

REMAP-CAP

Randomized, Embedded,
Multifactorial Adaptive Platform
trial for Community – Acquired
Pneumonia

ドメイン特有の付録： 人工呼吸器管理ドメイン

Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community- Acquired Pneumonia (REMAP-CAP)

人工呼吸器管理戦略ドメイン特有の付録 第 1.0 版（2020 年 7 月 7 日付） 日本語訳第 2 版

まとめ

REMAP-CAP 試験の本ドメインでは、プラットフォーム登録基準を満たし、挿管され侵襲的人工呼吸器管理を受けている被験者を、以下の 2 つの換気戦略のいずれかに無作為に割り付ける：

- プロトコルに基づく人工呼吸器管理戦略
- 臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理戦略

本参加施設では、本ドメイン内で、以下の介入が選択されている：

- プロトコルに基づく人工呼吸器管理戦略
- 臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理戦略

このドメイン特有の付録 (DSA) では、以下の重症度および／または階層を適用する：

階層	パンデミックをもたらす感染症が疑われる、または確定診断された被験者 (PISOP)		パンデミックをもたらす感染症は疑われても確定診断されてもいない被験者 (PINSNP)	
コアプロトコル文書	REMAP-CAP コアプロトコル + パンデミック関連付録 (PATC) または REMAP-COVID コアプロトコル		REMAP-CAP コアプロトコル	
重症度	中等症		重症	重症
本ドメイン + 重症度で利用可能な介入	本ドメインでは対象外		プロトコルに基づく IMV 臨床医の判断に基づく IMV	プロトコルに基づく IMV 臨床医の判断に基づく IMV
該当施設で承認申請された介入	本ドメインでは対象外		<input type="checkbox"/> プロトコルに基づく IMV <input type="checkbox"/> 臨床医の判断に基づく IMV	<input type="checkbox"/> プロトコルに基づく IMV <input type="checkbox"/> 臨床医の判断に基づく IMV
該当箇所で提供される介入	病棟	ICU	ICU	ICU
	本ドメインでは対象外	本ドメインでは対象外	<input type="checkbox"/> プロトコルに基づく IMV <input type="checkbox"/> 臨床医の判断に基づく IMV	<input type="checkbox"/> プロトコルに基づく IMV <input type="checkbox"/> 臨床医の判断に基づく IMV

IMV：侵襲的人工呼吸器管理

REMAP-CAP 試験：人工呼吸器管理ドメイン戦略のまとめ	
介入	<ul style="list-style-type: none"> ● プロトコルに基づく人工呼吸器管理戦略 ● 臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理戦略
解析単位、階層、重症度	本ドメインは、パンデミック期間およびパンデミックが発生していない期間の両統計モデルとは異なる人工呼吸器管理の統計モデルにより解析する。人工呼吸器管理の統計モデルでは、パンデミックをもたらす感染症が疑われる、または確定診断された被験者（PISOP）の階層と、パンデミックをもたらす感染症は疑われても確定診断されてもいない被験者（PINSNP）の階層から成る 2 つの解析単位がある。さらに無作為割付時の PaO ₂ :FiO ₂ 比の順序階層を解析に適用する。重症度と階層の間での情報の借用を認める。この予備段階では、反応適応性無作為化は適用しない。
治療間の相互作用の評価	他ドメインとの相互作用は評価しない。
ネスティング	適用なし
把握時期（割付状況の把握に関するタイミング）	即時の割付状態の把握と開始を伴う無作為化割付
選択基準	<p>選択基準は、関連するコアプロトコルに規定されている。</p> <p>ドメイン特有の選択基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 侵襲的人工呼吸器管理を受けている ● 直前の 6 時間以内に得られた直近の PaO₂:FiO₂ 比が 200 mmHg 未満である ● 臨床医が患者は翌日も侵襲的人工呼吸器管理を必要とすると判断している ● 臨床医がプロトコルに基づく人工呼吸器管理戦略、または臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理戦略のいずれかが患者にとって妥当であると判断している
ドメイン特有の除外基準	<p>以下のいずれかに該当する患者は、本領域から除外する：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 侵襲的人工呼吸器管理の開始から 48 時間以上経過している ● 臨床医が、このドメインへの参加が患者にとって最大の利益にならないと判断している
介入特有の除外基準	該当なし
アウトカム指標	<p>REMAP の主要評価項目：REMAP-CAP コアプロトコル、必要に応じて PA_tC および REMAP-COVID コアプロトコルを参照のこと。</p> <p>REMAP の副次的評価項目：REMAP-CAP コアプロトコル、必要に応じて PA_tC および REMAP-COVID コアプロトコルを参照のこと。</p> <p>ドメイン特有の副次評価項目（入院中、登録の 90 日後打ち切り）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● コアプロトコルで規定されている重篤な有害事象（SAE） ● 救済療法(rescue therapies)の実施 ● 気圧性外傷の発現

目次

表一覧.....	7
1. 略語.....	8
2. PROTOCOL APPENDIX の構造.....	10
3. 人工呼吸器管理ドメイン特有の付録の版番号.....	11
3.1. 版履歴.....	11
4. 人工呼吸器管理ドメインのガバナンス.....	11
4.1. ドメインメンバー.....	11
4.2. 連絡先の詳細.....	12
5. 人工呼吸器管理ドメイン特有のワーキンググループによる承認.....	12
6. 背景・根拠.....	12
6.1. ドメイン定義.....	12
6.2. はじめに.....	13
6.3. 現行の推奨と推奨間のばらつき.....	14
6.3.1. CAP 患者の人工呼吸器管理に関する現行ガイドラインの推奨事項.....	14
6.3.2. ガイドラインの遵守および換気診療の不均一性.....	16
6.3.3. ガイドラインの遵守およびアウトカム.....	17
6.3.4. ユニット内とユニット間のばらつき.....	17
6.4. 最適な人工呼吸器管理を決定するための解析アプローチ.....	17
6.4.1. 問題の範囲.....	17
6.4.2. ガイドラインに推奨されたプロトコルに基づく戦略と通常診療による戦 略の比較（最初の質問）.....	20
6.4.3. 現行診療の不均一性の範囲内における検証可能な戦略の同定.....	21
6.4.4. 現在の診療の不均一性に対する分析的アプローチ.....	21
6.4.5. 解析の原則.....	23
6.5. 背景のまとめ.....	23
7. ドメインの目的.....	23
8. 臨床試験デザイン.....	25
8.1. 臨床試験デザインの概要.....	25
8.2. 対象集団.....	25
8.3. 適格基準.....	25
8.3.1. ドメイン選択基準.....	25
8.3.2. ドメイン除外基準.....	26
8.4. 介入.....	26

8.4.1.	人工呼吸器管理介入.....	26
8.4.2.	生理学的目標（割付状況を明らかにする前に設定され、両介入に共通） ..	26
8.4.3.	臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理戦略	26
8.4.4.	プロトコルに基づく人工呼吸器管理戦略.....	27
8.4.5.	ドメインの介入の実施期間.....	28
8.5.	併用療法.....	29
8.6.	評価項目.....	29
8.6.1.	主要評価項目	29
8.6.2.	副次評価項目	29
8.6.3.	プロセスの評価項目.....	29
9.	臨床試験の実施.....	29
9.1.	ドメイン特有のデータ収集.....	29
9.1.1.	臨床データ収集.....	29
9.2.	中止基準.....	30
9.3.	盲検化.....	30
9.3.1.	盲検化.....	30
9.3.2.	盲検解除.....	30
10.	統計学的考察.....	30
10.1.	ドメイン特有の中止基準.....	30
10.2.	臨床医の判断に基づく換気戦略の分類	30
10.2.1.	ユニットレベルの自己カテゴリー化.....	30
10.2.2.	観察によるユニットレベルのカテゴリー化	30
10.2.3.	被験者レベルのカテゴリー化.....	31
10.2.4.	カテゴリー化の決定方法.....	31
10.3.	統計解析.....	31
10.3.1.	統計解析の原則.....	31
10.3.2.	階層.....	32
10.3.3.	主解析	32
10.3.4.	換気パターンの記述的解析	32
10.3.5.	副次解析	32
10.3.6.	治療効果を変化させる可能性のある変数の特定	34
10.3.7.	プロトコルに基づく換気戦略と臨床医の判断に基づく換気戦略の分離評	

価	34
10.3.8. 症例数および検出力	34
10.4. 無作為化の把握時期 (割付状況の把握に関するタイミング)	35
10.5. その他のドメインにおける介入との相互作用	35
10.6. 介入のネスティング	35
11. 倫理的配慮	35
11.1. データ安全性モニタリング委員会	35
11.2. 予想されるドメイン特有の有害事象	35
11.3. ドメイン特有の同意に関する課題	35
12. ガバナンスに関する課題	36
12.1. ドメインの資金	36
12.2. ドメインの介入および評価基準への資金提供	36
12.3. ドメイン特有の利益申告	36
13. 参考文献	37
補足資料 1	44
1. CAP における肺の病理学	44
2. 換気戦略を設定する際に利用可能な生理学的原則およびオプション	45
2.1. はじめに	45
2.2. 侵襲的人工呼吸器管理中の肺の生理機能	45
2.3. 吸気時の圧力または換気量	46
2.4. 吸気および人工呼吸器誘発肺損傷の特徴	46
2.5. 呼気および PEEP	47
2.6. 強制呼吸およびトリガー呼吸	47
2.7. 気道圧解放換気 (APRV)	47
2.8. リクルートメント手技	48
2.9. 腹臥位	48
2.10. 体外心肺補助装置	49
2.11. 自発換気、換気のウィーニング	49
2.12. 換気戦略と鎮静剤使用および麻痺の相互作用	50
2.13. 低酸素時の救済療法	50
補足資料 2 : 換気補助のさまざまな構成要素に対する戦略のエビデンス	51
1. はじめに	51
1.1. 強制吸気呼吸の特徴	51
1.1.1. 6 mL/kg 未満の一回換気量の有益性	52

1.1.2. 呼気終末陽圧 (PEEP)	53
1.1.3. PEEP と吸気サイズの相互作用	55
1.1.4. リクルートメント手技と PEEP 上昇を取り入れた Open Lung 戦略.....	55
1.1.5. 腹臥位	56
1.1.6. 筋弛緩薬 (麻痺)	56
1.1.7. APRV	56
1.1.8. ECMO	57
1.1.9. ECCO ₂ R.....	58
1.1.10. 低酸素時の救済療法.....	58
1.1.11. 自発呼吸、換気からのウィーニング	59
1.1.12. 換気試験に関連する課題.....	59

表一覧

表 1. 人工呼吸器の設定に影響を及ぼす、診療における不均一性の原因と潜在的な患者因子	18
---	----

1. 略語

AC	Assist Control	補助調節換気
APRV	Airway Pressure Release Ventilation	気道圧解放換気
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	急性呼吸窮迫症候群
ARDSNet	Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trial Network	急性呼吸窮迫症候群臨床試験ネットワーク
ATS	American Thoracic Society	米国胸部学会
CAP	Community Acquired Pneumonia	市中肺炎
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
DSA	Domain-Specific Appendix	ドメイン特有の付録
DSWG	Domain-Specific Working Group	ドメイン特有のワーキンググループ
DSMB	Data Safety and Monitoring Board	データ安全性モニタリング委員会
ECCO ₂ R	Extra-Corporeal Carbon Dioxide Removal	体外式二酸化炭素除去
ECMO	Extra-Corporeal Membrane Oxygenation	体外式膜型人工肺
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine	欧州集中治療医学会
EPVent2	Effect of titrating Positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs. an empirical high PEEP-FiO ₂ strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome.	EPVent2 試験。食道圧に基づく戦略と経験的な高 PEEP-FiO ₂ 戦略を用いて、急性呼吸促迫症候群患者の死亡または人工呼吸器未実施日数に及ぼす呼気終末陽圧 (PEEP) の効果を検証した試験。
FiO ₂	Fraction of Inspired Oxygen	吸入気酸素分画
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
ISIG	International Statistics Interest Group	国際統計学利益グループ
ITSC	International Trial Steering Committee	国際研究運営委員会
NMB	Neuromuscular Blockade	筋弛緩薬

LUNG-SAFE	Large observational study to UNderstand the Global impact of Severe Acute respiratory FailurE	LUNG-SAFE study (重症の急性呼吸不全の世界的影響を明らかにするための大規模な観察研究)
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome	多臓器不全症候群
PaO ₂ :FiO ₂ Ratio	Ratio of Partial Pressure of Oxygen in Arterial Blood and Fraction of Inspired Oxygen Concentration	動脈血酸素分圧と吸入酸素濃度の比
PBW	Predicted Body Weight	予測体重
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure	呼気終末陽圧
RAR	Response Adaptive Randomization	反応適応性無作為化
RCT	Randomized Controlled Trial	無作為化比較試験
REMAP	Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial	無作為化、埋め込み、多元的適応プラットフォーム研究
REMAP-CAP	Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia	市中肺炎に対する無作為化、埋め込み、多元的適応プラットフォーム研究
RSA	Region-Specific Appendix	地域特有の付録
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SCCM	Society of Critical Care Medicine	米国集中治療学会
SIMV	Synchronised Intermittent Mandatory Ventilation	同期式間欠的強制換気
Tv	Tidal Volume	一回換気量
VFD	Ventilator Free Days	人工呼吸器未実施日数
VILI	Ventilator-Induced Lung Injury	人工呼吸器誘発肺損傷

2. PROTOCOL APPENDIX の構造

本プロトコルの構造は、従来の試験と異なり適応性が高く、「モジュール式」プロトコルデザインを用いて、これらの適応の記述がよりよく理解され、規定されている。全ての適応は事前に規定されているが、プロトコルの構造は、例えば、新しいドメインや介入、又はその両方の導入（これらの用語の定義については用語集、Core Protocol の 1.2 章参照）や新たな実施地域における試験の開始など、時間の経過とともに試験が進化していくように設計されている。

プロトコルには、複数のモジュールがあり Core Protocol（研究の概要とデザインの特徴）、Statistical Analysis Appendix（現行の統計解析計画およびモデルの詳細）および Simulations Appendix（REMAP の現行のシミュレーションの詳細）、複数の Domain-Specific Appendices（DSA）（各ドメインで現在研究されている全ての介入の詳細）、複数の Regions-Specific Appendices（RSA）（地域の管理とガバナンスの詳細）で構成されている。

Core Protocol には、試験が実施される国・地域や、検証中のドメインや介入にかかわらず、試験に共通する全ての情報が含まれている。Core Protocol は改訂される可能性があるが、そのような改訂は稀であると予想される。

研究の適応性の一つとして、ドメインおよび介入は時間の経過とともに変化するため、Core Protocol には、各ドメイン内の介入に関する情報は含まれていない。各ドメイン内の介入に関する情報は、DSA でカバーされている。これらの付録は、あるレベルでは既存のドメイン内のオプションを削除・追加し、別のレベルではドメイン全体を削除・追加することにより、時間の経過とともに変換することが予想される。DSA の各変更は、承認のための別途倫理申請の対象となる。

Core Protocol には、解析モデルはドメインおよび介入の適応に応じて時間の経過とともに変化するため、統計解析やシミュレーションに関する詳細な情報は含まれていないが、この情報は統計解析とシミュレーションの付録に含まれている。これらの付録は、試験の適応が生じるにつれて、時間の経過とともに変更されることが予想される。各変更は、International Statistics Interest Group（ISIG）および Data Safety and Monitoring Board（DSMB）からの助言と併せて、International Trial Steering Committee（ITSC）の承認を条件とする。

また、Core Protocol には、試験に参加する場所も時間の経過とともに増加することが予想されるため、試験を実施する特定の地域に特有の情報は含まれていない。試験を実施する各地域に特有の情報は、RSA に記載されている。これには、地域の管理、ガバナンス、倫理的および規制的側面に関する情報が含まれる。各地域内では、その地域の RSA およびその後の修正のみが、当該地域の倫理審査のために提出することが計画され

ている。

関連する Core Protocol (REMAP-CAP Core Protocol +/-パンデミック関連付録または REMAP-COVID Core Protocol)、DSA、RSA、統計解析付録の最新バージョンは、Protocol Summary および研究ウェブサイト (www.remapcap.org) に掲載されている。

3. 人工呼吸器管理ドメイン特有の付録の版番号

人工呼吸器管理ドメイン特有の付録の版番号は、本文書のヘッダーおよび表紙に記載されている。

3.1. 版履歴

第 1.0 版 : 2020 年 7 月 7 日付で人工呼吸器管理ドメイン特有のワーキンググループ (DSWG) により承認

4. 人工呼吸器管理ドメインのガバナンス

4.1. ドメインメンバー

座長 : Prof. Alistair Nichol

メンバー : Prof. Derek Angus
Ms. Wilma van Bentum-Puijk
Dr. Lewis Campbell
Dr. Lennie Derde
Prof. Niall Ferguson
A/Prof. Timothy Girard
A/Prof. Ewan Goligher
Prof. Anthony Gordon
Mr. Cameron Green
Prof. Carol Hodgson
Prof. Peter Kruger
Prof. John Laffey
Dr. Edward Litton
Prof. John Marshall
Dr. Colin McArthur
Prof. Danny Mc Auley
Prof. Shay McGuinness

Prof. John Laffey
Dr. Neil Orford
Prof. Kathy Rowan
Dr. Ary Neto
Prof. Steve Webb

4.2. 連絡先の詳細

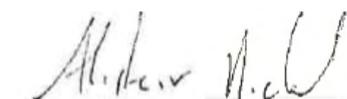
座長 : Alistair Nichol 教授

オーストラリア・ニュージーランド集中治療研究センター
モナッシュ大学、公衆衛生学部
553 St Kilda Road, Melbourne, 3004
電話番号 +61 03 99030513
ファックス +61 03 99030513
電子メール Alistair.nichol@monash.edu
Alistair.nichol@ucd.ie

5. 人工呼吸器管理ドメイン特有のワーキンググループによる承認

人工呼吸器管理ドメイン特有のワーキンググループ (DSWG) は本付録を確認し、REMAP-CAP 試験の正式な人工呼吸器管理ドメイン特有の付録として承認した。グループを代表して署名する。

座長



日付 2020 年 7 月 7 日

Alistair Nichol

6. 背景・根拠

6.1. ドメイン定義

本ドメインは、REMAP-CAP プラットフォームに含まれ、挿管下で呼吸器管理を受けている、COVID-19 感染が疑われる、または確定診断された患者を含む重症市中肺炎 (CAP) 患者において、治療選択肢としての人工呼吸器管理の有効性を評価するものである。

人工呼吸器管理に関する本 DSA では、ドメインの予備段階について記述する。予備段階の期間は、事前に規定される。予備段階期間に得られた情報は、ドメインの後続段階

を計画するために利用される（以降のプロトコル改訂により管理される）。人工呼吸器管理に関する本 DSA は、予備段階のみに適用される。状況把握のため、目標の特定も記載されるが、後続段階で使用される方法については必ずしも含まれない。

6.2. はじめに

重症の CAP は一般に呼吸不全、挿管を要する状態や急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の原因となる（Bellani et al., 2016）。COVID-19 による肺炎は、挿管と人工呼吸器管理を要する急性呼吸不全の高頻度の発現と関連している（Richardson et al., 2020）。肺炎による急性呼吸不全では、大気から患者の動脈血への酸素移動の障害、あるいは静脈血から大気中への二酸化炭素除去の障害またはその両方が発現する（Bellani et al., 2016）。外因的な酸素療法の適用により、生理学的恒常性が十分維持される患者もいる。しかし、呼吸不全の重症度が生命を脅かすレベルの患者では、侵襲的人工呼吸器管理が一般的な管理法である。患者の気管と人工呼吸器をつなぐ気管内チューブを介して送気する侵襲的人工呼吸器管理を適用して、肺の内外へガス移動を行う患者の自発努力に対して部分的または完全な置換を行う。人工呼吸器管理を必要とする CAP および COVID-19 による肺炎患者の罹患率および死亡率は高い（Richardson et al., 2020, Bhatraju et al., 2020）。

本ドメインで規定された介入は、臨床医により選択された人工呼吸器設定が関連している。呼吸不全または換気停止により死亡する可能性のある患者に対して、侵襲的人工呼吸器管理を開始することで救命につながるというのは、普遍的に認められている。しかし、人工呼吸器の最適な設定について、すべての患者に対して設定が同じで良いか、患者の定義可能な特性に応じて変更すべきか、臨床医に指針を与える経験的エビデンスはほとんどない。さらに、COVID-19 による肺炎に関連する肺の生理機能には固有の特徴があると考えられ、最適な換気戦略が他の肺炎と異なるかどうかは明らかではない。

私たちは、CAP により生じる肺の病理学的変化と、侵襲的人工呼吸器管理を行う際に臨床医が特定した生理学的構成要素について、詳細に概説した（補足資料 1）。補足資料 1 では、CAP（原因菌を問わない）における損傷の重症度およびパターンは顕著な不均一性が認められること、ならびにこれらの患者は人工呼吸器誘発肺損傷（VILI）のリスクが高いことを示す。さらに、侵襲的人工呼吸器管理のさまざまな選択肢と患者のアウトカムとの関連性に関する経験的エビデンスを詳細に概説した。補足資料 2 では、COVID-19 に起因する CAP を含めた重症 CAP では、その損傷の重症度およびパターンには顕著な不均一性が認められ、これらの患者では VILI および死亡のリスクが高くなることが明らかにされている。しかし、現在多くの換気戦略が存在するが、総合的な 1 つの戦略が、人工呼吸器管理を受けている全 CAP 患者に適切である可能性は低いと考えられる。患者を管理するための喫緊の問題点は、CAP を対象とした人工呼吸器管理に関す

る RCT から得られたエビデンスの多くが、ARDS を発症した患者から得られていることである。ARDS 患者を登録する RCT では、すべての患者が CAP であるという訳ではない。ARDS を発症していない CAP 患者を対象とした RCT からのエビデンスは限定的である。現行の CAP ガイドラインでは、ARDS を発症している患者から ARDS を発症していない患者に外挿されている。COVID-19 による肺炎患者の人工呼吸器管理に関するガイドラインが発表されているが、これらは単に、呼吸不全について他の原因のある患者を登録した試験からの外挿に基づいている (Poston et al., 2020, Alhazzani et al., 2020a, Alhazzani et al., 2020b)。また、現行の人工呼吸器管理に関するガイドラインの不遵守も広く認められる (Bellani et al., 2016)。この遵守の欠如の原因が、現在の多くの推奨、患者の重症度、または疾患の不均一性に関して、エビデンスのレベルが低いとする評価に起因するものであるかどうかは明らかではない。

6.3. 現行の推奨と推奨間のばらつき

6.3.1. CAP 患者の人工呼吸器管理に関する現行ガイドラインの推奨事項

米国胸部学会 (ATS)、欧州集中治療医学会 (ESICM) および米国集中治療学会 (SCCM) は、ARDS 患者の人工呼吸器管理に関するコンセンサスガイドラインを発表した。このガイドラインは ARDS を発症した CAP 患者に直接関連するものである (Fan et al., 2017)。また、International Surviving Sepsis Campaign は敗血症患者における人工呼吸器管理に関するコンセンサスガイドラインを発表しており、(Rhodes et al., 2017)、ARDS を発症した CAP 患者も対象に含まれている。どちらのガイドラインも、人工呼吸器管理を必要とする患者に関して同様の推奨を行っている。

ARDS のガイドライン (Fan et al., 2017) では、一回換気量 (T_v) (4~8 mL/kg 予測体重 [PBW]) および吸気圧 (プラトー圧 30 cm H₂O 未満) を制限する方法で人工呼吸器管理を行うことが推奨されている。最初の一回換気量は 6 mL/kg PBW に設定する必要があるが、ダブルトリガーが生じている場合、または吸気圧が呼気終末陽圧 (PEEP) の設定値を下回る場合は、最大 8 mL/kg PBW まで引き上げることも可能である。これは強い推奨であり、エビデンスの質はある程度信頼することができる (Fan et al., 2017)。これらのガイドラインでは、自発換気に移行する前に、どの程度の期間この方法を使用すべきかという問題に関して、確定的ではない。また、できるだけ早期に自発呼吸を促すことで利益や害がもたらされる可能性があるが、ARDS 患者の自発呼吸時に、一回換気量と吸気圧を厳格に管理することは必ずしも可能ではないと言及されている (Fan et al., 2017)。実験動物試験から得られたエビデンスが示され、早期に自発換気を抑制すると人工呼吸器誘発肺損傷が減少する可能性が示されている (Yoshida et al., 2012, Yoshida et al., 2013)。また、このガイドラインは、一回換気量を 6 mL/kg PBW より低

くすることでアウトカムが改善されるかについて評価するための無作為化比較試験 (RCT) が必要であることも指摘している。またガイドラインは、複数の RCT の個々の患者データを取得した観察研究を評価している。その観察研究は、駆動圧 (プラトー圧 - PEEP) は、一回換気量またはプラトー圧よりも ARDS 患者の生存予測因子として優れていた、と報告している (Amato et al., 2015)。しかし、これまでのところ、駆動圧をテーマにした、実行可能性のある戦略を示したパイロット RCT は実施されていない。

敗血症診療ガイドライン (Rhodes et al., 2017) では、ARDS を発症している肺炎患者に対して一回換気量を 6 mL/kg PBW とすることを推奨している。これは質の高いエビデンスによって裏付けられた強い推奨事項であると考えられる。ARDS を発症していない患者では、低一回換気量 (4~6 mL/kg PBW) が推奨される。ただし、質の低いエビデンスのみに裏付けられており、推奨の程度は低い (Rhodes et al., 2017)。低一回換気量の持続時間および自発換気への移行に関して、推奨事項はない。

ATS/ESICM/SCCM ガイドラインおよび敗血症診療ガイドラインはいずれも、ARDS 患者に対しては低 PEEP ではなく高 PEEP を推奨している。前者のガイドラインでは中程度の質のエビデンスによる条件付き推奨とし、後者のガイドラインでは中程度の質のエビデンスによる弱い推奨としている (Fan et al., 2017)。この推奨は、死亡率が低いことを報告した、個別患者に対する 3 件の RCT のメタアナリシスに基づいている (調整 RR 0.90、95%CI 0.81~1.00) (Briel et al., 2010)。高 PEEP および低 PEEP は、いずれのガイドラインでも定義されていない。ただし、ATS/ESICM/SCCM ガイドラインは、統合した RCT では高 PEEP を実施するために異なる方法が使用されていたため、この推奨を実際に運用させることは困難であるとしている。敗血症診療ガイドライン (Rhodes et al., 2017) には、高 PEEP を設定するための以下の 3 つの選択肢、最善のコンプライアンスまたは最小の駆動圧を得るためにベッドサイドでコンプライアンスを測定すること、プラトー圧が 28 cm H₂O になるまで 6mL/kg PBW の一回換気量で PEEP を上方に調整すること、あるいは高 PEEP と低 PEEP を比較した RCT で使用された PEEP:FiO₂ 表を使用すること、が提示されている。ATS/ESICM/SCCM ガイドラインには、PEEP の変化が吸気プラトー圧に影響を及ぼすと記載されているが、PEEP の上昇によってプラトー圧が 30 cm H₂O 以上に上昇する場合の戦略については、助言は記されていない。これらのガイドラインが公表されて以降、EPVent2 試験では、食道に設置した圧力モニターを用いた肺圧差に従って PEEP を調整したが、アウトカムの改善は報告されなかった (Beitler et al., 2019)。敗血症診療ガイドラインには、ARDS を発症していない CAP 患者の PEEP に関して、推奨事項は含まれていない。

ESICM と SCCM はいずれも、COVID-19 による急性呼吸不全の重症患者を治療する臨床医の指針となるガイドラインを作成しているが (Alhazzani et al., 2020a, Alhazzani et

al., 2020b)、これらは症例シリーズに限定された現在のエビデンスから構成され、他の型の呼吸不全からの外挿に基づいている。これらの明確なエビデンスの隔たりに対処するために、COVID-19 による肺炎患者に対する最適な換気戦略を検討するための臨床試験が開始されている (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306393>)。

6.3.2. ガイドラインの遵守および換気診療の不均一性

上記のガイドラインは広く普及しており、多くの推奨事項が世界における日常的な臨床ケアの一部となっている (Levy et al., 2018)。推奨事項を多く採用しているかどうかは、主要なパフォーマンス指標となっており、一部の医療施設における品質の代用指標として使用されている。しかし、人工呼吸器管理を必要とする患者の不均一性と患者と人工呼吸器の複雑な相互作用によって、ガイドラインの人工呼吸器管理に関する遵守の評価は、不確かなものとなっている。これらのガイドラインについて、非 ARDS 患者または軽症の ARDS 患者におけるいくつかの推奨 (Tv、プラトー圧、PEEP) に関しては確定的ではないことが認識されているが、中等症から重症の低酸素血症 ARDS 患者に対する推奨については、より明確である。しかし、中等症および重症の ARDS 患者に対しても、これらの推奨事項は通常診療に反映されていない。LUNG SAFE 試験は、454 を超える集中治療室 (ICU) における人工呼吸器管理の実施に関する大規模な国際観察研究であり、軽症 (n=722)、中等症 (n=1110) および重症 (n=564) の ARDS を発症し、侵襲的人工呼吸器管理を受けた患者を対象とした。平均一回換気量は、軽症 ARDS では 7.76、中等症 ARDS では 7.60、重症 ARDS では 7.46 であった。最も重症の ARDS であっても、その多くの患者の一回換気量 (Tv) は、6 mL/kg/PBW 未満ではなかった。PEEP 値について、重症 ARDS 患者を含めてかなりの数の患者は、ARDSnet の推奨する高 PEEP 群を下回る値であった。

さらに、Esteban ら (Esteban et al., 2002, Esteban et al., 2013) は、人工呼吸器管理下にある ARDS 患者を対象に多数の観察研究を実施した。このデータは LUNG SAFE 試験のデータより 10 年以上前のものだったが、ここでも推奨 Tv よりも高く、推奨 PEEP よりも低い値を使用していた。さらに、ARDSnet のプロトコルの遵守も不良であった。

ガイドライン不遵守の理由は体系的に研究されていない。私たちの事例的な理解では、臨床医は、一回換気量を設定しない換気モードを使用できる場合、あるいは個々の患者に合わせて人工呼吸器の設定を調整できる場合、またその両方の場合に、患者のアウトカムが一般に良好となると考えている。また、ARDS 発症が認識されないため、または臨床医が一回換気量および PEEP のモニタリングおよび調整を計画していないため、ガイドラインが遵守されていない可能性もある。明らかになっていることは、ガイドラインの不遵守が浸透しているということである。

6.3.3. ガイドラインの遵守およびアウトカム

観察研究では、ガイドラインが遵守される場合に、アウトカムが良好であることが報告されている。ARDS による低酸素呼吸不全の患者 485 名のコホートにおいて、ICU 滞在期間に肺の保護換気を遵守していた患者では、2 年目の長期死亡率が改善した (Needham et al., 2012)。しかし、観察研究では交絡の調整ができない可能性がある。例えば、他の治療の側面 (ガイドラインを遵守できるユニットの方が良好である可能性) に起因する交絡に対しては調整できない。ガイドラインに基づく人工呼吸器管理を受ける患者と、臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理を受ける患者を比較した RCT は実施されていない。

6.3.4. ユニット内とユニット間のばらつき

重症患者を対象とした ICU 試験では、無作為化を参加施設により層別化することが一般的である。通常診療では、多くのばらつきが生じていることが、認識されている。臨床医が当日の患者の治療の最終決定者であるが、このアプローチは、一般的な通常診療は、他のユニットの診療 (ユニット間のばらつき) と比較してユニット内でより均質であることを認識している。この層別化アプローチにより、臨床試験で無作為化された両群の被験者が、無作為化されない部分のケアを平均して等しく受けることで、このような差のバランスを解消することが期待されている。本臨床試験では、臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理法 (すなわち、APRV、肺リクルートメント評価後の PEEP の調整など) に対するこのユニット内の均質性を使用し、類似の共通した人工呼吸器管理法を選択するユニットをグループ化したいと考えている。さらに、私たちは、個々の ICU 内で共通する換気戦略を *事前に* 決定することを目指す。

6.4. 最適な人工呼吸器管理を決定するための解析アプローチ

6.4.1. 問題の範囲

最適な換気の実験的調査は、日常的な通常診療に大きなばらつきがあるため複雑である。このばらつきは、人工呼吸器の設定に関連して発生する。人工呼吸器の設定では複数の軸があり、各軸が不均一となっている。さらに 4 つの要素が複雑さに加わる。第一に、患者因子は均質ではなく、これは、治療効果が異なる可能性を含めて、人工呼吸器設定の効果修飾因子となる可能性がある (すなわち、一部の設定は一部の患者に有益であり、他の患者には有害となる)。第二に、最適な人工呼吸器の設定は動的であり、最適な設定は、基礎疾患である肺疾患やその他の患者因子の進展と連動して、時間ごとに異なる。第三に、人工呼吸器の設定の軸の一部は、相互に作用する可能性がある。四番目として、新型 COVID-19 の急性呼吸不全の出現は、非古典的または異なる肺損傷を誘

発する可能性があり、非季節性 CAP の介入に対して異なる反応を示す可能性がある。

表 1 には、診療における不均一性の原因および潜在的な患者因子の一部を示す。これらはさまざまな人工呼吸器の設定によって治療効果を変化させる可能性がある。

表 1. 人工呼吸器の設定に影響を及ぼす、診療における不均一性の原因と潜在的な患者因子

人工呼吸器設定		
人工呼吸器設定の特性	選択肢および変数の特性	変数の特性
強制呼吸-吸気量の決定要素	圧規定または量規定	二値および相互排他
強制呼吸-量規定による吸気量	一回換気量の設定	連続変数
強制呼吸-圧規定による吸気量	吸気圧の設定 (PEEP を上回る設定)	連続変数
PEEP 値	呼気圧の設定	連続変数
PEEP と吸気圧の関係性	デルタ P	連続変数
自発換気	自発換気が可能か	二値および相互排他
強制換気と自発換気の併用	自発換気に対する強制換気の比率	連続変数
どの程度吸気補助するか	吸気圧の設定 (PEEP を上回る設定)	連続変数
目標および達成 PaCO ₂	毎分換気量と肺病変との相互作用により決定	連続変数
気道圧解放換気	他の換気モードと異なるが、独自の変数パラメータを設定	他のすべての種類の換気との二値変数および相互排他
鎮静の深度	一部の換気法では、より深い鎮静下でのみ実施可能	順序尺度、経時的に大きく変化する可能性がある
麻痺状態	同時介入として使用されることもある。一部の換気戦略は、筋弛緩薬投与下でのみ実施可能	二値および相互排他 (ただし期間は異なる)
患者因子		
患者特性	特性の説明	変数の特性
肺病変の性質	肺に影響を及ぼすプロセスの性質: 肺胞の体液貯留、肺胞の膿/炎症性充満、肺分節の虚脱、間質の線維化 (ただし、これに限定されない)。肺塞栓症や気流制限などのその他の病態。	カテゴリー変数、相互排他的ではない (すなわち、患者に複数のプロセスがある可能性がある)
片側性または両側性疾患	病学的プロセスが片肺に限局、または両肺に存在するか	二値および相互排他

ARDS または非 ARDS	患者が ARDS のベルリン基準を満たしているか。両側性に関するサブセット。 注：片側、両側で非 ARDS、両側で ARDS の 3 つのカテゴリーに分類することも可能。	二値および相互排他
P:F 比	動脈血酸素分圧と吸入酸素分画の比	連続変数
肺コンプライアンス	圧と換気量の関係。ARDS と非 ARDS の間にある程度の相関性がある。	連続変数
年齢、肥満、併存疾患、虚弱性などのその他の要因	肺の病理学的因子ではないが、これらは治療効果を変化させる可能性がある	
パンデミック COVID 感染	COVID-19 感染または季節性 CAP	二値および相互排他
炎症の表現型	高炎症または低炎症	二値および相互排他

換気はまた、救済療法と呼ばれるさまざまな追加的治療法と相互作用する。ECMO、ECCO₂R、吸入肺血管拡張薬、腹臥位などの介入は、いずれも独立してアウトカムに影響を及ぼすことが可能である。また、これらの介入は人工呼吸器戦略と相互に作用する可能性があり、アウトカムはその使用と使用開始時期および使用期間の両方に影響を受ける可能性がある。

そのため、人工呼吸器の設定のばらつき（一部は連続変数であることに注意する）と、患者特性に応じて治療効果が変わることにより、換気戦略において相当数の検証可能な治療オプションが生じる可能性がある。さまざまな組み合わせがあるが、臨床医は患者の特性やタイミングに関連して、特定の組み合わせを、高い頻度で特定の状況下で選択すると考えられる。そうであれば、パターンや戦略が少なくなることで、追跡可能性が高まり選択肢の検証が可能となる。

さまざまな組み合わせが考えられるにもかかわらず、ガイドラインでは、治療効果を変化させる可能性のある患者特性に関係なく、換気に対して同様のアプローチを推奨している。そのため、検討すべき実際的な最初の問題は、プロトコルで規定されたガイドラインに基づく戦略に従うこと（または従おうと試みること）によるアウトカムと、臨床医が必ずしもガイドラインに従うことなく人工呼吸器の設定を選択できる状況でのアウトカムに差があるか、どうかである。補足的な質問としては、ガイドラインに従うように割り付けられた場合にガイドラインの遵守が達成できるかどうか、人工呼吸器の設定を許可された場合にどの程度の頻度でガイドラインを遵守するのか、ならびに異なる

臨床医が 2 つの介入に患者を無作為化したいと考える場合、重症度の閾値の分布をどのように記述するのか、などが含まれる。

6.4.2. ガイドラインに推奨されたプロトコルに基づく戦略と通常診療による戦略の比較 (最初の質問)

このドメイン内で評価される最初の質問は、国際的ガイドラインから推奨されたプロトコルに基づく換気戦略と、臨床医に基づく換気戦略 (COVID-19 の患者を含めて患者にとって望ましい場合には、臨床医がガイドラインに従うことを含める) とを比較することである。これにより、ドメインのさらなる適応化に対して、必要ないくつかの質問を評価することができる。第一に、2 つの戦略間でアウトカムに差があるかどうかを予備的に検討することができる。ガイドラインが推奨する戦略は広く遵守されていないため、このことは重要である。第二に、重症 CAP 患者におけるガイドライン治療の遵守を評価することができる。私たちの目的は、さまざまな側面からガイドラインに基づく治療への遵守に対する障壁を理解することである。ガイドラインの推奨にもかかわらず、遵守が一貫して達成できない場合、すべての合理的な障害に対処した後にも実施できない介入は、プラットフォーム内での継続的な評価には適していない可能性がある。第三に、臨床医に基づく換気戦略を評価することにより、臨床医がガイドラインで推奨されている戦略に従うことを選択する頻度、およびガイドラインに従わないことを選択する場合について明らかにし、ならびに使用されている多様な「(通常診療における) 野生的な 'wild-type'」戦略を明らかにする。後者の情報は、一般的に使用される戦略の特定に有用である。かつ、その戦略は、人工呼吸器管理ドメインの後続段階に、実施可能な介入として定義できる可能性がある。四番目として、これら 2 つの選択肢に無作為化することで、換気戦略の選択に影響を及ぼす患者特性 (すなわち $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ で測定した疾患閾値の重症度 [各ユニットが無作為化の均衡点として選択]) の評価と、これらの患者特性が異なる治療戦略の効果修飾因子としてどのように機能するかの評価が可能になる。

予備段階から得られる、予想されるアウトカムには以下が含まれる：

- 現在使用されている人工呼吸器管理戦略の詳細な説明
- プロトコルに基づく戦略と臨床医の判断に基づく戦略との間での換気パラメータの相違の評価、および臨床医の判断に基づく戦略内における確認可能な個々の人工呼吸器管理パターンの特長
- プロトコルに基づく戦略と臨床医の判断に基づく戦略との間の治療効果の差の予備的評価
- 特定した階層における治療効果の差の予備的評価
- プロトコルに基づく戦略と臨床医の判断に基づく戦略との間に相違がない場合

は、プロトコルに基づく戦略は、さらに特定される異なる人工呼吸器戦略が評価される際の対照群となる。

- 臨床医の判断に基づく治療戦略がプロトコルで規定する治療戦略よりも優れている場合は、追加の適応化には、臨床医が選択した幅広い選択肢において特定可能な異なる人工呼吸器戦略の検証を含める。
- プロトコルに基づく治療戦略と臨床医の判断に基づく治療戦略との間に相違が認められる一方で、どちらに優位性があるか不明確な場合は、プロトコルに基づく戦略を共通の対照群として継続し、さらに通常診療における異なる人工呼吸器戦略を定義し継続することは合理的である。
- 差が認められない場合（400 名の被験者では統計学的検出力が限られている）は、追加の適応化において、プロトコルに基づく戦略を 1 つの介入として、また臨床医の判断に基づく戦略のうち 1 つ以上の特定される異なる人工呼吸器戦略を代替の介入として進めるものとする。
- 重症度の閾値に対する分布の評価（その閾値において臨床医が無作為化を許容する）は、登録基準の適応または順序階層の提供に対して役立つ可能性がある。参加する ICU は、それらに対して患者の継続的な無作為化に同意する。

6.4.3. 現行診療の不均一性の範囲内における検証可能な戦略の同定

予備段階の重要な要素は、臨床医の判断に基づく介入に無作為化された被験者から、定義可能な人工呼吸器戦略を特定することである。いくつかの戦略が検討される可能性がある。1 つのアプローチとして、参加臨床医に質問するという定性的な方法の使用がある。さまざまな特性を有する被験者に対する換気へのアプローチ、および換気戦略を変更させる生理学的異常の閾値について質問する。一部の ICU 内では、戦略におけるばらつきは限定的である。つまり、人工呼吸器管理に対して「ユニットレベル」のアプローチがある。1 つの ICU が特定の戦略に従っていると考える場合、この戦略は特定し説明することが可能である。もう 1 つのアプローチは、臨床医の判断に基づく換気を受ける被験者に対して換気戦略を設定し調節した時点での臨床的思考を明らかにすることである。最後に、機械学習などのデータに基づくアプローチが、臨床医の判断に基づく換気戦略を受ける被験者のデータセットに適用される可能性がある。

6.4.4. 現在の診療の不均一性に対する分析的アプローチ

予備段階では、REMAP-CAP のプラットフォームへの登録基準を満たし、ICU で侵襲的人工呼吸器管理を受けている患者を登録する。本臨床試験では、肺の生理機能、換気戦略およびアウトカムに関連する情報を収集する。

いくつかの異なる分析アプローチを検討する可能性がある。可能であれば、複数の分

析手法を用いることが有用である。複数の分析手法間で結果の一貫性を保つことは、結論の妥当性に関する信頼度を高める。これらの考えられるアプローチを各節で概説する。すべてのアプローチは、定義可能な被験者特性（ARDS の有無、肺コンプライアンス、片側または両側性、P:F 比など）に応じた治療効果の修正（行った場合）を示すように、デザインされている。

6.4.4.1. 予め定められたユニット特有の換気戦略パターン

参加している各 ICU には、パンデミックをもたらす感染症が疑われる、または確定診断された被験者層の状態に応じた換気戦略が、「ユニットレベル」のアプローチとして存在するか尋ねられる。その ICU で、さまざまなシナリオの中で患者に対してどのように換気を行っているかについても尋ねられる：

- 重症 ARDS（すなわち、肺コンプライアンス不良の両側性浸潤）
- 重症度の低い ARDS（すなわち、肺コンプライアンスが不良な両側性浸潤および肺コンプライアンス不良ではない両側性浸潤）
- ARDS を認めない（すなわち、片側性の浸潤があるが、P:F 比の範囲が異なる）

可能であれば、複数の ICU 間で類似した戦略を特定し、定義された戦略として分析する。ICU が特定の戦略に従うと考える場合、1 つの国にネスティングされる複数の参加 ICU は、説明変数として階層ベイズモデルで評価する。これには、1 つ以上の参加 ICU が、パンデミックをもたらす感染症が疑われる、または確定診断された被験者の換気のために、特定のプロトコルを選択することを許容することが含まれる。これは、「臨床医の判断に基づく」換気戦略全体の中で定義された戦略として同定される。

6.4.4.2. 観察されたユニット特有の換気戦略パターン

可能であれば、単一の ICU 内でネスティングされた特定可能な換気戦略（すなわち 6.7.3 で特定されたもの）を、パンデミックをもたらす感染症が疑われる、または確定診断された被験者の状態ごとに層別化されたモデルで評価する。ユニットおよび国レベルの効果を考慮した階層ベイズモデル内で適宜実施する。

6.4.4.3. 観察された個々の被験者の換気戦略パターン

可能であれば、特定可能な換気戦略（すなわち 6.7.3 で特定されたもの）を、ある単一の ICU 内における戦略というネスティングを行わないモデルで評価する。

6.4.4.4. 個々の被験者の観察解析

観察解析については、潜在的な効果修飾因子（すなわち、COVID 急性呼吸不全の疑い、または確定診断の有無を問わない）および交絡因子（交絡に寄与する変数は潜在的に動

的である可能性に注意する) を考慮に入れて、人工呼吸器のパラメータとアウトカムとの関連性を検討する解析を実施することがある。

6.4.5. 解析の原則

このドメインの予備段階では固定症例数を選択し、解析を実施後、結果を発表し公表する。公表された結果に基づいて以降の適応化を計画する。必要に応じ、予備段階の登録被験者から収集したデータは、解析に使用されるか、進行中のモデルにおいて事前データを作成するために使用される可能性がある。適宜、階層ベイズモデルを用いて、換気戦略のさまざまな修正可能な要素の治療効果を把握する。

このドメインは、コアプロトコルの要件を遵守している。シミュレーションは実施しないが、事前規定したデザインの要素はこの段階の予備的な性質と固定症例数のみなので、これは適切である。したがって、予備段階の目的達成のために、タイプ I およびタイプ II エラーのリスクを理解するためのシミュレーションを実施する必要はない。

6.5. 背景のまとめ

人工呼吸器管理を必要とする COVID ではない重症 CAP と、COVID による急性呼吸不全は、罹患率および死亡率と有意に関連している。CAP は、概して侵襲的人工呼吸器管理を必要とする。この換気は、損傷した肺をさらに傷める可能性がある。国際的なガイドラインには、このような患者の治療に関するいくつかの原則が記載されているが、これらの推奨の多くは、弱いエビデンスまたは ARDS 患者からのデータの外挿 (COVID ではない CAP、または COVID による急性呼吸不全の全患者に対して正当化できない) のいずれかに依存している。最適な換気戦略に関しては、かなりの不確実性が残る。この不確実性のために、臨床医はこれらの推奨事項を遵守することが難しいと考えられる。

人工呼吸器管理ドメインの予備段階では、患者を臨床医の判断に基づく治療またはプロトコルに基づく治療に無作為化する。この段階で得られた情報は、登録基準の設定、介入の決定、治療効果の差と関連する可能性のある階層の特定など、人工呼吸器管理ドメインの後続段階をデザインするために使用される。

7. ドメインの目的

このドメインの長期目標は、侵襲的人工呼吸器管理を受けている重症の CAP および COVID-19 肺炎患者の治療に最も効果的な換気戦略を策定することである。

固定症例数に基づいた本ドメインの初期段階の目的は、以下のとおりである：

1. REMAP-CAP 試験に登録された侵襲的人工呼吸器換気を受けている被験者の生理学的および換気に関するデータを収集する。
2. プロトコルに基づく人工呼吸器管理と臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理の分

離評価を行う。

- COVID-19 による急性呼吸不全の疑い、または確定診断の有無を問わない患者を対象として、プロトコルに基づく人工呼吸器管理への遵守状況を評価する。
- プロトコルに基づく人工呼吸器管理を受ける被験者と、臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理を受ける被験者の間でアウトカムを比較し、パンデミックをもたらす感染症が疑われるまたは確定診断を受けているかにより規定された階層、および $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 比の順序階層にわたって、潜在的な治療効果の差を評価する。
- 臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理のパターンを特定し、初期段階内の「介入群」として解析する、または後続段階に介入として実施される可能性があるものとして扱う、またはその両者を行う。
- 臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理内の、異なる「介入群」の被験者のアウトカムを比較する。その際、評価可能な階層全体で、プロトコルに基づく人工呼吸器管理を一般的な対照群として用いる。
- さまざまな換気戦略の治療効果に対して影響を及ぼす可能性があり、後続段階の層変数として使用する可能性がある変数を特定する。
- 情報と分析を活用して、プロトコルのデザインおよび後続段階における人工呼吸器管理ドメインの事前規定される適応化を修正する。

登録後 90 日時点での全死因死亡率は、受けた人工呼吸器管理戦略によって異なると仮定する。この予備段階は、優位性を実証するには検出力が不足している可能性がある。ただし、後続段階の計画には必要となる。臨床試験に用いられる現行の換気戦略は以下のとおりである：

- プロトコルに基づく人工呼吸器管理
- 臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理

他にも複数の仮説があるが、これらはすべて予備的なものであり、仮説生成的なものであると考えられる。これらの仮説は以下のとおりである：

- 臨床医の判断に基づく換気戦略の範囲内では、90 日間の死亡率は定義可能な換気戦略のパターンによって異なる。
- ベースライン時の階層 ($\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 比、パンデミックをもたらす感染症に関する階層)、肺コンプライアンス、片側または両側肺疾患 (浸潤) に応じて、割付状況とアウトカムの間には相互作用がある。

本ドメインの長期的な目的は、最適な換気戦略を特定すること、さらに定義可能なベースライン特性が異なる患者間における最適戦略の違い、また経時的な肺疾患の進行を

通じた最適戦略の違いを特定することである。予備段階の目標は以下のとおりである：

- 本ドメインの後続段階で介入として用いられる可能性のある、検証可能で実施可能な換気戦略を特定する。
- 考えられる治療効果の違いの評価を可能にし、反応適応性無作為化（RAR）の実施に使用できるベースラインの層別化変数を特定する。
- これらの要素を考慮して、ドメインを適応させる。

8. 臨床試験デザイン

8.1. 臨床試験デザインの概要

本ドメインは、重症 CAP に関する REMAP 試験の一環として実施する（関連のコア文書を参照）。予備段階では、治療割り付けの適応化は行わない。本ドメインは、CAP 以外の原因による呼吸不全患者の組み入れによって補完されるようにデザインされているが、このことが現行のデザインの特徴ではない。

本ドメインは REMAP-CAP の一環として実施されるが、REMAP-CAP の他のドメインとは異なる統計モデルを使用する。本ドメインに適用される階層は、パンデミックをもたらす感染症に関する状態および $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 比である。 $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ に関して、本ドメインに適用される階層は、関連するコアプロトコルの定義では重症度のサブセットであるが、無作為化時または割り付けを明らかにする時点で階層として適用される。

8.2. 対象集団

REMAP 試験では、ICU に入院した重症の CAP 患者および ICU に入院した COVID-19 感染が疑われる、または確定診断された急性疾患の患者を登録する。

8.3. 適格基準

患者は、REMAP-CAP コアプロトコル（+パンデミック関連付録）または REMAP-COVID コアプロトコルのいずれかに規定されたプラットフォームレベルの選択基準のすべてを満たし、プラットフォームレベルの除外基準のいずれにも該当しない場合、このドメインに適格となる。REMAP-CAP 試験の対象とならない患者は、人工呼吸器管理ドメインから除外される症状がある可能性がある。

8.3.1. ドメイン選択基準

以下の基準を満たす患者を本ドメインの対象とする：

- 侵襲的人工呼吸器管理を受けている
- 直前の 6 時間以内に得られた直近の $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 比が 200 mmHg 未満である
- 臨床医が、患者は翌日も侵襲的人工呼吸器管理を必要とすると判断している

- 臨床医がプロトコルに基づく人工呼吸器管理戦略、または臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理戦略のいずれかが患者にとって妥当であると判断している

8.3.2. ドメイン除外基準

以下のいずれかに該当する患者は、本領域から除外する：

- 侵襲的人工呼吸器管理の開始から 48 時間以上経過している
- 臨床医が、このドメインへの参加が患者にとって最大の利益にならないと判断している

8.4. 介入

8.4.1. 人工呼吸器管理介入

患者を、非盲検試験による以下の介入法のいずれかに無作為に割り付ける。

- プロトコルに基づく人工呼吸器管理
- 臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理

8.4.2. 生理学的目標（割付状況を明らかにする前に設定され、両介入に共通）

REMAP-CAP 試験の酸素飽和度の目標に関するドメインが作成される場合、この目標値が本ドメイン内で無作為化によって、酸素飽和度の目標に関するドメインに割付を受けた被験者に対して割り付けられることになる。酸素飽和度の目標に関するドメインがない場合、適格性確認時に、臨床医は酸素飽和度の最新の目標範囲を設定する。これは被験者の割付状況の一部として提供されるが、臨床医が決定し、いつでも調整することができる。

適格性確認時に、臨床医は動脈血 PaCO₂ の目標範囲を設定する。これは被験者の割付状況の一部として提供されるが、臨床医が決定し、いつでも調整することができる。

8.4.3. 臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理戦略

臨床医は、被験者に対して通常使用している換気モードおよびすべての換気パラメータを選択する。許容可能な換気モードには、従圧式、同期式間欠的強制換気（SIMV）、補助調節換気（AC）および気道圧解放換気（APRV）が含まれるが、これらに限定されない。換気モードを含むすべての換気パラメータは、いつでも調整できる。臨床医が通常、低一回換気量の換気を行う場合、これは許容される。

鎮静薬は、臨床医の判断に従って使用されるものとする。筋弛緩薬の投与の有無に関わらず、被験者の安全と快適性を確保し、特定の人工呼吸器設定による送気を可能にするために使用される。

参加する各 ICU は、最も一般的に使用されている人工呼吸器管理戦略の概要を示すこ

とが求められる。この戦略は、被験者の治療の指針として利用されると考えられるが、単に助言とみなされ本指針からの逸脱はいつでも認められる。

8.4.4. プロトコルに基づく人工呼吸器管理戦略

適格性確認時に、可能であれば、被験者の身長をオンライン適格性システムに入力する。身長から PBW が計算され、人工呼吸器に設定される開始一回換気量 (6.0 mL/kg PBW の一回換気量に相当する) が決まる。臨床医は、SIMV、補助調節換気、または圧制御従量式換気のいずれかに換気モードを設定する。一回換気量をオンライン適格性システムで指定された量または施設で計算された量に設定する。プラトー圧が 30 cm H₂O を超える場合は、一回換気量を 5~10%の増量に抑える必要があるが、最初に規定した一回換気量の 65%以上 (4.0 mL/kg PBW に相当) とすること。いずれの時点でも、被験者の身長から計算して一回換気量が規定値を下回りプラトー圧が 29 cm H₂O 以下の場合、5%単位で一回換気量を増やし、30 cm H₂O 以下のプラトー圧を維持しながら、規定の目標一回換気量に近い (ただしそれを超えない) 一回換気量を達成する必要がある。

呼吸数は、PaCO₂ 目標値を達成するために臨床医が設定し、必要に応じて調整する。PaCO₂ 目標値に到達できない場合は、呼吸数を上方に調整して、常に (動脈血の pH が 7.15 未満でない限り、以下を参照)、一回換気量 (およびプラトー圧目標値) を維持する。最大呼吸数は 35 回/分である。

鎮静薬は、臨床医の判断に従って使用されるものとする。筋弛緩薬の投与の有無に関わらず、被験者の安全と快適性を確保し、特定の人工呼吸器設定による送気を可能にするために使用される。

動脈の pH が 7.15 未満の場合、動脈の pH が 7.15 を超えるまで一回換気量を 5~10% ずつ増加することができる。なお、pH を 7.15 以上に維持するために必要であれば、プラトー圧が 30 cm H₂O を超えることも認められる。重症のアシドーシスが認められる場合、臨床医の判断で重炭酸を投与する場合がある。アシドーシスにおいて代謝性の要素が過剰な場合は、臨床医の判断で持続的腎代替療法を開始することも可能である。

pH が 7.15 未満でない限り、6.0 mL/kg PBW を超える一回換気量または 30 cmH₂O 以上のプラトー圧を設定することはプロトコル逸脱となる。

FiO₂ および PEEP について、常に PaO₂/SaO₂ が目標範囲内となるよう人工呼吸器を設定の上、FiO₂ および PEEP の最小値の組み合わせを調節する。必要に応じて、以下に示した ARMA ARDSnet 試験 (標準 PEEP 群) または LOVS and ALVEOLI 試験 (高 PEEP 群) から作成した表を参照すること (Meade et al., 2008, Brower et al., 2004)。標準 PEEP 群を含むオリジナルの ARDSnet が人工呼吸器管理の試験において対照群であることが多いこと、また多くのユニットが依然としてオリジナルの ARDSnet プロトコル (標

準 PEEP 群のアプローチを含む) を使用していることを考慮し、以下の FiO₂/PEEP 表のいずれかの使用が許可されている。参加する ICU は、プロトコルに基づく介入において用いる PEEP 表を *事前に* 公表する必要がある。

ARDSnet PEEP (標準 PEEP) 戦略

FiO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP (cm H ₂ O)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

または LOVS/ALVEOLI (高 PEEP) 戦略

FiO ₂	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
PEEP (cm H ₂ O)	5~14	10~18	16~20	20	20	20~22	22	22-24

被験者の酸素飽和度が著しく突然低下した場合は、目標範囲内の酸素飽和度を達成するために必要なときに、表の左から右へ移り PEEP/FiO₂ を急速に上昇させることができる。SaO₂の精度に疑問がある場合は、動脈血ガスを測定し、必要に応じて PEEP および FiO₂ を調整する。

プロトコルに基づく人工呼吸器管理戦略の実施は、臨床試験実施機関のスタッフのトレーニング、臨床における試験関連設備の利用、プロトコルの遵守に関する施設への監査およびフィードバックを通じて進められる。対照の人工呼吸器管理モード (従圧式、APRV) の使用はいずれも、プロトコル逸脱となる。表に規定されていない PEEP と FiO₂ の併用は、プラトー圧が 30 cm H₂O 以上でない限り、プロトコル逸脱となる。

8.4.5. ドメインの介入の実施期間

本ドメインにおいて記載された介入の実施期間は、臨床医の判断に任される。本ドメインの組み入れ基準は、24 時間以上の換気が必要となる可能性が高い患者を特定するようデザインされている。割り付けられた治療の遵守は、被験者が侵襲的人工呼吸器管理を使用している間、または 28 日間のいずれか早い方まで継続するものとする。自発換気への導入および移行は、臨床医の判断に任される。補助なしまたは最低限の補助による自発換気の試行に対する準備ができていかどうかの基準は、本臨床試験では規定されておらず、臨床医の判断に任される。抜管または気管切開チューブ挿入の基準は、本臨

床試験では規定されておらず、臨床医の判断に任される。

8.5. 併用療法

鎮静薬の選択、鎮静深度、筋弛緩薬の使用、重症低酸素血症に対する救済療法の使用（腹臥位、吸入肺血管拡張薬、ECMO、および ECCO₂R を含む）を含め、その他のすべての介入は臨床医の指示に従うが、これらの使用については記録する。

8.6. 評価項目

8.6.1. 主要評価項目

本ドメインの主要評価項目は、90 日時点の全死因死亡率とする。

8.6.2. 副次評価項目

すべての副次評価項目は、REMAP-CAP コアプロトコル（+パンデミック関連付録）または REMAP-COVID コアプロトコルに規定されている。

ドメイン特有の副次アウトカム指標（指標入院時に発生、登録から 90 日後に打ち切り）は以下のとおりである：

- 救済療法の実施
- 気圧性外傷の発現
- コアプロトコルで定義され、本 DSA で規定されている SAE

8.6.3. プロセスの評価項目

人工呼吸器の設定、酸素飽和度および動脈血 PaCO₂ の目標値、ならびに動脈血ガスの対応する結果を記録する。無作為化の均衡の閾値、望ましい戦略の選択、および遵守に対する障壁に影響を及ぼす因子の定性的および定量的評価を行う。

9. 臨床試験の実施

9.1. ドメイン特有のデータ収集

9.1.1. 臨床データ収集

追加のドメイン特有データを収集する。

- ベースラインの換気、生理学的パラメータ、動脈血ガスパラメータ
- 換気、生理学的パラメータ、動脈血ガスパラメータ（連日）
- 規定されている場合、生理学的パラメータ（連日）
- 腹臥位換気の実施と期間
- 救済療法の実施
- 気圧性外傷の発現

9.2. 中止基準

REMAP-CAP 試験参加の中止基準については、関連するコアプロトコルを参照すること。

9.3. 盲検化

9.3.1. 盲検化

人工呼吸器管理ドメインにおける介入は、被験者を適切に治療するためには、臨床医が人工呼吸器設定の知識を必要とするため、盲検化には適していない。

9.3.2. 盲検解除

関連なし

10. 統計学的考察

10.1. ドメイン特有の中止基準

関連するコアプロトコルに明記されているように、本ドメインは、任意の中間解析時のプラットフォーム結論を報告することができる。考えられるプラットフォーム結論は、いずれかの介入の優位性（対応する劣性を伴う）である。プラットフォーム結論の同等性は、予備段階では評価しない。

プラットフォーム結論が得られない場合、本ドメインの解析は 400 名の被験者登録後に行うが、この版のプロトコルを用いた無作為化は 400 名の被験者の登録後も継続する。初期段階で得られた結論は解析対象となり、後続ドメインの適応化の指針に使用される。

10.2. 臨床医の判断に基づく換気戦略の分類

10.2.1. ユニットレベルの自己カテゴリー化

臨床試験実施施設の開始プロセスの一環として、当該施設の臨床医の意見を入手する。これには、ガイドライン推奨の換気を使用していると考えているか否かも含める。使用している場合はどのカテゴリーの被験者に対して使用しているかも含める。ガイドライン推奨の換気を使用しない場合、換気戦略の一般的なパターンを特定する。施設間で一般的な換気戦略のパターンを特定し、共有するパターンの換気戦略ごとに施設を分類する。

10.2.2. 観察によるユニットレベルのカテゴリー化

非無作為化および無作為化された被験者から得られたデータを解析して、CAP 患者および COVID-19 感染が疑われる、または確定診断された患者における換気戦略の一般的なパターンを特定する。施設間で一般的な換気戦略のパターンを特定し、共有するパタ

ーンの換気戦略ごとに施設を分類する。

10.2.3. 被験者レベルのカテゴリー化

非無作為化および無作為化された被験者から得られたデータを解析して、換気戦略の一般的なパターンを特定する。参加施設に関わらず、すべての被験者に一般的な換気戦略のパターンを特定して、被験者を共有する換気戦略に従って分類する。

10.2.4. カテゴリー化の決定方法

分類木と回帰木 (CART) およびロジスティック回帰など、従来の統計手法を用いてカテゴリーを特定する。研究責任医師が利用できる場合は、ネットワーク解析などの追加の方法の使用も認められる。

10.3. 統計解析

10.3.1. 統計解析の原則

人工呼吸器管理ドメインの統計解析は、本 DSA に概説するとおり、関連するコアプロトコルに説明された原則 (修正も含む) に従う。

治療効果は、REMAP-CAP の他のドメインに用いられるモデルとは異なる統計モデルを用いて、このドメインを評価する。このモデルは、運用文書において規定および説明される。運用文書は定期的に更新される可能性がある。このモデルでは、ベースライン共変数を調整した後、臨床医の判断に基づくまたはガイドラインに基づく換気戦略の割付状況に応じて、優位性の確率を推定する。初期段階では同等性の評価は実施しない。統計モデルには、パンデミックをもたらす感染症による層別化も含み、階層間の情報の借用を許可する。無作為化は、割付状況の把握時期に実施する。すなわち、必ずしもいずれかのドメインにおける最初の割付時点で実施する必要はない。これにより、無作為化時点で、該当する階層を適用することができる。追加階層は $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 比の順序階層カテゴリーで構成され、階層の順序カテゴリー全体での情報の借用を許可する。統計トリガーおよびプラットフォーム結論の使用は、コアプロトコルの規定に従う。初期段階の症例数は、無作為化された最大 400 例とする。

適切な場合には、階層ベイズモデルと合わせて同一または同様のモデルを用いて、特定の換気戦略の効果を評価する。これらの解析において、臨床医の判断に基づく戦略内の被験者は、個別の換気戦略を特定する群に従って解析を行い、施設レベル (自己報告による施設戦略および観察による施設戦略) および被験者レベルの両方で、適用された解析を実施する。必要に応じて、階層ベイズモデルを使用して、換気戦略の被験者レベルと施設レベルのカテゴリー間の関係を考慮し、換気パラメータの影響、ならびに基礎疾患の進行および代替の階層を評価する。非無作為化データを用いた感度分析を実施す

る可能性がある。

10.3.2. 階層

本ドメインの階層構造は、無作為時におけるパンデミックをもたらす感染症の 2 つのカテゴリーと、 $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 比によって定義される 3 つの順序階層カテゴリーを組み合わせによる 2×3 の表から構成される（本ドメインでは割付状況の把握時期に無作為化を実施し、REMAP-CAP の他のドメインとは異なることに注意する）。順序階層は以下のとおりである：

- $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 比が 100 未満
- $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 比が 100 以上 150 未満
- $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 比が 150 以上 200 未満

これらのカテゴリーは、コアプロトコルに定義されているとおり、重症度のサブセットである。

10.3.3. 主解析

主解析では、臨床医の判断に基づくまたはプロトコルに基づく換気戦略への割り付けにより主要な効果を評価する。各階層を別々に解析するが、各階層の順序構造を認識しながら、各階層の共通点を把握する。さらに、本統計モデルでは、1 つの階層における換気戦略の有効性に関連するエビデンスを、他の階層における事後確率の推定に（情報の借用を介して）利用することを認める。ただし、隣接する階層における治療効果が同程度である場合に限られる。本モデルでは、人口統計学的因子および重症度因子を調整するが、これらの共変数について治療効果の個別の推定は行わない。

主要解析対象集団は、割付状況を受けた被験者、すなわち intention to treat (ITT) 集団である。追加解析は、プロトコルに基づいて（すなわち、ガイドラインの遵守を考慮して）、また非無作為化患者からのデータを用いて実施することがある。

10.3.4. 換気パターンの記述的解析

必要に応じて、従来のパラメトリックまたはノンパラメトリック統計手法を用いて、換気モード、一回換気量、気道圧、PEEP、飽和目標値とその達成度、 PaCO_2 目標値とその達成度など、観察される換気設定を記述する。

10.3.5. 副次解析

一連の副次解析を実施する。複数の異なる解析間における一貫した結果が重視される。

10.3.5.1. プロトコルに基づく換気戦略の遵守の評価

プロトコルに基づく換気戦略の遵守は、被験者が強制換気モードでの治療を受けた合

計時間のうち、本戦略が実施された期間の割合（28 日で打ち切りとする）によって評価する。また、戦略が実施された期間において、プロトコルを遵守した一回換気量および PEEP 測定値の割合によって評価する。遵守に関連する因子を、ロジスティック回帰分析により、以下の変数を用いて評価する（ただしこれに限定されない）：年齢、併存疾患（慢性閉塞性肺疾患、COPD を含む）、肺病変パターン（片側性 CAP、中等症／重症の ARDS を伴わない両側性 CAP、中等症／重症の ARDS を伴わない両側性 CAP、または中等症／重症の ARDS）、肺コンプライアンス、 $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 比の階層、パンデミックをもたらす感染症の階層および参加施設。解析対象集団は、プロトコルに基づく換気戦略に割り付けられた被験者で構成される。

10.3.5.2. 臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理における介入群として解析可能なパターンの特定

参加する各 ICU に対し、自己報告を用いて、一般的に適用される換気戦略を特定するように依頼する。これには換気モードに関する以下の情報が含まれる：一回換気量、プラトー圧、酸素飽和度、 PaCO_2 の 1 つ以上の目標値、APRV の使用および自発換気への切り替え時期。この情報に対する定性的主題解析を用いて、相互排他的または重複する可能性のある換気戦略の候補を特定する。

複数の方法を用いて、換気戦略の一般的なパターンを特定する。これらは、観察された換気パターンが候補となる換気戦略に一致する範囲を対象とする。候補となる戦略は、自己報告戦略の解析、CART またはロジスティック回帰に基づく方法、およびネットワーク解析（記録されたすべてのパラメータの共通性を特定し、これらをノードの類似性に整理する）により特定される。

解析対象集団は、臨床医の判断に基づく人工呼吸管理戦略に無作為化された被験者とする。

また、特定された換気戦略を研究責任医師が評価し、プロトコルを用いてこれらの戦略をどの程度実施できるかを決定する。

10.3.5.3. 特定された換気戦略パターンに関連する治療効果の評価

ベイズ統計モデルでは、プロトコルに基づく換気戦略を一般的な対照として用い、臨床医の判断に基づく換気戦略に割り付けられた被験者を対象として、換気戦略について特定されたさまざまなパターンの治療効果を評価する。主要解析に使用するモデルと類似または同一のモデルを使用する。適切な場合、特定された戦略の類似した要素をグループ化する階層構造を利用することができる。このような要素とは、例えば APRV、APRV を用いない被験者における従圧式と従量式（および一回換気量や吸気圧を目標とされているか否か）、および PEEP の使用などである。解析の単位を、自己報告による

換気戦略および観察された換気戦略に従った参加 ICU のカテゴリーとする解析も実施する。パンデミックをもたらす感染症の階層および PaO₂:FiO₂ の順序階層を用いて解析を実施し、同じベースラインの共変量を考慮する。

解析対象集団は、無作為化されたすべての被験者とする。

10.3.6. 治療効果を変化させる可能性のある変数の特定

初期段階の重要な要素は、後続段階における層変数の特定である。初期段階では PaO₂:FiO₂ 比を層変数として選択しているが、他の変数（単独または PaO₂:FiO₂ 比との併用）の方が、治療効果の差に関連する被験者特性を特定する可能性が高いと考えられる。層別化に使用される代替の変数の可能性は、以下のベースライン変数に従って、治療効果の差を検討するベイズ統計モデルを用いて評価する：年齢、併存疾患（COPD を含む）、肺病変パターン（片側性 CAP、中等症／重症の ARDS を伴わない両側性 CAP、中等症／重症の ARDS）、割り付けられた換気戦略の治療効果に対する肺コンプライアンス、ならびに臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理戦略に割り付けられた被験者における特定された換気パターン。

10.3.7. プロトコルに基づく換気戦略と臨床医の判断に基づく換気戦略の分離評価

従来の統計学的手法を用いて換気パラメータに関する分離評価を行う。換気パラメータには、換気モード、一回換気量、吸気圧、PEEP、および自発換気の開始が含まれるが、これらに限定されない。ロジスティック回帰法を用いて、分離に関連する因子を特定する。評価する変数には、年齢、併存疾患（COPD を含む）、肺病変パターン（片側性 CAP、ARDS を伴わない両側性 CAP、ARDS）、肺コンプライアンス、階層、参加施設が含まれるが、これらに限定されない。

10.3.8. 症例数および検出力

この初期段階は、コアプロトコルに記載されているとおり、継続的なプラットフォームの一部として実施する。予想される治療効果の程度を事前に規定する根拠がほとんどないため、主解析に使用可能な統計学的検出力を規定することは困難である。400 例の症例数では、相当程度の治療効果のみが検出可能であると予測される。臨床医の判断に基づく人工呼吸器管理戦略において、特定されるばらつきの評価に使用できる統計学的検出力は、比例して小さくなる。

初期段階の主要目的は、生成されたデータを利用してドメインを再設計することである。400 例のデータが不十分な場合には、初期段階を延長することができる。400 例という症例数は、予想される募集率、ならびに後続期間をデザインするためのデータの必要性和、初期から後続段階に可能な限り迅速に移行するために必要不可欠な時間との間

の妥協点に基づいて選択された。なお、初期段階はパイロット試験とみなすことができる。

10.4. 無作為化の把握時期（割付状況の把握に関するタイミング）

割付状況の把握時期と介入の実施については、即時の割付状態の把握と開始を伴う無作為化割付に規定されている。

10.5. その他のドメインにおける介入との相互作用

人工呼吸器管理ドメインに対して異なる統計モデルを使用するため、他のドメインとの相互作用は評価できない。

10.6. 介入のネスティング

ネスティングは本ドメインには適用されない。

11. 倫理的配慮

11.1. データ安全性モニタリング委員会

データ安全性モニタリング委員会（DSMB）は、主要評価項目に関する異なる介入の優位性、劣性、または同等性が可能であることを認識し、それに応じて適応解析を解釈し、また人工呼吸器管理ドメインのこの初期段階の目的を認識しているものとする。

11.2. 予想されるドメイン特有の有害事象

人工呼吸器管理ドメインに関連する予想されるドメイン特有の有害事象には以下が含まれる：

- 気圧性外傷（気胸、皮下気腫など）

その他の重篤な有害事象（SAE）は、研究責任医師の意見により、その事象が臨床試験介入または臨床試験参加の結果として生じたことが合理的である場合にのみ報告する（関連するコアプロトコルを参照）。

11.3. ドメイン特有の同意に関する課題

本ドメインのすべての適格患者は、侵襲的人工呼吸器管理実施のための鎮静薬投与に関して同意する能力がない。換気戦略はすべて、参加 ICU における標準治療の範囲内で実施する。治療選択肢は、国際的なガイドラインで推奨されているもの、または国際的なガイドライン以外で患者が受けた可能性の高い治療のいずれかである。臨床医が、本ドメインへの参加が患者にとって最大の利益にならないと判断する場合は、当該患者は

無作為化から除外する。こうした背景により、可能であれば、事前の同意は得ずに登録を行うことを提案する。患者の代理人、患者、または両者から可能な限り速やかに同意を得るものとする。

パンデミック時には、感染患者の親族が訪問できない可能性がある。このような状況では、電子的および電話連絡を含む代替的な同意確認方法が、プラットフォームの本ドメイン（およびその他のドメイン）への参加に対する同意確認方法として認められることがある（適切な倫理審査機関によって認められている）。

臨床医は、このドメインへの参加が患者にとって最大の利益にならないと判断する場合は、患者を登録しないように指示される。

12. ガバナンスに関する課題

12.1. ドメインの資金

REMAP-CAP 試験の資金源は、コアプロトコルに明記されている。本ドメインには、追加のドメイン特有の資金提供は受けていないが、本ドメインの存続期間中に、このような資金を受ける可能性がある。

12.2. ドメインの介入および評価基準への資金提供

すべての被験者は人工呼吸器管理を必要とする。参加施設のすべての人工呼吸器で利用可能な換気パラメータの設定に対して、追加の費用は発生しない。

12.3. ドメイン特有の利益申告

REMAP-CAP 試験に関与するすべての研究責任医師は、REMAP-CAP ウェブサイト上で利益に関するレジストリを維持する。これらは定期的に更新され、臨床試験ウェブサイトで公開される。

13. 参考文献

- ABROUG, F., OUANES-BESBES, L., ELATROUS, S. & BROCHARD, L. 2008. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med*, 34, 1002-11.
- ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, N., BROWER, R. G., MATTHAY, M. A., MORRIS, A., SCHOENFELD, D., THOMPSON, B. T. & WHEELER, A. 2000. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 342, 1301-8.
- ALHAZZANI, W., MOLLER, M. H., ARABI, Y. M., LOEB, M., GONG, M. N., FAN, E., OCZKOWSKI, S., LEVY, M. M., DERDE, L., DZIERBA, A., DU, B., ABOODI, M., WUNSCH, H., CECCONI, M., KOH, Y., CHERTOW, D. S., MAITLAND, K., ALSHAMSI, F., BELLEY-COTE, E., GRECO, M., LAUNDY, M., MORGAN, J. S., KESECIOGLU, J., MCGEER, A., MERMEL, L., MAMMEN, M. J., ALEXANDER, P. E., ARRINGTON, A., CENTOFANTI, J. E., CITERIO, G., BAW, B., MEMISH, Z. A., HAMMOND, N., HAYDEN, F. G., EVANS, L. & RHODES, A. 2020a. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*, 48, e440-e469.
- ALHAZZANI, W., MOLLER, M. H., ARABI, Y. M., LOEB, M., GONG, M. N., FAN, E., OCZKOWSKI, S., LEVY, M. M., DERDE, L., DZIERBA, A., DU, B., ABOODI, M., WUNSCH, H., CECCONI, M., KOH, Y., CHERTOW, D. S., MAITLAND, K., ALSHAMSI, F., BELLEY-COTE, E., GRECO, M., LAUNDY, M., MORGAN, J. S., KESECIOGLU, J., MCGEER, A., MERMEL, L., MAMMEN, M. J., ALEXANDER, P. E., ARRINGTON, A., CENTOFANTI, J. E., CITERIO, G., BAW, B., MEMISH, Z. A., HAMMOND, N., HAYDEN, F. G., EVANS, L. & RHODES, A. 2020b. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*, 46, 854-887.
- AMATO, M. B., BARBAS, C. S., MEDEIROS, D. M., MAGALDI, R. B., SCETTINO, G. P., LORENZI-FILHO, G., KAIRALLA, R. A., DEHEINZELIN, D., MUNOZ, C., OLIVEIRA, R., TAKAGAKI, T. Y. & CARVALHO, C. R. 1998. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 338, 347-54.
- AMATO, M. B., MEADE, M. O., SLUTSKY, A. S., BROCHARD, L., COSTA, E. L., SCHOENFELD, D. A., STEWART, T. E., BRIEL, M., TALMOR, D., MERCAT, A., RICHARD, J. C., CARVALHO, C. R. & BROWER, R. G. 2015. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 372, 747-55.
- ANDREWS, P. L., SHIBER, J. R., JARUGA-KILLEEN, E., ROY, S., SADOWITZ, B., O'TOOLE, R. V., GATTO, L. A., NIEMAN, G. F., SCALEA, T. & HABASHI, N. M. 2013. Early application of airway pressure release ventilation may reduce mortality in high-risk trauma patients: a systematic review of observational trauma ARDS literature. *J Trauma Acute Care Surg*, 75, 635-41.
- BAO, C., LIU, X., ZHANG, H., LI, Y. & LIU, J. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*.
- BEITLER, J. R., SARGE, T., BANNER-GOODSPEED, V. M., GONG, M. N., COOK, D., NOVACK, V., LORING, S. H., TALMOR, D. & GROUP, E. P.-S. 2019. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio2 Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321, 846-857.

- BELLANI, G., LAFFEY, J. G., PHAM, T., FAN, E., BROCHARD, L., ESTEBAN, A., GATTINONI, L., VAN HAREN, F., LARSSON, A., MCAULEY, D. F., RANIERI, M., RUBENFELD, G., THOMPSON, B. T., WRIGGE, H., SLUTSKY, A. S., PESENTI, A., INVESTIGATORS, L. S. & GROUP, E. T. 2016. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*, 315, 788-800.
- BHATRAJU, P. K., GHASSEMIEH, B. J., NICHOLS, M., KIM, R., JEROME, K. R., NALLA, A. K., GRENINGER, A. L., PIPAVATH, S., WURFEL, M. M., EVANS, L., KRITIK, P. A., WEST, T. E., LUKS, A., GERBINO, A., DALE, C. R., GOLDMAN, J. D., O'MAHONY, S. & MIKACENIC, C. 2020. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*, 382, 2012-2022.
- BRIEL, M., MEADE, M., MERCAT, A., BROWER, R. G., TALMOR, D., WALTER, S. D., SLUTSKY, A. S., PULLENAYEGUM, E., ZHOU, Q., COOK, D., BROCHARD, L., RICHARD, J. C., LAMONTAGNE, F., BHATNAGAR, N., STEWART, T. E. & GUYATT, G. 2010. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 303, 865-73.
- BROCHARD, L. 2010. New goals for positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: a paradigm shift or the end of an area of uncertainty? *Am J Respir Crit Care Med*, 181, 528-30.
- BROWER, R. G., LANKEN, P. N., MACINTYRE, N., MATTHAY, M. A., MORRIS, A., ANCIKIEWICZ, M., SCHOENFELD, D., THOMPSON, B. T., NATIONAL HEART, L. & BLOOD INSTITUTE, A. C. T. N. 2004. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 351, 327-36.
- CARSETTI, A., DAMIANI, E., DOMIZI, R., SCORCELLA, C., PANTANETTI, S., FALCETTA, S., DONATI, A. & ADRARIO, E. 2019. Airway pressure release ventilation during acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*, 9, 44.
- COMBES, A., HAJAGE, D., CAPELLIER, G., DEMOULE, A., LAVOUE, S., GUERVILLY, C., DA SILVA, D., ZAFRANI, L., TIROT, P., VEBER, B., MAURY, E., LEVY, B., COHEN, Y., RICHARD, C., KALFON, P., BOUADMA, L., MEHDAOUI, H., BEDUNEAU, G., LEBRETON, G., BROCHARD, L., FERGUSON, N. D., FAN, E., SLUTSKY, A. S., BRODIE, D., MERCAT, A., EOLIA TRIAL GROUP, R. & ECMONET 2018. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 378, 1965-1975.
- DEANS, K. J., MINNECI, P. C., DANNER, R. L., EICHACKER, P. Q. & NATANSON, C. 2010. Practice misalignments in randomized controlled trials: Identification, impact, and potential solutions. *Anesth Analg*, 111, 444-50.
- ESTEBAN, A., ANZUETO, A., FRUTOS, F., ALIA, I., BROCHARD, L., STEWART, T. E., BENITO, S., EPSTEIN, S. K., APEZTEGUIA, C., NIGHTINGALE, P., ARROLIGA, A. C., TOBIN, M. J. & MECHANICAL VENTILATION INTERNATIONAL STUDY, G. 2002. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*, 287, 345-55.
- ESTEBAN, A., FRUTOS-VIVAR, F., MURIEL, A., FERGUSON, N. D., PENUELAS, O., ABRAIRA, V., RAYMONDOS, K., RIOS, F., NIN, N., APEZTEGUIA, C., VIOLI, D. A., THILLE, A. W., BROCHARD, L., GONZALEZ, M., VILLAGOMEZ, A. J., HURTADO, J., DAVIES, A. R., DU, B., MAGGIORE, S. M., PELOSI, P., SOTO, L., TOMICIC, V., D'EMPAIRE, G., MATAMIS, D., ABROUG, F., MORENO, R. P., SOARES, M. A., ARABI, Y., SANDI, F., JIBAJA, M., AMIN, P., KOH, Y., KUIPER, M. A., BULOW, H. H., ZEGGWAGH, A. A. & ANZUETO, A. 2013. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 188, 220-30.
- FAN, E., DEL SORBO, L., GOLIGHER, E. C., HODGSON, C. L., MUNSHI, L., WALKEY, A. J., ADHIKARI, N. K. J., AMATO, M. B. P., BRANSON, R., BROWER, R. G., FERGUSON, N. D., GAJIC, O., GATTINONI,

- L., HESS, D., MANCEBO, J., MEADE, M. O., MCAULEY, D. F., PESENTI, A., RANIERI, V. M., RUBENFELD, G. D., RUBIN, E., SECKEL, M., SLUTSKY, A. S., TALMOR, D., THOMPSON, B. T., WUNSCH, H., ULERYK, E., BROZEK, J., BROCHARD, L. J., AMERICAN THORACIC SOCIETY, E. S. O. I. C. M. & SOCIETY OF CRITICAL CARE, M. 2017. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 195, 1253-1263.
- FORCE, A. D. T., RANIERI, V. M., RUBENFELD, G. D., THOMPSON, B. T., FERGUSON, N. D., CALDWELL, E., FAN, E., CAMPOROTA, L. & SLUTSKY, A. S. 2012. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307, 2526-33.
- GARNER, W., DOWNS, J. B., STOCK, M. C. & RASANEN, J. 1988. Airway pressure release ventilation (APRV). A human trial. *Chest*, 94, 779-81.
- GATTINONI, L., CAIRONI, P., CRESSONI, M., CHIUMELLO, D., RANIERI, V. M., QUINTEL, M., RUSSO, S., PATRONITI, N., CORNEJO, R. & BUGEDO, G. 2006. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 354, 1775-86.
- GOLIGHER, E. C., HODGSON, C. L., ADHIKARI, N. K. J., MEADE, M. O., WUNSCH, H., ULERYK, E., GAJIC, O., AMATO, M. P. B., FERGUSON, N. D., RUBENFELD, G. D. & FAN, E. 2017. Lung Recruitment Maneuvers for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*, 14, S304-S311.
- GONZALEZ, M., ARROLIGA, A. C., FRUTOS-VIVAR, F., RAYMONDOS, K., ESTEBAN, A., PUTENSEN, C., APEZTEGUIA, C., HURTADO, J., DESMERY, P., TOMICIC, V., ELIZALDE, J., ABROUG, F., ARABI, Y., MORENO, R., ANZUETO, A. & FERGUSON, N. D. 2010. Airway pressure release ventilation versus assist-control ventilation: a comparative propensity score and international cohort study. *Intensive Care Med*, 36, 817-27.
- GOODMAN, P. C. 2000. Radiographic findings in patients with acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*, 21, 419-33, vii.
- GUERIN, C., REIGNIER, J., RICHARD, J. C., BEURET, P., GACOUIN, A., BOULAIN, T., MERCIER, E., BADET, M., MERCAT, A., BAUDIN, O., CLAVEL, M., CHATELLIER, D., JABER, S., ROSSELLI, S., MANCEBO, J., SIRODOT, M., HILBERT, G., BENGLER, C., RICHECOEUR, J., GAINNIER, M., BAYLE, F., BOURDIN, G., LERAY, V., GIRARD, R., BABOI, L., AYZAC, L. & GROUP, P. S. 2013. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 368, 2159-68.
- HAGER, D. N., KRISHNAN, J. A., HAYDEN, D. L., BROWER, R. G. & NETWORK, A. C. T. 2005. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med*, 172, 1241-5.
- HIRSHBERG, E. L., LANSPA, M. J., PETERSON, J., CARPENTER, L., WILSON, E. L., BROWN, S. M., DEAN, N. C., ORME, J. & GRISSOM, C. K. 2018. Randomized Feasibility Trial of a Low Tidal Volume-Airway Pressure Release Ventilation Protocol Compared With Traditional Airway Pressure Release Ventilation and Volume Control Ventilation Protocols. *Crit Care Med*, 46, 1943-1952.
- HODGSON, C., CARTEAUX, G., TUXEN, D. V., DAVIES, A. R., PELLEGRINO, V., CAPELLIER, G., COOPER, D. J. & NICHOL, A. 2013. Hypoxaemic rescue therapies in acute respiratory distress syndrome: Why, when, what and which one? *Injury*, 44, 1700-9.
- HODGSON, C. L., COOPER, D. J., ARABI, Y., KING, V., BERSTEN, A., BIHARI, S., BRICKELL, K., DAVIES, A., FAHEY, C., FRASER, J., MCGUINNESS, S., MURRAY, L., PARKE, R., PAUL, E., TUXEN, D., VALLANCE, S., YOUNG, M. & NICHOL, A. 2019. Maximal Recruitment Open Lung Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (PHARLAP). A Phase II, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 200, 1363-1372.

- KACMAREK, R. M., VILLAR, J., SULEMANJI, D., MONTIEL, R., FERRANDO, C., BLANCO, J., KOH, Y., SOLER, J. A., MARTINEZ, D., HERNANDEZ, M., TUCCI, M., BORGES, J. B., LUBILLO, S., SANTOS, A., ARAUJO, J. B., AMATO, M. B., SUAREZ-SIPMANN, F. & OPEN LUNG APPROACH, N. 2016. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*, 44, 32-42.
- KAMO, T., AOKI, Y., FUKUDA, T., KURAHASHI, K., YASUDA, H., SANUI, M., NANGO, E., ABE, T., LEFOR, A. K. & HASHIMOTO, S. 2018. Optimal duration of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a protocol for a systematic review and meta-regression analysis. *BMJ Open*, 8, e021408.
- LAMPING, D. L., SCHROTER, S., MARQUIS, P., MARREL, A., DUPRAT-LOMON, I. & SAGNIER, P. P. 2002. The community-acquired pneumonia symptom questionnaire: a new, patient-based outcome measure to evaluate symptoms in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*, 122, 920-9.
- LEI, P., MAO, J., HUANG, Z., LIU, G., WANG, P. & SONG, W. 2020. Key Considerations for Radiologists When Diagnosing the Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Korean J Radiol*, 21, 625-626.
- LEVY, M. M., EVANS, L. E. & RHODES, A. 2018. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*, 46, 997-1000.
- LI, X., ZENG, W., LI, X., CHEN, H., SHI, L., LI, X., XIANG, H., CAO, Y., CHEN, H., LIU, C. & WANG, J. 2020. CT imaging changes of corona virus disease 2019(COVID-19): a multi-center study in Southwest China. *J Transl Med*, 18, 154.
- LIM, J. & LITTON, E. 2019. Airway Pressure Release Ventilation in Adult Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*, 47, 1794-1799.
- LIM, J., LITTON, E., ROBINSON, H. & DAS GUPTA, M. 2016. Characteristics and outcomes of patients treated with airway pressure release ventilation for acute respiratory distress syndrome: A retrospective observational study. *J Crit Care*, 34, 154-9.
- MARIK, P. E., DELGADO, E. M., BARAM, M., GRADWELL, G., ROMEO, S. & DUTILL, B. 2009. Effect of airway pressure release ventilation (APRV) with pressure support (PS) on indices of oxygenation and ventilation in patients with severe ARDS: a cohort study. *Crit Care & Shock*, 12, 43 - 48.
- MARRIE, T. J. 1998. Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology, treatment. *Infect Dis Clin North Am*, 12, 723-40.
- MEADE, M. O., COOK, D. J., GUYATT, G. H., SLUTSKY, A. S., ARABI, Y. M., COOPER, D. J., DAVIES, A. R., HAND, L. E., ZHOU, Q., THABANE, L., AUSTIN, P., LAPINSKY, S., BAXTER, A., RUSSELL, J., SKROBIK, Y., RONCO, J. J., STEWART, T. E. & LUNG OPEN VENTILATION STUDY, I. 2008. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 299, 637-45.
- MENTZELOPOULOS, S. D., ROUSSOS, C. & ZAKYNTHINOS, S. G. 2005. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*, 25, 534-44.
- MERCAT, A., RICHARD, J. C., VIELLE, B., JABER, S., OSMAN, D., DIEHL, J. L., LEFRANT, J. Y., PRAT, G., RICHECOEUR, J., NIESZKOWSKA, A., GERVAIS, C., BAUDOT, J., BOUADMA, L., BROCHARD, L. & EXPIRATORY PRESSURE STUDY, G. 2008. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 299, 646-55.

- MESSEROLE, E., PEINE, P., WITTKOPP, S., MARINI, J. J. & ALBERT, R. K. 2002. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 1359-63.
- MINNECI, P. C., EICHACKER, P. Q., DANNER, R. L., BANKS, S. M., NATANSON, C. & DEANS, K. J. 2008. The importance of usual care control groups for safety monitoring and validity during critical care research. *Intensive Care Med*, 34, 942-7.
- NATIONAL HEART, L., BLOOD INSTITUTE, P. C. T. N., MOSS, M., HUANG, D. T., BROWER, R. G., FERGUSON, N. D., GINDE, A. A., GONG, M. N., GRISSOM, C. K., GUNDEL, S., HAYDEN, D., HITE, R. D., HOU, P. C., HOUGH, C. L., IWASHYNA, T. J., KHAN, A., LIU, K. D., TALMOR, D., THOMPSON, B. T., ULYSSE, C. A., YEALY, D. M. & ANGUS, D. C. 2019. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 380, 1997-2008.
- NEEDHAM, D. M., COLANTUONI, E., MENDEZ-TELLEZ, P. A., DINGLAS, V. D., SEVRANSKY, J. E., DENNISON HIMMELFARB, C. R., DESAI, S. V., SHANHOLTZ, C., BROWER, R. G. & PRONOVOST, P. J. 2012. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ*, 344, e2124.
- PAPAZIAN, L., FOREL, J. M., GACOUIN, A., PENOT-RAGON, C., PERRIN, G., LOUNDOU, A., JABER, S., ARNAL, J. M., PEREZ, D., SEGHOYAN, J. M., CONSTANTIN, J. M., COURANT, P., LEFRANT, J. Y., GUERIN, C., PRAT, G., MORANGE, S., ROCH, A. & INVESTIGATORS, A. S. 2010. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 363, 1107-16.
- PEEK, G. J., CLEMENS, F., ELBOURNE, D., FIRMIN, R., HARDY, P., HIBBERT, C., KILLER, H., MUGFORD, M., THALANANY, M., TIRUVOIPATI, R., TRUESDALE, A. & WILSON, A. 2006. CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC Health Serv Res*, 6, 163.
- PETRUCCI, N. & IACOVELLI, W. 2004. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003844.
- POSTON, J. T., PATEL, B. K. & DAVIS, A. M. 2020. Management of Critically Ill Adults With COVID-19. *JAMA*.
- RHODES, A., EVANS, L. E., ALHAZZANI, W., LEVY, M. M., ANTONELLI, M., FERRER, R., KUMAR, A., SEVRANSKY, J. E., SPRUNG, C. L., NUNNALLY, M. E., ROCHWERG, B., RUBENFELD, G. D., ANGUS, D. C., ANNANE, D., BEALE, R. J., BELLINGHAN, G. J., BERNARD, G. R., CHICHE, J. D., COOPERSMITH, C., DE BACKER, D. P., FRENCH, C. J., FUJISHIMA, S., GERLACH, H., HIDALGO, J. L., HOLLENBERG, S. M., JONES, A. E., KARNAD, D. R., KLEINPELL, R. M., KOH, Y., LISBOA, T. C., MACHADO, F. R., MARINI, J. J., MARSHALL, J. C., MAZUSKI, J. E., MCINTYRE, L. A., MCLEAN, A. S., MEHTA, S., MORENO, R. P., MYBURGH, J., NAVALESI, P., NISHIDA, O., OSBORN, T. M., PERNER, A., PLUNKETT, C. M., RANIERI, M., SCHORR, C. A., SECKEL, M. A., SEYMOUR, C. W., SHIEH, L., SHUKRI, K. A., SIMPSON, S. Q., SINGER, M., THOMPSON, B. T., TOWNSEND, S. R., VAN DER POLL, T., VINCENT, J. L., WIERSINGA, W. J., ZIMMERMAN, J. L. & DELLINGER, R. P. 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 43, 304-377.
- RICHARDSON, S., HIRSCH, J. S., NARASIMHAN, M., CRAWFORD, J. M., MCGINN, T., DAVIDSON, K. W., AND THE NORTHWELL, C.-R. C., BARNABY, D. P., BECKER, L. B., CHELICO, J. D., COHEN, S. L., COOKINGHAM, J., COPPA, K., DIEFENBACH, M. A., DOMINELLO, A. J., DUER-HEFELE, J., FALZON, L., GITLIN, J., HAJIZADEH, N., HARVIN, T. G., HIRSCHWERK, D. A., KIM, E. J., KOZEL, Z. M., MARRAST, L. M., MOGAVERO, J. N., OSORIO, G. A., QIU, M. & ZANOS, T. P. 2020. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*.

- ROCCO, P. R., DOS SANTOS, C. & PELOSI, P. 2012. Pathophysiology of ventilator-associated lung injury. *Curr Opin Anaesthesiol*, 25, 123-30.
- ROUBY, J. J., LU, Q. & GOLDSTEIN, I. 2002. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 1182-6.
- STEWART, T. E., MEADE, M. O., COOK, D. J., GRANTON, J. T., HODDER, R. V., LAPINSKY, S. E., MAZER, C. D., MCLEAN, R. F., ROGOVEIN, T. S., SCHOUTEN, B. D., TODD, T. R. & SLUTSKY, A. S. 1998. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med*, 338, 355-61.
- SUD, S., FRIEDRICH, J. O., ADHIKARI, N. K., TACCONE, P., MANCEBO, J., POLLI, F., LATINI, R., PESENTI, A., CURLEY, M. A., FERNANDEZ, R., CHAN, M. C., BEURET, P., VOGGENREITER, G., SUD, M., TOGNONI, G., GATTINONI, L. & GUERIN, C. 2014. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 186, E381-90.
- SUD, S., FRIEDRICH, J. O., TACCONE, P., POLLI, F., ADHIKARI, N. K., LATINI, R., PESENTI, A., GUERIN, C., MANCEBO, J., CURLEY, M. A., FERNANDEZ, R., CHAN, M. C., BEURET, P., VOGGENREITER, G., SUD, M., TOGNONI, G. & GATTINONI, L. 2010. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 36, 585-99.
- TERRAGNI, P. P., ROSBOCH, G., TEALDI, A., CORNO, E., MENALDO, E., DAVINI, O., GANDINI, G., HERRMANN, P., MASCIÀ, L., QUINTEL, M., SLUTSKY, A. S., GATTINONI, L. & RANIERI, V. M. 2007. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 160-6.
- TUXEN, D. & HODGSON, C. 2010. Lung recruitment: who, when and how? *Crit Care Resusc*, 12, 139-42.
- VILLAR, J., KACMAREK, R. M., PEREZ-MENDEZ, L. & AGUIRRE-JAIME, A. 2006. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*, 34, 1311-8.
- WALKEY, A. J., GOLIGHER, E. C., DEL SORBO, L., HODGSON, C. L., ADHIKARI, N. K. J., WUNSCH, H., MEADE, M. O., ULERYK, E., HESS, D., TALMOR, D. S., THOMPSON, B. T., BROWER, R. G. & FAN, E. 2017. Low Tidal Volume versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*, 14, S271-S279.
- WEBB, S. A., YOUNG, P. J. & BELLOMO, R. 2012. The "sweet spot" for physiological targets in critically ill patients. *Crit Care Resusc*, 14, 253-5.
- WRITING GROUP FOR THE ALVEOLAR RECRUITMENT FOR ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME TRIAL, I., CAVALCANTI, A. B., SUZUMURA, E. A., LARANJEIRA, L. N., PAISANI, D. M., DAMIANI, L. P., GUIMARAES, H. P., ROMANO, E. R., REGENGA, M. M., TANIGUCHI, L. N. T., TEIXEIRA, C., PINHEIRO DE OLIVEIRA, R., MACHADO, F. R., DIAZ-QUIJANO, F. A., FILHO, M. S. A., MAIA, I. S., CASER, E. B., FILHO, W. O., BORGES, M. C., MARTINS, P. A., MATSUI, M., OSPINA-TASCON, G. A., GIANCURSI, T. S., GIRALDO-RAMIREZ, N. D., VIEIRA, S. R. R., ASSEF, M., HASAN, M. S., SZCZEKLIK, W., RIOS, F., AMATO, M. B. P., BERWANGER, O. & RIBEIRO DE CARVALHO, C. R. 2017. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318, 1335-1345.

WRITING GROUP FOR THE, P. I., SIMONIS, F. D., SERPA NETO, A., BINNEKADE, J. M., BRABER, A., BRUIN, K. C. M., DETERMANN, R. M., GOEKOOP, G. J., HEIDT, J., HORN, J., INNEMEE, G., DE JONGE, E., JUFFERMANS, N. P., SPRONK, P. E., STEUTEN, L. M., TUINMAN, P. R., DE WILDE, R. B. P., VRIENDS, M., GAMA DE ABREU, M., PELOSI, P. & SCHULTZ, M. J. 2018. Effect of a Low vs Intermediate Tidal Volume Strategy on Ventilator-Free Days in Intensive Care Unit Patients Without ARDS: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320, 1872-1880.

YOSHIDA, T., UCHIYAMA, A., MATSUURA, N., MASHIMO, T. & FUJINO, Y. 2012. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med*, 40, 1578-85.

YOSHIDA, T., UCHIYAMA, A., MATSUURA, N., MASHIMO, T. & FUJINO, Y. 2013. The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. *Crit Care Med*, 41, 536-45.

補足資料 1

1. CAP における肺の病理学

CAP は、パンデミックの可能性のあるもの (COVID-19) を含めてさまざまな微生物の感染によって引き起こされる可能性があるが、特定の微生物学的原因に関わらず、ガス交換が発生する肺胞の大きな変化によって特徴付けられる (Marrie, 1998)。炎症性細胞の浸潤や毛細血管透過性の低下によって、液体漏出につながる。この 2 つの要因により肺胞が充満し、ガスが肺胞に出入りできなくなるため、酸素や二酸化炭素の移動が障害される。

CAP の病態には、2 つの広範なパターン (大葉性肺炎と気管支肺炎) が認められる。大葉性肺炎は、1 つ以上の肺葉が侵されている場合に発現し両側性の可能性がある。気管支肺炎はより広範囲で、両側性であることが多く、明確な肺葉パターンには従わない。COVID-19 やインフルエンザなどのウイルスによって引き起こされる CAP はびまん性の傾向があるが (気管支肺炎パターン)、細菌感染はいずれのパターンにもなる可能性がある (Lei et al., 2020)。

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は、急性発症、放射線画像上の両側性肺陰影、呼吸不全 (心不全または容量過負荷が原因ではない酸素移動障害を伴う) を特徴とする炎症性肺疾患である (Force et al., 2012)。ARDS にはさまざまな原因があるが、CAP が主要な原因である。ほとんどの人工呼吸器管理の試験では ARDS 患者が登録されており、多くの患者の ARDS の原因は CAP であった。そのため、CAP 患者に使用される戦略の多くは、患者が ARDS を発症していない場合でも、ARDS 患者を対象とした試験に基づいている。この関連性は不明だが、関連性が最も高いのは片側性肺炎患者 (罹患していない肺の機能が正常または軽症の異常のみ) である。興味深いことに、COVID-19 の急性呼吸不全では、CXR 所見が ARDS に一致している一方、CT 所見は ARDS の典型的な所見ではなく、COVID-19 全患者に対する ARDS 人工呼吸器管理戦略の外挿が適切ではない可能性が示唆される (Lei et al., 2020, Li et al., 2020, Bao et al., 2020, Goodman, 2000)。

CAP および ARDS に加えて、人工呼吸器管理はそれ自体で肺損傷を引き起こす可能性があることが知られている。すなわち、人工呼吸器関連肺損傷 (VALI) である (Rocco et al., 2012)。この損傷は、肺にかかる過剰な換気量や圧力、または虚脱した肺胞の反復的な開閉によるものと考えられる。容量損傷とは、人工呼吸器管理によって送達される過剰な一回換気呼吸量による肺胞損傷を指す。気圧性外傷とは、人工呼吸器管理によってもたらされる過剰な圧力による肺胞損傷を指す。虚脱性肺損傷とは、人工呼吸器管

理を行うたびに、虚脱した肺胞が周期的に開閉することによる肺胞障害である。人工呼吸器管理戦略は、既に損傷した肺に対して、これらの有害な影響を最小限に抑えることを目的としている。一部の CAP または ARDS あるいはその両方の患者において、特に重要なことは、死亡への経路が多臓器機能不全症候群 (MODS) であり、重症の低酸素血症ではないということである。肺の炎症 (生物学的損傷) によって、他の臓器系の不全に寄与する炎症性メディエータが産生されるというエビデンスがある。

生存者における CAP、ならびに ARDS および人工呼吸器管理による肺損傷の自然歴では、時間の経過とともに改善が認められる。CAP に関しては、抗菌治療と患者自身の免疫応答により、感染のクリアランスおよび炎症の解消がもたらされる。一部の ARDS 患者は、肺線維症が認められる線維増殖性 ARDS と呼ばれる疾患を発症し、緩徐に回復するが、永続的な肺損傷に至ることもある。しかしながら、CAP の生存患者のほとんどは、肺機能は正常または正常に近い状態に回復する (Lamping et al., 2002)。

2. 換気戦略を設定する際に利用可能な生理学的原則およびオプション

2.1. はじめに

侵襲的人工呼吸器管理は、吸気中に肺に呼吸を送達する。呼気は、肺と胸壁の弾性反跳から生じる受動的プロセスである。侵襲的人工呼吸器管理の特徴として、以下の 3 つのポイントがある：吸気の特徴をどのように判断するか、呼気中に呼気終末陽圧換気 (PEEP) と呼ばれる圧を加えるか、ならびに強制換気かトリガー換気か。強制換気は人工呼吸器によって完全に開始されるが、トリガー換気では、患者が開始した呼吸努力を人工呼吸器が感知しサポートする。任意の時点で、人工呼吸器は、強制換気のみ、またはトリガー換気のみ、または強制換気とトリガー換気の組み合わせにより構成される換気戦略を実行できる。

以下の節では、これらの換気の各要素について説明する。以下の節では、VILI を最小限にするために人工呼吸器に適用する方法、肺機能を回復するために使用するその他の方法、ウィーニングのプロセスおよび侵襲的人工呼吸器管理からの離脱、ならびに鎮静薬および筋弛緩薬の投与が果たす役割について説明する。本節では、主に生理学に関連する原則を概説するが、アウトカムに対するこれらの要素の影響に関する試験または観察研究からのエビデンスの記述は含まない。

2.2. 侵襲的人工呼吸器管理中の肺の生理機能

人工呼吸器管理は、最も単純な形式により、患者に呼吸を提供する。一回換気量 (送気される呼吸の大きさ) および換気が送気される回数 (1 分あたりの呼吸数) により、

表される。呼吸数に一回換気量を乗じた値が、その患者の分時換気量 (mis/分) となる。患者に一回換気量を供給すると、肺胞換気量が得られる。この一回換気量を送達するために必要な圧力は、呼吸器系の抵抗とコンプライアンスによって決まる。一般に、静的呼吸コンプライアンスは、肺疾患の指標として臨床医により測定される。送達された呼気終末に陽圧 (PEEP、呼気終末陽圧) を加えることで、人工呼吸器管理中の肺胞の虚脱を防ぐことが、過去 40 年間にわたって明らかになっている。

2.3. 吸気時の圧力または換気量

強制換気の場合、臨床医には強制換気の高さを決定する 2 つのオプションがある。1 つは、規定の気道圧を吸気時間 (こちら臨床医が規定) に加えること、もう 1 つは規定の換気量を吸気時間 (こちら臨床医が規定) に送気することである。本文書では、前者を従圧式と呼び、後者を従量式と呼ぶ。従圧式では、吸気時に適用される陽圧が臨床医によって設定されるが、各呼吸で供給されるガスの量は肺と胸壁のコンプライアンス特性に依存する。罹患肺のコンプライアンス特性は動的であるため、送達される一回換気量も変化する。従量式では、臨床医が一回換気量を設定するが、コンプライアンス特性が変化すると、気道圧が変化すると考えられる。臨床医は、従圧式と従量式のどちらを使用するかに関わらず、設定を選択しコンプライアンス特性が変化した場合の結果に注意を払う必要がある。圧力または換気量の規定に関する決定は、分時換気量に影響を及ぼす。分時換気量と、選択した圧力または換気量、二酸化炭素のクリアランスおよび動脈血中二酸化炭素濃度 (PaCO₂) との間には関連性がある。

2.4. 吸気および人工呼吸器誘発肺損傷の特徴

肺に損傷をもたらす関連性のあるものとして、一回換気量の高さまたは加えた圧力、あるいはその両方があると考えられている (Rocco et al., 2012)。人工呼吸器管理中、人工呼吸器が患者の肺に一定時間ガスを送り込むプロセスが吸気である。臨床医が行う選択が、換気量、時間、最大圧力、速度、パターンに影響を及ぼす。これらはエネルギーを要するアクティブなプロセスである。

人工呼吸器により送気される高い一回換気量および高い圧力は、健康な肺および既に損傷を受けている肺の両方を損傷する可能性があることが知られている (Rocco et al., 2012)。この損傷は、容量損傷や気圧性外傷などの微小な損傷、気胸や縦隔気腫などのマクロ的損傷、または拡張した肺が大血管や心臓などの他の胸腔内臓器を圧迫することによる機能的損傷の可能性もある。これらすべての損傷形態で一貫した特徴として、呼吸の大きさと損傷の間には関係性が認められている (Acute Respiratory Distress Syndrome et al., 2000, Walkey et al., 2017)。

2.5. 呼気および PEEP

上述のとおり、呼気は肺と胸壁の弾性反跳に依存する受動的プロセスである。従来の侵襲的人工呼吸器管理では、通常、呼気時間は吸気時間より長くなる。換気戦略の中には、臨床医が人工呼吸器に呼気時間を設定するものもあれば、患者自身の呼吸パターンが呼気時間に影響を及ぼすものもある。

PEEP は呼気後および侵襲的人工呼吸器管理中に人工呼吸器によって維持される圧力を指し、通常は一定量の PEEP を適用する。侵襲的人工呼吸器管理において、PEEP は虚脱領域の解消および浮腫液で満たされた肺胞の開存する働きがある。平均気道圧と酸素移動の効果には関連性がある。酸素移動の進行性障害を有する患者に対する酸素移動を改善するための戦略として、PEEP 量の漸進的増加が一般的に使用されている。PEEP の通常の範囲は、5 cm H₂O (水) ~25 cm H₂O である。ただし、PEEP が高値であるほど、気圧性外傷のリスクが高まり、右心機能が損なわれ、心拍出量および血圧が低下する可能性がある。

吸入酸素濃度 (F_IO₂) に加えて、PEEP は平均気道圧とともに、吸入ガスから動脈血への酸素の移行の決定要因である。損傷した肺のガス交換を改善するためには、より高い PEEP 値が使用されている。しかし、PEEP は VILI を軽減させることも知られている。この PEEP の保護効果は、以前に虚脱した肺胞の開存部を支え、これらの肺胞が繰り返し開閉することを防ぐこと (無気肺損傷を軽減)、以前に閉鎖した肺胞を開き動員可能とし換気呼吸に対応させること (容量損傷および気圧性外傷を軽減) によると考えられる。

2.6. 強制呼吸およびトリガー呼吸

侵襲的人工呼吸器管理では、任意の呼吸を開始できる 2 つの方法がある。強制換気という用語は、臨床医が一定回数の換気を 1 分間に人工呼吸器で行う必要があると判断した場合に適用される。トリガー換気という用語は、人工呼吸器が患者の吸気努力を感知して追加陽圧をかける (圧支持) ことによって呼吸を補助するときに、使用される。侵襲的人工呼吸器管理は、完全な強制換気 (トリガー呼吸なし)、完全なトリガー換気 (強制呼吸なし)、または 2 つの組み合わせとなる。

2.7. 気道圧解放換気 (APRV)

APRV は、従来の従圧式または従量式とは質的に異なる換気モードである (Carsetti et al., 2019)。APRV は、圧力を制限した周期化された換気モードであり、呼吸サイクルを通して自発呼吸を制限なく可能にする。APRV 呼吸サイクルでは、P_{High} と呼ばれる持

続気道陽圧を長期間付加する（通常サイクル時間の 80～95%）。その後、短時間の周期的な解放相（ T_{Low} と呼ばれる）（通常は 0.2～0.8 秒）が続き、 P_{low} と呼ばれる低い圧力にする。 P_{low} は、通常ゼロ $cm H_2O$ に設定される。 T_{low} の解放相は、一定のガス捕集を誘発し呼気終末陽圧および換気量を維持するために、流量消失前に終了するように明確に設定されている。

他の従来の換気法と比較して、多くのメカニズムが APRV の利点をもたらすと考えられている。これらのメカニズムには、以下が含まれる： P_{High} 相を継続する間に時間依存性の肺泡開存を最大限とすることによるガス交換の利用可能な表面積の増加、自発呼吸による胸膜の陰圧の結果としての肺の依存領域のリクルートメント改善、呼気「解放」相による CO_2 除去の改善、気道インピーダンスの回避およびベースライン安静時肺容積減少の克服に伴う弾力によって肺泡単位の膨張に必要な圧力またはエネルギーの減少、ならびに呼吸サイクル全体を通じて無制限の自発呼吸を促進することを目的とした結果として、鎮静深度の減少および筋弛緩の回避により咳嗽および分泌クリアランスの改善。

2.8. リクルートメント手技

リクルートメント手技では、虚脱した肺泡を開くために高い圧力を一時的に加える（Gattinoni et al., 2006）。「安全な」従来の人工呼吸器管理で使用されている圧力（30～35 $cm H_2O$ 未満）は、多くの場合、ARDS／重症の CAP における虚脱した肺泡の多くを開くには不十分である。このような手技は、静的（持続的気道陽圧 [CPAP] を 40 $cm H_2O$ に 40 秒間適用する）または動的（換気を継続しながら PEEP を 20 $cm H_2O$ から 40 $cm H_2O$ まで 10 $cm H_2O$ ずつ段階的に増加させる段階的なリクルートメント）がある。使用される高い気道圧は、たとえ一時的であっても、気圧性外傷のリスクを増加させ、右心機能を損なう可能性があることが懸念されている（Goligher et al., 2017）。

最近では、すべての ARDS 患者がリクルートメント手技に奏効する（すなわち、酸素化または肺コンプライアンスの改善）わけではないことが認識されている。「奏効者」とされる一部の患者では、リクルートされた肺が劇的に増加し、持続的な人工呼吸器管理によって容量損傷、気圧性外傷および無気肺損傷が軽減するため、ベネフィットが得られる可能性がある。しかしながら、「非奏効者」とされる患者（すなわち、酸素化や肺コンプライアンスの改善がない）には、これらのベネフィットがないため、圧力の上昇による損傷のリスクが高くなると考えられる。現在のところ、誰が奏効者となる可能性があるかの明確な定義、評価する頻度について、明確な合意は得られていない。

2.9. 腹臥位

ICU で侵襲的人工呼吸器管理を受けているほとんどの患者は仰臥位になり、横たわる

角度はさまざまである。長時間にわたり両側から看護されることもある（皮膚の圧迫壊死に至る可能性がある皮膚の圧迫を軽減するため）。ARDS では、肺の重力依存領域への影響がより大きい。1 つの肺胞のリクルートメントを改善する戦略として、肺の部位の中でそれまで重力依存的であった箇所において効果的な換気を促進するために、患者を長時間にわたって腹臥位にする。

2.10. 体外心肺補助装置

体外生命維持装置（ECLS）とは、患者の血液を循環させ、心臓または換気機能を補助するための機械を指す。これらの回路では、血液に到達し血液に戻すためのカニューレ、血液を循環させるポンプ、酸素を供給し二酸化炭素を除去する人工肺が必要となる。呼吸機能を補助するために使用される主な ECLS には、VV-ECMO（酸素を供給し、二酸化炭素を除去）と VV-ECCO₂R（二酸化炭素を除去のみ）の 2 つの形態がある。

ECMO は、患者の肺および人工呼吸器のガス交換の必要量を部分的または完全に置換することができる。ECMO は侵襲的で、酸素化と二酸化炭素除去を達成するには高い血流量（4~5 L/分）が必要となる。必要な血液流量を達成するには、より大きなカニューレが必要となる。

ECCO₂R は、人工呼吸器管理の強度を抑えるために使用される。人工呼吸器は、酸素化を達成するためのみに使用され二酸化炭素除去を行わないため、より少ない一回換気量および分時換気量に使用することができる。さらに、二酸化炭素を除去するために必要な血液流量は、酸素化を達成するために必要な流量よりはるかに少なく（0.5~1.0 L/分）、より小さなカニューレが必要となる。

2.11. 自発換気、換気のウィーニング

CAP、または ARDS を併発する CAP における肺障害が回復することで、患者は自分で呼吸できるようになる。患者を完全強制換気から、人工呼吸器を離脱させて完全な自発呼吸に移行させるプロセスを換気のウィーニングと呼ぶ。多くの異なる戦略が使用され、自発呼吸に関する試験（トリガー呼吸を補助する人工呼吸器を使用または使用しない場合の比較）、または人工呼吸器が供給する分時強制呼吸数の段階的な減少に関する試験（段階的な減少の間、トリガー呼吸を圧支持する回数は比例的に増加し、その後圧支持による呼吸補助に対して供給される圧力量を徐々に減少する）などが行われている。最終的には、患者は抜管され自発的に呼吸するか、気管切開術が行われ機器を通じて自発的に呼吸する。ただし、一回換気量を厳密に制御するのではなく圧支持 Pressure Support を使用すると、大量の一回換気量が送気されるため、肺損傷に至る可能性が懸念されている。

2.12. 換気戦略と鎮静剤使用および麻痺の相互作用

侵襲的人工呼吸器管理では、気管へのチューブ留置が必要となる。通常、気管内チューブを口腔経路で挿入し、咽頭および喉頭を通過して気管に到達させる。気管内チューブは非常に不快なため、患者に十分な快適性を与え安全性を確保するために、鎮静薬を投与することが標準的な方法である。投与しなければ、侵襲的人工呼吸器管理を行っている間に、患者が気管内チューブを外すリスクがあるからである。快適性と安全性を確保するために、通常は必要な鎮静薬の量を徐々に減らす。完全な強制換気では、強制換気とトリガー換気の併用または完全なトリガー換気と比較して、高い鎮静レベルが必要となることが多い。一部の患者に対して、常に高い鎮静レベルの下で完全な強制換気を容易にするために、筋弛緩を引き起こす薬剤を投与する。

したがって、換気戦略が異なれば、鎮静レベルや麻痺を引き起こす薬剤使用も異なると考えられる。こうした違いは代替となる経路を提供し、代替経路を用いた異なる換気戦略は、アウトカムに影響を与える可能性がある。つまり、換気戦略における利益または害の違いは、鎮静戦略または筋弛緩戦略からの利益または害によって、生じる可能性がある。

2.13. 低酸素時の救済療法

人工呼吸器管理中の難治性低酸素血症は通常、規定の閾値および／または合意を得た閾値に基づき、救済療法の使用が義務付けられている (Hodgson et al., 2013)。さまざまな救済手順によってアウトカムは異なる可能性があるが、大半の場合は酸素化を改善する。難治性低酸素血症に対して一般的に用いられる救済療法には、腹臥位、リクルートメント手技、体外式膜型人工肺などがある。

補足資料 2：換気補助のさまざまな構成要素に対する戦略のエビデンス

1. はじめに

呼吸不全に対する侵襲的人工呼吸器管理の使用は、全世界で年間数百万人ほどの患者に上るにもかかわらず、何十年にもわたって人工呼吸器管理戦略の臨床試験に組み入れられた総患者数は多くて 2~3 万人程度である。上述したように、侵襲的人工呼吸器管理の代替戦略に関する臨床試験を複雑にしている要因の 1 つは、人工呼吸器管理の構成要素がさまざま、強制呼吸とトリガー呼吸のバランスなど個々の患者で異なる可能性がある。強制呼吸については、圧規定または量規定か、吸気時の呼吸量、PEEP 値、血中二酸化炭素または酸素の目標値および許容範囲、腹臥位の使用、体外生命維持装置の使用、リクルートメント手技の使用、鎮静戦略および麻痺薬の使用の独立した効果、などが考えられる。さらに、これらの構成要素の潜在的影響の多くは相互依存性である（すなわち構成要素間に相互作用がある）。またこれらの構成要素の治療効果は、別カテゴリーの患者、例えば片側性肺炎と両側性肺炎の患者、ARDS の重症度などの相違も含めて、異なる可能性がある。

以下の節では、侵襲的人工呼吸器管理のさまざまな構成要素が患者のアウトカムに及ぼす影響に関して、無作為化試験から得られたエビデンスまたは観察研究から推測されたエビデンスを概説する。CAP 患者を対象とした代替的な換気戦略に関するほとんどの試験では ARDS 患者を登録しており、ARDS を発症していない CAP 患者から得られたエビデンスは限られている。

1.1. 強制吸気呼吸の特徴

1 件のピボタル RCT では、従量式を行う戦略を比較し、6 mL/kg PBW の低一回換気量を目標とする群と、12 mL/kg PBW の高一回換気量の群とを比較した。低一回換気量群では、終末プラトー圧 Pplat の最大値の目標値を、30 cm H₂O 以下とした。低一回換気量戦略を受けた患者では、60 日後に打ち切りとした退院時の死亡率が低下した（31%対 40%、P = 0.007）（Acute Respiratory Distress Syndrome et al., 2000）。この試験の結果は、一回換気量について同様の差を比較した他のいくつかの試験によって裏付けられている（Amato et al., 1998, Stewart et al., 1998, Petrucci and Iacovelli, 2004）。

一回換気量は連続変数であり、これらの試験では 2 つの一回換気量のみを比較したため、一回換気量の他の設定について、経験的意義を導き出すことはできない（Webb et al., 2012）。6 mL/kg PBW 未満または 6 mL/kg PBW 超の一回換気量が同等に有益である可能性、あるいは優位である可能性は、RCT から得られたエビデンスを根拠として、

除外することはできない。

1.1.1. 6 mL/kg 未満の一回換気量の有益性

Amato らは、肺胞の緊張を最小限にするために低一回換気量 (6 mL/kg PBW) とプラトー圧を使用すると、高一回換気量 (12 mL/kg) と比較して死亡率が低下することを明らかにした (Amato et al., 1998)。これは、多施設共同 ARDSnet 試験 (2000) で確認された所見である。臨床検査 (Hager et al., 2005) および最近の臨床的エビデンスにより、ARDS におけるプラトー圧 (30 cm H₂O 未満であっても) と死亡率の関連性が実証されている。これは、一般的に認知されている現在の「有害ではない」とされる一回換気量および気道圧でさえ、高過ぎる可能性があり、肺損傷を増大させる可能性があることを示唆している。約 25~28 cm H₂O のプラトー圧はより安全と考えられる (Terragni et al., 2007, Hager et al., 2005)。したがって、一回換気量、プラトー圧、駆動圧の抑制を目指すことで、肺胞の緊張を最低限にすることができる。

1.1.1.1. 6 mL/kg を超える一回換気量が、6 mL/kg と同等に保護的である可能性

ARDSnet 試験で使用された 6 mL/kg および 12 mL/kg の選択については、批判が続いている (Acute Respiratory Distress Syndrome et al., 2000)。ARDSnet 試験の事後解析では、グループにより一回換気量減少の影響が異なる可能性が示唆された。Deans らは、肺コンプライアンスが低い患者では一回換気量の減少によりアウトカムが改善される一方で、肺コンプライアンスが高い患者では、低一回換気量で死亡率が高くなる可能性について示唆した (Deans et al., 2010)。

一回換気量が 6 mL/kg 超~12mL/kg 未満であれば、同等に保護できるとする意見もある。興味深いことに、人工呼吸器管理を受けており ARDS の基準を満たさない患者を対象として、複数の試験で 6 mL/kg と 10 mL/kg を目標値とした戦略を検証したが、換気時間における差は報告していない。これらの試験は臨床的な有意差を検出するには検出力が不足している可能性がある (Writing Group for the et al., 2018)。

さらに関連して、一回換気量が低い試験と高い試験の解釈に関して懸念が提起されている。複数の試験では 2 つの異なる戦略に無作為化した「野生型」の対照群 (臨床医による一回換気量の設定が許容され、個別患者に対して個別の一回換気量を許容し、目標換気量の設定に個別化されたアプローチを可能にすることも含む) を含めなかった。さらに上述したように、ARDSnet 試験の事後解析の示唆するところでは、肺コンプライアンスの障害がより重症の患者では低一回換気量によりアウトカムが改善されたが、肺コンプライアンスの障害がより軽症の患者では低一回換気量により死亡率が上昇しており、治療効果が異なる可能性がある (Deans et al., 2010)。この所見は特に、ARDS 患者を登録した試験の結果を、片側性肺炎または両側性肺炎を有するけれども重症 ARDS ではない CAP 患者に対して外挿する場合に関連している。

さらに不確実なことは、最適な一回換気量に関するものであり（理想的な一回換気量とは無関係に）、従圧式によって最適一回換気量を達成する場合、同じアウトカムが得られるかどうかという点である。この質問はさらに、量ではなく圧を標的とする方法以外で、アウトカムは改善されるのかという質問につながる。選択肢として、圧の変更（デルタ P または Pplat）が考えられる。興味深いことに、一回換気量を 6 mL/kg とした試験の最近の再解析では、駆動圧（プラトー圧 – PEEP）を低くすることは、絶対値の PEEP または駆動圧と比較して、生存率と強く関連していることが示唆されている（Amato et al., 2015）。本研究は、駆動圧を低くすることを目的とした換気戦略が有益である可能性があることを示唆している。この方法が有益であることを示唆する前向き試験があるが、一部の臨床医は、上昇した駆動圧を抑えるように換気設定を調整している。

1.1.2. 呼気終末陽圧（PEEP）

ICU の臨床医の大半は、ARDS の有無に関わらず、CAP 患者に対する PEEP の正しい選択が重要であるという点に同意するであろう。しかし、何が正しいレベルか、それをどのように選択するかについてはほとんど合意が得られていない。PEEP の最適な選択方法は、救命治療領域で最も議論の余地が残る問題の 1 つである（Rouby et al., 2002, Brochard, 2010）。これまでに、さまざまな手法が提案され、a) 肺機能に対する方法（スーパーシリンジ法、プラトー圧などを使用）（Amato et al., 1998, Villar et al., 2006, Mercat et al., 2008）、b) CT に基づく方法（Brochard, 2010）、c) FiO₂/PEEP アルゴリズム（2000, Brower et al., 2004）などがある。しかし、これらの手法は批判されている。理由としては、臨床的に非現実的、深い鎮静や麻痺が必要、生理学的に大きな混乱が生じる可能性、放射線曝露や患者の輸送に関連した危険性、健全な生理学的根拠がない、肺病変の不均一性（動員可能な肺胞の有無）に対して感度が低い、有害である可能性（PEEP が過剰な拡張を誘発する）などが挙げられる（Minnecci et al., 2008, Tuxen and Hodgson, 2010）。

1.1.2.1. PEEP:FiO₂ 表

アプローチの 1 つとして、FiO₂ を考慮ながら PEEP のレベル上昇を組み合わせる方法がある。このアプローチは、複数の試験から一定の支持を得た。一般的に PEEP を増加させると、高い FiO₂ を必要とする低酸素状態の患者の酸素移動を改善させるので、プロトコル化するのは容易で、ある程度の生理学的な意味を持った。

1.1.2.2. 一回換気量の試験における PEEP

PEEP:FiO₂ 表は、最初に ARMA ARDSnet 試験で FiO₂ と PEEP を漸増するために使用された。下表の PEEP 値は、人工呼吸器に設定された PEEP 値であり、合計 PEEP では

ない。設定は、可能な限り表の左側の値とすること。したがって、酸素化を目標範囲内に維持しながら、FiO₂ と PEEP の最小の組み合わせを使用する。

FiO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP (cm H ₂ O)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

患者の SaO₂ が 90% 未満の場合（または PaO₂ が 60 mmHg 未満の場合）、現在の設定の右側にある FiO₂ と PEEP の組み合わせに変更する必要がある。患者の酸素飽和度が著しく低下している場合、十分な飽和度を達成するために表の左から右へ早急にスキップし、その後 SaO₂ が 90~95% を達成するよう調整することも許容される。

試験では広く用いられるが、通常診療への導入は限定的である。

1.1.2.3. PEEP 戦略に関するさまざまな試験

PEEP を決定するための最適な戦略は、まだ明確ではない。PEEP の設定法としては、肺機能に対する漸増法（スーパーシリンジ法、プラトー圧などを使用）（Amato et al., 1998, Villar et al., 2006, Mercat et al., 2008）、CT スキャン（Brochard, 2010）および FiO₂/PEEP 表（2000, Brower et al., 2004）に基づく漸増法などが開発されている。しかし、これらの手法は FiO₂/PEEP 表を除いて、以下の要素を 1 つ以上含んでいる：臨床的に非現実的、深い鎮静や麻痺が必要、生理学的に大きな混乱が生じる可能性、放射線曝露や患者の輸送に関連した危険性、健全な生理学的根拠がない、肺病変の不均一性（動員可能な肺胞の有無）に対して感度が低い、有害である可能性（Minnecci et al., 2008, Tuxen and Hodgson, 2010, Brower et al., 2004, Meade et al., 2008, Mercat et al., 2008）。

大規模な無作為化試験 3 件では、高い PEEP を用いた戦略と中程度の PEEP を用いた戦略を比較し、両群とも低一回換気量を用いた（Brower et al., 2004, Meade et al., 2008, Mercat et al., 2008）。これらの試験のいずれにおいても、PEEP が高いほど死亡率が低下するという結果は示されなかった。しかしながら、その後のメタアナリシスにおいて、より重症の ARDS 患者のサブグループ（PaO₂:FiO₂<200）では、高 PEEP 戦略においてわずかな延命効果が示唆された（Briel et al., 2010）。さらに、これらの試験のうち 2 件では事前に難治性低酸素血症を定義しており、高 PEEP 戦略が難治性低酸素血症のエピソードを有意に減少させ、救済療法の頻度を低下させた。これらの所見は、PEEP、一回換気量、駆動圧の間の複雑な相互作用を強調している。また、高 PEEP 値は、重症の ARDS 患者には有益だが、軽症／中等症の ARDS 患者には有益ではない可能性がある（Briel et al., 2010）。過去の試験に軽症／中等症の ARDS 患者を組み入れたことによって、保護効果を検出する可能性が弱まったことが示唆される（Amato et al., 1998, Brower et al., 2004, Meade et al., 2008）。

これらの懸念があるが、高 PEEP 戦略は難治性低酸素血症を減少させるため、重症の

急性呼吸窮迫症候群患者に推奨されている。最近の LUNG SAFE 試験では、 F_iO_2 が高い値でも、多くの臨床医は PEEP 値を上昇させないことが示された (Bellani et al., 2016)。これは、臨床的な不確かさを顕著に示唆している。臨床医は、中等症から重症の ARDS 患者における PEEP 漸増法の指針となる高レベルのエビデンスを必要としている。

1.1.3. PEEP と吸気サイズの相互作用

過去の試験は、低 PEEP 群と高 PEEP 群で同程度の一回換気量戦略を実施したことが批判されている。高 PEEP 群では気道圧が上昇するため、高 PEEP の保護効果が交絡される可能性がある。さらに、高 PEEP を取り入れた過去の試験では、PEEP の上昇または低下に対する個々の患者の反応を評価しなかった。PEEP の上昇に反応して酸素化が改善した患者は、そうでなかった患者と比較して、アウトカムが改善したことが示されている。

1.1.4. リクルートメント手技と PEEP 上昇を取り入れた Open Lung 戦略

Open Lung 戦略 (OLS) は、換気を行う肺胞を可能な限り動員することを目的とした戦略である。動員可能な肺胞を開く肺リクルートメント手技 (LRM) と PEEP 上昇を合わせて、安全な一回換気量の換気において、肺胞の開存を維持する。

「より高い」PEEP を用いた LRM に関する試験は 1 件のみで、生存率の改善が示されている (Amato et al., 1998)。この効果は主に、この戦略で使用されている低一回換気量 (現在では標準的な方法) に起因していた。それ以降、LRM 使用/非使用下でプロトコルで規定した高 PEEP 値と低一回換気量を用いた 3 件の大規模 RCT では、生存率の改善は示されなかったが、重症の低酸素血症の減少 (Meade et al., 2008)、低酸素時の救済療法の必要性の減少 (Meade et al., 2008)、人工呼吸器未実施日数 (VFD) の増加 (Mercat et al., 2008) が実証された。しかし、これらの研究の実証力 (Open Lung 戦略の真の可能性を実現し、一回換気量および圧力制限に対して追加的な優位性を実証する能力) については、方法論的限界により否定された。特に、不適切な圧力を不適切な時間使用した LRM の使用、LRM 後の低 PEEP の使用、または駆動圧をさらに制限することを目的としなかったことなどが懸念された。その後、これらの懸念に対処しようと試みた試験が 3 件実施された。試験の患者登録が遅いために募集を早期に中止した OLA 試験 (Kacmarek et al., 2016) では、死亡率低下に関する有意な傾向は示されなかった。ART 試験 (Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial et al., 2017) では、6 mL/kg (ARDSnet) と比較して、OLS による死亡率の上昇が示された。しかしこの試験は、介入群と対照群の両方で死亡率が非常に高いこと、ならびに PEEP を選択する方法がエアトラッピングおよび肺の過膨張を引き起こす可能性があったことで批判された。PHARLAP 試験 (Hodgson et al., 2019) は最終的に、ART 試験の公表後に早期に中止 (N=115) されたが、ART 試験で明らかにされた有害なシグナルは示されなかった。OLS が ARDS 患者に有用かどうかについては、まだ答

えが得られていない。これらの研究責任医師により計画された IPDMA は、利益が得られる集団への OLS の個別化を可能にする患者特性（すなわち、動員可能な肺か否か）を明らかにする可能性がある。

1.1.5. 腹臥位

腹臥位は、酸素化を改善するために、中等症／重症の ARDS 患者に使用されている。患者を腹臥位とする場合の酸素化は、仰臥位の場合と比較して有意に良好であることが、無作為化対照試験で確認されている (Abroug et al., 2008, Sud et al., 2010)。また、腹臥位は VILI を減少させ、患者のアウトカムを改善する可能性があることが示唆されている (Kamo et al., 2018, Sud et al., 2014, Mentzelopoulos et al., 2005, Messerole et al., 2002)。しかし、すべての試験でより良い結果となった訳ではない。2013 年の PROSEVA 試験 (Guerin et al., 2013) では、ARDS 患者を対象に、早期から 1 日あたり連続 16 時間以上、最大 28 日間で改善がみられるまで腹臥位換気を行った群と、通常の仰臥位換気を行った群とを比較し、28 日目の全死因死亡率が低下するかどうかを検討した。3 年間にわたり無作為化された患者 474 名において、腹臥位の死亡率が 16%であったのに対し、仰臥位では 32.8%であった ($P < 0.01$ 、OR 0.42 [0.26~0.60])。有害事象の増加は認められなかった。興味深いことに、ARDS 患者の日常的な通常診療への腹臥位の採用は散発的で、その実施状況は国によって大きく異なる。

1.1.6. 筋弛緩薬 (麻痺)

臨床医は、ARDS および重症 CAP 患者に対して数十年にわたり筋弛緩 (NMB) 薬を使用してきた。NMB の使用は、換気同期を促進し、呼吸仕事量を減少させ、肺胞の体液貯留を減少させることにより、これらの患者に寄与するために提案されているが、筋弛緩は、後天的な筋力低下の犠牲の上に生じる可能性がある。ACURASYS 試験 ($n=340$ 、JAMA2010) は、中等症または重症の ARDS 患者を対象に、シサトラクリウムと深鎮静による併用療法と深鎮静による単独療法と比較し、併用療法の死亡率が統計学的に有意に低下することを示した (Papazian et al., 2010)。しかし、その後実施された ARDS 患者対象の早期の筋弛緩による試験 ($n=1006$ 、ROSE 試験) では、早期のシサトラクリウム投与を受けた患者と標準治療を受けた患者の間で、90 日間の死亡率に有意差は認められなかった (National Heart et al., 2019)。現在、NMB は早期 ARDS において日常的には使用されていない。有意な患者、すなわち人工呼吸器の同期不全に対してのみ使用されている。

1.1.7. APRV

APRV は、人工呼吸器管理を受けている患者の重症の呼吸不全を予防するための治療として、および従来の人工呼吸器管理に反応しない重症の低酸素呼吸不全が確認された

患者に対する救済療法として、30 年以上使用されている換気療法である (Garner et al., 1988, Andrews et al., 2013, Lim et al., 2016)。国際的なデータは、APRV がさまざまな原因の呼吸不全に対して広範に使用されていることを示唆しているが、使用には大きな地理的な差がある (Gonzalez et al., 2010)。

観察研究は、死亡率、心血管悪化、偶発的気圧性外傷などの重症の低酸素呼吸不全患者における APRV 換気の安全性は、他の換気戦略と同等であることを示唆している。また観察データは、APRV による換気は酸素化の改善に有効であり、代替的な救済療法や鎮静の必要性を低減させる可能性があることも示唆している (Marik et al., 2009)。単一施設試験において、Lim らは、重症 ARDS 患者のコホートで APRV による換気が ECMO を開始する必要性が低いことと関連していることを、報告した (Andrews et al., 2013)。

Hirshberg らによる多施設共同フィージビリティ RCT では、急性低酸素呼吸不全患者を対象に、従量式を用いた低一回換気量 (6 mL/kg 以下) と APRV とを比較した (Hirshberg et al., 2018)。被験者を、従来の従量式群、「従来の」APRV 群、Plow に外因性 PEEP を追加して、解放相の T_v を 6.5 mL/kg 未満に制限した APRV 群の 3 群のいずれかに無作為に割り付けた。本試験は、計画した 246 名の患者のうち 52 名を登録した後、募集率が低く、低 T_v の APRV 群において解放相の T_v を制限できなかったため、早期に中止された。臨床アウトカムに有意な群間差は認められなかった。解放相における高い T_v が有害であるかどうかは、依然として明らかではない。しかし、急性低酸素呼吸不全に対して APRV 換気を受けている成人患者を含む 7 件の RCT ($n=412$) (Lim and Litton, 2019) を対象とした最近の系統的レビューおよびメタ解析では、APRV は、有意な死亡率に対する利益 (相対リスク [RR] 0.67、95%信頼区間 [CI] 0.48~0.94、 $I^2<0.1\%$ 、 $p=0.97$) および 3 日目の PaO_2/FiO_2 比の改善 (加重平均差 60.4、95%CI 10.3~110.5) と関連していた。吸入肺血管拡張薬、腹臥位、体外式膜型人工肺などの救済治療を開始する必要性に有意差はなかった (RR 0.51、95%CI 0.22~1.21、 $I^2=64.7\%$ 、 $p=0.04$)。気圧性外傷のリスクは 3 件の試験でのみ報告され、群間差は認められなかった (RR 0.39、95%CI 0.12~1.19、 $I^2<0.1\%$ 、 $p=0.99$)。利用可能な試験に登録された患者数が限られていることを考慮すると、これらの結果を検証するためにはより大規模な RCT が必要である。

1.1.8. ECMO

VV-ECMO は、酸素を付加して二酸化炭素を除去する ECLS の一形態であり、Lung rest を改善して VILI を減少させる可能性がある。重症の生命を脅かす低酸素血症または高炭酸ガス血症に対して使用される救済療法として以前から使用されている。保護換気

を促進する可能性のある介入として、重症度の低い ARDS においてますます検討されるようになってきている。VV-ECMO は侵襲性の高い治療法であり、重大な合併症を伴う。CESAR 試験 (Peek et al., 2006) は、ECMO を検討するために ECMO センターに紹介することにより、重症 ARDS 患者のアウトカムが改善されることを示した。しかし、紹介された患者の多くは実際には ECMO を受けておらず、対照群 (専門医への紹介なし) の治療は標準化されていなかった。このことは示唆的であるが、重症 ARDS に ECMO が有効かどうかはまだ明らかではない。著者によると、重症 ARDS に対する ECMO 試験 (EOLIA 試験) では、重症 ARDS 患者 249 名を、早期 VV-ECMO または保護的換気 (ARDSnet) を受ける群に無作為に割り付けた。この試験では、60 日時点の死亡率は ECMO 群は 35%、対照群は 46% であり、統計的有意差は認められなかった ($p=0.04$ 、RR 0.76 [0.55~1.04])。しかし、対照群の患者の 28% が ECMO にクロスオーバーされ、このコホートにおける ECMO の有意な利益を検出する能力に著しい交絡が生じた (Combes et al., 2018)。

1.1.9. ECCO₂R

ECCO₂R 戦略は、二酸化炭素を除去する ECLS (酸素化を行わない) と、適切な酸素化を達成するために十分な換気を行う人工呼吸器管理の組み合わせにより構成される。この方法により、人工呼吸器は 6 mL/kg 未満の一回換気量を使用し、低いプラトー圧を達成することができる。一回換気量の低下、駆動圧およびプラトー圧の低下が有益であることを示唆するいくつかのデータがある。しかし、これまでのところ、ECCO₂R が有益であることを示唆する臨床試験データはほとんどない。それにもかかわらず、ECCO₂R は通常診療で採用されている。これに関連して、呼吸不全におけるによる REST 試験 (pragmatic pRotective vEntilation With Veno-venous Lung assist in Respiratory Failure) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654327>) は、ECCO₂R が現在の標準治療より優れているかどうかを調べることを目的としている。

1.1.10. 低酸素時の救済療法

重症 ARDS の場合、低酸素血症を最小限に抑えるために高吸気酸素濃度が必要となる頻度が高くなる。このような状況では通常、臨床医は酸素化を改善するために「低酸素時の救済療法」と呼ばれる介入を実施する (Hodgson et al., 2013)。この療法を用いずに従来の人工呼吸器管理を用いた場合、死亡率が高くなる可能性がある。しかし、一般化された ARDS コホートにおいて予防的に使用したときに死亡率に対する有効性が認められなかったため、その使用は臨床試験および難治性低酸素血症を有する ARDS 患者の一部に限定されている。第一選択の低酸素時の救済療法には、吸入用一酸化窒素、腹臥

位、肺泡リクルートメント手技、および高周波振動換気があり、これらはすべて酸素化の改善に有効であることが示されている。これらの第一選択の救済療法が不十分な状況では、救命的な第二選択の救済療法として体外式膜型人工肺が候補となる。外傷性損傷を有する重症患者における救済療法は、特定の課題を提示しており、短期的および長期的な利益、治療の限界および特定の有害作用について、使用前に慎重に評価する必要がある。したがって、現在、低酸素時の救済療法の使用のタイミングおよび順序に関して一般的に合意された戦略は存在せず、臨床医は決定を下す前にこれらの要素のバランスを取る必要がある。

1.1.11. 自発呼吸、換気からのウィーニング

一般的には、患者は人工呼吸器管理戦略から自発的な人工呼吸に移行することが多い。人工呼吸器管理中の自発呼吸は、より生理学的であるが、利点と欠点の両方を伴う。人工呼吸器からのウィーニングには、自発呼吸への移行が必要となる。人工呼吸器管理を必要とする基礎的なプロセスが解消された場合、ウィーニングを検討することができる。ウィーニングとは、換気の補助から解放する、または停止するプロセスである。ウィーニングは、人工呼吸器管理期間の 40% を占める。

1.1.12. 換気試験に関連する課題

ARDS 発症の有無を問わず、毎年何百万人も重症 CAP 患者が人工呼吸器管理を必要としているにもかかわらず、質の高い臨床試験情報の量は非常に限られている。これまでの節で示したように、治療を行う臨床医が利用する換気戦略と個々の人工呼吸器管理設定の選択肢は膨大なものである。さらに、重症の CAP/ARDS は罹患した肺に生じる変化を伴う動的プロセスであり、これらの設定の調整に影響を与える。これらの複雑な相互作用のため、臨床医の満足に対して適切にプロトコル化することは、困難となっている。これらの理由により、一部の臨床医は、所定の人工呼吸器管理プロトコルに無作為化すること、および過去の臨床経験に基づいた人工呼吸器管理を変更することに対して、消極的となっている。このため、非代表的なサンプルが試験に組み入れられ、結果や継続するサイクルの一般化に影響を与える可能性がある。さらに、重症の CAP/ARDS 患者のうち相当な割合で、重症の低酸素血症が発現している。重症の低酸素血症に対して利用可能な多数の救済療法があるが、各療法を裏付けるエビデンスは弱く、臨床医の選択は経験と個々の治療の利用可能性に基づいている。このことは、臨床医がクロスオーバーを行う可能性のある換気試験（重症の低酸素血症閾値を満たす患者を介入的特徴を有する治療群にクロスオーバーする）をさらに複雑にしている。EOLIA 試験における ECMO 対照群のクロスオーバー率は 28% であり、明らかに問題があった (Combes et al., 2018)。

人工呼吸器管理は、重症患者に行われる複雑な介入である。さらに、さまざまな地域

において、人工呼吸器管理の設定は異なる専門技能グループ（医師、看護師、呼吸療法士など）によって決定される。最終的には、動的プロセスにある重篤な患者に対して、多数の専門技能グループにわたり複雑なプロトコルを一貫して遵守させることは、控えめに言っても困難である。

これらは、現在までの人工呼吸器管理試験の回数が限定的である理由の一部である。