

ARDSの疫学情報：患者予後は改善されたか：大下 慎一郎(広島大学病院 高度救命救急センター・集中治療部)

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. A clinical classification of the acute respiratory distress syndrome for predicting outcome and guiding medical therapy. Crit Care Med 2015; 43: 346-53. PMID: 25393701				
多施設前向き観察研究 (スペインの17 ICUs)	AECC criteriaのARDS (P/F<200, PEEP>5cmH2O) 患者 300名	なし	病院内全死亡率	Group I(P/F>150 on PEEP<10), Group II (P/F>150 on PEEP>10), Group III (P/F<150 on PEEP<10), Group IV (P/F<150 on PEEP>10)の4群にARDSを分類した場合、ARDS発症時のGroup分類は予後と相関を認めなかったが(p=0.186), ARDS発症24時間後のGroup分類は、予後と有意な相関を認めた (p<0.00001). 病院内死亡率はそれぞれ、Group I: 23.1%, Group II: 32.4%, Group III: 44.4%, Group IV: 60.3%であった。
ARDS発症時ではなく、ARDS発症24時間後のP/F比 (cut-off 150), PEEP (cut-off 10 cmH2O) による臨床分類が、病院内死亡率と有意な相関を示した。この所見は、生理学的所見にしたがってARDSの新たな分類法を再考すべきことの重要性を示唆している。				
2. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 70-6. PMID: 24919111				
LOVS (Lung Open Ventilation Study)・ExPress (Expiratory Pressure) Studyの二次解析	LOVS trialにエントリーされたARDS患者(P/F<250) 983名+ ExPress trialにエントリーされたARDS患者(P/F<300) 749名	なし	病院内全死亡率	LOVS trialにおいて、高いPEEPをかけた際のP/F比上昇は、病院内死亡率低下と有意な相関を示した (AOR 0.80, 95%CI 0.72-0.89, P/F 25mmHg上昇毎)。ベースラインのP/F<150の患者では、さらに強い相関を認めた (AOR 0.73, 95%CI 0.68-0.84)。ExPress trialでも同様に、高いPEEPをかけた際のP/F比上昇は、病院内死亡率低下と有意な相関を示した (AOR 0.92, 95%CI 0.86-1.00, P/F 25mmHg上昇毎)。
LOVS trial, ExPress trialの二次解析の結果、高いPEEPをかけた群におけるP/F比上昇率は、病院内死亡率と有意な相関を示した。この所見は、生理学的所見にしたがってARDSの新たな分類法を再考すべきことの重要性を示唆している。				
3. Distinct Molecular Phenotypes of Direct vs Indirect ARDS in Single-Center and Multicenter Studies. Chest 2015; 147: 1539-48. PMID: 26033126				
単施設前向き研究 (VALID Trial)・多施設前向き研究 (FACTT Trial)の二次解析	VALID TrialにエントリーされたARDS患者 (P/F<300) 100名+FACTT trialにエントリーされたARDS患者 (P/F<300) 853名	なし	全死亡率	いずれのTrialにおいても、直接ARDSでは間接ARDSと比較して、肺胞上皮傷害マーカー(SP-D)が高値で(p=0.0004, p=0.0001)、血管内皮傷害マーカー(angiotensin-2)が低値であった(p=0.0005, p<0.0001)。FACTT Trialにおいて、直接ARDSでは間接ARDSと比較して、血管内皮傷害マーカー(vWF, p=0.002)、炎症マーカー(IL-6, p<0.0001; IL-8, p=0.0001)が低値であった。これらのバイオマーカーの予後予測能は、直接ARDSと間接ARDSで差はなかった。
直接ARDSでは肺胞上皮傷害が強く、血管内皮傷害が弱い特徴が認められた。間接ARDSではこれと逆の所見が認められた。これらの所見は、肺胞上皮や血管内皮をターゲットにした新規治療の臨床試験を、ARDSのタイプに応じて使い分けの必要性を示唆している。				
4. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 149-158. PMID: 24261322				
単施設後向き観察研究 (イタリア)	Berlin定義のARDS (P/F<300) 148名+コントロール群 100名	なし	全死亡率	肺の不均質性はARDSの重症度があがるにつれ増加し (軽症：肺野の14±5%, 中等症：18±8%, 重症：23±10%, p<0.001), 死腔量と相関した (r2=0.34, p<0.0001)。PEEPを5→45 cmH2Oへ増加させると、肺の不均質性は18±8%→12±7%へ低下した (p<0.0001)。肺の不均質性は、生存例より死亡例において有意に高度であり (20±9% vs 17±7%, p=0.01)、独立した予後不良因子であった (OR 1.062, 95%CI 1.015-1.110, C statistic 0.62)。
肺の不均質性はARDS重症度・予後と相関することが示された。これらの結果は、CT所見にしたがってARDSの新たな分類法を再考すべきことの重要性を示唆している。				
5. The ratio of Th17/Treg cells as a risk indicator in early acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2015; 19: 82. PMID: 25887535				
単施設前向き観察研究 (中国)	Berlin定義のARDS (P/F<300) 79名+コントロール群 26名	なし	ICU死亡率, 28日死亡率	ARDS発症24時間後の末梢血Th17・Treg細胞分画は、ARDSの重症度が高くなるにつれ増加した(p<0.001, p<0.001)。Th17/Treg比は、APACHE IIスコア(r=0.499, p<0.001), SOFAスコア(r=0.363, p=0.001), Lung injuryスコア(r=0.699, p<0.001)と正の相関を示し、P/Fと負の相関を示した(r=-0.670, p<0.001)。Th17/Treg比は、生存例より非生存例で高値であり (0.78±0.15 vs 0.98±0.20, p<0.001)。Th17/Treg比>0.79は、APACHE IIスコア, SOFAスコアとは独立した予後不良因子であった (OR 8.68, 95%CI 2.25-33.54, p=0.002)。
Th17/Treg比は、ARDSの重症度・予後と相関することが示された。これらの結果は、分子学的分類にしたがってARDSの新たな分類法を再考すべきことの重要性を示唆している。				

ARDSの診断基準：ベルリン基準の背景をあらためて振り返る：則未泰博(東京ベイ・浦安市川医療センター 呼吸器内科・集中治療)

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967; 2: 319-23. PMID: 4143721				
単施設 ケースシリーズ	何らかの侵襲後(誤嚥、敗血症、外傷、脂肪塞栓など)に急性呼吸不全を来した12人の成人患者	NA	NA	以下の特徴が大部分の患者に認められた。 1) 両側肺の浸潤影 2) 抵抗性の酸素化 3) 肺コンプライアンスの著明な低下 4) 間質の浮腫 5) 無気肺 6) 多数の肺胞マクロファージ 7) 硝子膜の形成
侵襲の種類は異なっていますが、肺の化学的・病的反応は類似している可能性がある。				
2. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 720-3. PMID: 3202424				
文献レビューによる ARDS定義の提言	呼吸不全患者	NA	NA	以下の4要素から算出されるLung Injury Scoreが2.5以上である病態をARDSと定義する。 1) 胸部レントゲンの浸潤影の範囲 2) P/F 3) PEEP 4) 肺コンプライアンス
ARDSの定義が必要であり、本論文で提唱したLung Injury Scoreを用いてはどうか。				
3. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149(3 Pt 1): 818-24. PMID: 7509706				
米国とヨーロッパから選ばれた複数のエキスパートらの協議による定義の作成	急性呼吸不全患者	NA	NA	定義を以下の通りとする。 ARDS: 急性発症、P/F<200、両側肺浸潤影、PWP<18または左房圧上昇の所見無し ALI: 急性発症、P/F<300、両側肺浸潤影、PWP<18または左房圧上昇の所見無し
ATSとESICMによるARDSの共通の定義が作成された。				
4. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 2012; 307: 2526-33. PMID: 22797452				
ヨーロッパ、米国におけるARDSのエキスパートによるパネルディスカッションにより、ARDSの定義の改正原案を作成。次にメタアナリシスにより新しい定義の妥当性、有用性を評価し、最終案を作成	ARDSおよびALI患者を扱った3つの多施設前向きコホート研究およびARDSnetによる4つの無作為化研究のレビューから得られた4188人分の臨床データ、および3つの単施設による生理学的研究から得られた269人分の生理学的データを用いたメタアナリシス	AECC定義 vs Berlin定義	死亡率	発症時期を1週間以内とした。 ・「心不全だけでは説明の出来ない呼吸不全」とし、肺動脈楔入圧を削除した。 ・胸部画像における「両側浸潤影」の概念の統一努力 ・「ALI」の削除 ・一定以上のPEEP下におけるP/F ratioによる重症度の設定 ・Berlin定義による重症度の方がAECC definitionと比較して死亡率の予測に優れていた。 receiver operating curve 0.577 (95% CI 0.561-0.593) vs 0.536 (95% CI 0.520-0.553; P<0.001)。
国際的なパネルディスカッションおよび過去の研究データを用いて信頼性、妥当性を評価することで新しいARDSの定義を確立した。				
5. Assessment of PaO ₂ /FiO ₂ for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. BMJ Open. 2015; 5: e006812. PMID: 25818272				
前向き多施設観察研究	478人のBerlin定義におけるModerateからSevere ARDS患者	Berlin定義における重症度分類 vs 診断24時間後における標準化された呼吸器設定での重症度分類	死亡率	診断24時間後の標準化された呼吸器設定における重症度は、Berlin定義による重症度分類と比べ、有意に死亡率と関連性があった。 ROC curve 0.583 (95% CI 0.525 to 0.636) vs 0.693 (95% CI 0.645 to 0.742) (p<0.000001)
ARDSの診断および重症度分類は、呼吸不全発症24時間後に標準化された呼吸器設定下でなされるべきである。				
6. Open Lung Biopsy among Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients: A Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2015 Jun 11. [Epub ahead of print] PMID: 26065712				
14のケースシリーズのメタアナリシス	AECC definitionにおけるARDSの定義を満たす512人の開胸肺生検が行われた人工呼吸管理下の患者	NA	NA	肺生検の病理検査は以下のようであった。 ・肺線維症または肺臓炎 (25%) ・感染 (20%) ・Diffuse alveolar damage (16%) ・器質性肺炎 (7%) ・悪性腫瘍 (6%) ・血管炎・膠原病 (3%) ・その他 78%の症例で、肺生検後に治療方針の変更が行われた。
原疾患が不明のARDS患者における開胸肺生検は、多様な診断を明らかにし、その後の治療方針に大きな影響を与える。				

ARDS患者に対する標準的換気法とは何か：モード、PEEP、プラトー圧、一回換気量：青木善孝(静岡県立総合病院 麻酔科)

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Lung protective ventilation strategy for acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2: CD003844. PMID: 23450544				
システマティックレビュー	2012年9月までにCENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Scienceに報告されたARDS患者における肺保護換気と予後を調べた6研究(1297例)	肺保護換気(1回換気量制限: 7 ml/kg以下またはプラトー圧制限: 30 cmH2O以下) vs 従来換気(1回換気量: 10-15 ml/kg)	死亡率	肺保護換気により28日死亡率(RR 0.74, 95%CI 0.61~0.88)および病院死亡率(RR 0.80, 95%CI 0.69-0.92)が有意に低下した。対照群をプラトー圧31 cmH ₂ O以下に限定すると、有意差は消失した(RR 1.13, 95%CI 0.88~1.45)。長期死亡率のエビデンスは不十分だった。
2007年のアップデート版だが、前回以降新規のRCTはなし。フォローアップ期間や対照群のプラトー圧に議論の余地はあるが、28日死亡率と病院死亡率において死亡率低下を証明した。長期死亡率への影響は不明だが、肺保護換気はARDSの基本戦略として受け入れられている。				
2. Pressure-Controlled versus Volume-Controlled Ventilation in Acute Respiratory Failure: A Physiology-Based Narrative and Systematic Review. Chest 2015 Apr 30 [Epub ahead of print] PMID: 25927671				
システマティックレビュー	2014年1月までにMEDLINE, EMBASE, CENTRALに報告された呼吸不全患者における人工呼吸器モードと臨床的アウトカムを調べた34研究(880例)	従圧式換気(PCV) vs 従量式換気(VCV)	呼吸器系コンプライアンス(Crs) ガス交換 P/F比、PaCO ₂ 血行動態 平均血圧、心係数 呼吸仕事量(WOB) 臨床転帰 ICU死亡率/在室日数	PCVとVCVの比較でCrs(平均差-0.9, 95%CI -4.0~-2.2)、P/F比(平均差11.2, 95%CI -11.1~33.5)に有意差はなかった。またPaCO ₂ 、平均血圧、心係数、WOB、ICU死亡率、ICU在室日数においても、PCVとVCVの間に有意差はなかった。サブグループ解析として①PC-CMVとPC-IRV(inverse ration ventilation)、②ARDSとnon-ARDS、に分類して検討したが、こちらも有意差はなかった。
2つのモードは異なる動作原理を持っているが、アウトカムの有意差は示唆できない。含まれる研究は小規模で質にばらつきがあった。				
3. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 190: 70-6. PMID: 24919111				
無作為化比較試験の二次解析	LOVS(JAMA 2008; 299: 637-45)とExPress(JAMA 2008; 299: 646-55)に含まれるARDS患者(それぞれ983例、749例)	多変量ロジスティック回帰解析を用いてLOVSとExPressのデータを解析	無作為化後最初のPEEP変化に対する生体反応と死亡率の関連	最初のPEEP変化に対する酸素化(P/F比)の変化は患者ごとに大きな差があり、ベースラインのP/F比やPEEPの変化量ともわずかな関連しか認めなかった。無作為化後にPEEPが増加した患者ではP/F比の増加が死亡率低下と関連した(多変量ロジスティック回帰解析による補正OR 0.80, 95%CI 0.72~0.89, P/F比25の増加に対して)。P/F比増加と死亡率低下の関連はベースラインのP/F比 \leq 150の重症患者で特に強く認められた。
PEEPの増加により酸素化が改善するARDS患者では死亡リスクが低かった。高いPEEPが有効な患者を予測するのに、PEEP変化に対する酸素化の反応が役立つ可能性がある。				
4. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 520-31. PMID: 24467647				
臨床レビュー	NA	NA	NA	バルーン付きカテーテルを食道に挿入して得られる食道内圧(Pes)は胸腔内圧変化を反映し、実際に肺にかかる圧である「経肺圧」を推定することができる[経肺圧(PL)=気道内圧(Paw)-食道内圧(Pes)]。Pesを測定することで、①胸郭コンプライアンスの評価、②人工呼吸器との同調性評価、③WOB測定による呼吸器離脱補助、④経肺圧を参考としたPEEP値の決定、⑤経肺圧推定による肺障害評価、といった点で有用であるとされている。しかしPes測定には課題があり、確立していない側面も多い。 <small>(重要部分のみ抜粋)</small>
欧州集中治療医学会European Society of Intensive Care Medicineが中心となって活動しているPLUG (Pleural Pressure Working Group) による食道内圧のレビューであり、測定法と臨床的有用性、問題点が記載されている。				
5. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2015; 372: 747-55. PMID: 25693014				
無作為化比較試験の二次解析	過去に報告されたRCT 9件に登録されたARDS患者(3562例)	マルチレベル媒介分析を用いてRCT 9件のデータを解析	1回換気量(V _T)、呼吸終末陽圧(PEEP)、駆動圧(Δ P)と生存との関連	換気変数のうち、 Δ Pに生存とのもっとも強い関連が認められた。 Δ Pの1SD増加(約7cmH ₂ O)は死亡率上昇と関連しており(RR 1.41, 95%CI 1.31~1.51, p<0.001)、「保護的」なプラトー圧およびVTを用いた患者でも同様であった。無作為化後のVTまたはPEEPの個々の変化に生存との独立した関連はなく、それらの変化が Δ Pの低下をもたらした場合にのみ関連性が認められた(Δ Pの媒介効果,それぞれp=0.004とp=0.001)
Δ Pはリスクを最も良く層別化する換気変数であることが明らかになった。人工呼吸器設定の変更によってもたらされる Δ Pの低下は、生存の改善と強く関連していた。				

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Airway pressure release ventilation. Curr Probl Surg. 2013; 50: 462-70. PMID 24156844				
APRVに関するレビュー				APRVについての概要が述べられている。APRVの設定について、(1) P high, (2) P low, (3) T high, (4) T lowの項目に関して、それぞれの設定値の意味と調整方法が記載されている。また、APRVにおけるガス交換に関して説明があり、さらにAPRVの臨床応用とARDS予防の可能性について言及されている。
2. 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. PMID: 11435237				
単施設無作為化比較試験	ISS (injury severity score)が40より高く、人工呼吸管理を要する多発外傷患者30人 (ALI/ARDSは16人)	ISSが40を超え人工呼吸管理を要する患者30人を、自発呼吸を温存し airway pressure release ventilation (APRV) を行う群 (APRV群, 15人) と、筋弛緩薬を使用し従圧式換気で低1回換気量を適用する群 (PCV群, 15人) に無作為に割り付け、72時間の人工呼吸管理を行った。	ICU入室10日間の心肺機能 (パワーアナリシスなし)	両群のベースラインの特徴に有意な差はなかった。APRVの適用により、呼吸器系コンプライアンス (Cr _s)、動脈血酸素分圧 (PaO ₂)、心係数 (CI)、酸素運搬量 (DO ₂) の上昇と、静脈血混合 (Q _{va} /Q _t) の減少が見られた。一方、PCVを72時間適用した後は、Cr _s 、PaO ₂ 、CI、DO ₂ の低下と、Q _{va} /Q _t の増加がみられ、ミダゾラムとスフェンタニル、ノルエピネフリン、ドブタミンの使用量が増加した。APRV群で人工呼吸管理期間 (APRV群: 15±2 日; PCV群: 21±2 日) (p<0.05) とICU滞在期間 (APRV群: 23±2 日; PCV Group: 30±2 日) (p<0.05) が短縮した。
自発呼吸を温存しAPRVを適用することで、換気されていなかった肺単位のリクルーティングにより鎮静剤使用量の減少と、心肺機能の改善が見られ、人工呼吸管理期間とICU滞在期間が短縮する可能性が示唆された。				
3. Airway pressure release ventilation as a primary ventilatory mode in acute respiratory distress syndrome. Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48: 722-31. PMID: 15196105				
単施設無作為化比較試験	ARDS (P/F <200 mmHg, 両側浸潤影、肺動脈楔入圧 ≤ 18mmHg) を呈する成人患者 58人	ALIの基準を満たし、PCVにて安定化を行った後にARDSの基準を満たした患者を、APRV群とSIMV群に無作為に割り付けた。	28日間の人工呼吸器離脱期間	最初の1週間の吸気圧 (P _{plit}) は、APRV群で有意に低値であった (25.9±0.6 vs. 28.6±0.7 cmH ₂ O) (p=0.007)。PEEPと生理学的指標 (PaO ₂ /FIO ₂ 比, PaCO ₂ , pH, 分時換気量, 平均動脈圧, 心拍出量) は両群で同等であった。28日間の人工呼吸器離脱期間 (13.4±1.7 日 vs. 12.2±1.5日) と死亡率 (17% vs. 18%) も同等であった。
ARDSに対する初期設定として、APRVはSIMV+PSと比較して、臨床的アウトカムに差はなかった。				
4. 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: 501-10. PMID: 20838119				
単施設無作為化比較試験	21か月間の期間中、外傷後に人工呼吸器管理を要した患者 63人 (ALI/ARDSは25人)	外傷による入院で72時間以上の人工呼吸器管理を要する患者を airway pressure release ventilation (APRV) 群と低1回換気量群 (low tidal volume ventilation (LOVT)) に無作為に割り付けた。患者のベースラインの特徴、Injury Severity Score (ISS)、酸素化、換気、気道内圧、換気条件の耐容率、気管切開、人工呼吸器関連肺炎 (VAP)、人工呼吸器管理期間、ICU滞在期間、気胸、死亡率についてデータを収集した。	言及なし (パワーアナリシスなし)	APRV群が31人、LOVT群が32人であった。両群のベースラインの特徴に差はなかった。APACHE IIスコアの平均は、APRV群で LOVT群より高かった (20.5±5.35, 16.9±7.17, p=0.027)。APRV群とLVOT群で、人工呼吸器管理期間 (10.49±7.23日 vs. 8.00±4.01日)、ICU滞在期間 (16.47±12.83日 vs. 14.18±13.26 日)、気胸発症率 (0% vs. 3.1%)、患者当たりのVAP発症数 (1.00±0.86 vs. 0.56±0.67)、気管切開率 (6.13% vs. 6.56%)、換気条件に耐えられなかった患者率 (12.9% vs. 15.6%)、死亡率 (6.45% vs. 6.25%) に差はなかった。
72時間以上の人工呼吸管理を要する重症外傷患者では、APRVはLVOTに対して安全性では有意差を認めなかった。APRV群のほうが人工呼吸管理期間、ICU滞在期間が長くVAP発症が多い傾向にあったが、有意差を認めなかった。				
5. Airway pressure release ventilation reduces conducting airway micro-strain in lung injury. Journal of the American College of Surgeons 2014; 219: 968-76. PMID: 25440027				
動物実験研究	オスのSprague-Dawleyラット (450-500g) 10匹	麻酔導入・気管挿管が行われ人工呼吸管理を開始されたラットを、APRV群 (n=4)、CMV群 (n=4)、コントロール群 (n=2) の3群に無作為に割り付けた。APRV群とCMV群のラットは、生理食塩水を両側主気管支内に注入され、肺に損傷を与える高換気 (V _t 16 mL/kg、PEEP 0 cmH ₂ O) で10分間管理され、その後それぞれAPRVとCMVを適用した。APRV群を、さらにPEFRに対するPEFR終了時の流速 (T-PEFR) の比 (T-PEFR: PEFR) が、75%の群 (APRV75%群) (n=2) と10%の群 (APRV10%群) (n=2) に割り付けた。CMV群は低換気 (6 mL/kg) で管理され、PEEPを5 cmH ₂ O (n=2)、もしくは16 cmH ₂ O (n=2) に設定した。	言及なし	APRV75%群の肺では誘導気道におけるガスの再分布と微小ひずみが最小化されており、吸気・呼気ともに肺胞の気腔占有がコントロール群と同様であった。
障害された肺において、APRV75%はミクロ解剖におけるガス分布が正常肺と同様であった。APRV75%の使用における肺保護効果は、ミクロ解剖レベルにおいてガス分布がより均一になること、誘導気道の微小ひずみが減少されることによることが示唆された。				

6. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine 2013; 188: 220–30. PMID: 23631814				
多施設前向きコホート試験	40カ国927施設で、1ヶ月間に12時間以上人工呼吸管理をされた患者18302人	1998年、2004年、2010年の各1ヶ月間に、12時間以上人工呼吸管理をされた患者を抽出し、患者背景や人工呼吸器設定、ガス交換、管理方法、合併症、予後に関するデータを収集した。	言及なし	18302人が解析された。人工呼吸管理は経時的に変化しており、NIV使用増加(1998年 5%、2010年 14%)、一回換気量低下(1998年 8.8 ml/kg(実体重)、2010年 6.9 ml/kg(実体重))、PEEP増加(1998年 平均 4.2 cmH2O、2010年 7.0 cmH2O)が見られた。APRV/BIPAPの使用も、1998年から比較し2010年には増加していた(1998年 75人・日/1000日、2010年 130人・日/1000日)。ICU死亡率は、1998年と比較して2010年では低下していた(31% vs. 28%, OR 0.87 [0.80-0.94])。院内死亡率も同様に低下しており、さらに背景や管理方法により調整しても、有意差を認めた。
患者背景や人工呼吸管理は時間とともに変化し、人工呼吸を要する患者の予後は改善していた。				
7. A Survey of Mechanical Ventilator Practices Across Burn Centers in North America. J Burn Care Res. 2015 Jun 26. [Epub ahead of print] PMID: 26135527				
多施設における質問紙法を用いた試験	北米の熱傷センター129施設	人工呼吸器初期設定、ARDSの管理、気道管理に関する24の項目について、オンラインアンケートを実施。	言及なし	129施設のうち74の返答があり、内容の欠損や重複を除き46施設(36%)からの回答を検討した。95%以上の施設で年間100人以上の熱傷患者の入院があった。気道熱傷の有無に関わらず、pressure support ventilation (PSV)とvolume assist ventilation (VAV)の使用が多かった。mild ARDSに対しては、ARDSNetプロトコールとPEEP調節が最もよく用いられていた。severe ARDSに対しては、APRVへの変更と筋弛緩剤の使用が最も多く用いられていた。気管切開までの期間は2週間が最も多かった(55%)。
北米の熱傷センターに対する質問紙法による調査では、重症ARDSに対してAPRVへの変更と筋弛緩剤投与が最も行っていると回答された。				
8. Early airway pressure release ventilation prevents ARDS-a novel preventive approach to lung injury. Shock. 2013; 39 : 28-38. PMID: 23247119				
動物実験研究	メスのブタ(ヨークシャー種、30-50 kg)12匹	腸管再灌流障害と腹膜炎性敗血症を誘発したブタをLTV群(n=3)とAPRV群(n=4)、さらに炎症を惹起しないsham群(n=5)に無作為に割り付けた。LTV群では、炎症惹起後からVtを10 mL/kgに設定し、P/F比が300未満になった時点でLTV (6 mL/kg)に変更した。APRV群では、炎症惹起1時間後よりAPRVを適用し管理した。	言及なし	APRV群では、ARDSを発症したブタはいなかった。一方、LTV群のブタはARDSの診断基準を満たした(APRV群 48時間後P/F比 392±8 vs. LTV群 48時間後P/F比 138±8, p < 0.001)。APRV群の方がLTV群と比較して、剖検肺のE-cadherinの増加(p < 0.05)、BALFのサーファクタント蛋白Aの増加(p < 0.05)を認めた。また、APRV群はLTV群と比較して肺水腫の程度が少なかった(p < 0.05)。
ARDSへの進展予防に関するAPRVの有効性が示唆された。				
9. Airway Pressure Release Ventilation Prevents Ventilator-Induced Lung Injury in Normal Lungs. JAMA surgery 2013; 148: 1005–1012. PMID: 24026214				
動物実験研究	オスのSprague-Dawleyラット(400-500g)16匹	全身麻酔下で気管切開を行ったラットを、SBV群(n=5)、CMV群(n=6)、APRV群(n=5)に無作為に割り付けた。CMV群はVtを10 mL/kgに設定した。	言及なし	CMV群は急性肺障害・ARDSを発症したのに対し、APRV群では予防された(平均P/F比 242.96 vs. 478.00, p < 0.05)。CMV群に比べてAPRV群では、有意に病理組織学的な変化を減少させ、BALF内の蛋白を減少させた。またサーファクタント蛋白AとBの濃度を保っていた。
術中に使用される人工吸気設定によって6時間にわたり持続的に強制換気を行ったラットは、ALIを発症した。APRVの予防的適用により、早期の肺障害の増悪因子をブロックし、ARDSを予防した。ARDS発症の危険性がある患者では、APRVの早期適用が有用である可能性が示唆された。				

重症ARDS患者に対してECMOを使用すべきか：小尾口 邦彦(大津市民病院 救急診療科・集中治療部)

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1): JAMA 2011; 306: 1659-68. PMID: 21976615				
後向きコホート研究。イギリスのH1N1パンデミックに対するSwiFT studyのデータベースを使用	データベース1750人の患者から4ECMOセンター搬送された80人を抽出。ECMOセンターに搬送されなかった患者から3種類のマッチングにより対象患者を抽出(individual matching59, propensity score matching75, GenMatch matching75)	ECMOセンター搬送 vs ECMOセンター非搬送	退院生存率	individual matching 23.7% vs. 52.5%, propensity score matching 24.0% vs. 46.7%, GenMatch matching 24.0% vs. 50.7% 全てに有意差あり。
3種類のマッチングの全てにおいてECMOセンター搬送群において生存率が高かった。				
2. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 276-85. PMID: 23155145				
後向きコホート研究。フランスのH1N1パンデミックに対するnational REVA registryのデータを前向きに収集	ECMO群 2009-2011にICUにおいてECMOが使用されたH1N1インフルエンザ関連ARDS103人。propensity-matched analysisにおいては非ECMO群 2009-2010のICU管理H1N1インフルエンザ関連重症ARDS患者からマッチした52ペア	ECMO使用 vs ECMO非使用	・多変量解析によるECMO導入患者の死亡因子抽出・ECMO使用 vs ECMO非使用の死亡率比較	Pplatを制限する肺保護換気が予後改善に有用である可能性がある。ECMO使用とECMO非使用に死亡率に差はなかった。
Propensity score matching without replacementを用いたMain analysisではECMO群と対照群の死亡率に差はなかったが、Propensity score matching with replacementを用いると有意にECMO群の死亡率が低かった。Online supplement においてPropensity score matching with replacementの問題点、1の論文がやはりPropensity score matching with replacementを用いていることによる問題点を指摘。近年よく使用されるPropensity score matchingの問題を知るためにOnline supplement に目を通したい。				
3. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2013; 39: 1704-13. PMID: 23907497				
後向き研究	フランスのICUで2008~2012年にECMO治療された140人のARDS患者	多変量ロジスティック解析を用いて8パラメーターからなるPRESERVE scoreを作成。6か月生存者はQOLやPTSDを調査	なし	PRESERVE score 0-2, 3-4, 5-6, ≥7に対してそれぞれ生存率は97%, 79%, 54%, 16%であった。6か月以上生存者に不安、うつ、PTSDなどの症状が高率にみられた。
ICU医によるECMO候補患者の適切選定においてPRESERVE scoreは役立つ。				
4. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189: 1374-82. PMID: 24693864				
後向き研究	ELSOの国際レジストリー(2000~2012)に登録されたECMO治療を行った成人呼吸不全患者	多変量ロジスティック解析を用いて12パラメーターからなるRESP scoreを作成	なし	RESP scoreのROC曲線下面積0.72と良好であった。
Resp scoreはECMOをうける呼吸不全患者の生存率予測に有効な道具である。Web(http://www.respscore.com/)上で計算可能。				
5. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191: 894-901. PMID: 25695688				
国際、後向きcase-mix-adjusted解析	1989~2013年290施設でECMO導入された56222患者	国際registryデータを後向きに解析。新生児・小児・成人を分けて解析	退院前死亡率	1989~2013年新生児・成人症例において、施設毎の年間症例数に応じて低い死亡率であった。
ECMOの施設毎症例数が多いことと死亡率低下が関連する。				

重症ARDS患者に対して腹臥位療法を行うべきか：福田 龍将(東京大学救急医学講座)

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013; 368: 2159-68. PMID: 23688302				
フランスの26ICU、スペインの11ICUによる多施設RCT(PROSEVA study)	重症ARDS(FiO2 \geq 0.6、PEEP \geq 5cmH2Oで、P/F比 $<$ 150mmHg)の患者466人	Prone vs. Supine	28日死亡率	28日死亡率：Prone16.0% vsSupine32.8%($p<$ 0.0001)、HR0.39(95%CI 0.25-0.63) 90日死亡率：Prone23.6% vsSupine41.0%($p<$ 0.0001)、HR0.44(95%CI 0.29-0.67) 合併症発生率：有意差なし
重症ARDSの患者では、早期に長時間の腹臥位療法を行うことで、28日死亡率、90日死亡率は有意に減少した。				
2. The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. Crit Care Med 2014; 42: 1252-62. PMID: 24368348				
11RCTsのMeta-analysis	成人急性低酸素性呼吸不全(P/F比 \leq 300mmHg)の患者総計2246人	Prone vs. Supine	各RCTで得られた最長の追跡調査期間での死亡率	死亡率：Prone41.5% vsSupine46.2% random-effects modelで、Proneで死亡率は有意に減少。OR0.77(95%CI 0.59-0.99, $p=$ 0.039) Prone \geq 10時間のサブグループでは、OR0.62(95%CI 0.48-0.79, $p=$ 0.039) 褥瘡：OR1.49(95%CI 1.18-1.89, $p=$ 0.001) 重大な気道トラブル：OR1.55(95%CI 1.10-2.17, $p=$ 0.012)
重症ARDSの患者では、腹臥位換気と有意に死亡率が減少した。また腹臥位を十分な時間行うことで、有意に死亡率が減少した。腹臥位換気は褥瘡や重大な気道トラブルとも有意に関連があった。				
3. The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS: results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning. Intensive Care Med 2014; 40: 397-403. PMID: 24352484				
多施設RCT(PROSEVA study)のAncillary study	重症ARDS(FiO2 \geq 0.6、PEEP \geq 5cmH2Oで、P/F比 $<$ 150mmHg)の患者466人	Prone vs. Supine	NPUAPステージ2以上の新規の褥瘡患者発生率(人工呼吸期間1000日あたり、またはICU滞在期間1000日あたり)	無作為割付からICU退室までの新規褥瘡患者発生率は、Prone20.80 vs Supine14.26/人工呼吸期間1000日($p=$ 0.061)、Prone13.92 vs Supine 7.72/ICU滞在期間1000日($p=$ 0.002) 年齢 $>$ 60歳(OR1.5340, $p=$ 0.0019)、女性(OR0.5075, $p=$ 0.0019)、BMI $>$ 28.4kg/m2(OR1.9804, $p=$ 0.0037)は褥瘡発生と有意な関連があった。
重症のARDS患者では、腹臥位群は仰臥位群と比べ高頻度で褥瘡を生じた。腹臥位療法群では生存率が改善したため(PROSEVA study)、追跡機関中に褥瘡の発生を記録される機会が多かった可能性がある。重症ARDSでは褥瘡発生のリスク群があり、このような患者にはサーベイランスや積極的な予防が必要である。				
4. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 440-8. PMID: 23348974				
チリ単施設2x2Factorial design study	成人ARDSで、人工呼吸を24-72時間使用し、臨床的な目的で胸部CTが必要な患者24人	体位：Prone vs. Supine PEEP：5 vs. 15cmH2O	Lung recruitability、Cyclic recruitment / derecruitment、Tidal hyperinflation	PEEPの5から15cmH2Oへの増加で、non-aerated tissueは減少し(501 \pm 201g vs. 322 \pm 132g, $p<$ 0.001)、tidal-hyperinflationは増加(0.41 \pm 0.26% vs. 0.57 \pm 0.30%, $p=$ 0.004)。Prone positioningで、non-aerated tissueはさらに減少し(322 \pm 132g vs. 290 \pm 141g, $p=$ 0.028)、tidal-hyperinflationも減少(0.57 \pm 0.30% vs. 0.41 \pm 0.22%, $p<$ 0.05)。 Cyclic recruitment / derecruitmentは、高PEEPとProne positioningをともに施行したときのみ、特にLung recruitabilityの高い患者で、減少(4.1 \pm 1.9 vs. 2.9 \pm 0.9%, $p=$ 0.003)。
腹臥位療法は、肺のリクルートメントを高め、ARDS患者の高PEEP時にみられるような肺胞の不安定性や過膨張を減らす。				
5. Beneficial hemodynamic effects of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 1428-33. PMID: 24102072				
フランス単施設Single arm study	ARDSで、肺保護換気が行われ、プラトー圧が28-30cmH2OになるようPEEPの調整が行われ、Prone positionの施行が決定された患者18人	Prone positioningの開始前と開始20分後に各パラメータを測定	血行動態パラメータ 呼吸パラメータ 腹腔内圧 エコー所見	全患者でProne positionにより、P/F比、腹腔内圧、両心前負荷は増加。肺血管抵抗は、右室後負荷を示唆する右/左心室拡張末期面積比にしたがって減少。 前負荷の保たれていた9人では、Prone positionでCIは有意に増加(3.0 to 3.6 L/min/m2)。 残りの患者は、肺血管抵抗の有意な減少に関わらず、CIは変化なし。
ARDS患者で、肺保護換気、最大限の肺胞リクルートメントを施行された患者では、前負荷が保たれている患者に限り、腹臥位療法はCIを増加させた。				
6. Feasibility and effectiveness of prone position in morbidly obese patients with ARDS: a case-control clinical study. Chest 2013; 143: 1554-61. PMID: 23450309				
フランス単施設Case-control study	ARDS(PEEP \geq 5cmH2OでP/F比 \leq 200mmHg、放射線学的な両側肺浸潤影の存在、肺静脈圧の上昇なし)でProne positionを施行された患者66人	病的肥満(BMI \geq 35kg/m2)患者33人 vs. マッチングを行った非肥満(BMI $<$ 30kg/m2)患者33人 (マッチングは、年齢、性別、SAPS II、入院時期、入院種別で行った)	安全性と合併症	合併症(総数)：肥満25個 vs. 非肥満26個 合併症(患者数)：肥満10人 vs. 非肥満10人 P/F比：肥満患者でProne後に有意に上昇($p=$ 0.03) 肥満では118 \pm 43mmHgから222 \pm 84mmHgへ、非肥満では113 \pm 43mmHgから174 \pm 80mmHgへ 90日死亡率：肥満27% vs. 非肥満48%($p<$ 0.05)
肥満患者において、腹臥位療法は安全に施行でき、非肥満患者に行う場合より効果的に酸素化を改善できるかもしれない。肥満患者は、ARDSにおいて腹臥位療法が有益となりうるサブグループかもしれない。				

ARDSに筋弛緩薬を使用すべきか：中島幹男(都立広尾病院 救命救急センター)

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2004 ; 113-9. PMID: 14707568				
多施設RCT(4施設)	発症36時間以内のARDS患者 (P/F<200 with PEEP \geq 5cmH2O) 56名	筋弛緩薬(Cisatracurium)48時間投与 vs Placebo	120時間後のP/F比	筋弛緩薬投与群で120時間後のP/F比が有意に改善。Secondary Outcomeの人工呼吸器free days, ICU死亡率, 28日・60日死亡率は両群で有意差なし。
重症・早期ARDS患者に対して筋弛緩薬を使用した最初のRCT。Primary Outcomeが120時間後のP/F比なので、短期的な効果の可能性もあり。Secondary Outcomeの各死亡率は有意差なし。				
2. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2006; 34 : 2749-57. PMID: 16932229				
多施設RCT(3施設)	挿管後48時間以内のARDS患者 (P/F \leq 200 with PEEP \geq 5cmH2O) 36人	筋弛緩薬(Cisatracurium)48時間投与 vs Placebo	血中・BALFの炎症性サイトカイン濃度 (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8)	血中・BALFともにIL-6, IL-8濃度は筋弛緩薬群で優位に低値であった。Secondary Outcomeの120時間後のP/F値も筋弛緩薬群で有意に改善した。
重症・早期ARDSに対して筋弛緩薬を使用した2個目のRCT。こちらもPrimary Outcomeが48時間後の炎症性サイトカイン濃度、Secondary Outcomeも120時間後のP/Fであり、短期的な効果の可能性もあり、予後改善効果は不明。				
3. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010; 363: 1107-16 PMID: 20843245				
多施設RCT(20施設) ACURASYS study	発症48時間以内のARDS患者 (P/F<150 with PEEP \geq 5cmH2O) 340人	筋弛緩薬(Cisatracurium)48時間投与 vs Placebo	全死亡率・90日死亡率	プライマリアウトカムの90日粗死亡率は有意差もないものの、2群間のベースラインで補正した結果有意差が出た(Hazard Ratio 0.68, 95%CI 0.48-0.98; p=0.04)。筋弛緩薬投与群で28日死亡率が有意に改善。ICU-AWは変わらず。
上記文献1), 2)をうけ、重症・早期ARDSに対する筋弛緩薬の効果を見たRCT。症例数を増やし、Primary Outcomeを全死亡率・90日死亡率とした唯一のRCT。90日粗死亡率に有意差がなく、2群間のベースラインの違いにより補正した結果90日死亡率に有意差が出た。症例数の多いRCTでベースラインに差があったこと、placebo群でbarotraumaや気胸の発生頻度が高いこと、除外例が多いことなど検出力不足・統計マジックの可能性は払拭できない。				
4. Neuromuscular blocking agents in patients with acute respiratory distress syndrome: a summary of the current evidence from three randomized controlled trials. Ann Intensive Care. 2012; 2: 33. PMID: 22835162				
上記1)~3)のRCTを使用したmeta-analysis, systematic review	3RCT, 20施設, 431人のARDS患者	筋弛緩薬(Cisatracurium)48時間投与 vs Placebo	死亡率, 人工呼吸器free days, 人工呼吸時間, 副作用, 酸素化	筋弛緩薬群で全死亡率, 人工呼吸器free days, P/F比の有意な改善, barotraumaの有意な減少を認めた。ICU-AWの発症は有意差なし。
上記1)~3)のRCTを使用したmeta-analysisである。実はこの3つのRCTはフランスの同じグループからの報告であり、症例数からしても3)のRCTの影響を強く受けている。3)のRCTは上記に記した問題点もあり、meta-analysis, systematic reviewで有意差があるからと飛びつくのは危険である。さらにこれら3つのRCTで使用された筋弛緩薬はいずれもcisatracuriumである。これは本邦で発売されていないベンジルイソキノリニウム系非脱分極性筋弛緩薬である。日本で使用できるのはアミノステロイド系筋弛緩薬である。これらの薬理作用の違いの問題もまだはっきりしていない。副作用としてのICU-AWについては常に留意が必要である。				
5. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care. 2013; 17: R43. PMID: 23497608				
上記1)~3)のRCTを使用したmeta-analysis, systematic review	3RCT, 20施設, 431人のARDS患者	筋弛緩薬(Cisatracurium)48時間投与 vs Placebo	死亡率, barotrauma, 人工呼吸期間, ICU-AW発症率	28日死亡率, ICU死亡率, 病院・90日死亡率, Barotraumaは筋弛緩薬群で有意に少ない。人工呼吸期間は有意差なし。ICU-AWの発症も有意差なし。
4)と同じRCTを扱ったmeta-analysis, systematic reviewだが、集計や統計手法が異なるのか微妙に結果が違うものあり。しかし最も重要な各死亡率の有意な減少は変わらず。Barotraumaの有意な減少, ICU-AWが変わりないことも同様。Limitationは4)と同様である。				

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Critical Care 2014; 18: R63. PMID: 24708846				
システマティックレビュー、メタ解析	inclusion criteria: デザイン: RCT or コホート研究 P: ARDS患者 or リスク患者 I: コルチコステロイド C: 非使用 O: mortality	I: コルチコステロイド C: 非使用	総死亡率	検索された1771件から、7 RCTs(うち3つはARDS予防投与)、1 RCTのpost hoc解析、10コホート研究(合計18 studies)がメタ解析された。post hoc解析はRCTに分類した。ICU死亡率は統計学的に有意ではないが、ステロイド投与群で低かった(RR, 0.55; 95% CI 0.24 to 1.25 and RD, -0.28; 95% CI -0.53 to -0.03)が、60日死亡率には差はなかった。ARDSの原因をunselected、敗血症関連、インフルエンザ関連、術後に分類すると、インフルエンザ関連(コホート研究 3つ)では死亡率が上昇した(RR, 2.44; 95% CI 1.4 to 4.27)。
ARDSに対するステロイド投与は長期死亡(60日死亡)を改善しなかった。インフルエンザによるARDSには有害かもしれない。				
2. Rosuvastatin for Sepsis-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2014; 370: 2191-200. PMID: 24835849				
多施設、プラセボ対照、二重盲検、無作為化比較試験 ARDS networkの44施設	気管挿管 + 人工呼吸、ARDS(P/F \leq 300)、発症48時間以内 かつ、確認された、もしくは、疑いの感染症 + SIRS項目1項目以上陽性	Rosuvastatin 20mg(40mg初期負荷) vs. placebo ICU退室3日後、退院、死亡のいずれかの最も早い日まで投与された CPK 正常上限10倍以上、AST/ALT 8倍以上で中止 両群とも、換気量制限と水分制限した管理を行った。	60日 or 院内死亡(退院前の死亡、ただし、60日の時点で入院中の場合、60日生存とした)	当初は1000名を予定していたが、無益性(Futility)のため745名で中止された。この時点でのprimary outcomeには有意差なし(Rosuvastatin 28.5% vs. placebo 24.9%, p=0.21)。28日ventilator-free days, ICU free daysには有意差なし。14日renal failure-free days(10.1 \pm 5.3 vs. 11.0 \pm 4.7, p=0.01)、14日hepatic failure-free days(10.8 \pm 5.0 vs. 11.8 \pm 4.3, p=0.003)は、Rosuvastatin使用群でfree daysが減少した。以前よりスタチンを使用していた患者のサブ解析でも、死亡率は変わらなかった(31% vs. 20%, 95%CI of difference -4.8 to 27.8%, p=0.14)。
敗血症関連ARDSに対するロスバスタチンの投与は、死亡率を改善せず、肝障害や腎障害につながるかもしれない。				
3. Simvastatin in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2014; 371: 1695-703. PMID: 25268516				
多施設、プラセボ対照、二重盲検、無作為化比較試験 英国、アイルランドの40病院	気管挿管 + 人工呼吸、ARDS(P/F \leq 300)、発症48時間以内	Simvastatin 80mg vs. placebo 28日、集中治療室から退室、積極的治療中止、スタチンによる治療がすぐに必要、積極的治療の中止、のいずれかに該当するまで継続した CPK 正常上限10倍以上、AST/ALT 8倍以上で中止 両群とも、換気量制限した人工呼吸管理を行い、その他は治療医の判断で行われた	28日ventilator free days	予定していた540名がランダム割付され、537名が解析された。28日ventilator-free daysには有意差なし(Simvastatin 12.6 \pm 9.9 vs. placebo 11.5 \pm 10.4, p=0.21)。nonpulmonary organ failure-free daysや 28日死亡率にも有意差なかった。薬剤関連の有害事象はSimvastatin使用群で増加したが、重大なものには差がなかった。
ARDSに対するシンバスタチンは予後を改善しなかった。				
4. The Beta Agonist Lung Injury Trial Prevention. A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189: 674-83. PMID: 24392848				
多施設、プラセボ対照、二重盲検、無作為化比較試験 英国、12病院	18歳以上、待機の開胸食道切除、吸入器を使用できる	salmeterol 100 μ g 吸入 vs. placebo 吸入 手術2時間前より開始、12時間おきに6回吸入	術後72時間以内のALI発症率	362名がランダム割付され、338名が解析された(予定していたサンプルサイズは達成できた)。術後72時間以内のALI予防に有意差はなかった(32 / 168 [19.2%] vs. 27 / 170 [16.0%]; OR 1.25; 95% CI 0.71 to 2.22)。臓器障害や死亡率にも有意差はなかった。肺炎など有害事象はsalmeterol使用群で少なかった。
食道手術の周術期に、salmeterol吸入を行っても、ALI発症予防はできなかった。				
5. Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis. Crit Care. 2015; 19: 109. PMID: 25887566				
単施設、前向き、コホート研究 北アイルランドの内科・外科混合ICU(17床)	2010年12月から2012年7月、成人(>16歳)、ICU入室、人工呼吸管理が必要な患者をスクリーニングし、ALI(AECCの定義)発症した患者をinclusion	アスピリン使用(入室前 or 入室後) vs. 非使用	ICU死亡率	265名のARDS患者のうち56名(28%)がアスピリンを使用されていた。入院前が31名、ICUのみ7名、両方で使用されたのが18名だった。多変量解析を行うと、アスピリン使用群の方が、非使用と比べICU死亡率が減少した(OR 0.38; 95% CI 0.15 to 0.96, p=0.04)。他の因子としては、血管収縮薬の使用や高いAPACHE 2スコアがICU死亡率上昇に関係していた。アスピリン使用は、ICU滞在日数や院内死亡率を改善しなかった。
ARDS患者に対するアスピリンは、死亡率を減少させるかもしれない。さらなる検証が必要である。				
6. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2014; 42: 404-12. PMID: 24132038				
システマティックレビュー、メタ解析	inclusion criteria: デザイン: RCT P: ARDS、新生児を除く小児、成人 I: NO C: placebo or no gas O: mortality	I: NO吸入 C: placebo or no gas	ランダム割付時の酸素化で判断した、重症ARDS患者の死亡率(軽度~中等度と比較して) 死亡率は院内死亡率を用い、情報が得られない場合は、ICU死亡率、もしくは28-30日死亡率とした。	検索された2221件から、9 RCTsがメタ解析された(primary outcomeは7件で解析)。対照患者は成人がほとんどだった。重症ARDSも軽傷~中等症ARDSいずれにおいても、死亡率は改善しなかった。
ARDS(新生児を除く)に対するNO吸入は、死亡率を改善しなかった。				

7. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care. 2015; 19: 137. PMID: 25887847				
システマティックレビュー、メタ解析	inclusion criteria: デザイン: RCT P: 設定なし(結果的にはARDS、肺移植、心臓手術後なども含まれた) I: NO吸入 C: 吸入なし O: AKIの報告がある	I: NO吸入 C: 吸入なし	AKI(定義は個々のstudyで異なるが、RRTやクレアチニン値などで定義。重症度は問わない)	検索された297件から、10 RCTsがメタ解析された。 吸入NOはAKIリスクを増加させた(RR 1.4; 95% CI 1.06 to 1.83, p=0.02)。また、累積高容量ではAKIリスクは上昇していたが、低~中等量ではAKIリスク上昇は有意ではなかった。ARDS患者ではAKIリスク上昇が見られたが、7日間以上の長期使用study(4つ)は全てARDSを対象にした研究だった。NO吸入による腎障害の機序は不明。
吸入NOは(特にARDSに対しての長期使用で)、AKIリスクを上昇させるかもしれない。				
8. The Use of Inhaled Prostaglandins in Patients With ARDS: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2015; 147: 1510-22. PMID: 25742022				
システマティックレビュー、メタ解析	inclusion criteria: デザイン: RCT、nonrandomized studies、観察研究、ケースシリーズなど P: ARDS(ARDSと明示していない低酸素血症は除く) I: プロスタグランジン吸入 C: プラセボ or 非介入/usual care O: 酸素化の改善など	I: プロスタグランジン吸入 C: placebo or 非介入/usual care (同一対象に、濃度を変えて吸入した前後の比較も含む)	生理学的な変化(PaO ₂ 、P/F、平均肺動脈圧)	検索された405件から除外され残った20件に、ハンドサーチなどの検索5件を加えた25件(RCT 2つ)がメタ解析された。RCTのうち1つはcrossoverでO(低下を認めた、もう1つはP/Fを改善したが、有意ではなく、死亡率の比較はなかった。メタ解析では、プロスタグランジン吸入は、PaO ₂ やP/Fを改善し、平均肺動脈圧を低下させた。死亡率については17/25研究で報告されていたが、対照群がなく、効果は不明。プロスタグランジン吸入を行ったARDS患者の死亡率は295/522(56.6%)だった。
ARDS患者に対するプロスタグランジン吸入は、酸素化を改善し、肺動脈圧を低下させるかもしれないが、死亡率への影響は不明である。さらなる研究が必要である。				
9. The Adult Calfactant in Acute Respiratory Distress Syndrome (CARDS) Trial. Chest. 2015 Apr 9(online first). PMID: 25855884				
多施設、プラセボ対照、二重盲検、無作為化比較試験 6カ国、34病院のICU 多くが、成人・小児の両方とも入院管理する病院	人工呼吸開始48時間以内、成人(18-85歳)、AECCの定義でALI/ARDS、直接肺損傷が原因 除外: 他の臓器不全、慢性肺疾患、治療が制限されている	calfactant vs. placebo 30mg/cm heightを12時間おきに、3回投与	90日死亡率	540名を予定していたが、400名(成人 317、小児 83)が登録された時点での中間解析で、ほとんど利益がなさそうであり、studyは中止され、成人308名が解析された。 calfactant投与は死亡率、ICU滞在日数、酸素化のいずれも改善しなかった。 有害事象はcalfactantで多く認めた。placeboで1例(重度の低酸素)、calfactantで6例(重度の低酸素 3、重度の気管支攣縮 1、心停止 1、心房細動 1)だったが、いずれも回復した。
直接肺損傷による成人ARDS患者に対するサーファクタント投与は、死亡率や酸素化を改善しなかった。				