNC は, ARDS 患者の呼吸管理において確立した治療ではなく, その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である なお, 本 CQ では対象となる集団を ARDS 患者に限定していない. 理由は近年臨床応用が増しているとはいえ, NPPV/HFNC について小児 ARDS を対象としたエビデンスは限定的であると考えられたからである
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	低酸素血症に対する NPPV や HFNC は世界中で広く適用されており, 気管挿管による合併症を回避することが期待されるが, 気管挿管の遅れはかえって死亡を増加させることが報告されている. また, 重症の ARDS 患者に対しては死亡を増加させる可能性がある. さらに, 小児では認容性の問題もあり, NPPV/HFNC は小児 ARDS 患者の呼吸管理において確立した治療ではない. そのため, 有効性を明らかにすることは重要臨床課題である. したがって, この問題の優先度は高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SRの結果、5件のNPPV/HFNCを使用したRCTが採択された ¹⁻⁵⁾ 。予定された7アウトカムのうち2アウトカム(発達予後、侵襲的呼吸管理の遅れによる有害事象)は報告がなく、下記の5アウトカムについてメタ解析を行った。益のアウトカムとして、気管挿管率(4 RCT: n=276)は1,000人あたり46人減少(150人減少~227人増加)した。入院日数(2 RCT: n=92)は平均0.25日短縮(3.86日短縮~3.37日延長)した。このことより、予測される望ましい効果は「わずか」と判断した。	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	害のアウトカムとして、死亡(4 RCT: n=870)は1,000人あたり65人増加(61人減少~545人増加)、VFD(1 RCT: n=42)は平均6日短縮(13.37日短縮~1.37日延長)した。褥瘡に関しては、介入群の11.6%で発生したが、対照群では発生を認めなかった。このことから、予測される望ましくない効果は「小さい」と判断した。	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																						
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">死亡*</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td>発達予後</td> <td>重大</td> <td>報告なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">VFD</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">入院日数</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">気管挿管</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	死亡*	重大	⊕○○○	非常に低	発達予後	重大	報告なし	VFD	重大	⊕○○○	非常に低	入院日数	重大	⊕○○○	非常に低	気管挿管	重大	⊕○○○	非常に低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																						
死亡*	重大	⊕○○○																						
		非常に低																						
発達予後	重大	報告なし																						
VFD	重大	⊕○○○																						
		非常に低																						
入院日数	重大	⊕○○○																						
		非常に低																						
気管挿管	重大	⊕○○○																						
		非常に低																						

	<table border="1"> <tr> <td style="width: 30%;">侵襲的呼吸管理の遅れによる有害事象</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">重大</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">報告なし</td> </tr> </table>	侵襲的呼吸管理の遅れによる有害事象	重大	報告なし	
侵襲的呼吸管理の遅れによる有害事象	重大	報告なし			
	<p>*死亡は 30 日死亡，院内死亡，期間の記載のないものを統合したものである</p>				
	<p>エビデンスの確実性 介入により，気管挿管率が低下するという望ましい効果があるが，死亡率が上昇し，VFD が短縮するという望ましくない効果がある．また，入院日数に関しては臨床的に有意な差が認められない．望ましい効果と望ましくない効果の方向性が不一致のため，エビデンスの確実性は「非常に低」とした</p>				

価値観 Values
 人々が主な成果をどの程度評価しているかについて，重要な不確実性やばらつきがあるか？
 Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	死亡は一般的に重大なアウトカムであり，これに対する価値観の重要な不確実性や多様性はないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects
 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは，介入と比較のどちらに有利か？
 Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判 断	リサーチエビデンス	備 考															
<input type="radio"/> 対照が有利 <input checked="" type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<table border="1"> <tr> <th colspan="5">結果のまとめ</th> </tr> <tr> <th>アウトカム</th> <th>NPPV</th> <th>酸素療法</th> <th>絶対差 (95% CI)</th> <th>相対効果 RR (95% CI)</th> </tr> <tr> <td>死亡(30日, 院内, 記載なしを統合)</td> <td>67/439 (15.3%)</td> <td>46/431 (10.7%)</td> <td>65 人増加/ 1,000 人 (61 人減少～ 545 人増加)</td> <td>RR 1.61 (0.43～ 6.11)</td> </tr> </table>	結果のまとめ					アウトカム	NPPV	酸素療法	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)	死亡(30日, 院内, 記載なしを統合)	67/439 (15.3%)	46/431 (10.7%)	65 人増加/ 1,000 人 (61 人減少～ 545 人増加)	RR 1.61 (0.43～ 6.11)	Chisti らの論文は，バングラディッシュで行われたモニタリングされていない状況での Bubble CPAP, HFNC と酸素療法の比較である ¹⁾ Cam らの論文は Deng 熱から呼吸不全をきたし患者を対照として酸
結果のまとめ																	
アウトカム	NPPV	酸素療法	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)													
死亡(30日, 院内, 記載なしを統合)	67/439 (15.3%)	46/431 (10.7%)	65 人増加/ 1,000 人 (61 人減少～ 545 人増加)	RR 1.61 (0.43～ 6.11)													

発達予後					素療法と経鼻 CPAP を比較している ²⁾ Peters らの論文は免疫不全状態の患者で急性呼吸不全あるいは慢性呼吸不全の急性増悪を対象としている ³⁾ McCollum らの論文は発展途上国におけるハイリスク患者の肺炎に対する酸素療法と CPAP の比較である ⁴⁾
VFD			平均 6 日短縮 (13.37 日短縮～ 1.37 日延長)		
入院日数			平均 0.25 日短縮 (3.86 日短縮～ 3.37 日延長)		
気管挿管	21/143 (14.7%)	29/133 (21.8%)	46 人減少/ 1,000 人 (150 人減少～ 227 人増加)	RR 0.79 (0.31～ 2.04)	
侵襲的呼吸管理の遅れによる有害事象					

益のアウトカムとして、気管挿管率 (4 RCT : n=276) は 1,000 人あたり 46 人減少 (150 人減少～227 人増加) した。入院日数 (2 RCT : n=92) は平均 0.25 日短縮 (3.86 日短縮～3.37 日延長)。このことより、予測される望ましい効果は「わずか」と判断した。一方、害のアウトカムとして、介入により死亡 (4 RCT : n=870) は 1,000 人あたり 65 人増加 (61 人減少～545 人増加)、VFD (1 RCT : n=42) は平均 6 日短縮 (13.37 日短縮～1.37 日延長)。褥瘡に関しては、介入群の 11.6% で発生し、非介入群では発生を認めなかった。このことから、予測される望ましくない効果は「小さい」と判断した。臨床的な気管挿管率と死亡の重要性を勘案し、「たぶん対照が有利」とした

受け入れ Acceptability
 介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
 Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	小児では患者がインターフェイスの装着や陽圧を受け入れられない可能性があり「一概には言えない」	

実行可能性 Feasibility		
その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	PICUにおいては、標準的な治療の1つとしてNPPVが行われているため実行可能性は高い。一方で、成人、小児のいずれも収容するICUでは、小児のインターフェイスが十分に揃っていない可能性がある。また、インターフェイスの装着方法や適切な陽圧をかけられているかなどのグラフィックモニタリングの知識、スタッフ教育も必要である。そのため、実行可能性は「一概には言えない」	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

小児 ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) を使用しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D)。

付帯事項

ARDS 以外の小児急性呼吸不全初期に対する非侵襲的呼吸補助を否定するものではない。

理由 Justification

疑問 小児 ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) を使用するか?

患者 低酸素血症 ($P/F \leq 300$ もしくはそれに相当) を認める小児患者 (論文の定義に準ずる, 記載がない場合は 20 歳以下)。

介入 NPPV/HFNC。

対照 酸素療法。

アウトカム 死亡, VFD, 入院日数, 気管挿管率。

エビデンスの要約

益のアウトカムとして, 気管挿管率 (4 RCT: $n=276$) は 1,000 人あたり 46 人減少 (150 人減少~227 人増加) した。入院日数 (2 RCT: $n=92$) は平均 0.25 日短縮 (3.86 日短縮~3.37 日延長) した。このことより, 予測される望ましい効果は「わずか」と判断した。一方, 害のアウトカムとして, 介入により死亡 (4 RCT: $n=870$) は 1,000 人あたり 65 人増加 (61 人減少~545 人増加), VFD (1 RCT: $n=42$) は平均 6 日短縮 (13.37 日短縮~1.37 日延長) した。褥瘡に関しては, 介入群の 11.6% で発生し, 非介入群では発生を認めなかった。このことから, 予測される望ましくない効果は「小さい」と判断した。臨床的な気管挿管率と死亡の重要性を勘案し, 「たぶん対照が有利」とした。

エビデンスの確実性

介入により気管挿管率が低下するという望ましい効果があるが, 死亡率が上昇し VFD が短縮するという望ましくない効果がある。また, 入院日数に関しては臨床的に有意な差が認められない。望ましい効果と望ましくない効果の方向性が不一致のため, エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

メタ解析の結果は入院日数、気管挿管率に望ましい効果がある可能性があるが、VFDが短縮し、死亡が増加する可能性があり、褥瘡が発生する可能性がある。全体としてエビデンスの確実性は非常に低いが、死亡が増加する可能性を重視すると、望ましくない効果が望ましい効果に勝ると考えられる。受け入れについて検討されたエビデンスはないが、小児では患者がインターフェイスの装着や陽圧を受け入れられない可能性があり「一概には言えない」。実行可能性について検討されたエビデンスはないが、小児ICUにおいては、標準的な治療の1つとしてNPPVが行われているため実行可能性は高い。一方で、インターフェイスの装着方法や適切な陽圧をかけられているかなどのグラフィックモニタリングの知識も必要であり「一概には言えない」。

パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「小児 ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) を使用しないことを提案する (GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い非推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)」、付帯事項「軽症小児 ARDS だけに対象を絞った非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) の研究はない。そのため、軽症群だけに絞った場合に非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) を使用するべきか、現在のエビデンスでは不明瞭である」が中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1316 で合意に至った。

パネル会議では、付帯事項において、NPPV/HFNC を使用し得る小児患者群について言及したほうがよいとの意見が出た。そのため、付帯事項を「軽症小児 ARDS だけに対象を絞った非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) の研究はない。小児 ARDS のリスク状態にある急性呼吸不全の患者に対する非侵襲的補助換気を否定するものではない」として、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.0000 で合意に至った。

パネル会議後、SR 統括本部より、付帯事項の「小児 ARDS のリスク状態にある急性呼吸不全の患者」という表現がわかりづらく、小児急性呼吸不全患者全般を指すものと誤解され得るのではないか、という指摘があり、付帯事項の見直しを行った。

再々投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「小児 ARDS 患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) を使用しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D)」、付帯事項「ARDS 以外の小児急性呼吸不全初期に対する非侵襲的呼吸補助を否定するものではない」が、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1316 で合意に至った。

付加的な考慮事項

近年、小児の呼吸不全管理において非侵襲的呼吸管理、特に HFNC の使用は増加しており侵襲的呼吸管理を避けられる症例があることも事実である。そのため、小児急性呼吸不全の初期に NPPV/HFNC を否定するものではない。小児 ARDS 患者においては、非侵襲的呼吸管理により侵襲的呼吸管理が遅れることで、死亡率が上昇することが懸念される。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

小児 ARDS 患者に対する侵襲的呼吸管理の遅れは予後を悪化させる可能性があるため、NPPV によって侵襲的呼吸管理が遅れないように注意する必要がある。また、侵襲的呼吸管理に習熟していない施設では、PICU や救命救急センターなど、侵襲的呼吸管理に習熟した施設への患者搬送を検

討する必要がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって臨床上の問題として NPPV 使用開始後の評価が適切に行われているか、インターフェイスの使用によるコストの増加について更なる情報について収集する必要がある。HFNC に関しては、病院の酸素備蓄に影響がないかもモニタリングする必要がある。また、それ以外にも臨床上の問題がないか、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況をモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) では小児 ARDS のリスクにある患者に対する NPPV の検討を推奨する一方で、重症の小児 ARDS では使用しないことを推奨している。したがって、中等症から重症の小児 ARDS 患者に対して NPPV を使用する研究の実現可能性は低いと考える。これは今回の SR に組み入れられている患者が免疫不全患者、デング熱の患者などを含んでおり、PALICC の小児 ARDS の定義した患者群ではないことにも関係している。また、介入方法に関しても小児に特有な Bubble CPAP を用いた研究が 4 件、HFNC を含めた研究が 1 件であり、NPPV 専用機を用いた研究や HFNC による研究は少ない。今後の研究課題として初期に NPPV を使用する場合には、軽症の ARDS 症例に絞って HFNC, NPPV の有効性を評価する研究が必要である。また、NPPV を使用するとしたら continuous positive airway pressure (CPAP) と biphasic positive airway pressure (BIPAP) のどちらの換気モードが有効かも今後明らかにする必要があるだろう。また、NPPV は人工呼吸器からの早期離脱のための戦略の一部としても使われている。そのため、小児で起こりやすい気道狭窄への対応、換気・酸素化の補助といった観点から、抜管後の NPPV, HFNC の有用性に関する研究も望まれる。

非侵襲的呼吸補助の用語として欧米では陰圧式の呼吸補助を含めた non-invasive ventilation (NIV), あるいは non-invasive positive pressure ventilation (NiPPV) という用語が広く使用されている。本ガイド欄では本邦で広く使われている NPPV を用語として使用したが、今後用語を統一していく必要がある。

参考文献

- 1) Chisti MJ, Salam MA, Smith JH, et al. Bubble continuous positive airway pressure for children with severe pneumonia and hypoxaemia in Bangladesh : an open, randomised controlled trial. *Lancet* 2015 ; 386 : 1057-65.
- 2) Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr* 2002 ; 48 : 335-9.
- 3) Peters MJ, Agbeko R, Davis P, et al. Randomized study of early continuous positive airways pressure in acute respiratory failure in children with impaired immunity (SCARF) ISRCTN82853500. *Pediatr Crit Care Med* 2018 ; 19 : 939-48.
- 4) McCollum ED, Mvalo T, Eckerle M, et al. Bubble continuous positive airway pressure for children with high-risk conditions and severe pneumonia in Malawi : an open label, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019 ; 7 : 964-74.
- 5) Yanez LJ, Yunge M, Emilfork M, et al. A prospective, randomized, controlled trial of non-invasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2008 ; 9 : 484-9.

領域 F 小児領域

PCQ 2

小児 ARDS 患者は 1 回換気量を制限するか？

推奨

小児 ARDS 患者に対する 1 回換気量の制限に関して、推奨を提示することはできないが、成人 ARDS 患者の治療戦略に則り、生理的な 1 回換気量を超えないように一般的に実施されている ([in our practice statement](#)) .

付帯事項

体重あたりの 1 回換気量として標準体重か実体重のどちらを用いるべきか、現段階では明らかでない。生理学的な 1 回換気量の参考値として 8 mL/kg 以下がある。

1 背景、この問題の優先度

重症 ARDS 患者は、機械的人工呼吸を用いることで ARDS から回復するための時間を稼ぐことができるが、依然としてその死亡率は高い。また、いくつかの研究では、機械的人工呼吸そのものが肺損傷の原因になることが示唆されている。こうした状況で機械的人工呼吸による有害事象を減じるための肺保護戦略の 1 つとして 1 回換気量の制限がある。しかし、成人の大規模 RCT においても、その効果は一貫していない。小児 ARDS 患者においても、1 回換気量の制限について効果と安全性を明らかにすることは重要な臨床課題であり、この問題の優先度は高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 小児 (論文の定義に準ずるが、記載

のない場合は 20 歳以下)、人工呼吸器管理された ARDS 患者 (論文の定義に準ずる)。

介入 (I) : 1 回換気量制限あり (論文の定義に準ずる)。

対照 (C) : 1 回換気量制限なし (論文の定義に準ずる)。

アウトカム (O) : 死亡、発達予後、長期の呼吸機能、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、入院日数、呼吸性アシドーシスによる血行動態の悪化。

2 エビデンスの要約

該当の研究なし。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため、エビデンスの確実性の記述は行えない。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

人工呼吸器関連肺損傷において、ストレインは重要な一因であるとされる。肺泡を過伸展させないように1回換気量を制限することは、ストレインを減少させ肺損傷を抑制すると考えられる。一方で1回換気量を制限することは、高二酸化炭素血症などの有害性を伴う。しかし、これらについて直接的に評価した研究はなく、効果のバランスに関しては判定不能である。1回換気量の制限の有無に関しては、人工呼吸器の設定変更のみで可能であり、受け入れや実行可能性は十分に高いと考えられる。

5 パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「小児 ARDS 患者に対する1回換気量の制限に関して、推奨を提示することはできないが、成人 ARDS 患者の治療戦略に則り、生理学的な1回換気量を超えないように一般的に実施されている」、付帯事項「小児の標準体重を示す一定の見解はないが、2歳頃まで続く肺泡形成に続き、(長幹骨の)成長が止まるまで肺容量も増加すると考えられるため、標準的な発育曲線を用いて小児 ARDS 患者の身長より算出するのがよいかもしいない」が中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1316 であったため、in our practice statement として合意を得た。

パネル会議において、付帯事項に生理学的な1回換気量の参考値を載せたほうがよいとの意見が出た。そのため、付帯事項を「体重あたりの1回換気量として標準体重か実体重のどちらを用いるべきか、現段階では明らかになっていない。生理学的な1回換気量の参考値として 8 mL/kg 以下がある」に変更して再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1316 であったため、in our practice statement として合意を得た。

3 サブグループの検討事項

小児 ARDS 患者における1回換気量の制限に関する RCT は存在せず、サブグループ解析は不可能である。

4 実施上の考慮事項

1回換気量の制限に関しては人工呼吸器の設定変更のみであり、コスト、有害性、認容性などを考慮しても、実施する上で問題は生じない。また、体重あたりの1回換気量として標準体重か実体重のどちらを用いるべきか、現段階では明らかになっていない。生理学的な1回換気量の参考値として 8 mL/kg 以下がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、同様の内容が「CQ19:人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に対して1回換気量を制限するべきか?」に記載されている。RCT 13 件を用いたメタ解析手法の結果を根拠に、1回換気量を 4~8 mL/kg に制限することが強く推奨されている。詳細については CQ19 を参照されたい。PALICC¹⁾では次のように記載されている。肺の病状や呼吸器系のコンプライアンスに応じて、年齢/体重に応じた生理的範囲内(例: 5~8 mL/kg, 予測体重)、もしくはそれ以下の1回換気量を用いることを弱く推奨している。また、疾患の重症度に応じて個々の患者に合わせた1回換気量を用いることを弱く推奨している。呼吸器系のコンプライアンスが悪い患者では 3~6 mL/kg (予測体重)、呼吸器系のコンプライアンスが保たれている患者では生理的範囲(5~8 mL/kg, 予測体重)に近い1回換気量で管理することを弱く推奨している。PEMVECC²⁾では生理学的な1回換気量を目標とすること、1回換気量 > 10 mL/kg (理想体重)

を避けることを強く推奨している。

6 治療のモニタリングと評価

本 CQ に関する実施上の臨床的問題として、死亡や VFD などの益および害についての更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも临床上の問題がないか、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

肺保護戦略は機械的人工呼吸による有害事象を減じるために用いられる換気法で、1 回換気量の制限はそのうちの 1 つである。人工呼吸器による肺損傷を減少させることが期待されるが、それが死亡率の改善につながるかどうかは判明していない。また、1 回換気量の制限に関する具体的な数値目標を規定した研究もない。今後、小児 ARDS 患者を対象とした 1 回換気量の制限の有無や、その数値目標に関する臨床試

験、無作為化比較試験（ランダム化比較試験、RCT）が必要である。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory distress syndrome」「Tidal volume」「Mechanical ventilation」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL, Embase, CHINAL および医中誌で 2020 年 7 月 13 日までの文献を検索したところ 13,494 件の研究が同定され、スクリーニングの結果、採用された RCT はなかった。

9 本 CQ で対象とした研究

本 CQ において採用した研究はなし。

10 資料一覧

- ・資料 PCQ2-1 Search strategy.
- ・資料 PCQ2-2 フローダイアグラム.
- ・資料 PCQ2-3 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : 428-39.
- 2) Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 1764-80.

資料 PCQ2-1 Search strategy

MEDLINE via Pubmed (Search date : 2020/7/6)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR ARDS[tiab] OR shock lung[tiab]
#2	acute respiratory distress[tiab] OR acute respiratory failure[tiab]
#3	Acute[tiab] AND ((respirat*[tiab] OR ventilat*[tiab] OR pulmon*[tiab]) AND (fail*[tiab] OR depression [tiab]))
#4	Lung injury[mh] OR ALI[tiab] OR Acute lung injur*[tiab] OR Ventilator-Induced Lung Injury[tiab]
#5	Respiratory insufficiency[mh] OR Respiratory insufficiency[tiab]
#6	Acute chest syndrome[mh] OR Acute chest syndrome[tiab]
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	"Tidal volume"[mh] OR (tidal[tiab] AND volum*[tiab])
#9	ventilation AND (strateg*[tiab] OR pressure*[tiab] OR limited[tiab] OR low[tiab] OR lower[tiab] OR less [tiab] OR differen*[tiab] OR variab*[tiab] OR varying[tiab])
#10	(lung[tiab] AND protective[tiab] AND ventilat*[tiab]) OR LPVS[tiab]
#11	Respiration,artificial[mh] OR "Artificial respiration"[tiab] OR "Artificial ventilation"[tiab]
#12	Ventilators, Mechanical[mh] OR "Mechanical ventilation"[tiab]
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13
#15	((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[tj] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))
#16	control group*[tiab]
#17	#15 OR #16
#18	#14 AND #17

CENTRAL (Search date : 2020/7/6)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR ARDS:ti,ab OR "shock lung":ti,ab
#2	"acute respiratory distress":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab
#3	Acute:ti,ab AND ((respirat*:ti,ab OR ventilat*:ti,ab OR pulmon*:ti,ab) AND (fail*:ti,ab OR depression:ti,ab))
#4	[mh "Lung injury"] OR ALI:ti,ab OR "Acute lung injury":ti,ab OR " Ventilator-Induced Lung Injury":ti,ab
#5	[mh "Respiratory insufficiency"] OR "Respiratory insufficiency":ti,ab
#6	[mh "Acute chest syndrome"] OR "Acute chest syndrome":ti,ab
#7	{OR #1-#6}
#8	[mh "Tidal volume"] OR (tidal:ti,ab AND volume:ti,ab)
#9	ventilation AND (strategy:ti,ab OR pressure:ti,ab OR limited:ti,ab OR low:ti,ab OR lower:ti,ab OR less:ti,ab OR different:ti,ab OR variable:ti,ab OR varying:ti,ab)
#10	(lung:ti,ab AND protective:ti,ab AND ventilatory:ti,ab) OR LPVS:ti,ab
#11	[mh "Respiration, Artificial"]
#12	[mh "Ventilators, Mechanical"] OR "Mechanical ventilation":ti,ab
#13	{OR #8-#12}
#14	#7 AND #13
#15	[mh animals] NOT [mh humans]
#16	#14 NOT #15

Embase (Search date : 2020/6/28)

S1	(EMB.EXACT("adult respiratory distress syndrome")) OR (TI,AB(ARDS OR "shock lung"))
S2	(TI,AB("acute respiratory" p/O (distress OR failure*)))
S3	(TI,AB(acute n/3 (respirat* OR ventilat* OR pulmon*) n/3 (fail* OR depression)))
S4	((EMB.EXACT("acute lung injury") OR (EMB.EXACT("hyperoxia-induced lung injury") OR EMB.EXACT("lung injury") OR (EMB.EXACT("ventilator induced lung injury") OR (TI,AB(ALI OR ("acute lung" p/O injur*) OR "ventilator-Induced lung injury")))))
S5	((EMB.EXACT.EXPLODE("respiratory failure")) OR (TI,AB(respiratory p/O insufficien*)))
S6	((EMB.EXACT("acute chest syndrome")) OR (TI,AB("acute chest syndrome")))
S7	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6)
S8	(EMB.EXACT("tidal volume") OR TI,AB(tidal n/2 volum*))
S9	(TI,AB(ventilation AND (strateg* OR pressure* OR limited OR low OR lower OR less OR differen* OR variab* OR varying)))
S10	(TI,AB(("lung protective" n/2 ventilat*) OR LPVS))
S11	((EMB.EXACT.EXPLODE("artificial ventilation") OR (TI,AB(artificial p/O (respiration* OR ventilation*)) OR (TI,AB(mechanical p/O ventilation*))))
S12	(S8 OR S9 OR S10 OR S11)
S13	(S7 AND S12)
S14	(((((EMB.EXACT("controlled clinical trial") OR EMB.EXACT.EXPLODE("clinical trial (topic)") OR EMB.EXACT("randomized controlled trial")) OR (TI,AB(randomized) OR TI,AB(randomly) OR TI(trial) OR TI,AB(control p/O group*))) NOT (ANIMAL(YES) NOT HUMAN(YES))))))
S15	(S13 AND S14)
S16	(S15 AND UD(>=2013))
S17	(S15 AND UD(<2013))

CHINAL (Search date : 2020/7/12)

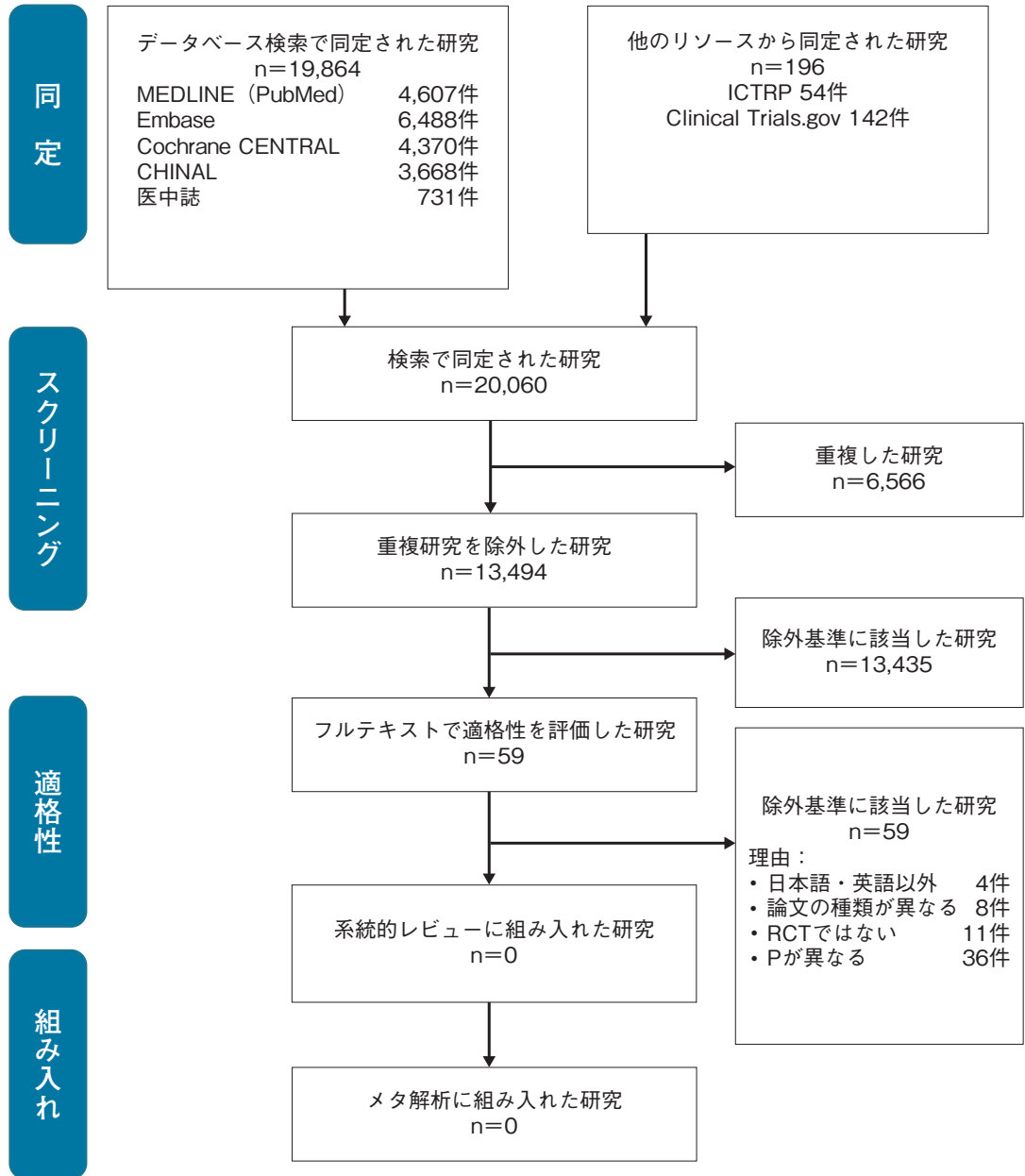
#1	(MH "Respiratory Distress Syndrome, Adult") OR TI ARDS OR AB ARDS OR TI "shock lung" OR AB "shock lung"
#2	TI "acute respiratory distress" OR AB "acute respiratory distress" OR TI "acute respiratory failure" OR AB "acute respiratory failure"
#3	TI Acute OR AB Acute AND ((TI respirat* OR AB respirat* OR TI ventilat* OR AB ventilat* OR TI pulmon* OR AB pulmon*) AND (TI fail* OR AB fai* OR TI depression OR AB depression))
#4	(MH "Lung injury+") OR TI ALI OR AB ALI OR TI "Acute lung injur*" OR AB "Acute lung injur*" OR TI "Ventilator-Induced Lung Injury" OR AB "Ventilator-Induced Lung Injury"
#5	(MH "Respiratory Failure+") OR TI "Respiratory Failure" OR AB "Respiratory Failure"
#6	(MH "Acute chest syndrome") OR TI "Acute chest syndrome" OR AB "Acute chest syndrome"
#7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6
#8	(MH "Tidal volume") OR (TI tidal OR AB tidal AND TI volum* OR AB volum*)
#9	ventilation AND (TI strateg* OR AB strateg* OR TI pressure* OR AB pressure* OR TI limited OR AB limited OR TI low OR AB low OR TI lower OR AB lower OR TI less OR AB less OR TI differen* OR AB differen* OR TI variab* OR AB variab* OR TI varying OR AB varying)
#10	(TI lung OR AB lung AND TI protective OR AB protective AND TI ventilat* OR AB ventilat*) OR TI LPVS OR AB LPVS
#11	(MH "Respiration, Artificial+") OR TI "Artificial respiration" OR AB "Artificial respiration" OR TI "Artificial ventilation" OR AB "Artificial ventilation"
#12	(MH "Ventilators, Mechanical") OR TI "Mechanical Ventilat*" OR AB "Mechanical Ventilat*"

#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#7 AND #13

lgaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/7/12)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸促迫症候群/AL OR ARDS/AL OR "acute respiratory distress syndrome"/AL OR ショック肺/AL OR "shock lung"/AL
#2	肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL OR "acute lung Injury"/AL OR 人工呼吸器誘発肺損傷/AL
#3	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL OR 呼吸機能不全/AL
#4	呼吸抑制/TH OR 呼吸抑制/AL
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	一回換気量/TH OR 一回換気量/AL OR 低容量換気/AL OR "tidal volume"/AL
#7	(肺/TH OR 肺/AL OR lung/AL) AND (保護/AL OR protective/AL)
#8	制限/AL OR 低/AL OR 保護/AL OR 圧/AL
#9	戦略/AL OR strategy/AL
#10	#7 OR #8 OR #9
#11	#10 AND ([換気(環境)]/TH OR 換気/AI OR ventilation/AL)
#12	人工呼吸/TH OR 人工呼吸/AL OR レスピレータ/AL OR ベンチレータ/AL OR 機械的換気/AL OR 人工換気/AL OR 調節呼吸/AL
#13	LPVS/AL
#14	#6 OR #11 OR #12 OR #13
#15	#5 AND #14
#16	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#17	比較試験/AL
#18	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#19	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#20	対照/AL
#21	コントロール/AL
#22	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#15 AND #23
#25	(#24) AND (PT= 会議録除く)

資料 PCQ2-2 フローダイアグラム



資料 PCQ2-3 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ2：小児 ARDS 患者は 1 回換気量を制限するか？	
集団：	小児（論文の定義に準ずるが、記載のない場合は 20 歳以下）、人工呼吸器管理された ARDS 患者（論文の定義に準ずる）
介入：	1 回換気量制限あり（論文の定義に準ずる）
比較対照：	1 回換気量制限なし（論文の定義に準ずる）
主要なアウトカム：	死亡、発達予後、長期の呼吸機能、人工呼吸器非使用日数（VFD）、入院日数、呼吸性アシドーシスによる血行動態の悪化
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	重症 ARDS 患者は、機械的人工呼吸を用いることで ARDS から回復するための時間を稼ぐことができるが、依然としてその死亡率は高い。また、いくつかの研究では、機械的人工呼吸そのものが肺損傷の原因になることが示唆されている。こうした状況の中で機械的人工呼吸による有害事象を減じるために肺保護戦略の 1 つとして 1 回換気量の制限が挙げられている。しかし、成人の大規模 RCT においても、その効果は一貫していない。1 回換気量の制限について効果と安全性を検証するため系統的レビューとメタ解析が必要である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>重症 ARDS 患者は、機械的人工呼吸を用いることで ARDS から回復するための時間を稼ぐことができるが、依然としてその死亡率は高い。また、いくつかの研究では、機械的人工呼吸そのものが肺損傷の原因になることが示唆されている。こうした状況の中で機械的人工呼吸による有害事象を減じるために肺保護戦略の 1 つとして 1 回換気量の制限が挙げられている。しかし、成人の大規模 RCT においても、その効果は一貫していない。小児 ARDS 患者においても 1 回換気量の制限について効果と安全性を検証するため、系統的レビューとメタ解析が必要である。したがって、この問題の優先順位が高いかという判断は「はい」とした</p>	

望ましい効果 Desirable effects
 予想される望ましい効果はどの程度のものか？
 How substantial are the desirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

望ましくない効果 Undesirable effects
 予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence
 効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない	人工呼吸器関連肺損傷においてストレイン*は、重要な一因であるとされるが、肺泡を過伸展させないように1回換気量を制限することは、このストレインを減少させ、肺損傷を抑制すると考えられる ¹⁾ 。一方で、1回換気量を制限することは、高二酸化炭素血症のような有害性が考えられる。しかし、人工呼吸器管理を受ける小児ARDS患者において、該当するRCTがなく、エビデンスの確実性の記述は行えない *ストレイン（歪み）：肺安静位から負荷された外的力の結果、どれだけ肺が構造的に変形するかで定義される	

価値観 Values
 人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきはあるか？
 Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある	死亡は一般的に重大なアウトカムであり、これに対する価値観の重要な不確実性や多様性はないと考えられる	

<input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない		
---	--	--

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	該当の研究なし	

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	人工呼吸器の設定変更のみであり、有害性を考慮しても患者およびその家族に受け入れられるかという判断は「たぶんはい」とした	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	人工呼吸器の設定変更のみであり、介入は実行可能かという判断は「はい」とした	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

小児 ARDS 患者に対する 1 回換気量の制限に関して、推奨を提示することはできないが、成人 ARDS 患者の治療戦略に則り、生理学的な 1 回換気量を超えないように一般的に実施されている (in our practice statement)。

付帯事項

体重あたりの 1 回換気量として標準体重か実体重のどちらを用いるべきか、現段階では明らかになっていない。生理学的な 1 回換気量の参考値として 8 mL/kg 以下がある。

理 由 Justification

疑 問 小児 ARDS 患者は 1 回換気量を制限するか？

患 者 小児(論文の定義に準ずるが、記載のない場合は 20 歳以下)、人工呼吸器管理された ARDS 患者 (論文の定義に準ずる)。

介 入 1 回換気量制限あり (論文の定義に準ずる)。

対 照 1 回換気量制限なし (論文の定義に準ずる)。

アウトカム 死亡、発達予後、長期の呼吸機能、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、入院日数、呼吸性アシドーシスによる血行動態の悪化。

解 説

ARDS における 1 回換気量の制限は肺保護戦略の 1 つとなっている。成人における本診療ガイドラインにおいても、RCT 7 件のメタ解析では圧損傷については同程度であったが、RCT 11 件で短期・長期死亡の有意な低下と、RCT 4 件で VFD の増加傾向を認め、成人においてその使用は推奨されている (GRADE 1D, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)。また、本邦の『日本版敗血症診療ガイドライン 2020』(J-SSCG2020)においても、肺保護戦略に内包されて弱く推奨されている (GRADE 2B: エビデンスの確実性「中」)。同様に、海外でも『Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (2015)』において、年齢に合わせた標準体重における生理学的 1 回換気量 (5~8 mL/kg) を、重症 ARDS では 3~6 mL/kg とより低い 1 回換気量を弱く推奨している²⁾。『Pediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (2017)』でも生理学的 1 回換気量を超えない、<10 mL/kg の換気量を強く推奨している³⁾。

いずれも baby lung concept に則り、健常肺への過膨張を避けることを意味するが、発達過程にある小児は解剖学的にも生理学的にも成人と異なることが多い。また、重症度による影響もあると考えられるが、いくつかの観察研究では 1 回換気量が大いことが転帰と相関しないとの報告もある⁴⁾。このため、成人の換気方法をそのまま用いることには慎重な見方もある。

ただし、エビデンスのない小児において本 CQ に対する明確な推奨は提示できない。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまでも現状の診療の記述である。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

該当する研究はなく、効果のバランスに関しては判定不能である。しかし、1 回換気量の制限の有無に関しては、人工呼吸器の設定変更のみであり、負担やコストが増加することはない。

パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「小児 ARDS 患者に対する 1 回換気量の制限に関して、推奨を提示することはできないが、成人 ARDS 患者の治療戦略に則り、生理学的な 1 回換気量を超えないように一般的に実施されている」、付帯事項「小児の標準体重を示す一定の見解はないが、2 歳頃まで続く肺胞形成に続き、(長幹骨の) 成長が止まるまで肺容量も増加すると考えられるため、標準的な発育曲線を用いて小児 ARDS 患者の身長より算出するのがよいかもしいない」が中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1316 であったため、in our practice statement として合意を得た。

パネル会議において、付帯事項に生理学的な 1 回換気量の参考値を載せたほうがよいとの意見が出た。そのため、付帯事項を「体重あたりの 1 回換気量として標準体重か実体重のどちらを用いるべきか、現段階では明らかになっていない。生理学的な 1 回換気量の参考値として 8 mL/kg 以下がある」に変更して再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 8.0 点、見解不一致指数 0.1316 であったため、in our practice statement として合意を得た。

付加的な考慮事項

体重あたりの 1 回換気量について、標準体重か実体重のどちらを用いるべきか、現段階では明らかになっていない。小児の標準体重を示す一定の見解はないが、2 歳頃まで続く肺胞形成に続き、(長幹骨の) 成長が止まるまで肺容量も増加すると考えられるため、標準的な発育曲線を用いて小児 ARDS 患者の身長より算出するのがよいかもしいない。Imber ら米国の研究では、Traub-Johnson の式や WHO の小児標準発達チャートが用いられている⁵⁾。生理学的な 1 回換気量の参考値として 8 mL/kg 以下がある。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

小児 ARDS 患者における 1 回換気量の制限に関する RCT は存在せず、サブグループ解析は不可能である。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

1 回換気量の制限に関しては人工呼吸器の設定変更のみであり、コスト、有害性、認容性などを考慮しても、実施する上で問題点は生じない。

また、体重あたりの 1 回換気量として標準体重か実体重のどちらを用いるべきか、現段階では明らかになっていない。

生理学的な 1 回換気量の参考値として 8 mL/kg 以下がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本 CQ に関する実施上の臨床的問題として、死亡や VFD などの益および害についての更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床上の問題がないか、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

肺保護戦略は機械的人工呼吸による有害事象を減じるために用いられる換気法で、1 回換気量の制限はそのうちの 1 つである。人工呼吸器による肺損傷を減少させることが期待されるが、それが死亡率の改善につながるかどうかは判明していない。また、1 回換気量の制限に関する具体的な数

値目標を規定した研究もない。今後、小児 ARDS 患者を対象とした 1 回換気量の制限の有無や、その数値目標に関する臨床試験、RCT が必要である。

参考文献

- 1) Marini JJ, Rocco PRM, Gattinoni L. Static and dynamic contributors to ventilator-induced lung injury in clinical practice. pressure, energy, and power. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ; 201 : 767-74.
- 2) Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : 428-39.
- 3) Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 1764-80.
- 4) de Jager P, Burgerhof JG, van Heerde M, et al. Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children : a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Crit Care Med* 2014 ; 42 : 2461-72.
- 5) Imber DA, Thomas NJ, Yehya N. Association between tidal volumes adjusted for ideal body weight and outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2019 ; 20 : e145-53.

領域 F 小児領域

PCQ 3

中等症以上の小児 ARDS 患者に 高い PEEP を使用するか？

推 奨

中等症以上の小児 ARDS 患者に高い PEEP を使用するかの推奨を提示することはできないが、臨床医の経験や成人 ARDS 患者における知見に基づいて高い PEEP の使用が行われている ([in our practice statement](#)) .

付帯事項

高い PEEP (10 cmH₂O 以上) を使用する際には、プラトー圧 (最大吸気圧) が過剰とにならないように注意する。また、血行動態の悪化などの有害事象の注意深いモニタリングを要する。PEEP による酸素化の改善効果は個人で異なり、高い PEEP が必ずしも酸素化を改善するとは限らない。

1 背景、この問題の優先度

ARDS 患者では機械的人工呼吸を必要とすることが多いが、人工呼吸器の使用は人工呼吸器関連肺損傷 (VILI/VALI) を引き起こす可能性がある。このため、これらの患者の人工呼吸は、肺保護戦略に基づいて行われる。高レベルの呼気終末陽圧 (PEEP) の使用は、VILI/VALI を軽減することを目的とした戦略の 1 つである。一方で、高い PEEP は血行動態への悪影響も考えられる。小児 ARDS 患者において高い PEEP の使用により VILI/VALI が軽減する可能性があるが、効果と安全性は確立していない。これらを明らかにすることは重要な臨床課題であり、その優先度は高い。

2 解 説

1 PICO

患者 (P) : 小児 (論文の定義に準ずる、記載がない場合は 20 歳以下)、人工呼吸器管理された中等症以上の ARDS 患者 (論文の定義に準ずる)。

介入 (I) : 高い PEEP (論文の定義に準ずる)。

対照 (C) : 低い PEEP (論文の定義に準ずる)。

アウトカム (O) : 死亡、発達予後、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、入院日数、パロトラウマの軽減、酸素化の改善、血行動態の悪化。

2 エビデンスの要約

該当の研究なし。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

該当する研究はなく、効果のバランスに関しては判定不能である。PEEPの変更は人工呼吸器の設定変更のみであり、受け入れや実行可能性に問題はないと考えられる。

5 パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「中等症以上の小児 ARDS 患者に高い PEEP を使用するかを推奨を提示することはできないが、臨床医の経験や成人 ARDS 患者における知見に基づいて高い PEEP の使用が行われている」、付帯事項「高い PEEP (10 cmH₂O 以上) を使用する際には、プラトー圧 (最大吸気圧) が過剰とならないように注意する。また、血行動態の悪化などの有害事象の注意深いモニタリングを要する」が中央値 8 点、見解不一致指数 0.1316、で in our practice statement として合意に至った。

パネル会議において、付帯事項に患者によって肺の recruitability は異なる点を含めたほうがよいという意見が出た。そのため、付帯事項を「高い PEEP (10 cmH₂O 以上) を使用する際には、プラトー圧 (最大吸気圧) が過剰とならないように注意する。また、血行動態の悪化などの有害事象の注意深いモニタリングを要する。PEEP による酸素化の改善効果は個人で異なり、高い PEEP が必ずしも酸素化を改善するとは限らない」に変更して再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9 点、見解不一致指数 0.1316、で in our practice statement として合意に至った。

3 サブグループの検討事項

ショック患者、先天性心疾患 (特に単心室、右心バイパス) 患者、頭蓋内圧が上昇している患者では、高い PEEP を使用する際に、より注意深いモニタリングが必要な可能性がある。

4 実施上の考慮事項

高い PEEP の使用によって低血圧などの循環への悪影響が生じる可能性がある。また、高い PEEP への反応性は、肺の recruitability などにより患者ごとに異なる。高い PEEP の設定後は、循環動態を持続的にモニタリングすると同時に、その効果を評価する必要がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、同様の内容が「CQ20: 人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に高い PEEP を使用するべきか?」に記載されている。RCT 16 件を用いたメタ解析手法の結果を根拠に、人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に高い PEEP を用いることが条件付きで推奨されている。詳細については、CQ20 を参照されたい。小児 ARDS 患者に対する PEEP 設定について、PALICC¹⁾では重症の小児 ARDS 患者では酸素化と血行動態に注意しながら 10~15 cmH₂O 程度の PEEP が推奨され (弱い合意)、プラトー圧に注意しながら 15 cmH₂O 以上が必要となる可能性について言及されている (強い合意)。PEMVECC²⁾は、特定の PEEP 値は言及していないものの、より重症の小児 ARDS 患者では、呼気終末肺容量の改善と呼吸器系コンプライアンスの改善を目的として血行動態に注意しながらより高い PEEP が必要である可能性を指摘している。また、敗血症に起因する小児 ARDS 患者に対しては、高い PEEP を使用することが推奨されている (弱い

推奨)³⁾が、根拠となった論文はすべて観察研究である。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として循環器系や中枢神経系への悪影響がないかを含め、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

高リスクの小児 ARDS 患者に高い PEEP が必要かを評価する RCT が必要である。その際、PEEP の最適な設定方法についても確立した方法がないために、一律の PEEP 目標値を設定するのか、より生理学的な評価による個別化された PEEP 目標値を設定するのか、検討が必要である。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress Syndrome, Adult」

参考文献

- 1) Rimensberger PC, Cheifetz IM. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome : proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 (Suppl 1) : s51-60.
- 2) Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 1764-80.
- 3) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020 ; 21 : e52-106.

「ARDS」 「acute respiratory failure」 「ALI」 「Positive End-Expiratory Pressure」 「PEEP」 「randomized controlled trial」 「呼吸窮迫症候群-急性」 「急性呼吸促迫症候群」 「急性肺損傷」 「PEEP」 「ランダム化比較試験」などをキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL, Embase, CHINAL, ICTRP, ClinicalTrials.gov および医中誌で 2020 年 7 月 8 日までの文献を検索したところ 4,376 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 0 件の RCT を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

該当なし。

10 資料一覧

- ・資料 PCQ3-1 Search strategy.
- ・資料 PCQ3-2 フローダイアグラム.
- ・資料 PCQ3-3 Evidence-to-Decision.

資料 PCQ3-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/8)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR ARDS[tiab] OR shock lung[tiab]
#2	acute respiratory distress[tiab] OR acute respiratory failure[tiab]
#3	Acute[tiab] AND ((respirat*[tiab] OR ventilat*[tiab] OR pulmon*[tiab]) AND (fail*[tiab] OR depression[tiab]))
#4	Lung injury[mh] OR ALI[tiab] OR Acute lung injur*[tiab] OR Ventilator-Induced Lung Injury[tiab]
#5	Respiratory insufficiency[mh] OR Respiratory insufficiency[tiab]
#6	Acute chest syndrome[mh] OR Acute chest syndrome[tiab]
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	Positive-Pressure Respiration[mh] OR Positive Pressure Respiration[tiab] OR Positive End-Expiratory Pressure[tiab] OR PEEP[tiab]
#9	Continuous Positive Airway Pressure[tiab] OR CPAP[tiab] OR NCPAP[tiab]
#10	Airway Pressure Release Ventilation[tiab] OR APRV[tiab]
#11	Intermittent Positive-Pressure Breathing[tiab] OR IPPB[tiab]
#12	Intermittent Positive-Pressure Ventilation[tiab] OR IPPV[tiab]
#13	lung protective ventilatory strateg*[tiab] OR LPVS[tiab]
#14	alveolar recruit*[tiab] OR recruitment maneuv*[tiab]
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#7 AND #15
#17	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[tj]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#18	#16 AND #17

CENTRAL (Search date : 2020/7/8)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR ARDS:ti,ab OR "shock lung":ti,ab
#2	"acute respiratory distress":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab
#3	Acute:ti,ab AND ((respirat*:ti,ab OR ventilat*:ti,ab OR pulmon*:ti,ab) AND (fail*:ti,ab OR depression:ti,ab))
#4	[mh "lung injury"] OR ALI:ti,ab OR "Acute lung injury":ti,ab OR "Ventilator-Induced Lung Injury":ti,ab
#5	[mh "Respiratory insufficiency"] OR "Respiratory insufficiency":ti,ab
#6	[mh "Acute chest syndrome"] OR "Acute chest syndrome":ti,ab
#7	{OR #1-#6}
#8	[mh "Positive Pressure Respiration"] OR "Positive Pressure Respiration":ti,ab OR "Positive End-Expiratory Pressure":ti,ab OR PEEP:ti,ab
#9	"Continuous Positive Airway Pressure":ti,ab OR CPAP:ti,ab OR NCPAP:ti,ab
#10	"Airway Pressure Release Ventilation":ti,ab OR APRV:ti,ab
#11	"Intermittent Positive-Pressure Breathing":ti,ab OR IPPB:ti,ab
#12	"Intermittent Positive-Pressure Ventilation":ti,ab OR IPPV:ti,ab
#13	"lung protective ventilatory strategy":ti,ab OR LPVS:ti,ab
#14	"Alveolar recruitment":ti,ab OR "recruitment maneuvers":ti,ab
#15	{OR #8-#14}
#16	#7 AND #15

#17	[mh animals] NOT [mh humans]
#18	#16 NOT #17

Igakū-Chūo-Zasshi (Search date : 2020/7/12)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸促進症候群/AL OR ARDS/AL OR "acute respiratory distress syndrome"/AL OR ショック肺/AL OR "shock lung"/AL
#2	肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL OR "acute lung injury"/AL OR 人工呼吸器誘発肺損傷/AL
#3	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL OR 呼吸機能不全/AL
#4	呼吸抑制/TH OR 呼吸抑制/AL
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	陽圧呼吸/TH OR 陽圧呼吸/AL OR PEEP/AL
#7	気道圧解除換気法/AL OR CPAP/AL OR APRV/AL
#8	間欠的陽圧換気/AL OR IPPV/AL OR IPPB/AL
#9	リクルートメント/AL
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#5 AND #10
#12	ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL
#13	比較試験/AL
#14	臨床試験/TH OR 臨床試験/AL
#15	プラセボ/TH OR プラセボ/AL
#16	対照/AL
#17	コントロール/AL
#18	臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL
#19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
#20	#11 AND #19
#21	(#20) AND (PT= 会議録除く)

Embase (Search date : 2020/6/28)

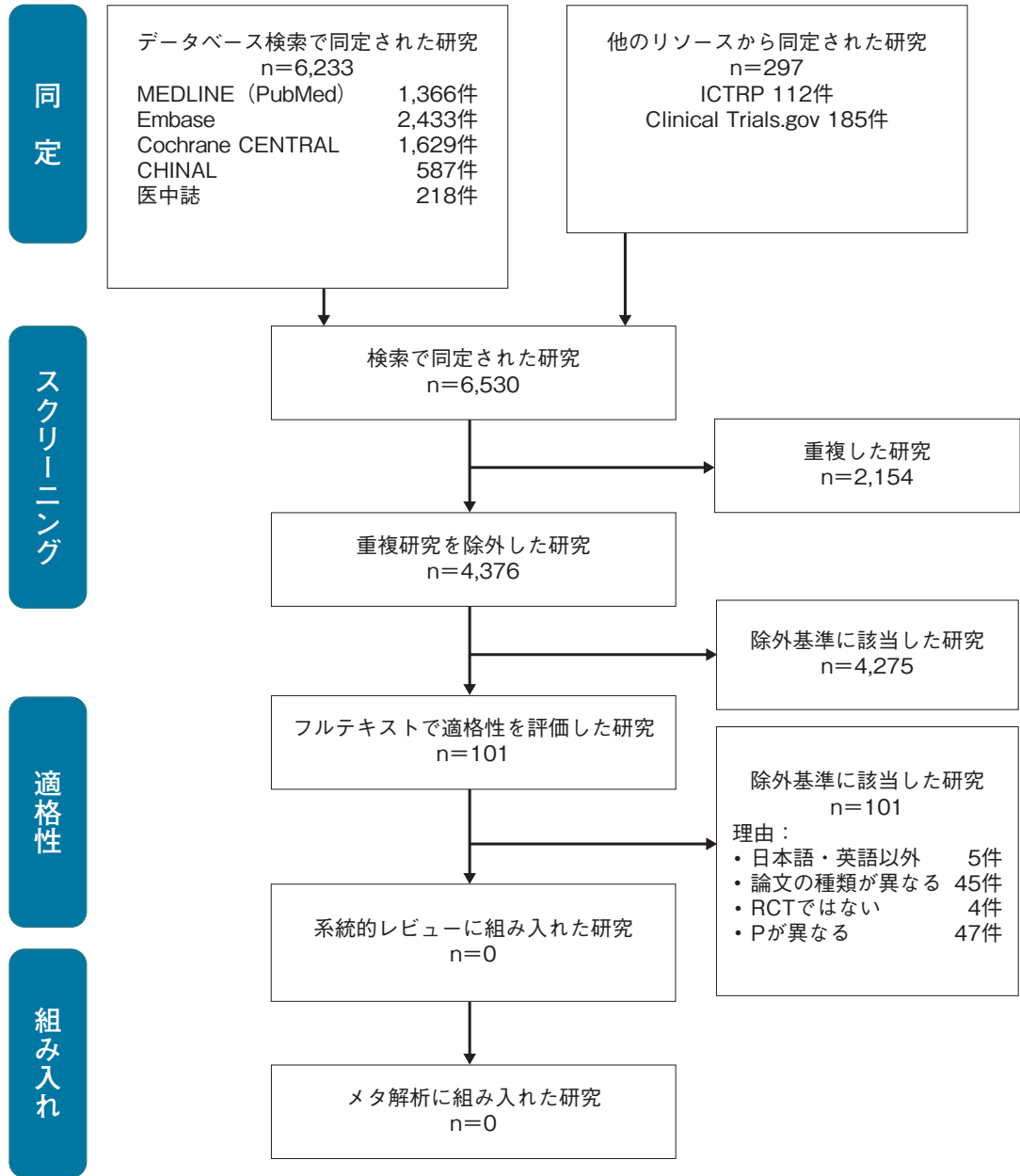
S1	(EMB.EXACT("adult respiratory distress syndrome")) OR (TI,AB(ARDS OR "shock lung"))
S2	(TI,AB("acute respiratory" p/0 (distress OR failure*)))
S3	(TI,AB(acute n/3 (respirat* OR ventilat* OR pulmon*) n/3 (fail* OR depression)))
S4	(EMB.EXACT("acute lung injury")) OR (EMB.EXACT("hyperoxia-induced lung injury")) OR EMB.EXACT("lung injury") OR (EMB.EXACT("ventilator induced lung injury")) OR (TI,AB(ALI OR ("acute lung" p/0 injur*) OR "ventilator-Induced lung injury"))
S5	(EMB.EXACT.EXPLODE("respiratory failure")) OR (TI,AB(respiratory p/0 insufficien*))
S6	(EMB.EXACT("acute chest syndrome")) OR (TI,AB("acute chest syndrome"))
S7	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6)
S8	((EMB.EXACT("positive end expiratory pressure")) OR (TI,AB("positive pressure respiration" OR "positive end-expiratory pressure" OR PEEP)))
S9	(TI,AB("continuous positive airway pressure" OR CPAP OR NCPAP))
S10	(TI,AB("airway pressure release ventilation" OR APRV))
S11	(TI,AB("intermittent positive-pressure breathing" OR IPPB))
S12	(TI,AB("intermittent positive-pressure ventilation" OR IPPV))
S13	(TI,AB(("lung protective" p/0 ventilat* p/0 strateg*) OR LPVS))

S14	(TI,AB((alveolar p/O recruit*) OR (recruitment p/O maneuve*)))
S15	(S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14)
S16	(S7 AND S15)
S17	((((EMB.EXACT("controlled clinical trial") OR EMB.EXACT.EXPLODE("clinical trial (topic)") OR EMB.EXACT("randomized controlled trial")) OR (TI,AB(randomized) OR TI,AB(randomly) OR TI(trial))) NOT (ANIMAL(YES) NOT HUMAN(YES))))
S18	(S16 AND S17)

CHINAL (Search date : 2020/7/12)

#1	(MH "Respiratory Distress Syndrome, Adult") OR TI ARDS OR AB ARDS OR TI "shock lung" OR AB "shock lung"
#2	TI "acute respiratory distress" OR AB "acute respiratory distress" OR TI "acute respiratory failure" OR AB "acute respiratory failure"
#3	TI Acute OR AB Acute AND ((TI respirat* OR AB respirat* OR TI ventilat* OR AB ventilat* OR TI pulmon* OR AB pulmon*) AND (TI fail* OR AB fail* OR TI depression OR AB depression))
#4	(MH "Lung injury+") OR TI ALI OR AB ALI OR TI "Acute lung injur*" OR AB "Acute lung injur*" OR TI "Ventilator-Induced Lung Injury" OR AB "Ventilator-Induced Lung Injury"
#5	(MH "Respiratory Failure+") OR TI "Respiratory Failure" OR AB "Respiratory Failure"
#6	(MH "Acute chest syndrome") OR TI "Acute chest syndrome" OR AB "Acute chest syndrome"
#7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6
#8	(MH "Positive-Pressure Respiration+") OR TI "Positive Pressure Respiration" OR AB "Positive Pressure Respiration" OR TI "Positive End-Expiratory Pressure" OR AB "Positive End-Expiratory Pressure" OR TI PEEP OR AB PEEP
#9	TI "Continuous Positive Airway Pressure" OR AB "Continuous Positive Airway Pressure" OR TI CPAP OR AB CPAP OR TI NCPAP OR AB NCPAP
#10	TI "Airway Pressure Release Ventilation" OR AB "Airway Pressure Release Ventilation" OR TI APRV OR AB APRV
#11	TI "Intermittent Positive-Pressure Breathing" OR AB "Intermittent Positive-Pressure Breathing" OR TI IPPB OR AB IPPB
#12	TI "Intermittent Positive-Pressure Ventilation" OR AB "Intermittent Positive-Pressure Ventilation" OR TI IPPV OR AB IPPV
#13	TI "lung protective ventilatory strateg*" OR AB "lung protective ventilatory strateg*" OR TI LPVS OR AB LPVS
#14	TI "alveolar recruit*" OR AB "alveolar recruit*" OR TI "recruitment maneuve*" OR AB "recruitment maneuve*"
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#7 AND #15
#17	(MH "Randomized Controlled Trials")
#18	TI (random* OR placebo* OR blind* OR double blind*) OR AB (random* OR placebo* OR blind* OR double blind*)
#19	#17 OR #18
#20	#16 AND #19

資料 PCQ3-2 フローダイアグラム



資料 PCQ3-3 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ3：中等症以上の小児 ARDS 患者に高い PEEP を使用するか？	
集団：	小児（論文の定義に準ずる，記載がない場合は 20 歳以下），人工呼吸器管理された中等症以上の ARDS 患者（論文の定義に準ずる）
介入：	高い PEEP（論文の定義に準ずる）
比較対照：	低い PEEP（論文の定義に準ずる）
主要なアウトカム：	死亡，発達予後，人工呼吸器非使用日数（VFD），入院日数，バロトラウマの軽減，酸素化の改善，血行動態の悪化
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS は，肺胞を取りまく毛細血管の透過性の亢進，損傷により肺の構造および機能に影響を及ぼす急性かつ重篤な状態である。ARDS の死亡割合は高く，機械的人工呼吸を必要とすることが多いが，人工呼吸器の使用は人工呼吸器関連肺損傷（VILI/VALI）を引き起こす可能性がある。このため，これらの患者の治療は，肺保護換気戦略に基づいて行われる。高レベルの呼気終末陽圧（PEEP）の使用は，VILI/VALI を軽減することを目的とした戦略の 1 つである。小児は成人と同様に PEEP における効能が期待できるのか，小児においてもこれによる益と害について検討する必要がある
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	高レベルの PEEP の使用は，VILI/VALI を軽減することを目的とした戦略の 1 つである。小児 ARDS 患者において高い PEEP の使用により VILI/VALI が軽減する可能性があるが，効果と安全性は確立していない。したがって，この問題の優先度は高い	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度	エビデンスの確実性に統合	

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない		
望ましくない効果 Undesirable effects 予想される望ましくない影響はどの程度のものか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?		
判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	
エビデンスの確実性 Certainty of evidence 効果のエビデンスの全体的な確実性は？ What is the overall certainty of the evidence of effects?		
判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない	ARDS 患者における高い PEEP の使用は、呼気終末時の肺泡虚脱を抑制し、呼気終末肺容量の増加による酸素化の改善、呼吸器系コンプライアンスの改善や tidal recruitment の減少などによる VILI/VALI の減少に寄与すると考えられている。一方で、高い PEEP の使用は胸腔内圧の上昇による循環器系への悪影響のような有害性が考えられる。人工呼吸器管理を受ける小児 ARDS 患者において、これらの益と害のバランスの比較は行われておらず、エビデンスの確実性の記述は行えない	
価値観 Values 人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきはあるか？ Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	死亡は一般的に重大なアウトカムであり、これに対する価値観の「重要な不確実性や多様性はない」と考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	該当の研究なし	

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	人工呼吸器の設定変更のみであり、患者およびその家族にはたぶん受け入れられると思われる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	人工呼吸器の設定変更のみであり、実行可能と思われる	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない

望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

中等症以上の小児 ARDS 患者に高い PEEP を使用するかの推奨を提示することはできないが、臨床医の経験や成人 ARDS 患者における知見に基づいて高い PEEP の使用が行われている (in our practice statement).

付帯事項

高い PEEP (10 cmH₂O 以上) を使用する際には、プラトー圧 (最大吸気圧) が過剰とならないように注意する。また、血行動態の悪化などの有害事象の注意深いモニタリングを

要する。PEEP による酸素化の改善効果は個人で異なり、高い PEEP が必ずしも酸素化を改善するとは限らない。

理由 Justification

疑問 中等症以上の小児 ARDS 患者に高い PEEP を使用するか？

患者 小児（論文の定義に準ずる、記載がない場合は 20 歳以下）、人工呼吸器管理された中等症以上の ARDS 患者（論文の定義に準ずる）。

介入 高い PEEP（論文の定義に準ずる）。

対照 低い PEEP（論文の定義に準ずる）。

アウトカム 死亡、発達予後、人工呼吸器非使用日数（VFD）、入院日数、バロトラウマの軽減、酸素化の改善、血行動態の悪化。

解説

成人 ARDS 患者では、本診療ガイドラインにおいて 16 件の RCT を用いてメタ解析が行われ、短期死亡、長期死亡ともに高 PEEP 群で低下傾向、VFD は増加傾向にあり、圧損傷については同程度であったために、人工呼吸器管理された成人 ARDS 患者に高い PEEP を使用することが提案されている（GRADE 2D、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」）。

一方で、小児 ARDS 患者を対象とした RCT は存在せず、今回推奨を導くことはできなかった。小児 ARDS 患者に対する PEEP 設定について、『Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (2015)¹⁾』では、成人での研究結果を参考に、重症の小児 ARDS 患者では酸素化と血行動態に注意しながら 10～15 cmH₂O 程度の PEEP が推奨され、プラトー圧に注意しながら 15 cmH₂O 以上が必要となる可能性について言及されている。『Pediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (2017)²⁾』は、特定の PEEP 値は言及していないものの、より重症の小児 ARDS 患者では呼気終末肺容量の改善と呼吸器系コンプライアンスの改善を目的として血行動態に注意しながらより高い PEEP が必要である可能性を指摘している。『Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children (2020)³⁾』では、敗血症に起因する小児 ARDS 患者に対して高い PEEP を使用することが推奨されている（弱い推奨、エビデンスの確実性「非常に低」）が、根拠となった論文はすべて観察研究である。小児 ARDS 患者に ARDSnet の low PEEP/FiO₂ table と同等かそれ以上の PEEP を用いることで多変量解析または傾向スコア法で調整した死亡率が改善したことが報告されている⁴⁾。しかし、その結果は RCT で検証されておらず、小児に成人で用いられている PEEP/FiO₂ table を用いることの妥当性も明らかでない。また、適切な PEEP を一律に決定するか、生理学的に個々に決定するかも明らかでない。

小児 ARDS 患者の PEEP 設定は、酸素化の程度・基礎にある病態・血行動態などに注意しながら、成人 RCT の知見、施設の管理方針、臨床医の経験により個別に設定されている。近年の観察研究では、10 cmH₂O 程度が使用されている^{5,6)}。

このように、高リスク小児 ARDS 患者に対して高い PEEP を使用した良質なエビデンスがないため、本 CQ に対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

該当する研究はなく、効果のバランスに関しては判定不能である。PEEPの変更は人工呼吸器の設定変更のみであり、受け入れや実行可能性に問題はないと考えられる。

パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「中等症以上の小児 ARDS 患者に高い PEEP を使用するかの推奨を提示することはできないが、臨床医の経験や成人 ARDS 患者における知見に基づいて高い PEEP の使用が行われている」、付帯事項「高い PEEP (10 cmH₂O 以上) を使用する際には、プラトー圧 (最大吸気圧) が過剰とならないように注意する。また、血行動態の悪化などの有害事象の注意深いモニタリングを要する」が中央値 8 点、見解不一致指数 0.1316 で in our practice statement として合意に至った。

パネル会議において、付帯事項に患者によって肺の recruitability は異なる点を含めたほうがよいという意見が出た。そのため、付帯事項を「高い PEEP (10 cmH₂O 以上) を使用する際には、プラトー圧 (最大吸気圧) が過剰とならないように注意する。また、血行動態の悪化などの有害事象の注意深いモニタリングを要する。PEEP による酸素化の改善効果は個人で異なり、高い PEEP が必ずしも酸素化を改善するとは限らない」に変更して再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9 点、見解不一致指数 0.1316 で in our practice statement として合意に至った。

付加的な考慮事項

高い PEEP (10 cmH₂O 以上) を使用する際には、プラトー圧 (最大吸気圧) が過剰とならないように注意する。また、血行動態の悪化などの有害事象の注意深いモニタリングを要する。PEEP による酸素化の改善効果は個人で異なり、高い PEEP が必ずしも酸素化を改善するとは限らない。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

ショックを伴う患者、先天性心疾患 (特に単心室、右心バイパス) の患者、頭蓋内圧が上昇している患者では、高い PEEP を使用する際により注意深いモニタリングが必要な可能性がある。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

高い PEEP の使用によって低血圧などの循環器系への悪影響が出現する可能性がある。また、高い PEEP への反応性は、肺の recruitability などにより患者ごとに異なる。高い PEEP の設定後は、循環動態を持続的にモニタリングすると同時に、その効果を評価する必要がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって、臨床上の問題として循環器系や中枢神経系への悪影響がないかを含め、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

本邦の小児 ARDS 患者診療において実際にどの程度の PEEP 値が使用されているか明確なデータはなく、今後研究が必要である。本 CQ の分野では参考とするべき RCT が行われておらず、ClinicalTrials.gov と UMIN に登録された現在進行中の研究もない。高リスクの小児 ARDS 患者に高い PEEP が必要かを評価する RCT が必要である。その際、PEEP の最適な設定方法についても確立した方法がないために、一律の PEEP 目標値を設定するのか、より生理学的な評価による個別化された PEEP 目標値を設定するのか、検討が必要である。

参考文献

- 1) Rimensberger PC, Cheifetz IM. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome : proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : S51-60.
- 2) Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 1764-80.
- 3) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020 ; 21 : e52-106.
- 4) Khemani RG, Parvathaneni K, Yehya N, et al. Positive end-expiratory pressure lower than the ARDS network protocol is associated with higher pediatric acute respiratory distress syndrome mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 ; 198 : 77-89.
- 5) Yehya N, Keim G, Thomas NJ. Subtypes of pediatric acute respiratory distress syndrome have different predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2018 ; 44 : 1230-9.
- 6) Wong JJM, Lee SW, Tan HL, et al. Lung-protective mechanical ventilation strategies in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2020 ; 21 : 720-8.

領域 F 小児領域

PCQ 4

小児 ARDS 患者にプラトー圧を制限するか？

推奨

小児 ARDS 患者に対するプラトー圧の制限に関して、推奨を提示することはできないが、成人 ARDS 患者の治療戦略に則り、プラトー圧を制限しての呼吸管理が実行されている ([in our practice statement](#)) .

付帯事項

28 cmH₂O 以下が目安とされている（胸壁コンプライアンスが低下した状態ではそれ以上の圧を必要とすることもある）。強い自発呼吸がある場合には、プラトー圧の制限だけでは十分に肺胞の過伸展を制御できないことに注意する。また、圧規定式換気の場合であっても、プラトー圧と最高気道内圧が異なることに注意する。

1 背景、この問題の優先度

成人 ARDS 患者における人工呼吸器管理では、人工呼吸器関連肺損傷 (VILI/VALI) によって人工呼吸器期間の延長のみならず死亡増加につながるものが危惧される。VILI/VALI をきたす要因の 1 つとして気道内圧上昇が考えられ、プラトー圧を制限することにより VILI/VALI を抑制することが期待される。その一方で、プラトー圧を制限することは有益性ばかりでなく高二酸化炭素血症などの有害事象を招く可能性も考えられる。したがって、小児 ARDS 患者においてプラトー圧制限の効果および有害事象を明らかにすることは重要な臨床課題であり、この問題の優先度は高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 小児 (論文の定義に準ずるが、記載のない場合は 20 歳以下)、人工呼吸器管理をしている ARDS 患者 (論文の定義に準ずる)。
介入 (I) : プラトー圧を制限する。
対照 (C) : プラトー圧を制限しない。
アウトカム (O) : 死亡、発達予後、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、入院日数、血行動態の悪化。

2 エビデンスの要約

該当の研究なし。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため、エビデンスの確実性についての記述は行えない。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

ARDS 患者におけるプラトー圧の制限は、VILI/VALI を抑制する可能性があるが、高二酸化炭素血症に伴う血液の酸塩基平衡の変化が、血行動態・組織代謝への悪影響をもたらす可能性も懸念される。しかし、これに該当する研究はなく、効果のバランスに関しては判定不能である。しかし、プラトー圧の制限の有無に関しては、人工呼吸器の設定変更のみで実行可能であり、受け入れや実行可能性は十分高いと考えられる。

5 パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「小児 ARDS 患者に対するプラトー圧の制限に関して、推奨を提示することはできないが、成人 ARDS 患者での治療戦略に則り、プラトー圧を制限しての呼吸管理が実行されている」、付帯事項「28 cmH₂O 以下（胸壁エラストランスが増加した状態では 29～32 cmH₂O 以下）が目安とされているが、強い自発呼吸がある場合には、プラトー圧制限だけでは十分に経肺圧を制御できないことに注意する」が、中央値 9 点、見解不一致指数 0.1316、であったため in our practice statement として合意を得た。

パネル会議において、29～32 cmH₂O という数値の根拠の強さや経肺圧という表現の本邦における認知度について懸念が示された。そのため、付帯事項を「28 cmH₂O 以下が目安とされている（胸壁コンプライアンスが低下した状態ではそれ以上の圧を必要とすることもある）。強い自発呼吸がある場合には、プラトー圧制限

だけでは十分に肺胞の過伸展を制御できないことに注意を要する」に変更して、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9 点、見解不一致指数 0.1316 であったため in our practice statement として合意を得た。

3 サブグループの検討事項

小児 ARDS 患者におけるプラトー圧の制限に関する RCT は存在せず、サブグループ解析は不可能である。

4 実施上の考慮事項

プラトー圧の制限は人工呼吸器の設定変更のみで可能であり、コスト、有害性、認容性などの実施上の問題は生じない。人工呼吸器に表示されるプラトー圧は、肺コンプライアンスと胸郭コンプライアンスの影響を受ける。プラトー圧制限の目的は、経肺圧を制限し、過剰な圧による肺損傷を防ぐことだが、経肺圧は、人工呼吸器により生じる肺胞内圧と自発呼吸により生じる胸腔内陰圧により規定される。そのため下記のような注意を要する。

強い自発呼吸がある場合には、気道内圧の制限は経肺圧の制限にはつながらない。また、プラトー圧の制限をしても、局所的な肺の過膨張を制限できない。一方で、胸郭コンプライアンスが低い際には、むしろ高いプラトー圧が必要となることもある。また、従圧式強制換気においても、吸気相終末に気流がゼロになっていない場合は、最大吸気圧とプラトー圧は常に一致するわけではない。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、同様の内容が「CQ21：成人 ARDS 患者ではプラトー圧制限を行うべきか？」に記載されている。RCT 6 件を用いたメタ解析手法の結果を根拠

に、成人ARDS患者において、人工呼吸器を実施する際、プラトー圧制限を行うことを条件付きで推奨している。詳細については、関連するCQ21を参照されたい。また、PALICC¹⁾とPEMVECC²⁾では、28 cmH₂O以下（胸郭コンプライアンスが低下した状態では29～32 cmH₂O以下）とすることが推奨されている（弱い合意）。

6 治療のモニタリングと評価

本CQに関する実施上の臨床的問題として、VFDや死亡などの益および害についての更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも临床上の問題がないか、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

プラトー圧を制限することで人工呼吸器管理中の1回換気量を軽減し、気道内圧の上昇を抑制することが期待されるが、それが死亡率の改善につながるかどうかは判明していない。ま

た、プラトー圧の上限を規定した研究もない。今後、小児ARDS患者を対象としたプラトー圧の制限の有無に関する臨床試験、RCTが必要である。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory distress syndrome」「plateau pressure」「Mechanical ventilation」をキーワードとしてPubMed、Cochrane CENTRALおよび医中誌で2020年7月25日までの文献を検索したところ2,264件の研究が同定され、スクリーニングの結果、採用されたRCTはなかった。

9 本CQで対象とした研究

本CQにおいて採用した研究はなし。

10 資料一覧

- ・資料PCQ4-1 Search strategy.
- ・資料PCQ4-2 フローダイアグラム.
- ・資料PCQ4-3 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome : proceedings from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : S51-60.
- 2) Kneyber MC, de Luca DD, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the paediatric mechanical ventilation consensus conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 1764-80.

資料 PCQ4-1 Search strategy

MEDLINE via Pubmed (Search date : 2020/7/23)

#1	Respiratory distress syndrome, adult[mh] OR adult respiratory distress syndrom*[tiab] OR acute respiratory distress syndrom*[tiab] OR shock lung[tiab] OR ARDS*[tiab]
#2	lung injury[mh] OR lung injur*[tiab] OR ALI[tiab]
#3	acute[tiab] AND lung[tiab] AND (fail*[tiab] OR depression[tiab])
#4	ALI[tiab] OR Acute lung injur*[tiab] OR Ventilator-Induced Lung Injury[tiab]
#5	Acute [tiab] AND (respirat*[tiab] OR ventilat*[tiab] OR pulmon*[tiab]) AND (fail*[tiab] OR depression [tiab])
#6	Acute chest syndrome[mh] OR (acute[tiab] AND chest[tiab] AND syndrom*[tiab])
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	Respiration,artificial[mesh: noexp] OR Positive-Pressure Respiration[mh] OR Artificial respiration[tiab] OR Artificial ventilation[tiab]
#9	Ventilators, Mechanical[mh] OR Mechanical ventilation[tiab]
#10	pressure[tiab] AND (limit*[tiab] OR low[tiab] OR lower[tiab] OR less[tiab])
#11	(#8 OR #9) AND #10
#12	Tidal volume[mh] OR tidal volume*[tiab]
#13	plateau pressure*[tiab]
#14	LPVS [tiab] OR lung protective* [tiab] OR (protective [tiab] AND ventilat* [tiab])
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#7 AND #15
#17	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]
#18	animals[mh] NOT humans[mh]
#19	#17 NOT #18
#20	#16 AND #19

CENTRAL (Search date : 2020/7/24)

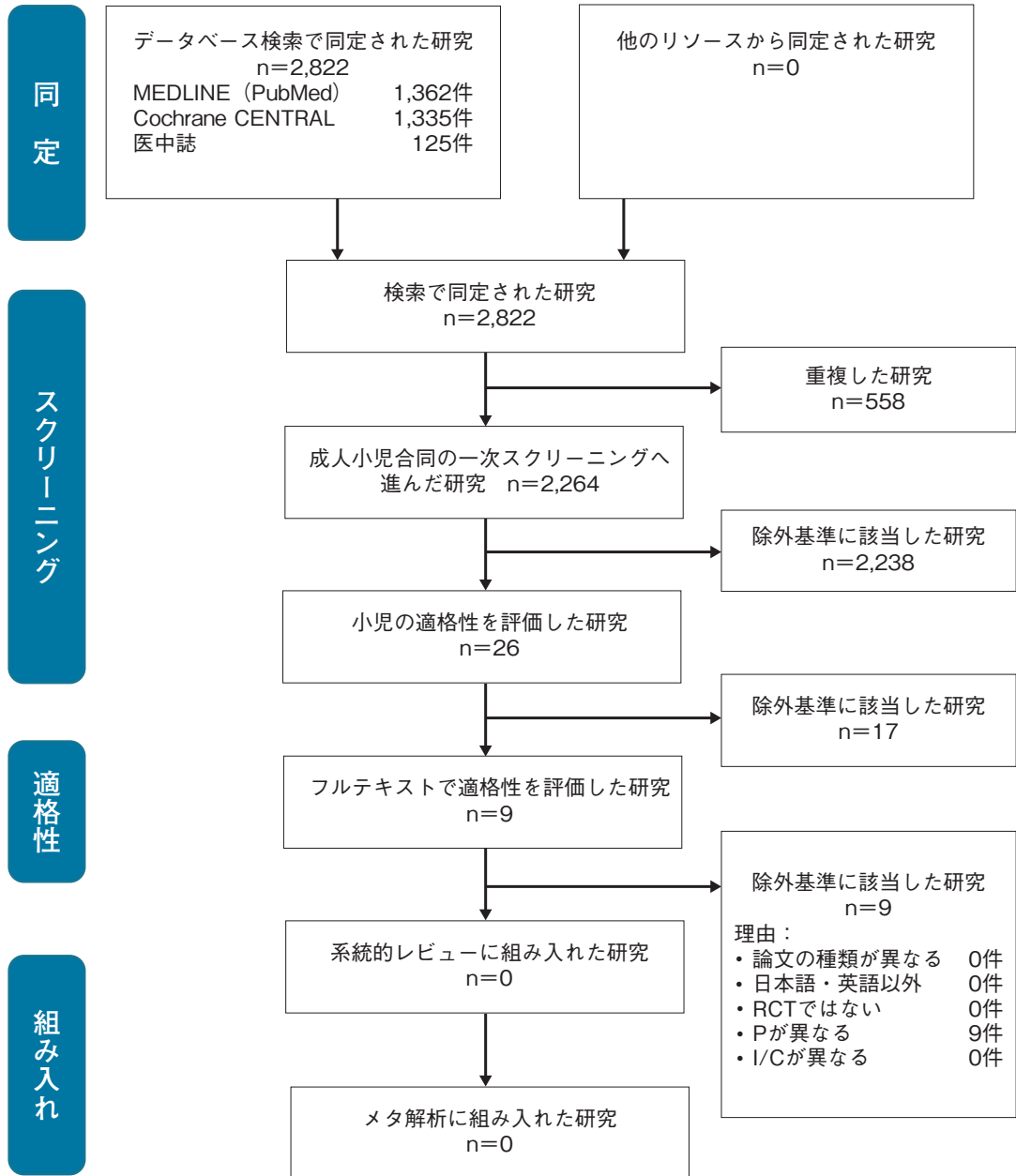
#1	[mh "Respiratory distress syndrome, adult"] OR "adult respiratory distress syndrome":ti,ab OR "acute respiratory distress syndrome":ti,ab OR "shock lung":ti,ab OR ARDS:ti,ab
#2	[mh "lung injury"] OR "lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#3	acute:ti,ab AND lung:ti,ab AND (failure:ti,ab OR depression:ti,ab)
#4	ALI:ti,ab OR "Acute lung injury":ti,ab OR "Ventilator-Induced Lung Injury":ti,ab
#5	Acute:ti,ab AND (respiratory:ti,ab OR ventilatory:ti,ab OR pulmonary:ti,ab) AND (failure:ti,ab OR depression:ti,ab)
#6	[mh "Acute chest syndrome"] OR (acute:ti,ab AND chest:ti,ab AND syndrome:ti,ab)
#7	{OR #1-#6}
#8	[mh "Respiration, artificial"] OR "Artificial respiration":ti,ab OR "Artificial ventilation":ti,ab
#9	[mh "Ventilators, Mechanical"] OR "Mechanical ventilation":ti,ab
#10	pressure:ti,ab AND (limited:ti,ab OR low:ti,ab OR lower:ti,ab OR less:ti,ab)
#11	(#8 OR #9) AND #10
#12	[mh "Tidal volume"] OR "tidal volume":ti,ab
#13	"plateau pressure":ti,ab
#14	LPVS:ti,ab OR "lung protective":ti,ab OR (protective:ti,ab AND ventilation:ti,ab)

#15	{OR #11-#14}
#16	#7 AND #15
#17	[mh animals] NOT [mh humans]
#18	#16 NOT #17

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/7/16)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 成人呼吸窮迫症候群/TA OR 成人型呼吸窮迫症候群/TA OR 成人呼吸促迫症候群/TA OR 成人型呼吸促迫症候群/TA OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR 急性呼吸促迫症候群/TA OR ショック肺/TA OR ARDS/TA
#2	肺損傷/TH OR 肺損傷/TA OR 肺傷害/TA OR 肺障害/TA
#3	急性/TA AND 肺/TA AND (不全/TA OR 低下/TA OR 抑制/TA)
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA OR 呼吸機能不全/TA OR 換気不全/TA OR 肺機能不全/TA
#5	急性/TA AND (呼吸/TA OR 換気/TA OR 肺機能/TA) AND (不全/TA OR 低下/TA OR 抑制/TA)
#6	急性胸部症候群/TH OR (急性/TA AND 胸部/TA AND 症候群/TA)
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	人工呼吸/TH OR 人工呼吸/TA OR 陽圧呼吸/TA OR 人工換気/TA OR 陽圧換気/TA OR 機械的換気/TA
#9	人工呼吸器/TH OR 人工呼吸器/TA OR レスピレータ/TA OR ベンチレータ/TA
#10	圧/TA AND (制限/TA OR 低/TA OR 減/TA)
#11	(#8 OR #9) AND #10
#12	プラトー圧/TA
#13	肺保護戦略/TA OR 肺保護/TA OR (保護/TA AND 換気/TA)
#14	#11 OR #12 OR #13
#15	ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム/AL AND 化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセ/AL AND ボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL
#16	(CK= 動物) NOT (CK= ヒト)
#17	#15 NOT #16
#18	#7 AND #14 AND #17
#19	(#18) AND (PT= 会議録除く)

資料 PCQ4-2 フローダイアグラム



資料 PCQ4-3 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ4：小児 ARDS 患者にプラトー圧を制限するか？	
集団：	小児（論文の定義に準ずるが、記載のない場合は 20 歳以下）、人工呼吸器管理をしている ARDS 患者（論文での定義に準ずる）
介入：	プラトー圧を制限する
比較対照：	プラトー圧を制限しない
主要なアウトカム：	死亡、発達予後、人工呼吸器非使用日数（VFD）、入院日数、血行動態の悪化
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	成人 ARDS 患者における人工呼吸器管理では、人工呼吸器関連肺損傷（VILI/VALI）によって人工呼吸器装着期間の延長のみならず死亡率上昇がもたらされることが危惧される。VILI/VALI をきたす要因の 1 つとして気道内圧上昇が考えられ、プラトー圧を制限することにより VILI/VALI を抑制することが期待される。その一方で、プラトー圧を制限することは有益性ばかりでなく高二酸化炭素血症などの有害事象を招く可能性も考えられる。小児 ARDS 患者においてもプラトー圧制限の効果および有害事象を明らかにする検証が必要である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	VILI/VALI をきたす要因として人工呼吸器管理中の 1 回換気量の増加と気道内圧の上昇が考えられ、プラトー圧を制限することにより VILI/VALI を抑制することが期待される。その一方で、プラトー圧を制限することは有益性ばかりでなく高二酸化炭素血症などの有害事象を招く可能性も考えられる。小児 ARDS 患者においてプラトー圧制限の効果および有害事象を明らかにする検証が必要であり、その優先順位は高い	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない	ARDS 患者におけるプラトー圧の制限は、VILI/VALI を抑制する可能性がある一方で、高二酸化炭素血症と血液の酸塩基平衡の変化による血行動態・組織代謝への悪影響などの有害性も懸念される。人工呼吸器管理を受ける小児 ARDS 患者において、該当する RCT がなく、エビデンスの確実性の記述は行えない	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	死亡は一般的に重大なアウトカムであり、これに対する価値観の重要な不確実性や多様性はないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 対照が有利	該当の研究なし	

<input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない		
--	--	--

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
 Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	人工呼吸器の設定変更のみであり、その有害性を考慮しても、患者およびその家族に受け入れられるかという判断に関して、「たぶんはい」とした	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	人工呼吸器の設定変更のみであり、その介入が実行可能かという判断は「はい」とした	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない

価値観 Values	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

小児 ARDS 患者に対するプラトー圧の制限に関して、推奨を提示することはできないが、成人 ARDS 患者での治療戦略に則り、プラトー圧を制限しての呼吸管理が実行されている (in our practice statement)。

付帯事項

28 cmH₂O 以下が目安とされている (胸壁コンプライアンスが低下した状態ではそれ以上の圧を必要とすることもある)。強い自発呼吸がある場合には、プラトー圧制限だけでは十分に肺胞の過伸展を制御できないことに注意を要する。

理 由 Justification

疑問 小児 ARDS 患者にプラトー圧を制限するか？

患者 小児 (論文の定義に準ずるが、記載のない場合は 20 歳以下)、人工呼吸器管理をしている ARDS 患者 (論文での定義に準ずる)。

介入 プラトー圧を制限する。

対照 プラトー圧を制限しない。

アウトカム 死亡、発達予後、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、入院日数、血行動態の悪化。

解説

一般的に人工呼吸器装着患者における VILI/VALI をきたす要因として 1 回換気量の増加と気道内圧の上昇が挙げられる。プラトー圧を制限することで、その両者を抑制することが期待されるが、小児 ARDS 患者における良質なエビデンスがないため、本 CQ においては明確な推奨が提示できない。

成人 ARDS 患者では、本診療ガイドラインにおいて 6 件の RCT を用いてメタ解析が行われ、プラトー圧を制限することが提案されている (GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)。また、『Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016¹⁾』でもプラトー圧を 30 cmH₂O 以下に制限することを推奨している (strong recommendation, moderate quality of evidence)。

小児 ARDS 患者に対するプラトー圧制限について、『Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (2015)²⁾』と『Pediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (2017)³⁾』では、成人の研究結果、小児の観察研究⁴⁻⁷⁾の結果を参考に 28 cmH₂O 以下 (胸郭コンプライアンスが低下した状態では 29~32 cmH₂O 以下) とすることが推奨されている (Weak agreement)。しかしながら、この推奨の根拠となった小児の研究はいずれも観察研究であり、かつプラトー圧でなく臨床的に測定される ΔP (最大吸気圧 - PEEP) と死亡率の関連を調査したものである。さらに、小児 ARDS 患者では臨床的に測定される ΔP と死亡率は関連しないという観察研究⁸⁾も存在する。

プラトー圧制限 (あるいは ΔP 制限) が小児 ARDS 患者に有益であるかどうかの良質なエビデンスがない現状において、成人 ARDS 患者における研究結果と理論的な VILI/VALI 抑制の可能性、ひいては長期的な肺機能へ与える影響を考慮すると、プラトー圧の制限は小児 ARDS 患者において参考にできる戦略と思われる。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため、エビデンスの質の評価はできない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

該当する研究はなく、効果のバランスに関しては判定不能である。しかし、プラトー圧の制限の有無に関しては、人工呼吸器の設定変更のみであり、受け入れや実行可能性に問題はないと考えられる。

パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「小児 ARDS 患者に対するプラトー圧の制限に関して、推奨を提示することはできないが、成人 ARDS 患者での治療戦略に則り、プラトー圧を制限しての呼吸管理が実行されている」、付帯事項「28 cmH₂O 以下 (胸壁エラストランスが増加した状態では 29~32 cmH₂O 以下) が目安とされているが、強い自発呼吸がある場合には、プラトー圧制限だけでは十分に経肺圧を制御できないことに注意する」が、中央値 9 点、見解不一致指数 0.1316 であったため in our practice statement として合意を得た。

パネル会議において、付帯事項における 29~32 cmH₂O という数値の根拠の強さや経肺圧という表現の本邦における認知度について懸念が示された。そのため、付帯事項を「28 cmH₂O 以下が目安とされている (胸壁コンプライアンスが低下した状態では、それ以上の圧を必要とすることもある)。強い自発呼吸がある場合には、プラトー圧制限だけでは十分に肺胞の過伸展を制御できない

ことに注意を要する」に変更して、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9 点、見解不一致指数 0.1316 であったため in our practice statement として合意を得た。

付加的な考慮事項

プラトー圧は 28 cmH₂O 以下が目安とされている。しかし、胸郭コンプライアンスが低下した状態では、それよりも高いプラトー圧が必要になることがある。強い自発呼吸のある場合には、プラトー圧制限だけでは圧損傷（肺胞の過伸展）を制御できないことに注意を要する。

胸郭コンプライアンスは胸郭の膨らみやすさをいい、コンプライアンスが低い状態では胸郭は膨らみにくいことを意味する。

肺胞の内側と外側の圧格差を経肺圧といい、実際に肺胞を進展させる圧になる。「経肺圧＝気道内圧－胸腔内圧」の式で算出されるが、食道内圧を測定することで、胸腔内圧を測定することができる。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

小児 ARDS 患者におけるプラトー圧の制限に関する RCT は存在せず、サブグループ解析は不可能である。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

プラトー圧の制限は人工呼吸器の設定変更のみで可能であり、コスト、有害性、認容性などの実施上の問題は生じない。人工呼吸器に表示されるプラトー圧は、肺コンプライアンスと胸郭コンプライアンスの影響を受ける。プラトー圧制限の目的は、経肺圧を制限し、過剰な圧による肺損傷を防ぐことだが、経肺圧は、人工呼吸器により生じる肺胞内圧と自発呼吸により生じる胸腔内陰圧により規定される。そのため、下記のような注意を要する。

強い自発呼吸がある場合には、プラトー圧の制限では十分に経肺圧を制限できない。一方で、胸郭コンプライアンスが低い際には、むしろ高いプラトー圧が必要となることもある。また、従圧式強制換気においても、吸気相終末に気流がゼロになっていない場合は、最大吸気圧とプラトー圧は常に一致するわけではない。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本 CQ に関する実施上の臨床的問題として、死亡や VFD などの益および害についての更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床上の問題がないか、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

プラトー圧を制限することで人工呼吸器管理中の 1 回換気量を軽減し、気道内圧の上昇を抑制することが期待されるが、それが死亡率の改善につながるかどうかは判明していない。また、プラトー圧の上限を規定した研究もない。今後、小児 ARDS 患者を対象としたプラトー圧の制限の有無に関する臨床試験、RCT が必要である。

参考文献

- 1) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. Intensive Care Med 2017 ; 43 : 304-77.

- 2) Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome : proceedings from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : S51-60.
- 3) Kneyber MC, de Luca D, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the paediatric mechanical ventilation consensus conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 1764-80.
- 4) Flori HR, Gidden DV, Rutherford GW, et al. Pediatric acute lung injury : prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 995-1001.
- 5) Erickson S, Schibler A, Numa A, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand : a prospective multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007 ; 8 : 317-23.
- 6) Khemani RG, Conti D, Alonzo TA, et al. Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med* 2009 ; 35 : 1428-37.
- 7) Panico FF, Troster EJ, Oliveria CS, et al. Risk factors for mortality and outcomes in pediatric acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : e194-200.
- 8) Yehya N, Thomas NJ. Disassociating lung mechanics and oxygenation in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2017 ; 45 : 1232-9.

領域 F 小児領域

PCQ 5

小児呼吸不全患者の呼吸器離脱においてプロトコルを使用するか？

推奨

24 時間以上の人工呼吸を要した小児呼吸不全患者の呼吸器離脱において、プロトコルを使用することを条件付きで推奨する（条件付きで推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

1 背景、この問題の優先度

人工呼吸器管理が長くなると人工呼吸器関連肺炎（VAP）などの有害事象が増加し、抜管が早過ぎると再挿管と死亡が増加する。そのため、人工呼吸器ウィーニング（weaning）時期を早期に、かつ確実に認識することが重要となる。人工呼吸器ウィーニングは臨床医の裁量によることが多いが、プロトコルによるウィーニングが人工呼吸器使用期間を短縮する上で有用とされている。したがって、小児呼吸不全患者においてプロトコルを使用したウィーニングで死亡が減少するか、また、それによる有害事象がないかを明らかにすることは重要な臨床課題であり、この問題の優先度は高い。

なお、本 CQ は、患者の呼吸器病態が改善し、呼吸器離脱を検討する段階のものであるため、対象集団を ARDS 患者に限定しなかった。

2 解説

1 PICO

患者（P）：小児（論文の定義に準ずる、明記されていない場合は 20 歳以下）、24 時間以上

人工呼吸器管理を要する患者。ARDS の有無を問わない。

介入（I）：プロトコル使用。

対照（C）：臨床医の裁量。

アウトカム（O）：死亡、発達予後、人工呼吸器装着日数、入院日数、気管切開、再挿管、予定外抜管。

2 エビデンスの要約

SR の結果、PICO に一致したランダム化比較試験（RCT）が 2 件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した。

益のアウトカムとして、30 日死亡（1RCT：n=260）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で 1,000 人あたり 1 人減少（95%CI：14 人減少～88 人増加）、人工呼吸器装着日数（1RCT：n=219）に関する効果推定値は平均 2.9 日短縮（95%CI：5.91 日短縮～0.11 日延長）した。発達予後、入院日数については報告がなかった。以上から介入による望ましい効果を「小さい」と判断した。

重要度 7 点以上の害のアウトカムである気管切開については報告がなかった。その他の重要

度6点以下の害のアウトカムとして、再挿管(2RCT: n=479)に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で1,000人あたり2人減少(95%CI: 48人減少~103人増加)、予定外抜管(1RCT: n=260)に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で1,000人あたり41人減少(95%CI: 57人減少~19人増加)した。この2つの重要なアウトカムより、望ましくない効果は、「わずか」と判断した。

以上から、望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して、「たぶん介入が有利」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果は、介入により「30日死亡」で1,000人あたり1人減少、「人工呼吸器装着日数」で平均2.9日短縮した。エビデンスの確実性はともに「非常に低」であった。一方、望ましくない効果については、重大なアウトカムである気管切開の報告はなかった。以上により、望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「とても低」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

小児専門でないICUにおいては、鎮静の評価を含め実行は容易でない可能性があり、一概に言えない。

5 パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、「小児呼吸不全患者の呼吸器離脱において、プロトコルを使用することを提案する(GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)」が中央値8点、見解不一致指数0.2920で合意に至った。

パネル会議において、当初推奨欄に載せてい

た下記の付加的な考慮事項は削除したほうがよいとの意見が出た。そのため、付帯事項は理由欄にのみ記載し、再投票を行った。修正 Delphi 法により、「小児呼吸不全患者の呼吸器離脱において、プロトコルを使用することを条件付きで推奨する(条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D)」が中央値8点、見解不一致指数0.1316で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

チアノーゼ性心疾患など、ベースラインのSpO₂が低い患者でのプロトコル使用は難しい。

4 実施上の考慮事項

意識レベル、呼吸困難など、小児では評価が難しい。

ARDSに限らず、24時間以上人工呼吸器管理を必要とした小児を対象としている(慢性肺疾患でない限りはウィーニングに大きな差異は生まれないだろうと考えたため)。

なお、採用されたプロトコルは以下のとおりであるが、各研究により異なっており普遍化できない。

Foronda2011: daily evaluation で基準をクリアした患者に spontaneous breathing trial (SBT) (PEEP 5 cmH₂O, PS 10 cmH₂O, FiO₂ は変更なし, 2時間)を行い、不耐徴候がなければ抜管する。呼吸数または心拍数の20%以上の増加、呼吸仕事量増加のサイン(呼吸補助筋の使用またはシーソー呼吸)、意識レベルの変化、患者の年齢に対する血圧の5パーセントイル値を下回る低血圧、SaO₂<90%、またはPaCO₂>50 mmHg(または慢性肺疾患患者では1時間で10 mmHgの増加)などの不耐徴候があればSBTを中止とし、24時間後に再評価とする。SBTをクリアした場合は抜管へ向かう。

Schultz 2001: 呼吸器条件が一定の基準を満

たしたら、看護師、理学療法士が1時間ごとにプロトコルに従って換気条件を変更する。PSを2 cmH₂O、PEEPを1 cmH₂O ずつ減らしていき、患者に呼吸苦が生じたらウィーニングをいったん止める。PS<5 cmH₂O、PEEP<5 cmH₂O に達しても安定した呼吸が得られればウィーニングを終了する。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、同様の内容が「CQ27 呼吸不全患者の人工呼吸器離脱にプロトコルは有用か?」に記載されている。RCT 13 件を用いたメタ解析手法の結果を根拠に、プロトコル化された人工呼吸器離脱法を行うことが条件付きで推奨されている。詳細についてはCQ27を参照されたい。PALICC¹⁾では呼吸器離脱プロトコルに関する記載はないが、毎日抜管の評価を行うことを強く推奨している。PEMVECC²⁾では離脱アプローチに関する十分なデータはないとしている(強い合意)。

6 治療のモニタリングと評価

呼吸器離脱がすでにプロトコル化されている施設の割合などを調査する必要がある。

この推奨後に、プロトコルを導入する施設に

おいて、プロトコル導入後に予後がどう変化するのか、モニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

呼吸器離脱のプロトコルを比較した研究が期待される。

8 文献検索式と文献選択

「Ventilator Weaning」「protocol」「randomized controlled trial」などをキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で2021年7月2日までの文献を検索したところ3,301件の研究が同定され、スクリーニングの結果2件のRCTを採用した。

9 文献検索式と文献選択

Foronda 2011³⁾, Schultz 2001⁴⁾。

10 資料一覧

- ・資料PCQ5-1 Search strategy.
- ・資料PCQ5-2 フローダイアグラム.
- ・資料PCQ5-3 Risk of bias.
- ・資料PCQ5-4 Forest plot.
- ・資料PCQ5-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料PCQ5-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Rimensberger PC, Cheifetz IM. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome : proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : S51-60.
- 2) Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 1764-80.
- 3) Foronda FK, Troster EJ, Farias JA, et al. The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation : a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2011 ; 39 : 2526-33.
- 4) Schultz TR, Lin RJ, Watzman HM, et al. Weaning children from mechanical ventilation : a prospective randomized trial of protocol-directed versus physician-directed weaning. *Respir Care* 2001 ; 46 : 772-82.

資料 PCQ5-1 Search strategy

MEDLINE via Pubmed (Search date : 2020/7/2)

1	Ventilator Weaning[mh] OR artificial respiration*[tiab] OR Positive-Pressure Respiration[mh] OR positive-pressure respiration[tiab]
2	Pulmonary Ventilation[mh] OR pulmonary ventilat*[tiab]
3	Ventilators, Mechanical[mh] OR mechanical ventilat*[tiab] OR Negative-Pressure Respirator[tiab] OR negative pressure respirators[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	Clinical Protocols[mh] OR protocol*[tiab]
6	assist ventilation[tiab] OR adaptive support ventilation[tiab] OR daily screening[tiab]
7	(auto*[tiab] OR system*[tiab]) AND weaning*[tiab]
8	#5 OR #6 OR #7
9	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (Animals[mh] NOT Humans[mh])
10	#4 AND #8 AND #9

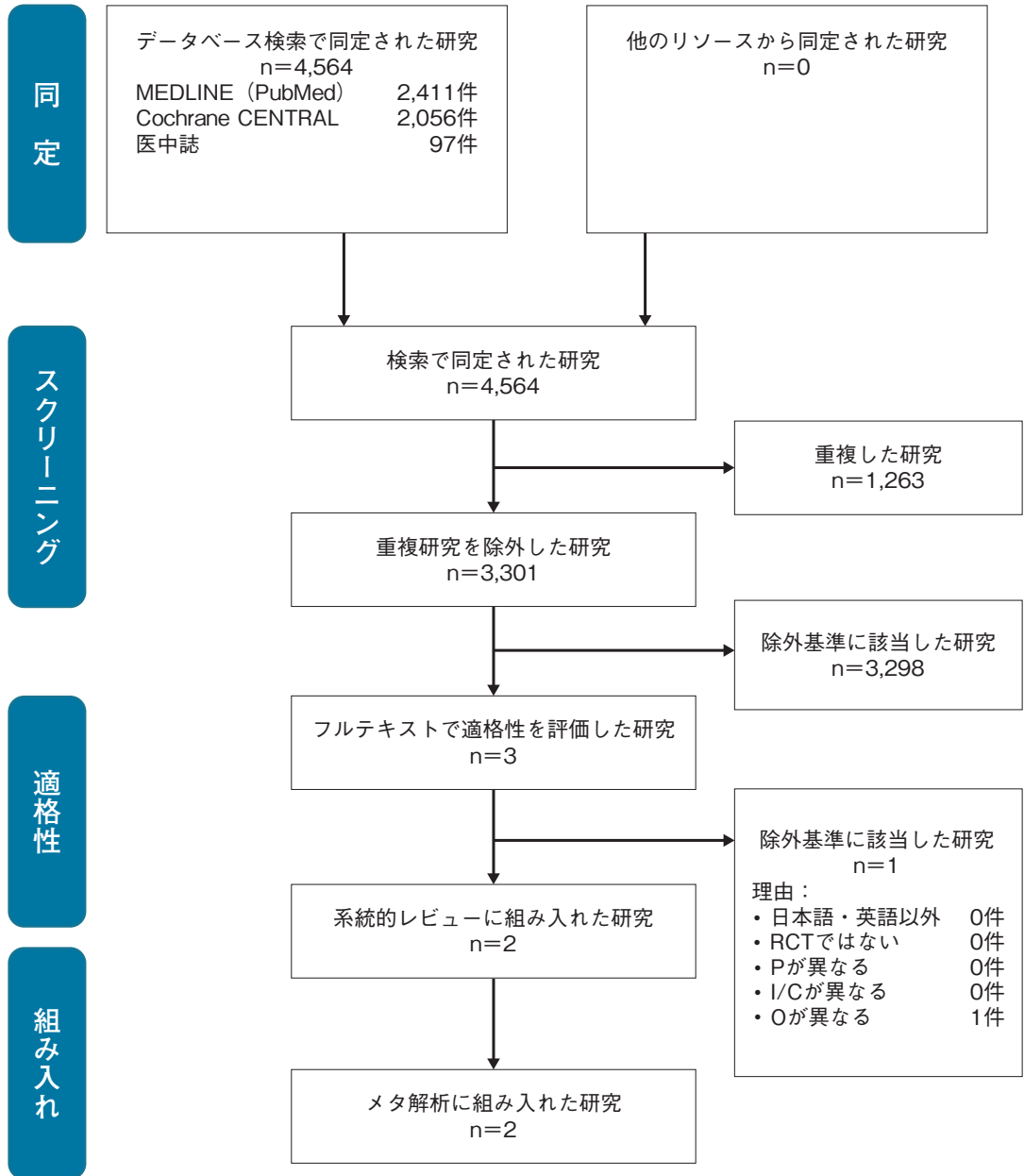
CENTRAL (Search date : 2020/7/2)

#1	[mh "Ventilator Weaning"] OR "artificial respiration":ti,ab OR [mh "Positive-Pressure Respiration"] OR "positive-pressure respiration":ti,ab
#2	[mh "Pulmonary Ventilation"] OR "pulmonary ventilation":ti,ab
#3	[mh "Ventilators, Mechanical"] OR "mechanical ventilation":ti,ab OR "Negative-Pressure Respirator":ti,ab OR "negative pressure respirators":ti,ab
#4	{OR #1-#3}
#5	[mh "Clinical Protocols"] OR protocol*:ti,ab
#6	"assist ventilation":ti,ab OR "adaptive support ventilation":ti,ab OR "daily screening":ti,ab
#7	(auto*:ti,ab OR system*:ti,ab) AND weaning*:ti,ab
#8	{OR #5-#7}
#9	#4 AND #8
#10	[mh Animals] NOT [mh Humans]
#11	#9 NOT #10

Igak-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/26)

#1	人工呼吸器取りはずし/TH OR 人工呼吸/AL OR 陽圧呼吸/TH OR 陽圧呼吸/TA
#2	肺換気/TH OR 肺換気/AL
#3	人工呼吸器/TH OR 人工呼吸器/AL
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	臨床プロトコル/TH OR プロトコル/AL OR プロトコル/AL
#6	インタラクティブ換気補助/TH OR 換気補助/AL
#7	#5 OR #6
#8	((RD= ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR (ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL)) NOT (CK=動物 NOT CK=ヒト)) AND (PT=会議録除く)
#9	#4 AND #7 AND #8

資料 PCQ5-2 フローダイアグラム



資料 PCQ5-3 Risk of bias

死亡

人工呼吸器装着日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Foronda 2011							

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Schultz 2001							

再挿管

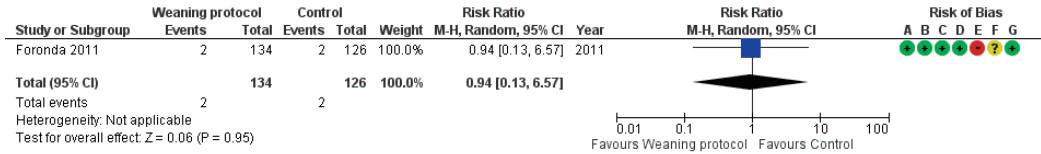
予定外抜管

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Foronda 2011							
Schultz 2001							

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Foronda 2011							

資料 PCQ5-4 Forest plot

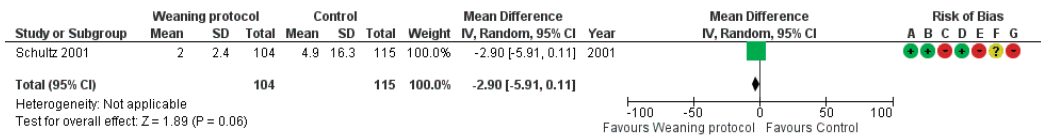
死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): Mortality
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

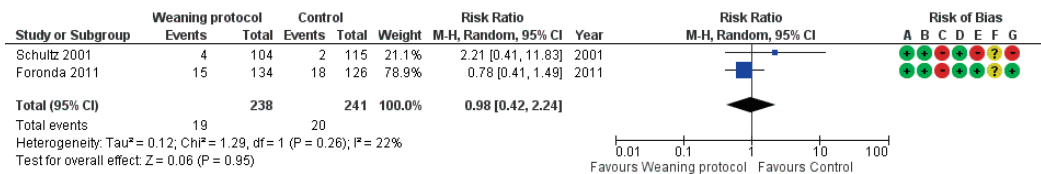
人工呼吸器装着日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): MV duration (day)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

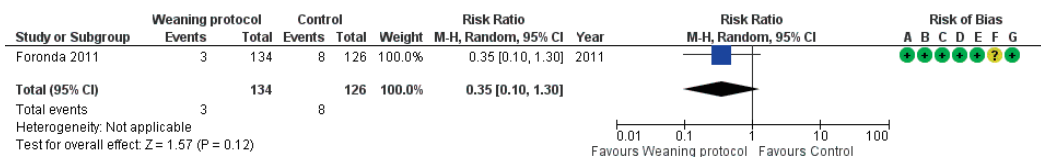
再挿管



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): Reintubation
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias): Reintubation
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

予定外抜管



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): Unplanned extubation
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias): Unplanned extubation
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 PCQ5-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	Weaning protocol	Control	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死亡												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	2/134 (1.5%)	2/126 (1.6%)	RR 0.94 (0.13~6.57)	1,000 人あたり 1 人減少 (14 人減少~88 人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
発達予後												
0												重大
人工呼吸器装着日数												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	104	115	-	平均 2.9 日短縮 (5.91 日短縮~0.11 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
入院日数												
0												重大
ICU 滞在日数												
0												重要
気管切開												
0												重大
再挿管												
2	ランダム化試験	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	19/238 (8.0%)	20/241 (8.3%)	RR 0.98 (0.42~2.24)	1,000 人あたり 2 人減少 (48 人減少~103 人増加)	⊕○○○ 非常に低	重要
予定外抜管												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	3/134 (2.2%)	8/126 (6.3%)	RR 0.35 (0.10~1.30)	1,000 人あたり 41 人減少 (57 人減少~19 人増加)	⊕⊕○○ 低	重要

CI：信頼区間，RR：リスク比，OIS：最適情報量。

注) 発達予後，入院日数，ICU 滞在日数，気管切開のアウトカムを報告した研究はなかった。

説明

- ランダム割り付け後，ウィーニング前に死亡した 34 例が解析から逸脱していることより 2 段階ダウンした。
- サンプルサイズが 260 であり，OIS を満たさず，95% CI の幅が広く，95% CI が利益と害に関する臨床的に意味のある閾値の両方を含んでおり，「非常に深刻」と判断し 2 段階ダウンした。
- 研究参加者と治療提供者がブラインド化されていないこと，介入群の相当数が経過中コントロール群の治療内容に変更されたこと，ベースラインの不均衡により 2 段階ダウンした。
- 総サンプルサイズが 219 であり，OIS を満たさない。よって，十分な検出力がないと考え，1 段階ダウンした。
- 2 研究で研究参加者と治療提供者がブラインド化されていなかった。また，1 研究で介入群の相当数が経過中コントロール群の治療内容に変更された。以上より 2 段階ダウンした。

資料 PCQ5-6 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ5：小児呼吸不全患者の呼吸器離脱においてプロトコルを使用するか？	
集団：	小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は 20 歳以下），24 時間以上人工呼吸器管理を要する患者．ARDS の有無を問わない
介入：	プロトコル使用
比較対照：	臨床医の裁量
主要なアウトカム：	死亡，発達予後，人工呼吸器装着日数，入院日数，気管切開，再挿管，予定外抜管
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	人工呼吸器管理が長くなると人工呼吸器関連肺炎（VAP）などの有害事象が増加し，抜管が早過ぎると再挿管と死亡が増加する．そのため，人工呼吸器ウィーニング時期を早期に，かつ確実に認識することが重要となる．人工呼吸器ウィーニングは臨床医の裁量によることが多いが，プロトコルによるウィーニングが人工呼吸器使用期間を短縮する上で有用とされている．そこで，プロトコルを使用したウィーニングで死亡が減少するか，また，それによる有害事象がないか検証が必要である．なお，本 CQ は，患者の呼吸器病態が改善し，呼吸器離脱を検討する段階のものであるため，対象集団を ARDS 患者に限定しなかった
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>人工呼吸器管理が長くなると VAP などの有害事象が増加し，抜管が早過ぎると再挿管と死亡が増加する．そのため，人工呼吸器ウィーニング時期を早期に，かつ確実に認識することが重要となる．人工呼吸器ウィーニングは臨床医の裁量によることが多いが，プロトコルによるウィーニングが人工呼吸器使用期間を短縮する上で有用とされている．</p> <p>そこで，プロトコルを使用したウィーニングで死亡が減少するか，また，それによる有害事象がないか検証が必要である．したがって，この問題の優先度は高いと考えられる</p>	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SRの結果、PICOに一致したRCTが2件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した ^{1,2)} 益のアウトカムとして、30日死亡（1 RCT：n=260）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」でリスク差1人減少/1,000人（95% CI：14人減少～88人増加）、人工呼吸器装着日数（1 RCT：n=219）に関する効果推定値は平均差2.9日短縮（95% CI：5.91日短縮～0.11日延長）であった。発達予後、入院日数については報告がなかった。以上から、介入による望ましい効果を「小さい」と判断した	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	重要度7点以上の害のアウトカムである気管切開については報告がなかった。よって、備考欄の記載と合わせて考えると、望ましくない効果は、「わずか」と判断した	その他の重要度6点以下の害のアウトカムとして、再挿管（2 RCT：n=479）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」でリスク差2人減少/1,000人（95% CI：48人減少～103人増加）、予定外抜管（1 RCT：n=260）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」でリスク差41人減少/1,000人（95% CI：57人減少～19人増加）の報告があった

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																				
<p>●非常に低</p> <p>○低</p> <p>○中</p> <p>○高</p> <p>○研究がない</p>	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">30日死亡</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td>発達予後</td> <td>重大</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">人工呼吸器装着日数</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td>入院日数</td> <td>重大</td> <td></td> </tr> <tr> <td>気管切開</td> <td>重大</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 発達予後, 入院日数, 気管切開については, 採択された文献内にアウトカム報告がなかった</p> <p>エビデンスの確実性 望ましい効果は, 介入により「30日死亡」で1,000人あたり1人減少, 「人工呼吸器装着日数」で2.9日短縮した。エビデンスの確実性はともに「非常に低」であった。一方, 望ましくない効果については, 重大なアウトカムである気管切開の報告はなかった。望ましい効果, 望ましくない効果の方向性は一致しており, アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」と判断した</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	30日死亡	重大	⊕○○○	非常に低	発達予後	重大		人工呼吸器装着日数	重大	⊕○○○	非常に低	入院日数	重大		気管切開	重大		
	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性																			
	30日死亡	重大	⊕○○○																			
			非常に低																			
	発達予後	重大																				
	人工呼吸器装着日数	重大	⊕○○○																			
			非常に低																			
入院日数	重大																					
気管切開	重大																					

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて, 重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<p>○重要な不確実性や多様性がある</p> <p>○たぶん重要な不確実性や多様性がある</p> <p>○たぶん重要な不確実性や多様性はない</p> <p>●重要な不確実性や多様性はない</p>	<p>死亡は一般的に重大なアウトカムであり, これに対する価値観の重要な不確実性や多様性はないと考えられる</p>	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考	
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ						
	アウトカム	対照 (臨床医の裁量)	介入 (プロトコル)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)		
	30日死亡	2/126 (1.6%)	2/134 (1.5%)	1人減少/ 1,000人 (14人減少～ 88人増加)	RR 0.94 (0.13～ 6.57)		
	発達予後	-	-	推定不可			
	人工呼吸器装着日数	-	-	平均 2.9 日短縮 (5.91 日短縮～ 0.11 日延長)	-		
	入院日数	-	-	推定不可			
	気管切開	-	-	推定不可			
	以上から、望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して、「たぶん介入が有利」と判断した						

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	日常臨床で実行されており、患者およびその家族には「たぶん受け入れられる」と判断した。	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	小児専門でない ICU においては、鎮静の評価を含め実行は容易でない可能性があり、一概には言えない	

判断の要約

問 題 Problem	判 断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

24 時間以上の人工呼吸を要した小児呼吸不全患者の呼吸器離脱において、プロトコルを使用することを条件付きで推奨する（条件付きで推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

理 由 Justification

疑 問 小児呼吸不全患者の呼吸器離脱においてプロトコルを使用するか？

患 者

小児（論文の定義に準じる，明記されていない場合は 20 歳以下），人工呼吸器管理を要した患者，24 時間以上人工呼吸器管理を要する患者，ARDS の有無を問わない。

介 入 プロトコル使用。

対 照 臨床医の裁量。

アウトカム 死亡，発達予後，人工呼吸器装着日数，入院日数，気管切開，再挿管，予定外抜管。

エビデンスの要約

SR の結果，PICO に一致した RCT が 2 件施行されており，これらを用いたメタ解析を施行した。益のアウトカムとして，30 日死亡（1 RCT：n=260）に関する効果推定値は，「対照」と比較して「介入」で 1,000 人あたり 1 人減少（95% CI：14 人減少～88 人増加），人工呼吸器装着日数（1 RCT：n=219）に関する効果推定値は平均差 2.9 日短縮（95% CI：5.91 日短縮～0.11 日延長）であった。発達予後，入院日数については報告がなかった。以上から，介入による望ましい効果を「小さい」と判断した。

重要度 7 点以上の害のアウトカムである気管切開については報告がなかった。その他の重要度 6 点以下の害のアウトカムとして，再挿管（2 RCT：n=479）に関する効果推定値は，「対照」と比較して「介入」で 1,000 人あたり 2 人減少（95% CI：48 人減少～103 人増加），予定外抜管（1 RCT：n=260）に関する効果推定値は，「対照」と比較して「介入」で 1,000 人あたり 41 人減少（95% CI：57 人減少～19 人増加）の報告があった。この 2 つの重要なアウトカムより，望ましくない効果は，「わずか」と判断した。

以上から，望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して，「たぶん介入が有利」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果は，介入により「30 日死亡」で 1,000 人あたり 1 人減少，「人工呼吸器装着日数」で 2.9 日短縮した。エビデンスの確実性はともに「非常に低」であった。一方，望ましくない効果については，重大なアウトカムである気管切開の報告はなかった。以上により，望ましい効果，望ましくない効果の方向性は一致しており，アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」と判断した。

効果のバランス，受け入れ，実行可能性の判定

小児専門でない ICU においては，鎮静の評価を含め実行は容易でない可能性があり，一概に言えない。

パネル会議

事前投票において，修正 Delphi 法により，「小児呼吸不全患者の呼吸器離脱において，プロトコ

ルを使用することを提案する (GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」) が中央値 8 点, 見解不一致指数 0.2920 で合意に至った。

パネル会議において, 当初推奨欄に載せていた下記の付加的な考慮事項は削除したほうがよいとの意見が出た。そのため, 付帯事項は理由欄にのみ記載し, 再投票を行った。修正 Delphi 法により, 「小児呼吸不全患者の呼吸器離脱において, プロトコルを使用することを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D)」が, 中央値 8 点, 見解不一致指数 0.1316 で合意に至った。

付加的な考慮事項

ARDS に限らず, 24 時間以上人工呼吸器管理を必要とした小児を対象としている (慢性肺疾患でない限りはウィーニング過程に大きな差異は生まれないだろうと考えたため)。

採用されたプロトコルは以下のとおりであるが, 各研究により異なっており普遍化できない。

Foronda 2011: daily evaluation で基準をクリアした患者に spontaneous breathing trial (SBT) (PEEP 5 cmH₂O, PS 10 cmH₂O, FiO₂は変更なし, 2 時間) を行い, 不耐徴候がなければ抜管する。呼吸数または心拍数の 20% 以上の増加, 呼吸仕事量増加のサイン (呼吸補助筋の使用またはシーソー呼吸), 意識レベルの変化, 患者の年齢に対する血圧の 5 パーセントイル値を下回る低血圧, SpO₂ 90%, または PaCO₂ > 50 mmHg (または慢性肺疾患患者では 1 時間で 10 mmHg の増加) などの不耐徴候があれば SBT を中止とし, 24 時間後に再評価とする。SBT をクリアした場合は抜管へ向かう。

Schultz 2001: 呼吸器条件が一定の基準を満たしたら, 看護師, 理学療法士が 1 時間ごとにプロトコルに従って換気条件を変更する。PS を 2 cmH₂O, PEEP を 1 cmH₂O ずつ減らしていき, 患者に呼吸苦が生じたらウィーニングをいったん止める。PS < 5 cmH₂O, PEEP < 5 cmH₂O に達しても安定した呼吸が得られればウィーニングを終了する。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

チアノーゼ性心疾患など, ベースラインの SpO₂ が低い患者でのプロトコル使用は難しい。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

意識レベル, 呼吸困難など, 小児では評価が難しい。

ARDS に限らず, 24 時間以上人工呼吸器管理を必要とした小児を対象としている (慢性肺疾患でない限りはウィーニング過程に大きな差異は生まれないだろうと考えたため)。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

呼吸器離脱がすでにプロトコル化されている施設の割合などを調査する必要がある。

この推奨後に, プロトコルを導入する施設において, プロトコル導入後に予後がどう変化するのか, モニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

呼吸器離脱のプロトコルを比較した研究が期待される。

参考文献

- 1) Foronda FK, Troster EJ, Farias JA, et al. The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation : a randomized controlled trial. Critl Care Med 2011 ; 39 : 2526-33.
- 2) Schultz TR, Lin RJ, Watzman HM, et al. Weaning children from mechanical ventilation : a prospective randomized trial of protocol-directed versus physician-directed weaning. Respir care 2001 ; 46 : 772-82.

領域 F 小児領域

PCQ
6

中等症以上の小児 ARDS 患者に 高頻度振動換気 (HFOV) を 使用するか？

推奨

小児 ARDS 患者において、高頻度振動換気 (HFOV) を実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス : GRADE 2D).

付帯事項

すでに HFOV 専用人工呼吸器を有し、その使用に慣れている施設において実施を否定するものではない。

1 背景、この問題の優先度

HFOV (high frequency oscillatory ventilation) は 1 回換気量を制限し肺リクルートメントが可能な人工呼吸モードであるが、未だ小児に対する一般的な人工呼吸器管理方法とはいえない状況である。前回の『ARDS 診療ガイドライン 2016』では成人において死亡・人工呼吸器非使用日数 (VFD) は通常の人工呼吸器管理と有意差はなく、また、有害事象である圧損傷は増加することが記載されている。一方、新生児領域においては、HFOV は呼吸不全に対する換気モードとして使用されている。したがって、小児 ARDS 患者において HFOV の効果と有害事象を明らかにすることは重要な臨床課題であり、この問題の優先度は高いと考えられる。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 小児 (論文の定義に準ずる、明記されていない場合は 20 歳以下)、中等症以上の ARDS (原疾患は問わない)。

介入 (I) : HFOV。

対照 (C) : 通常の人工呼吸器管理。

アウトカム (O) : 死亡、発達予後、VFD、入院日数、血行動態の悪化。

2 エビデンスの要約

SR の結果、PICO に一致したランダム化比較試験 (RCT) が 4 件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した。

益のアウトカムとして、死亡 (4RCT, n=292) に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で 1,000 人あたり 12 人減少

(95%CI: 108人減少～116人増加), VFD (1RCT, n=102) に関する効果推定値は平均0日短縮 (95%CI: 0.82日短縮～0.82日延長) した。発達予後, 入院日数については報告がなかった。以上から介入による望ましい効果は「わずか」と判断した。

害のアウトカムとして, 血行動態の悪化 (2RCT, n=76) に関する効果推定値は, 「対照」と比較して「介入」で1,000人あたり53人増加 (95%CI: 18人減少～689人増加) であり, 望ましくない効果は, 「小さい」と判断した。

以上から, 望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して, 「たぶん対照が有利」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果は介入により「死亡」で1,000人あたり12人減少, 「VFD」で平均0日短縮した。エビデンスの確実性はそれぞれ「非常に低」および「低」であった。一方, 望ましくない効果は, 介入により「血行動態の悪化」で1,000人あたり53人増加した。エビデンスの確実性は「非常に低」であった。

以上により, 望ましい効果, 望ましくない効果の方向性は一致しておらず, アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は, 最も低いエビデンスの確実性を採用し, 「非常に低」と判断した。

4 効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

本介入は害が効果をたぶん上回る。また, HFOV 専用人工呼吸器がなければ実現できず, 普段 HFOV を使用していない施設で, 高額な HFOV 専用人工呼吸器を購入して使用方法を教育することは, 現場の負担を増やす。

5 パネル会議

パネル会議において, 修正 Delphi 法により, 「小児 ARDS 患者において, 高振動換気 (HFOV) を実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D)」が中央値 9.0 点, 見解不一致指数 0.00 で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

年齢 (月齢) 別のサブグループ解析など, 検討の余地はあるかもしれない。

4 実施上の考慮事項

鎮静薬や筋弛緩薬の使用 (増量) を必要とする場合には, これに関連した害についても考慮する必要がある。

通常のモニタリングのほかに, カプノグラフィによる換気の評価が難しいため, 定期的には血液ガスを採取して評価する必要がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では, 同様の内容が「CQ28 成人 ARDS 患者に高頻度振動換気 (HFOV) を使用するか?」に記載されている。RCT 5 件を用いたメタ解析手法の結果を根拠に, 中等症以上の成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理に HFOV を実施しないことが条件付きで推奨されている。詳細については, CQ28 を参照されたい。PALICC¹⁾では次のように記載されている。「プラトー圧が 28 cmH₂O を超える急性低酸素性呼吸不全で, 胸郭コンプライアンス低下が主病態でない時に, HFOV を通常の換気モードの代替選択肢として考慮してもいい。中等症から重症の ARDS 患者がこの状態に該当する (弱い同意)」。PEVMECC²⁾では次のように記載されている。「通常の換気モードでは不十分な急性呼吸不全に対して, オープンラ

ング戦略を用いながら HFOV の使用を考慮してもよい (強い合意)。HFOV の使用を推奨する根拠は次の病態では十分でないとしている；閉塞性気道、拘束性障害、混合性障害、心疾患、慢性人工呼吸小児、先天奇形による慢性肺疾患の急性増悪。心疾患のある小児では、重症呼吸不全に対する HFOV の使用は慎重になるべきで、特に右心バイパス症例や右心不全症例では HFOV の使用には細心の注意を払うのがよい (強い合意)。」2020 年の小児に対する SSCG³⁾では、敗血症に起因する ARDS に対する HFOV の使用と非使用で意見が二分され、推奨を提示することはできないと結論している。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題として、HFOV 専用人工呼吸器を有していて HFOV を普段から使用しているかどうかについて、更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床上の問題がないか、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

メタ解析に組み込まれた研究が少なく、今後の質の高い研究が期待される。その際、どのような患者を対象に (年齢、重症度など)、どの

タイミングで導入し (腹臥位の後か先か、など)、他のどの方法 (ECMO や APRV) と比較するのか、などを明確にする必要がある。また、HFOV に関する技術的なレベルを担保する必要がある。

8 文献検索式と文献選択

「acute respiratory distress syndrome」 「High-Frequency Oscillation Ventilation」 「randomized controlled trial」などをキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2021 年 3 月 23 日までの文献を検索したところ 265 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 4 件の RCT を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

El-Nawawy 2017⁴⁾, Arnold 1994⁵⁾, Samransamruajkit 2016⁶⁾, Samransamruajkit 2005⁷⁾。

10 資料一覧

- ・資料 PCQ6-1 Search strategy.
- ・資料 PCQ6-2 フローダイアグラム.
- ・資料 PCQ6-3 Risk of bias.
- ・資料 PCQ6-4 Forest plot.
- ・資料 PCQ6-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 PCQ6-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : 428-39.
- 2) Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 1764-80.
- 3) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020 ; 21 : e52-106.
- 4) El-Nawawy A, Moustafa A, Heshmat H, et al. High frequency oscillatory ventilation

versus conventional mechanical ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled study. Turk J Pediatr 2017 ; 59 : 130-43.

- 5) Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, et al. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. Crit Care Med 1994 ; 22 : 1530-9.
- 6) Samransamruajkit R, Rassameehirun C, Pongsanon K, et al. A comparison of clinical efficacy between high frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation with lung volume recruitment in pediatric acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. Indian J Crit Care Med 2016 ; 20 : 72-7.
- 7) Samransamruajkit R, Prapphal N, Deelodegenavong J, et al. Plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in pediatric ARDS during high frequency oscillatory ventilation : a predictor of mortality. Asian Pac J Allergy Immunol 2005 ; 23 : 181-8.

資料 PCQ6-1 Search strategy

MEDLINE via Pubmed (Search date : 2021/3/23)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult [MH] OR acute respiratory distress syndrome[tiab] OR adult respiratory distress syndrome[tiab] OR respiratory distress syndrome[tiab] OR ARDS[tiab]
#2	Acute Lung Injury [MH] OR acute lung injury[tiab] OR acute lung injuries[tiab] OR lung injury[tiab] OR lung injuries[tiab] OR ALI [tiab] OR shock lung[tiab]
#3	respiratory insufficiency[MH] OR respiratory insufficiency[tiab] OR acute respiratory failure[tiab] OR respiratory depression[tiab] OR ventilatory depression[tiab]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	High frequency ventilation[MH] OR High-Frequency Oscillation Ventilation [tiab] OR High-Frequency Oscillation Ventilations [tiab] OR High-Frequency Positive Pressure Ventilation [tiab] OR High-Frequency Positive Pressure Ventilations [tiab] OR HFO [tiab] OR HFOV [tiab]
#6	Respiration, Artificial[MH] OR Artificial respiration[tiab] OR Mechanical ventilation[tiab] OR Mechanical ventilations[tiab]
#7	#5 AND #6
#8	Clinical trial[pt] OR trial[ti] OR randomized controlled trial[pt] OR(controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[MH] OR randomly[tiab]
#9	Animals[MH] NOT Humans[MH]
#10	#8NOT#9
#11	#4 AND #7 AND #10

CENTRAL (Search date : 2021/3/23)

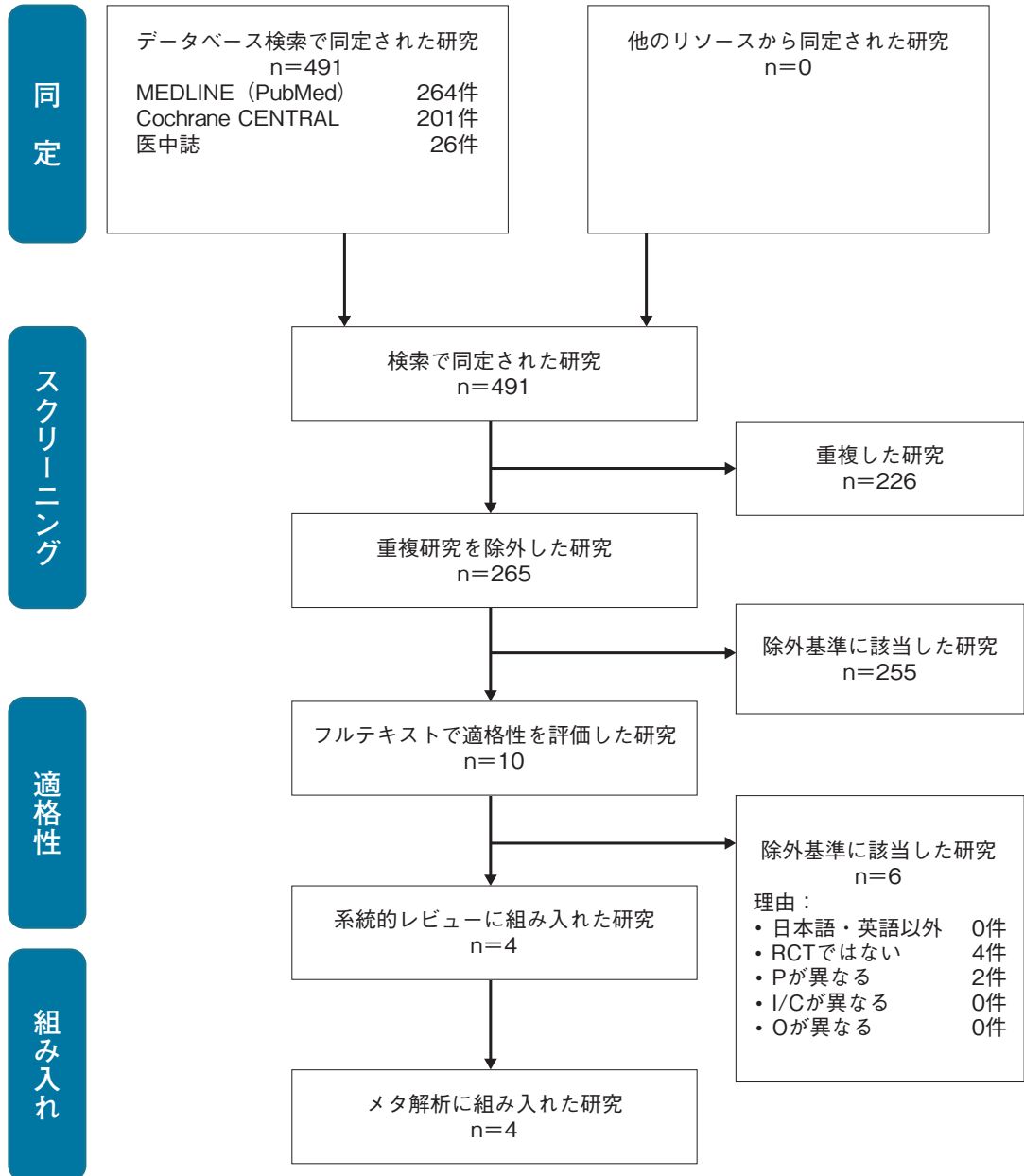
#1	MeSH descriptor: [Respiratory Distress Syndrome, Adult] explode all trees
#2	("acute respiratory distress syndrome"):ti,ab,kw
#3	("adult respiratory distress syndrome"):ti,ab,kw
#4	("respiratory distress syndrome"):ti,ab,kw
#5	(ARDS):ti,ab,kw
#6	{OR #1-#5}
#7	MeSH descriptor: [Acute Lung Injury] explode all trees
#8	("acute lung injury"):ti,ab,kw
#9	("acute lung injuries"):ti,ab,kw
#10	(ALI):ti,ab,kw
#11	("shock lung"):ti,ab,kw
#12	("lung injury"):ti,ab,kw
#13	("lung injuries"):ti,ab,kw
#14	{OR #7-#13}
#15	MeSH descriptor: [Respiratory Insufficiency] explode all trees
#16	("Respiratory Insufficiency"):ti,ab,kw
#17	("acute respiratory failure"):ti,ab,kw
#18	("respiratory depression"):ti,ab,kw
#19	("ventilatory depression"):ti,ab,kw
#20	{OR #15-#20}
#21	MeSH descriptor: [High-Frequency Ventilation] explode all trees
#22	("high frequency ventilation"):ti,ab,kw
#23	("high frequency oscillatory ventilation"):ti,ab,kw
#24	("high frequency oscillation"):ti,ab,kw

#25	("high frequency positive pressure ventilation"):ti,ab,kw
#26	(HFOV):ti,ab,kw
#27	(HFO):ti,ab,kw
#28	{OR #21-#27}
#29	MeSH descriptor: [Respiration, Artificial] explode all trees
#30	("artificial respiration"):ti,ab,kw
#31	("mechanical ventilation"):ti,ab,kw
#32	("mechanical ventilatory support"):ti,ab,kw
#33	("mechanical ventilations"):ti,ab,kw
#34	{OR #29-#33}
#35	#6 OR #14 OR #20
#36	#28 AND #34
#37	#35 AND #36

Igaku-Chuo-Zasshi (Search date : 2021/3/23)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH
#2	呼吸促迫症候群/AL
#3	呼吸窮迫症候群/AL
#4	急性呼吸窮迫症候群/AL
#5	成人呼吸窮迫症候群/AL
#6	acute respiratory distress syndrome/AL
#7	ARDS/AL
#8	PT= 会議録除く
#9	#1OR#2OR#3OR#4OR#5OR#6OR#7AND#8
#10	急性肺損傷/TH
#11	急性肺損傷/AL
#12	急性肺障害/AL
#14	acute lung injuries/AL
#15	acute lung injury/AL
#16	PT= 会議録除く
#17	#10OR#11OR#12OR#13OR#14OR#15AND#16
#18	高頻度換気/TH
#19	高頻度振動換気/AL
#20	high frequency oscillatory ventilation
#21	HFOV/AL
#22	PT= 会議録除く
#23	#18OR#19OR#20OR#21AND#22
#24	RD= ランダム化比較試験
#25	CK= ヒト
#26	CK= 動物
#27	CK= 成人 (19~44),中年 (45~64),高齢者 (65~)
#28	#25AND#27NOT#26
#29	#9OR#17OR#23AND#24AND#28

資料 PCQ6-2 フローダイアグラム



資料 PCQ6-3 Risk of bias

死 亡

人工呼吸器非使用日数 (VFD)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahemd 2017	+	+	+	+	+	?	-
John 1994	?	?	+	+	+	?	-
Samransamruajkit 2005	?	?	+	+	+	?	-
Samransamruajkit 2016	?	?	+	+	+	?	-

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahmed 2017	+	+	+	+	+	?	-

ICU滞在日数

圧損傷の軽減

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahmed 2017	+	+	-	+	+	?	-

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahmed 2017	+	+	+	+	+	?	-

PF比改善

	Random sequence generation (selection bias)	
	Allocation concealment (selection bias)	
	Blinding of participants and personnel (performance bias)	
	Blinding of outcome assessment (detection bias)	
	Incomplete outcome data (attrition bias)	
	Selective reporting (reporting bias)	
	Other bias	
Ahmed 2017		

OI改善

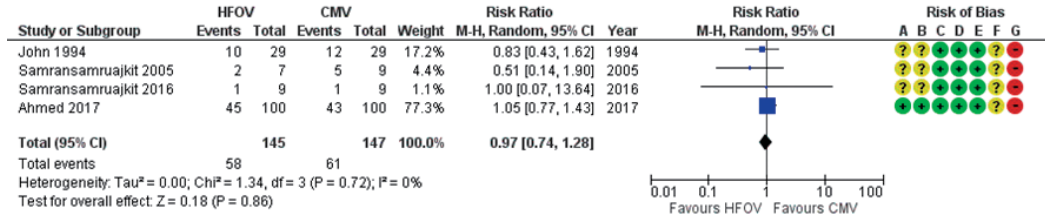
	Random sequence generation (selection bias)	
	Allocation concealment (selection bias)	
	Blinding of participants and personnel (performance bias)	
	Blinding of outcome assessment (detection bias)	
	Incomplete outcome data (attrition bias)	
	Selective reporting (reporting bias)	
	Other bias	
Ahmed 2017		

血行動態の悪化

	Random sequence generation (selection bias)	
	Allocation concealment (selection bias)	
	Blinding of participants and personnel (performance bias)	
	Blinding of outcome assessment (detection bias)	
	Incomplete outcome data (attrition bias)	
	Selective reporting (reporting bias)	
	Other bias	
John 1994		
Samransamruajkit 2016		

資料PCQ6-4 Forest plot

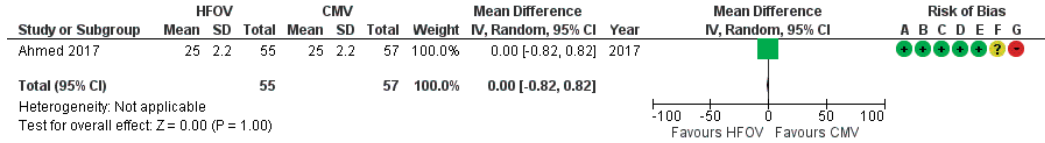
死亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): 30-day Mortality
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

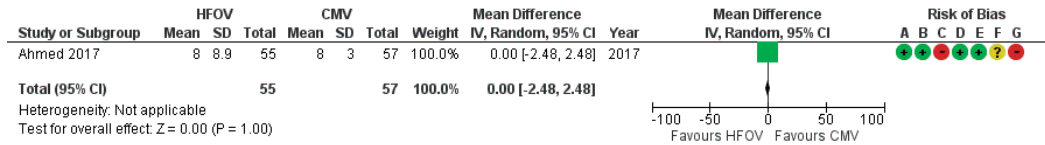
VFD



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): VFD
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

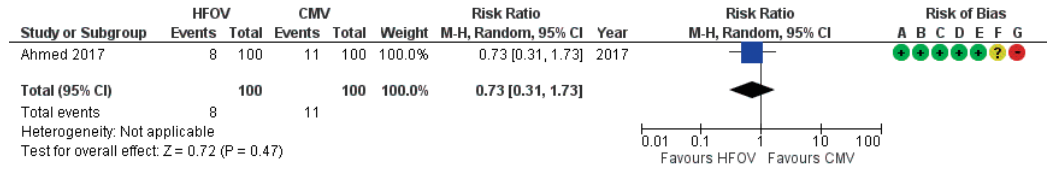
ICU滞在日数



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): ICU days
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

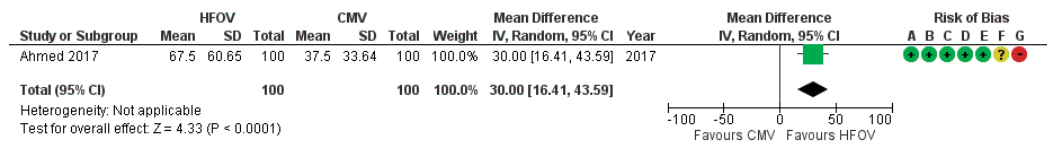
圧損傷の軽減



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): Air leak
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

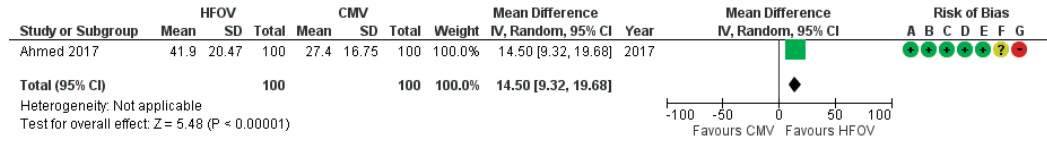
PF比改善



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): P/F ratio improvement rate
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

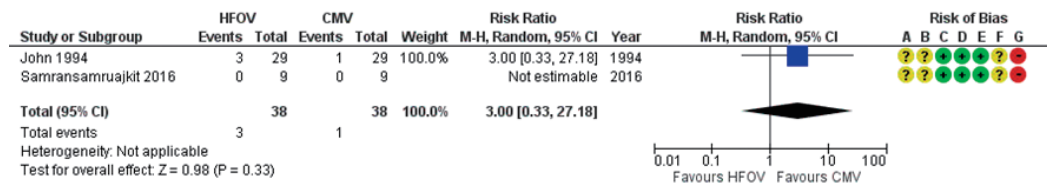
O₂改善



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): O₂ improvement rate
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

血行動態の悪化



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): Hemodynamic deterioration
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 PCQ6-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	HFO	CMV	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死 亡 (30 日死亡, 記載なしを統合)												
4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	なし	58/145 (40.0%)	61/147 (41.5%)	RR 0.97 (0.74~1.28)	1,000 人あたり 12 人減少 (108 人減少~116 人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
発達予後												
0												重大
VFD												
1	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	55	57	-	平均 0 日短縮 (0.82 日短縮~0.82 日延長)	⊕⊕○○ 低	重大
入院日数												
0												重大
ICU 滞在日数												
1	ランダム化試験	深刻 ^f	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	55	57	-	平均 0 日短縮 (2.48 日短縮~2.48 日延長)	⊕⊕○○ 低	重要
パロトラウマの軽減												
1	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^h	なし	8/100 (8.0%)	11/100 (11.0%)	RR 0.73 (0.31~1.73)	1,000 人あたり 30 人減少 (76 人減少~80 人増加)	⊕⊕○○ 低	重要
PF 比改善率												
1	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	深刻 ^h	なし	100	100	-	平均 30% 高い (16.41% 高い~43.59% 高い)	⊕⊕○○ 低	重要
OI 改善率												
1	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	深刻 ^h	なし	100	100	-	平均 14.5% 高い (9.32% 高い~19.68% 高い)	⊕⊕○○ 低	重要
血行動態の悪化												
2	ランダム化試験	深刻 ⁱ	深刻でない	深刻 ^j	非常に深刻 ^k	なし	3/38 (7.9%)	1/38 (2.6%)	RR 3.00 (0.33~27.18)	1,000 人あたり 53 人増加 (18 人減少~689 人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大

HFO : high frequency oscillation, CMV : controlled mechanical ventilation, CI : 信頼区間, RR : リスク比, OIS : 最適情報量.

注) 発達予後, 入院日数のアウトカムを報告した研究はなかった.

説明

- a. 2 件ともクロスオーバーの影響を受ける。1 件において割り付けの隠蔽化が不明確である。1 件においてベースラインの不均衡が見られる。
- b. 1 件において対象集団に ARDS ではない気胸患者が含まれる。
- c. 総サンプルサイズが 292 であり, OIS を満たさない。また, 95% CI の幅が広く, 治療を選択する閾値・選択しない閾値の両方をまたぐ。以上より, 全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断し 2 段階ダウンした。

- d. ベースラインの不均衡が見られる。クロスオーバーの影響を受ける。
- e. 総サンプルサイズが 112 であり、OIS を満たさない。よって十分な検出力がないと考え、1 段階ダウンした。
- f. 治療提供者がブラインドされておらず、ICU 退室基準も明記されていない。ベースラインの不均衡が見られる。クロスオーバーの影響を受ける。
- g. 総サンプルサイズが 200 であり、OIS を満たさない。また、95% CI の幅が広く、95% CI が治療を選択する閾値・選択しない閾値の両方をまたぐ。以上より、全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断し 2 段階ダウンした。
- h. 総サンプルサイズが 200 であり、OIS を満たさない。よって十分な検出力がないと考え、1 段階ダウンした。
- i. 割り付けの隠蔽化が不明確である。
- j. 対象集団に ARDS ではない気胸患者が含まれる。
- k. 総サンプルサイズが 76 であり、OIS を満たさない。また、95% CI の幅が広く、95% CI が治療を選択する閾値・選択しない閾値の両方をまたぐ。以上より、全体としての不精確さは「非常に深刻」と判断し、2 段階ダウンした。

注) アウトカムとして発達予後、入院日数を設定したが、これらを報告した研究はなかった。

資料 PCQ6-6 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ6：中等症以上の小児 ARDS 患者に高頻度振動換気 (HFOV) を使用する か？	
集団：	小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は 20 歳以下），中等症以上の ARDS（原疾患は問わない）
介入：	HFOV
比較対照：	通常の人工呼吸器管理
主要なアウトカム：	死亡，発達予後，人工呼吸器非使用日数（VFD），入院日数，血行動態の悪化
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	HFOV は 1 回換気量を制限し肺リクルートメントが可能な人工呼吸モードであるが，未だ小児に対する一般的な人工呼吸器管理方法とはいえない状況である．前回の『ARDS 診療ガイドライン 2016』では，成人において死亡・VFD は通常の人工呼吸器管理と有意差はないことが，有害事象である圧損傷は増加することが記載されている 中等症以上の小児 ARDS 患者における HFOV の予定的な使用の益と害の評価を行うことは重要な臨床課題である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	HFOV は 1 回換気量を制限し肺リクルートメントが可能な人工呼吸モードであるが，未だ小児に対する一般的な人工呼吸器管理方法とはいえない状況である．前回の『ARDS 診療ガイドライン 2016』では，成人において死亡・VFD は通常の人工呼吸器管理と有意差はなく，有害事象である圧損傷は増加することが記載されており，HFOV は使用されなくなってきている．一方，新生児領域においては，HFOV は呼吸不全に対する換気モードとして使用されている．したがって，この問題の優先度は高いと考えられる	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい	SR の結果，PICO に一致した RCT が 4 件施行されており，これらを用いたメタ解析を施行した ¹⁻⁴⁾	

<input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	益のアウトカムとして、死亡（4 RCT：n=292）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で 1,000 人あたり 12 人減少（95% CI：108 人減少～116 人増加）、VFD（1 RCT：n=102）に関する効果推定値は平均差 0 日短縮（95% CI：0.82 日短縮～0.82 日延長）であった。発達予後、入院日数については報告がなかった。以上から、介入による望ましい効果を「わずか」と判断した
---	---

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	害のアウトカムとして、血行動態の悪化（2 RCT：n=76）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で 1,000 人あたり 53 人増加（95% CI：18 人減少～689 人増加）であり、望ましくない効果は、「小さい」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																					
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">アウトカム</th> <th style="width: 33%;">相対的な重要性</th> <th style="width: 34%;">エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">死亡 (30 日死亡、記載なしを統合)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">非常に低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">発達予後</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">VFD</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">低</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">入院日数</td> <td style="text-align: center;">重大</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">血行動態の悪化</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">重大</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">非常に低</td> </tr> </tbody> </table> <p>注）発達予後、入院日数については、採択された文献内にアウトカム報告がなかった</p> <p>エビデンスの確実性 望ましい効果は介入により「死亡」で 1,000 人あたり 12 人減少、「VFD」で 0 日短縮した。エビデンスの確実性はそれぞれ「非常に低」および「低」であった。一方、望ましくない効果は、介入により「血行動態の悪化」で</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	死亡 (30 日死亡、記載なしを統合)	重大	⊕○○○	非常に低	発達予後	重大		VFD	重大	⊕⊕○○	低	入院日数	重大		血行動態の悪化	重大	⊕○○○	非常に低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性																					
死亡 (30 日死亡、記載なしを統合)	重大	⊕○○○																					
		非常に低																					
発達予後	重大																						
VFD	重大	⊕⊕○○																					
		低																					
入院日数	重大																						
血行動態の悪化	重大	⊕○○○																					
		非常に低																					

1,000人あたり53人増加した。エビデンスの確実性は「非常に低」であった。以上により、望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は、最も低いエビデンスの確実性を採用し、「非常に低」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	死亡は一般的に重大なアウトカムであり、これに対する価値観の重要な不確実性や多様性はないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																																
<input type="radio"/> 対照が有利 <input checked="" type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>結果のまとめ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">アウトカム</th> <th colspan="2">予想される絶対効果 (95% CI)</th> <th rowspan="2">絶対差 (95% CI)</th> <th rowspan="2">相対効果 RR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Control</th> <th>HFOV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡 (30日死亡, 記載なしを統合)</td> <td>61/147 (41.5%)</td> <td>58/145 (40%)</td> <td>12人減少/ 1,000人 (108人減少~ 116人増加)</td> <td>RR 0.97 (0.74~1.28)</td> </tr> <tr> <td>発達予後</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>推定不可</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VFD</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均0日短縮 (0.82日短縮~ 0.82日延長)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>入院日数</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>推定不可</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>血行動態の悪化</td> <td>1/38 (2.6%)</td> <td>3/38 (7.9%)</td> <td>53人増加/ 1,000人 (18人減少~ 689人増加)</td> <td>RR 3.00 (0.33~27.18)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	予想される絶対効果 (95% CI)		絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)	Control	HFOV	死亡 (30日死亡, 記載なしを統合)	61/147 (41.5%)	58/145 (40%)	12人減少/ 1,000人 (108人減少~ 116人増加)	RR 0.97 (0.74~1.28)	発達予後	-	-	推定不可	-	VFD	-	-	平均0日短縮 (0.82日短縮~ 0.82日延長)	-	入院日数	-	-	推定不可	-	血行動態の悪化	1/38 (2.6%)	3/38 (7.9%)	53人増加/ 1,000人 (18人減少~ 689人増加)	RR 3.00 (0.33~27.18)	
アウトカム	予想される絶対効果 (95% CI)		絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)																														
	Control	HFOV																																
死亡 (30日死亡, 記載なしを統合)	61/147 (41.5%)	58/145 (40%)	12人減少/ 1,000人 (108人減少~ 116人増加)	RR 0.97 (0.74~1.28)																														
発達予後	-	-	推定不可	-																														
VFD	-	-	平均0日短縮 (0.82日短縮~ 0.82日延長)	-																														
入院日数	-	-	推定不可	-																														
血行動態の悪化	1/38 (2.6%)	3/38 (7.9%)	53人増加/ 1,000人 (18人減少~ 689人増加)	RR 3.00 (0.33~27.18)																														

以上から、望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して、「たぶん対照が有利」と判断した

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	治療上必要であれば患者およびその家族にはたぶん受け入れられると思われる	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	HFOV 専用人工呼吸器を導入している施設では HFOV を普段から使用していると考えられるので、選択することは可能であるが、そのような施設は多くないと推察される。また、専用人工呼吸器がない施設では施行が困難である	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

小児 ARDS 患者において、高頻度振動換気 (HFOV) を実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス : GRADE 2D)。

付帯事項

すでに HFOV 専用人工呼吸器を有し、その使用に慣れている施設において実施を否定するものではない。

理由 Justification

患者 小児 (論文の定義に準じる、明記されていない場合は 20 歳以下)、中等症以上の ARDS (原疾患は問わない)。

介入 HFOV。

対照 通常の人工呼吸器管理。

アウトカム 死亡、発達予後、VFD、入院日数、血行動態の悪化。

エビデンスの要約

SR の結果、PICO に一致した RCT が 4 件施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した¹⁻⁴⁾。

益のアウトカムとして、死亡 (4 RCT : n=292) に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で 1,000 人あたり 12 人減少 (95% CI : 108 人減少~116 人増加)、VFD (1 RCT : n=102)

に関する効果推定値は平均差 0 日短縮 (95% CI: 0.82 日短縮~0.82 日延長) であった。発達予後、入院日数については報告がなかった。以上から、介入による望ましい効果を「わずか」と判断した。

害のアウトカムとして、血行動態の悪化 (2 RCT: n=76) に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で 1,000 人あたり 53 人増加 (95% CI: 18 人減少~689 人増加) であり、望ましくない効果は、「小さい」と判断した。

以上から、望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して、「たぶん対照が有利」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果は介入により「死亡」で 1,000 人あたり 12 人減少、「VFD」で 0 日短縮した。エビデンスの確実性はそれぞれ「非常に低」および「低」であった。一方、望ましくない効果は、介入により「血行動態の悪化」で 1,000 人あたり 53 人増加した。エビデンスの確実性は「非常に低」であった。以上により、望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は、最も低いエビデンスの確実性を採用し、「非常に低」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

本介入は害が効果をたぶん上回る。また、HFOV 専用人工呼吸器がなければ実現できず、普段 HFOV を使用していない施設で、高額な HFOV 専用人工呼吸器を購入して使用方法を教育することは、現場の負担を増やす。

パネル会議

パネル会議において、修正 Delphi 法により、「小児 ARDS 患者において、高振動換気 (HFOV) を実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス: GRADE 2D)」が中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.00 で合意に至った。

付加的な考慮事項

すでに HFOV 専用人工呼吸器を有し、その使用に慣れている施設において実施を否定するものではない。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

年齢 (月齢) 別のサブグループ解析など、検討の余地はあるかもしれない。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

鎮静薬や筋弛緩薬の使用 (増量) を必要とする場合には、これに関連した害についても考慮する必要がある。

通常のモニタリングのほかに、カプノグラフィーによる換気の評価が難しいため、定期的に血液ガスを採取して評価する必要がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって臨床上の問題として、HFOV 専用人工呼吸器を有していて HFOV を普段から使用しているかどうかについて、更なる情報を収集する必要がある。また、それ以外にも臨床上の問題がないか、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

メタ解析に組み込まれた研究が少なく、今後の質の高い研究が期待される。その際、どのような患者を対象に（年齢、重症度など）、どのタイミングで導入し（腹臥位の後か先かなど）、他のどの方法（ECMO や APRV）と比較するのか、などを明確にする必要がある。また、HFOV に関する技術的なレベルを担保する必要がある。

参考文献

- 1) El-Nawawy A, Moustafa A, Heshmat H, et al. High frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled study. Turk J Pediatr 2017 ; 59 : 130-43.
- 2) Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, et al. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. Crit Care Med 1994 ; 22 : 1530-9.
- 3) Samransamruajkit R, Rassameehirun C, Pongsanon K, et al. A comparison of clinical efficacy between high frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation with lung volume recruitment in pediatric acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. Indian J Crit Care Med 2016 ; 20 : 72-7.
- 4) Samransamruajkit R, Prapphal N, Deelodegenavong J, et al. Plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in pediatric ARDS during high frequency oscillatory ventilation : a predictor of mortality. Asian Pac J Allergy Immunol 2005 ; 23 : 181-8.

領域 F 小児領域

PCQ 7

小児 ARDS 患者に APRV を使用するか？

推奨

小児 ARDS 患者において、換気条件として APRV を実施しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

すでに APRV 専用人工呼吸器を有し、その使用に慣れている施設において実施を否定するものではない。

1 背景、この問題の優先度

ARDS 患者における人工呼吸器管理は、原疾患の治療と同様に重要である。人工呼吸の最適な換気条件として何を選択するべきか未だ明らかではない。APRV（airway pressure release ventilation）は高気道内圧を維持できるため ARDS にしばしば用いられているが、小児患者における有効性は定かではない。小児 ARDS 患者に対する APRV の効果と安全性は確立していない。したがって、この問題の優先度は高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：小児（論文の定義に準ずる、記載がない場合は 20 歳以下）、人工呼吸器管理された ARDS 患者（論文の定義に準ずる）。

介入 (I)：APRV による人工呼吸器管理。

対照 (C)：VCV（volume control ventilation）

または PCV（pressure control ventilation）による人工呼吸器管理。

アウトカム (O)：28 日死亡、発達予後、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、入院日数、血行動態の悪化。

2 エビデンスの要約

SR の結果、PICO に一致した RCT が 1 件¹⁾ (n=52) 施行されていた。益のアウトカムとして、発達予後（180 日後の PCPC）に関する効果推定値は平均 0 変化（95% CI：0.4 悪化～0.4 改善）、VFD は平均 4.5 日短縮（95% CI：10.35 日短縮～1.35 日延長）、入院日数は平均 5 日短縮（95% CI：10.73 日短縮～0.73 日延長）であった。28 日死亡は望ましい効果として想定していたが、後述のように死亡が増加したために望ましくない効果として扱った。以上、発達予後、VFD、入院日数を望ましい効果として考慮すると、介入による望ましい効果を

「小さい」と判断した。害のアウトカムとして、28日死亡に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」でリスク差269人増加/1,000人（95% CI：8人減少～845人増加）、血行動態の悪化はリスク差77人減少/1,000人（95% CI：111人減少～231人増加）であった。したがって、望ましくない効果は「中程度」と判断した。以上から、望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して、「たぶん対照が有利」とした。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いアウトカムの確実性を採用し「とても低」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

死亡率に悪い影響を与える可能性があり、その他のアウトカムに利益をもたらすとしても、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは「対照」がたぶん有利である。このため、「介入」は受け入れられない可能性があり、特定の人工呼吸器を要することから実行可能性も高くないと考えられる。

5 パネル会議

パネル会議において、修正 Delphi 法により、「小児 ARDS 患者において、換気条件として APRV を実施しないことを条件付きで推奨する。（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）」が中央値 8.0、見解不一致指数 0.2920 で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

サブグループとしてリクルートできる肺容量の多い患者では、APRV の効果が異なる可能性

がある。一方、ショックを伴う患者、先天性心疾患（特に、単心室、右心バイパス）の患者、頭蓋内圧が上昇している患者では、より注意深いモニタリングが必要である。

4 実施上の考慮事項

十分な自発呼吸を残しながら非協力的な小児患者を安全に管理することは鎮痛・鎮静に熟練を要する。小児の高い気道抵抗と高い胸郭コンプライアンスは、年齢により大きく変化し得る内因性 PEEP を生じる可能性がある。また、施設によっては、新たな購入コストが発生する可能性がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、同様の内容が「CQ23 成人 ARDS 患者の人工呼吸器管理において、APRV を使用するか？」に記載されている。RCT7 件を用いたメタ解析手法の結果を根拠に、APRV と通常の人工呼吸器管理のどちらを使用すべきかについて、推奨を行うことはできない。自発呼吸を残した人工呼吸器管理を行っている際は、APRV を考慮してもよいと結論づけられている（in our practice statement）。詳細については、CQ23 を参照されたい。小児 ARDS 患者に対する APRV の使用について、PALICC²⁾では、特定の換気様式を使用する推奨はできないとしている（強い合意）。PEMVECC³⁾でも、APRV について言及していないものの、同様に特定の換気様式を推奨することはできないとしている（強い合意）。

6 治療のモニタリングと評価

該当なし。

7 今後の研究の可能性

対象患者におけるリクルートできる肺容量の

多寡，強い自発呼吸に対する対応などにより効果が異なる可能性があり得る．今後の研究には十分なデザインと注意深いモニタリングが必要である．

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress Syndrome, Adult」 「ARDS」 「acute respiratory failure」 「ALI」 「airway pressure release ventilation」 「APRV」 「randomized controlled trial」 「呼吸窮迫症候群-急性」 「急性呼吸促迫症候群」 「急性肺損傷」 「気道内圧開放式」 「ランダム化比較試験」などをキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で2020年

7月8日までの文献を検索したところ4,365件の研究が同定され，スクリーニングの結果1件のRCTを採用した．

9 本CQで対象とした研究

Ganesan 2018¹⁾．

10 資料一覧

- ・資料PCQ7-1 Search strategy.
- ・資料PCQ7-2 フローダイアグラム.
- ・資料PCQ7-3 Risk of bias.
- ・資料PCQ7-4 Forest plot.
- ・資料PCQ7-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料PCQ7-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Lalgudi Ganesan S, Jayashree M, Chandra Singhi S, et al. Airway pressure release ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 ; 198 : 1199-207.
- 2) Rimensberger PC, Cheifetz IM. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome : proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : S51-60.
- 3) Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 1764-80.

資料 PCQ7-1 Search strategy

MEDLINE via Pubmed (Search date : 2020/7/8)

#1	respiratory distress syndrome, adult[mh] OR acute respiratory distress syndrom*[tiab] OR respiratory insufficiency[mh] OR acute lung injury[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR acute respiratory failure*[tiab] OR ALI[tiab] OR ARDS[tiab]
#2	Respiration, Artificial[mh] OR artificilal respiration*[tiab] OR Pulmonary Ventilation[mh] OR pulmonary ventilat*[tiab] OR Ventilators, Mechanical[mh] OR mechanical ventilat*[tiab] OR positive-pressure respiration*[tiab] OR positive pressure ventilat*[tiab]
#3	pressure control*[tiab] OR PCV[tiab] OR volume control*[tiab] OR VCV[tiab]
#4	airway pressure release ventilat*[tiab] OR APRV[tiab]
#5	synchronized intermittent mandatory ventilation[tiab] OR intermittent mandatory ventilation[tiab] OR SIMV[tiab] OR IMV[tiab]
#6	PSV[tiab] OR pressure support[tiab]
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#9	#1 AND #7 AND #8

CENTRAL (Search date : 2020/7/8)

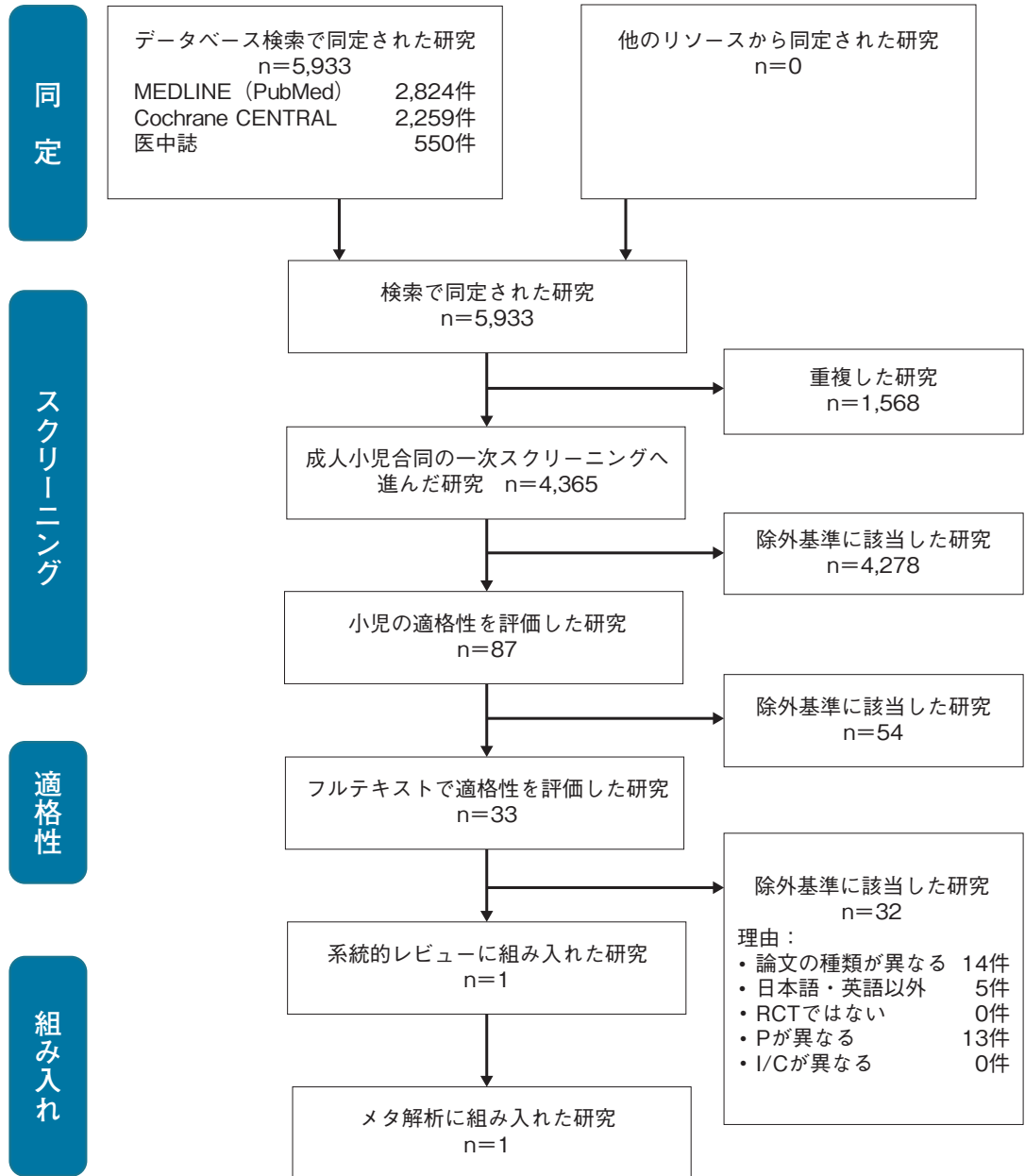
#1	[mh "respiratory distress syndrome, adult"] OR "acute respiratory distress syndrom":ti,ab OR [mh "respiratory insufficiency"] OR [mh "acute lung injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR "acute respiratory failure":ti,ab OR ALI:ti,ab OR ARDS:ti,ab
#2	[mh "Respiration, Artificial"] OR "artificial respiration":ti,ab OR [mh "Pulmonary Ventilation"] OR "pulmonary ventilation":ti,ab OR [mh "Ventilators, Mechanical"] OR "mechanical ventilation":ti,ab OR "positive-pressure respiration":ti,ab OR "positive pressure ventilation":ti,ab
#3	"pressure control":ti,ab OR PCV:ti,ab OR "volume control":ti,ab OR VCV:ti,ab
#4	"airway pressure release ventilation":ti,ab OR APRV:ti,ab
#5	"synchronized intermittent mandatory ventilation":ti,ab OR "intermittent mandatory ventilation":ti,ab OR SIMV:ti,ab OR IMV:ti,ab
#6	PSV:ti,ab OR "pressure support":ti,ab
#7	{OR #2-#6}
#8	#1 AND #7
#9	[mh animals] NOT [mh humans]
#10	#8 NOT #9

Igakū-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/7/8)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 呼吸促進症候群/AL OR ARDS/AL OR "acute respiratory distress syndrome"/AL OR 急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL OR 急性肺障害/AL OR 急性肺傷害/AL OR "acute lung injury"/AL OR 呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL OR 呼吸機能不全/AL
#2	人工呼吸/TH OR 人工呼吸/AL OR 人工換気/AL OR レスプレータ/AL OR ベンチレータ/AL OR 機械換気/AL OR 機械的換気/AL OR 人工換気/AL OR 調節呼吸/AL OR 調節換気/AL OR 陽圧呼吸/AL OR 陽圧換気/AL
#3	従圧/AL OR 圧規定/AL OR 従量/AL OR 量規定/AL OR PCV/AL OR VCV/AL
#4	APRV/AL OR 気道内圧開放式/AL OR 気道内圧解放式/AL OR "Airway Pressure Release Ventilation"/AL

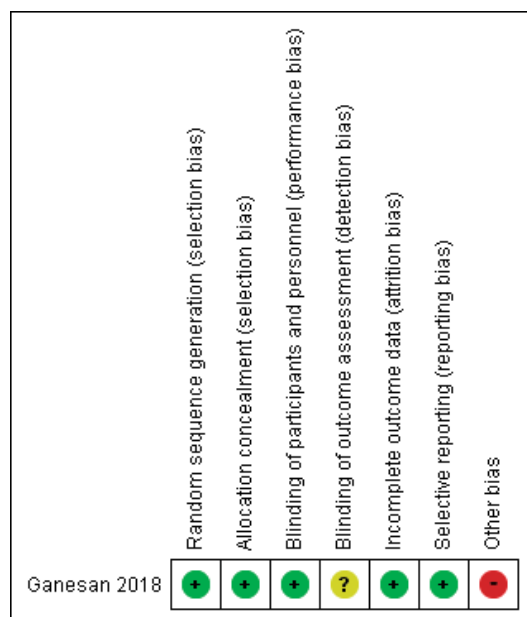
#5	間欠性強制換気/TH OR 同期式間欠的強制/AL OR 間欠的強制/AL OR SIMV/AL OR IMV/AL OR "synchronized intermittent mandatory"/AL OR "intermittent mandatory"/AL
#6	プレッシャーサポート/AL OR PSV/AL OR "pressure support"/AL OR "pressure-support"/AL
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	((RD= ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR (ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL)) NOT (CK= 動物 NOT CK= ヒト)) AND (PT=会議録除く)
#9	#1 AND #7 AND #8

資料 PCQ7-2 フローダイアグラム

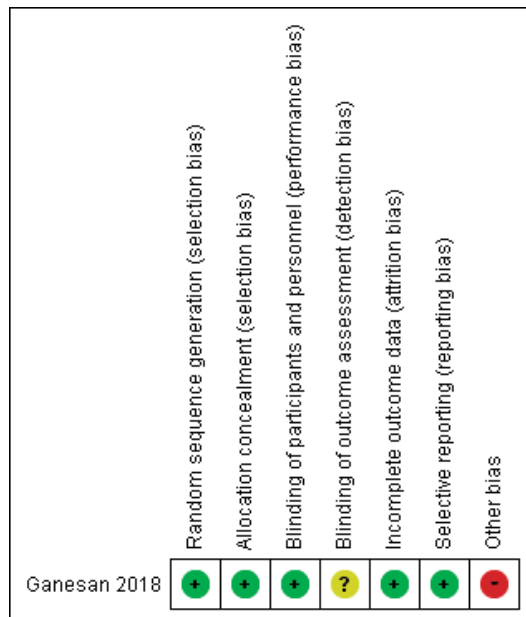


資料 PCQ7-3 Risk of bias

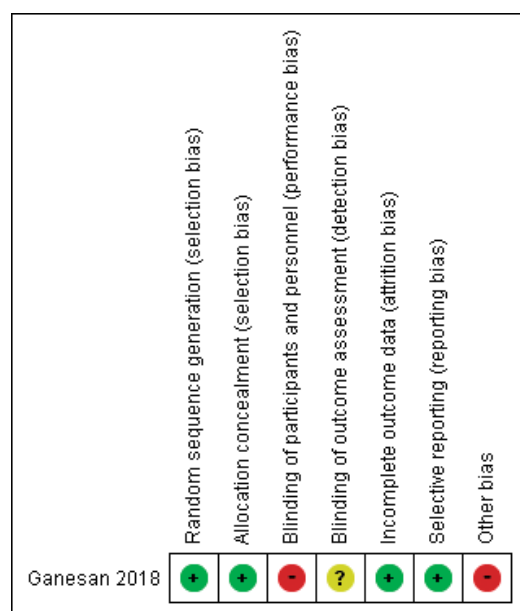
28日死亡



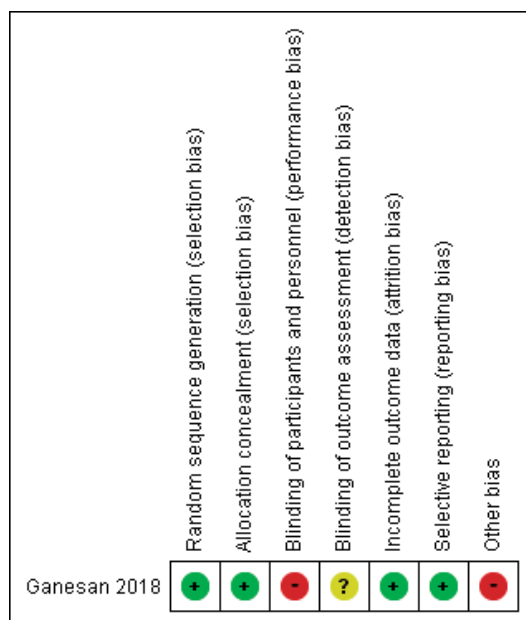
発達予後



VFD



入院日数



血行動態の悪化

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ganesan 2018	+	+	-	?	+	+	-

圧損傷

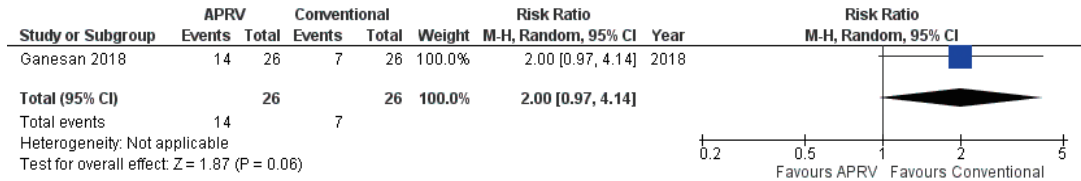
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ganesan 2018	+	+	-	?	+	+	-

酸素化

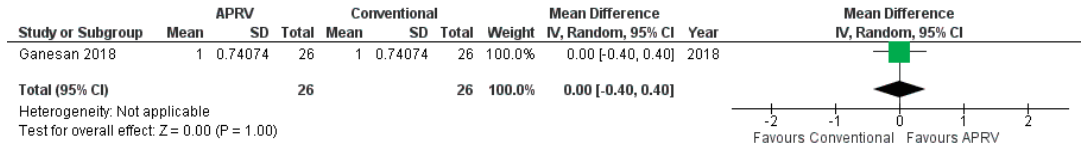
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ganesan 2018	+	+	+	?	+	+	-

資料 PCQ7-4 Forest plot

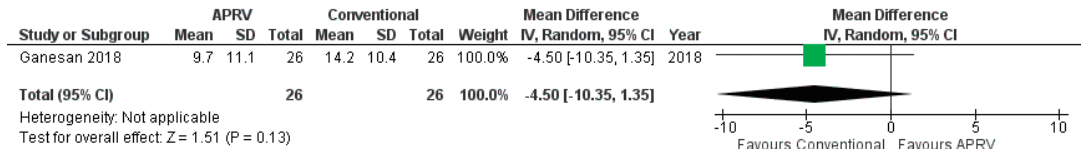
28日死亡



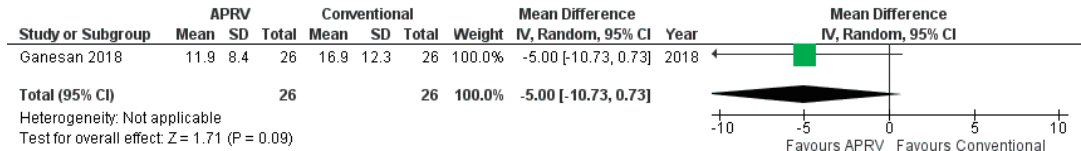
発達予後



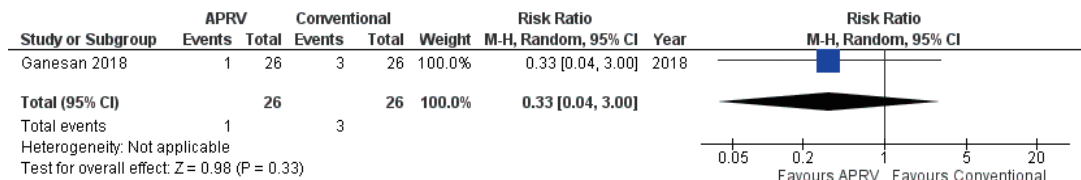
VFD



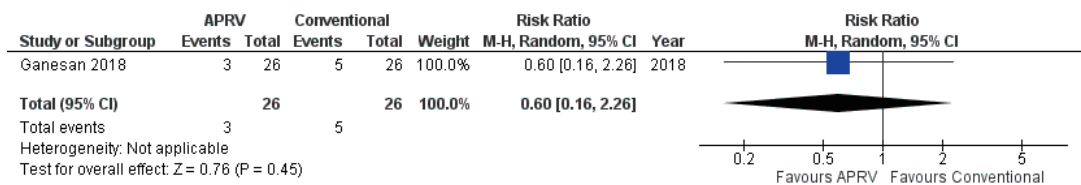
入院日数



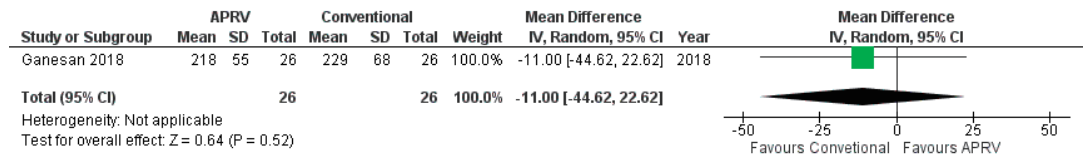
血行動態の悪化



圧損傷



酸素化



資料 PCQ7-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	APRV	Conventional	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
28日死亡												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	14/26 (53.8%)	7/26 (26.9%)	RR 2.00 (0.97~4.14)	1,000人あたり269人増加 (8人減少~845人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
発達予後 (180日後のPCPC ^c)												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	26	26	-	0 (0.4減少~0.4増加)	⊕⊕○○ 低	重大
VFD												
1	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	26	26	-	平均4.5日短縮 (10.35日短縮~1.35日延長)	⊕⊕○○ 低	重大
入院日数												
1	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	26	26	-	平均5日短縮 (10.73日短縮~0.73日延長)	⊕⊕○○ 低	重大
血行動態の悪化												
1	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^f	なし	1/26 (3.8%)	3/26 (11.5%)	RR 0.33 (0.04~3.00)	1,000人あたり77人減少 (111人減少~231人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
ハロトラウマ												
1	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^f	なし	3/26 (11.5%)	5/26 (19.2%)	RR 0.60 (0.16~2.26)	1,000人あたり77人減少 (162人減少~242人増加)	⊕○○○ 非常に低	重要
酸素化 (24時間後のP/F比)												
1	ランダム化試験	深刻 ^g	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	26	26	-	平均11減少 (44.62減少~22.62増加)	⊕⊕○○ 低	重要

CI：信頼区間，RR：リスク比，OIS：最適情報量。

説明

- inclusionされた1つの研究で，high risk of other bias (P/F比のベースラインが2群間で大きく異なる)があり，1段階グレードダウンとした。
- 総サンプルサイズが52人でOISを満たさない。アウトカム推定の95% CIが害の治療閾値をまたぐ。したがって，不精確さは深刻と判断し，1段階グレードダウンとした。
- PCPC：Pediatric Cerebral Performance Category Scale。
- 総サンプルサイズが52人でOISを満たさず，アウトカム推定効果の95% CI内で推奨の方向性が異なり得る。したがって，不精確さは深刻と判断し，1段階グレードダウンとした。

- e. Inclusionされた1つの研究で、high risk of other bias (P/F比のベースラインが2群間で大きく異なる)であり、参加者と治療提供者の盲検化が high risk of bias であるため、1段階グレードダウンとした。
- f. 総サンプルサイズが52人でOISを満たさず、アウトカム推定効果の95% CIが益と害の治療閾値をまたぎ非常に深刻と判断し、2段階グレードダウンとした。
- g. Inclusionされた1つの研究で、high risk of other bias (P/F比のベースラインが2群間で大きく異なる)があり、介入後24時間のP/F比がアウトカムのために、バイアスのリスクが深刻であると判断し、1段階グレードダウンとした。

資料 PCQ7-6 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ7：小児 ARDS 患者に APRV を使用するか？

集団：	小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は 20 歳以下），人工呼吸器管理された ARDS 患者（論文の定義に準ずる）
介入：	APRV で人工呼吸器管理を行う
比較対照：	VCV もしくは PCV で人工呼吸器管理を行う
主要なアウトカム：	死亡，発達予後，VFD，入院日数，血行動態の悪化
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS 患者における人工呼吸器管理は，原疾患の治療と同様に重要である．人工呼吸の最適な換気条件として何を選択すべきか未だ明らかではない．APRV は高気道内圧を維持できるため ARDS にしばしば用いられているが，小児患者における有効性は定かではない
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS 患者における人工呼吸器管理は，原疾患の治療と同様に重要である．人工呼吸の最適な換気モードとして何を選択すべきか明らかでない．APRV は高気道内圧を維持できるため ARDS にしばしば用いられているが，小児患者における有効性は定かではない．したがって，この問題の優先度は高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SR の結果，PICO に一致した RCT が 1 件 ¹⁾ (n=52) 施行されていた益のアウトカムとして，発達予後（180 日後の PCPC）に関する効果推定値は平均 0 変化（95% CI：0.4 悪化～0.4 改善），入院日数は平均 5 日短縮（95% CI：10.73 日短縮～0.73 日延長），VFD は平均 4.5 日短縮（95% CI：10.35 日短縮～1.35 日延長）であった．28 日死亡は望ましい効果として想定していたが，後述のように死亡が増加したために望ましくない効果として扱った．以上，発達予後，入院日数，VFD を望ましい効果として考慮すると，介入による望ましい効果を「小さい」と判断した	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	害のアウトカムとして、28日死亡に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」でリスク差269人増加/1,000人(95% CI: 8人減少~845人増加)、血行動態の悪化はリスク差77人減少/1,000人(95% CI: 111人減少~231人増加)であった。したがって、望ましくない効果は「中程度」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？
What is the overall certainty of the evidence of effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																		
<input checked="" type="radio"/> とても低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>28日死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>発達予後</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>VFD</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>入院日数</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>血行動態の悪化</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ とても低</td> </tr> </tbody> </table> <p>エビデンスの確実性 望ましい効果の結果は、介入により「発達予後(180日後のPCPC)」で平均0変化、「入院日数」で平均5日短縮、「VFD」で平均4.5日短縮であった。エビデンスの確実性は、ともに「低」であった。一方、望ましくない効果の結果は、介入により「28日死亡」で269人増加/1,000人、「血行動態の悪化」で77人減少/1,000人であった。エビデンスの確実性は「低」、「とても低」であった。以上より、望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いアウトカムの確実性を採用し「とても低」と判断した</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	28日死亡	重大	⊕⊕○○ 低	発達予後	重大	⊕⊕○○ 低	VFD	重大	⊕⊕○○ 低	入院日数	重大	⊕⊕○○ 低	血行動態の悪化	重大	⊕○○○ とても低	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																		
28日死亡	重大	⊕⊕○○ 低																		
発達予後	重大	⊕⊕○○ 低																		
VFD	重大	⊕⊕○○ 低																		
入院日数	重大	⊕⊕○○ 低																		
血行動態の悪化	重大	⊕○○○ とても低																		

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	死亡は一般的に重大なアウトカムであり、これに対する価値観の重要な不確実性や多様性はないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input checked="" type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ					
	アウトカム	対照	介入 (APRV)	絶対差 (95% CI)	相対効果 (95% CI)	
	28日死亡	7/26 (26.9%)	14/26 (53.8%)	269人増加/ 1,000人 (8人減少～ 845人増加)	RR 2.00 (0.97～4.14)	
	発達予後 (180日後の PCPC)	-	-	0 (0.4悪化～ 0.4改善)	-	
	VFD	-	-	平均 4.5日短縮 (10.35日短縮～ 1.35日延長)	-	
	入院日数	-	-	平均 5日短縮 (10.73日短縮～ 0.73日延長)	-	
	血行動態の悪化	3/26 (11.5%)	1/26 (3.8%)	77人減少/ 1,000人 (111人減少～ 231人増加)	RR 0.33 (0.04～3.00)	

以上から、望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して、「たぶん対照が有利」とした

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	過剰な自発呼吸による肺損傷の可能性を懸念する医療従事者がいることを考えると、受け入れられない可能性がある	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	特定の人工呼吸器があれば可能であるものの、そうでない場合には実現可能性は低く、一概には言えない	

判断の要約

	判断						
問題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	とても低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

小児 ARDS 患者において、換気条件として APRV を実施しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

すでに APRV 専用人工呼吸器を有し、その使用に慣れている施設において実施を否定するものではない。

理由 Justification

疑問 小児 ARDS 患者に APRV を使用するか？

患者 小児（論文の定義に準ずる、明記されていない場合は 20 歳以下）、人工呼吸器管理された ARDS 患者（論文の定義に準ずる）。

介入 APRV による人工呼吸器管理。

対照 VCV もしくは PCV による人工呼吸器管理。

アウトカム 28 日死亡、発達予後、VFD、入院日数、血行動態の悪化。

エビデンスの要約

SR の結果、PICO に一致した RCT が 1 件¹⁾ (n=52) 施行されていた。

益のアウトカムとして、発達予後（180 日後の PCPC）に関する効果推定値は平均 0 変化（95% CI：0.4 悪化～0.4 改善）、VFD は平均 4.5 日短縮（95% CI：10.35 日短縮～1.35 日延長）、入院

日数は平均 5 日短縮 (95% CI : 10.73 日短縮~0.73 日延長) であった。28 日死亡は望ましい効果として想定していたが、後述のように死亡が増加したために望ましくない効果として扱った。以上、発達予後、VFD、入院日数を望ましい効果として考慮すると、介入による望ましい効果を「小さい」と判断した。

害のアウトカムとして、28 日死亡に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」でリスク差 269 人増加/1,000 人 (95% CI : 8 人減少~845 人増加)、血行動態の悪化はリスク差 77 人減少/1,000 人 (95% CI : 111 人減少~231 人増加) であった。したがって、望ましくない効果は「中程度」と判断した。

以上から、望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して、「たぶん対照が有利」とした。

エビデンスの確実性

望ましい効果の結果は、介入により「発達予後 (180 日後の PCPC)」で平均 0 変化、「入院日数」で平均 5 日短縮、「VFD」で平均 4.5 日短縮であった。エビデンスの確実性は、ともに「低」であった。一方、望ましくない効果の結果は、介入により「28 日死亡」で 269 人増加/1,000 人、「血行動態の悪化」で 77 人減少/1,000 人であった。エビデンスの確実性は「低」、「とても低」であった。以上より、望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いアウトカムの確実性を採用し「とても低」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

死亡率に悪い影響を与える可能性があり、その他のアウトカムに利益をもたらすとしても、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは「対照」がたぶん有利である。このため、「介入」は受け入れられない可能性があり、特定の人工呼吸器を要することから実行可能性も高くないと考えられる。

パネル会議

パネル会議において、修正 Delphi 法により、「小児 ARDS 患者において、換気条件として APRV を実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス : GRADE 2D)」が中央値 8.0、見解不一致指数 0.2920 で合意に至った。

付加的な考慮事項

すでに APRV 専用人工呼吸器を有し、その使用に慣れている施設において実施を否定するものではない。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

サブグループとしてリクルートできる肺容量の多い患者では、APRV の効果がある可能性がある。一方、ショックを伴う患者、先天性心疾患 (特に、単心室、右心バイパス) の患者、頭蓋内圧が上昇している患者では、血行動態についてより注意深いモニタリングが必要である。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

十分な自発呼吸を残しながら非協力的な小児患者を安全に管理することは鎮痛・鎮静に熟練を要する。小児の高い気道抵抗と高い胸郭コンプライアンスは、年齢により大きく変化し得る内因性 PEEP を生じる可能性がある。また、施設によっては、新たな購入コストが発生する可能性がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

なし。

研究の可能性 Research priorities

対象患者におけるリクルートできる肺容量の多寡，強い自発呼吸に対する対応などにより効果が異なる可能性があり得る．今後の研究に際しては十分なデザイン構築と注意深いモニタリングが必要である．

参考文献

- 1) Lalgudi Ganesan S, Jayashree M, Chandra Singhi S, et al. Airway pressure release ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2018 ; 198 : 1199-207.

領域 F 小児領域

PCQ
8

小児 ARDS 患者の SpO₂ の目標値をどのように設定するか？

推奨

小児 ARDS 患者に対する特定の SpO₂ 目標値は推奨を提示できないが、臓器障害を生じるような高酸素血症や低酸素血症を避けられるように SpO₂ 目標値を設定している (in our practice statement).

1 背景、この問題の優先度

高濃度酸素投与による管理は、肺線維化を助長する有害事象が報告されている。一方で、低 SpO₂ 管理は生存率を向上させるのか、有害事象により予後を悪化させるのかは不明である。酸素飽和度の目標値に関して、小児 ARDS 患者に対する介入研究および系統的レビューは現在までに存在しない。したがって、小児 ARDS 患者において低 SpO₂ 管理の効果や有害事象を明らかにすることは重要な臨床課題であり、この問題の優先度は高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：小児 (論文の定義に準ずる、明記されていない場合は 20 歳以下)、ARDS 患者 (論文の定義に準ずる)。

介入 (I)：低 SpO₂ 管理。

対照 (C)：通常の管理。

アウトカム (O)：死亡、発達予後、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、入院日数、ICU 滞在日数、重篤な低酸素血症。

2 エビデンスの要約

該当の研究なし。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

該当する研究はなく、効果のバランスに関しては判定不能である。特定の SpO₂ を目標とする管理は人工呼吸器の設定変更のみで可能であり、すでに日常臨床で実行されていることから、受け入れや実行可能性に問題はないと考えられる。

5 パネル会議

事前会議において、修正 Delphi 法により、「小児 ARDS 患者に対する特定の SpO₂ 目標値は推奨できないが、高酸素血症と臓器障害を生じるような低酸素血症を避けられるように SpO₂ 目標値を設定している」が中央値 8 点、見解不一致指数 0.0000、で in our practice state-

mentとして合意に至った。

パネル会議において、高酸素血症の意味が曖昧であるという意見が出た。そのため、推奨文を「小児 ARDS 患者に対する特定の SpO₂目標値は推奨を提示できないが、臓器障害を生じるような高酸素血症や低酸素血症を避けられるように SpO₂目標値を設定している」に変更し、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9 点、見解不一致指数 0.1316 で in our practice statement として合意に至った。

3 サブグループの検討事項

チアノーゼ性心疾患、肺高血圧、急性期の頭蓋内疾患など、低酸素血症によって大きなリスクが伴う症例では益と害について注意深い検討が必要である。

4 実施上の考慮事項

検討に使用されたエビデンスはないが、すでに日常診療で実行されている。コストに関しては特に問題は生じないと思われる。低酸素血症の有害性、認容性は患者背景によって異なると考えられるため、症例によって検討する必要がある。SpO₂を 100%で管理している場合、PaO₂の変化を迅速に把握することが困難なことに注意する必要がある。一方で、SpO₂が 92%未満の時、中心静脈血酸素飽和度や乳酸値など、酸素需給の指標をモニタリングする必要がある。また、低 SpO₂管理を行う場合には、SpO₂が目標値を下回った場合に迅速に介入できる必要がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、類似の内容が「CQ30 成人 ARDS 患者において低 SpO₂ (PaO₂) を目標とする管理を行うか？」に記載されている。RCT 6 件を用いたメタ解析

の結果を根拠に、成人 ARDS 患者において過度な低 SpO₂ (PaO₂) を目標とした管理を行わないことが条件付きで推奨されている。また、PALICC¹⁾では、「PEEP が 10 cm H₂O 未満の軽度の小児 ARDS では、SpO₂を一般的に 92~97%に維持することを推奨する (弱い合意)、PEEP を最適化した後、PEEP が 10 cm H₂O 以上の小児 ARDS に対しては、より低い SpO₂レベル (88~92%の範囲) を検討することを推奨する (強い合意)」と記載されている。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題として低酸素血症による臓器障害が増加していないかなど、更なる情報について収集する必要がある。また、それ以外にも臨床上の問題がないか、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

小児 ARDS を対象とした permissive hypoxemia を評価した大規模研究は現在まで行われていない。小児 ARDS の研究には、0 歳から 18 歳まで含まれることがある。しかし、未熟性が問題になる可能性のある患者群と成人同様の体格を持つ患者では、患者間の解剖学的背景が大きく異なる。したがって、まずは小児 ARDS の研究では患者の年齢を均一なものとする必要がある。さらに、小児 ARDS の患者群で酸素化の目標値によって分けた患者群を比較した RCT が必要である。その上で、permissive hypoxemia について再定義し、ARDS に対する人工呼吸器管理の方法を統一した上で酸素化の目標値を決める必要がある。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory distress syndrome」「Acute lung injury」「Respiratory insufficiency」

「Oxygen Inhalation Therapy」「Oximetry」「SpO₂」「Randomized controlled trial」「急性呼吸促拍症候群」「急性肺損傷」「呼吸不全」「酸素吸入療法」「酸素飽和度」「パルスオキシメータ」「ランダム化比較試験」をキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で2020年7月2日までの文献を検索したところ2,016件の研究が同定され、スクリーニングの結果RCTは0件だった。

参考文献

- 1) Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : 428-39.

9 本CQで対象とした研究

該当なし。

10 資料一覧

- ・資料PCQ8-1 Search strategy.
- ・資料PCQ8-2 フローダイアグラム.
- ・資料PCQ8-3 Evidence-to-Decision.

資料 PCQ8-1 Search strategy

MEDLINE via Pubmed (Search date : 2020/7/2)

#1	Respiratory distress syndrome,adult[mh] OR adult respiratory distress syndrom*[tiab] OR acute respiratory distress syndrom*[tiab] OR ARDS[tiab]
#2	acute lung injury[mh] OR acute lung injur*[tiab] OR ALI[tiab]
#3	acute lung fail*[tiab] OR acute lung depression[tiab]
#4	Critical Illness[mh] OR critically ill*[tiab] OR critical ill*[tiab]
#5	Respiratory insufficiency[mh] OR Respiratory insufficiency[tiab]
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	Oxygen Inhalation Therapy[mh] OR oxygen therap*[tiab]
#8	Oximetry[mh] OR Oximetr*[tiab]
#9	P/F[tiab] OR PaO ₂ /FiO ₂ [tiab] OR Oxygen Saturation[tiab] OR SpO ₂ [tiab]
#10	#7 OR #8 OR #9
#11	#6 AND #10
#12	randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]
#13	#12 NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#14	#11 AND #13

CENTRAL (Search date : 2020/7/2)

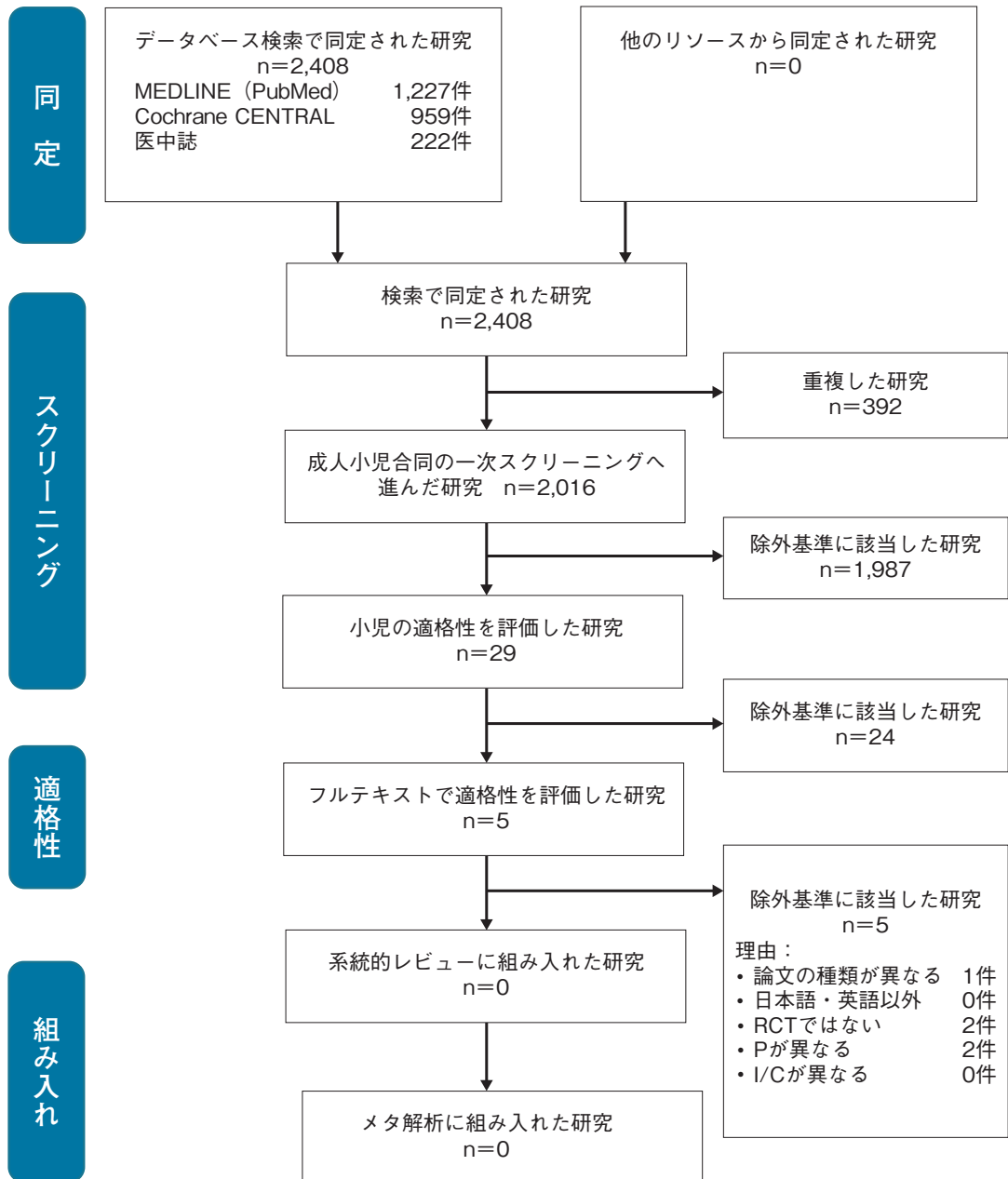
#1	[mh "Respiratory distress syndrome,adult"] OR "adult respiratory distress syndrom":ti,ab OR "acute respiratory distress syndrom":ti,ab OR ARDS:ti,ab
#2	[mh "acute lung injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#3	"acute lung failure":ti,ab OR "acute lung depression":ti,ab
#4	[mh "Critical Illness"] OR "critically ill":ti,ab OR "critical ill":ti,ab OR "critically illness":ti,ab OR "critical illness":ti,ab
#5	[mh "Respiratory insufficiency"] OR "Respiratory insufficiency":ti,ab
#6	{OR #1-#5}
#7	[mh "Oxygen Inhalation Therapy"] OR "oxygen therapy":ti,ab
#8	[mh Oximetry] OR Oximetry:ti,ab
#9	"P/F":ti,ab OR "PaO ₂ /FiO ₂ " OR "Oxygen Saturation":ti,ab OR SpO ₂ :ti,ab
#10	{OR #7-#9}
#11	#6 AND #10
#12	[mh Animals] NOT [mh Humans]
#13	#11 NOT #12

Igakyo-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/7/2)

#1	呼吸窮迫症候群 - 急性/TH OR 呼吸窮迫症候群/TA OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA OR RDS/TA
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA OR 急性肺障害/TA OR 急性肺傷害/TA
#3	危篤/TH OR 危篤/TA OR 重症/TA
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	酸素吸入療法/TH OR 酸素吸入療法/TA
#7	酸素飽和度測定/TH OR 動脈血酸素飽和度測定/TH OR 酸素飽和度/TA OR SpO ₂ /TA

#8	パルスオキシメーター/TA
#9	"P/F"/TA OR "PaO ₂ /FiO ₂ "/TA
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#5 AND #10
#12	(ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL) AND (PT=会議録除く)
#13	#11 AND #12

資料 PCQ8-2 フローダイアグラム



資料 PCQ8-3 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ8：小児 ARDS 患者の SpO ₂ の目標値をどのように設定するか？	
集団：	小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は 20 歳以下），ARDS 患者（論文の定義に準ずる）
介入：	低 SpO ₂ 管理
比較対照：	通常の管理
主要なアウトカム：	死亡，発達予後，人工呼吸器非使用日数（VFD），入院日数，重篤な低酸素血症
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	高濃度酸素投与による管理は，肺線維化を助長する有害事象が報告されている．一方で，低 SpO ₂ 管理は生存率を向上させるのか，有害事象により予後を悪化させるのかは不明である．酸素飽和度の目標値に関して，小児 ARDS 患者に対する介入研究および系統的レビューが現在までに存在しない．そのため，低 SpO ₂ 管理の効果やエビデンスの確実性は不明である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	高濃度酸素投与による管理は，肺線維化を助長する有害事象が報告されているが，低 SpO ₂ 管理は生存率向上に寄与するか，また，低 SpO ₂ 管理による有害事象はないか（許容できるものか）について，小児の ARDS 患者に対する介入研究および系統的レビューが現在までに存在せず，その効果やエビデンスの確実性は不明である．したがって，この問題の優先度は高い	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない	低酸素血症を許容する管理によって、人工呼吸器管理中の高い吸入酸素濃度を避ける、人工呼吸器関連肺損傷（ventilator associated lung injury：VALI）を減少させるといった益が期待される。一方で、低 SpO ₂ 管理によって安全域は狭くなり、低酸素血症に起因する臓器障害が増えることも懸念される。通常の SpO ₂ 管理と低 SpO ₂ 管理の比較は行われておらず、エビデンスの確信性の記述は行えない	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	死亡は一般的に重大なアウトカムであり、これに対する価値観の重要な不確実性や多様性はないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects		
望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？ Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	該当の研究なし	
受け入れ Acceptability		
介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？ Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SpO ₂ が通常よりも低いことを受け入れ難い患者、家族、医療従事者もいる可能性があり、「たぶんはい」とした。通常よりも低いSpO ₂ での管理が必要なことを理解し受け入れられるように説明が必要である	
実行可能性 Feasibility		
その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	通常よりも低いSpO ₂ を容認する管理は人工呼吸器の設定のみで可能である。また、Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC)のconsensus statementで記載されており、すでに日常臨床で実行されている。有害性などを考慮しても実行可能と思われる	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない

望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

小児 ARDS 患者に対する特定の SpO₂目標値は推奨を提示できないが、臓器障害を生じるような高酸素血症や低酸素血症を避けられるように SpO₂目標値を設定している (in our practice statement).

理 由 Justification

疑 問 小児 ARDS 患者の SpO₂の目標値をどのように設定するか？

患 者 小児 (論文の定義に準ずる, 明記されていない場合は 20 歳以下), ARDS 患者 (論文の定

義に準ずる)。

介入 低 SpO₂管理。

対照 通常の管理。

アウトカム 死亡、発達予後、VFD、入院日数、ICU 滞在日数、重篤な低酸素血症。

解説

ARDS 患者の換気戦略は、組織や臓器への酸素供給を保ちつつ酸素毒性や VALI の発生を抑えることである。低い酸素飽和度を許容するというコンセプトは「permissive hypoxemia」といわれる。

小児 ARDS の患者に対して、一時的に酸素化を改善させることは長期的な予後を改善させることに関連しない¹⁻³⁾。また、高濃度酸素の吸入、高酸素血症は活性酸素の産生から、肺胞上皮細胞を含む細胞傷害が懸念される。PALICC では、軽症小児 ARDS に対して SpO₂ の目標値を 92~97% とし、PEEP 10 cmH₂O 未満とすることを推奨している。PEEP 10 cmH₂O 以上を必要とする小児 ARDS の患者に対して、SpO₂ 88~92% を目標とする低 SpO₂ 管理を考慮することを推奨しているが、これを支持する根拠がないことも記載されている。また、酸素化と換気の目標は換気補助による益と害を考慮して微調整することも推奨されている。重症の小児 ARDS 患者で SpO₂ 100% を目指す必要はなく、高酸素血症は避けるべきである。Permissive hypoxemia には臓器障害の懸念があるため、SpO₂ を 92% 未満で管理する際には、中心静脈血酸素飽和度など酸素需給の指標をモニタリングすることが推奨されている⁴⁾。2020 年に出版された『SSCG in children』では、敗血症に起因する小児 ARDS の患者に対する酸素飽和度の目標値は記載されていない⁵⁾。

低 SpO₂ 管理を行う際には併存する疾患を考慮することも重要である。先天性心疾患を伴わない肺高血圧症では SpO₂ 92% 未満、PaO₂ < 60 mmHg の小児は酸素の投与が妥当だとされている⁶⁾。また、急性期頭蓋内疾患など低酸素血症の害が大きくなる疾患に関しても注意する必要がある。

小児 ARDS の患者に対して低 SpO₂ 管理と通常の管理を比較した良質なエビデンスがないため、本 CQ に対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに、本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく、あくまで現状の診療の記述である。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため、エビデンスの確実性の評価はできない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

該当する研究はなく、効果のバランスに関しては判定不能である。特定の SpO₂ を目標とする管理は人工呼吸器の設定変更のみで可能であり、すでに日常臨床で実行されていることから、受け入れや実行可能性に問題はないと考えられる。

パネル会議

事前会議において、修正 Delphi 法により、「小児 ARDS 患者に対する特定の SpO₂ 目標値は推奨できないが、高酸素血症と臓器障害を生じるような低酸素血症を避けられるように SpO₂ 目標値を設定している」が中央値 8 点、見解不一致指数 0.0000 で in our practice statement として合意に至った。

パネル会議において、高酸素血症の意味が曖昧であるという意見が出た。そのため、推奨文を「小児 ARDS 患者に対する特定の SpO₂ 目標値は推奨を提示できないが、臓器障害を生じるような高酸素血症や低酸素血症を避けられるように SpO₂ 目標値を設定している」に変更し、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9 点、見解不一致指数 0.1316 で in our practice statement として合意に至った。

付加的な考慮事項 なし。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

チアノーゼ性心疾患，肺高血圧，急性期の頭蓋内疾患など，低酸素血症によって大きなリスクが伴う症例では益と害について注意深い検討が必要である。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

検討に使用されたエビデンスはないが，すでに日常診療で実行されている。コストに関しては特に問題は生じないと思われる。低酸素血症の有害性，認容性は患者背景によって異なると考えられるため，症例によって検討する必要がある。SpO₂を100%で管理している場合，PaO₂の変化を迅速に把握することが困難なことに注意する必要がある。一方で，SpO₂が92%未満の時，中心静脈血酸素飽和度や乳酸値など，酸素需給の指標をモニタリングする必要がある。

また，低SpO₂管理を行う場合には，SpO₂が目標値を下回った場合に迅速に介入できる必要がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって臨床上の問題として低酸素血症による臓器障害が増加していないかなど，更なる情報について収集する必要がある。また，それ以外にも臨床上の問題がないか，本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

小児を対象に低SpO₂を目標とした管理の安全性と妥当性を調査した研究としてOxy-PICU trialがある⁷⁾。酸素投与を必要とする患者を対象として，SpO₂>94%とSpO₂88~92%の管理を比較することを意図した研究であり，低SpO₂を目標に管理をすることが安全であることが示唆されている。しかし，本研究はARDS患者のみを対象としていない。また，低SpO₂管理群の平均SpO₂が94%と重症ARDS患者の目標値を超えており，小児ARDS患者にあてはめて考えることはできない。すなわち，小児ARDSを対象としたpermissive hypoxemiaを評価した大規模研究は現在まで行われていない。

小児ARDSの研究には，0歳から18歳まで含まれることがある。しかし，未熟性が問題になる可能性のある患者群と成人同様の体格を持つ患者では，患者間の解剖学的背景が大きく異なる。したがって，まずは小児ARDSの研究では患者の年齢を均一なものとする必要がある。さらに，小児ARDSの患者群で酸素化の目標値によって分けた患者群を比較したRCTが必要である。その上で，permissive hypoxemiaについて再定義し，ARDSに対する人工呼吸器管理の方法を統一した上で酸素化の目標値を決める必要がある。

参考文献

- 1) Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury : a randomized controlled trial. JAMA 2005 ; 294 : 229-37.
- 2) Dobyns EL, Anas NG, Fortenberry JD, et al. Interactive effects of high-frequency oscillatory ventilation and inhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure in pediatrics. Crit Care Med 2002 ; 30 : 2425-9.

- 3) El-Nawawy A, Moustafa A, Heshmat H, et al. High frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled study. *Turk J Pediatr* 2017 ; 59 : 130-43.
- 4) Rimensberger PC, Cheifetz IM. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome : proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : S51-60.
- 5) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 10-67.
- 6) Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo T-P, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension : The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network(EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019 ; 38 : 879-901.
- 7) Peters MJ, Jones GAL, Wiley D, et al. Conservative versus liberal oxygenation targets in critically ill children : the randomised multiple-centre pilot Oxy-PICU trial. *Intensive Care Med* 2018 ; 44 : 1240-8.

領域 F 小児領域

PCQ 9

中等症以上の小児 ARDS 患者の 早期に筋弛緩薬を使用するか？

推 奨

中等症以上の小児 ARDS 患者に対する筋弛緩薬の早期使用の推奨を提示することはできないが、中等症以上の成人 ARDS 患者の治療戦略に則り、早期に筋弛緩薬が使用されることがある (in our practice statement).

1 背景、この問題の優先度

成人 ARDS 患者に対する筋弛緩薬の使用は、肺胞への過剰なストレスを避け、バロトラウマの軽減や酸素化の改善が報告され、予後を改善することが示唆されている。しかし、自発呼吸を減少・消失させた治療を行うことによる合併症も多く報告されている。筋弛緩薬を用いて、自発呼吸を減少・消失させる人工呼吸器管理が、小児 ARDS 患者において有効かどうかを明らかにすることは重要な臨床課題である。したがって、この問題の優先度は高い。

2 解 説

1 PICO

患者 (P)：小児 (論文の定義に準ずる、明記されていない場合は 20 歳以下)、中等症以上の ARDS 患者 (論文の ARDS の定義に準ずる)。

介入 (I)：筋弛緩薬使用あり (診断から 48 時間以内に使用)。

対照 (C)：筋弛緩薬使用なし。

アウトカム (O)：死亡、発達予後、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、入院日数、人工呼吸

器関連肺炎の増加。

2 エビデンスの要約

該当の研究なし。

3 エビデンスの確実性

該当の研究がないため、エビデンスの確実性の記述は行えない。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

筋弛緩薬は、人工呼吸器管理を要する ARDS 患者において、患者-人工呼吸器非同調の減少、酸素消費量の低下、呼吸器系コンプライアンスおよび機能的残気量の増加、コンプライアンスの保たれた肺領域の過膨張の予防といった利点があると考えられている。一方で、筋弛緩薬には ICU acquired weakness (ICU-AW) の発症のような有害性が考えられる。しかし、小児 ARDS 患者において筋弛緩薬の効果と害のバランスの比較は行われていない。筋弛緩薬自体は日常臨床で使用されており、有害性を考慮しても受け入れ、実行可能性の問題はないと考えら

れる。

5 パネル会議

事前投票において、推奨文「中等症以上の小児ARDS患者に対する筋弛緩薬の早期使用の推奨を提示することはできないが、中等症または重症の成人ARDS患者の治療戦略に則り、早期に筋弛緩薬が使用されている現状がある」、付帯事項「現時点で成人ARDSにおけるRCTで使用されている筋弛緩薬はシスアトラクリウムであるが、本邦では2021年1月現在未承認薬であることに留意する」が、修正Delphi法により、中央値8点、見解不一致指数0.1316でin our practice statementとして合意に至った。

パネル会議において、筋弛緩薬の使用頻度を過大評価していること、シスアトラクリウムに言及する必要はないことが指摘された。そのため、推奨文を「中等症以上の小児ARDS患者に対する筋弛緩薬の早期使用の推奨を提示することはできないが、中等症または重症の成人ARDS患者の治療戦略に則り、早期に筋弛緩薬が使用されることがある」、付帯事項なしとして、再投票を行った。修正Delphi法により、中央値9点、見解不一致指数0.1316でin our practice statementとして合意に至った。

3 サブグループの検討事項

サブグループとして、PALICC定義におけるARDSの酸素化障害の重症度（軽症・中等症・重症）で分類した検討が必要である。

4 実施上の考慮事項

現時点で成人ARDSにおけるRCTで使用されている筋弛緩薬はシスアトラクリウムであるが、本邦では2021年1月現在未承認薬であることに留意する。筋弛緩薬を使用した症例では、慎重に呼吸循環動態の変化をモニタリング

する。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、同様の内容が「CQ31 中等症もしくは重症の成人ARDS患者の早期に筋弛緩薬を使用すべきか？」に記載されている。RCT 5件を用いたメタ解析手法の結果を根拠に、早期に筋弛緩薬を投与することが条件付きで推奨されている。詳細については、CQ31を参照されたい。PALICCでは次のように記載されている。「鎮静のみでは効果的な人工換気を達成するには不十分な場合に、筋弛緩薬を必要最低限量使用し、効果をモニタリングしながら調整することが推奨されている（強い合意）¹⁾」。PEMVECCでは、「高い換気設定を要する最重度の拘束性/閉塞性病変の小児に対して、持続的な鎮静と筋弛緩薬の使用が推奨されている（強い合意）²⁾」。2020年の小児に対するSSCGでは、「敗血症による重症ARDSに対して筋弛緩薬を使用することが提案されている（弱い推奨）³⁾」。

6 治療のモニタリングと評価

筋弛緩薬使用時は鎮静レベルが不十分であった場合に起こるPTSDなどの発生が増えないか、筋弛緩薬の長期副作用としての神経障害や筋委縮がどの程度生じるのか、それらの重症度と回復期間はどのくらいなのか、などをモニタリングしなくてはならない。また、それ以外にも臨床上の問題がないか、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

中等症以上の成人ARDS患者における筋弛緩薬は、複数のRCTにより効果が害を上回る可能性が示唆されている。一方、小児領域では良

質なエビデンスはなく、その効果は不明である。未解決の課題として、筋弛緩薬の種類で効果が異なるのか、どの程度の筋弛緩深度が必要か、人工呼吸器誘発性横隔膜萎縮との関連はあるのか、などが挙げられる。また、小児特有の重要課題として発達予後への影響も検討するべきである。中等症以上の小児ARDS患者を対象とする臨床試験、RCTが必要である。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress Syndrome, Adult」 「Neuromuscular blockade」などをキーワードとしてPubMed, Cochrane CENTRALおよ

び医中誌で2020年6月23日までの文献を検索したところ1,880件の研究が同定され、スクリーニングの結果採用されたRCTは0件であった。

9 本CQで対象とした研究

なし。

10 資料一覧

- ・資料PCQ9-1 Search strategy.
- ・資料PCQ9-2 フローダイアグラム.
- ・資料PCQ9-3 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : 428-39.
- 2) Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 1764-80.
- 3) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020 ; 21 : e52-106.

資料 PCQ9-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/6/23)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR Respiratory Insufficiency[mh] OR Severe Acute Respiratory Syndrome[mh] OR respiratory distress syndrome[tiab] OR respiratory failure[tiab] OR ARDS [tiab] OR Acute Lung Injury[mh] OR acute lung injury[tiab]
#2	neuromuscular blockade[mh] OR neuromuscular blocking agents[mh] OR muscle relaxants, central[mh] OR neuromuscular blocker[tiab] OR neuromuscular blockade[tiab] OR neuromuscular blocking drug*[tiab] OR neuromuscular blocking agent*[tiab] OR muscle relaxant[tiab] OR paralytics[tiab] OR respiratory paralysis[tiab]
#3	vecuronium OR pancuronium OR rocuronium OR atracurium OR cisatracurium OR succinylcholine OR curare OR rapacuronium OR mivacurium OR mivacron OR tracrrium OR doxacurium OR nuromax OR bex OR norcuron OR zemuron OR pavulon OR tubocurarine OR gallamine OR flaxedil OR pipecuronium OR alcuronium OR toxiferine OR suxamethonium OR raplon
#4	#2 OR #3
#5	#1 AND #4
#6	animals[mh] NOT humans[mh]
#7	#5 AND #6

CENTRAL (Search date : 2020/6/23)

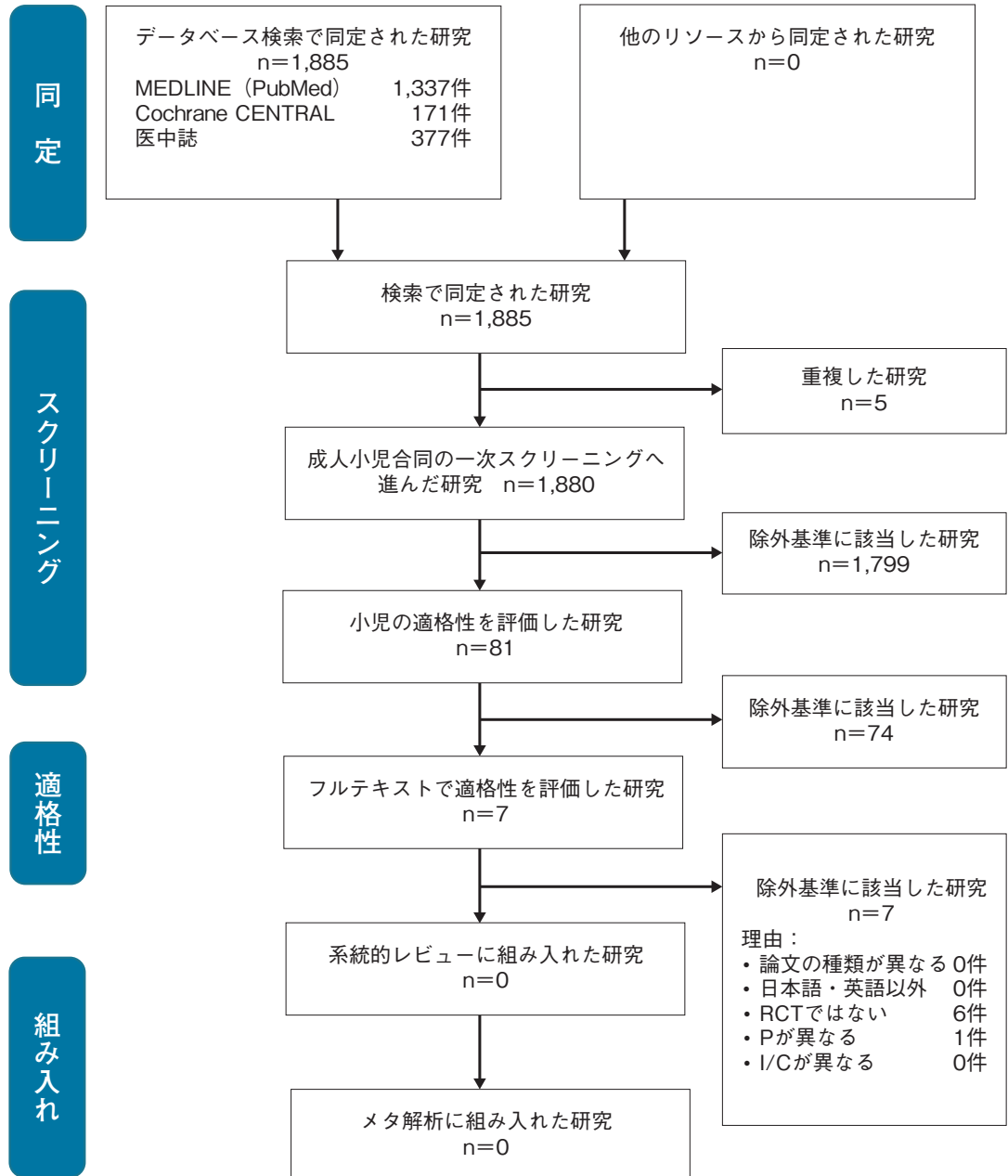
#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR Respiratory Insufficiency[mh] OR Severe Acute Respiratory Syndrome[mh] OR respiratory distress syndrome[tiab] OR respiratory failure[tiab] OR ARDS [tiab] OR Acute Lung Injury[mh] OR acute lung injury[tiab]
#2	neuromuscular blockade[mh] OR neuromuscular blocking agents[mh] OR muscle relaxants, central[mh] OR neuromuscular blocker[tiab] OR neuromuscular blockade[tiab] OR neuromuscular blocking drug*[tiab] OR neuromuscular blocking agent*[tiab] OR muscle relaxant[tiab] OR paralytics[tiab] OR respiratory paralysis[tiab]
#3	vecuronium OR pancuronium OR rocuronium OR atracurium OR cisatracurium OR succinylcholine OR curare OR rapacuronium OR mivacurium OR mivacron OR tracrrium OR doxacurium OR nuromax OR bex OR norcuron OR zemuron OR pavulon OR tubocurarine OR gallamine OR flaxedil OR pipecuronium OR alcuronium OR toxiferine OR suxamethonium OR raplon
#4	#2 OR #3
#5	#1 AND #4

Igakyo-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/23)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA
#3	重症急性呼吸器症候群/TH OR SARS/TA
#4	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/TA
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	神經筋遮断/TH OR 神經筋遮断剂/TH OR 中枢性筋弛緩剂/TH OR 神經筋遮断/TA OR 弛緩/TA

#7	("Vecuronium Bromide"/TH OR vecuronium/AL) OR (Pancuronium/TH OR pancuronium/AL) OR ("Rocuronium Bromide"/TH OR rocuronium/AL) OR ("Atracurium Besilate"/TH OR atracurium/AL) OR ("Cisatracurium Besilate"/TH OR cisatracurium/AL) OR (Succinylcholine/TH OR succinylcholine/AL) OR (Curare/TH OR curare/AL) OR ("Rapacuronium Bromide"/TH OR rapacuronium/AL) OR ("Mivacurium Chloride"/TH OR mivacurium/AL) OR ("Mivacurium Chloride"/TH OR mivacron/AL) OR ("Atracurium Besilate"/TH OR tracrium/AL) OR ("Doxacurium Chloride"/TH OR doxacurium/AL) OR ("Doxacurium Chloride"/TH OR nuromax/AL) OR bex/AL OR ("Vecuronium Bromide"/TH OR norcuron/AL) OR ("Rocuronium Bromide"/TH OR zemuron/AL) OR (Pancuronium/TH OR pavulon/AL) OR (Tubocurarine/TH OR tubocurarine/AL) OR ("Gallamine Triethiodide"/TH OR gallamine/AL) OR ("Gallamine Triethiodide"/TH OR flaxedil/AL) OR (Pipecuronium/TH OR pipecuronium/AL) OR (Alcuronium/TH OR alcuronium/AL) OR (Toxiferine/TH OR toxiferine/AL) OR (Succinylcholine/TH OR suxamethonium/AL) OR ("Rapacuronium Bromide"/TH OR raplon/AL)
#8	#6 OR #7
#9	#5 AND #8
#10	(#9) AND (PT= 会議録除く)

資料 PCQ9-2 フローダイアグラム



資料 PCQ9-3 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ9：中等症以上の小児 ARDS 患者の早期に筋弛緩薬を使用するか？	
集団：	小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は 20 歳以下），中等症以上の ARDS 患者（論文の ARDS の定義に準ずる）
介入：	筋弛緩薬使用あり（診断から 48 時間以内に使用）
比較対照：	筋弛緩薬使用なし
主要なアウトカム：	死亡，発達予後，人工呼吸器非使用日数（VFD），入院日数，人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia：VAP）の増加
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS 患者に対する筋弛緩薬の使用は，肺胞への過剰なストレスを避け，パロトラウマの軽減や酸素化の改善が報告され，予後を改善することが示唆されている。しかし，自発呼吸を減少・消失させた治療を行うことによる合併症も多く報告されている。筋弛緩薬を用いて，自発呼吸を減少・消失させる人工呼吸器管理が有効かどうかを明らかにすることは重要な臨床課題である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	成人 ARDS 患者に対する筋弛緩薬の使用は，肺胞への過剰なストレスを避け，パロトラウマの軽減や酸素化の改善が報告され，予後を改善することが示唆されている。しかし，自発呼吸を減少・消失させた治療を行うことによる合併症も多く報告されている。筋弛緩薬を用いて，自発呼吸を減少・消失させる人工呼吸器管理が，小児 ARDS 患者において有効かどうかを明らかにすることは重要な臨床課題であるが，小児 ARDS 患者に対する介入研究および系統的レビューが現在までに存在せず，その効果やエビデンスの確実性は不明である。したがって，この問題の優先度は高い	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度	エビデンスの確実性に統合	

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない		
望ましくない効果 Undesirable effects 予想される望ましくない影響はどの程度のものか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?		
判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	エビデンスの確実性に統合	
エビデンスの確実性 Certainty of evidence 効果のエビデンスの全体的な確実性は？ What is the overall certainty of the evidence of effects?		
判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input checked="" type="radio"/> 研究がない	筋弛緩薬は、人工呼吸器管理を要する ARDS 患者において、患者-人工呼吸器非同調の減少、酸素消費量の低下、呼吸器系コンプライアンスおよび機能的残気量の増加、コンプライアンスの保たれた肺領域の過膨張の予防といった利点があると考えられている。一方で、筋弛緩薬には ICU acquired weakness (ICU-AW) の発症のような有害性が考えられる。しかし、小児 ARDS 患者において筋弛緩薬の効果と害のバランスの比較は行われておらず、エビデンスの確実性の記述は行えない	
価値観 Values 人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？ Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	死亡は一般的に重大なアウトカムであり、これに対する価値観の重要な不確実性や多様性はないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input checked="" type="radio"/> わからない	該当の研究なし	

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	筋弛緩薬の使用については予後を改善させる可能性がある一方で、ICU-AW など長期的な有害事象が起こり得ることを考慮すると、患者およびその家族の受け入れについては「たぶんはい」と判断した	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	すでに人工呼吸器管理において一般的に使用されている薬剤であり、実行可能と思われる	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない

望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

中等症以上の小児 ARDS 患者に対する筋弛緩薬の早期使用の推奨を提示することはできないが、中等症以上の成人 ARDS 患者の治療戦略に則り、早期に筋弛緩薬が使用されることがある (in our practice statement).

理 由 Justification

疑 問 中等症以上の小児 ARDS 患者の早期に筋弛緩薬を使用するか？

患 者 小児 (論文の定義に準ずる, 明記されていない場合は 20 歳以下), 重篤な ARDS 患者 (論

文の ARDS の定義に準ずる)。

介入 筋弛緩薬使用あり (診断から 48 時間以内に使用)。

対照 筋弛緩薬使用なし。

アウトカム 死亡, 発達予後, VFD, 入院日数, 人工呼吸器関連肺炎の増加。

解説

成人 ARDS 患者では, 人工呼吸器関連肺損傷, 患者-人工呼吸器非同調を最小限とし, 経肺圧や酸素消費量を低下させることを目的として筋弛緩薬が早期使用され¹⁾, 複数のランドマークトライアルが施行されている^{2,3)}。本診療ガイドラインでは中等症以上の成人 ARDS 患者の早期において, 筋弛緩薬を投与することを提案している (弱い推奨/非常に低の確実性のエビデンス: GRADE 2D)。

一方, 小児 ARDS 患者に対する筋弛緩薬の早期使用の有効性を検討した RCT はなく, 知見の蓄積は十分ではない。現在までに小児 ARDS に対する筋弛緩薬の使用に対しては以下の推奨がなされている。2015 年に The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) から, 鎮静のみでは効果的な人工換気を達成するには不十分な場合に, 筋弛緩薬を必要最低限量使用し, 効果をモニタリングしながら調整することが, 専門家の strong agreement として推奨された⁴⁾。2020 年には, Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG) から, 敗血症による重症 ARDS に対して筋弛緩薬を使用することが提案された (weak recommendation, very low quality of evidence)⁵⁾が, 参照された研究は小児人工呼吸器装着患者を対象とした後方視的研究 1 つにとどまる⁶⁾。小児 ARDS に対する筋弛緩薬の使用状況として, 診断から 72 時間以内に 31% の患者で筋弛緩薬が持続投与され, 重症群に限定すれば 50% の患者で投与されていたと報告されている⁷⁾。

このように, 現時点で中等症以上の小児 ARDS 患者に対する筋弛緩薬の早期使用の有無を比較した良質なエビデンスがないため, 本 CQ に対し明確な推奨の提示はできない。ゆえに, 本 CQ はエビデンスに基づく推奨ではなく, あくまで現状の診療の記述である。

エビデンスの要約 該当の研究なし。

エビデンスの確実性 該当の研究がないため, エビデンスの質の評価はできない。

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

筋弛緩薬は, 人工呼吸器管理を要する ARDS 患者において, 患者-人工呼吸器非同調の減少, 酸素消費量の低下, 呼吸器系コンプライアンスおよび機能的残気量の増加, コンプライアンスの保たれた肺領域の過膨張の予防といった利点があると考えられている, 一方で, 筋弛緩薬には ICU-AW の発症のような有害性が考えられる。しかし, 小児 ARDS 患者において筋弛緩薬の効果と害のバランスの比較は行われておらず, エビデンスの確信性の記述は行えない。筋弛緩薬自体は日常臨床で使用されており, 有害性を考慮しても受け入れ, 実行可能性の問題はないと考えられる。

パネル会議

事前投票において, 修正 Delphi 法により, 推奨文「中等症以上の小児 ARDS 患者に対する筋弛緩薬の早期使用の推奨を提示することはできないが, 中等症または重症の成人 ARDS 患者の治療戦略に則り, 早期に筋弛緩薬が使用されている現状がある」, 付帯事項「現時点で成人 ARDS における RCT で使用されている筋弛緩薬はシスアトラクリウムであるが, 本邦では 2021 年 1 月現在未承認薬であることに留意する」が, 中央値 8 点, 見解不一致指数 0.1316 で in our practice statement として合意に至った。

パネル会議において, 筋弛緩薬が使用されている頻度を過大評価している可能性がある, 推奨文内ではシスアトラクリウムに言及する必要はないという意見が出た。そのため, 推奨文を「中等症

以上の小児 ARDS 患者に対する筋弛緩薬の早期使用の推奨を提示することはできないが、中等症または重症の成人 ARDS 患者の治療戦略に則り、「早期に筋弛緩薬が使用されることがある」に変更し、付帯事項をなしとして、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9 点、見解不一致指数 0.1316 で in our practice statement として合意に至った。

付加的な考慮事項 なし。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

サブグループとして、PALICC 定義における ARDS の酸素化障害の重症度（軽症・中等症・重症）で分類した検討が必要である。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

現時点で成人 ARDS における RCT で使用されている筋弛緩薬はシスアトラクリウムであるが、本邦では 2021 年 1 月現在未承認薬であることに留意する。筋弛緩薬を使用した症例では、慎重に呼吸循環動態の変化をモニタリングする。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

筋弛緩薬使用時は鎮静レベルが不十分であった場合に起こる PTSD などの発生が増えないか、筋弛緩薬の長期副作用としての神経障害や筋委縮がどの程度生じるのか、それらの重症度と回復期間はどのくらいなのか、などをモニタリングしなくてはならない。また、それ以外にも臨床上の問題がないか、本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

中等症以上の成人 ARDS 患者における筋弛緩薬は、複数の RCT により効果が害を上回る可能性が示唆されている。一方、小児領域では良質なエビデンスはなく、その効果は不明である。未解決の課題として、筋弛緩薬の種類で効果が異なるのか、どの程度の筋弛緩深度が必要か、人工呼吸器誘発性横隔膜萎縮との関連はあるのか、などが挙げられる。また、小児特有の重要課題として発達予後への影響も検討するべきである。中等症以上の小児 ARDS 患者を対象とする臨床試験、RCT が必要である。

参考文献

- 1) Rosenberg L, Traube C. Sedation strategies in children with pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS). *Ann transl Med* 2019 ; 7 : 509.
- 2) Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1107-16.
- 3) Moss M, Huang DT, Brower RG, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 1997-2008.
- 4) Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : 428-39.
- 5) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in

- Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020 ; 21 : e52-106.
- 6) Da Silva PS, Neto HM, de Aguiar VE, et al. Impact of sustained neuromuscular blockade on outcome of mechanically ventilated children. *Pediatr Int* 2010 ; 52 : 438-43.
 - 7) Rowan CM, Klein MJ, Hsing DD, et al. Early use of adjunctive therapies for pediatric acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ; 201 : 1389-97.

領域 F 小児領域

PCQ
10

中等症以上の小児 ARDS 患者に 腹臥位を行うか？

推奨

中等症以上の小児 ARDS 患者に腹臥位を行うことを条件付きで推奨する
(条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D)。

付帯事項

小児の腹臥位管理には施設の習熟を要する。施設ごとに適応を考慮する必要がある。浅鎮静下での実行は危険を伴う場合がある。深鎮静/筋弛緩薬を使用する際には、これらに関連した害について検討する余地がある。

1 背景、この問題の優先度

腹臥位管理は、病態生理学的には呼吸メカニクス、酸素化、血行動態の改善、また、人工呼吸器関連肺損傷 (VILI/VALI) の防止などの効果が期待され、ARDS に対する治療として有効な可能性がある。しかしながら、過去の研究の結果は一貫していない。したがって、小児 ARDS 患者において腹臥位管理の有効性を明らかにすることは重要な臨床課題であり、この問題の優先度は高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：小児 (論文の定義に準ずる、明記されていない場合は 20 歳以下)、中等症以上の ARDS (論文の ARDS の定義に準ずる)。

介入 (I)：腹臥位を行う。

対照 (C)：腹臥位を行わない。

アウトカム (O)：死亡、発達予後、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、気管チューブのトラブル。

2 エビデンスの要約

SR の結果、PICO に一致したランダム化比較試験 (RCT) が 1 件施行されていた。挿管された P/F ratio < 300 の患者が対象 [研究参加時の P/F ratio 平均値 (SD) は仰臥位群 105 (48)、腹臥位群 94 (41)] であった。

益のアウトカムとして、28 日死亡 (IRCT: n=101) に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で 1,000 人あたり 2 人減少 (95% CI: 59 人減少～217 人増加)、発達予後不良 (IRCT: n=101) に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で 1,000 人あたり 103 人減少 (95% CI: 174 人減少～75 人増加)、VFD (IRCT: n=101) に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で平均

0.3 日短縮 (95% CI : 3.63 日短縮～3.03 日延長) であった。以上から介入による望ましい効果を「小さい」と判断した。

害のアウトカムとして、気管チューブトラブル (IRCT : n=101) に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で 1,000 人あたり 22 人減少 (95% CI : 78 人減少～175 人増加) であり、予想される望ましくない効果は、「わずか」と判断した。

以上から、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん介入が有利」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果の結果は介入により「28 日死亡」で 1,000 人あたり 2 人、「発達予後不良」で 1,000 人あたり 103 人減少した。また、「VFD」は 0.3 日短縮した。エビデンスの確実性はそれぞれ「低」「低」「非常に低」であった。一方、望ましくない効果の結果は介入により「気管チューブトラブル」で 1,000 人あたり 22 人減少し、エビデンスの確実性は「低」であった。以上により、望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

腹臥位は、発達予後を改善させる益があり、気管チューブのトラブルを悪化させる害は増加しない。体格の小さい小児において腹臥位への体位変換に必要な人的資源は多くないと考えられるが、安全な管理のためには施設の習熟を要することから、受け入れや実行可能性についてはたぶん可能と判断した。

5 パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「中等症以上の小児 ARDS 患者に腹臥位を行うことを提案する (GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)」、付帯事項「成人と異なり、小児の体格は、新生児から成人まで幅が広いと、体位交換を含め腹臥位管理を行うための人的資源は症例ごとに異なる可能性がある。小児体格であれば腹臥位による褥瘡のリスクが成人より低いと考えられるので 12～24 時間の腹臥位管理が可能である」が中央値 8 点、見解不一致指数 0.1639 で合意に至った。

パネル会議において、腹臥位管理は習熟度を要する管理法であり適切な鎮静度の達成とそのモニタリングが重要であるという意見、および腹臥位管理時間について根拠の強さに懸念が示された。そのため、付帯事項を「小児の腹臥位管理には施設の習熟を要する。施設ごとに適応を考慮する必要がある。浅鎮静下での実行は危険を伴う場合がある。深鎮静/筋弛緩薬を使用する際には、これらに関連した害について検討する余地がある」に変更し、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 8 点、見解不一致指数 0.1316 で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

サブグループとして「乳幼児」を設定すると、成人より長時間の腹臥位管理が可能となり、効果が上がる可能性がある。

4 実施上の考慮事項

今回、検討に使用されたエビデンスにおいて腹臥位は、腹臥位に習熟した米国の PICU で実施されていた。小児の腹臥位管理には施設の習熟を要することに留意する。浅鎮静下での実行は危険を伴う場合がある。深鎮静/筋弛緩薬を使用する際には、これらに関連した害について

検討する余地がある。体格によって、体位交換など腹臥位管理を行うための人的資源に差が出る可能性がある。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、同様の内容が「CQ35 中等症または重症の成人ARDS患者に腹臥位を行うべきか？」に記載されている。RCT 7件を用いたメタ解析手法の結果を根拠に、長時間の腹臥位を行うことが条件付きで推奨されている。詳細については、CQ35を参照されたい。PALICC¹⁾では次のように記載されている。「腹臥位をルーチンに施行することは推奨できないが、重症小児ARDSに対するオプションになり得る（弱い合意）」。2020年の小児に対するSSCG²⁾では、腹臥位による酸素化の改善が期待できることから、敗血症による重症ARDSに対して腹臥位管理を試すことが提案された（弱い推奨）。しかし、腹臥位による効果のメカニズムの解明は今後も研究課題であるとしている。

6 治療のモニタリングと評価

腹臥位を行った場合に、十分な継続時間が確保できていたか、計画外抜管や褥瘡や神経麻痺が起こらなかったか、鎮静薬の投与量は増加しなかったか、人的資源が対象患者に多く投入されることで、周囲に問題が生じなかったか、な

どを本診療ガイドライン公表後にアンケート調査などでモニタリングする必要がある。

7 今後の研究の可能性

本SRで採用された論文は挿管されたP/F ratio<300の小児患者が対象となっており、中等症以上の小児ARDS患者を対象とした多施設RCTが必要である。現在進行中のRCT, PROSPECT (NCT03896763)の結果を待ちたい。

8 文献検索式と文献選択

「Respiratory Distress Syndrome」「Prone position」をキーワードとしてPubMed (2020年6月28日)、Cochrane CENTRAL (2020年6月22日)および医中誌 (2020年6月22日)で文献を検索したところ1,330件の研究が同定され、スクリーニングの結果1件のRCTを採用した。

9 本CQで対象とした研究

Curley 2005³⁾。

10 資料一覧

- ・資料PCQ10-1 Search strategy.
- ・資料PCQ10-2 フローダイアグラム.
- ・資料PCQ10-3 Risk of bias.
- ・資料PCQ10-4 Forest plot.
- ・資料PCQ10-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料PCQ10-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : 428-39.
- 2) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020 ; 21 : e52-106.
- 3) Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury : a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 ; 294 : 229-37.

資料 PCQ10-1 Search strategy

Medline via PubMed (Search date : 2020/6/28)

#1	"Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh] OR "Acute Respiratory Distress"[Title/Abstract] OR ARDS[Title/Abstract] OR "Acute Lung Injury"[Mesh] OR Acute Lung Injur*[Title/Abstract]
#2	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[Mesh]
#3	#1 OR #2
#4	"Prone Position"[Mesh] OR Prone Position*[Title/Abstract]
#5	#3 AND #4

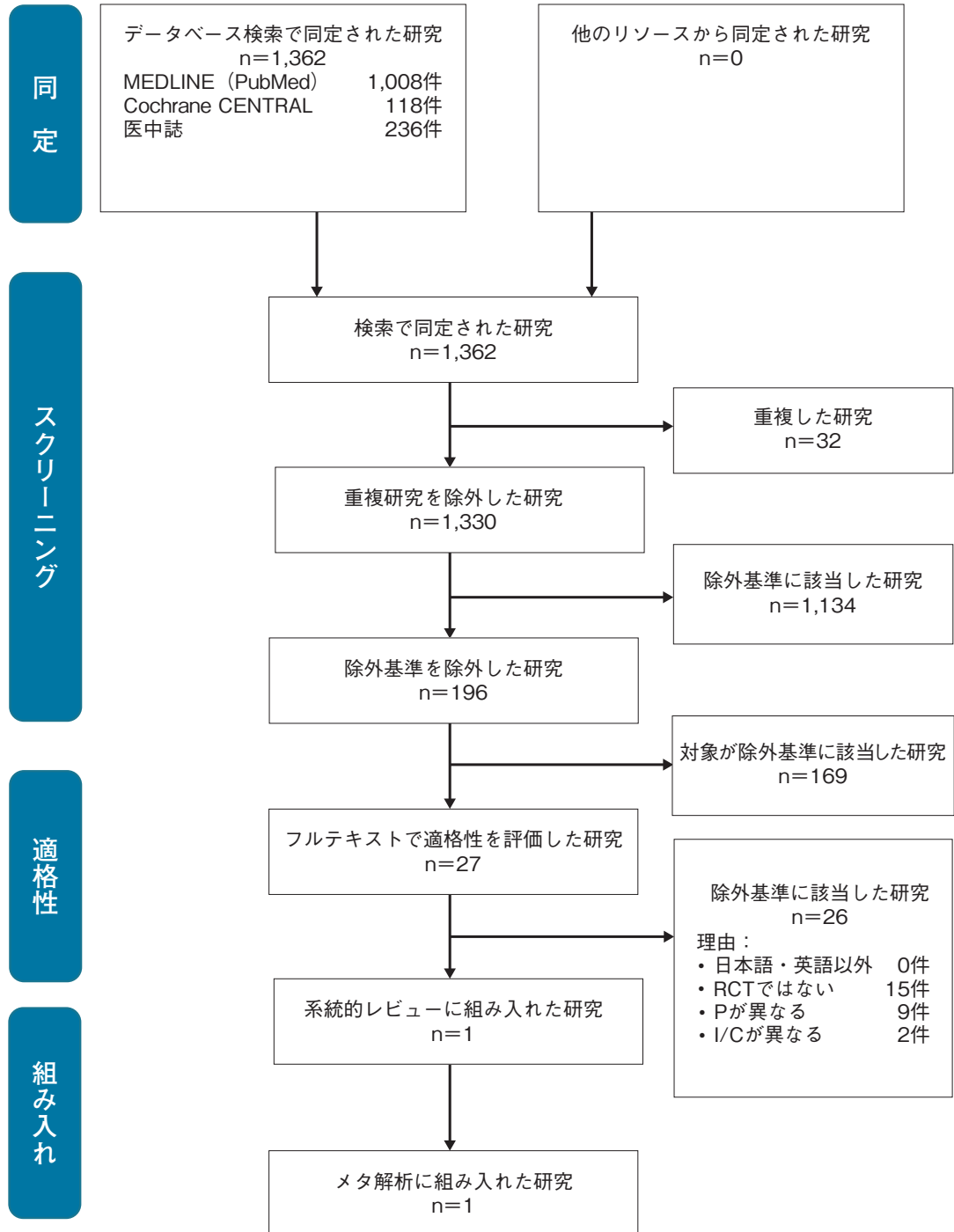
CENTRAL (Search date : 2020/6/22)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR "acute respiratory distress":ti,ab OR ARDS:ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Prone Position"] OR "prone position":ti,ab
#5	#3 AND #4
	Trials

Igakū-Chūo-Zasshi (Search date : 2020/6/22)

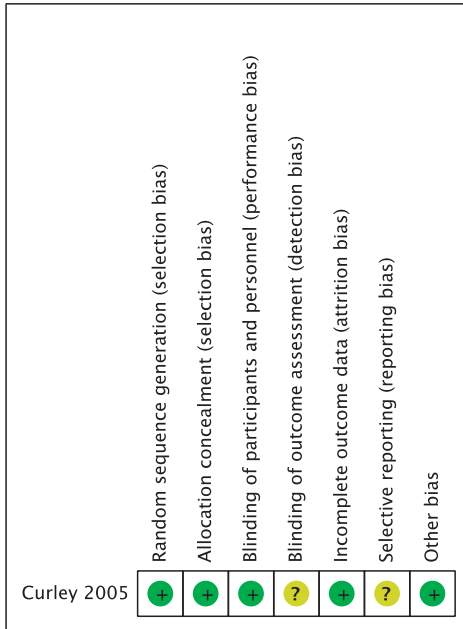
#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA
#3	#1 OR #2
#4	腹臥位/TH OR 腹臥位/TA
#5	#3 AND #4
#6	(#5) AND (PT= 会議録除く)

資料 PCQ10-2 フローダイアグラム

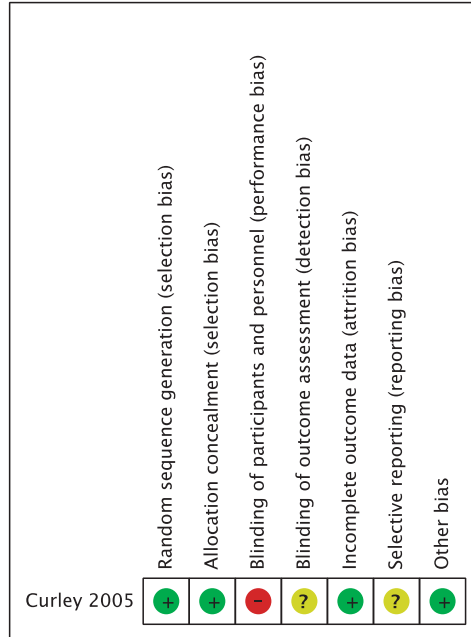


資料 PCQ10-3 Risk of bias

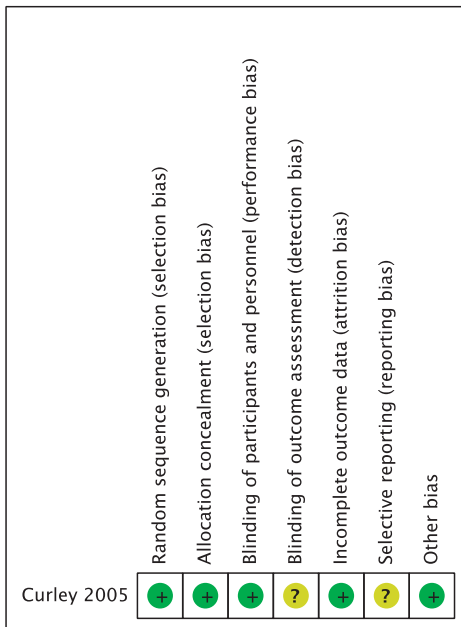
死亡



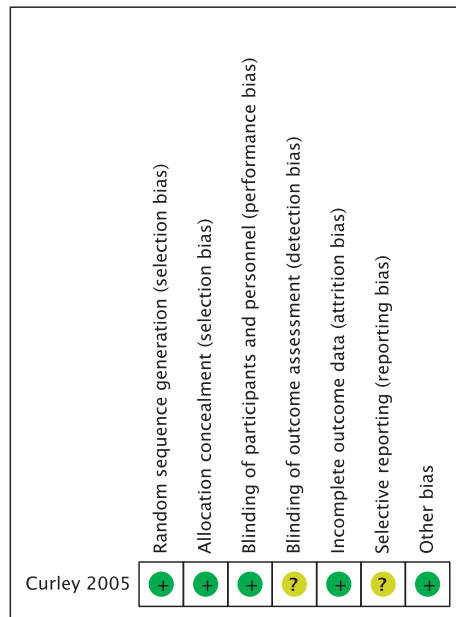
VFD



発達予後



気管チューブのトラブル

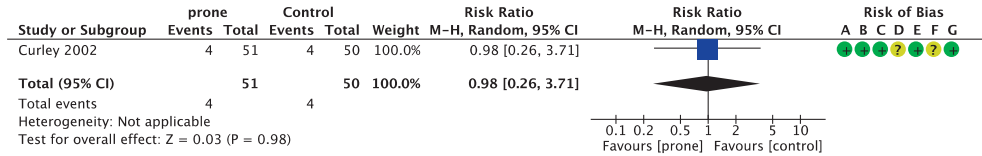


梅毒

Curley 2005	+	+	+	?	+	?	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

資料 PCQ10-4 Forest plot

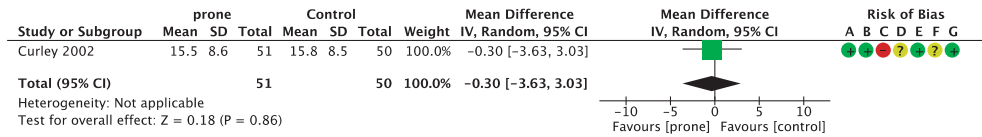
死 亡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): Mortality
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

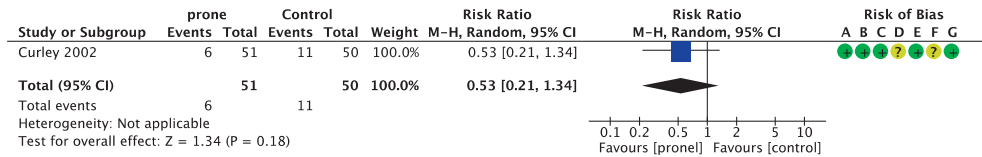
VFD



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): Ventilator free days
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

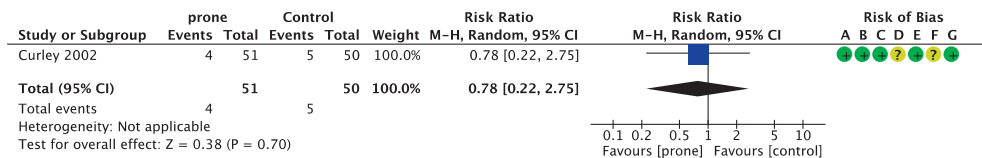
発達予後



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): Functional health
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

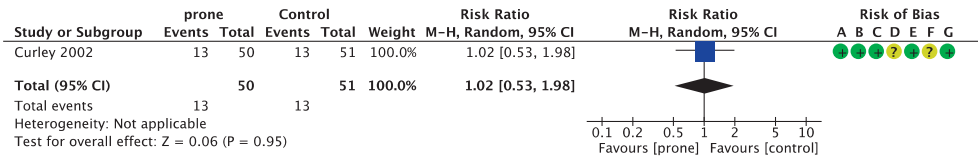
気管チューブのトラブル



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): Intratracheal tube trouble
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

褥瘡



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias): Pressure ulcer
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 PCQ10-5 エビデンスプロファイル

研究数	確実性の評価						患者数		効果		確実性	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	Prone position	Placebo	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死 亡 ^a												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	4/51 (7.8%)	4/50 (8.0%)	RR 0.98 (0.26~3.71)	1,000 人あたり 2 人減少 (59 人減少~217 人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
VFD												
1	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	51	50	-	平均 0.3 日短縮 (3.63 日短縮~3.03 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
発達予後 ^d												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	6/51 (11.8%)	11/50 (22.0%)	RR 0.53 (0.21~1.34)	1,000 人あたり 103 人減少 (174 人減少~75 人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
気管チューブのトラブル												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	4/51 (7.8%)	5/50 (10.0%)	RR 0.78 (0.22~2.75)	1,000 人あたり 22 人減少 (78 人減少~175 人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
褥 瘡												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	13/50 (26.0%)	13/51 (25.5%)	RR 1.02 (0.53~1.98)	1,000 人あたり 5 人増加 (120 人減少~250 人増加)	⊕⊕○○ 低	重要

CI：信頼区間，RR：リスク比，VFD：人工呼吸器非使用日数，OIS：最適情報量。

説 明

- 死亡は入院より 28 日間の死亡である。
- サンプルサイズは 101 であり，OIS を満たさず，95% CI が利益と害に関する臨床的に意味のある閾値の両方を含んでいる。
- 1 つの RoB 項目（研究参加者と治療提供者のブラインド化）で深刻と判断された。
- 発達予後は，PCPC もしくは POPC が入院時と比較して退院時に悪化したもの。

注) 入院日数，酸素化の改善に関するアウトカムは報告した研究がなかった。

資料 PCQ10-6 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ10：中等症以上の小児 ARDS 患者に腹臥位を行うか？	
集団：	小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は 20 歳以下），中等症以上の ARDS（論文の ARDS の定義に準ずる）
介入：	腹臥位を行う
比較対照：	腹臥位を行わない
主要なアウトカム：	死亡，発達予後，人工呼吸器非使用日数（VFD），入院日数，気管チューブのトラブル（計画外抜管，閉塞，位置異常）
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	腹臥位管理は，病態生理学的には呼吸メカニクス，酸素化，血行動態の改善，また，人工呼吸器関連肺損傷（VILI/VALI）の防止などの効果が期待され，ARDS に対する治療として有効な可能性がある．しかしながら，過去に多くの RCT とそれらのメタ解析が行われてきたが，結果は一貫しておらず，臨床的な効果については議論の余地がある．腹臥位管理は，特別な設備を要さず実施可能な治療法であり，その有効性について検討することは優先度が高いと考えられる
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	腹臥位管理は，病態生理学的には呼吸メカニクス，酸素化，VILI/VALI の防止などの効果が期待され，ARDS に対する治療として有効な可能性がある．腹臥位管理は，成人領域では有効性が示されているほか，特別な設備を要さず実施可能な治療法である上，小児では比較的容易に行えることから，その有効性を小児において検討することは優先度が高いと考えられる	
望ましい効果 Desirable effects		
予想される望ましい効果はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい	SR の結果，PICO に一致した RCT が 1 件 ¹⁾ 施行されており，挿管された P/F ratio < 300 の患者が対象〔研究参加時の P/F ratio 平均値（SD）は仰臥位群 105（48），腹臥位群 94（41）〕であった．この RCT を用いたメタ解析を施行した	

○一概には言えない ○わからない	益のアウトカムとして、28日死亡（1 RCT：n=101）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で1,000人あたり2人減少（95% CI：59人減少～217人増加）、発達予後不良（1 RCT：n=101）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で1,000人あたり103人減少（95% CI：174人減少～75人増加）、VFD（1 RCT：n=101）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で平均差0.3日短縮（95% CI：3.63日短縮～3.03日延長）であった。以上から、介入による望ましい効果を「小さい」と判断した	
---------------------	--	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
○大きい ○中程度 ○小さい ●わずか ○一概には言えない ○わからない	害のアウトカムとして、気管チューブトラブル（1 RCT：n=101）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で1,000人あたり22人減少（95% CI：78人減少～175人増加）であり、予想される望ましくない効果は、「わずか」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス			備考
●非常に低 ○低 ○中 ○高 ○研究がない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値（the relative importance or values of the main outcomes of interest）			
	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	
	28日死亡	重大	⊕⊕○○ 低	
	発達予後不良	重大	⊕⊕○○ 低	
	VFD	重大	⊕○○○ 非常に低	
	気管チューブのトラブル （計画外抜去、閉塞、位置異常）	重大	⊕⊕○○ 低	
	エビデンスの確実性			
	望ましい効果の結果は介入により「28日死亡」で1,000人あたり2人減少、「発達予後不良」で1,000人あたり103人減少した。また、「VFD」は0.3日短縮した。エビデンスの確実性はそれぞれ「低」、「低」、「非常に低」であった。一方、望ましくない効果の結果は介入により「気管チューブトラブル」で1,000人あたり22人減少し、エビデンスの確実性は「低」であった。以上により、望ましい効果、望ましくない効果の			

方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	死亡をはじめとする本 CQ のアウトカムに対して重要な不確実性や多様性はないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	アウトカム	対 照	介 入	絶対差	相対効果 (RR) (95% CI)	
	28 日死亡	4/50 (8.0%)	4/51 (7.8%)	2 人減少/ 1,000 人 (59 人減少～ 217 人増加)	0.98 (0.26～3.71)	
	発達予後不良	11/50 (22.0%)	6/51 (11.8%)	103 人減少/ 1,000 人 (174 人減少～ 75 人増加)	RR 0.53 (0.21～1.34)	
	VFD			MD 0.3 日短縮 (3.63 日短縮～ 3.03 日延長)		
	気管チューブトラブル (計画外抜去, 閉塞, 位置異常)	5/50 (10.0%)	4/51 (7.8%)	22 人減少/ 1,000 人 (78 人減少～ 175 人増加)	RR 0.78 (0.22～2.75)	

	以上から、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん介入が有利」と判断した	
受け入れ Acceptability		
介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？ Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	腹臥位は体位変換を実施するのみの治療法である一方、安全に実施するには施設の習熟度を要することから、患者およびその家族の受け入れは「たぶんはい」と判断した	
実行可能性 Feasibility		
その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	成人に比して体格が小さい小児では腹臥位への体位変換に必要な人的資源は多くないと考えられるが、小児の腹臥位管理には施設の習熟を要し、施設ごとに適応を考慮する必要がある。また、浅鎮静下での実行は危険を伴う場合がある一方で、深鎮静/筋弛緩薬を使用する際には、これらに関連した害について検討する余地がある。以上より、実行可能性については「たぶんはい」と判断した	

判断の要約

	判断						
問題 Problem	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には言えない	わからない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には言えない	わからない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究がない
価値観 Values	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨 Strong recommendation against the intervention ○	介入を行わないことを条件付きで推奨 Conditional recommendation against the intervention ○	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨 Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	介入を行うことを条件付きで推奨 Conditional recommendation for the intervention ●	介入を行うことを強く推奨 Strong recommendation for the intervention ○
---	---	---	---	---

結 論

推 奨 Recommendation

中等症以上の小児 ARDS 患者に腹臥位を行うことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D)。

付帯事項

小児の腹臥位管理には施設の習熟を要する。施設ごとに適応を考慮する必要がある。浅鎮静下での実行は危険を伴う場合がある。深鎮静/筋弛緩薬を使用する際には、これらに関連した害について検討する余地がある。

理 由 Justification

疑 問 中等症以上の小児 ARDS 患者に腹臥位を行うか？

患 者 小児 (論文の定義に準ずる, 明記されていない場合は 20 歳以下), 中等症以上の ARDS (論文の ARDS の定義に準ずる)。

介 入 腹臥位。

アウトカム 死亡, 発達予後, VFD, 気管チューブのトラブル。

エビデンスの要約

SRの結果, PICO に一致した RCT が 1 件¹⁾ 施行されており, 挿管された P/F ratio < 300 の患者が対象 [研究参加時の P/F ratio 平均値 (SD) は仰臥位群 105 (48), 腹臥位群 94 (41)] であった。この RCT を用いたメタ解析を施行した。

益のアウトカムとして、28日死亡（1 RCT：n=101）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で1,000人あたり2人減少（95% CI：59人減少～217人増加）、発達予後不良（1 RCT：n=101）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で1,000人あたり103人減少（95% CI：174人減少～75人増加）、VFD（1 RCT：n=101）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で平均差0.3日短縮（95% CI：3.63日短縮～3.03日延長）であった。

以上から介入による望ましい効果を「小さい」と判断した。

害のアウトカムとして、気管チューブトラブル（1 RCT：n=101）に関する効果推定値は、「対照」と比較して「介入」で1,000人あたり22人減少（95% CI：78人減少～175人増加）であり、予想される望ましくない効果は、「わずか」と判断した。

以上から、介入による効果が害よりも大きいかどうかに関して、「たぶん介入が有利」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果の結果は介入により「28日死亡」で1,000人あたり2人、「発達予後不良」で1,000人あたり103人減少した。また、「VFD」は0.3日短縮した。エビデンスの確実性はそれぞれ「低」、「低」、「非常に低」であった。一方、望ましくない効果の結果は介入により「気管チューブトラブル」で1,000人あたり22人減少し、エビデンスの確実性は「低」であった。以上により、望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

腹臥位は、発達予後を改善させる益があり、気管チューブのトラブルを悪化させる害は増加しない。体格の小さい小児において腹臥位への体位変換に必要な人的資源は多くないと考えられるが、安全な管理のためには施設の習熟を要することから、受け入れや実行可能性についてはたぶん可能と判断した。

パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「中等症以上の小児 ARDS 患者に腹臥位を行うことを提案する（GRADE 2D、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」）、付帯事項「成人と異なり、小児の体格は、新生児から成人まで幅が広いので、体位交換を含め腹臥位管理を行うための人的資源は症例ごとに異なる可能性がある。小児体格であれば腹臥位による褥瘡のリスクが成人より低いと考えられるので12～24時間の腹臥位管理が可能である」が中央値8点、見解不一致指数0.1639で合意に至った。

パネル会議において、付帯事項として、腹臥位管理が習熟度を要する管理法であることや適切な鎮静度の達成とそのモニタリングが重要であることについて言及するべきであるという意見が出た。また、12～24時間の腹臥位管理時間について根拠の強さに懸念が示された。そのため、付帯事項を「小児の腹臥位管理には施設の習熟を要する。施設ごとに適応を考慮する必要がある。浅鎮静下での実行は危険を伴う場合がある。深鎮静/筋弛緩薬を使用する際には、これらに関連した害について検討する余地がある」に変更し、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値8点、見解不一致指数0.1316で合意に至った。

付加的な考慮事項

小児の腹臥位管理には施設の習熟を要する。施設ごとに適応を考慮する必要がある。浅鎮静下での実行は危険を伴う場合がある。深鎮静/筋弛緩薬を使用する際には、これらに関連した害について検討する余地がある。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

サブグループとして「乳幼児」をとると、成人より長時間の腹臥位管理が可能となり、効果が上がる可能性がある。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

今回検討に使用されたエビデンスにおいて、腹臥位はthe Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators networkに参加しているアメリカのPICUで実施されており、小児の腹臥位管理には施設の習熟を要することに留意する。浅鎮静下での実行は危険を伴う場合がある。深鎮静/筋弛緩薬を使用する際には、これらに関連した害について検討する余地がある。体格によって、体位交換など腹臥位管理を行うための人的資源に差が出る可能性がある。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

腹臥位を行った場合に、十分な継続時間が確保できていたか、計画外抜管や褥瘡や神経麻痺が起こらなかったか、鎮静薬の投与量は増加しなかったか、人的資源が対象患者に多く投入されることで、周囲に問題が生じなかったか、などを本診療ガイドライン公表後にアンケート調査などでモニタリングする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

本SRで採用された論文は挿管されたP/F ratio<300の小児患者が対象となっており、中等症以上の小児ARDS患者を対象とした多施設RCTが必要である。現在進行中のRCT, PROSpect (NCT03896763)の結果を待ちたい。

参考文献

- 1) Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury : a randomized controlled trial. JAMA 2005 ; 294 : 229-37.

領域 F 小児領域

PCQ
11

小児 ARDS 患者に一酸化窒素吸入療法を使用するか？

推奨

小児 ARDS 患者に対する一酸化窒素吸入療法をルーチンでは実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/低い確実性のエビデンス : GRADE 2C).

付帯事項

ただし、限定的な状況においては治療の実施を容認され得る。具体例として、体外式膜型人工肺導入までの一時的な使用や、ほかに治療法がなく高い死亡率が予想されるような状況が挙げられる。ARDS に対する一酸化窒素吸入療法は保険適用外使用であり、使用する場合は、施設における倫理委員会の承認を得ておくことが望ましい。

1 背景、この問題の優先度

ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である。その病態には、肺胞上皮傷害、低酸素性肺血管攣縮による肺血管抵抗上昇、換気・血流比不均衡、肺胞サーファクタント機能不全などの要因が関与している。また、小児 ARDS においては肺高血圧に伴う右心不全を呈することがあり、一部に心房間シャントを合併しているケースもある。このような病態に対し肺血管拡張作用がある一酸化窒素の吸入が有効である可能性があり、一酸化窒素吸入により酸素化が改善した報告がある。一方で、一酸化窒素吸入によっても人工呼吸器装着日数や死亡率を改善しないとの報告もある。したがって、小児 ARDS 患者において一酸化窒素吸入に関する SR を行うことは重要な臨床課題であり、この問題の優先度は高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 小児 (論文の定義に準ずる、明記されていない場合は 20 歳以下)、ARDS 患者 (論文の定義に準ずる)。

介入 (I) : 一酸化窒素吸入療法を行う。

対照 (C) : 一酸化窒素吸入療法を行わない。

アウトカム (O) : 死亡、発達予後、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、入院日数、重篤な副作用。

2 エビデンスの要約 :

採用された 3 件のランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析の結果、一酸化窒素吸入療法による益のアウトカムとして、死亡 (3RCT : n=177) は 1,000 人あたり 54 人減少 (95% CI : 237 人減少 ~ 409 人増加)、28 日 VFD

(2RCT: n=71) は平均 4.90 日延長 (95% CI: 0.78 日延長~9.03 日延長) した。95% CI が広く、短期死亡が 1,000 人あたり 409 人増加する可能性もあるが、臨床的に有意義な益の効果が生じる可能性もある。予想される望ましい効果は「小さい」と判断した。害のアウトカムとして、重篤な副作用 (3RCT: n=177) は 1,000 人あたり 10 人減少 (95% CI: 21 人減少~99 人増加) した。しかし、介入により 1,000 人あたり 99 人増加する可能性もあるために、予想される望ましくない効果は「わずか」とした。

3 エビデンスの確実性

すべての望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は、最も高いエビデンスの確実性を採用し「低」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

メタ解析の結果、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、「たぶん介入（一酸化窒素吸入療法を行う）が有利」と判断した。しかし、予想される正味の効果が不確実であること、および治療の実行可能性は困難な施設も少なくないことを考慮し、ルーチンでは実施しないことを提案する判断に至った。

5 パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、「小児 ARDS 患者に対する一酸化窒素吸入療法をルーチンでは実施しないことを提案する (GRADE 2C, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)」、付帯事項「ただし、限定的な状況においては治療の実施を容認される。具体例として、体外式膜型人工肺導入までの時間を稼ぐ状況や、ほかに治療法がなく高い

死亡率が予想されるような状況が挙げられる。ARDS に対する一酸化窒素吸入療法は保険外使用であり、使用する場合は、施設における倫理委員会の承認を得ておくことが望ましい」が中央値 7.0 点、見解不一致指数 0.3738 で合意に至った。パネル会議において、付帯事項内の表現を微修正したため、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 7.0 点、見解不一致指数 0.3738 で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

もし、一酸化窒素吸入療法を導入する場合は、施行による合併症（腎機能障害、循環動態の悪化、肺出血など）に対応が可能で、体外式膜型人工肺などの小児 ARDS の rescue therapy の経験のある環境〔小児集中治療室 (PICU) など〕で行うことが望ましい。そのため、重篤小児を移送する病院間搬送医療も必要となる。当介入による合併症としてメトヘモグロビン血症があり、介入にあたり血液ガス分析などによる定期的な評価が望ましい。また ARDS に対する当介入は保険適用外使用のため施設における倫理委員会の承認を要する。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、同様の内容が「CQ40 ARDS 患者に一酸化窒素吸入を使用するか?」に記載されている。RCT 7 件を用いたメタ解析手法の結果を根拠に、一酸化窒素吸入を使用しないことが条件付きで推奨されている。詳細については、CQ40 を参照されたい。PALICC¹⁾では、小児 ARDS 患者に対する一酸化窒素吸入療法をルーチンでは使用しないことを推奨している（強い合意）。一方で、

肺高血圧症や右心不全症例での一酸化窒素吸入の使用や、重症 ARDS 症において体外式膜型人工肺導入までの一時的な使用においては使用してもよいかもしれないとしている。2020 年の小児に対する SSCG²⁾では、敗血症状による小児 ARDS に対して一酸化窒素吸入療法をルーチンでは使用しないことが推奨されている（強い推奨）。一方で、他の酸化を改善させる手段をとった後も、重度の低酸素血症が続く場合にレスキュー手段として使用してみてもよいとしている（弱い推奨）。

6 治療のモニタリングと評価

死亡率に加え、合併症・費用・体外式膜型人工肺の導入率/回避率・病院間搬送の有無をレジストリーでモニターすることが望ましい。特に、当介入による腎機能障害は採用した RCT では十分に評価されておらずモニタリングが必要である。

7 今後の研究の可能性

メタ解析に採用された 3 研究のうち 2 つは、いわゆる肺保護戦略が標準治療として普及する以前に行われていたため、近年の ARDS 標準治療の中での一酸化窒素吸入療法の効果は検証されていない。また、近年 ARDS 患者に対して、筋弛緩薬、腹臥位、体外式膜型人工肺などの使用

が増加しており、これらの支持療法の中で一酸化窒素吸入療法の位置づけに関するデータも十分でない。今後、一酸化窒素吸入療法の効果が期待しやすい群（右心不全症例や一酸化窒素吸入療法への反応群）に限定した研究の可能性が示唆されている。

8 文献検索式と文献選択

「ARDS」「Nitric Oxide」「Randomized controlled trial」をキーワードとして、Pubmed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 7 月 4 日までの文献を検索したところ、720 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 3 件の RCT を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Ream 1999³⁾, Bronicki 2015⁴⁾, Dobyns 1999⁵⁾ (PMID : 10190913)。

10 資料一覧

- ・資料 PCQ11-1 Search strategy.
- ・資料 PCQ11-2 フローダイアグラム.
- ・資料 PCQ11-3 Risk of bias.
- ・資料 PCQ11-4 Forest plot.
- ・資料 PCQ11-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 PCQ11-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Tamburro RF, Kneyber MC. Pulmonary specific ancillary treatment for pediatric acute respiratory distress syndrome : proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : S61-72.
- 2) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020 ; 21 : e52-106.
- 3) Ream RS, Hauver JF, Lynch RE, et al. Low-dose inhaled nitric oxide improves the oxygenation and ventilation of infants and children with acute, hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 989-96.
- 4) Bronicki RA, Fortenberry J, Schreiber M, et al. Multicenter randomized controlled

trial of inhaled nitric oxide for pediatric acute respiratory distress syndrome. J Pediatr 2015 ; 166 : 365-9.e1.

- 5) Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, et al. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. J Pediatr 1999 ; 134 : 406-12.

資料 PCQ11-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/4)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR Respiratory Distress Syndrome, Newborn[mh] OR ARDS[tiab] OR Acute Lung Injury[tiab] OR Acute Hypoxemic Respiratory Failure[tiab]
#2	Nitric oxide[mh] OR Nitric oxide[tiab]
#3	#1 AND #2
#4	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#5	#1 AND #2 AND #4

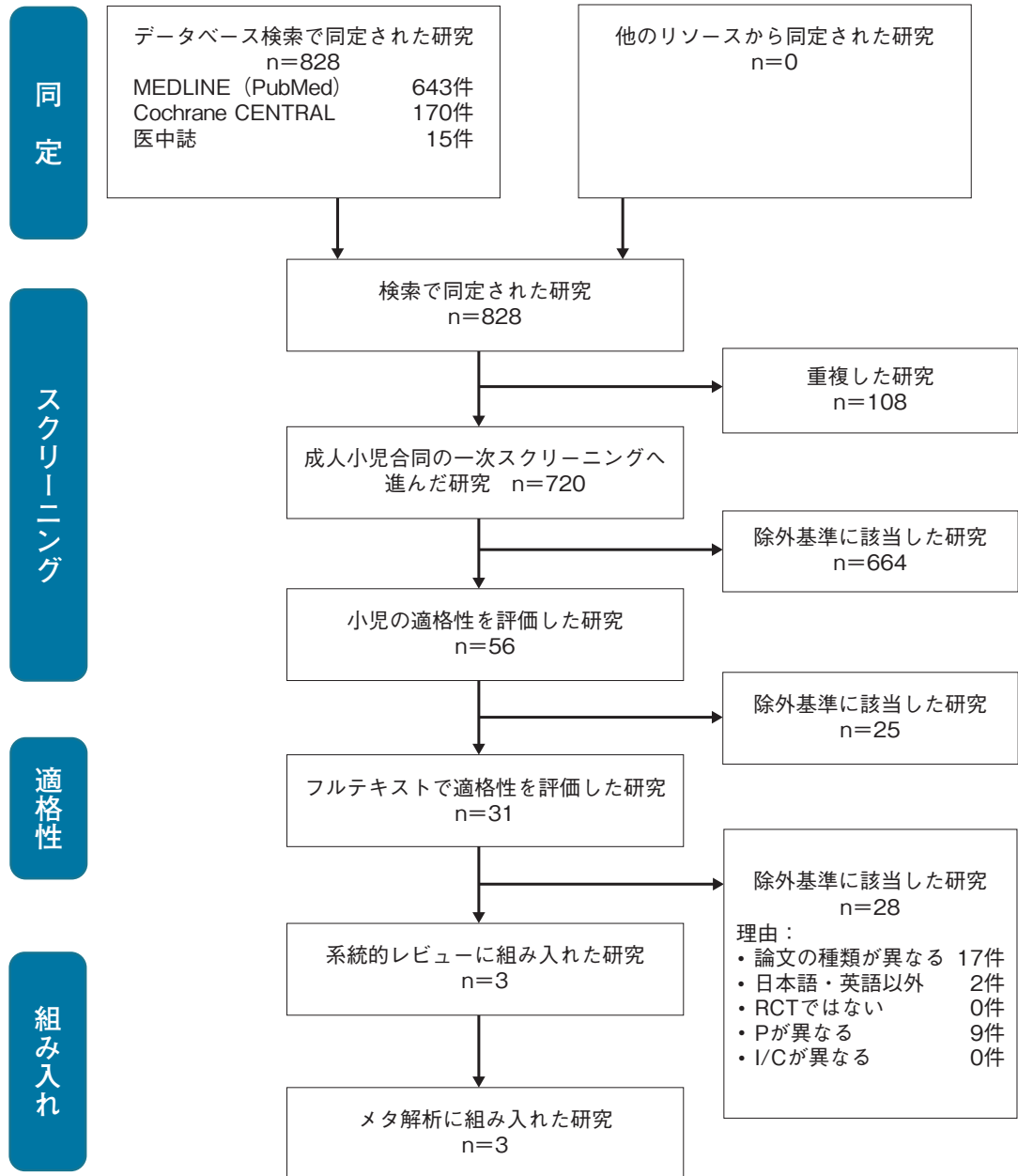
CENTRAL (Search date : 2020/7/4)

#1	MeSH descriptor: [Respiratory Distress Syndrome, Adult] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Respiratory Distress Syndrome, Newborn] explode all trees
#3	(ARDS):ti,ab,kw
#4	("Acute Lung Injury"):ti,ab,kw
#5	("Acute Hypoxemic Respiratory Failure"):ti,ab,kw
#6	("acute respiratory distress syndrome"):ti,ab,kw
#7	{OR #1-#6}
#8	MeSH descriptor: [Nitric Oxide] explode all trees
#9	("nitric oxide"):ti,ab,kw
#10	#8 OR #9
#11	#7 AND #10

Igakū-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/7/4)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA
#3	#1 OR #2
#4	一酸化窒素/TH OR 一酸化窒素/TA
#5	#3 AND #4
#6	(ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL) AND (PT=会議録除く)
#7	#5 AND #6

資料 PCQ11-2 フローダイアグラム



資料 PCQ11-3 Risk of bias

死 亡

VFD

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bronicki_2015	?	+	+	+	+	-	-
Dobyns_1999	?	+	+	+	-	+	-
Ream_1999	?	?	?	+	+	?	-

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bronicki_2015	?	+	+	+	+	-	-
Ream_1999	?	?	?	+	+	?	-

酸素化の改善

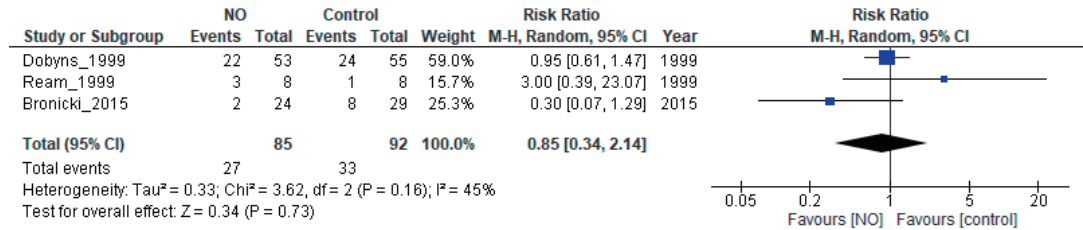
重篤な副作用

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dobyns_1999	?	+	+	+	+	+	-

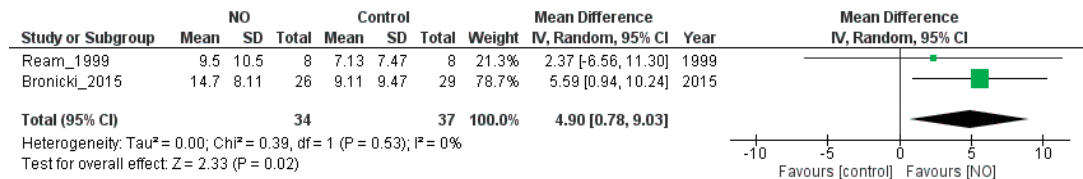
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bronicki_2015	?	+	+	+	+	-	-
Dobyns_1999	?	+	+	+	+	+	-
Ream_1999	?	?	?	+	+	?	-

資料 PCQ11-4 Forest plot

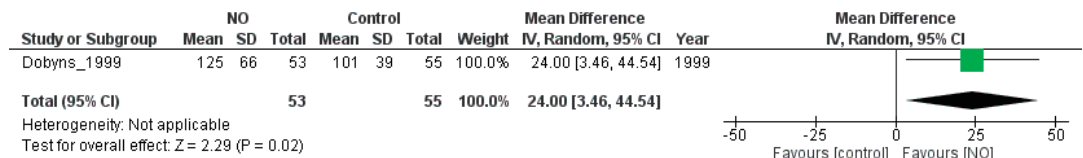
死 亡



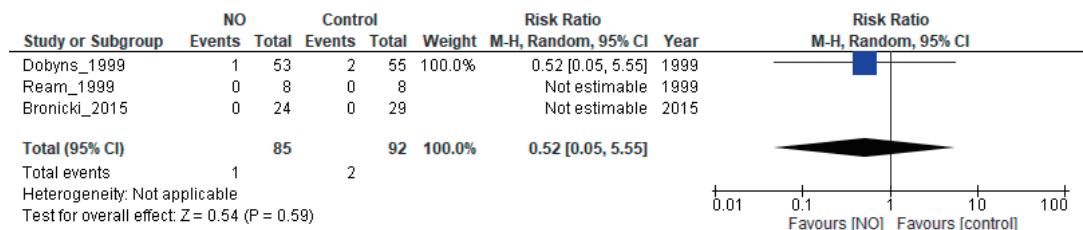
VFD



酸素化の改善



重篤な副作用



資料 PCQ11-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者の数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	NO	Control	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死亡 ^a												
3	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	なし	27/85 (31.8%)	33/92 (35.9%)	RR 0.85 (0.34~2.14)	1,000人あたり54人減少 (237人減少~409人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
発達予後												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重大
VFD (28日)												
2	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	なし	34	37	-	平均4.90日延長 (0.78日延長~9.03日延長)	⊕⊕○○ 低	重大
入院日数												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重大
ICU 滞在日数												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重要
酸素化の改善 (PF 比 12 時間後)												
1	ランダム化試験	深刻 ^g	深刻でない	深刻でない	深刻 ^h	なし	53	55	-	平均24高い (3.46高い~44.54高い)	⊕⊕○○ 低	重要
重篤な副作用												
3	ランダム化試験	深刻 ⁱ	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	1/85 (1.2%)	2/92 (2.2%)	RR 0.52 (0.05~5.55)	1,000人あたり10人減少 (21人減少~99人増加)	⊕⊕○○ 低	重大

CI：信頼区間，RR：リスク比，VFD：人工呼吸器非使用日数，OIS：最適情報量。

説明

- 死亡は28日死亡，期間の記載なしの死亡を統合したものである。
- Bronicki 2015 は症例数が多く，研究が途中で中止になっていること，患者背景に有意差はないが，呼吸管理や ECMO の決定など，施設間でのばらつきがあることを考慮し，「深刻」と判断し，1段階ダウンした。
- $I^2=45\%$ であり，SRに含まれる各研究の結果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した結果，「深刻」と判断し，1段階ダウンした。
- 総サンプルサイズが177であり，OISを満たさない。よって，十分な検出力がないと考えた。また，95% CIが治療閾値をまたいでいるため，「非常に深刻」と判断し，2段階ダウンした。
- サンプル数が多いBronicki 2015は，患者背景に有意差はないが，呼吸管理やECMOの決定など，施設間でのばらつきがあるため，「深刻」と判断し，1段階ダウンした。
- 総サンプルサイズが71であり，OISを満たさない。よって，十分な検出力がないと考え，「深刻」と判断し，1段階ダウンした。
- pHのデータが重症度にして正常範囲内にある一方で，PaCO₂のデータは大きく異なっている。SEMで報告しているのに数字が大きすぎる項目がある。そのため「深刻」と判断し，1段階ダウンした。
- 総サンプルサイズが108であり，OISを満たさない。よって，十分な検出力がないと考え，「深刻」と判断し，1段階ダウンした。
- Bronicki 2015 は研究が途中で中止になっているため「深刻」と判断し，1段階ダウンした。

注) 発達予後，入院日数，ICU 滞在日数のアウトカムは報告した研究がなかった。

資料 PCQ11-6 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ11：小児 ARDS 患者に一酸化窒素吸入療法を使用するか？

集団：	小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は 20 歳以下），ARDS 患者（論文の定義に準ずる）
介入：	一酸化窒素吸入療法を行う
比較対照：	一酸化窒素吸入療法を行わない
主要なアウトカム：	死亡，発達予後，人工呼吸器非使用日数（VFD），入院日数，重篤な副作用
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である。その病態には，肺胞上皮傷害，低酸素性肺血管攣縮による肺血管抵抗上昇，換気・血流比不均衡，肺胞サーファクタント機能不全など様々な要因が関与している。このため，肺血管拡張作用がある一酸化窒素の吸入が有効である可能性があり，一酸化窒素吸入により酸素化が改善した報告がある。一方で，一酸化窒素吸入によっても人工呼吸器装着日数や死亡率を改善しないとの報告もある。したがって，一酸化窒素吸入に関する SR を行うことは重要臨床課題といえる
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である。その病態には，肺胞上皮傷害，低酸素性肺血管攣縮による肺血管抵抗上昇，換気・血流比不均衡，肺胞サーファクタント機能不全などの要因が関与している。また，小児 ARDS においては肺高血圧に伴う右心不全を呈することがあり，一部に心房間シャントを合併しているケースもある。このような病態に対し肺血管拡張作用がある一酸化窒素の吸入が有効である可能性があり，一酸化窒素吸入により酸素化が改善した報告がある。一方で，一酸化窒素吸入によっても人工呼吸器装着日数や死亡率を改善しないとの報告もある。したがって，一酸化窒素吸入に関する SR を行うことは重要臨床課題といえる	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか	SR の結果，3 件の RCT ¹⁻³⁾ が採用され，メタ解析に用いた	

<input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	益のアウトカムとして、(短期)死亡(3 RCT ¹⁻³ : n=177)は1,000人あたり54人減少(95% CI: 237人減少~409人増加), 28日VFD(2 RCT ¹⁻³ : n=71)は平均4.90日延長(95% CI: 0.78日延長~9.03日延長)した。95% CIが広く、短期死亡が1,000人あたり409人増加する可能性もあるが、臨床的に有意義な益の効果が生じる可能性もある。予想される望ましい効果は「小さい」と判断した	
---	---	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	害のアウトカムとして、重篤な副作用(3 RCT ¹⁻³ : n=177)は1,000人あたり10人減少(95% CI: 21人減少~99人増加)した。しかし、介入により1,000人あたり99人増加する可能性もあるために予想される望ましくない影響は「わずか」とした	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																					
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</th> </tr> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>発達予後</td> <td>重大</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VFD (28日)</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>入院日数</td> <td>重大</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用 (腎機能障害, 循環動態の悪化, 肺出血)</td> <td>重大</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> </tbody> </table> <p>エビデンスの確実性 望ましい効果の結果は死亡で1,000人あたり54人減少, VFDで4.90日延長した。エビデンスの確実性はそれぞれ「非常に低」「低」であった。一方、望ましくない効果は、重篤な副作用で1,000人あたり10人減少し、エビデンスの確実性は「低」であった。以上により、すべての望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は、最も高いエビデンスの確実性を採用し「低」と判断した</p>	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値			アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	死亡	重大	⊕○○○ 非常に低	発達予後	重大	-	VFD (28日)	重大	⊕⊕○○ 低	入院日数	重大	-	重篤な副作用 (腎機能障害, 循環動態の悪化, 肺出血)	重大	⊕⊕○○ 低	
関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値																							
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																					
死亡	重大	⊕○○○ 非常に低																					
発達予後	重大	-																					
VFD (28日)	重大	⊕⊕○○ 低																					
入院日数	重大	-																					
重篤な副作用 (腎機能障害, 循環動態の悪化, 肺出血)	重大	⊕⊕○○ 低																					

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	死亡は一般的に重大なアウトカムであり、これに対する価値観の重要な不確実性や多様性はないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ：					
	アウトカム	対照	介入 (一酸化窒素吸入)	Difference (95% CI)	Relative effect (RR) (95% CI)	
	死亡	33/92 (35.9%)	27/85 (31.8%)	54人減少/ 1,000人 (237人減少～ 409人増加)	0.85 (0.34～2.14)	
	発達予後	-	-	-	-	
	VFD	-	-	4.90日延長 (0.78日延長～ 9.03日延長)	-	
	入院日数	-	-	-	-	
	重篤な副作用	2/92 (2.2%)	1/85 (1.2%)	10人減少/ 1,000人 (21人減少～ 99人増加)	0.52 (0.05～5.55)	
以上より、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、「たぶん介入（一酸化窒素吸入療法を行う）が有利」と判断した						

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	受け入れについて検討されたエビデンスはないが、当介入に対する患者および患者家族の受け入れに問題はないと考え、受け入れは「たぶんはい」と判断した	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	本介入の実施には、吸入のための設備投資が必要であり、全国的には困難な施設が多いと推測される。PICUにおいては、他の病態に対して一酸化窒素吸入療法が標準的に使用されているため既存のリソースがあることが多い。また、保険適用外使用になるため施設における倫理委員会の承認を要する。総合して、実行可能性は「一概には言えない」と判断した	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨 Strong recommendation against the intervention ○	介入を行わないことを条件付きで推奨 Conditional recommendation against the intervention ●	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨 Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	介入を行うことを条件付きで推奨 Conditional recommendation for the intervention ○	介入を行うことを強く推奨 Strong recommendation for the intervention ○
---	---	---	---	---

結 論

推 奨 Recommendation

小児 ARDS 患者に対する一酸化窒素吸入療法をルーチンでは実施しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/低い確実性のエビデンス：GRADE 2C）。

付帯事項

ただし、限定的な状況においては治療の実施を容認され得る。具体例として、体外式膜型人工肺導入までの一時的な使用や、ほかに治療法がなく高い死亡率が予想されるような状況が挙げられる。ARDS に対する一酸化窒素吸入療法は保険適用外使用であり、使用する場合は、施設における倫理委員会の承認を得ておくことが望ましい。

理 由 Justification

疑 問 小児 ARDS 患者に一酸化窒素吸入療法を使用するか？

患 者 小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は 20 歳以下），ARDS 患者（論文の定義に準ずる）。

介 入 一酸化窒素吸入療法。

アウトカム 死亡，VFD，重篤な副作用。

エビデンスの要約

採用された 3 研究¹⁻³⁾のメタ解析の結果，一酸化窒素吸入療法による益のアウトカムとして，死亡（3 RCT¹⁻³⁾：n=177）は 1,000 人あたり 54 人減少（95% CI：237 人減少～409 人増加），28 日

VFD (2 RCT¹⁻³): n=71) は平均 4.90 日延長 (95% CI: 0.78 日延長~9.03 日延長) した。95% CI が広く、短期死亡が 409 人/1,000 人増加する可能性もあるが、臨床的に有意な益の効果が生じる可能性もある。予想される望ましい効果は「小さい」と判断した。

害のアウトカムとして、重篤な副作用 (3 RCT¹⁻³): n=177) は 1,000 人あたり 10 人減少 (95% CI: 21 人減少~99 人増加) した。しかし、介入により 99 人/1,000 人多くなる可能性もあるために、予想される望ましくない効果は「わずか」とした。

エビデンスの確実性

すべての望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しており、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は、最も高いエビデンスの確実性を採用し「低」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

メタ解析の結果、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、「たぶん介入（一酸化窒素吸入療法を行う）が有利」と判断した。しかし、予想される正味の効果が不確実であること、および治療の実行可能性は困難な施設も少なくないことを考慮し、ルーチンでは実施しないことを提案する判断に至った。

パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、「小児 ARDS 患者に対する一酸化窒素吸入療法をルーチンでは実施しないことを提案する (GRADE 2C, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)」、付帯事項「ただし、限定的な状況においては治療の実施を容認され得る。具体例として、体外式膜型人工肺導入までの時間を稼ぐ状況や、ほかに治療法がなく高い死亡率が予想されるような状況が挙げられる。ARDS に対する一酸化窒素吸入療法は保険外使用であり、使用する場合は、施設における倫理委員会の承認を得ておくことが望ましい」が中央値 7.0 点、見解不一致指数 0.3738 で合意に至った。パネル会議において、付帯事項内の表現を微修正したため、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 7.0 点、見解不一致指数 0.3738 で合意に至った。

付加的な考慮事項

ただし、限定的な状況においては治療の実施を容認され得る。具体例として、体外式膜型人工肺導入までの一時的な使用や、ほかに治療法がなく高い死亡率が予想されるような状況が挙げられる。ARDS に対する一酸化窒素吸入療法は保険適用外使用であり、使用する場合は、施設における倫理委員会の承認を得ておくことが望ましい。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

もし、一酸化窒素吸入療法を導入する場合は、施行による合併症（腎機能障害、循環動態の悪化、肺出血など）に対応が可能で、体外式膜型人工肺などの小児 ARDS の rescue therapy の経験のある環境（PICU など）で行うことが望ましい。そのために、重篤小児を移送する病院間搬送医療も必要となる。当介入による合併症としてメトヘモグロビン血症があり、介入にあたり血液ガス分析などによる定期的な評価が望ましい。また、ARDS に対する当介入は保険適用外使用になるため施設における倫理委員会の承認を要する。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

死亡率に加え、合併症・費用・体外式膜型人工肺の導入率/回避率・病院間搬送の有無をレジストリーでモニターすることが望ましい。特に、当介入による腎機能障害は採用したRCTでは十分に評価されておらずモニタリングが必要である。

研究の可能性 Research priorities

メタ解析に採用された3 RCTのうち2つは、いわゆる肺保護戦略が標準治療として普及する以前に行われていたため、近年のARDS標準治療の中で一酸化窒素吸入療法の効果は検証されていない。また、近年ARDS患者に対して、筋弛緩薬、腹臥位、体外式膜型人工肺などの使用が増加しており、これらの支持療法の中で一酸化窒素吸入療法の位置づけに関するデータも十分ではない。今後、一酸化窒素吸入療法の効果が期待しやすい群（右心不全症例や一酸化窒素吸入療法への反応群）に限定した研究の可能性が示唆されている。

参考文献

- 1) Ream RS, Hauver JF, Lynch RE, et al. Low-dose inhaled nitric oxide improves the oxygenation and ventilation of infants and children with acute, hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 989-96.
- 2) Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, et al. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1999 ; 134 : 406-12.
- 3) Bronicki RA, Fortenberry J, Schreiber M, et al. Multicenter randomized controlled trial of inhaled nitric oxide for pediatric acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2015 ; 166 : 365-9.e1.

領域 F 小児領域

PCQ
12

小児 ARDS 患者に サーファクタントを使用するか？

推奨

小児 ARDS 患者に対してサーファクタントを使用しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス : GRADE 2D).

1 背景, この問題の優先度

ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である。その病態には、肺胞上皮傷害、低酸素性肺血管攣縮による肺血管抵抗上昇、換気・血流比不均衡、肺胞サーファクタント機能不全など様々な要因が関与している。サーファクタント投与により酸素化が改善し、人工呼吸器装着日数を短縮した報告がある。一方で、サーファクタント投与によっても酸素化や人工呼吸器装着日数、死亡率を改善しないとの報告もある。したがって、小児 ARDS 患者においてサーファクタントの効果および有害事象を明らかにすることは重要な臨床課題であり、この問題の優先度は高い。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 小児 (論文の定義に準ずる, 明記されていない場合は 20 歳以下), ARDS 患者 (論文の定義に準ずる)。

介入 (I) : サーファクタントを使用する。

対照 (C) : サーファクタントを使用しない。

アウトカム (O) : 死亡, 人工呼吸器非使用日

数 (VFD), 入院日数, 薬剤副作用。

2 エビデンスの要約

組み入れられた 9 件のランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析の結果, 肺胞サーファクタントの使用による益のアウトカムとして, 死亡 (9RCT : n=658) は 1,000 人あたり 64 人減少 (95% CI : 130 人減少~45 人増加), 28 日 VFD (2RCT : n=261) は平均 0.65 日短縮 ((95% CI : 5.26 日短縮~3.95 日延長), 入院日数 (2RCT : n=194) は平均 1.67 日短縮 (95% CI : 7.82 日短縮~4.49 日延長) した。以上から予想される望ましい効果は「小さい」と判断した。害のアウトカムとして, 薬剤副作用 (7RCT : n=589) は 1,000 人あたり 180 人増加 (95% CI : 81 人増加~360 人増加) した。薬剤副作用の多くは一過性の低酸素血症や循環動態変化であり, 重篤なものは少ないため, 望ましくない効果は「小さい」と判断した。

3 エビデンスの確実性

望ましい効果, 望ましくない効果の方向性は一致しておらず, アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も低いエビデンスの確実性

を採用し「非常に低」とした。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

メタ解析の結果、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、「介入と対照のどちらも有利でない」と判断した。コスト面で肺胞サーファクタントは高価な薬剤であることや、介入による有害事象の中に、薬剤投与や人工呼吸器設定の調整などを必要とするケースが含まれており、実施のために必要となるリソースを考えると実行可能性はたぶん困難であることも考慮した。総合して、「使用しないことを条件付きで推奨する」判断に至った。

5 パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「小児 ARDS 患者に対してサーファクタントを用いないことを提案する (GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)」、付帯事項「肺胞サーファクタントによる予後改善効果は小さい一方で、薬剤に関連した副作用は増加した。加えて、保険外使用の高価な薬剤である。総合して、小児 ARDS 患者に対してサーファクタントを用いないことを提案する」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.2920 で合意に至った。パネル会議において、推奨欄内の付帯事項は不要との意見が出た。そのため、付帯事項は推奨欄内からは削除し、理由欄のみに記載として再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9 点、見解不一致指数 0.0000 で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

当薬剤の投与を検討するほどの重篤な ARDS

小児には、ARDS に対する rescue therapy (特別な人工呼吸様式や体外式膜型人工肺導入など) の経験のある施設〔小児集中治療室 (PICU) など〕に患者を移送するべきである。もし、サーファクタントの投与を実施するのであれば、ARDS に対して保険適用外使用となるために、家族への説明方法を含め、施設倫理委員会での審議を経ることが望ましい。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインにおいて、成人 ARDS 患者に対するサーファクタントの使用は検討されていない。PALICC¹⁾では、小児 ARDS 患者に対してサーファクタントをルーチンでは使用しないことを推奨している (強い合意)。

6 治療のモニタリングと評価

もし、サーファクタントの投与を実施するのであれば、治療による益・害・費用を慎重にモニターする必要がある。

7 今後の研究の可能性

メタ解析に組み入れられた研究の多くで、製薬会社からの資金・薬剤の援助が行われていた。高価な薬剤の研究である特性上避けがたいことである一方、high risk of bias として研究結果の確実性を総じて下げたことも事実である。20 年余りの研究の歴史の中で、試行錯誤が行われたにもかかわらず、確実な治療効果は認められなかった。新たなエビデンスを示す研究は今後も困難であることが予測される。

8 文献検索式と文献選択

「ARDS」「Surfactant」「Randomized controlled trial」をキーワードとして PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 7 月 3 日までの文献を検索したところ 1,905 件

の研究が同定され、スクリーニングの結果 9 件の RCT を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Luchetti 2002²⁾, Möller 2003³⁾, Willson 1999⁴⁾, Willson 2013⁵⁾, Willson 2005⁶⁾, Thomas 2018⁷⁾, Thomas 2012⁸⁾, Rodríguez-Moya 2017⁹⁾, Rodríguez-Moya 2017¹⁰⁾.

参考文献

- 1) Tamburro RF, Kneyber MC. Pulmonary specific ancillary treatment for pediatric acute respiratory distress syndrome : proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : S61-72.
- 2) Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, et al. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2002 ; 3 : 261-8.
- 3) Möller JC, Schaible T, Roll C, et al. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children : a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2003 ; 29 : 437-46.
- 4) Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 188-95.
- 5) Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, et al. Pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Pediatr Crit Care Med* 2013 ; 14 : 657-65.
- 6) Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury : a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 ; 293 : 470-6.
- 7) Thomas NJ, Spear D, Wasserman E, et al. CALIPSO : a randomized controlled trial of calfactant for acute lung injury in pediatric stem cell and oncology patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 ; 24 : 2479-86.
- 8) Thomas NJ, Guardia CG, Moya FR, et al. A pilot, randomized, controlled clinical trial of lucinactant, a peptide-containing synthetic surfactant, in infants with acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2012 ; 13 : 646-53.
- 9) Rodríguez-Moya VS, Gallo-Borrero CM, Santos-Áreas D, et al. Exogenous surfactant and alveolar recruitment in the treatment of the acute respiratory distress syndrome. *Clin Respir J* 2017 ; 11 : 1032-9.
- 10) Rodríguez-Moya VS, Machado-Lubián MDC, Barrese-Pérez Y, et al. Cuban exogenous pulmonary surfactant in treatment of pediatric acute respiratory distress syndrome. *MEDICC Rev* 2017 ; 19 : 24.

10 資料一覧

- ・資料 PCQ12-1 Search strategy.
- ・資料 PCQ12-2 フローダイアグラム.
- ・資料 PCQ12-3 Risk of bias.
- ・資料 PCQ12-4 Forest plot.
- ・資料 PCQ12-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 PCQ12-6 Evidence-to-Decision.

資料 PCQ12-1 Search strategy

MEDLINE via PubMed (Search date : 2020/7/3)

#1	"respiratory distress syndrome, adult"[mh] OR "respiratory distress syndrome, newborn"[mh] OR respiratory distress syndrome[tiab] OR ARDS[tiab]
#2	"lung injury"[mh] OR "lung injur*"[tiab]
#3	"respiratory failure" [tiab]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	"Surface-Active Agents"[mh] OR "Surface Active Agents"[tiab] OR tensides[tiab] OR "amphiphilic agent"[tiab]
#6	"Pulmonary surfactants"[mh] OR Surfactant*[tiab]
#7	poractant*[tiab] OR curosurf[tiab] OR "poractant alfa" [Supplementary Concept]
#8	beractant*[tiab] OR "survanta"[tiab] OR "beractant" [Supplementary Concept]
#9	"calfactant*" [tiab] OR "calfactant" [Supplementary Concept]
#10	infasurf*[tiab]
#11	venticute*[tiab] OR "Venticute" [Supplementary Concept]
#12	exosurf[tiab] OR "dipalmitoylphosphatidylcholine, hexadecanol, tyloxapol drug combination" [Supplementary Concept]
#13	alec[tiab] OR "artificial lung expanding compound" [Supplementary Concept]
#14	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
#15	#4 AND #14
#16	adult[mh] NOT child[mh]
#17	#15 NOT #16
#18	"randomized controlled trial" [pt] OR "controlled clinical trial" [pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])
#19	#17 AND #18

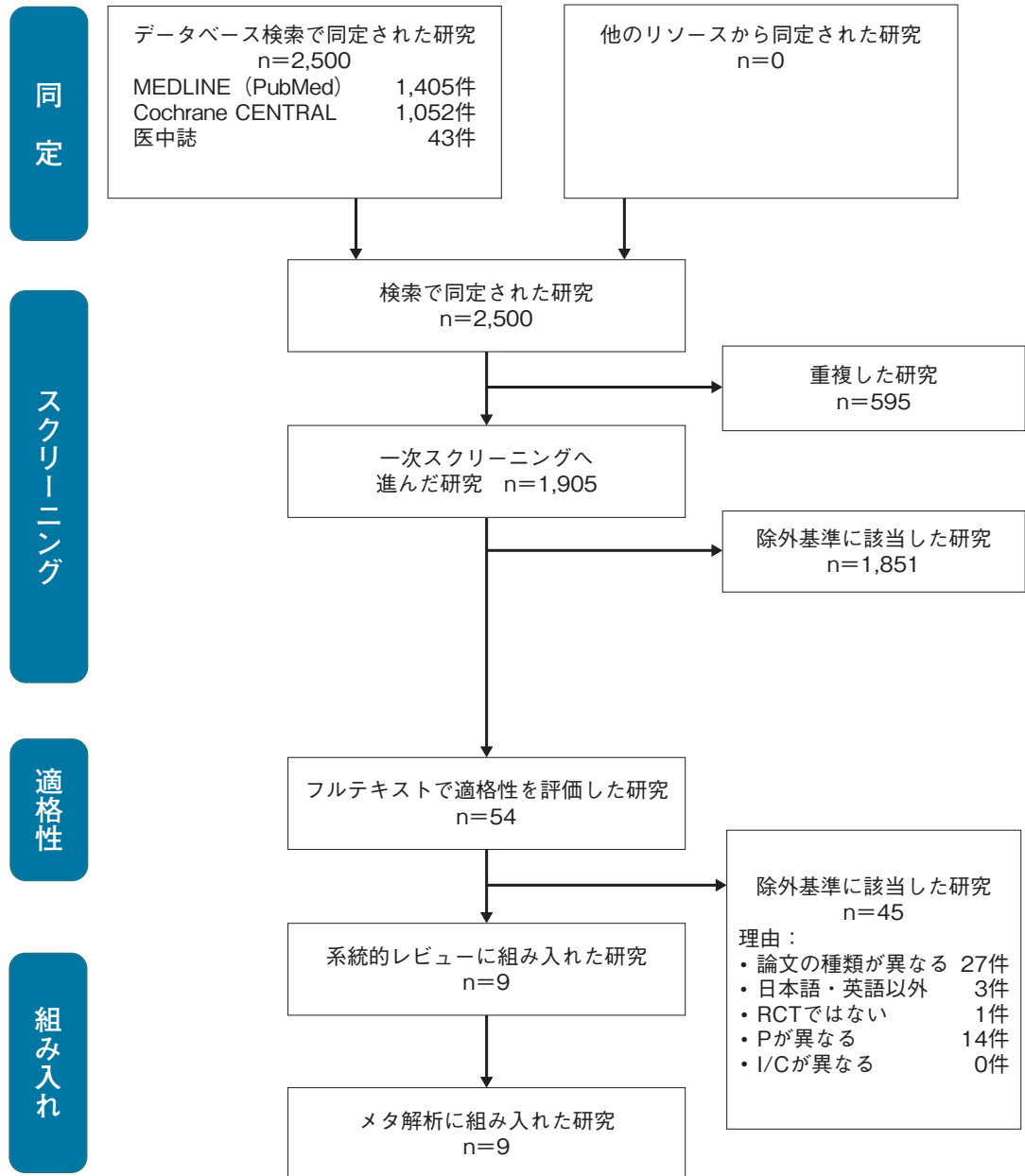
CENTRAL (Search date : 2020/7/3)

#1	[mh "respiratory distress syndrome, adult"] OR [mh "respiratory distress syndrome, newborn"] OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR ARDS:ti,ab
#2	[mh "lung injury"] OR "lung injury":ti,ab
#3	"respiratory failure":ti,ab
#4	{OR #1-#3}
#5	[mh "Surface-Active Agents"] OR "Surface Active Agents":ti,ab OR tensides:ti,ab OR "amphiphilic agent":ti,ab
#6	[mh "Pulmonary surfactants"] OR Surfactant:ti,ab OR Surfactants:ti,ab
#7	poractant:ti,ab OR curosurf:ti,ab
#8	beractant*:ti,ab OR survanta:ti,ab
#9	calfactant:ti,ab
#10	exosurf:ti,ab
#11	alec:ti,ab OR "artificial lung expanding compound":ti,ab
#12	{OR #5-#11}
#13	#4 AND #12
#14	[mh animals] NOT [mh humans]
#15	#13 NOT #14

Igaku Chuo Zasshi (Search date : 2020/7/3)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/AL OR ARDS/AL OR ショック肺/AL
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/AL
#3	呼吸不全/TH OR 呼吸不全/AL
#4	重症急性呼吸器症候群/TH OR SARS/AL
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	界面活性剤/TH OR 界面活性剤/AL OR サーファクタント/AL
#7	Pulmonary/AL AND surfactant/AL
#8	poractant*/AL OR curosurf/AL OR ポラクタント/AL
#9	beractant/AL OR Beractant/TH OR survanta/AL OR ベラクタント/AL
#10	Calfactant/TH OR calfactant/AL OR カルファクタント/AL
#11	Exosurf/TH OR exosurf/AL
#12	Alectinib/TH OR Alectinib/AL OR アレセンサ/AL OR アレクチニブ/AL OR (artificial/AL AND (肺/TH OR lung/AL) AND expanding/AL AND compound/AL)
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#5 AND #13
#15	(CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~)) NOT (CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))
#16	#14 NOT #15
#17	(ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL) OR (比較試験/AL) OR (臨床試験/TH OR 臨床試験/AL) OR (プラセボ/TH OR プラセボ/AL) OR (対照/AL) OR (コントロール/AL) OR (臨床研究・疫学研究/TH OR 臨床研究/AL)
#18	#16 AND #17

資料 PCQ12-2 フローダイアグラム



資料 PCQ12-3 Risk of bias

死亡

VFD

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Luchetti_2002	+	+	-	+	+	?	?
Möller_2003	?	+	+	?	+	?	-
Rodriguez-Moya_2017(2)	+	+	-	-	+	-	?
Rodriguez-Moya_2017	+	+	-	-	+	?	-
Thomas_2012	+	+	+	+	+	-	-
Thomas_2018	+	+	+	+	+	-	-
Willson_1999	+	+	+	+	+	?	-
Willson_2005	+	+	+	+	+	?	-
Willson_2013	+	+	+	+	+	+	-

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Willson_2005	+	+	+	+	+	?	-
Willson_2013	+	+	+	+	+	+	-

入院日数

ICU滞在日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Willson_1999	+	+	-	+	+	?	-
Willson_2005	+	+	+	+	+	?	-

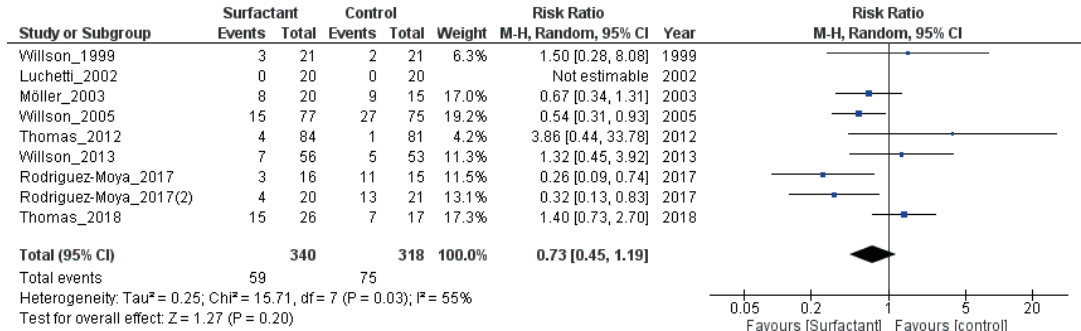
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Luchetti_2002	+	+	-	+	+	?	?
Willson_1999	+	+	-	+	+	?	-
Willson_2005	+	+	+	+	+	?	-

藥劑副作用

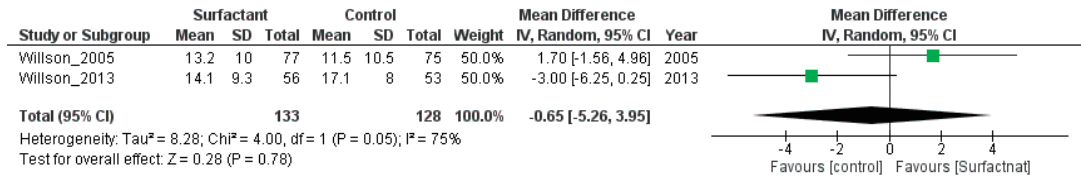
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Luchetti_2002	+	+	-	+	+	?	?
Möller_2003	?	+	-	?	-	?	-
Thomas_2012	+	+	+	+	+	-	-
Thomas_2018	+	+	+	+	+	+	-
Willson_1999	+	+	-	+	+	?	-
Willson_2005	+	+	+	+	+	?	-
Willson_2013	+	+	+	+	+	+	-

資料 PCQ12-4 Forest plot

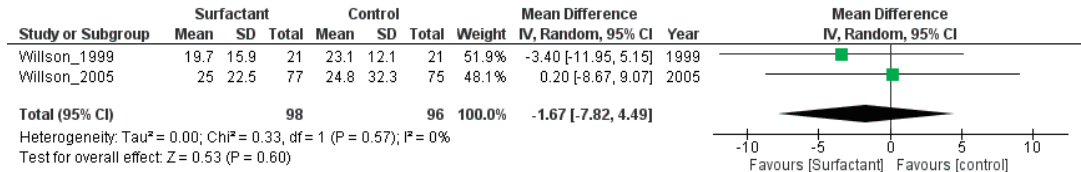
死亡



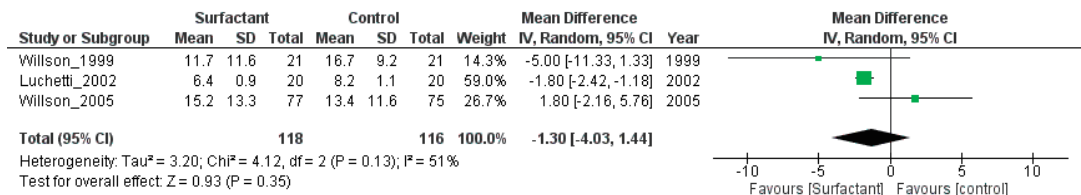
VFD



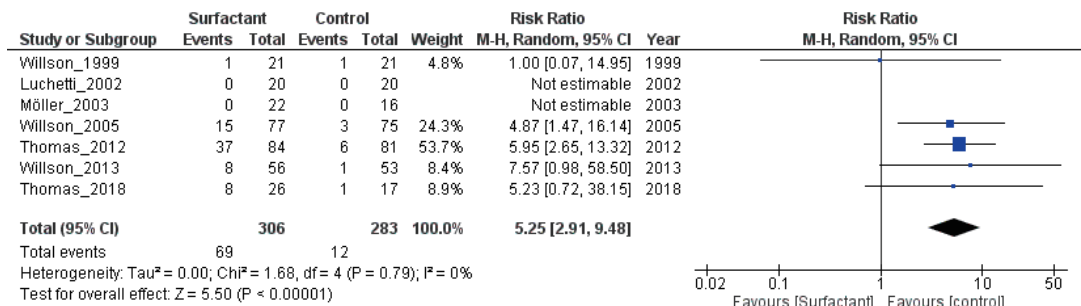
入院日数



ICU滞在日数



薬剤副作用



資料 PCQ12-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	Surfactant	Control	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死 亡 ^a												
9	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	なし	59/340 (17.4%)	75/318 (23.6%)	RR 0.73 (0.45~1.19)	1,000人あたり64人減少 (130人減少~45人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
発達予後												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重大
VFD												
2	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻 ^f	深刻でない	非常に深刻 ^g	なし	133	128	-	平均 0.65 日短縮 (5.26 日短縮~3.95 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
入院日数												
2	ランダム化試験	深刻 ^h	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ⁱ	なし	98	96	-	平均 1.67 日短縮 (7.82 日短縮~4.49 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU 滞在日数												
3	ランダム化試験	深刻 ^j	深刻 ^k	深刻でない	非常に深刻 ^l	なし	118	116	-	平均 1.30 日短縮 (4.03 日短縮~1.44 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重要
酸素化の改善												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重要
薬剤副作用												
7	ランダム化試験	深刻 ^m	深刻でない	深刻でない	深刻 ⁿ	なし	69/306 (22.5%)	12/283 (4.2%)	RR 5.25 (2.91~9.48)	1,000人あたり180人増加 (81人増加~360人増加)	⊕⊕○○ 低	重大

CI：信頼区間，RR：リスク比，VFD：人工呼吸器非使用日数，OIS：最適情報量。

説明

- 死亡は、48時間死亡、14日死亡、28日死亡、30日死亡、90日死亡、120日死亡を統合したものである。
- Thomas 2012 では百日咳が途中から exclusion criteria に加えられた。Surfactant に反応せず、死亡が高いため、「深刻」と判断し1段階ダウンした。
- $I^2=53\%$ であり、SRに含まれる各研究の結果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した結果、「深刻」と判断し、1段階ダウンした。
- 総サンプルサイズが658であり、OISを満たさない。また、95% CIが益の治療閾値をまたぐと考え、「深刻」と判断し1段階ダウンした。
- 筆頭演者が calfactant の製薬会社から grant をもらっているため、「深刻」と判断し1段階ダウンした。
- $I^2=75\%$ であり、SRに含まれる各研究の結果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した結果、「深刻」と判断し、1段階ダウンした。
- 総サンプルサイズが261であり、OISを満たさない。また、95% CIが益と害の治療閾値をまたぐと考え、「非常に深刻」と判断し2段階ダウンした。
- ブラインド化されていない臨床試験でのブロックランダム化。予定されていない中間解析とサンプルサイズの見直し。以上より「深刻」と判断し1段階ダウンした。
- 総サンプルサイズが194であり、OISを満たさない。よって十分な検出力がないと考え、「深刻」と判断し1段階ダウンした。
- 治療提供者がブラインド化されていないため、「深刻」と判断し1段階ダウンした。

- k. $I^2=51\%$ であり、SRに含まれる各研究の結果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した結果、「深刻」と判断し、1段階ダウンした。
 - l. 総サンプルサイズが234であり、OISを満たさない。よって、十分な検出力がないと考え、「深刻」と判断し1段階ダウンした。
 - m. ブラインド化されていない研究が多いため、「深刻」と判断し1段階ダウンした。
 - n. 総サンプルサイズが589であり、OISを満たさず、また、95% CIが益と害の治療閾値をまたがないと考え、「深刻」と判断し1段階ダウンした。
- 注) 発達予後、酸素化の改善は報告した研究がなかった。

資料 PCQ12-6 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ12：小児 ARDS 患者にサーファクタントを使用するか？

集団：	小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は 20 歳以下），ARDS 患者（論文の定義に準ずる）
介入：	サーファクタントを使用する
比較対照：	サーファクタントを使用しない
主要なアウトカム：	死亡，発達予後，人工呼吸器非使用日数（VFD），入院日数，薬剤副作用
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である。その病態には，肺胞上皮傷害，低酸素性肺血管攣縮による肺血管抵抗上昇，換気・血流比不均衡，肺胞サーファクタント機能不全など様々な要因が関与している。サーファクタント投与により酸素化が改善し，人工呼吸器装着日数を短縮した報告がある。一方で，サーファクタント投与によっても酸素化や人工呼吸器装着日数，死亡率を改善しないとの報告もある。したがって，サーファクタント投与に関する SR を行うことは重要臨床課題といえる
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である。その病態には，肺胞上皮傷害，低酸素性肺血管攣縮による肺血管抵抗上昇，換気・血流比不均衡，肺胞サーファクタント機能不全など様々な要因が関与している。サーファクタント投与により酸素化が改善し，人工呼吸器装着日数を短縮した報告がある。一方で，サーファクタント投与によっても酸素化や人工呼吸器装着日数，死亡率を改善しないとの報告もある。したがって，サーファクタント投与に関する SR を行うことは重要臨床課題といえる	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか	SR の結果，9 件の RCT ¹⁻⁹ が組み入れられ，メタ解析に用いた	

<ul style="list-style-type: none"> ●小さい ○中程度 ○大きい ○一概には言えない ○わからない 	<p>益のアウトカムとして、死亡 (9 RCT¹⁻⁹) : n=658) は 1,000 人あたり 64 人減少 (95% CI : 130 人減少~45 人増加), 28 日 VFD (2 RCT^{4,6}) : n=261) は平均 0.65 日短縮 (95% CI : 5.26 日短縮~3.95 日延長), 入院日数 (2 RCT^{1,4}) : n=194) は平均 1.67 日短縮 (95% CI : 7.82 日短縮~4.49 日延長) した。以上から、予想される望ましい効果は「小さい」と判断した</p>
---	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
How substantial are the undesirable anticipated effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<ul style="list-style-type: none"> ○大きい ○中程度 ●小さい ○わずか ○一概には言えない ○わからない 	<p>害のアウトカムとして、薬剤副作用 (7 RCT^{1-6,8}) : n=589) は 1,000 人あたり 180 人増加 (95% CI : 81 人増加~360 人増加) した。薬剤副作用の多くは一過性の低酸素血症や循環動態変化であり、重篤なものは少ないため、望ましくない効果は「小さい」と判断した</p>	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？
What is the overall certainty of the evidence of effects?

判 断	リサーチエビデンス	備 考																					
<ul style="list-style-type: none"> ●非常に低 ○低 ○中 ○高 ○研究がない 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: left; padding: 5px;">関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</th> </tr> <tr> <th style="width: 35%; text-align: center; padding: 5px;">アウトカム</th> <th style="width: 20%; text-align: center; padding: 5px;">相対的な重要性</th> <th style="width: 45%; text-align: center; padding: 5px;">エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">死 亡</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">重大</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">発達予後</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">重大</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">-</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">VFD (28 日)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">重大</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">入院日数</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">重大</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">薬剤副作用 (気管支攣縮, 気胸, 一過性の低酸素血症, 一過性の循環動態の変化など)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">重大</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">⊕⊕○○ 低</td> </tr> </tbody> </table> <p>望ましい効果の結果は死亡で 1,000 人あたり 64 人減少, VFD で 0.65 日短縮, 入院日数は 1.67 日短縮した。エビデンスの確実性はそれぞれ「非常に低」「非常に低」「非常に低」であった。一方、望ましくない効果は、薬剤副作用で 1,000 人あたり 180 人増加し、エビデンスの確実性は「低」であった。以上により、望ましい効果、望ましくない</p>	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値			アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	死 亡	重大	⊕○○○ 非常に低	発達予後	重大	-	VFD (28 日)	重大	⊕○○○ 非常に低	入院日数	重大	⊕○○○ 非常に低	薬剤副作用 (気管支攣縮, 気胸, 一過性の低酸素血症, 一過性の循環動態の変化など)	重大	⊕⊕○○ 低	
関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値																							
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																					
死 亡	重大	⊕○○○ 非常に低																					
発達予後	重大	-																					
VFD (28 日)	重大	⊕○○○ 非常に低																					
入院日数	重大	⊕○○○ 非常に低																					
薬剤副作用 (気管支攣縮, 気胸, 一過性の低酸素血症, 一過性の循環動態の変化など)	重大	⊕⊕○○ 低																					

効果の方向性は一致しておらず，アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」とした。

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて，重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	死亡は一般的に重大なアウトカムであり，これに対する価値観の重要な不確実性や多様性はないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは，介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																									
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input checked="" type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ： <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>対照</th> <th>介入 (サーファクタント)</th> <th>Difference (95% CI)</th> <th>Relative effect (RR) (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡</td> <td>75/318 (23.6%)</td> <td>59/340 (17.4%)</td> <td>64人減少/ 1,000人 (130人減少～ 45人増加)</td> <td>RR 0.73 (0.45～ 1.19)</td> </tr> <tr> <td>発達 予後</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VFD (28日)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均 0.65日 短縮 (5.26日短縮～ 3.95日延長)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>入院 日数</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均 1.67日 短縮 (7.82日短縮～ 4.49日延長)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	対照	介入 (サーファクタント)	Difference (95% CI)	Relative effect (RR) (95% CI)	死亡	75/318 (23.6%)	59/340 (17.4%)	64人減少/ 1,000人 (130人減少～ 45人増加)	RR 0.73 (0.45～ 1.19)	発達 予後	-	-	-	-	VFD (28日)	-	-	平均 0.65日 短縮 (5.26日短縮～ 3.95日延長)	-	入院 日数	-	-	平均 1.67日 短縮 (7.82日短縮～ 4.49日延長)	-	
アウトカム	対照	介入 (サーファクタント)	Difference (95% CI)	Relative effect (RR) (95% CI)																							
死亡	75/318 (23.6%)	59/340 (17.4%)	64人減少/ 1,000人 (130人減少～ 45人増加)	RR 0.73 (0.45～ 1.19)																							
発達 予後	-	-	-	-																							
VFD (28日)	-	-	平均 0.65日 短縮 (5.26日短縮～ 3.95日延長)	-																							
入院 日数	-	-	平均 1.67日 短縮 (7.82日短縮～ 4.49日延長)	-																							

	<table border="1"> <tr> <td>薬剤 副作用</td> <td>12/283 (4.2%)</td> <td>69/306 (22.5%)</td> <td>180人増加/ 1,000人 (81人増加～ 360人増加)</td> <td>RR 5.25 (2.91～ 9.48)</td> </tr> </table>	薬剤 副作用	12/283 (4.2%)	69/306 (22.5%)	180人増加/ 1,000人 (81人増加～ 360人増加)	RR 5.25 (2.91～ 9.48)	
薬剤 副作用	12/283 (4.2%)	69/306 (22.5%)	180人増加/ 1,000人 (81人増加～ 360人増加)	RR 5.25 (2.91～ 9.48)			
<p>以上から、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは「介入と対照のどちらも有利でない」と判断した</p>							

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>受け入れについて検討されたエビデンスはないが、望ましい効果と望ましくない効果が拮抗しており、薬剤副作用が増加するため、患者およびその家族の受け入れは「たぶんいいえ」と判断した</p>	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>治療後の有害事象の対応に、蘇生薬の使用や人工呼吸器の調整が必要なケースが報告されていた。サーファクタント使用の経験のあるスタッフやICUの環境が望ましく、この条件を満たす施設は限られるためARDSへの治療の実行はたぶん困難と思われる。また、サーファクタントは高価な薬剤である。当介入はARDSに対して保険適用外使用となるために、使用するのであれば、家族への説明方法を含め、施設倫理委員会での審議を経ることが望ましい</p>	<p>肺胞サーファクタント 120 mg 1 バイアルの薬価は 76,488.3 円である。新生児呼吸窮迫症候群に対する保険用量は 60～120 mg/kg である。小児 ARDS 研究では約 100 mg/kg が使用されていた</p>

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない

エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究がない
価値観 Values	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

小児 ARDS 患者に対してサーファクタントを使用しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

理 由 Justification

疑 問 小児 ARDS 患者にサーファクタントを使用するか？

患 者 小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は 20 歳以下），ARDS 患者（論文の定義に準ずる）。

介 入 サーファクタント。

アウトカム 死亡，VFD，入院日数，薬剤副作用。

エビデンスの要約

組み入れられた 9 RCT¹⁻⁹⁾ のメタ解析の結果、肺胞サーファクタントの使用による益のアウトカムとして、死亡 (9 RCT¹⁻⁹⁾: n=658) は 1,000 人あたり 64 人減少 (95% CI: 130 人減少~45 人増加), 28 日 VFD (2 RCT^{4,6)}: n=261) は平均 0.65 日短縮 (95% CI: 5.26 日短縮~3.95 日延長), 入院日数 (2 RCT^{1,4)}: n=194) は平均 1.67 日短縮 (95% CI: 7.82 日短縮~4.49 日延長) した。以上から、予想される望ましい効果は「小さい」と判断した。

害のアウトカムとして、薬剤副作用 (7 RCT^{1-6,8)}: n=589) は 1,000 人あたり 180 人増加 (95% CI: 81 人増加~360 人増加) した。薬剤副作用の多くは一過性の低酸素血症や循環動態変化であり、重篤なものは少ないため、望ましくない効果は「小さい」と判断した。

エビデンスの確実性

望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」とした。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

メタ解析の結果、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、「介入と対照のどちらも有利でない」と判断した。コスト面で肺胞サーファクタントは高価な薬剤であることや、介入による有害事象の中に、薬剤投与や人工呼吸器設定の調整などを必要とするケースが含まれており、実施のために必要となるリソースを考えると実行可能性はたぶん困難であることも考慮した。総合して、「使用しないことを条件付きで推奨する」判断に至った。

パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法により、推奨文「小児 ARDS 患者に対してサーファクタントを用いないことを提案する (GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)、付帯事項「肺胞サーファクタントによる予後改善効果は小さい一方で、薬剤に関連した副作用は増加した。加えて、保険外使用の高価な薬剤である。総合して、小児 ARDS 患者に対してサーファクタントを用いないことを提案する」が中央値 9 点、見解不一致指数 0.2920 で合意に至った。パネル会議において、推奨欄内の付帯事項は不要との意見が出た。そのため、付帯事項は推奨欄内からは削除し、理由欄のみに記載として再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9 点、見解不一致指数 0.0000 で合意に至った。

付加的な考慮事項

肺胞サーファクタントによる予後改善効果は小さい一方で、薬剤に関連した副作用は増加した。加えて高価な薬剤である。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

当薬剤の投与を検討するほどの重篤な ARDS 小児には、ARDS に対する rescue therapy (特殊な人工呼吸様式や体外式膜型人工肺導入など) の経験のある施設 (PICU など) に患者を移送すべきである。もし、サーファクタントの投与を実施するのであれば、ARDS に対して保険適用外使用となるために、家族への説明方法を含め、施設倫理委員会での審議を経ることが望ましい。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

もし、サーファクタントの投与を実施するのであれば、治療による益・害・費用を慎重にモニターする必要がある。

研究の可能性 Research priorities

メタ解析に組み入れられた研究の多くで、製薬会社からの資金・薬剤の援助が行われていた。高価な薬剤の研究である特性上避けがたいことである一方、high risk of bias として研究結果の確実性を総じて下げたことも事実である。20年余りの研究の歴史の中で、試行錯誤が行われたにもかかわらず、確実な治療効果は認められなかった。新たなエビデンスを示す研究は今後も困難であることが予測される。

参考文献

- 1) Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 188-95.
- 2) Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, et al. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2002 ; 3 : 261-8.
- 3) Möller JC, Schaible T, Roll C, et al. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children : a randomized multicenter study. *Intensive care Med* 2003 ; 29 : 437-46.
- 4) Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury : a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 ; 293 : 470-6.
- 5) Thomas NJ, Guardia CG, Moya FR, et al. A pilot, randomized, controlled clinical trial of lucinactant, a peptide-containing synthetic surfactant, in infants with acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2012 ; 13 : 646-53.
- 6) Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, et al. Pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Pediatr Crit Care Med* 2013 ; 14 : 657-65.
- 7) Rodríguez-Moya VS, Gallo-Borrero CM, Santos-Áreas D, et al. Exogenous surfactant and alveolar recruitment in the treatment of the acute respiratory distress syndrome. *Clin Respir J* 2017 ; 11 : 1032-9.
- 8) Thomas NJ, Spear D, Wasserman E, et al. CALIPSO : a randomized controlled trial of calfactant for acute lung injury in pediatric stem cell and oncology patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 ; 24 : 2479-86.
- 9) Rodríguez-Moya VS, Machado-Lubián MDC, Barrese-Pérez Y, et al. Cuban exogenous pulmonary surfactant in treatment of pediatric acute respiratory distress syndrome. *MEDICC Rev* 2017 ; 19 : 24.

領域 F 小児領域

PCQ 13

小児 ARDS 患者にステロイドを使用するか？

推 奨

小児 ARDS 患者にステロイドを使用するかについて、本 SR の結果からはその推奨を提示することはできない。ステロイドの投与は患者背景、病態を含めて検討する必要がある (in our practice statement)。

付帯事項

あくまで現行の診療の記述であり、今回の RCT の結果を含めステロイドの使用を否定するものではない

1 背景、この問題の優先度

ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である。ステロイドは ARDS の炎症に関与する炎症メディエーターを不活化するため有効と考えられている。しかし、ステロイドは免疫機能を低下させ感染を引き起こす可能性がある。過去の SR では死亡やその他の臨床アウトカムが改善するかどうかは相反する結果が公表されており、未だに議論の余地がある。したがって、小児 ARDS 患者においてその効果や有害事象を明らかにすることは重要な臨床課題であり、この問題の優先度は高い。

2 解 説

1 PICO

患者 (P)：小児 (論文の定義に準ずる、明記されていない場合は 20 歳以下)、ARDS 患者

(論文の定義に準ずる)。

介入 (I)：ステロイド全身投与 (経口または経静脈投与を含める、投与薬剤、投与量、投与期間は問わない)。

対照 (C)：ステロイド投与なし。

アウトカム (O)：死亡、発達予後、人工呼吸器非使用日数 (VFD)、入院日数、感染症発症率、高血糖、ミオパチー/ニューロパチー発生率。

2 エビデンスの要約

SR の結果、PICO に該当するランダム化比較試験 (RCT) は 1 件のパイロット研究のみで、介入群に比較し対照群の重症度スコア (Pediatric Logistic Organ Dysfunction score : PELOD score) は 2 倍近く高かった。

小児 ARDS 患者にステロイドを使用することで益のアウトカムとして、死亡率は 1,000 人当たり 88 人減少 (95% CI: 110 人減少~344 人

増加), VFDは1.32日延長(95% CI: 3.32日短縮~5.96日延長), 入院日数は6.87日短縮(95% CI: 15.32日短縮~1.58日延長)した。しかし, 検討されたサンプルサイズは極めて小さく, 信頼区間の幅も広い。また, 場合によっては重大なアウトカムとしての死亡数を344人増やす可能性もあるため, その望ましい効果は「わずか」とした。

害のアウトカムとして, 感染症発症率は1,000人当たり219人減少(95% CI: 296人減少~175人増加)した。一方で, 高血糖は1,000人あたり142人増加(95% CI: 138人減少~684人増加)した。望ましくない効果として, 重大な害のアウトカムである発達予後やミオパチー/ニューロパチーの有無に関しては評価されていなかった。以上より, 望ましくない効果は「一概に言えない」とした。

以上より, 介入による望ましい効果と望ましくない効果のバランスについては「一概に言えない」とした。

3 エビデンスの確実性

サンプルサイズが35と非常に少ないRCT 1件のみで, 患者背景もステロイド群/プラセボ群で異なった〔ステロイド群で有意にプラトー圧が高く, プラセボ群の重症度スコア(PELOD score)は2倍近く高かった〕。有意差はないものの, いくつかの望ましい効果がステロイド投与を支持する結果となったが, 患者背景の違いが影響している可能性などが考えられた。ステロイド投与による望ましい効果はわずかで, 望ましくない効果に関しては評価不十分の可能性を考え, このメタ解析によるステロイド投与の是非に関して推奨を提示するのは困難と考えられた。

4 効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定

今回の検討では, 望ましい効果・望ましくない効果の差を評価することは困難であった。すでに, 日常臨床で実行されており, 実現可能性には問題がないと考える一方で, ステロイド投与の望ましくない効果に対する受け入れは, ステークホルダーにより異なると考えた。

5 パネル会議

事前投票において, 修正Delphi法により, 「小児ARDS患者へのステロイド投与について, その推奨を提示することはできない。ステロイドの投与は患者背景, 病態を含めて検討する必要がある」が中央値8.0点, 見解不一致指数0.2920であったためin our practice statementとして合意を得た。

パネル会議において, 抽出された1件のRCTを採用した上でin our practice statementとするか, 採用せずにin our practice statementとするかの議論があり, 最終的に採用した上でin our practice statementとする方針とした。推奨文の変更はなかったが, 議論を踏まえ事前投票から結果が変更される可能性があったため, 再投票を行った。修正Delphi法により, 中央値9.0点, 見解不一致指数0.1316であったため, in our practice statementとして合意を得た。

3 サブグループの検討事項

サブグループの検討は行われていないが, 基礎疾患として高血圧/糖尿病/消化管出血/免疫不全/血栓素因などがある場合は, ステロイドの副作用により注意するべきであると考えられる。

4 実施上の考慮事項

ステロイドは免疫能の低下による感染性合併

症、耐糖能異常、高血圧、消化管出血、血栓形成などの様々な副作用がある。また、特に呼吸管理が長期化する重症 ARDS での筋弛緩薬使用症例では、ミオパチーの合併も懸念されるため、血糖、血圧測定をはじめ、胃液性状、深部静脈血栓に対する理学所見、エコー評価を十分に行いつつ、栄養やリハビリテーションを励行する。

補足すると、当該文献でのステロイド投与量は、メチルプレドニゾロン 2 mg/kg 静注後、1 mg/kg/day の持続静注（7 日間投与後、1 週間かけて漸減中止）であった。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、同様の内容が「CQ42 成人 ARDS 患者に副腎皮質ステロイドを使用するか？」に記載されている。RCT 6 件を用いたメタ解析の結果、高用量副腎皮質ステロイドを使用しないことを条件付きで推奨し、一方で、低用量副腎皮質ステロイドを使用することは強く推奨されている。詳細については、CQ42 を参照されたい。Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) では、小児 ARDS 患者にルーチンにステロイドを投与することは推奨しないとしている（強い合意¹⁾。一方で、ステロイド投与が有効な患者群の特定や使用方法に関しては今後の研究が必要であるとされる（強い合意）。2020 年の小児に対する SSCG²⁾では、敗血症に起因する ARDS に対してステロイドをルーチンで使用しないことが推奨されている（弱い推奨）。

6 治療のモニタリングと評価

推奨の実施にあたっては、個々の症例に合わせたステロイド使用の可否について、さらに詳細に検討する必要があるかもしれない。投与す

るとした場合のその適応病態、投与開始時期・投与期間などいずれも不明な点が多く、本診療ガイドライン公表後、臨床現場の判断でやむなく投与された場合の状況についてモニタリングが必要である。

7 今後の研究の可能性

小児 ARDS に関するステロイド投与に関しては、ステロイドの種類、投与量、投与期間は、いずれもあきらかになっていない。また、ARDS の原因や年齢を考慮し、患者群を考えた臨床研究が望まれる。

8 文献検索式と文献選択

「ARDS」「methylprednisolone」「hydrocortisone」「glucocorticoid」「dexamethasone」「corticosteroid」「adrenal cortex hormones」「Fluorinated Steroids」「Methylprednisolone Succinate」「Hydroxycorticosteroids」「randomized controlled trial」などをキーワードとして、PubMed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 6 月 26 日までの文献を検索したところ 2,161 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 1 件の RCT を採用した（二次スクリーニングを通過した文献は 2 件であったが、1 件はアウトカムに合致するものがなく除外とした）。

9 本 CQ で対象とした研究

Drago 2015³⁾。

10 資料一覧

- ・資料 PCQ13-1 Search strategy.
- ・資料 PCQ13-2 フローダイアグラム.
- ・資料 PCQ13-3 Risk of bias.
- ・資料 PCQ13-4 Forest plot.
- ・資料 PCQ13-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 PCQ13-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : 428-39.
- 2) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 ; 21 : e52-106.
- 3) Drago BB, Kimura D, Rovnaghi CR, et al. Double-blind, placebo-controlled pilot randomized trial of methylprednisolone infusion in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : e74-81.

資料 PCQ13-1 Search strategy

MEDLINE via Pubmed (Search date : 2020/6/26)

#1	"respiratory distress syndrome, adult"[MeSH Terms] OR "ARDS"[Title/Abstract] OR "respiratory distress syndrome"[Title/Abstract] OR "acute lung injury"[MeSH Terms] OR "acute lung injur*"[Title/Abstract] OR "ALI"[Title/Abstract]
#2	"respiratory distress syndrome, newborn"[MeSH Terms]
#3	#1 OR #2
#4	"steroids"[MeSH Terms] OR "adrenal cortex hormones"[MeSH Terms]
#5	"methylprednisolone"[Title/Abstract] OR "hydrocortisone"[Title/Abstract] OR "glucocorticoid*"[Title/Abstract] OR "dexamethasone"[Title/Abstract] OR "corticosteroid*"[Title/Abstract] OR "cortiso*"[Title/Abstract]
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6
#8	(((((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading]) OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))))
#9	#7 AND #8

CENTRAL (Search date : 2020/6/26)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR ARDS:ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab OR ALI:ti,ab
#2	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"]
#3	#1 OR #2
#4	[mh Steroids] OR [mh "adrenal cortex hormones"]
#5	methyl prednisolone:ti,ab OR hydrocortisone:ti,ab OR glucocorticoid*:ti,ab OR dexamethasone:ti,ab OR corticosteroid*:ti,ab OR cortiso*:ti,ab
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

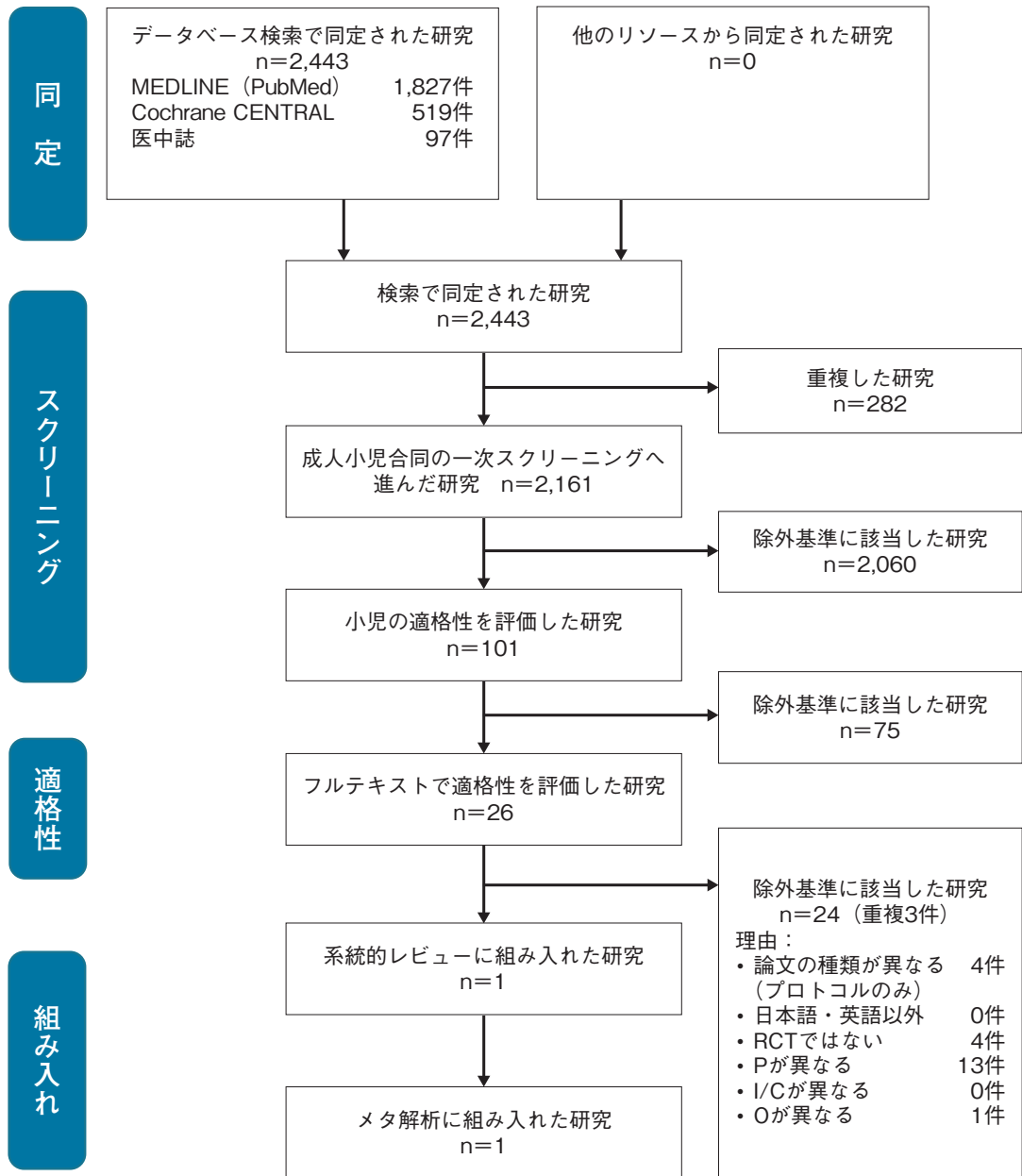
Igakyo Chuo Zasshi (Search date : 2020/6/26)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#2	急性肺損傷/TH OR 急性肺損傷/TA
#3	呼吸窮迫症候群-新生児/TH OR 新生児呼吸窮迫症候群/TA
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	Steroids/TH OR "Fluorinated Steroids"/TA
#6	副腎皮質ホルモン/TH OR 副腎皮質ホルモン/TA
#7	"Methylprednisolone Succinate"/TH OR "Methylprednisolone Succinate"/TA
#8	Hydroxycorticosteroids/TH OR Hydroxycorticosteroids/TA
#9	Methylprednisolone/TH OR Methylprednisolone/TA OR メチルプレドニゾン/TA
#10	Hydrocortisone/TH OR Hydrocortisone/TA OR ヒドロコルチゾン/TA OR ハイドロコルチゾン/TA
#11	Dexamethasone/TA OR デキサメタゾン/TA
#12	Betamethasone/TA OR ベタメタゾン/TA
#13	Cortisone/TH OR Cortisone/TA OR コルチゾン/TA
#14	Glucocorticoids/TH OR Glucocorticoids/TA OR グルココルチコイド/TA

小児領域

#15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#4 AND #15
#17	(ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL) AND (PT=会議録除く)
#18	#16 AND #17

資料 PCQ13-2 フローダイアグラム



資料 PCQ13-3 Risk of bias

死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Drago 2015	?	?	?	+	+	-	?

VFD

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Drago 2015	?	?	?	+	+	-	?

入院日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Drago 2015	?	?	?	+	+	-	?

感染症発症

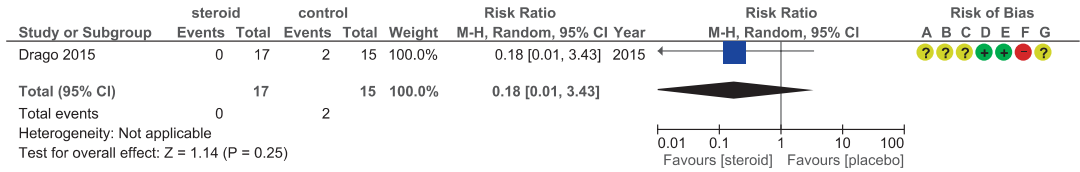
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Drago 2015	?	?	?	?	+	-	?

高血糖

Drago 2015	?	?	?	+	+	-	?
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

資料 PCQ13-4 Forest plot

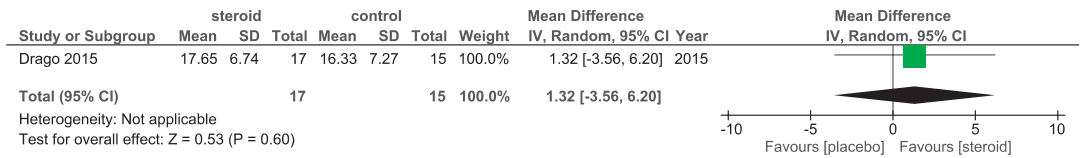
死亡



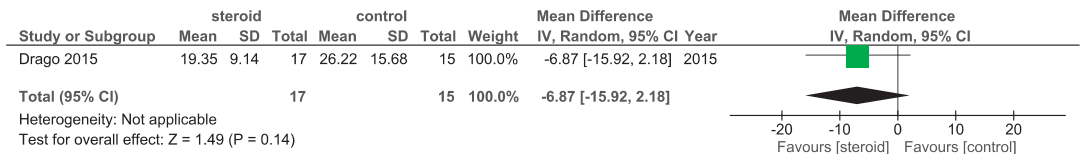
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

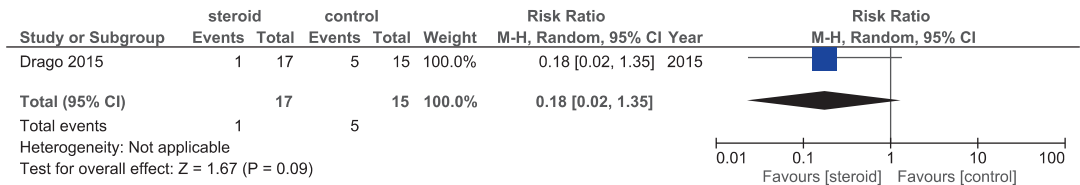
VFD



入院日数



感染症発症率



高血糖



資料 PCQ13-5 エビデンスプロファイル

研究数	確実性の評価						患者数		効果		確実性	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	Steroid	Placebo	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死亡 ^a												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	0/17 (0.0%)	2/18 (11.1%)	RR 0.21 (0.01~4.10)	1,000人あたり88人減少 (110人減少~344人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
発達予後												
												重大
VFD												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	17	18	-	平均 1.32 日延長 (3.32 日短縮~5.96 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
入院日数												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	17	18		平均 6.87 日短縮 (15.32 日短縮~1.58 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
感染症発症率												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	1/17 (5.9%)	5/18 (27.8%)	RR 0.21 (0.03~1.63)	1,000人あたり219人減少 (296人減少~175人増加)	⊕○○○ 非常に低	重大
高血糖												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	10/17 (58.8%)	8/18 (44.4%)	RR 1.32 (0.69~2.54)	1,000人あたり142人増加 (138人減少~684人増加)	⊕○○○ 非常に低	重要
ミオパチー/ニューロパチーの増加												
												重大

CI：信頼区間，RR：リスク比，VFD：人工呼吸器非使用日数，OIS：最適情報量。

説明

- 死亡のフォローアップ期間は不明。
- 対象となった文献は1つで、バイアスリスクが不明と判断されたので「深刻」と判断し1段階グレードダウンとした。
- 総サンプルサイズが35人で、OISを満たさず、95% CIが益と害の臨床決断の閾値をまたぐため、2段階のグレードダウンとした。
- 総サンプルサイズが35人であること、95% CIが臨床的な判断を覆えすほど広いため、2段階のグレードダウンとした。

注) CQとして発達予後、ミオパチーをアウトカムとして設定したが、これらを報告した研究はなかった。

資料 PCQ13-6 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ13：小児 ARDS 患者にステロイドを使用するか？

集団：	小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は 20 歳以下），ARDS 患者（論文の定義に準ずる）
介入：	ステロイド全身投与（経口または経静脈投与を含める，投与薬剤，投与量，投与期間は問わない）
比較対照：	ステロイド投与なし
主要なアウトカム：	死亡，発達予後，人工呼吸器非使用日数（VFD），入院日数，感染性合併症の増加，ミオパチー/ニューロパチーの増加
セッティング：	救急外来もしくは ICU に準ずる状況
視点：	個人
背景：	ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である。ステロイドは ARDS の炎症に関与する炎症メディエーターを不活化するため有効と考えられている。しかし，ステロイドは免疫機能を低下させ感染を引き起こす可能性がある。過去の SR では死亡やその他の臨床アウトカムを改善させるかどうかは相反する結果が公表されており，未だに議論の余地がある。したがって，本 CQ は重要課題である
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	ARDS は様々な原因により肺に波及した炎症が引き起こした病態である。ステロイドは ARDS の炎症に関与する炎症メディエーターを不活化するため有効と考えられている。一方で，免疫機能を低下させ感染を引き起こす可能性がある。過去の SR では死亡やその他の臨床アウトカムが改善するかどうかは相反する結果が公表されており，未だに議論の余地がある。したがって，この問題の優先度は高い	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい	SR の結果，PICO に該当する RCT は 1 件のパイロット研究 ¹⁾ のみで介入群に比較し対照群の重症度スコア（Pediatric Logistic Organ Dysfunction score：PELOD score）は 2 倍近く高かった 小児 ARDS 患者にステロイドを使用することで益のアウトカムとして死	

○一概には言えない ○わからない	亡は 1,000 人当たり 88 人減少 (95% CI: 110 人減少~344 人増加), VFD は 1.32 日延長 (95% CI: 3.32 日短縮~5.96 日延長), 入院日数は 6.87 日短縮 (95% CI: 15.32 日短縮~1.58 日延長) した. しかし, 検討されたサンプルサイズは極めて小さく信頼区間の幅も広い. また, 場合によっては重大なアウトカムとしての死亡数を 344 人増やす可能性もあるため, その望ましい効果は「わずか」とした	
---------------------	--	--

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
○大きい ○中程度 ○小さい ○わずか ●一概には言えない ○わからない	害のアウトカムとして, 感染症発症率は 1,000 人当たり 219 人減少 (95% CI: 296 人減少~175 人増加) した. 一方で, 高血糖は 1,000 人あたり 142 人増加 (95% CI: 138 人減少~684 人増加) した. 望ましくない効果として, 重大な害のアウトカムである発達予後やミオパチー/ニューロパチーの有無に関しては評価されていなかった. 以上より, 望ましくない効果は「一概に言えない」とした	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																					
●非常に低 ○低 ○中 ○高 ○研究がない	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死 亡</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>発達予後</td> <td>重大</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VFD</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>入院日数</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>感染性合併症の増加</td> <td>重大</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>ミオパチー/ニューロパチーの増加</td> <td>重大</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 発達予後, ミオパチー/ニューロパチーの増加については, 採択された文献内にアウトカム報告がなかった</p> <p>エビデンスの確実性 サンプルサイズが 35 と非常に少ない RCT 1 件のみ¹⁾で, 患者背景もステロイド群/プラセボ群で異なった (ステロイド群で有意にプラトー圧が</p>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	死 亡	重大	⊕○○○ 非常に低	発達予後	重大	-	VFD	重大	⊕○○○ 非常に低	入院日数	重大	⊕○○○ 非常に低	感染性合併症の増加	重大	⊕○○○ 非常に低	ミオパチー/ニューロパチーの増加	重大	-	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																					
死 亡	重大	⊕○○○ 非常に低																					
発達予後	重大	-																					
VFD	重大	⊕○○○ 非常に低																					
入院日数	重大	⊕○○○ 非常に低																					
感染性合併症の増加	重大	⊕○○○ 非常に低																					
ミオパチー/ニューロパチーの増加	重大	-																					

高く、プラセボ群のPELOD scoreは2倍近く高かった)。有意差はないものの、いくつかの望ましい効果がステロイド投与を支持する結果となったが、患者背景の違いが影響している可能性などが考えられた。ステロイド投与による望ましい効果はわずかで、望ましくない効果に関しては評価不十分の可能性を考え、このメタ解析によるステロイド投与の是非に関して推奨を提示するのは困難と考えられた。PALICCの共同声明²⁾では、小児ARDS患者にルーチンにステロイドを投与することは推奨しないとしている

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきはあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	死亡は一般的に重大なアウトカムであり、これに対する価値観の重要な不確実性や多様性はないと考えられる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																				
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>対象</th> <th>介入 (ステロイド投与)</th> <th>絶対差 (95% CI)</th> <th>相対効果 RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡</td> <td>2/18 (11.1%)</td> <td>0/17 (0.0%)</td> <td>88人減少/ 1,000人 (110人減少～ 344人増加)</td> <td>0.21 (0.01～ 4.10)</td> </tr> <tr> <td>発達予後</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>VFD</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>平均1.32日延長 (3.32日短縮～ 5.96日延長)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	対象	介入 (ステロイド投与)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)	死亡	2/18 (11.1%)	0/17 (0.0%)	88人減少/ 1,000人 (110人減少～ 344人増加)	0.21 (0.01～ 4.10)	発達予後					VFD	-	-	平均1.32日延長 (3.32日短縮～ 5.96日延長)		
アウトカム	対象	介入 (ステロイド投与)	絶対差 (95% CI)	相対効果 RR (95% CI)																		
死亡	2/18 (11.1%)	0/17 (0.0%)	88人減少/ 1,000人 (110人減少～ 344人増加)	0.21 (0.01～ 4.10)																		
発達予後																						
VFD	-	-	平均1.32日延長 (3.32日短縮～ 5.96日延長)																			

入院日数	-	-	平均 6.87 日短縮 (15.32 日短縮～ 1.58 日延長)	
感染症発症率	5/18 (27.8%)	1/17 (5.9%)	219 人減少/ 1,000 人 (296 人減少～ 175 人増加)	RR 0.21 (0.03～ 1.63)
ミオパチー/ ニューロパチー の増加				

介入による望ましい効果はわずかで、望ましくない効果に関しては評価不十分であることから、効果のバランスは「一概に言えない」とした

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	有害性に対する受け止め方がステークホルダーにより異なる可能性があり、「一概に言えない」とした	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	すでに日常診療で実行されているため実行可能と思われる	

判断の要約

	判断						
問題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない

望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	○	○

結 論

推 奨 Recommendation

小児 ARDS 患者にステロイドを使用するかについて、本 SR の結果からはその推奨を提示することはできない。ステロイドの投与は患者背景、病態を含めて検討する必要がある (in our practice statement)。

付帯事項

あくまで現行の診療の記述であり、今回の RCT の結果を含めステロイドの使用を否定するものではない。

理由 Justification

疑問 小児 ARDS 患者にステロイドを使用するか？

患者 小児 ARDS 患者.

介入 ステロイド全身投与（経口または経静脈投与を含める，投与薬剤，投与量，投与期間は問わない）.

対照 ステロイド投与なし.

アウトカム 死亡，VFD，入院日数，感染症発症率，高血糖.

エビデンスの要約

SRの結果，PICOに該当するRCTは1件のパイロット研究¹⁾のみで，介入群に比較し対照群のPELOD scoreは2倍近く高かった.

小児ARDS患者にステロイドを使用することで益のアウトカムとして，死亡率は1,000人当たり88人減少(95% CI: 110人減少~344人増加)，VFDは1.32日延長(95% CI: 3.32日短縮~5.96日延長)，入院日数は6.87日短縮(95% CI: 15.32日短縮~1.58日延長)した. しかし，検討されたサンプルサイズは極めて小さく，信頼区間の幅も広い. また，場合によっては重大なアウトカムとしての死亡数を344人増やす可能性もあるため，その望ましい効果は「わずか」とした.

害のアウトカムとして，感染症発症率は1,000人当たり219人減少(95% CI: 296人減少~175人増加)した. 一方で，高血糖は1,000人あたり142人増加(95% CI: 138人減少~684人増加)した. 望ましくない効果として，重大な害のアウトカムである発達予後やミオパチー/ニューロパチーの有無に関しては評価されていなかった. 以上より，望ましくない効果は「一概に言えない」とした.

以上より，介入による望ましい効果と望ましくない効果のバランスについては「一概に言えない」とした.

エビデンスの確実性

サンプルサイズが35と非常に少ないRCT1件¹⁾のみで，患者背景もステロイド群/プラセボ群で異なった(ステロイド群で有意にプラトー圧が高く，プラセボ群のPELOD scoreは2倍近く高かった). 有意差はないものの，いくつかの望ましい効果がステロイド投与を支持する結果となったが，患者背景の違いが影響している可能性などが考えられた. ステロイド投与による望ましい効果はわずかで，望ましくない効果に関しては評価不十分の可能性を考え，このメタ解析によるステロイド投与の是非に関して推奨を提示するのは困難と考えられた. PALICCの共同声明²⁾では，小児ARDS患者にルーチンにステロイドを投与することは推奨しないとしている.

効果のバランス，受け入れ，実行可能性の判定

今回の検討では，望ましい効果・望ましくない効果の差を評価することは困難であった. すでに，日常臨床で実行されており，実現可能性には問題がないと考える一方で，ステロイド投与の望ましくない効果に対する受け入れは，ステークホルダーにより異なると考えた.

パネル会議

事前投票において，修正Delphi法により，「小児ARDS患者へのステロイド投与について，その推奨を提示することはできない. ステロイドの投与は患者背景，病態を含めて検討する必要がある」が，中央値8.0点，見解不一致指数0.2920であったため，in our practice statementとして合意を得た.

パネル会議において，抽出された1件のRCTを採用した上でin our practice statementとする

か、採用せずに in our practice statement とするか議論があり、最終的に採用した上で in our practice statement とする方針とした。推奨文の変更はなかったが、議論を踏まえ事前投票から結果が変更される可能性があったため、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9.0 点、見解不一致指数 0.1316 であったため、in our practice statement として合意を得た。

付加的な考慮事項

あくまで現行の診療の記述であり、今回の RCT の結果を含めステロイドの使用を否定するものでない。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

サブグループの検討は行われていないが、基礎疾患として高血圧/糖尿病/消化管出血/免疫不全/血栓素因などがある場合は、ステロイドの副作用により注意するべきであると考えられる。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

ステロイドは免疫能の低下による感染性合併症、耐糖能異常、高血圧、消化管出血、血栓形成などの様々な副作用がある。また、特に呼吸管理が長期化する重症 ARDS での筋弛緩薬使用症例では、ミオパチーの合併も懸念されるため、血糖、血圧測定をはじめ、胃液性状、深部静脈血栓に対する理学所見、エコー評価を十分に行いつつ、栄養やリハビリテーションを励行する。

補足すると、当該文献でのステロイド投与量は、メチルプレドニゾロン 2 mg/kg 静注後、1 mg/kg/day の持続静注（7 日間投与後、1 週間かけて漸減中止）であった。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたっては、個々の症例に合わせたステロイド使用の可否について、さらに詳細に検討する必要があるかもしれない。投与とした場合のその適応病態、投与開始時期・投与期間などいずれも不明な点が多く、本診療ガイドライン公表後、臨床現場の判断でやむなく投与された場合の状況についてモニタリングが必要である。

研究の可能性 Research priorities

小児 ARDS に関するステロイド投与に関しては、ステロイドの種類、投与量、投与期間は、いずれも明らかになっていない。また、ARDS の原因や年齢を考慮し、患者群を考えた臨床研究が望まれる。

参考文献

- 1) Drago BB, Kimura D, Rovnaghi CR, et al. Double-blind, placebo-controlled pilot randomized trial of methylprednisolone infusion in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : e74-81.
- 2) Tamburro RF, Kneyber MC. Pulmonary specific ancillary treatment for pediatric acute respiratory distress syndrome : proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015 ; 16 : S61-72.

領域 F 小児領域

PCQ
14

小児呼吸不全患者の鎮静において プロトコルを使用するか？

推奨

小児呼吸不全患者の鎮静にプロトコルを使用することを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性の中程度のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

今回採用となった RCT は ARDS 患者ではなく人工呼吸器管理が必要となった小児を対象にしている点に注意が必要である。また、RCT で使用された鎮静プロトコルは看護師が鎮静深度、疼痛を、スケールを用いて評価し、定めた目標に向かって鎮痛・鎮静を調整するアルゴリズムに基づくため、実施にあたっては小児を対象とした鎮静・鎮痛スケールを導入する必要がある。

1 背景、この問題の優先度

気管挿管をして行う人工呼吸器管理では日々、人工呼吸器の離脱が可能か評価する必要がある。小児では安静の協力が得られず、高用量の鎮静を要する場合がある。鎮静薬の過剰投与は、人工呼吸器装着日数やせん妄リスク、離脱症状のリスクを上昇させるため、プロトコル化された鎮静による効果や合併症の回避が期待される。プロトコル化された鎮静は小児 ARDS 患者の人工呼吸器管理において確立した治療ではなく、有効性を明らかにすることは重要な臨床課題であり、その優先度は高い。

なお、鎮静プロトコルは人工呼吸器離脱を前提としており、非 ARDS 患者でも有用性に差はないと考えられ、対象集団を ARDS 患者に限定

しなかった。

2 解説

1 PICO

患者 (P)：小児（論文の定義に準ずる、明記されていない場合は 20 歳以下）、ARDS 患者もしくは 12 時間以上の人工呼吸器管理を要する ICU 入室患者（ARDS の診断：AECC 基準、ベルリン定義、PALICC 基準のいずれかの基準を満たした患者）。

介入 (I)：プロトコル化された鎮静。

対照 (C)：プロトコルを用いない従来の鎮静。

アウトカム (O)：死亡、発達予後、人工呼吸器装着日数、入院日数、計画外抜管や呼吸状態悪化などの有害事象（追加のアウトカムとして離脱症候群）。

2 エビデンスの要約

SRの結果、プロトコル化された鎮静群と通常どおりの診療群で比較したRCTは1件 (n=2,449) であった。ARDS患者に限定しておらず、人工呼吸器管理を要した小児を対象としたものであった。プロトコル化された鎮静による重大な益のアウトカムとして、死亡は1,000人あたり13人減少 (95% CI: 25人減少~4人増加)、人工呼吸器装着日数は平均±0日 (95% CI: 0.46日短縮~0.46日延長)、入院日数は平均2日短縮 (95% CI: 3.04日短縮~0.96日短縮) を認め、発達予後については報告がなかった。以上より、効果は「小さい」と判断した。一方、重大な害のアウトカムとして計画外抜管や呼吸状態悪化の報告はなかった。そのため、今回取り上げた文献 (Curley 2015)¹⁾ を検討したところ、重要な害のアウトカムとして離脱症候群 (withdrawal syndrome) は1,000人あたり29人増加 (4人増加~60人増加) しており、望ましくない効果は「わずか」と判断した。以上より「弱い推奨」とした。

3 エビデンスの確実性

今回抽出された重大なアウトカムの方向性は一致しており、エビデンスの確実性は「中」と判断した。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

本介入の予測される利益は害を上回る可能性があるが、有意ではなく、効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。日常診療で新たに使用する薬剤や器具は必要なく、入院日数の減少による医療費軽減が期待され、コストの負担はわずかと推測される。一方で、医師・看護師への教育が必要である。特に、小児専門でないICUでは小児を対象とした鎮静・鎮痛スケール導入が大きな負担となり得るため、実行

可能性は一概に言えない。受け入れは問題ないと思われる。

5 パネル会議

事前投票において、修正 Delphi 法で、推奨文「小児 ARDS 患者の補助療法として、プロトコル化された鎮静を行うことを提案する (GRADE 2B, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「中」)、付帯事項「今回採用となった RCT は ARDS 患者ではなく人工呼吸器管理が必要となった小児を対象にしている点に注意が必要である。また、RCT で使用された鎮静プロトコルは看護師が鎮静深度、疼痛を、スケールを用いて評価し、定めた目標に向かって鎮痛・鎮静を調整するアルゴリズムに基づく」が中央値 8 点、見解不一致指数 0.0000 で合意に至った。

本介入にあたり、小児を対象とした鎮静・鎮痛スケールの導入が必要性を強調するため、付帯事項に追記し、再投票を行った結果、中央値 9 点、見解不一致指数 0.1316 で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

鎮静プロトコルは ARDS 急性期を脱し、人工呼吸器離脱を前提とした介入であり、対象を人工呼吸器管理を要する小児としても大きな問題はないと判断した。

計画外抜管や呼吸状態の悪化については報告がなく、注意が必要である。また、鎮静薬の過剰投与回避に加え、呼吸器離脱が可能かどうかを日々検討することも重要である²⁾。さらに、鎮静プロトコルはすべての患者に一律に適用するのではなく、プロトコルの内容や、使用する患者群について個別に検討するべきである。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、類似の内容が「CQ44 成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うか？」に記載されている。RCT 4件を用いたメタ解析手法の結果を根拠に、成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うことが条件付きで推奨されている。詳細については、CQ44 を参照されたい。PALICC²⁾では、鎮静薬のモニタリング、調整、離脱については、専門職種同士が協力し、毎日の鎮静目標が設定された目標指向型のプロトコルで管理することを推奨している（強い合意）。

6 治療のモニタリングと評価

鎮静薬の総使用量の変化、過剰な鎮静の見直しによる合併症の軽減の程度（人工呼吸器装着日数、せん妄、離脱症候群など）、医療費の変化の評価が必要である。また、アンケートなどでプロトコル遵守率の評価が必要である。

7 今後の研究の可能性

今回採用の RCT は 1 件のみであり、プロト

参考文献

- 1) Curley MA, Wypij D, Watson RS, et al. Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure : a randomized clinical trial. JAMA 2015 ; 313 : 379-89.
- 2) Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med 2015 ; 16 : 428-39.

コルの内容によって結果に影響があるかは検討するべきである。また、発達予後および有害事象についても検討していく必要がある。

8 文献検索式と文献選択

「ARDS」「respiratory failure」「critical care」「ventilation」「sedation」「randomized controlled trial」をキーワードとして、Pubmed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 6 月 18 日までの文献を検索し、1,138 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 1 件の RCT を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Curley 2015¹⁾。

10 資料一覧

- ・資料 PCQ14-1 Search strategy.
- ・資料 PCQ14-2 フローダイアグラム.
- ・資料 PCQ14-3 Risk of bias.
- ・資料 PCQ14-4 Forest plot.
- ・資料 PCQ14-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 PCQ14-6 Evidence-to-Decision.

資料 PCQ14-1 Search strategy

MEDLINE via Pubmed (Search date : 2020/6/18)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR ARDS[tiab] OR respiratory distress syndrome[tiab] OR Acute Lung Injury[mh] OR acute lung injury[tiab] OR ALI[tiab]
#2	Critical Illness[mh] OR Critical Care[mh] OR Intensive Care Units[mh] OR critically ill[tiab] OR critical care[tiab] OR intensive care[tiab]
#3	#1 OR #2
#4	Respiration, Artificial[mh] OR ventilators, mechanical[mh] OR ventilator[tiab] OR Ventilators[tiab] OR ventilation[tiab] OR ventilations[tiab]
#5	sedation*[tiab] OR deep sedation[mh] OR Conscious Sedation[mh] OR Hypnotics AND Sedatives[mh]
#6	#3 AND #4 AND #5
#7	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#8	#6 AND #7

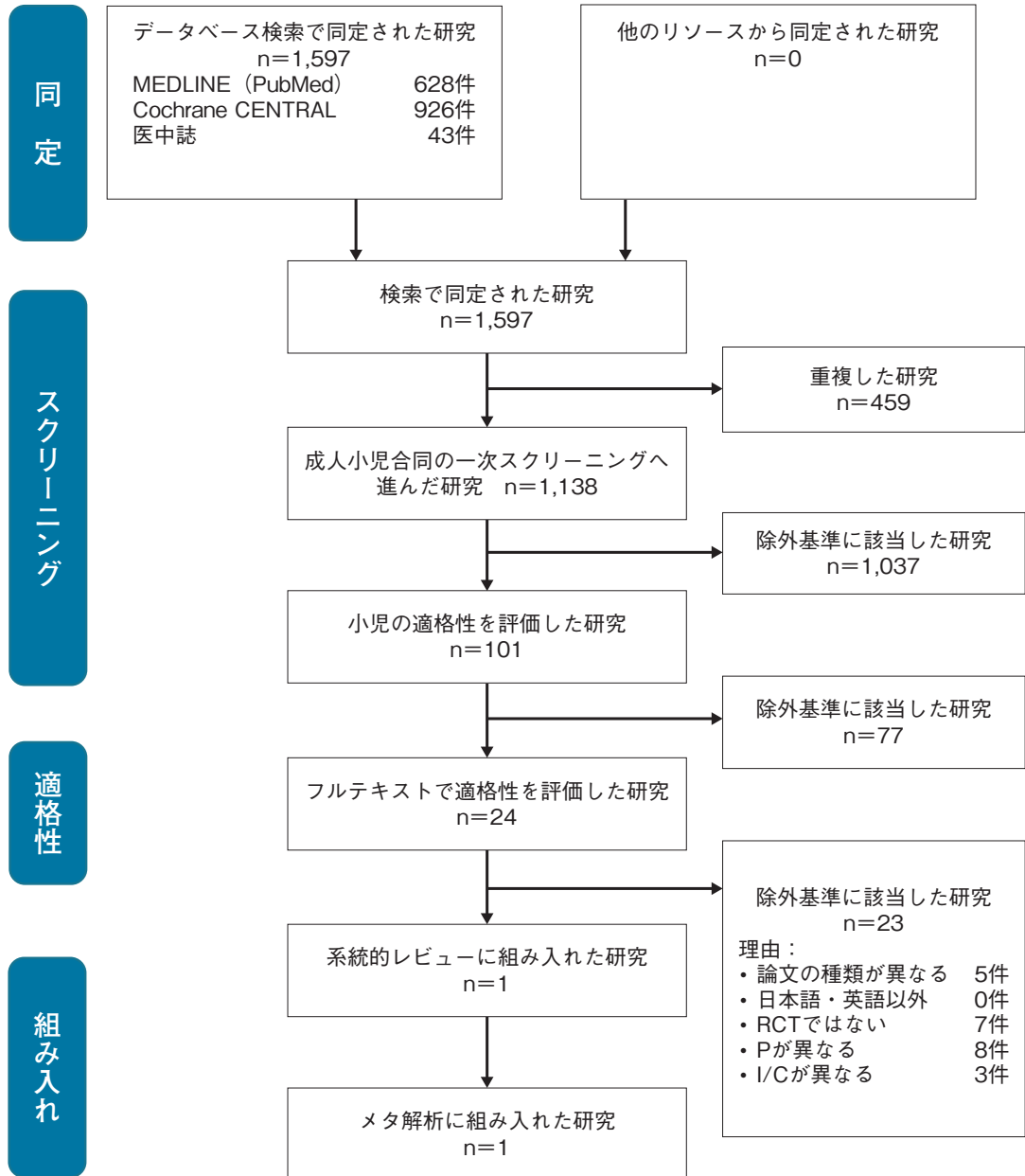
CENTRAL (Search date : 2020/6/18)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR ARDS:ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab
#2	[mh "Critical Illness"] OR [mh "Critical Care"] OR [mh "Intensive Care Units"] OR "critically ill":ti,ab OR "critical care":ti,ab OR "intensive care":ti,ab
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Respiration, Artificial"] OR [mh "ventilators, mechanical"] OR ventilator:ti,ab OR Ventilators:ti,ab OR ventilation:ti,ab OR ventilations:ti,ab
#5	sedation*:ti,ab OR [mh "deep sedation"] OR [mh "Conscious Sedation"] OR [mh "Hypnotics AND Sedatives"]
#6	#3 AND #4 AND #5

Igakyo Chuo Zasshi (Search date : 2020/6/18)

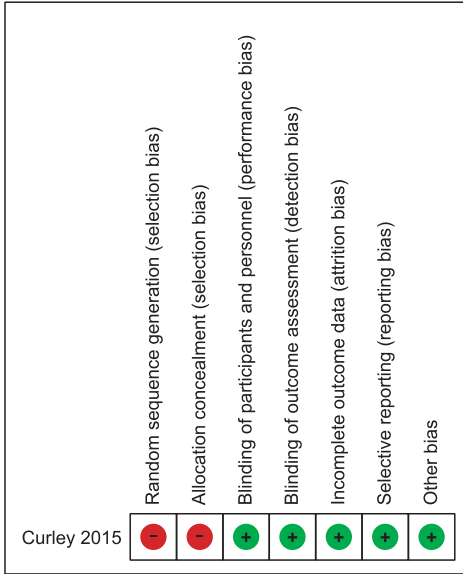
#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#2	クリティカルケア/TH OR クリティカルケア/TA
#3	ICU/TH OR ICU/TA
#4	危篤/TH OR 危篤/TA
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	人工呼吸/TH OR 人工呼吸器/TH OR 人工呼吸/TA
#7	鎮静度/TH OR 催眠剤と鎮静剤/TH OR 鎮静/TA
#8	#5 AND #6 AND #7
#9	(ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL) AND (PT=会議録除く)
#10	#8 AND #9

資料 PCQ14-2 フローダイアグラム

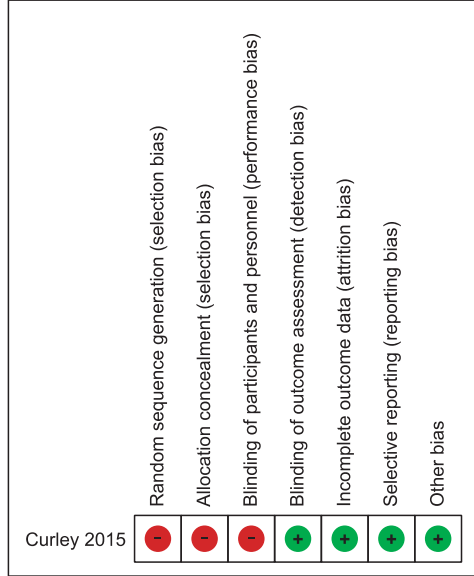


資料 PCQ14-3 Risk of bias

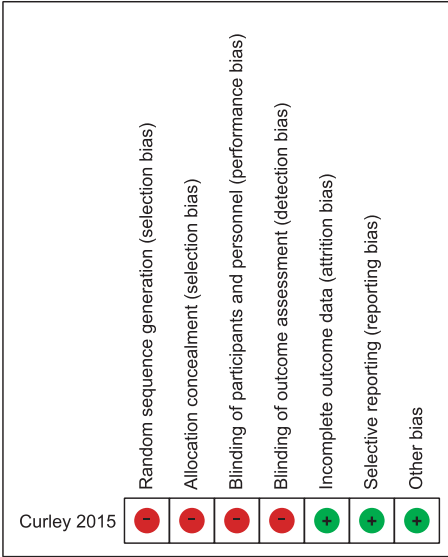
死亡



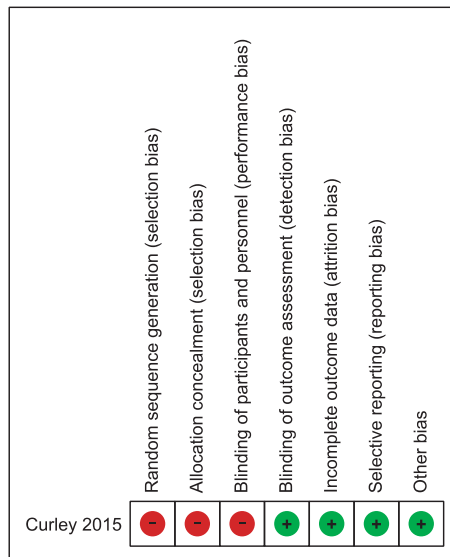
人工呼吸器装着日数



入院日数



ICU滞在日数

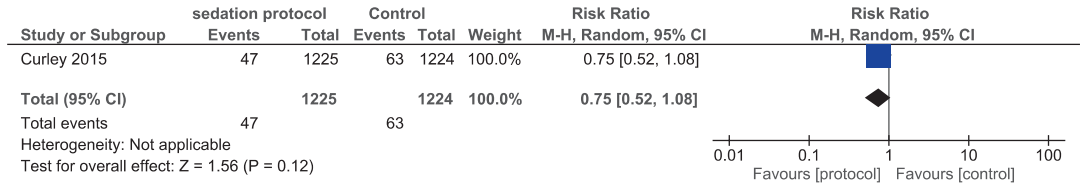


離脫症候群

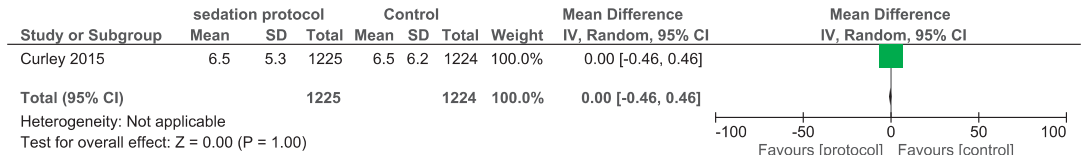
Curley 2015	+	Random sequence generation (selection bias)
	-	Allocation concealment (selection bias)
	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	-	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	Selective reporting (reporting bias)
	+	Other bias

資料 PCQ14-4 Forest plot

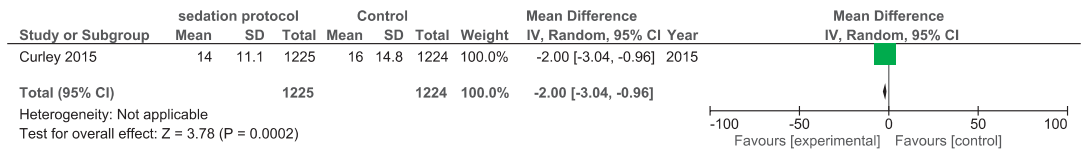
死亡



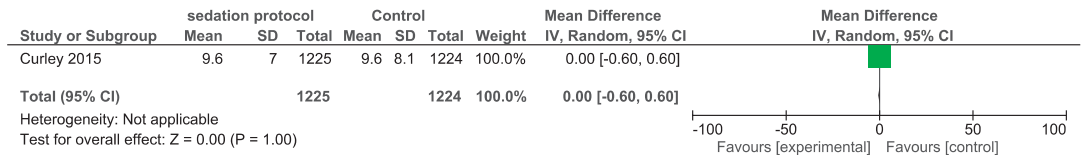
人工呼吸器装着日数



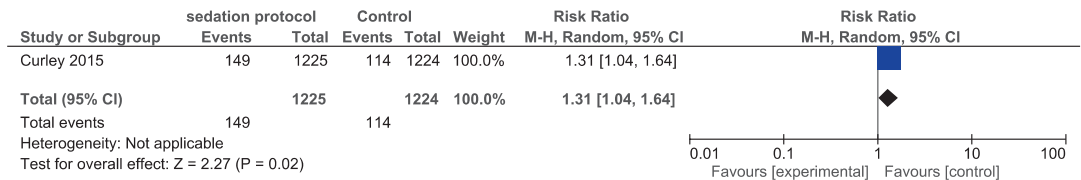
入院日数



ICU滞在日数



離脱症候群



資料 PCQ14-5 エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	Sedation protocol	Control	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死亡 ^a												
1	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	47/1,225 (3.8%)	63/1,224 (5.1%)	RR 0.75 (0.52~1.08)	1,000 人あたり 13 人減少 (25 人減少~4 人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
発達予後												
0									-	-	-	重大
人工呼吸器装着日数												
1	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	1,225	1,224	-	平均 0 日 (0.46 日短縮~0.46 日延長)	⊕⊕⊕○ 中	重大
入院日数												
1	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	1,225	1,224	-	平均 2 日短縮 (3.04 日短縮~0.96 日短縮)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU 滞在日数												
1	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	1,225	1,224	-	平均 0 日 (0.6 日短縮~0.6 日延長)	⊕⊕⊕○ 中	重要
離脱症候群												
1	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	149/1,225 (12.2%)	114/1,224 (9.3%)	RR 1.31 (1.04~1.64)	1,000 人あたり 29 人増加 (4 人増加~60 人増加)	⊕⊕⊕○ 中	重要
有害事象												
0									-	-	-	重大

CI：信頼区間, RR：リスク比, OIS：最適情報量.

説明

- 死亡は 28 日死亡.
- 対象となる文献が 1 つで、バイアスがハイリスクであるため 1 段階グレードダウンとした.
- 総サンプルサイズ 2,449 であり、OIS を満たさず、95% CI が害の治療域を含んでおり、1 段階グレードダウンとした.

注) Outcome として発達予後および有害事象を設定していたが、これらについて報告した論文はなかった.

資料 PCQ14-6 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ14：小児呼吸不全患者の鎮静においてプロトコルを使用するか？	
集団：	小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は20歳以下）のARDS患者もしくは12時間以上の人工呼吸器管理を要するICU入室患者（ARDSの診断：AECC基準，ベルリン定義，PALICC基準のいずれかの基準を満たした患者）
介入：	プロトコル化された鎮静（spontaneous awakening trial/daily sedation interruptionの有無は問わない）
比較対照：	プロトコルを用いない従来の鎮静
主要なアウトカム：	死亡・発達予後・人工呼吸器装着日数・入院日数・有害事象（計画外抜管・呼吸状態悪化など）
セッティング：	救急外来もしくはICUに準ずる状況
視点：	個人
背景：	人工呼吸器管理のために十分な鎮静が必要になる時があるが，高用量の鎮静薬は，人工呼吸器装着日数延長やせん妄リスク，離脱症状のリスクを上昇させるため，無鎮静/浅鎮静/プロトコル化された鎮静による効果や合併症の回避が期待される．無鎮静/浅鎮静/プロトコル化された鎮静は小児ARDS患者の人工呼吸器管理において確立した治療ではなく，その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である なお，鎮静プロトコルは人工呼吸器離脱を前提とした介入であり，ARDS患者と非ARDS患者との間で有用性に差はないと考えられたため，対象集団をARDS患者に限定しなかった
利益相反：	なし

評価

問題 Problem		
その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>気管挿管をして行う人工呼吸器管理では日々，人工呼吸器の離脱が可能か評価する必要がある．小児の人工呼吸器管理では安静の協力が得られない時に高用量の鎮静を要する場合があります，抜管可能かどうかの評価に支障をきたしたり，鎮静薬の過剰投与が問題になる．高用量の鎮静は人工呼吸器装着日数の延長やせん妄，離脱症状のリスクを上昇させるため，プロトコル化された鎮静による効果や合併症回避が期待される．プロトコル化された鎮静は小児ARDS患者の人工呼吸器管理において確立した治療ではなく，その有効性を明らかにすることは重要臨床課題であり，その優先順位は高い</p>	

望ましい効果 Desirable effects

予想される望ましい効果はどの程度のものか？

How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SRの結果、PICOに一致するRCTは1件 ¹⁾ であった 重大な益のアウトカムとして、28日死亡(1 RCT ¹⁾ : n=2,449)に関する効果推定値は「対照」と比較して「介入」で1,000人あたり13人減少(95% CI: 25人減少~4人増加)、人工呼吸器装着日数(1 RCT ¹⁾ : n=2,449)に関する効果推定値は変化なし(95% CI: 0.46日短縮~0.46日延長)、入院日数(1 RCT ¹⁾ : n=2,449)に関する効果推定値は平均差2日短縮(95% CI: 3.04日短縮~0.96日短縮)であった。発達予後の改善を益のアウトカムとして検討したが、報告した研究はなかった。以上、死亡、人工呼吸器期間、入院日数の減少を益のアウトカムとして考慮し、介入による望ましい効果は「小さい」と判断した	

望ましくない効果 Undesirable effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？

How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	重大な害のアウトカムとして計画外抜管や呼吸状態悪化などの有害事象を検討したが、発生した実数を報告した研究はなかった。備考欄の記載と合わせて考えると「介入」による望ましくない効果は「わずか」と判断した	今回のSRで取り上げた文献(Curley 2015) ¹⁾ において、重要な害のアウトカムである離脱症候群(1 RCT: n=2,449)は「対照」と比較して「介入」で1,000人あたり29人増加(95% CI: 4人増加~60人増加)していた

エビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？

What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス			備考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	
	死亡	重大	⊕⊕○○ 低	
	人工呼吸器装着日数	重大	⊕⊕⊕○ 中	

入院日数	重大	⊕⊕⊕○ 中
発達予後	重大	該当論文なし
有害事象（計画外抜管，呼吸状態悪化など）	重大	該当論文なし

エビデンスの確実性
今回抽出した重大なアウトカムの方向性は一致しており，アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は最も確実性の高いエビデンスの確実性を採用し「中」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて，重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	現状では，小児およびその保護者が，本介入による各アウトカムに対してどのように相対的重要性をおくかについてのエビデンスは不足している。しかし，今回取り上げている死亡などの重大なアウトカムにおいて重要な不確実性や多様性が生じる可能性はないと思われる	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは，介入と比較のどちらに有利か？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input checked="" type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	アウトカム	対照	介入 (鎮静 プロト コル)	絶対差 (95% CI)	相対効果 (95% CI)	
死亡	63/ 1,224 (5.1%)	47/ 1,225 (3.8%)	13 人減少/ 1,000 人 (25 人減少～ 4 人増加)	RR 0.75 (0.52～ 1.08)		
人工呼吸器 装着日数	-	-	平均 0 日 (0.46 日短縮～ 0.46 日延長)	-		

入院日数	-	-	平均 2 日短縮 (3.04 日短縮～ 0.96 日短縮)	-
発達予後	-	-	推定不可	
有害事象 (計画外抜管, 呼吸状態悪 化など)	-	-	推定不可	
以上より、本介入による効果は害よりも「たぶん介入が有利」と判断した				

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	目立った有害事象もなく、患者および患者家族の受け入れに大きな問題はないと考えられる。よって、「たぶんはい」と判断した	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判 断	リサーチエビデンス	備 考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	プロトコル導入にあたって小児を対象とした鎮静や疼痛のスケールが必要である。PICU ではプロトコル内容の調整や、薬剤投与量の変更の権限に関する問題を解決すれば実行はたぶん可能だが、小児患者が入室する機会の少ない ICU ではこれらのスケールを教育・普及する人的負担が大きいことが予想される。よって、本介入の実施が可能かは「一概には言えない」	

判断の要約

	判 断						
問 題 Problem	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない

望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			
効果のバランス Balance of effects	対照が 有利	たぶん 対照が 有利	介入と 対照の どちらも 有利で ない	たぶん 介入が 有利	介入が 有利	一概には 言えない	わから ない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない

推奨のタイプ

介入を行わないこ とを強く推奨	介入を行わないこ とを条件付きで推 奨	介入と対照のどち らを行うか条件付 きで推奨	介入を行うことを 条件付きで推奨	介入を行うことを 強く推奨
Strong recommen- dation against the intervention	Conditional recom- mendation against the intervention	Conditional recom- mendation for either the intervention or the comparison	Conditional recom- mendation for the intervention	Strong recommen- dation for the inter- vention
○	○	○	●	○

結 論

推 奨 Recommendation

小児呼吸不全患者の鎮静にプロトコルを使用することを条件付きで推奨する（条件付き推奨/中程度の確実性の中程度のエビデンス：GRADE 2B）。

付帯事項

今回採用となったRCTはARDS患者ではなく人工呼吸器管理が必要となった小児を対象にしている点に注意が必要である。また、RCTで使用された鎮静プロトコルは看護師が鎮静深度、疼痛を、スケールを用いて評価し、定めた目標に向かって鎮痛・鎮静を調整する

アルゴリズムに基づくため、実施にあたっては小児を対象とした鎮静・鎮痛スケールを導入する必要がある。

理由 Justification

疑問 小児呼吸不全患者の鎮静においてプロトコルを使用するか？

患者

小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は20歳以下），ARDS患者もしくは12時間以上の人工呼吸器管理を要するICU入室患者（ARDSの診断：AECC基準，ベルリン定義，PALICC基準のいずれかの基準を満たした患者）。

介入 プロトコル化された鎮静。

対照 プロトコルを用いない従来の鎮静。

アウトカム 死亡，発達予後，人工呼吸器装着日数，入院日数，計画外抜管や呼吸状態悪化などの有害事象（追加のアウトカムとして離脱症候群）。

エビデンスの要約

SRの結果，プロトコル化された鎮静群と通常どおりの診療群で比較したRCTは1件¹⁾(n=2,449)であった。ARDS患者に限定した報告はなく，人工呼吸器管理を必要とした小児を対象としたものであったが，本CQの検討対象として妥当と判断した。小児の人工呼吸器管理を行う際にプロトコル化された鎮静を行うことによる重大な益のアウトカムとして，死亡は1,000人あたり13人減少(95% CI: 25人減少～4人増加)，人工呼吸器装着日数は平均差±0日(95% CI: 0.46日短縮～0.46日延長)，入院日数は平均差2日短縮(95% CI: 3.04日短縮～0.96日短縮)を認め，発達予後については報告がなかった。以上より，効果は「小さい」と判断した。一方，重大な害のアウトカムとして計画外抜管や呼吸状態悪化などの有害事象の報告はなかった。そのため，今回のSRで取り上げた文献(Curley 2015)¹⁾を検討したところ，重要な害のアウトカムとして離脱症候群は1,000人あたり29人増加(95% CI: 4人増加～60人増加)しており，望ましくない効果は「わずか」と判断した。以上より，「弱い推奨」とした。

エビデンスの確実性

今回抽出された重大なアウトカムの方向性は一致しており，アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「中」と判断した。

効果のバランス，受け入れ，実行可能性の判定

本介入の予測される利益は害を上回る可能性があるが，有意とはいえず，効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。介入にあたっては，日常診療で新たに使用する薬剤や器具は必要なく，入院日数の減少により医療費そのものが軽減する可能性もあることからコストの負担もわずかなものと推測される。一方で，医師・看護師への教育が必要であり人的リソースは必要である。特に，小児を診療する機会が少ないICUでは小児を対象とした鎮静・鎮痛スケール導入が大きな負担となる可能性がある。以上から，実行可能性は「一概に言えない」と判断した。受け入れは問題ないと思われる。

パネル会議

事前投票において，修正Delphi法により，推奨文「小児ARDS患者の補助療法として，プロトコル化された鎮静を行うことを提案する(GRADE 2B，推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「中」)」，付帯事項「今回採用となったRCTはARDS患者ではなく人工呼吸器管理が必要となった小児を対象にしている点に注意が必要である。また，RCTで使用された鎮静プロトコルは看護師

が鎮静深度、疼痛を、スケールを用いて評価し、定めた目標に向かって鎮痛・鎮静を調整するアルゴリズムに基づく」が中央値 8 点、見解不一致指数 0.0000 で合意に至った。

パネル会議において、プロトコル化にあたって小児を対象とした鎮静・鎮痛スケールを導入する必要があることを付帯事項に追記したほうがよいという意見が出た。そのため、付帯事項を「今回採用となった RCT は ARDS 患者ではなく人工呼吸器管理が必要となった小児を対象にしている点に注意が必要である。また、RCT で使用された鎮静プロトコルは看護師が鎮静深度、疼痛を、スケールを用いて評価し、定めた目標に向かって鎮痛・鎮静を調整するアルゴリズムに基づくため、実施にあたっては小児を対象とした鎮静・鎮痛スケールを導入する必要がある」に変更し、再投票を行った。修正 Delphi 法により、中央値 9 点、見解不一致指数 0.1316 で合意に至った。

付加的な考慮事項

今回採用となった RCT は ARDS 患者ではなく人工呼吸器管理が必要となった小児を対象にしている点に注意が必要である。また、RCT で使用された鎮静プロトコルは看護師が鎮静深度、疼痛を、スケールを用いて評価し、定めた目標に向かって鎮痛・鎮静を調整するアルゴリズムに基づくため、実施にあたっては小児を対象とした鎮静・鎮痛スケールを導入する必要がある。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

小児 ARDS 患者に限定した RCT は今回検索し得た範囲では見つけられなかったが、鎮静プロトコルは人工呼吸器離脱を前提とした介入であり ARDS の急性期を脱した状態と推測されるため、対象を人工呼吸器管理を要する小児としても大きな問題はないと判断した。

今回、害のアウトカムとして検討した計画外抜管や呼吸状態の悪化については報告がなく、注意が必要である。また、鎮静薬の過剰投与を避けることと合わせて、呼吸器離脱が可能かどうかを日々検討することも重要である²⁾。さらに、鎮静プロトコルはすべての患者に一律に適応するものではなく、プロトコルの内容や、使用する患者群について個別に検討するべきである。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

推奨の実施にあたって鎮静薬の総使用量が減少しているかの評価や、過剰な鎮静の見直しによる合併症の軽減の程度（人工呼吸器装着日数、せん妄、離脱症候群など）の評価、医療費の増減があるかの評価が必要である。また、それ以外にもアンケートなどでプロトコルをどれだけ遵守できているかのモニタリングが必要である。

研究の可能性 Research priorities

今回採用となった RCT が 1 件のみであり、プロトコルの内容によって結果に影響があるのかどうかは検討されていない。今後同様の研究を集積し、改めてメタ解析を行う必要がある。また、アウトカムとして発達予後および有害事象を設定していたが、これらを報告した文献がなく、改めて検討していく必要がある。

参考文献

- 1) Curley MA, Wypij D, Watson RS, et al. Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure : a randomized clinical trial. JAMA 2015 ; 313 : 379-89.
- 2) Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med 2015 ; 16 : 428-39.

領域 F 小児領域

PCQ
15

小児呼吸不全患者に毎日の鎮静中断 (daily sedation interruption : DSI) を行うか？

推奨

小児呼吸不全患者に、毎日の鎮静中断 (DSI) を実施しないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス : GRADE 2D).

付帯事項

今回採用となった RCT は ARDS 患者ではなく人工呼吸器管理が必要となった小児を対象としたものである。現時点で小児 ARDS 患者を対象として完全な鎮静中断を推奨するかどうかのエビデンスは不足しているが、日々呼吸器離脱が可能かどうかを評価することは必要である。

1 背景, この問題の優先度

気管挿管をして行う人工呼吸器管理では日々、人工呼吸器の離脱が可能か評価する必要がある。小児では安静の協力が得られず、高用量の鎮静を要する場合がある。鎮静薬の過剰投与は、人工呼吸器装着日数延長やせん妄リスク、離脱症状のリスクを上昇させるため、DSI による効果や合併症の回避が期待される。成人の人工呼吸器管理では DSI が早期の人工呼吸器離脱に有用とされるが、小児では DSI に伴う計画外抜管などのトラブルが予想される。したがって、小児 ARDS 患者の人工呼吸器管理において、その有効性を明らかにすることは重要な臨床課題であり、この問題の優先度は高い。

なお、DSI は人工呼吸器離脱を前提としており、非 ARDS 患者でも有用性に差はないと考え

られ、対象集団を ARDS 患者に限定しなかった。

2 解説

1 PICO

患者 (P) : 小児 (論文の定義に準ずる、明記されていない場合は 20 歳以下)、ARDS 患者もしくは 12 時間以上の人工呼吸器管理を要する ICU 入室患者 (ARDS の診断 : AECC 基準、ベルリン定義、PALICC 基準のいずれかの基準を満たした患者)。

介入 (I) : DSI。

対照 (C) : DSI を行わない従来の鎮静。

アウトカム (O) : 死亡、人工呼吸器装着日数、入院日数、発達予後、計画外抜管や呼吸状態悪化などの有害事象。

2 エビデンスの要約

DSIを含む鎮静管理と含まない鎮静管理を比較したRCTは3件(n=261)であった。DSIによる益として、人工呼吸器装着日数は平均1.48日短縮(95% CI: 3.48日短縮~0.51日延長)、入院日数は平均3.4日短縮(95% CI: 8.84日短縮~2.04日延長)を認め、発達予後については報告がなかった。死亡は低下すると想定していたが、介入により増加していた。以上より、望ましい効果は「小さい」と判断した。一方、害として、死亡は1,000人あたり166人増加(95% CI: 92人減少~1,000人増加)、計画外抜管は1,000人あたり26人減少(95% CI: 41人減少~39人増加)を認めた。以上より、望ましくない効果は「中程度」と判断した。

DSI群における死亡の増加は1つのRCT(Vet 2016)に影響されている。同RCTではDSI群で人工呼吸器装着日数、入院日数、再挿管率は低く、DSIと死亡の因果関係の説明が困難なことに留意するべきである。なお、成人を対象としたRCTではDSIによる死亡の有意な増加は認めない¹⁾。

3 エビデンスの確実性

各アウトカムの方向性が一致していないため、エビデンスの確実性は「非常に低」。

4 効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

小児を対象とした鎮静スケールの導入、およびDSI後の覚醒は、小児専門でないICUにとって負担は大きい。さらに、死亡の増加が懸念され、コストを含めた望ましくない効果がDSI群で大きいと推測される。また、家族にとってDSIに伴う気管チューブへの不快は受け入れ困難な場合も予想される。以上から、実行可能性については一概に言えない。

5 パネル会議

事前投票において、修正Delphi法により、推奨文「小児ARDS患者の補助療法として、毎日の鎮静中断(DSI)を実施しないことを提案する(GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)、付帯事項「今回採用となったRCTはARDS患者ではなく人工呼吸器管理が必要となった小児を対象としたもので、ARDS患者を対象としたエビデンスは不足している。死亡に関わる3つのRCTのうちサンプルサイズの大きい1つのRCT(Vet 2016)において、対照群の死亡が0/63に対し、介入群で6/66という結果であった。メタ解析ではこの結果が大きく影響している。著者らは介入と死亡率上昇の因果関係は不明であったとしている」が中央値8点、見解不一致指数0.0000で合意に至った。

付帯事項で特定のRCTへの言及は避けること、呼吸器離脱の可能性を日々評価することについて言及するべきであるとの意見が出た。そのため、付帯事項を上記に変更して、再投票を行った結果、中央値9点、見解不一致指数0.0000で合意に至った。

3 サブグループの検討事項

なし。

4 実施上の考慮事項

DSIに先立って、人工呼吸器の離脱可能性を日々、検討する。

今回検討したDSIでは、計画外抜管は増えないとされたが、採用されたRCTはすべてPICUにおける研究である。施設によってはリスクが高まる可能性もあり、実施にあたって看護体制などの安全面への配慮を要する。また、小児患者が一時的に気管チューブへの不快を示す可能性について、家族への説明と理解が必要である。

5 関連する他の診療ガイドラインの記載

本診療ガイドラインの成人領域では、類似の内容が「CQ44 成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うか?」に記載されている。RCT 4件を用いたメタ解析手法の結果を根拠に、成人 ARDS 患者の補助療法として、無鎮静もしくは浅鎮静管理を行うことが条件付きで推奨されている。詳細については、CQ44 を参照されたい。PALICC²⁾では毎日の鎮静中断に焦点を当てた記載はない。鎮静薬のモニタリング、調整、離脱については、専門職種同士が協力し、毎日の鎮静目標が設定された目標指向型のプロトコルで管理することを推奨している（強い合意）。

6 治療のモニタリングと評価

死亡を含めた有害事象について検証する必要がある。

7 今後の研究の可能性

DSI 群と死亡増加の関連が懸念されるが、死亡は primary outcome に設定されておらず、

増加も有意ではない。DSI による死亡増加についてのエビデンスは不足している。今後の研究の集積により推奨の方向性が変わる可能性がある。

8 文献検索式と文献選択

「ARDS」「ventilation」「sedation」「randomized controlled trial」などをキーワードとして、Pubmed, Cochrane CENTRAL および医中誌で 2020 年 6 月 18 日までの文献を検索し、1,138 件の研究が同定され、スクリーニングの結果 3 件の RCT を採用した。

9 本 CQ で対象とした研究

Gupta 2012³⁾, Verlaat 2014⁴⁾, Vet 2016⁵⁾。

10 資料一覧

- ・資料 PCQ15-1 Search strategy.
- ・資料 PCQ15-2 フローダイアグラム.
- ・資料 PCQ15-3 Risk of bias.
- ・資料 PCQ15-4 Forest plot.
- ・資料 PCQ15-5 エビデンスプロファイル.
- ・資料 PCQ15-6 Evidence-to-Decision.

参考文献

- 1) Burry L, Rose L, McCullagh IJ, et al. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev 2014 ; 2014 : CD009176.
- 2) Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med 2015 ; 16 : 428-39.
- 3) Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, et al. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. Pediatr Crit Care Med 2012 ; 13 : 131-5.
- 4) Verlaat CW, Heesen GP, Vet NJ, et al. Randomized controlled trial of daily interruption of sedatives in critically ill children. Paediatr Anaesth 2014 ; 24 : 151-6.
- 5) Vet NJ, de Wildt SN, Verlaat CW, et al. A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children. Intensive Care Med 2016 ; 42 : 233-44.

資料 PCQ15-1 Search strategy

MEDLINE via Pubmed (Search date : 2020/6/18)

#1	Respiratory Distress Syndrome, Adult[mh] OR ARDS[tiab] OR respiratory distress syndrome[tiab] OR Acute Lung Injury[mh] OR acute lung injury[tiab] OR ALI[tiab]
#2	Critical Illness[mh] OR Critical Care[mh] OR Intensive Care Units[mh] OR critically ill[tiab] OR critical care[tiab] OR intensive care[tiab]
#3	#1 OR #2
#4	Respiration, Artificial[mh] OR ventilators, mechanical[mh] OR ventilator[tiab] OR Ventilators[tiab] OR ventilation[tiab] OR ventilations[tiab]
#5	sedation*[tiab] OR deep sedation[mh] OR Conscious Sedation[mh] OR Hypnotics AND Sedatives[mh]
#6	#3 AND #4 AND #5
#7	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
#8	#6 AND #7

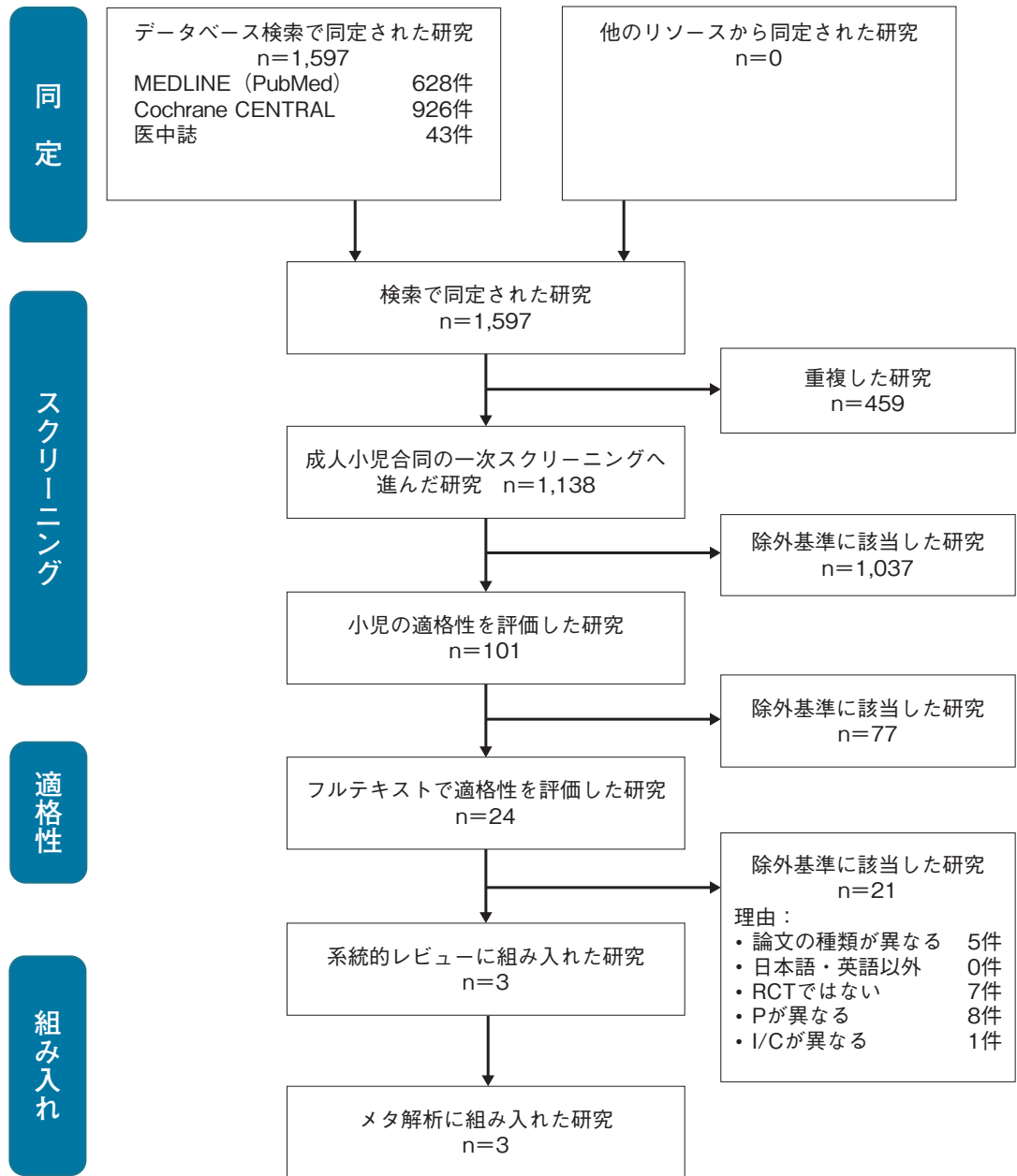
CENTRAL (Search date : 2020/6/18)

#1	[mh "Respiratory Distress Syndrome, Adult"] OR ARDS:ti,ab OR "respiratory distress syndrome":ti,ab OR [mh "Acute Lung Injury"] OR "acute lung injury":ti,ab
#2	[mh "Critical Illness"] OR [mh "Critical Care"] OR [mh "Intensive Care Units"] OR "critically ill":ti,ab OR "critical care":ti,ab OR "intensive care":ti,ab
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Respiration, Artificial"] OR [mh "ventilators, mechanical"] OR ventilator:ti,ab OR Ventilators:ti,ab OR ventilation:ti,ab OR ventilations:ti,ab
#5	sedation*:ti,ab OR [mh "deep sedation"] OR [mh "Conscious Sedation"] OR [mh "Hypnotics AND Sedatives"]
#6	#3 AND #4 AND #5

Igakū-Chuo-Zasshi (Search date : 2020/6/18)

#1	呼吸窮迫症候群-急性/TH OR 急性呼吸窮迫症候群/TA OR ARDS/TA
#2	クリティカルケア/TH OR クリティカルケア/TA
#3	ICU/TH OR ICU/TA
#4	危篤/TH OR 危篤/TA
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	人工呼吸/TH OR 人工呼吸器/TH OR 人工呼吸/TA
#7	鎮静度/TH OR 催眠剤と鎮静剤/TH OR 鎮静/TA
#8	#5 AND #6 AND #7
#9	(ランダム化比較試験/TH OR 準ランダム化比較試験/TH OR ランダム化/AL OR 無作為化/AL OR 比較試験/AL OR 臨床試験/AL OR プラセボ/AL OR 対照/AL OR コントロール/AL OR 臨床研究/AL) AND (PT=会議録除く)
#10	#8 AND #9

資料 PCQ15-2 フローダイアグラム



資料 PCQ15-3 Risk of bias

死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gupta 2012	+	+	+	+	+	+	?
Nienke 2016	+	+	+	+	+	+	+
Verlaet 2014	?	+	+	+	+	+	?

人工呼吸器装着日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gupta 2012	+	+	-	-	+	+	-
Nienke 2016	+	+	+	+	+	+	+
Verlaet 2014	?	+	-	-	+	+	-

入院日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Nienke 2016	+	+	+	+	+	+	+

ICU滞在日数

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gupta 2012	+	+	-	-	+	+	+
Nienke 2016	+	+	+	+	+	+	+
Verlaet 2014	?	+	-	-	+	+	+

離脱症候群

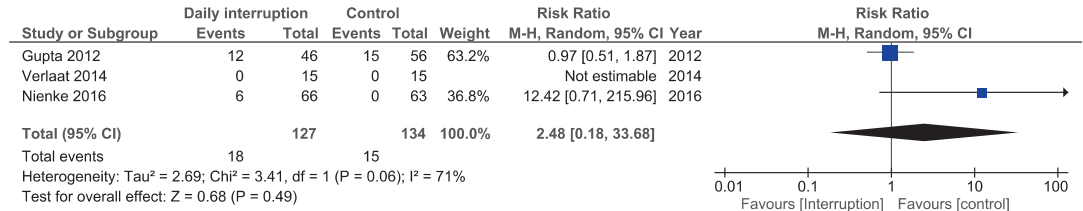
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Nienke 2016	+	+	+	+	-	+	?

計画外抜管

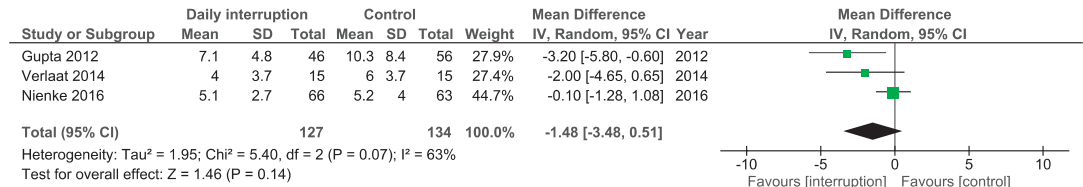
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gupta 2012	+	+	+	+	+	+	?
Nienke 2016	+	+	+	+	+	+	+
Verlaat 2014	?	+	+	+	+	+	+

資料 PCQ15-4 Forest plot

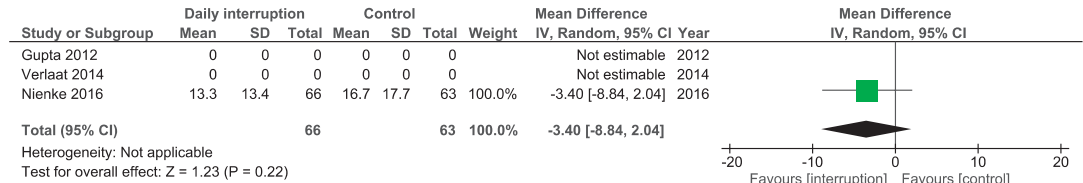
死亡



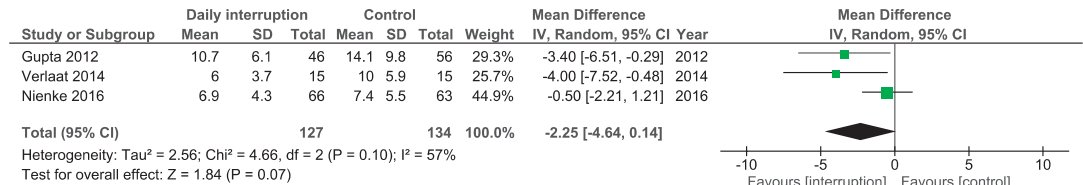
人工呼吸器装着日数



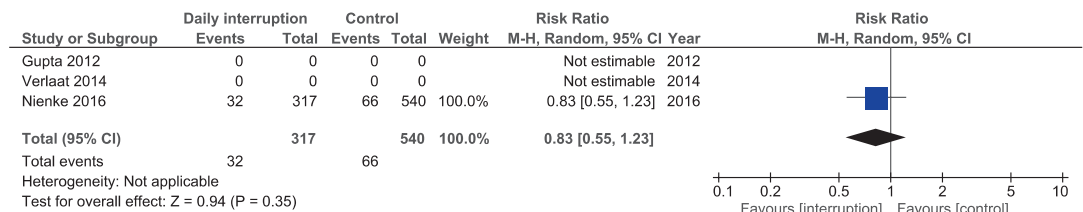
入院日数



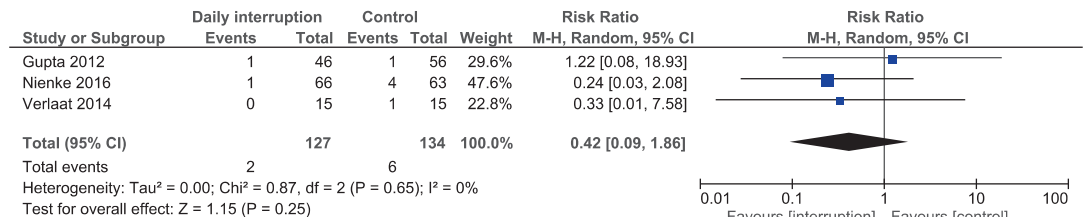
ICU滞在日数



離脱症候群



計畫外拔管



資料 PCQ15-5 エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	Daily interruption of sedation	Control	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	18/127 (14.2%)	15/134 (11.2%)	RR 2.48 (0.18~33.68)	1,000人あたり166人増加 (92人減少~1,000人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
発達予後												重大
人工呼吸器装着日数												
3	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	なし	127	134	-	平均 1.48 日短縮 (3.48 日短縮~0.51 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重大
入院日数												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	66	63	-	平均 3.4 日短縮 (8.84 日短縮~2.04 日延長)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU 滞在日数												
3	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	なし	127	134	-	平均 2.25 日短縮 (4.64 日短縮~0.14 日延長)	⊕○○○ 非常に低	重要
離脱症候群												
1	ランダム化試験	深刻 ^f	深刻でない	深刻でない	深刻 ^h	なし	32/317 (10.1%)	66/540 (12.2%)	RR 0.83 (0.55~1.23)	1,000人あたり21人減少 (55人減少~28人増加)	⊕⊕○○ 低	重要
計画外抜管												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ⁱ	なし	2/127 (1.6%)	6/134 (4.5%)	RR 0.42 (0.09~1.86)	1,000人あたり26人減少 (41人減少~39人増加)	⊕⊕○○ 低	重大

CI：信頼区間，RR：リスク比，OIS：最適情報量。

説明

- 総サンプルサイズが 261 であり，OIS を満たさない。95% CI の幅が広く益と害の治療閾値をまたぐことから，全体としての不精確さは 2 段階グレードダウンした。
- 高リスクと判断した研究が 2/3 であるため，1 段階グレードダウンとした。
- $I^2=63\%$ であり，SR に含まれる各研究の結果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した結果，「深刻」と判断し 1 段階グレードダウンした。
- 総サンプルサイズが 261 であり，OIS を満たさないため 1 段階グレードダウンとした。
- 総サンプルサイズが 129 であり，OIS を満たさないため 1 段階グレードダウンとした。
- $I^2=57\%$ であり，SR に含まれる各研究の結果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した結果，「深刻」と判断し 1 段階グレードダウンした。
- 対象論文は 1 つで 7 項目のうち，ハイリスク 1，リスク不明 1 を含むことから 1 段階グレードダウンした。
- 総サンプルサイズが 857 であり，OIS を満たさない。95% CI の幅が益の治療閾値をまたぐことから，全体としての不精確さは 1 段階グレードダウンとした。
- 総サンプルサイズが 261 であり，OIS を満たさない。95% CI の幅が広く益と害の治療閾値をまたぐことから，全体としての不精確さは 2 段階グレードダウンした。

注) アウトカムとして発達予後を報告したものはなかった。

資料 PCQ15-6 Evidence-to-Decision

疑問

PCQ15：小児呼吸不全患者に毎日の鎮静中断（daily sedation interruption：DSI）を行うか？

集団：	小児（論文の定義に準ずる，明記されていない場合は20歳以下）のARDS患者もしくは12時間以上の人工呼吸器管理を要するICU入室患者（ARDSの診断：AECC基準，ベルリン定義，PALICC基準のいずれかの基準を満たした患者）
介入：	毎日の鎮静中断（daily sedation interruption：DSI）
比較対照：	DSIを用いない従来の鎮静
主要なアウトカム：	死亡・人工呼吸器装着日数・入院日数・有害事象（計画外抜管・呼吸状態悪化など）
セッティング：	救急外来もしくはICUに準ずる状況
視点：	個人
背景：	人工呼吸器管理のために十分な鎮静が必要になる時があるが，高用量の鎮静薬は，人工呼吸器装着日数延長やせん妄リスク，離脱症状のリスクを上昇させるため，無鎮静/浅鎮静/プロトコル化された鎮静による効果や合併症の回避が期待される。無鎮静/浅鎮静/プロトコル化された鎮静は小児ARDS患者の人工呼吸器管理において確立した治療ではなく，その有効性を明らかにすることは重要臨床課題である。なお，DSIは人工呼吸器離脱を前提とした介入であり，ARDS患者と非ARDS患者との間で有用性に差はないと考えられたため，対象集団をARDS患者に限定しなかった
利益相反：	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	<p>気管挿管をして行う人工呼吸器管理では日々，人工呼吸器の離脱が可能か評価する必要がある。小児の人工呼吸器管理では安静の協力が得られない時に高用量の鎮静を要する場合があり，抜管可能かどうかの評価に支障をきたしたり，鎮静薬の過剰投与が問題になる。成人の人工呼吸器管理ではDSIが早期の人工呼吸器離脱に有用とされる。しかし，小児ではDSIにより覚醒が進めば計画外抜管などのトラブルも予想され，小児ARDS患者の人工呼吸器管理において，その有効性を明らかにすることは重要臨床課題であり，その優先順位が高いかに関する判断は「はい」とした</p>	

望ましい効果 Desirable effects
 予想される望ましい効果はどの程度のものか？
 How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	SRの結果、PICOに一致したRCTが3件 ¹⁻³⁾ 施行されており、これらを用いたメタ解析を施行した 益のアウトカムとして、「対照」と比較して「介入」で、人工呼吸器装着日数（3 RCT ¹⁻³⁾ : n=261）は平均差 1.48 日短縮（95% CI：3.48 日短縮～0.51 日延長）、入院日数（1 RCT ³⁾ : n=129）は平均差 3.4 日短縮（95% CI：8.84 日短縮～2.04 日延長）であった。益のアウトカムとして死亡の減少を想定していたが、後述のように介入群で増加していた。発達予後の改善を報告した研究はなかった。以上より、人工呼吸器装着日数、入院日数を益のアウトカムとして考慮し、介入による望ましい効果は「小さい」とした	

望ましくない効果 Undesirable effects
 予想される望ましくない影響はどの程度のものか？
 How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	望ましくない効果のアウトカムとして「対照」と比較して「介入」で死亡（3 RCT ¹⁻³⁾ : n=261：1 研究は 30 日死亡、2 研究は評価時期の記載なし）に関する効果推定値は 1,000 人あたり 166 人増加（95% CI：92 人減少～1,000 人増加）、計画外抜管（3 RCT ¹⁻³⁾ : n=261）は 1,000 人あたり 26 人減少（95% CI：41 人減少～39 人増加）であった。以上、介入による望ましくない効果は「中程度」と判断した	

エビデンスの確実性 Certainty of evidence
 効果のエビデンスの全体的な確実性は？
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																						
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 研究がない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性 (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">死 亡</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">人工呼吸器装着日数</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>非常に低</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">入院日数</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕⊕○</td> </tr> <tr> <td>中</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">有害事象 (計画外抜管, 呼吸状態悪化など)</td> <td rowspan="2">重大</td> <td>⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>低</td> </tr> <tr> <td>発達予後</td> <td>重大</td> <td>該当論文なし</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)	死 亡	重大	⊕⊕○○	低	人工呼吸器装着日数	重大	⊕○○○	非常に低	入院日数	重大	⊕⊕⊕○	中	有害事象 (計画外抜管, 呼吸状態悪化など)	重大	⊕⊕○○	低	発達予後	重大	該当論文なし	
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性 (GRADE)																						
死 亡	重大	⊕⊕○○																						
		低																						
人工呼吸器装着日数	重大	⊕○○○																						
		非常に低																						
入院日数	重大	⊕⊕⊕○																						
		中																						
有害事象 (計画外抜管, 呼吸状態悪化など)	重大	⊕⊕○○																						
		低																						
発達予後	重大	該当論文なし																						

エビデンスの確実性

アウトカムの方向性が一致しておらず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は、最も確実性の低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性はない <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性や多様性はない	<p>現状では小児およびその保護者が、本介入による各アウトカムに対してどのように相対的重要性を置くかについてのエビデンスは不足している。しかし、今回取り上げている死亡などの重大なアウトカムにおいて「重要な不確実性や多様性が生じる可能性はない」と思われる</p>	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、介入と比較のどちらに有利か？

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス					備考
<input type="radio"/> 対照が有利 <input checked="" type="radio"/> たぶん対照が有利 <input type="radio"/> 介入と対照のどちらも有利でない <input type="radio"/> たぶん介入が有利 <input type="radio"/> 介入が有利 <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	結果のまとめ					
	アウトカム	対照	介入 (DSI)	絶対差 (95% CI)	相対効果 (95% CI)	
	死亡	15/134 (11.2%)	18/127 (14.2%)	166 人増加/ 1,000 人 (92 人減少～ 1,000 人増加)	RR 2.48 (0.18～ 33.68)	
	人工呼吸器装着日数	-	-	平均 1.48 日短縮 (3.48 日短縮～ 0.51 日延長)	-	
	入院日数	-	-	平均 3.4 日短縮 (8.84 日短縮～ 2.04 日延長)	-	
	有害事象 (計画外抜管, 呼吸状態悪化など)	6/134 (4.5%)	2/127 (1.6%)	26 人減少/ 1,000 人 (41 人減少～ 39 人増加)	RR 0.42 (0.09～ 1.86)	
発達予後	-	-	推定不可			

	以上より、介入による利益と害のバランスは「たぶん対照が有利」と判断した	
--	-------------------------------------	--

受け入れ Acceptability

介入は主要なステークホルダーに受け入れられるか？
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	介入により望ましい効果が期待できる場合は小児患者にとって受け入れ可能と考えられる。一方、患者家族にとっては気管チューブへの不快を示す場面を見てつらく感じる場合もあるかもしれない。以上から、主要なステークホルダーに受け入れられるかは「一概には言えない」と判断した	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	DSI の導入にあたって小児を対象とした鎮静や疼痛のスケールが必要である。PICU ではプロトコル内容の調整や、薬剤投与量の変更の権限に関する問題を解決すれば実行はたぶん可能だが、小児患者が入室する機会の少ないICU ではこれらのスケールを教育・普及する人的負担が大きいことが予想される。よって、本介入の実施が可能かは「一概には言えない」	

判断の要約

問題 Problem	判断						
	いいえ	たぶん いいえ	たぶん はい	はい		一概には 言えない	わから ない
望ましい効果 Desirable effects	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には 言えない	わから ない
望ましくない効果 Undesirable effects	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には 言えない	わから ない
エビデンスの確実性 Certainty of evidence	非常に低	低	中	高			研究が ない
価値観 Values	重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 がある	たぶん 重要な 不確実性 や多様性 はない	重要な 不確実性 や多様性 はない			

効果のバランス Balance of effects	対照が有利	たぶん対照が有利	介入と対照のどちらも有利でない	たぶん介入が有利	介入が有利	一概には言えない	わからない
受け入れ Acceptability	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
実行可能性 Feasibility	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

介入を行わないことを強く推奨	介入を行わないことを条件付きで推奨	介入と対照のどちらを行うか条件付きで推奨	介入を行うことを条件付きで推奨	介入を行うことを強く推奨
Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○	○

結論

推奨 Recommendation

小児呼吸不全患者に、毎日の鎮静中断（DSI）を実施しないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）。

付帯事項

今回採用となったRCTはARDS患者ではなく人工呼吸器管理が必要となった小児を対象としたものである。現時点で小児ARDS患者を対象として完全な鎮静中断を推奨するかどうかのエビデンスは不足しているが、日々呼吸器離脱が可能かどうかを評価することは必要である。

理由 Justification

疑問 小児呼吸不全患者に、DSIを行うか？

患者

小児（論文の定義に準ずる、明記されていない場合は20歳以下）、ARDS患者もしくは12時間以上の人工呼吸器管理を要するICU入室患者（ARDSの診断：AECC基準、ベルリン定義、PALICC基準のいずれかの基準を満たした患者）。

介入 DSI。

対照 DSIを行わない従来の鎮静。

アウトカム

死亡、人工呼吸器装着日数、入院日数、発達予後、計画外抜管や呼吸状態悪化などの有害事象（追加のアウトカムとして離脱症候群）。

エビデンスの要約

SRの結果、DSIを含む鎮静管理と含まない鎮静管理を比較したRCTは3件¹⁻³⁾(n=261)であった。小児の人工呼吸器管理を行う際にDSIを含む鎮静管理を行うことによる益のアウトカムとして、人工呼吸器装着日数1.48日短縮(95%CI:3.48日短縮~0.51日延長)、入院日数3.4日短縮(95%CI:8.84日短縮~2.04日延長)を認め、発達予後については報告がなかった。死亡は益のアウトカムと想定していたが介入により増加していた。以上より、望ましい効果は「小さい」と判断した。一方、望ましくない効果のアウトカムとして、死亡1,000人あたり166人増加(95%CI:92人減少~1,000人増加)、計画外抜管1,000人あたり26人減少(95%CI:41人減少~39人増加)を認めた。以上より、望ましくない効果は「中程度」と判断した。

今回のメタ解析における死亡の増加は1つのRCT(Vet 2016)³⁾に影響されており、同RCTではDSI群の有害事象の増加はなく、人工呼吸器装着日数と入院日数は減少傾向であり、再挿管率は低下しており、死亡の増加をきたす因果関係の説明が困難なことに留意するべきである。なお、成人を対象としたRCTではDSIによる死亡の有意な増加は認めない⁴⁾。

エビデンスの確実性

アウトカムの方向性が一致していないために、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定

薬剤コストの減少は大きくないと予想されるが、小児を対象とした鎮静スケールの導入が必要であり、小児を診る機会が少ないICUでは鎮静中断後の観察の負担は大きいと推測される。さらに、有意ではないものの死亡の増加が懸念されることから、コストを含めた効果のバランスとしては望ましくない効果は介入群で大きいと推測される。また、小児患者の家族からすると鎮静中断により気管チューブへの不快を示している状況は受け入れ困難な場合もあることが予想される。以上から、実行可能性については「一概には言えない」と判断した。

パネル会議

事前投票において、修正Delphi法により、推奨文「小児ARDS患者の補助療法として、DSIを実施しないことを提案する。(GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)」、付帯事項「今回採用となったRCTはARDS患者ではなく人工呼吸器管理が必要となった小児を対象としたもので、ARDS患者を対象としたエビデンスは不足している。死亡に関わる3つのRCTのうちサンプルサイズの大きい1つのRCT(Vet 2016)において、対照群の死亡が0/63に対し、介入群で6/66という結果であった。メタ解析ではこの結果が大きく影響している。著者らは介入と死亡率上昇の因果関係は不明であったとしている」が中央値8点、見解不一致指数0.0000で合意に至った。

パネル会議において、付帯事項について、特定のRCTのみに言及するのは避けたほうがよいこと、日々呼吸器離脱が可能かどうかを評価する必要性について言及したほうがよいとの意見が出た。そのため、付帯事項を「今回採用となったRCTはARDS患者ではなく人工呼吸器管理が必要となった小児を対象としたものである。現時点で小児ARDS患者を対象として完全な鎮静中断を推奨するかどうかのエビデンスは不足しているが、日々呼吸器離脱が可能かどうかを評価することは必要である」に変更して、再投票を行った。修正Delphi法により、中央値9点、見解不一致指数0.0000で合意に至った。

付加的な考慮事項

今回採用となった RCT は ARDS 患者ではなく人工呼吸器管理が必要となった小児を対象としたものである。現時点で小児 ARDS 患者を対象として完全な鎮静中断を推奨するかどうかのエビデンスは不足しているが、日々呼吸器離脱が可能かどうかを評価することは必要である。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし。

実施上の考慮事項 Implementation considerations

DSI に先立って、日々、人工呼吸器の離脱が可能かどうかの検討をする必要がある。

本 CQ で検討されたいずれの RCT も DSI は完全な鎮静鎮痛薬の中断である。本 CQ における検討では計画外抜管は増えないとされたが、採用された RCT はすべて PICU における研究であり、施設ごとの診療・看護体制によってはリスクが高まる可能性もある。実施にあたって看護体制などの安全面への配慮が必要である。また、必要な鎮痛が十分に得られているかどうか評価の必要がある。また、一時的に気管チューブへの不快を示す様子が見られる可能性があり、小児患者の家族にも理解が得られるよう説明を行う必要がある。

なお、小児 ARDS 患者に限定した RCT は今回検索し得た範囲では見つけられなかったが、DSI は人工呼吸器離脱を前提とした介入であり ARDS の急性期を脱した状態と推測されるため、対象を人工呼吸器管理を要する小児としても大きな問題はないと判断した。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本介入を実施する際には、実施後に有害事象および死亡の増加がないか検証する必要がある。

研究の可能性 Research priorities

今回採用された 3 つの RCT のうち 1 つ (Vet 2016) で対照群の死亡が 0/63 に対して、介入群の死亡が 6/66 と増加がみられた。著者らは成人も含めた同様の研究では死亡が介入で増加したとする報告は過去になく、介入群で死亡が増えた因果関係の説明が困難であったとしている。死亡は今回の 3 つの RCT それぞれで primary outcome ではなく、介入による死亡増加は有意ではない。ゆえに、本介入で小児の死亡が増加するかどうかは結論を出すにはエビデンスが不足した状態である。今後の研究の集積により推奨の方向性が変わる可能性がある。

参考文献

- 1) Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, et al. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 2012 ; 13 : 131-5.
- 2) Verlaet CW, Heesen GP, Vet NJ, et al. Randomized controlled trial of daily interruption of sedatives in critically ill children. *Paediatr Anaesth* 2014 ; 24 : 151-6.
- 3) Vet NJ, de Wildt SN, Verlaet CW, et al. A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children. *Intensive Care Med* 2016 ; 42 : 233-44.
- 4) Burry L, Rose L, McCullagh IJ, et al. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 2014 : CD009176.

ARDS 診療ガイドライン 2021

ARDS Clinical Practice Guideline 2021

2023年9月29日 発行©

編 集 ARDS 診療ガイドライン 2021 作成委員会

発 行 一般社団法人 日本呼吸療法医学会
〒532-8588 大阪市淀川区宮原3丁目4番30号
ニッセイ新大阪ビル16階 メディカ出版内
TEL/FAX：06-6398-5099

一般社団法人 日本呼吸器学会
〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目28番8号 日内会館7階
TEL：03-5805-3553 FAX：03-5805-3554

一般社団法人 日本集中治療医学会
〒113-0033 東京都文京区本郷2丁目15番13号 お茶の水ウイングビル10階
TEL：03-3815-0589 FAX：03-3815-0585

本書に記載された著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）等の著作権のすべては、上記3学会が保有します。したがって、上記3学会の許諾を得ないで、上記の権利を侵害する行為の一切を禁じます。
