

ARDS診療ガイドライン2021

一般社団法人日本集中治療医学会／一般社団法人日本呼吸器学会／
一般社団法人日本呼吸療法医学会
ARDS診療ガイドライン作成委員会[†]

要約：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 ARDS診療ガイドライン作成委員会は、今回、合同で『ARDS診療ガイドライン2021』を作成した。2016年版の診療ガイドラインでは、成人のみを対象とした臨床課題 (clinical question: CQ) を取り上げたが、今回は成人の46のCQに加えて小児を対象とした15のCQも作成した。前回と同様、GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システムを用いた推奨度決定の手法を用いた。また、新たな手法として診断精度のメタ解析およびネットワークメタ解析を用いたシステマティックレビュー (systematic review: SR) も行った。これらにより、より充実した信頼性の高い実用的な診療ガイドラインを作成することができた。

Key words: ① ARDS (acute respiratory distress syndrome), ② acute lung injury, ③ systematic review, ④ clinical practice guideline

本稿は日本呼吸器学会、日本呼吸療法医学会と合同で執筆したものであり、本文中の一部体裁はそのままとしている。

I. 診療ガイドライン作成の経緯と目的

本邦では1999年、次いで、2004年に日本呼吸療法医学会から『ARDSに対するClinical Practice Guideline』の第1版、第2版が刊行され、その後、2005年および2010年には日本呼吸器学会が中心となって『ARDS診療のためのガイドライン』が出版された。これらはnarrative review形式のいわば手引書というべきものであった。

本来の診療ガイドラインでは、臨床課題 (clinical question: CQ) に対する治療のエビデンスの質を評価するためのシステマティックレビュー (systematic review: SR) を基に、客観的にCQの推奨を決定するというプロセスを経ることが要求される。

日本呼吸療法医学会と日本集中治療医学会は2014年7月に合同でARDS診療ガイドライン作成委員会を立ち上げ、GRADE (Grading of Recommendations

成人運営委員
委員長：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)
田坂 定智 (弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座)
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)
大下慎一郎 (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 (神戸大学医学部附属病院麻酔科)
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)

受付日 2022年 5 月 30 日
採択日 2022年 5 月 31 日

[†] 著者連絡先：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2-15-13 お茶の水ウイングビル10F)

Assessment, Development and Evaluation) システムを用いたSRと推奨の決定を行うことを目指した。同時期に、日本呼吸器学会でもガイドライン作成委員会が立ち上がっていたため、3学会合同、2委員会合同という形で、国内で統一した診療ガイドラインを作成する方針となった。具体的には、日本呼吸器学会は従来のnarrative review部分をいわゆるスコープの形で記述するパート1を担当した。13のCQに対するSRと推奨を中心としたパート2は、主に日本呼吸療法医学会と日本集中治療医学会が担当したが、SR担当者は3学会から募集した。完成した『ARDS診療ガイドライン2016』はGRADEシステムによる国際標準として、日本医療機能評価機構によるAGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II) でも高い評価を得た。その一方で、パート1とパート2で一部に整合性のとれない記載があるなど、多くの課題を残した。そのため、今回の診療ガイドライン作成に当たっては、準備段階から3学会合同の委員会を結成し、作成の方針や方法についての意思統一を図った。

呼吸管理の進歩などにより治療成績は向上しつつあるものの、ARDSの死亡率は25~40%程度と高い水準にある。今回の診療ガイドライン作成に当たっては、非専門の医師を含む多職種の医療従事者がARDS患者の予後改善のために適切な判断を下す支援を行うことを第一の目的とした。このため、診断から呼吸管理、薬物療法、理学療法など非常に幅広い領域をカバーする必要がある、内容も規模も前版を大きく超えるものとなった。本診療ガイドラインが基盤となり、診療科の垣根を越えてARDSに関連したエビデンスを発信するプラットフォームが形成されることを祈念する。

なお、この委員会報告は、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の各和文誌に同時掲載される。また、内容は英訳され、日本呼吸器学会の英文誌“Respiratory Investigation”と日本集中治療医学会の英文誌“Journal of Intensive Care”に掲載される予定である。

II. 作成方法

1) ARDS診療ガイドライン作成委員会の構成

ARDS診療ガイドライン作成委員会は以下のように構成されている。

- ・診療ガイドライン作成統括委員会：主に成人領域のCQ提案から診療ガイドライン最終原稿作成に至るまで、診療ガイドライン全体の管理/運営の役割を担う。
- ・診療ガイドライン小児運営委員会：小児領域の

CQ提案から診療ガイドライン最終原稿作成に至るまで、診療ガイドライン全体の管理/運営の役割を担う。

- ・診療ガイドライン作成SR運営統括委員会（領域担当班、教育班、方法論班）：統括委員およびパネル会議で決定したCQおよびPICO (patient, intervention, comparison, outcome) に従ってSRを実施するSR班を先導する役割。併せて、SR方法論の決定やその教育の役割も担う。
- ・診療ガイドライン作成サポート班：診療ガイドライン作成全体にわたり、横断的に様々な補助的役割を担う（例：パネル会議運営、各種出版物作成、各種作成ファイルの管理など）。
- ・診療ガイドライン作成SR班：統括委員およびパネル会議で決定したCQおよびPICOに従ってSRを実施し、後に解説するエビデンスプロファイルを作成する役割を担う。
- ・診療ガイドラインコンサルタント：診療ガイドライン専門家として診療ガイドライン作成全体の監修および相談役を担う。

2) 重要な臨床課題の設定

統括委員会において、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、予後予測はどうすべきか？（領域A）
- ・ARDS患者に非侵襲的呼吸補助を使用すべきか？（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患者の薬物療法、非薬物療法は何をどのように行うべきか？（領域E）

3) Analytic framework (分析の枠組み)

上記の重要な臨床課題において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出され、パネル委員会の承認を得て決定した。この重要な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 (patient, exposure, comparison, outcome) 型, PICOT (patient,

intervention, comparison, outcome, time) 型, それ以外の型]に定式化を行った。

・ 診断/予測に関する重要な臨床課題

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?

・ 介入に関する重要な臨床課題

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?

4) 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出され, 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患者などを対象とした臨床試験の結果がARDS患者に適用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患者など類似の病態の患者に設定した。

5) アウトカムの相対的重要性

アウトカムは有益なものと害とを列挙し7個以内にまとめ, GRADEシステムに則り, 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出され, 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。

6) 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(後述参照)。
- ・ 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。

7) GRADE-ADOLOPMENT (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 (Risk of Bias in Non-randomized Studies) 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。
- ・ AMSTAR 2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2) またはROBINS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AMSTAR 2) 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。その結果を診療ガイドライン作成統括委員会へ提示し, 最終決定として承認(もしくは拒否)する。
- ・ 統括委員会の最終決定に従い, 既存SRを利用できるかどうかを判断する。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。

8) SRとメタ解析

Step 1：文献検索

先行研究、『ARDS診療ガイドライン2016』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 (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) (PubMed), CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), 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EndNote™ (Clarivate Analytics, USA) またはMendeley® (Mendeley®, UK) の自動重複除去機能を用いて、重複した文献を抽出し、手作業で重複した文献を除去した。文献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、以下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

エビデンスの質の評価は、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), またはQUADAS-2 (a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies 2)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、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。RCTのみを対象としたCQでは、エビデンスの質は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ではエビデンスの質はlow (低) から開始し、グレードを上げる3要因を評価した。また、各アウトカムデータのメタ解析は、Cochrane Review Manager (RevMan 5) 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質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統括委員、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 (NPPV, HFNC) を使用するべきか?」に関してはネットワークメタ解析を実施し、エビデンスの質の評価はGRADE working groupの手法を基に行った。ネットワークメタ解析に組み入れられた研究は全てRCTであり、直接比較のエビデンスの質は、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。続いて、間接エビデンスの評価において、最も優勢な一次ループの共通比較との予備的グレードのうち低い方を採用し、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方を採用し、さらに、非整合性と不精確さの評価を行い決定した。

Step 6: エビデンスの総体の作成

各CQに対する推奨は、エビデンスの質と効果と害のバランスに加え、患者の価値観とコストやリソースを検討して決定した。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。

Ⅲ. 推奨の作成

1) 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統括委員、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統括委員、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2017¹⁾」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、受け入れ、実行可能性などを加味し、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。

2) 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の評価対象とならない」(ungraded)とした。この場合、領域責任委員およびSR運営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）が協働して後述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う(in our practice statement)。

3) Good practice statement

前述の方法による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の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^{2),3)}。この場合、推奨としては「強い」とし、エビデンスの質としては「ungraded」(ungraded recommendation)とした^{2),3)}。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」、「支持しない」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。

4) In our practice statement

推奨する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^{2),3)}。「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²⁾。

5) 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点までの点数(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、判断の理由も併せて提示した。投票は匿名かつオンラインで実施した。投票に関わっていない第三者のメンバー（サポート班もしくは統括委員会事務局）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

集計結果に基づきパネル会議を行い、以下のような合意形成を行った。

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。

6) 推奨の強さについて

GRADEシステムで示される推奨の強さは以下のようになり、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。

推奨の強さ	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

また、エビデンスの確実性は以下のように分類した。

確実性	定義	表記
高い	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	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	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	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信がない	D

7) 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、統括委員が解説の文章を作成した。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。

8) 普及のための方策

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、イラストを用いて推奨の要約、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。

9) 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ので他書を参照していただきたい。

IV. 結果

以下、成人5領域および小児領域に分けてCQとその推奨および理由を記述する。なお、それぞれのCQのEPおよびEtDは付録1、付録2を参照のこと。また、イラストを用いた推奨の要約はFig. 1, Fig. 2を、一般の方向け解説については補足ファイル1を参照のこと。

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	 一回換気量の制限 (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換算1~2mg/kg/day)

弱く推奨 (条件付きで推奨)

 中等症・重症のARDS患者を対象に 筋弛緩薬の使用	 中等症・重症のARDS患者を対象に 長時間の腹臥位管理 (12時間以上)
 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 (非侵襲的陽圧換気/高流量鼻カニューラ療法)	 重症のARDS患者を対象に ECMO
 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	 ω3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

Fig. 1 成人ARDS患者において推奨される管理の要約

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 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	 HFOV 慣れている施設における実施を否定するものではない
 APRV 慣れている施設における実施を否定するものではない	 一酸化窒素 限定的な状況での使用が考慮されるが、保険適用外使用である
 サーファクタント	 鎮静の中断 人工呼吸管理を必要とする小児患者を対象に

*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

Fig. 2 小児ARDS患者において推奨される管理の要約

1) 成人領域A：診断・重症度評価・タイプ評価

CQ1：急性呼吸不全の患者にARDSの診断を行うか？

背景)

急性呼吸不全の原因となる疾患・病態は多岐にわたり、中でもARDSは重篤で緊急性を要する病態である。ARDSと診断することは、病態の把握、重症度の評価、治療方針に影響を及ぼす可能性があり、ARDSの診断を行うべきかどうかは重要な臨床課題である。

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推奨する(good practice statement)。

●付帯事項：ARDSの診断のみならず、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)

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検討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実施することで、予後が改善される可能性がある。

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たぶん小さいと考えられる。

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？

背景)

ARDS診療において心原性肺水腫の鑑別は重要である。血中BNP(brain natriuretic peptide)、血中NT-proBNPは心不全の補助診断として広く用いられ

ており、これらを急性呼吸不全の原因疾患の鑑別に用いるかどうかは重要な臨床課題である。

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。

理由)

エビデンスの要約：血中BNP、血中NT-proBNPに関する6研究が見つかった。血中BNP(カットオフ値400～500 pg/mL)(3研究、対象患者252人)は、統合感度：0.77(95%信頼区間：0.65～0.85)、統合特異度：0.62(95%信頼区間：0.53～0.70)であった。血中BNP(カットオフ値1,000 pg/mL)(2研究、対象患者128人)は、統合感度：0.50(95%信頼区間：0.36～0.64)、統合特異度：0.82(95%信頼区間：0.72～0.89)であった。また、血中NT-proBNP(カットオフ値4,000 pg/mL)(1研究、対象患者121人)は統合感度：0.71(95%信頼区間：0.53～0.85)、統合特異度：0.89(95%信頼区間：0.80～0.94)であった。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。

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質はほぼすべてで「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：**すでに日常臨床で使用され、受け入れや実行可能性には問題がない。

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？

背景)

ARDSの原因疾患として肺炎は頻度が高く、多くを細菌性肺炎が占める。この細菌性肺炎を早期に認知するためにCRP、プロカルシトニン(procalcitonin: PCT)を用いるかは重要な臨床課題である。

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。

理由)

エビデンスの要約：血清CRPに関する14研究，血清PCTに関する21研究が見つかった。血清CRP (14研究，対象患者3,093人) は，感度：0.76 (95%信頼区間：0.63～0.89)，特異度：0.78 (固定) であった。血清PCT (21研究，対象患者4,721人) は，感度：0.64 (95%信頼区間：0.56～0.73)，特異度：0.83 (固定) であった〔HSROC (hierarchical summary receiver operating characteristic) 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や血清PCTの検査結果に基づいて細菌性肺炎を疑い治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，ある程度以上の検査前確率が見積もられている状況においては，後者のほうが利益を得られやすいと思われる。検査の合併症は臨床的意思決定に関して無視できるほどわずかであると考えた。実行可能性はたぶん問題なく，広く用いられている検査である。

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？

背景)

肺炎球菌性肺炎は急性呼吸不全，ARDSの原因となり，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ために，尿中肺炎球菌莢膜抗原検査，喀痰グラム染色を用いるかは重要な臨床課題である。

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。

理由)

エビデンスの要約：尿中肺炎球菌莢膜抗原 (23研究，対象患者10,900人) は，統合感度：0.65 (95%信頼区間：0.61～0.68)，統合特異度：0.91 (95%信頼区間：0.85～0.95) であった。喀痰グラム染色 (11研究，対象患者1,794人) は，統合感度：0.69 (95%信頼区間：0.56～0.80)，統合特異度：0.91 (95%信頼区間：0.83～0.96) であった。

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，実行可能性の判定：検査の効果と害を，検査せずに治療方針を決定した場合と比較すると，検査の望ましい効果のほうが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。

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？

背景)

レジオネラ肺炎は急速に呼吸不全を呈し，ARDSの原因疾患として重要である。一方，レジオネラ肺炎は適切な抗菌薬投与で予後の改善が得られる可能性があるため，尿中レジオネラ抗原検査を用いるかは重要な臨床課題である。

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。

理由)

エビデンスの要約：尿中レジオネラ抗原検査に関する21研究 (対象患者11,724人) が見つかり，統合感度：0.79 (95%信頼区間：0.71～0.85)，統合特異度：1.00 (95%信頼区間：0.99～1.00) であった。

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」と判定された。

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の効果と害を，検査せずに治療方針を決定した場合と比較すると，検査の望ましい効果のほうが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。

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)、PCR検査(咽頭拭い液)、血清抗体検査を用いるか？

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診断には、抗原検査(咽頭拭い液)、PCR(polymerase chain reaction)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効果と害を検証することは、ARDS診療において重要な臨床課題である。

推奨：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)、PCR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)

エビデンスの要約：該当の研究なし。

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：効果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。

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？

背景)

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、入院率、肺炎発症率、死亡率が低下することが報告されている。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。

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(BALF)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)

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：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。

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？

背景)

サイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV)血液アンチゲネミア法およびBALFのCMV-PCR検査は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、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。

推奨：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)

エビデンスの要約：BALFを用いたPCR検査(5研究, 対象患者353人)の統合感度は, 0.94(95%信頼区間: 0.86~0.97), 統合特異度は, 0.84(95%信頼区間: 0.52~0.96)であった。

血液アンチゲネミア法(3研究, 対象患者91人)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%信頼区間: 0.54~0.79), 統合特異度は, 0.87(95%信頼区間: 0.73~0.95)となった。

また, 気管支肺胞洗浄の有害事象の頻度は, 死亡率0.000%(95%信頼区間: 0.000~0.035)であった。

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。気管支肺胞洗浄の害について, エビデンスの確実性は「中程度」または「低い」であった。効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定：効果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。一般に行われている医療行為であり, 受け入れ, 実行可能性については問題ないと思われる。

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?

背景)

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, 血清 β -D-グルカン検査により早期診断が可能となれば, 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, 不必要な薬剤投与やその副作用, 他の原因疾患に対する治療の非実施により, 患者予後を悪くする可能性が考えられる。検査実施の効果と害を検証することはARDS診療において重要な臨床課題である。

推奨：ARDSの原因疾患[PCP]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)

エビデンスの要約：血清 β -D-グルカン(3研究, 対象患者148人)のカットオフ値を80 pg/mLに設定した場合, PCP診断の統合感度は0.84(95%信頼区間: 0.66~0.93), 統合特異度は0.79(95%信頼区間: 0.69~0.87)であった。

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。

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定：検査実施による効果, 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。

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?

背景)

侵襲性肺アスペルギルス症は急速に進行して呼吸不全を呈し, 致命的な転帰をたどる可能性もある。そのため, ARDSの原因疾患の鑑別に際してバイオマーカーを用いるかは重要な臨床課題である。

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)。

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BALF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)

エビデンスの要約：血清 β -D-グルカンのカットオフ値を80 pg/mLとした場合(9研究, 対象患者757人), 統合感度は0.70(95%信頼区間: 0.49~0.85), 統合特異度は0.73(95%信頼区間: 0.58~0.84)であった。また, 血中ガラクトマンナン抗原のカットオフ値を1.0

ODI (optical density index) とした場合 (8研究, 対象患者145人), 統合感度は0.76 (95%信頼区間: 0.60~0.91), 統合特異度は0.88 (95%信頼区間: 0.79~0.94) であった。

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, 不精確性を考慮して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: 検査をすることで利益を得られる臨床的状況は, 血清 β -D-グルカンについては限定的, ガラクトマンナン抗原検査については多いと考えられた。いずれの検査も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。

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?

背景)

粟粒結核はARDSの原因となり, 致死の経過をたどり得るばかりでなく, 空気感染予防策が必要となる。このため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 (high-resolution computed tomography: HRCT) やインターフェロン γ 遊離試験 (interferon-gamma release assay: IGRA) を行うかは重要な臨床課題である。

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, HRCT, IGRA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で実施されており, HRCTならびにIGRAは, 臨床医の経験などに基づいて行われているのが現状である (in our practice statement)。

理由)

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: 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。

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?

背景)

ARDSは病理学的にびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) を呈することが典型的であるが, 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。ARDS患者の予後予測に際して, 肺生検の病理所見, 胸部CT所見を用いるかは重要な臨床課題である。

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, 異なる選択肢が推奨される可能性がある。

理由)

エビデンスの要約: 肺生検 (11研究, 対象患者616人) では, 統合感度: 0.42 (95%信頼区間: 0.21~0.57), 統合特異度: 0.69 (固定) であった。胸部CT (6研究, 対象患者409人) については, 統合感度: 0.62 (95%信頼区間: 0.32~0.91), 統合特異度: 0.76 (固定) であった。

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: 検査に伴う有害事象も含めて正味の利益を考慮すると, 肺生検および胸部CTの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。これらの検査は一般的に行われている行為であり, 受け入れは問題ないと思われるが, 実行可能性については「一概には言えない」と判断された。

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?

背景)

ベルリン定義では $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比 (P/F比) によってARDSの重症度を規定しているが, その予後予測性能については不明である。ARDS患者の予後予測にP/F

比を用いるかは臨床上重要と考えられた。

推奨：ARDS 患者の予後予測に際して、P/F 比（カットオフ値：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、P/F 比は重症度判定や治療方針の決定に用いられるが、本推奨では、それらにおけるP/F比の使用を否定するものではない。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)

エビデンスの要約：カットオフ値100 (19研究, 対象患者15,040人) の場合, 統合感度: 0.43 (95%信頼区間: 0.37~0.50), 統合特異度: 0.70 (95%信頼区間: 0.66~0.74) であった。カットオフ値200 (20研究, 対象患者15,489人) の場合, 統合感度: 0.85 (95%信頼区間: 0.81~0.88), 統合特異度: 0.24 (95%信頼区間: 0.21~0.29) であった。

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：正味の利益を考慮すると、P/F 比の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。P/F 比の評価に必要な動脈血液ガス分析は一般に行われている医療行為であり、受け入れ、実行可能性については問題ないと思われる。

2) 成人領域B：非侵襲的呼吸補助

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

背景)

非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV) や高流量鼻カニューラ酸素療法 (high flow nasal cannula: HFNC) といった非侵襲的呼吸補助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リスクを増加させることが報告されている。しかし、NPPVやHFNCは、ARDS患者の呼吸管理において確立した治療ではない。

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リスク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。

理由)

エビデンスの要約：本CQはネットワークメタ解析を用いて検討した（詳細はCQ15~18参照）。短期死亡と肺炎について、それぞれの治療方法のイベント発生率が最も高くなる確率に基づいて、ランキングプロットを作成した。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、それぞれの治療方法の順位を評価した。

短期死亡と肺炎のランキングは、好ましい順位から1. HFNC, 2. NPPV, 3. 人工呼吸 (mechanical ventilation: MV), 4. 酸素療法であった。短期死亡のSUCRA値はHFNC 72.0, NPPV 66.3, MV 49.9, 酸素療法 11.7, 肺炎のSUCRA値はHFNC 92.3, NPPV 71.9, 酸素療法 33.1, MV 2.7であった。

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では死亡リスクを減少させる効果にはほとんど差がないかもしれない。

CQ15：ARDS患者に酸素療法よりもNPPVを使用すべきか？

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。非心原性肺水腫や慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: 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い。

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リスク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)

エビデンスの要約：19研究(対象患者2,777人)を用いてネットワークメタ解析を行った。短期死亡(直接比較14研究, 対象患者1,494人)は1,000人あたり107人減少(95%信頼区間: 166人減少～31人減少), 気管挿管(直接比較14研究, 対象患者1,495人)は1,000人あたり135人減少(95%信頼区間: 188人減少～69人減少), 肺炎(直接比較8研究, 対象患者804人)は1,000人あたり50人減少(95%信頼区間: 75人減少～11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研究は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。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「中程度」と判断した。

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定：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、受け入れや実行可能性は「たぶんはい」と判断した。

CQ16：ARDS患者に酸素療法よりもHFNCを使用すべきか？

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。しかし、HFNCはARDS患者の呼吸管理において確立した治療ではない。

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、酸素療法と比較してHFNCを用い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：必要な気管挿管の遅れはかえって死亡リスク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)

エビデンスの要約：19研究(対象患者2,777人)を用いてネットワークメタ解析を行った。短期死亡(直接比較2研究, 対象患者976人)は、1,000人あたり117人減少(95%信頼区間: 215人減少～44人増加), 気管挿管(直接比較4研究, 対象患者1,176人)は1,000人あたり89人減少(95%信頼区間: 187人減少～127人増加), 肺炎(直接比較1研究, 対象患者200人)は1,000人あたり82人減少(95%信頼区間: 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。

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「中程度」と判断した。

効果のバランス, 受け入れ, 実行可能性の判定：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診療で用いられており、受け入れや実行可能性は「たぶんはい」と判断した。

CQ17：ARDS患者に気管挿管を行う前にNPPVを使用すべきか？

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い。

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、非侵襲的呼吸補助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リスク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)

エビデンスの要約：19研究(対象患者2,777人)を用いてネットワークメタ解析を行った。短期死亡(直接比較2研究, 対象患者129人)は1,000人あたり31人減少(95%信頼区間：203人減少～296人増加)であり、肺炎(直接比較2研究, 対象患者129人)は1,000人あたり401人減少(95%信頼区間：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。

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研究は1件あり、NPPVでは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、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。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定：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。すでに多くの急性期病院の日常臨床で実行されており、受け入れや実行可能性は「たぶんはい」と判断した。

CQ18：ARDS患者に気管挿管を行う前にHFNCを使用すべきか？

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。しかし、HFNCはARDS患者の呼吸管理において確立した治療ではない。

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、非侵襲的呼吸補助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を用い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：必要な気管挿管の遅れはかえって死亡リスク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)

エビデンスの要約：19研究(対象患者2,777人)を用いてネットワークメタ解析を行った。短期死亡(直接比較なし)は1,000人あたり56人減少(95%信頼区間：248人減少～386人増加)、肺炎(直接比較なし)は1,000人あたり440人減少(95%信頼区間：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不明だが肺炎発生は減少しており、望ましくない効果ではなかった。また、HFNC(60 L/min)による陽圧はおおよそ4 cmH₂Oであり、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「中

程度」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定：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。すでに多くの急性期病院の日常診療で実行されており、受け入れや実行可能性は「たぶんはい」と判断した。

3) 成人領域C：侵襲的呼吸補助

CQ19：人工呼吸管理された成人ARDS患者に対して一回換気量を制限するべきか？

背景)

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。一回換気量の制限は肺保護戦略の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、その効果は一貫していない。

推奨：人工呼吸管理された成人ARDS患者に対して一回換気量を4～8 mL/kgに制限することを強く推奨する(強い推奨/非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 1D)。

●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，一方、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。SRの結果は非常に弱いエビデンスの確実性であったが、低一回換気量は日常診療で広く一般的に実践されていると考えられるため、パネル会議における再投票の結果、強い推奨に変更となった。

理由)

エビデンスの要約：一回換気量の制限を行うことで、短期死亡(11研究、対象患者1,795人)で1,000人あたり85人減少(95%信頼区間：138人減少～24人減少)、人工呼吸器非使用日数(ventilator-free days: VFD)(4研究、対象患者1,045人)で平均3.28日延長(95%信頼区間：0.73日延長～5.82日延長)、圧損傷(7研究、対象患者1,551人)で1,000人あたり1人増加(95%信頼区間：27人減少～37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「中程度」と判断した。一方、害のアウトカムでは重大と言えるものはなく、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。

エビデンスの確実性：望ましい効果の中でのアウトカ

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：一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、受け入れや実行可能性は十分に高いと考えられる。

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

背景)

高レベルの呼気終末陽圧(positive end-expiratory pressure: PEEP)の使用は、人工呼吸器関連肺傷害(ventilator-associated lung injury: VALI)を防止することを目的とした戦略の1つである。

推奨：人工呼吸管理された成人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、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、ARDS NetworkのPEEPテーブルによる設定が多かった。

理由)

エビデンスの要約：高いPEEPを用いることで、短期死亡(15研究、対象患者4,108人)は1,000人あたり55人減少(95%信頼区間：103人減少～0人減少)、VFD(11研究、対象患者2,988人)は平均1.82日延長(95%信頼区間：0.37日短縮～4.01日延長)、入院日数(6研究、対象患者2,392人)は平均0.86日延長(95%信頼区間：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(10研究、対象患者2,861人)は1,000人あたり1人増加(95%信頼区間：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。

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、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、コストは効果と比較し小さいと判断した。

CQ21：成人ARDS患者ではプラトー圧制限を行うべきか？

背景)

VALIを来す要因の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で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二氧化碳血症などの有害事象を招く可能性もある。

推奨：成人ARDS患者において、人工呼吸管理を実施する際、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、一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)

エビデンスの要約：6研究(対象患者2,882人)が見つかった。プラトー圧の制限を行うことで、益のアウトカムとして、短期死亡で1,000人あたり6人増加(95%信頼区間：54人減少～81人増加)、長期死亡で1,000人あたり4人減少(95%信頼区間：99人減少～118人増加)、VFDで平均0.82日延長(95%信頼区間：4日短縮～5.65日延長)、圧損傷で1,000人あたり11人減少(95%信頼区間：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、高二氧化碳血症による死亡の報告はなかった。有害事象として、今回のメタ解析で取り扱った研究(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)を認めた。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、「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：すでに日常臨床で行われており、受け入れや実行可能性は十分に高いと考えられる。

CQ22：成人ARDS患者の人工呼吸管理において、PCVとVCVのどちらが望ましいか？

背景)

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(volume-control ventilation: VCV)と圧規定換気(pressure-control ventilation: PCV)であるが、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。

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、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)

エビデンスの要約：換気条件としてPCVを用いることで、人工呼吸器装着日数は平均4.1日短縮(95%信頼区間：6.84日短縮～1.37日短縮)、死亡は1,000人あたり149人減少(95%信頼区間：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つの研究を用いたChackoらのメタ解析の結果を引用した。結果としてVALIはPCVにより1,000人あたり23人増加(95%信頼区間：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。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、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、「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：PCVがVALIを増加させる可能性は小さく、PCVによる効果は害に勝ると考えられる。また、コストや負担は増加せず、実行可能性も十分あると判断される。

CQ23：成人ARDS患者の人工呼吸管理において、APRVを使用するか？

背景)

気道内圧開放換気 (airway pressure release ventilation: 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様式であるVCVやPCVと比べて、より有効であるかは明らかでない。

推奨：成人ARDS患者において、APRVと通常の人工呼吸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：逆比換気 (inverse ratio ventilation: IRV) 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群で望ましい方向性が認められたが、受け入れや実行可能性を含め、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)

エビデンスの要約：7研究でメタ解析を施行した。APRV使用で、VFDを平均3.64日延長 (0.02日短縮～7.3日延長)、死亡を1,000人あたり72人減少 (95%信頼区間：125人減少～5人増加)、圧損傷を1,000人あたり23人減少 (95%信頼区間：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、望ましくない効果は「わからない」と判断した。以上から、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のみのサブグループ解析でも同様の結果が得られた。

エビデンスの確実性：全体解析、典型的APRVのみの解析のいずれにおいても、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、「中程度」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定：特定の機種以外では典型的な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、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と考えられる。

CQ24：成人ARDS患者の人工呼吸管理において、SIMVとA/Cのどちらが望ましいか？

背景)

同期式間欠的強制換気 (synchronized intermittent mandatory ventilation: SIMV) と補助調節換気 (assisted controlled ventilation: A/C) は通常の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。

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。

理由)

エビデンスの要約：SIMV使用で、人工呼吸器装着日数は0日減少 (7.41日減少～7.41日延長)、死亡は1,000人あたり100人減少 (95%信頼区間：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「小さい」と判断した。一方、SIMVで非同調が多く生じたとする観察研究や、SIMVを呼吸器離脱のモードとして用いた場合に離脱までの時間が長かったとする報告も認められた。よって、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、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RCTのサンプル数は40と少なく、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、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、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：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。

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？

背景)

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圧支持換気 (pressure support ventilation: PSV) と A/C のうち、どちらが有効であるかは定かではない。

推奨：成人のARDS患者に対して、PSVとA/Cのどちらかを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るかを判断すべきである。

理由)

エビデンスの要約：該当の研究なし。

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傷害を来し、血行動態へ悪影響を及ぼし、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これにくく、それに伴う肺傷害を来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、一回換気量が増大してしまい肺保護的な人工呼吸設定を損なう可能性がある。

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：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。

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？

背景)

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あり、酸素化や肺コンプライアンスの改善, veno-

venous extracorporeal membrane oxygenation (V-V ECMO) などのレスキュー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。

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。

理由)

エビデンスの要約：リクルートメント手技を行う場合、VFDは平均差0.91日延長 (95%信頼区間1.56日短縮～3.37日延長)、28日死亡は1,000人あたり16人減少 (95%信頼区間：61人減少～41人増加)、ICU滞在日数は1.03日短縮 (95%信頼区間：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、圧損傷は1,000人あたり4人減少 (27人減少～35人増加)、循環不全は1,000人あたり90人増加 (95%信頼区間：3人減少～218人増加) であった。以上より、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らず、「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：リクルートメント手技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。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。

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？

背景)

人工呼吸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、抜管が早すぎると再挿管と死亡リスク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。

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、また、患者のモニターにおいても細心の注意が必要である。

理由)

エビデンスの要約：ARDS患者のみを対象とした研究がなかったため、24時間以上人工呼吸管理をされた患者を対象とした。プロトコル使用で、院内死亡は1,000人あたり10人増加(95%信頼区間：30人減少～57人増加)し、ICU死亡は1,000人あたり47人減少(95%信頼区間：80人減少～2人増加)し、人工呼吸器装着時間は平均29.33時間短縮(95%信頼区間：47.98時間短縮～10.69時間短縮)し、入院日数は平均1.19日短縮(95%信頼区間：2.92日短縮～0.55日延長)し、ICU滞在時間は平均17.84時間短縮(95%信頼区間：29.67時間短縮～6.02時間短縮)し、気管切開は1,000人あたり34人減少(95%信頼区間：58人減少～1人減少)し、再挿管は1,000人あたり6人減少(95%信頼区間：36人減少～36人増加)した。このため、予想される望ましい効果は「小さい」と判断した。一方、害のアウトカムは認められなかったため、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。

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：特別な人工呼吸を要する場合を除いて、導入のコストは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。

CQ28：成人ARDS患者に高頻度振動換気(HFOV)を使用するか？

背景)

成人ARDS患者では、VALI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)は一回換気量を制限し、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管理の方法としては一般的でなく、その有効性と安全性について検証する必要がある。

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比 ≤ 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)

エビデンスの要約：HFOVによる人工呼吸管理を行うことで、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人に減少した。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研究、対象患者1,612人)は1,000人あたり27人増加(95%信頼区間：61人減少～133人増加)、院内死亡(2研究、対象患者1,343人)は1,000人あたり64人増加(95%信頼区間：47人減少～215人増加)、ICU滞在日数(1研究、対象患者795人)は1.5日延長(95%信頼区間0.71日短縮～3.71日延長)、VFD(1研究、対象患者795人)は0.5日短縮(95%信頼区間：1.71日短縮～0.71日延長)、圧損傷(4研究、対象患者784人)は1,000人あたり30人増加(95%信頼区間：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：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。

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？

背景)

ARDS患者の人工呼吸管理を行う際、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患者に人工呼吸を実施する際に、駆動圧を指標とすることの有用性を検討する臨床的意義がある。

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一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)。

理由)

エビデンスの要約：該当の研究なし。

13件の観察研究が組み入れ基準を満たしたが、それら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。低い駆動圧は肺過伸展/過膨張の抑制やVALIの減少が期待され、死亡リスクの減少との関連が示されている。一方、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。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に関しては明らかではない。

駆動圧を指標として管理することの効果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 (in our practice statement) とした。

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：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。

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？

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

うことで死亡リスクを減少させる研究が示された一方、死亡リスク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効果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。

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べきである。

理由)

エビデンスの要約：成人人工呼吸患者に対して、低SpO₂ (PaO₂) を目標とした管理と高SpO₂ (PaO₂) を目標とした管理の比較を扱った6研究 (対象患者2,337人) が確認された。低SpO₂を目標とした管理を行うことによって、効果のアウトカムとして、長期死亡 (1,000人あたり18人減少, 95%信頼区間: 77人減少~51人増加), VFD (0.25日延長, 95%信頼区間: 1.76日短縮~2.27日延長), ICU関連筋力低下 (ICU-acquired weakness: ICU-AW) (1,000人あたり51人減少, 95%信頼区間: 80人減少~4人増加) を認め、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 (1,000人あたり26人増加, 95%信頼区間: 7人減少~84人増加), 腸管虚血 (1,000人あたり21人増加, 95%信頼区間: 20人減少~866人増加) を認め、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：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的になっており、ARDS患者においても十分実行可能と思われる。

4) 成人領域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るべきか？

背景)

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、VALIを減少させ、ARDS患者の予後を改善することが示唆されている。しかし、早期離床の遅延、ICU-AW、QOLの低下などの懸念がある。

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(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：筋弛緩薬を使用する場合には、中等症以上のARDS患者に、発症早期に投与期間を48時間以内に限定するべきである。海外のRCTで主に使用された薬剤(シスアトラクリウム)は本邦では販売されていない。本邦での代替薬としては、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薬ではICU-AWのリスクが増す可能性があるため使用上の注意が必要である。特に副腎皮質ステロイドとの併用には留意するべきである。

理由)

エビデンスの要約：PICOに一致した研究が5件確認された。生存(5研究、対象患者1,461人)に関する効果推定値は、1,000人あたり84人増加(95%信頼区間：39人減少～236人増加)、QOL[EQ-5D(EuroQol 5 dimension)など](1研究、対象患者246人)は、平均差0.02点減少(95%信頼区間：0.09点減少～0.05点増加)、圧損傷(4研究、対象患者1,437人)は、1,000人あたり31人減少(95%信頼区間：46人減少～9人減少)であった。介入による望ましい効果を「中程度」と判断した。ICU-AW(4研究、対象患者747人)は、1,000人あたり25人増加(95%信頼区間：58人減少～125人増加)であった。望ましくない効果は、「小さい」と判断した。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：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：筋弛緩薬は入手・使用が容易な薬剤であり、コストも最小限である。すでに通常診療に用いられており、十分実行可能と思われる。

CQ32：ARDS患者のPEEP設定に経肺圧を用いるべきか？

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PEEP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。

推奨：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。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が、食道内圧が測定できる状況下では、その使用を妨げるものではない。

理由)

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ARDS Networkの表に沿ったPEEP決定法を比較検討した研究が2件確認された。短期死亡(2研究、対象患者261人)に関する効果推定値は、経肺圧によるPEEP設定で1,000人あたり85人減少(95%信頼区間：225人減少～247人増加)、長期死亡(2研究、対象患者259人)は1,000人あたり72人減少(95%信頼区間：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、経肺圧によるPEEP設定で気胸および圧損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%]、圧損傷5/98 vs. 6/102 絶対差0.8% [−5.5%～7.1%])。また、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。したがって、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「中程度」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、特定の人工呼吸器を要するため、施設によってはその施行が困難である。

CQ33：ARDS患者のPEEP設定にEITを使用すべきか？

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electrical impedance tomography (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な臨床課題である。

推奨：ARDS患者のPEEP設定にEITを日常的に使用することはできない(in our practice statement)。

●付帯事項：通常のPEEP 決定方法と比較したエビデンスはないが、EITが均一な換気のために適切なPEEP設定の一助となる可能性はある。

理由)

エビデンスの要約：該当の研究なし。

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。よって、本CQに対し明確な推奨の提示はできず、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：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。さらに、導入や使用コストが高額であり、現状では多くの施設で受け入れの可能性は低く、実行可能性は困難である。

CQ34：ARDS患者のPEEP設定に肺エコーを使用すべきか？

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る。一方、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な臨床課題である。

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含気評価には技術と熟練を要し、また、通常のPEEP設定方法と肺エコーとを比較したエビデンスはない。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設定の一助となる可能性はある。

理由)

エビデンスの要約：該当する研究なし。

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：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施す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熟練を要するため、一概に実行可能性があるとはいえない。

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？

背景)

ARDS患者では、仰臥位から腹臥位に変更することで酸素化が改善することから、重度の低酸素血症に対する救済策の1つとされる。また、VALIの発生や進展を予防する効果が示唆されており、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効果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。

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。

理由)

エビデンスの要約：SRの結果、益のアウトカムとして、短期死亡(7研究、対象患者2,118人)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%信頼区間：135人減少～13人増加)、人工呼吸装着日数(3研究、対象患者871人)は、平均差0.48日短縮(95%信頼区間：1.61日短縮～0.65日延長)、ICU滞在日数(3研究、対象患者518人)は、平均差1.03日延長(95%信頼区間：1.7日短縮～3.75日延長)であり、介入による望ましい効果は「中程度」と判断した。一方、害のアウトカムとして、気管チューブのトラブル(2研究、対象患者808人)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%信頼区間：30人増加～151人増加)、圧迫による皮膚障害・褥瘡(2研究、対象患者344人)は1,000人あたり114人増加(95%信頼区間：19人増加～237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、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、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：腹臥位への体位変換では、通常より多くの人手が必要だが、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。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。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ARDS管理に習熟した施設であれば実行可能と思われる。

CQ36：重症の成人ARDS患者にECMOを行うべきか？

背景)

重症ARDS患者にECMO導入を行うことで、通常の人工呼吸管理では酸素化の維持が困難な重症呼吸不全に対するレスキュー効果や、肺傷害を最小限にすることで死亡リスクの減少が期待される。しかし、適応やタイミングの判断が難しく、また、合併症も多いことからそ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

ことは重要な臨床課題である。

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度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)

エビデンスの要約：重症ARDS患者においてECMOを使用するか、従来の人工呼吸管理のみでの治療を行うかを比較検討した研究は2つであった。益のアウトカムとして60日死亡(2研究、対象患者429人)に関する効果推定値は、ECMOの施行で1,000人あたり133人減少(95%信頼区間：204人減少～43人減少)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脳卒中(1研究、対象患者249人)は1,000人あたり40人減少(95%信頼区間：58人減少～25人増加)であった。しかし、介入により1,000人あたり25人増加する可能性もあるために、結果としては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、出血関連合併症は増加傾向にあった。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。

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「中程度」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施行ではコストが懸念される。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スタッフが必要であり、人的リソースも考慮する必要がある。欧米では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を集約して施行する方法が行われており、本邦においても同様の集約化が試みられている。

CQ37：成人ARDS患者において、早期気管切開を行うべきか？

背景)

気管切開は気管挿管に比べて鎮静鎮痛薬の減量や声帯損傷を回避できる利点がある。しかし、気管切開は出血や気道狭窄による抜去困難の危険性を伴う。挿管

後14日より短い早期の気管切開により予後が改善する可能性が報告されており、人工呼吸器装着日数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どうかを明らかにすることは重要な臨床課題である。

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いが、多くの研究では人工呼吸開始後48時間から10日以内とされている。全身状態が安定していれば早期気管切開が考慮されるが、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用には十分な検討が必要である。

理由)

エビデンスの要約：益のアウトカムとして、短期死亡(14研究、対象患者2,887人)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%信頼区間：70人減少～0人減少)、人工呼吸器関連肺炎(ventilator-associated pneumonia: VAP)(8研究、対象患者1,527人)は、1,000人あたり67人減少(95%信頼区間：120人減少～5人増加)、VFD(4研究、対象患者1,243人)は、平均差1.2日延長(95%信頼区間：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の気管切開孔の出血(5研究、対象患者1,715人)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%信頼区間：5人減少～30人増加)、気管切開孔の感染(4研究、対象患者816人)は、1,000人あたり12人増加(95%信頼区間：6人減少～54人増加)であり、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「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：気管

切開術のコストは比較的低く、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、介入による負担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。実行可能性について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。

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？

背景)

VAPは人工呼吸開始後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含まれる。VAPは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が、その効果やエビデンスの確実性は不明である。

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予防バンドルを実施すること推奨する(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。

理由)

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研究は検索し得なかった。しかし、複数の観察研究で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おり、「たぶん介入が有利」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CQでは価値の大きさのばらつきはないと判断した。また、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。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。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) 成人領域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？

背景)

播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: 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り、ARDS患者にトロンボモジュリン製剤を用いるかどうかは重要な臨床課題である。

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)。

理由)

エビデンスの要約：該当の研究なし。

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おらず、SRを行ったがPICOに合致する研究は存在しなかった。

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：該当の研究がないため、効果のバランスについては明かでない。受け入れについては、エビデンスがなく、DIC合併のないARDS患者に対しては保険適用外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、実行可能性について一概には言えない。トロンボモジュリン製剤を6日間投与した場合の薬価は約24万円である。診断群分類包括評価の場合であっても、コーディングによっては患者、支払機関の負担が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。

CQ40：ARDS患者に一酸化窒素吸入を使用するか？
背景)

肺血管拡張作用がある一酸化窒素 (nitric oxide: NO) 吸入がARDSの酸素化改善に有効であるという報告がある一方で、人工呼吸器装着日数や死亡リスクを減少しないとの報告もある。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吸入が行われることがあり、ARDS患者にNO吸入を行うかどうかは重要な臨床課題である。

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。

理由)

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研究、対象患者77人) は1.77日短縮 (95%信頼区間：3.55日短縮～0.02日延長) し、ICU滞在日数 (1研究、対象患者40人) は0.7日短縮した (95%信頼区間：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研究、対象患者878人) に関しては1,000人あたり40人多くなり (95%信頼区間：16人減少～109人増加)、腎機能障害 (1研究、対象患者180人) は132人多くなった (95%信頼区間：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。

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) が増えた一方、人工呼吸器装着日数およびICU滞在日数を短縮させる効果があった。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「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：死亡リスクが増加することから、害が効果を上回ると判断した。本邦では保険適用外であるため倫理委員会の承認などを要すること、専用の設備が必要であることから、実施可能な医療機関は限定される。

CQ41：ARDS患者にシベレスタットを使用するか？
背景)

ARDSは非特異的炎症による透過性亢進型肺水腫であり、好中球エラスターゼが重要なメディエーターの1つと考えられている。好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットを使用するかは重要な臨床課題である。

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)。

理由)

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(4研究、対象患者557人)に関しては1,000人あたり5人少なくなり(95%信頼区間:67人減少~78人増加)、人工呼吸器装着日数(2研究、対象患者38人)は4.7日短縮(95%信頼区間:13.11日短縮~3.64日短縮)し、ICU滞在日数(1研究、対象患者24人)は5日短縮した(95%信頼区間:21.26日短縮~11.26日延長)。シベレスタットの予測される望ましい効果は「わずか」と判断され、望ましくない効果についても「わずか」と考えられた。

エビデンスの確実性: 死亡については介入の効果がな一方、人工呼吸器装着日数、ICU滞在日数については介入の効果があり、方向性が一致していなかった。このため、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: 介入による効果のバランスは「わからない」と判断された。介入による利益が明確ではなく、コストが増加する可能性があるため、おそらく介入は受け入れられないと判断した。薬剤の入手は容易であり、介入の実行可能性は高いと考えられた。

CQ42: 成人ARDS患者に副腎皮質ステロイドを使用するか?

背景)

ARDSは非特異的炎症による透過性亢進型肺水腫であり、抗炎症作用をもつ副腎皮質ステロイド(corticosteroid: CS)により、臨床アウトカムが改善するかどうかは重要な臨床課題である。

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。高用量とはメチルプレドニゾロン換算で30 mg/kg/day程度、低用量とは同 1~2 mg/kg/day程度とされている。サブグループ解析や過去のメタ解析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)

エビデンスの要約:

〈高用量〉

望ましい効果については、長期死亡(1研究、対象患者99人)が1,000人あたり32人減少(95%信頼区間:196人減少~183人増加)したため、「わずか」と判断した。望ましくない効果については、感染症(1研究、対象患者99人)が1,000人あたり58人増加(95%信頼区間:46人減少~353人増加)したことから、「小さい」と判断した。

〈低用量〉

望ましい効果としては、長期死亡(5研究、対象患者769人)が1,000人あたり105人減少(95%信頼区間:178人減少~7人減少)し、感染症(5研究、対象患者769人)が1,000人あたり50人減少(95%信頼区間:97人減少~6人増加)、また、VFD(5研究、対象患者767人)が4.75日延長(95%信頼区間:2.97日延長~6.54日延長)、入院日数(2研究、対象患者271人)が5.04日短縮(95%信頼区間:9.43日短縮~0.65日短縮)、ICU滞在日数(2研究、対象患者271人)が5.23日短縮(95%信頼区間:9.64日短縮~0.82日短縮)したことから、「中程度」と判断した。望ましくない効果としては、低用量では感染症が増加しなかった。そのため、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:

〈高用量〉

望ましい効果、望ましくない効果の方向性が一致しておらず、最も低いエビデンスの確実性を採用し「低い」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、最も高いエビデンスの確実性を採用し「中程度」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CS投与は介入における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CS投与は介入により死亡の減少、VFDの延長、ICU滞在日数や入院日数の短縮が期待でき、経済的にも受け入れられると判断した。CS投与はARDSの原因の多くを占める敗血症や重症肺炎に保険適用があり、実行可能性は高いと判断した。

CQ43: 成人ARDS患者に早期リハビリテーション介入を行うか?

背景)

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) が問題となりやすく、その予防のためにICU入室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患者に対する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おり、ARDS患者に早期リハビリテーション介入を行うかどうかは重要な臨床課題である。

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)。

理由)

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研究、対象患者883人)は1,000人あたり2人少なくなり(95%信頼区間：46人減少～57人増加)、PICSのICU-AW(2研究、対象患者211人)は1,000人中238人少なくなり(95%信頼区間：325人減少～114人減少)、人工呼吸器装着日数(6研究、対象患者652人)は2.39日短縮した(95%信頼区間：3.73日短縮～1.06日短縮)。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研究、対象患者612人)は1,000人あたり20人少なくなった(95%信頼区間：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例ずつではあるが研究の中で報告されていた。そのため、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「低い」であった。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定：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、言語聴覚士が配置された施設、2:1看護のICUなど人的資源のある環境であれば実行可能性は高いと言える。

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？

背景)

人工呼吸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。

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べきである。また、ARDS患者のみを対象にした研究はないので、適応には注意が必要である。

理由)

エビデンスの要約：ARDS患者のみを対象にした研究は確認できなかった。無鎮静あるいは浅鎮静で管理することで、生存退院(2研究、対象患者242人)は1,000人あたり28人多くなり(95%信頼区間：90人減少～172人増加)、VFD(2研究、対象患者1,287人)は1.99日延長した(95%信頼区間：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研究、対象患者1,416人)は1,000人あたり4人少なくなり(95%信頼区間：24人減少～25人増加)、事故抜管(3研究、対象患者1,416人)は33人多くなった(95%信頼区間：2人増加～76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：本介入の予測される望ましい効果と望ましくない効果のバランスは不確かであると判断した。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。また、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、おそらく受け入れられ、実行可能性は高いと判断した。

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？

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。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否かは議論の余地がある。

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。

理由)

エビデンスの要約：制限的体液管理をすることで、死亡(6研究, 対象患者1,214人)は1,000人あたり28人少なくなり(95%信頼区間: 74人減少～23人増加), VFD(1研究, 対象患者1,000人)は2.5日延長する(95%信頼区間: 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研究, 対象患者1,000人)についても制限輸液で管理することで、0.3日短縮した(95%信頼区間: 0.57日短縮～0.03日短縮)。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、晩期高次機能障害の発生した割合が1,000人あたり117人多くなった(1研究, エビデンスの確実性「低い」)。したがって、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、「中程度」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望ましい効果は望ましくない効果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が否定できないため、おそらく受け入れられると判断した。

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？

背景)

敗血症および敗血症性急性肺傷害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脂肪酸の含有率が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

は重要な臨床課題である。

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月現在、 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。

理由)

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(7研究, 対象患者672人)に関しては1,000人あたり42人少なくなり(95%信頼区間: 117人減少～77人増加), P/F比(3研究, 対象患者113人)は11.84高くなった(95%信頼区間: 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(1研究, 対象患者272人)は1,000人あたり77人多くなった(95%信頼区間: 21人減少～228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：望ましい効果が望ましくない効果を上回るため、介入による効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。経腸栄養自体は一般的な治療であるが、 ω 3脂肪酸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。そのため、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、受け入れや実行可能性は「一概には言えない」と判断した。

6) 小児領域

小児のARDS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^{4),5)}。よって、小児のARDSを成人のARDSと区別して考えることは妥当である。当該領域では15のCQ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。この中には、成人とは方向性が異なる推奨になったCQがあった (Fig. 3)。これらのPCQの背景となる小児のARDSに関する基礎情報を以下に示す。

①定義

小児のARDSの定義として、2015年にPediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Criteria (PALICC) の定義が提案された⁵⁾。PALICC定義による小児のARDSの発生頻度は、小児集中治療室 (pediatric intensive care unit: PICU) 入室人工呼吸患者の6.1%，死亡率は17.1%と報告されている⁶⁾。PALICC定義における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、P/F比でなくoxygenation indexを利用する、画像検査での浸潤影が両側でなくてもよい、at riskとしてARDS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。小児のARDSでPALICC定義とベルリン定義のどちらが治療介入に有用かは十分には証明されていないが、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おり、ベルリン定義ではPALICC定義によって診断されるARDSが見逃される可能性があることは知られている^{6),7)}。しかし、PALICCの定義の歴史は浅く、多くの文献で成人と同様の定義が使用されている。本診療ガイドラインでのSRの論文抽出においては、ベルリン定義やそれ以前のAmerican-European Consensus Conference定義に基づいた診断も小児のARDSとして扱った。

②対象 (= P)

a) 年齢

小児と成人を区別する年齢に関し、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。一方、PALICC定義では下限も設定していないが、新生児呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome: RDS) 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は、PALICC定義同様に小児の定義の上限・下限年齢を設定せず、各論文において小児と定義されている場合は小児として抽出したが、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。

b) 病態

本診療ガイドラインはARDSの診療ガイドラインであるが、CQにより対象 (= P) を拡大した。文献検索段階で小児のARDS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

ARDS診療ガイドライン2021 小児と成人における推奨の比較

成人と小児の推奨の比較		成人と小児の推奨の比較	
PCQ		強い推奨	強い非推奨
1. 小児ARDS患者に非侵襲的呼吸補助 (NPPV/HFNC) を使用するか？ (成人CQ14)	・ 小児 ・ 成人		
2. 小児ARDS患者は一回換気量を制限するか？ (成人CQ19)	・ 小児 ・ 成人	N/A	
3. 中等症以上の小児ARDS患者に高いPEEPを使用するか？ (成人CQ20)	・ 小児 ・ 成人	N/A	
4. 小児ARDS患者にプラトー圧を制限するか？ (成人CQ21)	・ 小児 ・ 成人	N/A	
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？ (成人CQ27)	・ 小児 ・ 成人		
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？ (成人CQ28)	・ 小児 ・ 成人		
7. 小児ARDS患者にAPRVを使用するか？ (成人CQ23)	・ 小児 ・ 成人		N/A
8. 小児ARDS患者のSpO ₂ の目標値をどのように設定するか？ (成人CQ30)	・ 小児 ・ 成人	N/A	
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？ (成人CQ31)	・ 小児 ・ 成人	N/A	
10. 中等症以上の小児ARDS患者に腹臥位を行うか？ (成人CQ35)	・ 小児 ・ 成人		
11. 小児ARDS患者に一酸化窒素吸入療法を使用するか？ (成人CQ40)	・ 小児 ・ 成人		
12. 小児ARDS患者にサーファクタントを使用するか？ (成人CQ該当なし)	・ 小児 ・ 成人		N/A
13. 小児ARDS患者にステロイドを使用するか？ (成人CQ42)	・ 小児 ・ 成人	N/A	
	高用量 低用量		
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？ (成人CQ該当なし)	・ 小児 ・ 成人		N/A
15. 小児呼吸不全患者に毎日の鎮静中断 (DSI) を行うか？ (成人CQ44)	・ 小児 ・ 成人		

Fig. 3 成人ARDS患者と小児ARDS患者において推奨される管理の比較
N/A, not applicable.

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とPCQ14、PCQ15に関しては、ARDS患者と非ARDS患者での差が少ないと判断し、小児の人工呼吸患者すべてを抽出対象とした。それ以外のPCQでは、急性呼吸不全の原因の半数以上がARDSであれば抽出対象とした。

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

背景)

ARDS患者に対するNPPVやHFNCなどの非侵襲的呼吸補助により気管挿管による合併症の回避が期待される。一方、非侵襲的呼吸補助の適用により気管挿管が遅れたり、重症ARDS患者に対して適用した場合に死亡リスクが増加したりする懸念がある。また、小児では忍容性の問題もあるため、非侵襲的呼吸補助は、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な臨床課題である。

なお、本CQのSRでは、対象となる集団をARDS患者に限定せず小児の急性呼吸不全全般としたが、急性細気管支炎のみを対象とした集団は除外した。

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以外的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)

エビデンスの要約：採択された5研究(対象患者999人)の結果、益のアウトカムとして気管挿管(4研究、対象患者276人)は1,000人あたり46人減少(95%信頼区間：150人減少～227人増加)した。在院日数(2研究、対象患者92人)は0.25日短縮(95%信頼区間：3.86日短縮～3.37日延長)した。予測される望ましい効果は「わずか」と判断した。害のアウトカムとして、介入により死亡(4研究、対象患者870人)は1,000人あたり65人増加(95%信頼区間：61人減少～545人増加)し、VFD(1研究、対象患者42人)は6日短縮(95%信頼区間：13.37日短縮～1.37日延長)した。褥瘡は介入群の11.6%で発生し、非介入群では認めなかった。

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：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「非常に低い」とした。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定：死亡リスク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。そのため、効果のバランスは、「たぶん対照が有利」とした。受け入れについては、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。PICUにおける実行可能性は高いが、専門的な知識も必要であり一概には言えない。

PCQ2：小児ARDS患者は一回換気量を制限するか？

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傷害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つとして一回換気量の制限がある。小児ARDS患者に対する人工呼吸において、一回換気量を制限するかどうかは重要な臨床課題である。

推奨：小児ARDS患者に対する一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、生理的な一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：体重あたりの一回換気量として標準体重と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。生理的な一回換気量の参考値として8 mL/kg以下がある。

理由)

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記述は行えない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定：VALI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一回換気量を制限することは、ストレインを減少させ肺傷害を抑制する

と考えられる。一方で、一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。一回換気量の制限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。

PCQ3：中等症以上の小児ARDS患者に高いPEEPを使用するか？

背景)

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PEEP使用は、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。よって、中等症以上の小児ARDS患者に対する人工呼吸において、高いPEEPを使用するかどうかは重要な臨床課題である。

推奨：中等症以上の小児ARDS患者に高いPEEPを使用するか否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の使用が一般的に実施されている (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の効果は肺病変により異なり、高いPEEPが必ずしも酸素化、あるいは肺傷害を改善するとは限らない。

理由)

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。

PCQ4：小児ARDS患者にプラトー圧を制限するか？

背景)

成人ARDS患者における人工呼吸管理では、VALI

によって人工呼吸器装着日数の延長のみならず死亡リスクの増加につながることが危惧される。VALIを来す要因の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。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患者に対する人工呼吸において、プラトー圧を制限するかどうかは重要な臨床課題である。

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一般的に実施されている (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局所的な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、プラトー圧は最高気道内圧とは異なる場合があることに注意する。

理由)

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についての記述は行えない。

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、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。プラトー圧の制限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に高いと考えられる。

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？

背景)

人工呼吸管理期間が長くなると有害事象が増す一方で、早過ぎる抜管は再挿管リスクと死亡リスクを増す。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どうかは、重要な臨床課題である。

推奨：24時間以上の人工呼吸管理を要した小児呼吸不全患者の呼吸器離脱において、プロトコルを用い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)

エビデンスの要約：採択された2研究(対象患者479人)の結果、益のアウトカムとして、30日死亡(1研究、対象患者260人)は1,000人あたり1人減少(95%信頼区間：14人減少～88人増加)、人工呼吸器装着日数(1研究、対象患者219人)は2.9日短縮(95%信頼区間：5.91日短縮～0.11日延長)した。よって、望ましい効果を「小さい」と判断した。

重大な害のアウトカムは報告がなく、その他の害のアウトカムとして、再挿管(2研究、対象患者479人)は1,000人あたり2人減少(95%信頼区間：48人減少～103人増加)、計画外抜管(1研究、対象患者260人)は1,000人あたり41人減少(95%信頼区間：57人減少～19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。

以上から、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：望ましい効果について、「30日死亡」、「人工呼吸器装着日数」ともに、エビデンスの確実性は「非常に低い」であった。望ましくない効果については重大なアウトカムの報告はなかった。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、最も確実性の高いアウトカムの確実性を採用し、アウトカム全体のエビデンスの確実性は「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：効果のバランスに関しては「たぶん介入が有利」、患者および家族には受け入れられると判断した。小児を専門としないICUでは鎮静の評価を含め、その実行は容易でない可能性があり、一概に言えない。

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？

背景)

HFOVは一回換気量を制限したまま肺リクルートメントが可能な人工呼吸モードであるとされるが、小児に対して一般的な人工呼吸モードとは言えない。中等症以上の小児ARDS患者にHFOVを使用するかどうかは重要な臨床課題である。

推奨：小児ARDS患者において、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、その実施を否定するものではない。

理由)

エビデンスの要約：採択された4研究(対象患者292人)の結果、益のアウトカムとして、死亡(4研究、対象患者292人)は1,000人あたり12人減少(95%信頼区間：108人減少～116人増加)、VFD(1研究、対象患者102人)は0日短縮(95%信頼区間：0.82日短縮～0.82日延長)した。以上から、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研究、対象患者76人)は1,000人あたり53人増加(95%信頼区間：18人減少～689人増加)し、望ましくない効果は「小さい」と判断した。以上から、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、望ましくない効果の方向性は一致しておらず、アウトカム全体のエビデンスの確実性は、「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：効果のバランスに関して、「たぶん対照が有利」、患者および家族にはたぶん受け入れられると判断した。しかし、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、高額な機器を購入してまで、その使用方法を教育し使用することは現場の負担を増やす。そのため、実行可能性はたぶん高くないと判断した。

PCQ7：小児ARDS患者にAPRVを使用するか？

背景)

ARDS患者における人工呼吸管理は、原疾患の治療と同様に重要である。人工呼吸の最適な人工呼吸モードは明らかではない。APRVは高い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、小児における有効性は定かではない。よって、小児ARDS患者にAPRVを用いるかどうかは重要な臨床課題である。

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の使用が可能な人工呼吸器を有し、その使用に慣れている施設においてはその実施を否定するものではない。

理由)

エビデンスの要約：採択された研究は1件(対象患者52人)であった。益のアウトカムとして、発達予後[180日後のPCPC(Pediatric Cerebral Performance Category)]は0変化(95%信頼区間:0.4悪化~0.4改善)、VFDは4.5日短縮(95%信頼区間:10.35日短縮~1.35日延長)、在院日数は5日短縮(95%信頼区間: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、後述のように死亡リスクが増加したために望ましくない効果として扱った。よって、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、28日死亡は、対照と比較して介入で1,000人あたり269人増加(95%信頼区間:8人減少~845人増加)、血行動態の悪化は1,000人あたり77人減少(95%信頼区間: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。以上より、効果と害のバランスは、「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、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「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：効果のバランスは、「たぶん対照が有利」と判断した。死亡リスクを増加させる可能性があり、介入は受け入れられない可能性がある。特定の人工呼吸器があれば可能だが、そうでない場合には実行可能性が低く、「一概には言えない」とした。

PCQ8：小児ARDS患者のSpO₂の目標値をどのようにに設定するか？

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。そのため、小児ARDS患者のSpO₂の目標値をどのようにに設定するかは重要な臨床課題である。

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の目標値を設定している(in our practice statement)。

理由)

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についての記述は行えない。

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は十分に高いと考えられる。

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？

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、圧損傷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・消失させて治療を行うことによる合併症も多く報告されている。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どうかは重要な臨床課題である。

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)。

理由)

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記述は行えない。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定：筋弛緩薬は、人工呼吸管理を要するARDS患者において、患者と人工呼吸器の非同調の減少、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、強い自発呼吸による局所的な肺胞の過伸展の予防といった利点があると考えられている。一方で、筋弛緩薬の使用によるICU-AW発症などの有害性が懸念される。しかし、これらを直接的に評価した研究がないため、効果のバランスに関しては判定不能である。

筋弛緩薬自体は日常臨床で使用されており、受け入れ、実行可能性の問題はないと考えられる。

PCQ10：中等症以上の小児ARDS患者に腹臥位を行うか？

背景)

腹臥位は、酸素化の改善、VALIの予防など、中等症以上のARDSに対する治療として有効な可能性があるが、過去のRCTやメタ解析では臨床的な効果について議論の余地がある。腹臥位は、特別な設備を要さず実施可能だが、体位変換や長時間の管理に伴い合併症が生じ得る。したがって、中等症以上の小児ARDS患者に腹臥位を行うかどうかは重要な臨床課題である。

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：小児の腹臥位は施設の習熟を要し、鎮静の深度を含め、施設ごとに適応を考慮する必要がある。

理由)

エビデンスの要約：採択された研究は1件であった(対象患者101人、P/F比<300の患者を対象)。益のアウトカムとして、28日死亡は1,000人あたり2人減少(95%信頼区間：59人減少～217人増加)、発達予後不良は1,000人あたり103人減少(95%信頼区間：174人減少～75人増加)、VFDは0.3日短縮(95%信頼区間：3.63日短縮～3.03日延長)であった。よって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は1,000人あたり22人減少(95%信頼区間：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、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、「非常に低い」とした。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定：効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。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。

PCQ11：小児ARDS患者に一酸化窒素吸入療法を使用するか？

背景)

ARDSには、低酸素性肺血管攣縮や換気・血流比不均衡など様々な病態が関与している。肺血管拡張作用がある一酸化窒素の吸入が有効となる可能性があるが、その臨床効果は報告により様々である。このため、小児ARDS患者に一酸化窒素吸入療法を使用するかどうかは重要な臨床課題である。

推奨：小児ARDS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：限定的な状況において、当治療は容認され得る。例として、ECMO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リスク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であることに留意する。

理由)

エビデンスの要約：採用された3研究(対象患者177人)の結果、益のアウトカムとして、死亡(3研究、対象患者177人)は1,000人あたり54人減少(95%信頼区間：237人減少～409人増加)し、28日VFD(2研究、対象患者71人)は4.9日延長(95%信頼区間：0.78日延長～9.03日延長)した。しかし、死亡が1,000人あたり409人増加する可能性もあるため、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研究、対象患者177人)は1,000人あたり10人減少(95%信頼区間：21人減少～99人増加)した。しかし、1,000人あたり99人多くなる可能性もあるため、望ましくない効果は「わずか」とした。したがって、効果のバランスは、「たぶん介入が有利」と判断した。

エビデンスの確実性：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「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：効果のバランスは、「たぶん介入が有利」、患者や家族の受け入れに問題はない、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。

PCQ12：小児ARDS患者にサーファクタントを使用するか？

背景）

ARDSの病態には、肺胞上皮傷害や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が有効な可能性があるが、その臨床効果は報告によって様々である。そのため、小児ARDS患者にサーファクタントを用いるかどうかは重要な臨床課題である。

推奨：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）

エビデンスの要約：組み入れられた9研究(対象患者658人)の結果、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研究、対象患者658人)は1,000人あたり64人減少(95%信頼区間：130人減少～45人増加)、28日VFD(2研究、対象患者261人)は0.65日短縮(95%信頼区間：5.26日短縮～3.95日延長)、在院日数(2研究、対象患者194人)は1.67日短縮(95%信頼区間：7.82日短縮～4.49日延長)であった。よって、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研究、対象患者589人)は1,000人あたり180人増加(95%信頼区間：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。以上から、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。

エビデンスの確実性：重要なアウトカムの方向性は一致しておらず、エビデンスの確実性は「非常に低い」とした。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定：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。サーファクタントは高価な薬剤であること、介入により薬剤副作用が増加すること、実施のためにリソースが必要になることから、受け入れは「たぶんいいえ」、実行可能性は「たぶん困難である」と判断した。

PCQ13：小児ARDS患者にステロイドを使用するか？

背景）

ARDSは様々な原因により引き起こされた炎症が肺

に波及した病態である。ステロイドは炎症メディエーターを抑制する効果がある一方で、免疫機能を低下させる可能性がある。そのため、ステロイドを使用するかどうかは重要な臨床課題である。

推奨：小児ARDS患者へのステロイド投与に関して、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(in our practice statement)。

●付帯事項：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）

エビデンスの要約：採択された研究は1件(対象患者35人)のみであった。益のアウトカムとして死亡は1,000人あたり88人減少(110人減少～344人増加)、VFDは1.32日延長(95%信頼区間：3.32日短縮～5.96日延長)、入院日数は6.87日短縮(95%信頼区間：15.32日短縮～1.58日延長)した。信頼区間は広く、死亡を344人増やす可能性があり、望ましい効果は「わずか」とした。害のアウトカムとして、感染症発症は1,000人あたり219人減少(95%信頼区間：296人減少～175人増加)、高血糖は1,000人あたり142人増加(95%信頼区間：138人減少～684人増加)した。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ず、望ましくない効果は「一概に言えない」とした。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：該当論文のサンプルサイズは非常に小さく、患者背景も著しく異なっていた。よって、このメタ解析から推奨を提示するのは困難と考えた。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定：効果のバランスについては「一概に言えない」と判断した。ステロイドは、日常臨床でしばしば使用されており、実行可能性は問題ないと考えるが、重大な望ましくない効果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の評価が行われていないこと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。

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？

背景）

鎮静プロトコルの導入により人工呼吸器装着日数の短縮や、せん妄、離脱症状の発症リスク軽減が期待さ

れるが、小児ARDS患者の人工呼吸管理において、その有用性は確立していない。ゆえに、小児ARDS患者の鎮静においてプロトコルを使用するかどうかは重要な臨床課題である。

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、対象集団をARDS患者に限定しなかった。

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/中程度の確実性のエビデンス：GRADE 2B)。

●付帯事項：今回検討された鎮静プロトコルは、看護師が小児を対象とした鎮静深度・疼痛をスケールで評価し、鎮痛・鎮静を調整するアルゴリズムに基づく。

理由)

エビデンスの要約：採択された研究は1件(対象患者2,449人)であった。益のアウトカムとして、死亡は1,000人あたり13人減少(95%信頼区間：25人減少～4人増加)し、人工呼吸器装着日数は0日変化(95%信頼区間：0.46日短縮～0.46日延長)し、在院日数は2日短縮(95%信頼区間：3.04日短縮～0.96日延長)した。発達予後の報告はなかった。よって、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計画外抜管や呼吸状態悪化の発生実数の報告はなかった。メタ解析で取り上げた文献(Curley 2015)で、離脱症候群は1,000人あたり29人増加(95%信頼区間：4人減少～60人増加)し、望ましくない効果は「わずか」と判断した。したがって、効果のバランスは「たぶん介入が有利」と判断した。

エビデンスの確実性：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「中程度」と判断した。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定：効果のバランスは「たぶん介入が有利」、患者や家族の受け入れに大きな問題はない、と判断したが、小児患者が少ないICUでは小児を対象とした鎮静・鎮痛スケール導入は負担となる可能性があり、実行可能性は「一概には言えない」とした。

PCQ15：小児呼吸不全患者に毎日の鎮静中断(DSI)を行うか？

背景)

毎日の鎮静中断(daily sedation interruption: DSI)により人工呼吸器装着日数の短縮、せん妄、離脱症状

のリスク軽減が期待されるが、小児ARDS患者において確立した治療ではなく、小児ARDS患者にDSIを行うかどうかは重要な臨床課題である。

なお、DSIは人工呼吸器離脱を前提とした介入であり、対象集団をARDS患者に限定しなかった。

推奨：小児呼吸不全患者に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：現時点でDSIの推奨を提示するエビデンスは不足している。日々、人工呼吸器離脱が可能か評価することが重要である。

理由)

エビデンスの要約：採択された3研究(対象患者261人)の結果、益のアウトカムとして、人工呼吸器装着日数は1.48日短縮(95%信頼区間：3.48日短縮～0.51日延長)、在院日数は3.4日短縮(95%信頼区間：8.84日短縮～2.04日延長)を認め、発達予後の報告はなかった。よって、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、死亡は1,000人あたり166人増加(95%信頼区間：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%信頼区間：41人減少～39人増加)した。よって、望ましくない効果は「中程度」と判断した。結果、効果のバランスは「たぶん対照が有利」と判断した。なお、今回のメタ解析では介入と死亡リスクの増加との因果関係は不明である。

エビデンスの確実性：アウトカムの方向性が一致せず、エビデンスの確実性は「非常に低い」とした。

効果のバランス、受け入れ、実行可能性の判定：効果のバランスは「たぶん対照が有利」と判断した。小児患者の入室する機会が少ないICUではDSI後の観察の人的負担は大きい。また、DSIにより子どもの不快感が増す状況は家族にとって受け入れ困難な場合もある。よって、受け入れや実行可能性に関して「一概には言えない」とした。

V. まとめ

2016年版に引き続きGRADEシステムを用いた診療ガイドラインの作成を行った。前版の経験を踏まえ、準備段階から3学会で緊密に連携して作成統括委員会を立ち上げた。CQ数が大幅に増えたため、SR担当者が多くなり、運営も複雑化せざるを得なくなった。このためSR運営統括委員会を設け、各領域に責任委員を配置するとともに、統括委員会の運営のサポートを

行うサポート班を編成した。SR委員の一部交替などはあったものの、2016年版の作成に携わった委員が指導的な役割を果たしてくれたこともあり、SR作業はほぼ予定どおりに終えることができた。推奨の内容については、ステロイド投与など既存の診療ガイドラインより踏み込んだ内容となっているものもあり、一定のオリジナリティーを示せたものと考えている。その一方で、新しく設定したCQではRCTがないものが少なくなく、また、本邦の医療従事者向けの診療ガイドラインであるにもかかわらず、本邦発のエビデンスがほとんどないことを目の当たりにし、国内でエビデンスを出していく必要性を再認識した。今回の作成プロセスで明らかになった点を反省材料とし、次の改訂ではよりよい診療ガイドラインを作成していきたい。

文 献

- 1) 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. (2022-02-01) Available from: https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance_2017_0_h
- 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) 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.
- 4) Sapru A, Flori H, Quasney MW, et al; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pathobiology of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(5 Suppl 1):S6-22.
- 5) Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, et al; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(5 Suppl 1):S23-40.
- 6) Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, et al; Pediatric Acute Respiratory Distress syndrome Incidence and Epidemiology (PARDIE) Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med* 2019;7:115-28.
- 7) 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.

・診療ガイドライン作成SR運営統括委員

SR統括委員長：

大下 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委員副部長：

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救急集中治療科集中治療部門)

加茂 徹郎 (東京都立墨東病院集中治療科)

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 (東京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 (自治医科大学附属さいたま医療センター救急科)

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)

川上 大裕 (神戸市立医療センター中央市民病院麻酔科)

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(東京ベイ・浦安市川医療センター救急集中治療科集中治療部門)
米倉 寛(藤田医科大学ばんたね病院麻酔・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(東京大学医学部附属病院患者相談・臨床倫理センター)
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横浜市西部病院リハビリテーション部)
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集中治療センター)

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(筑波大学医学医療系救急・集中治療医学)
三浦 慎也(The Royal Children's Hospital Melbourne)
新井 奈々(東京大学医学部附属病院患者相談・臨床倫理センター)
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)
齊藤 修(東京都立小児総合医療センター救命・集中治療部)

・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/コクランジャパン)
福岡 敏雄(倉敷中央病院救命救急センター)
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)

利益相反

[付録3](#) 参照

ARDS Clinical Practice Guideline 2021

ARDS Clinical Practice Guideline 2021 committee from the Japanese Society of Intensive Care Medicine, the Japanese Respiratory Society, and the Japanese Society of Respiratory Care Medicine

J Jpn Soc Intensive Care Med 2022;29:295-332.