

JOURNAL CLUB

LUNG SAFE STUDY

2016/4/19

聖マリアンナ医科大学
救急医学
津久田 純平

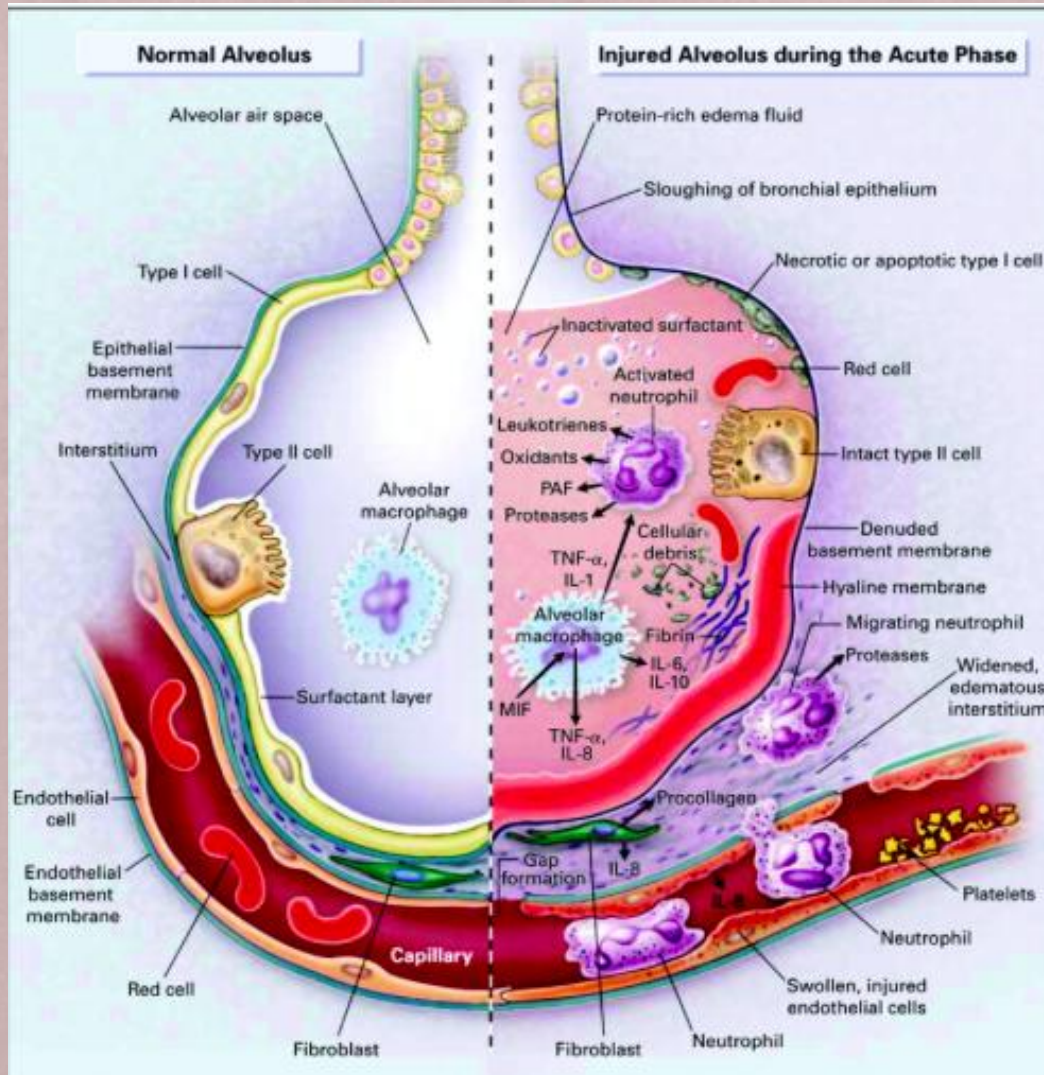
導入



ARDS...

what is ARDS...?

病態



～ARDSの病態～
「非心原性肺水腫」

- permability 上昇
- 内皮細胞の障害
- 肺胞上皮細胞の障害
- 肺重量増加
- 有効肺胞換気低下

—補足—

心原性肺水腫と混在：
約30%

定義

急性：曖昧な表現
PAC：頻度減っている
ALI：軽症ではない



(Table 1) AECCのARDSの定義

- 急性発症
- レントゲンで両側浸潤影あり
- 肺動脈カテーテルで肺動脈楔入圧 $\leq 18\text{mmHg}$
- ALI : P/F比 $\leq 200-300$ ※
- ARDS : P/F比 ≤ 200 ※

※ PEEPの値には依らない

(Table 2) ベルリンの定義

	mild	moderate	severe
経過	既知の危険因子の侵襲もしくは呼吸症状の増悪または新たな出現から1週間以内		
酸素化	P/F比:200-300 PEEP ≥ 5	P/F比:100-200 PEEP ≥ 5	P/F比 ≤ 100 PEEP ≥ 5
胸部レントゲン検査	両側肺浸潤影:胸水、無気肺、結節では説明がつかないもの		
肺水腫	心不全や輸液過多で説明がつかない呼吸不全※		

※ ARDSのリスクが無い場合は超音波検査や肺動脈カテーテル検査を行う

原因疾患

(Table 3)ARDSの原因疾患

直接障害	間接障害
- 肺炎(細菌性もしくはウイルス性) - 誤嚥関連イベント - 肺挫傷 - 脂肪塞栓症 - 吸入障害 - 再膨張性肺水腫 - 溺水	- 肺炎以外の敗血症 - 多発外傷 - 輸血 - 急性膵炎 - 薬剤中毒 - 心肺バイパス術

第**1**位:肺炎(約38%)

第**2**位:誤嚥関連(約22%)

経過

病期	時期	病態	臨床
浸出期	3-7日目	タンパクrichな水分が肺胞内に漏出 タンパク質、フィブリン、 好中球が沈着しヒアリン膜を形成	・肺胞換気量の低下 ・肺内シャント ・コンプライアンス低下 →PEEP有効
増殖期	～3週間頃	Ⅱ型肺胞上皮細胞の増殖	・長期人工呼吸器 ・死腔換気が増え、PEEPへの反応が悪い →患者の死亡率は高い。
繊維化期	3週間以降	線維芽細胞 筋繊維芽細胞が増殖 →間質と肺胞の線維化が進行	

補足：

3病期で見られる病理組織学変化：DAD(diffuse-alveolar-damage)

治療

①原疾患の検索と治療

②人工呼吸器下での更なる肺損傷の予防

人工呼吸器関連肺障害(Ventilator- Induced Lung Injury:VILI)を抑える
→肺保護戦略 (ARMA study N Engl J Med. 2000 ; 342 : 1301-8.)

ここ最近では経肺圧(特に肥満、腹部コンパートメント症候群)という概念もある

③人工呼吸器外での更なる肺損傷の予防

適切な輸液管理(FACTT study N Engl J Med 2006 ; 354 : 2564-75)

④その他

腹臥位:P/F比 ≤ 150 の重症ARDS患者には28日死亡率が改善

N Engl J Med 2013; 368: 2159–2168.

ECMO:ARDSのECMOの有効性を謳った研究無し

筋弛緩薬:メタでの検討で28日/ICU死亡率および院内死亡率が改善

Crit Care. 2013 Mar 11;17(2):R43.

予後

- 短期予後は年々改善(60% → 40%)

- 長期予後の評価

呼吸機能→治療後12か月間は改善、それ以降は改善しない

運動耐容能→12か月経過しても正常の2/3程度しか改善しない

理由) critical illness polyneuropathy(CIP)/critical illness myopathy(CIM)

Crit Care Med 2006 ; 174 : 538-44.

- 認知機能障害

退院時に73%で認知機能障害を有し、2年経っても47%は残存する

Am J Respir Crit Care Med 2005 ; 171 : 340-47.

LUNG SAFE STUDY

目的

- + ベルリン定義で定義される**ARDS**の頻度や転帰について前向きに検討する
- + その背景として、
 1. 1994年の**ARDS**の定義では患者が人工呼吸器で補助されている必要があったのに対し、昨今では挿管を避けるか遅らせることのできる非侵襲的換気が急速に広まってきている
 2. ここ5年程の間に肺保護換気が浸透してきておりまた**ECMO**をはじめとする補助的技術が着実に増加してきている
 3. 例えばより高齢の患者が**ICU**入室患者の多くを占めるようになったように、患者の母集団が変化してきている

Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries

Giacomo Bellani, MD, PhD; John G. Laffey, MD, MA; Tâi Pham, MD; Eddy Fan, MD, PhD; Laurent Brochard, MD, HDR; Andres Esteban, MD, PhD; Luciano Gattinoni, MD, FRCP; Frank van Haren, MD, PhD; Anders Larsson, MD, PhD; Daniel F. McAuley, MD, PhD; Marco Ranieri, MD; Gordon Rubenfeld, MD, MSc; B. Taylor Thompson, MD, PhD; Hermann Wrigge, MD, PhD; Arthur S. Slutsky, MD, MASc; Antonio Pesenti, MD; for the LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group

JAMA

研究デザイン	多施設前向きコホート研究 全世界より459集中治療室(at 435病院) ※日本では28集中治療室から計643症例が登録 参加したICUは冬期の連続する4週間の間参加 北半球:2014年2月1日から2014年3月31日までのうち4週間 南半球:2014年6月1日から2014年8月31日までのうち4週間
Patients	侵襲的 or 非侵襲的人工呼吸器管理を要するARDS患者 ARDSの定義:ベルリンの定義に準拠 除外:16歳以下 or 同意書が取れない
Outcome	ベルリン定義を満たすARDSの患者の全世界的現状 主要評価項目:ARDSの発症率 副次評価項目:人工呼吸器管理、補助治療の使用、ARDSの予後

着目点

- + 冬期の低酸素性急性呼吸不全の頻度と重症度
- + 人工呼吸補助が必要な低酸素性急性呼吸不全の病因
- + この患者群におけるベルリン定義に基づくARDSの発生率
- + この患者群のARDSによる死亡率と、ARDSの重症度による差違
- + ARDSの自然経過（重症度毎の罹患期間と病勢移行）
- + 用いられた治療法
 - ・重症度に応じた治療法の選択：リクルートメント マニューバー、腹臥位体位、一酸化窒素、高頻度振動換気、ECMO、小さな地方病院から三次病院への患者移送
 - ・非侵襲的換気の使用（病期毎の使用状況：ARDS早期／抜管直後）

データ収集方法

DAILY SCREENING FORM

Patient's initials: _____ Date of admission: _____ Time of admission: _____ Gender: M ☐ F ☐
 Year of Birth: _____ Type of admission: Medical/Surgical/Postoperative (elective)

Days since admission	Date	Mechanical ventilation (circle the appropriate mode)	Lung fields on Radiology	PaO2	FiO2	PaO2/FiO2	Severe respiratory failure Criteria fulfilled?*
0		Inv. MV PEEP≥5/ NIMV EPAP≥5/ CPAP≥5/ None of the Above	Normal/ Abnormal/ Not done				☐ YES ☐ NO
1		Inv. MV PEEP≥5/ NIMV EPAP≥5/ CPAP≥5/ None of the Above	Normal/ Abnormal/ done				☐ YES ☐ NO
2		Inv. MV PEEP≥5/ NIMV EPAP≥5/ CPAP≥5/ None of the Above	Normal/ Abnormal/ Not done				☐ YES ☐ NO

連日記載

BASELINE DATA COLLECTION FORM - Study Day 1

Date of fulfillment of criteria for severe respiratory failure (from screening form): _____

Date of Hospital Admission: __/__/201__ __:__:__ (24 h clock)

Height (first documented at ICU admission): _____ ☐ inch ☐ cm

患者背景

ICU入室理由

呼吸不全の原因

既往...

- ☐ COPD
- ☐ Diabetes Mellitus
- ☐ Chronic Renal Failure
- ☐ Active Neoplasm
- ☐ Hematologic neoplasm
- ☐ Immunosuppression
- ☐ Heart failure: NYHA classes III-IV
- ☐ Chronic liver failure (Child-Pugh Class C)
- ☐ Home Ventilation

DAILY DATA COLLECTION FOR PATIENTS WITH SEVERE RESPIRATORY FAILURE¹

Day _____ Date of this form _____

Is the patient in the ICU on this date? ☐ YES ☐ NO*

* If "NO" please complete the discharge/Death forms

連日記載

ABG

呼吸器設定

腹臥位などの補助治療

Chest x-ray (CXR) / CT scan not available	☐
Bilateral opacities on the CXR/CT scan	Yes ☐ No ☐
Number of involved quadrants:	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

OUTCOME AND ICU DISCHARGE/DEATH

OUTCOMES AT ICU DISCHARGE/DEATH

ICU (or day 90) Outcome (whichever event comes first)

☐ Alive ☐ Dead

Date of ICU discharge/Death: __/__/____

For patients without severe respiratory failure only this section is necessary

Discharged to:

☐ Other ICU ☐ Discharge

Did the patient die? ☐ Yes ☐ No

Direct	
Pneumonia	
Aspiration	
Content	
Inhalation	
Pulmonary contusion	Severe burns
Pulmonary vasculitis	Non-cardiogenic shock
Drowning	Drug overdose
	Multiple transfusions/transfusion-associated acute lung injury (TRALI)
OTHER (Specify):	

ICU転帰
90日転帰

Could patient hypoxemia be entirely explained by cardiac failure?

☐ Yes ☐ No

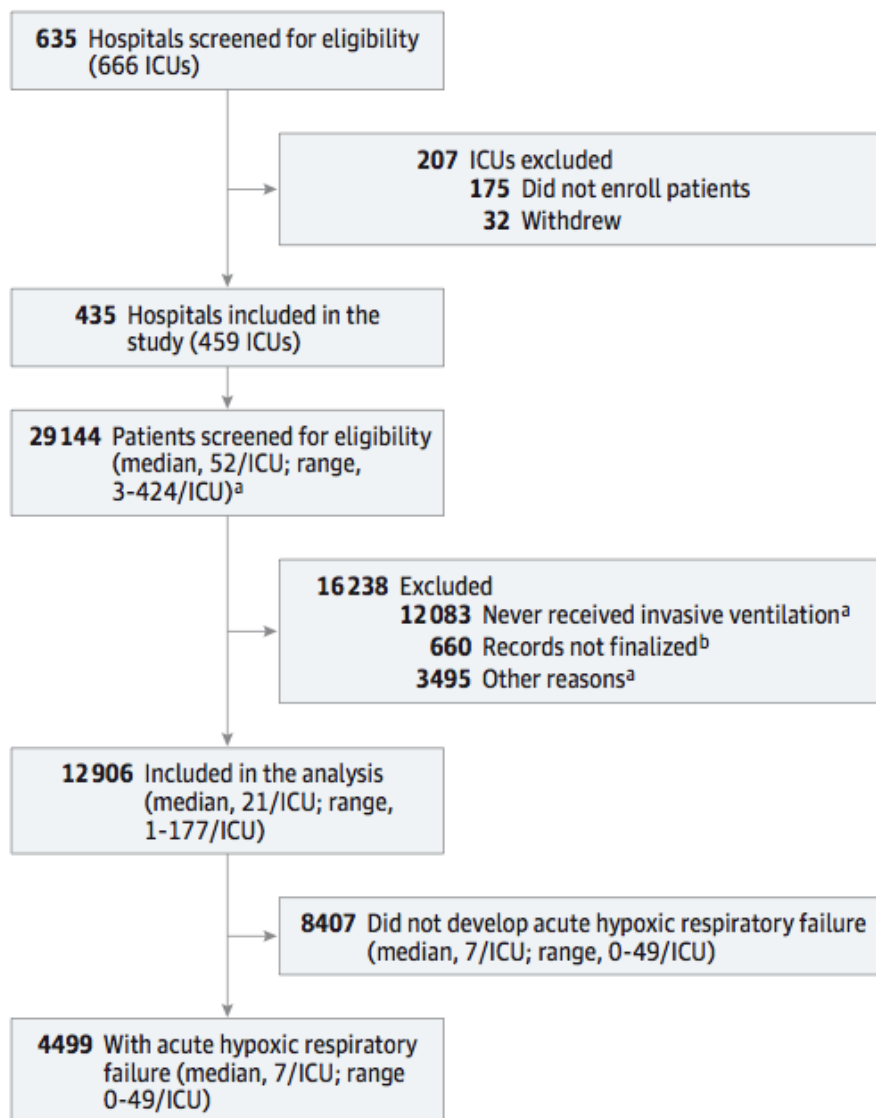
Did you use any of these method to rule out the cardiac origin of the disease?

統計

- 少なくとも1000人の呼吸不全の患者を登録
- 死亡率30%とし、300名の死亡が見込まれ、30の予後因子を評価
- ICU入室の5%がARDSとし、毎月のICU入室症例が50例とすると、毎月2.5例のARDS患者が入室することが予想されるため、全世界で500の集中治療室(症例の見込みは1,250例)が参加
- 割合は χ^2 乗検定かフィッシャーの正確確率検定
- 連続変数はt検定かウィルコクソン順位和検定
- 回帰分析はステップワイズ方式に予測に優れた独立変数进行评估
- 生存分析はカプランマイヤー曲線で生存期間の評価
- 統計ソフトはR 3.2.3



登錄患者/背景: FIGURE 1



635病院



435病院
29,144症例



12,906症例



-呼吸不全-
4,499症例

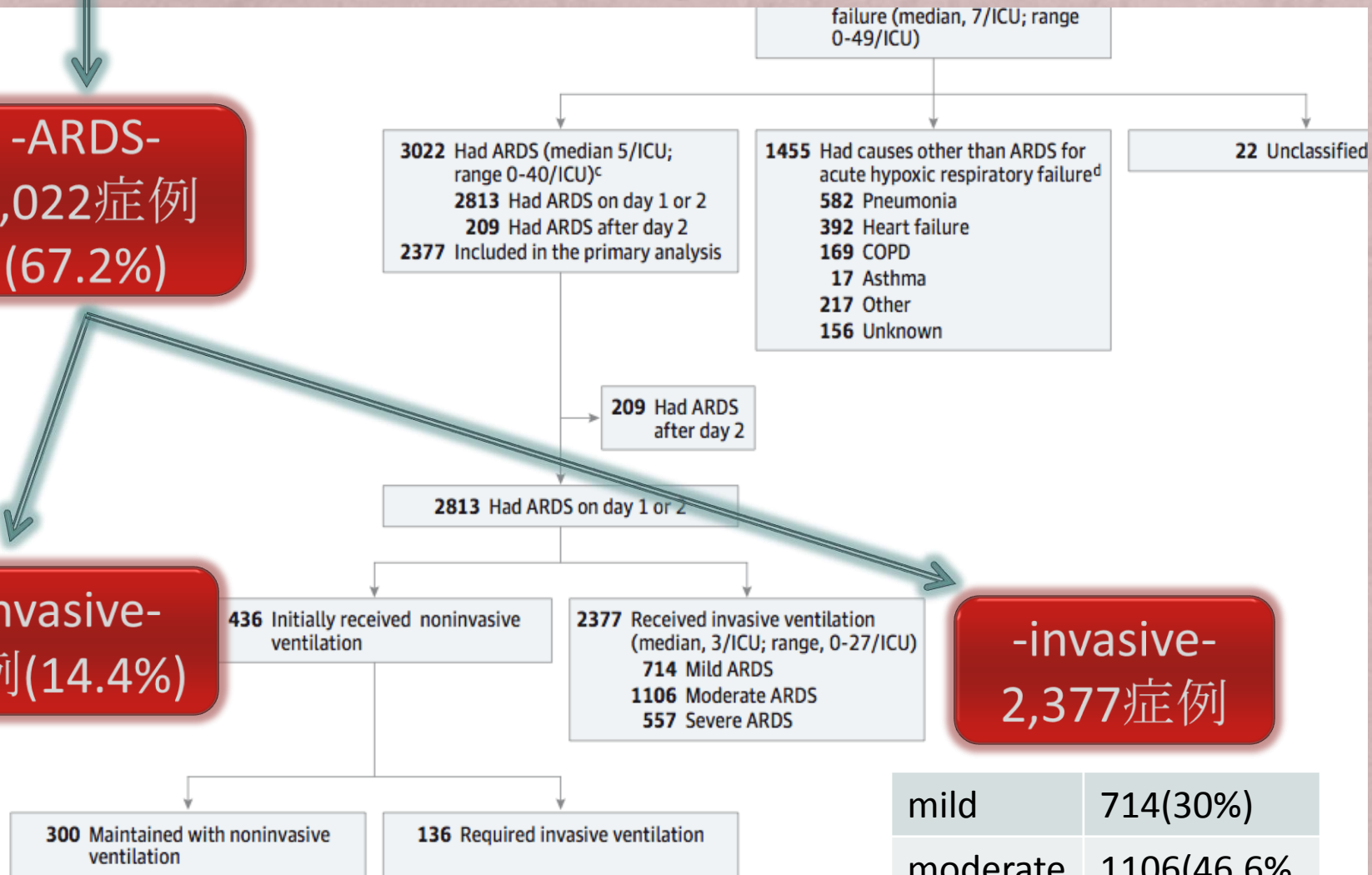
-呼吸不全-
4,499症例

(続き)

-ARDS-
3,022症例
(67.2%)

-non invasive-
436症例(14.4%)

-invasive-
2,377症例



mild	714(30%)
moderate	1106(46.6%)
severe	557(23.4%)

患者背景

Parameter	Value
No. of patients	
ARDS	3022
ARDS in first 48 h after AHRF	2813
No longer fulfill ARDS criteria after 24 h, No. (%) [95% CI]	486 (17) [15.9-18.7]
Clinician recognition of ARDS, No. (%) [95% CI]	1820 (60) [59-62.0]
Age, mean (95% CI)y	61.5 (60.9-62.1)
Women, No. (%)	1151 (38)
Height, mean (95% CI), cm	168 (167.6-168.4)
Weight, mean (95% CI), kg	78.0 (77-79)
Chronic disease, No. (%)	
COPD	657 (21.7)
Diabetes	657 (21.7)
Immunoincompetence	365 (12.1)
Chronic cardiac failure	314 (10.4)
Chronic renal failure	306 (10.1)
Active neoplasm	258 (8.5)
Hematological disease	142 (4.7)

Risk factor for ARDS, No. (%)^a

Pneumonia	1794 (59.4)
Extrapulmonary sepsis	484 (16.0)
Aspiration	430 (14.2)
Noncardiogenic shock	226 (7.5)
Trauma	127 (4.2)
Blood transfusion	118 (3.9)
Pulmonary contusion	97 (3.2)
Inhalation	72 (2.3)
Drug overdose	56 (1.9)
Pulmonary vasculitis	41 (1.4)
Burn	9 (0.3)
Drowning	2 (0.1)
Other risk factor	82 (2.7)
No risk factor	252 (8.3)
Duration of invasive mechanical ventilation, median (IQR), d	8 (4-16)
Duration of ICU stay, median (IQR), d	10 (5-19)
ICU survival, No. (%) [95% CI]	1994 (66.0) [64.3-67.7]
Duration of hospital stay, median (IQR), d	17 (9-32)
Hospital survival, No. (%) [95% CI] ^b	1826 (60.4) [58.7-62.2]

ARDS発生率

ICU入室でのARDSの占める率

→10.4% (95% CI, 10.0%-10.7%)

人工呼吸器管理を要する患者でのARDSの占める率

→23.4% (95% CI, 21.7%-25.2%)

地理的要因(/ICU bed over 4 weeks)

ヨーロッパ:0.48 北アメリカ:0.46

南アメリカ:0.31 アジア:0.27

アフリカ:0.32 オセアニア:0.57

理由:欧米およびオセアニアではARDS研究が盛んで認識度が高い

ARDS患者と非ARDS患者の対比

～人工呼吸器設定の対比～

Extent of ARDS Recognition	All (n=2377)	Mild (n=714; 30.0%)	Moderate (n=1106; 46.5%)	Severe (n=557; 23.4%)	P value ¹
ARDS Recognition at any time No. (%) (95% CI)	1525 (64.2%) (62.2-66.1)	366 (51.3%) (47.5-55.0)	722 (65.3%) (62.4-68.1)	437 (78.5%) (74.8-81.8)	<0.001
Effect of ARDS Recognition on Day 1 variables					
Tidal volume (ml/kg PBW)	P=0.014	P=0.34	P=0.247	P=0.22	
- ARDS Recognized, mean (95% CI)	7.5 (7.4-7.6)	7.7 (7.5-7.9)	7.5 (7.4-7.7)	7.4 (7.2-7.6)	0.12
- ARDS Unrecognized, mean (95% CI)	7.7 (7.6-7.9)	7.8 (7.6-8.0)	7.7 (7.5-7.9)	7.7 (7.3-8.0)	0.53
PEEP (cmH ₂ O)	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P=0.001	
- ARDS Recognized, mean (95% CI)	8.9 (8.8-9.1)	7.8 (7.5-8.1)	8.7 (8.5-9.0)	10.3 (9.9-10.7)	<0.001
- ARDS Unrecognized, mean (95% CI)	7.5 (7.3-7.7)	7.0 (6.7-7.2)	7.5 (7.2-7.7)	9.3 (8.8-9.8)	<0.001
Peak Pressure (cmH ₂ O) ²	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	
- ARDS Recognized, mean (95% CI)	28.3 (27.9-28.8)	26.2 (25.2-27.1)	27.9 (27.3-28.4)	31.0 (30.2-31.7)	<0.001
- ARDS Unrecognized, mean (95% CI)	25.0 (24.5-25.6)	23.6 (22.8-24.4)	25.5 (24.7-26.2)	27.7 (26.3-29.1)	<0.001
Patients in whom P _{PLAT} measured, No. ³	P<0.001	P=0.009	P=0.006	P=0.025	
- ARDS Recognized, No. (%), (95% CI)	648 (42.5%) (40.0-45.0)	147 (40.2%) (35.1-45.4)	317 (43.9%) (40.2-47.6)	184 (42.1%) (37.4-46.8)	0.49
- ARDS Unrecognized, No. (%), (95% CI)	280 (32.9%) (29.7-36.1)	107 (30.7%) (25.9-35.9)	136 (35.4%) (30.6-40.4)	37 (30.8%) (22.7-39.9)	0.36

ARDS患者の方が、PEEP↑、Ppeak↑、Pplat測定回数↑

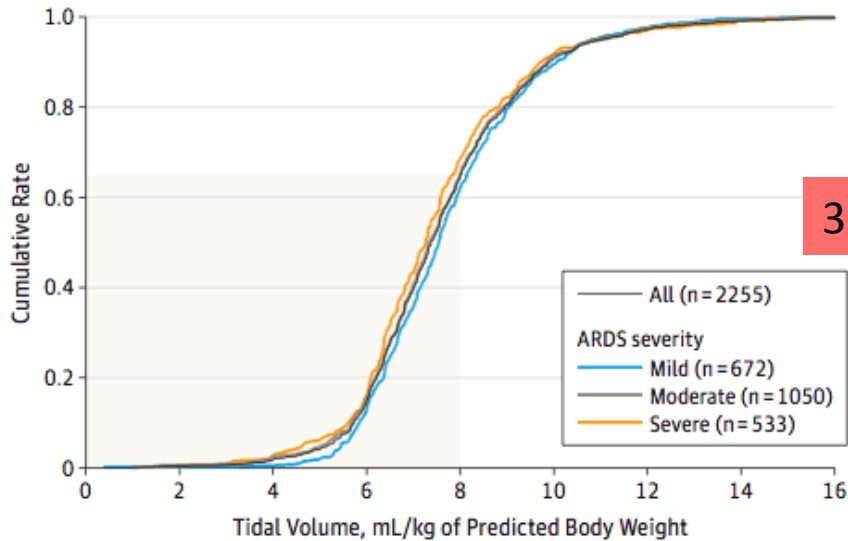
続き

Extent of ARDS Recognition	All (n=2377)	Mild (n=714; 30.0%)	Moderate (n=1106; 46.5%)	Severe (n=557; 23.4%)	P value ¹
ARDS Recognition at any time No. (%) (95% CI)	1525 (64.2%) (62.2-66.1)	366 (51.3%) (47.5-55.0)	722 (65.3%) (62.4-68.1)	437 (78.5%) (74.8-81.8)	<0.001
Effect of ARDS Recognition on Day 1 variables					
P _{PLAT} Pressure (cmH ₂ O) ⁴	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P=0.24	
- ARDS Recognized, mean (95% CI)	24.4 (23.9-24.9)	21.7 (20.7-22.7)	24.3 (23.6-24.9)	26.4 (25.4-27.4)	<0.001
- ARDS Unrecognized, mean (95% CI)	20.6 (19.9-21.3)	19.1 (18.0-20.2)	20.7 (19.7-21.6)	24.5 (21.5-27.6)	<0.001
Minute Ventilation (l/min)	P=0.001	P=0.33	P=0.23	P=0.41	
- ARDS Recognized, mean (95% CI)	11.0 (10.8-11.3)	9.5 (9.1-9.9)	10.9 (10.5-11.2)	12.7 (12.1-13.2)	<0.001
- ARDS Unrecognized, mean (95% CI)	10.4 (10.0-10.7)	9.2 (8.9-9.5)	10.5 (10.0-11.0)	13.2 (12.0-14.4)	<0.001
Use of adjunctive treatment ⁵	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P=0.001	
- ARDS Recognized, N (%), (95% CI)	670 (43.9%) (41.4-46.5)	103 (28.1%) (23.6-33.0)	303 (42.0%) (38.3-45.7)	264 (60.4%) (55.7-65.0)	<0.001
- ARDS Unrecognized, N (%), (95% CI)	185 (21.7%) (19.0-24.6)	60 (17.2%) (13.4-21.6)	73 (19.1%) (15.2-23.3)	52 (43.3%) (34.3-52.7)	<0.001

ARDS患者の方が、Pplat↑、補助治療の使用頻度↑

人工呼吸器設定

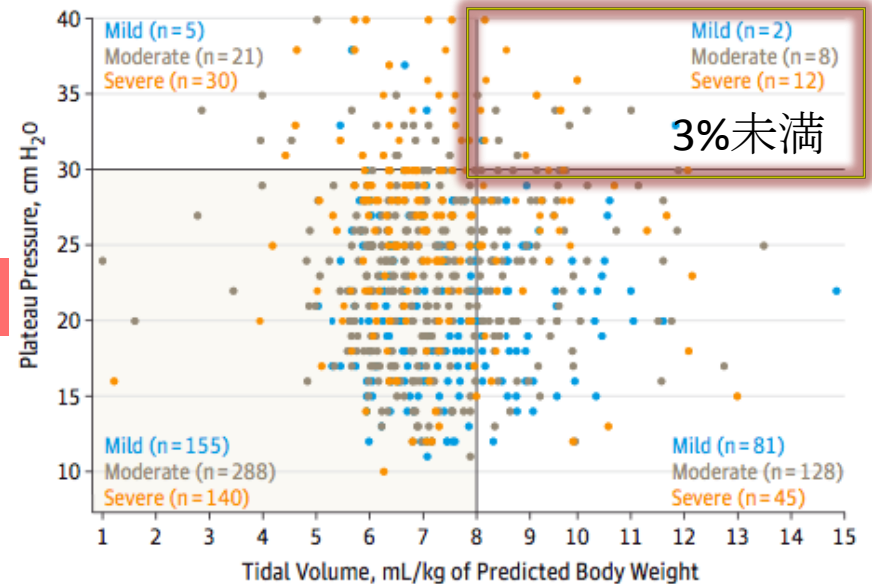
A Cumulative frequency distribution of tidal volume



35.1%の患者でTidal volume ≥ 8 mL/kg

2/3の患者で肺保護換気がなされていた。

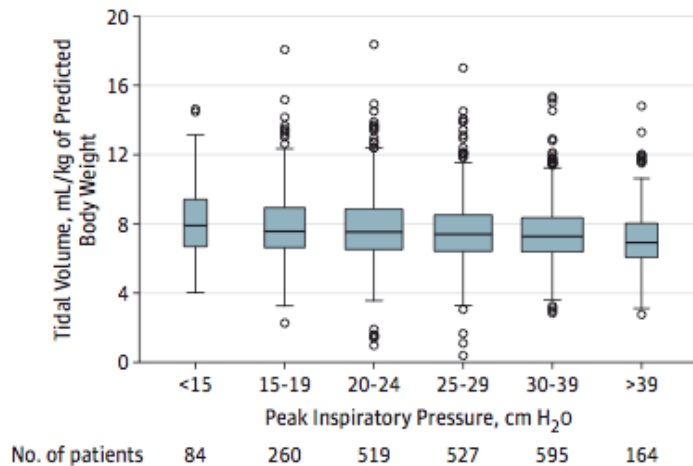
C Distribution of tidal volume vs plateau pressure on day 1 by ARDS severity



人工呼吸器設定

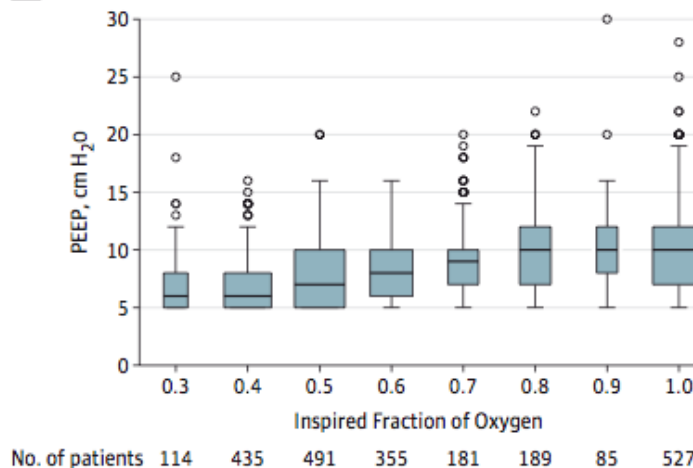
～その2～

A Relationship between tidal volume and peak inspiratory pressures

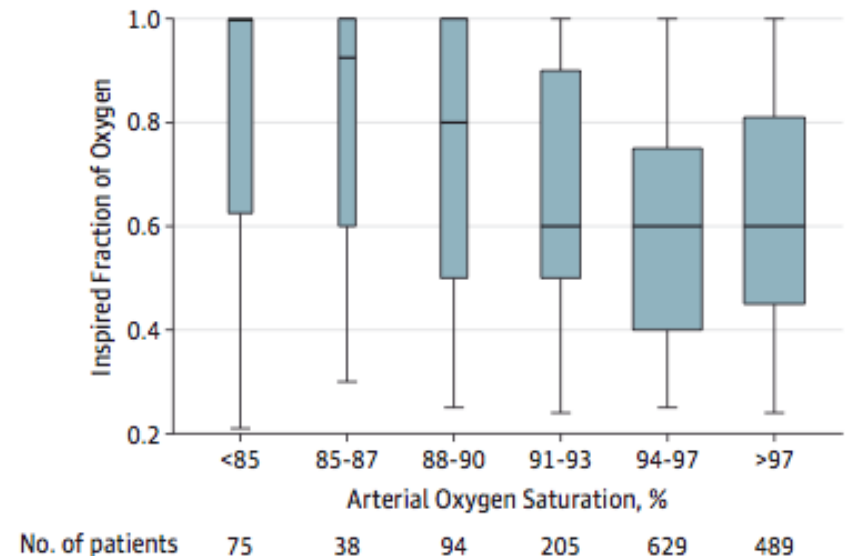


PpeakとTidal volume
FiO₂とPEEP
→相関性なし

B Relationship between PEEP and inspired fraction of oxygen



C Relationship between inspired fraction of oxygen and arterial oxygen saturation



SaO₂が低ければFiO₂は高くなる

ARDSの認識

Table 2. Organizational and Patient Factors Associated With Clinician Recognition of ARDS in Invasively Ventilated Patients

	ARDS Recognized, No./Total No. (%)	Absolute Difference (95% CI)	Bivariate OR (95% CI)	P Value ^a	Multivariable OR (95% CI)	P Value ^b
患者1人に対する医師数		-1.20 (-0.74 to -1.66) ^c	0.960 (0.945 to 0.976)	<.001	0.959 (0.942 to 0.977)	<.001
患者1人に対する看護師数		-0.34 (-0.55 to -0.13) ^c	0.911 (0.860 to 0.957)	<.001	0.920 (0.870 to 0.968)	.002
年齢		-4.03 (-5.43 to -2.65) ^c	0.985 (0.980 to 0.990)	<.001	0.987 (0.980 to 0.993)	<.001
Predicted body weight per kg		-1.27 (-2.18 to -0.36) ^c	0.989 (0.980 to 0.997)	.006	0.984 (0.974 to 0.993)	<.001
Nonpulmonary SOFA per point		0.81 (0.48 to 1.12) ^c	1.054 (1.031 to 1.077)	<.001	1.057 (1.030 to 1.085)	<.001
PaO ₂ / FiO ₂ 比		-30.0 (-35.5 to -24.4) ^c	0.993 (0.992 to 0.995)	<.001	0.993 (0.992 to 0.995)	<.001

患者1人に対する医師数、看護師数、若年者、P / F比↓、がARDS認識の因子

続き

	ARDS Recognized, No./Total No. (%)	Absolute Difference (95% CI)	Bivariate OR (95% CI)	P Value ^a	Multivariable OR (95% CI)	P Value ^b
Medical or surgical Admission with trauma						
No	1477/2274 (65.0)		1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	48/103 (46.6)	-18.4 (-28.7 to -8.0)	0.471 (0.316 to 0.700)	<0.001	0.539 (0.334 to 0.868)	.011
Neoplastic or immune or hematologic disease						
No	1173/1892 (62.0)		1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	352/485 (72.6)	10.6 (6.0 to 15.1)	1.623 (1.305 to 2.027)	<.001	1.396 (1.079 to 1.816)	.012
Pneumonia						
No	440/1002 (43.9)		1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	あり 963/1375 (70.0)	26.1 (22.2 to 30.0)	1.830 (1.544 to 2.170)	<.001	1.339 (1.073 to 1.670)	.01
Pancreatitis						
No	844/2328 (36.3)		1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	あり 41/49 (83.7)	47.4 (36.9 to 58.0)	2.915 (1.436 to 6.733)	.006	3.506 (1.439 to 10.543)	.01
ARDS risk factors						
Yes	1454/2187 (66.5)		1 [Reference]		1 [Reference]	
No	なし 71/190 (37.4)	-29.1 (-36.3 to -22.0)	0.301 (0.220 to 0.408)	<.001	0.408 (0.280 to 0.591)	<.001
With heart failure						
No	1347/2027 (66.5)		1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	あり 178/350 (50.9)	-15.6 (-21.2 to -10.0)	0.522 (0.415 to 0.657)	<.001	0.496 (0.377 to 0.652)	<.001

ARDS重症度における患者背景

Parameter	All (N = 2377)	Mild (n = 714)	Moderate (n = 1106)	Severe (n = 557)	P Value ^a
Age, median (IQR), y	61 (61-62)	61 (60-63)	62 (62-63)	57 (55-58)	<.001
No longer meet ARDS criteria after 24 h, No. (%) [95% CI]	486 (17.3) [15.9-18.7]	190 (26.6) [23.4-30.0]	152 (13.7) [11.8-15.9]	71 (12.8) [10.1-15.8]	<.001
Severity of illness, mean (95% CI), SOFA score^b					
Day 1	10.1 (9.9-10.2)	8.8 (8.6-9.1)	10.2 (9.9-10.4)	11.4 (11.1-11.8)	<.001
Day 1 nonpulmonary ^c	6.9 (6.7-7.0)	6.7 (6.4-7.0)	6.9 (6.7-7.1)	7.0 (6.7-7.4)	.34
Worst	11.1 (10.9-11.3)	10.3 (10.0-10.6)	11.8 (11.5-12.0)	13.0 (12.6-13.3)	<.001
Worst nonpulmonary	8.0 (7.8-8.2)	8.0 (7.7-8.3)	8.7 (8.4-8.9)	9.0 (8.4-8.9)	<.001
Ventilator settings, first day of ARDS					
FiO ₂ , mean (95% CI)	0.65 (0.64-0.65)	0.48 (0.47-0.50)	0.62 (0.61-0.63)	0.90 (0.88-0.91)	<.001
Median (IQR)	0.6 (0.45-0.85)	0.4 (0.4-0.5)	0.6 (0.5-0.7)	1 (0.8-1)	
Set respiratory rate, mean (95% CI), 1/min	18.6 (18.3-19.0)	17.4 (16.9-17.8)	18.4 (18.0-18.5)	20.4 (19.2-21.6)	<.001
Total respiratory rate, mean (95% CI), 1/min	20.8 (21.5-21.2)	19.5 (19.0-19.9)	20.7 (20.3-21.1)	22.7 (21.5-23.8)	<.001
VT, mean (95% CI), mL/kg PBW	7.6 (7.5-7.7)	7.8 (7.6-7.9)	7.6 (7.5-7.7)	7.5 (7.3-7.6)	.02
Control vent mode	7.5 (7.4-7.6)	7.6 (7.5-7.8)	7.4 (7.3-7.6)	7.4 (7.2-7.6)	.06
Spontaneous vent mode	7.9 (7.8-8.1)	7.9 (7.7-8.2)	8.0 (7.7-8.2)	7.7 (7.4-8.1)	.55
P value (control vs spont mode)	<.001	.049	<.001	.053	
Set PEEP, mean (95% CI), cm H ₂ O	8.4 (8.3-8.6)	7.4 (7.2-7.6)	8.3 (8.1-8.5)	10.1 (9.8-10.4)	<.001
Peak pressure, mean (95% CI), cm H ₂ O ^d	27.0 (26.7-27.4)	24.7 (24.1-25.4)	26.9 (26.5-27.4)	30.3 (29.6-30.9)	<.001

続き

Parameter	All (N = 2377)	Mild (n = 714)	Moderate (n = 1106)	Severe (n = 557)	P Value ^a
Worst nonpulmonary	516 (21.6-51.7)	516 (21.6-51.7)	516 (21.6-51.7)	516 (21.6-51.7)	.001
Ventilator settings, first day of ARDS					
Patients in whom P _{PLAT} measured, No. (%)					
Among all invasively ventilated patients, No. (%) [95% CI]	954 (40.1) [38.2-42.1]	260 (36.4) [32.9-40.1]	463 (41.9) [38.9-44.8]	231 (41.5) [37.3-45.7]	.05
Among patients with controlled ventilation, No. (%) [95% CI]	756 (48.5) [46.0-51.0]	198 (46.1) [41.3-51.0]	363 (49.8) [46.1-53.5]	195 (48.5) [43.5-53.5]	.49
P _{PLAT} , mean (95% CI), cm H ₂ O ^e	23.2 (22.6-23.7)	20.5 (19.8-21.3)	23.1 (22.6-23.7)	26.2 (25.2-27.1)	<.001
Standardized minute ventilation, mean (95% CI), l/min ^f	10.8 (10.6-11.0)	9.3 (9.1-9.6)	10.7 (10.5-11.0)	12.8 (12.3-13.3)	<.001
Spontaneous ventilation, No. (%) [95% CI]	723 (30.4) [8.6-32.3]	260 (36.4) [32.9-40.0]	336 (30.4) [29.7-35.3]	127 (22.8) [19.3-26.5]	<.001
Gas exchange, first day of ARDS					
Pao ₂ /Fio ₂ ratio, mean (95% CI), mmHg	161 (158-163)	246 (244-248)	149 (147-150)	75 (74-77)	<.001
SpO ₂ , mean (95% CI)	95 (94-95)	97 (97-98)	95 (95-96)	90 (89-91)	<.001
Median (IQR)	96 (93-98)	98 (96-99)	96 (94-98)	92 (88-95)	
Paco ₂ , mean (95% CI), mm Hg	46.0 (45.4-46.6)	41.5 (40.7-42.2)	45.8 (44.9-46.6)	52.2 (50.7-53.7)	<.001
pH, mean (95% CI)	7.33 (7.32-7.33)	7.36 (7.36-7.37)	7.33 (7.32-7.33)	7.27 (7.26-7.29)	<.001

重症度における補助治療の差異

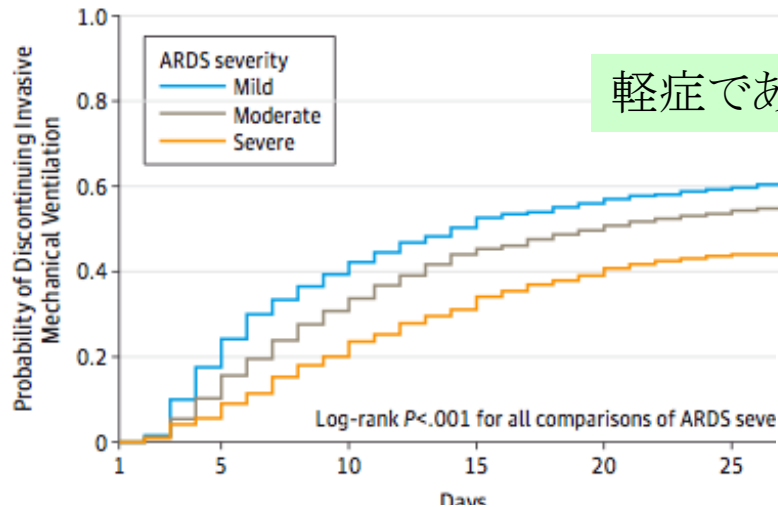
	Patients of No. (%) [95% CI]				
	All (n = 2377)	Mild ^a (n = 498)	Moderate ^a (n = 1150)	Severe ^a (n = 729)	P Value ^b
Neuromuscular blockade	516 (21.7) [20.1-23.4]	34 (6.8) [4.8-9.4]	208 (18.1) [15.9-20.4]	274 (37.8) [34.1-41.2]	<.001
Recruitment maneuvers	496 (20.9) [19.2-22.6]	58 (11.7) [9.0-14.8]	200 (17.4) [15.2-19.7]	238 (32.7) [29.3-36.2]	<.001
Prone positioning	187 (7.9) [6.8-9.0]	5 (1.0) [0.3-2.3]	63 (5.5) [4.2-7.0]	119 (16.3) [13.7-19.2]	<.001
ECMO	76 (3.2) [2.5-4.0]	1 (0.2) [0.05-1.2]	27 (2.4) [1.6-3.4]	48 (6.6) [4.9-8.6]	<.001
Inhaled vasodilators	182 (7.7) [6.6-8.8]	17 (3.4) [02.0-5.4]	70 (6.1) [4.8-7.6]	95 (13.0) [10.7-15.7]	<.001
HFOV	28 (1.2) [0.8-1.7]	3 (0.6) [0.1-1.7]	14 (1.2) [0.7-2.0]	11 (1.5) [0.8-2.7]	.347
None of the above	1431 (60.2) [58.2-62.2]	397 (79.7) [75.9-83.2]	750 (65.2) [62.4-68.0]	284 (39.0) [35.4-42.6]	<.001
Esophageal pressure catheter	19 (0.8) [0.04-1.4]	2 (0.4) [0.04-1.4]	8 (0.7) [0.3-1.3]	9 (1.2) [0.6-2.3]	.233
Tracheostomy	309 (13.0) [11.6-14.4]	48 (9.6) [7.1-12.6]	155 (13.5) [11.6-15.6]	106 (14.5) [12.1-17.3]	.034
High-dose corticosteroids ^c	425 (17.9) [16.4-19.5]	61 (12.3) [9.5-15.5]	194 (16.9) [14.7-19.2]	170 (23.3) [20.3-26.6]	<.001
Pulmonary artery catheter	107 (4.5) [3.7-5.4]	9 (1.8) [0.8-3.4]	53 (4.6) [3.4-6.0]	45 (6.2) [4.5-8.2]	.001

重症度における予後

Parameter	All (n = 2377)	Mild (n = 714)	Moderate (n = 1106)	Severe (n = 557)	P Value ^a
Progression of ARDS severity, No (%) [95% CI] ^b					
Progression to moderate ^c		184 (25.8) [22.6-29.1]	N/A	N/A	
Progression to severe ^c		32 (4.5) [3.1-6.3]	140 (12.7) [10.8-14.8]	N/A	
Death in the 1st wk without category change		63 (8.8) [6.8-11.1]	126 (11.4) [9.6-13.4]	117 (21.0) [17.7-24.6]	
Invasive ventilation-free days to day 28, median (IQR), d ^d	10 (0-22)	16 (0-24)	11 (0-21)	0 (0-18)	<.001
Duration of invasive ventilation, median (IQR), d					
All patients	8 (4-15)	7 (3-14)	8 (4-16)	9 (4-16)	.04
Surviving patients	8 (4-15)	6 (3-13)	8 (4-15)	11 (6-18)	<.001
ICU length of stay, median (IQR), d					
All patients	10 (5-20)	10 (5-19)	11 (6-20)	11 (5-19)	.39
Surviving patients	11 (7-21)	10 (6-19)	12 (7-21)	14 (7-23)	.03
ICU mortality, No. (%) [95% CI]	838 (35.3) [33.3-37.2]	212 (29.7) [26.4-33.2]	387 (35.0) [32.2-37.9]	239 (42.9) [38.8-47.1]	<.001
Day 28 mortality, No. (%) [95% CI]	828 (34.8) [32.9-36.8]	211 (29.6) [26.2-33.0]	389 (35.2) [32.4-38.1]	228 (40.9) [36.8-45.1]	<.001
Hospital length of stay, median (IQR), d					
All patients	17 (8-33)	18 (10-33)	17 (8-33)	16 (6-31)	.22
Surviving patients	23 (14-40)	23 (14-40)	22 (13-40)	26 (14-43)	.41
Hospital mortality, No. (%) [(95% CI]	952 (40.0) [38.1-42.1]	249 (34.9) [31.4-38.5]	446 (40.3) [37.4-43.3]	257 (46.1) [41.9-50.4]	<.001

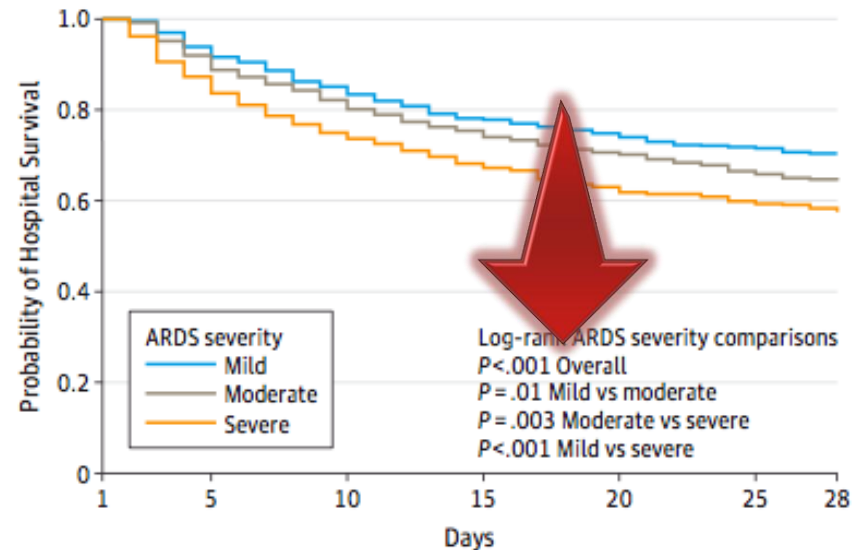
予後 その2

A Probability of discontinuing mechanical ventilation by ARDS severity

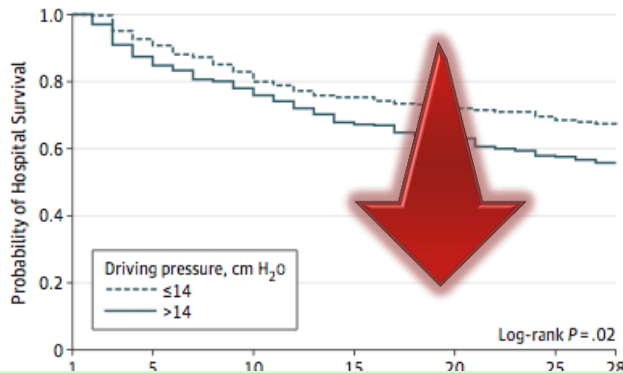


軽症であれば人工呼吸器free daysも長い

B Probability of hospital survival by ARDS severity



C Probability of hospital survival by driving pressure



274
484
293

driving pressureのカットオフは14

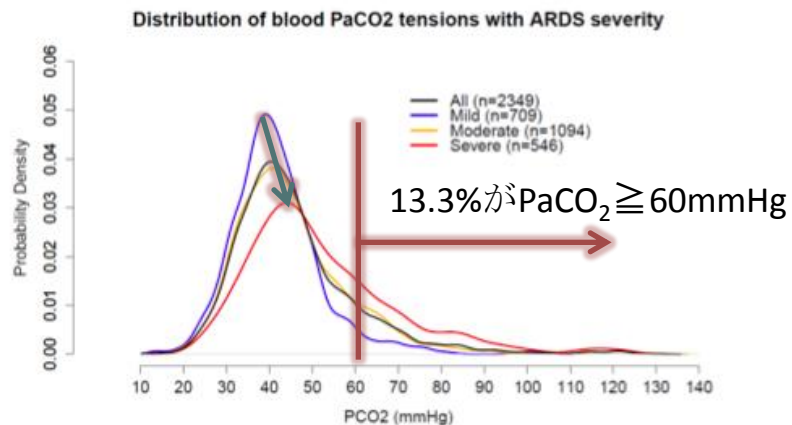
No	Driving pressure, cm H ₂ O	≤14	>14
370	342	306	277
277	266	254	245
266	211	192	185
254			
245			

No. at risk, ARDS severity

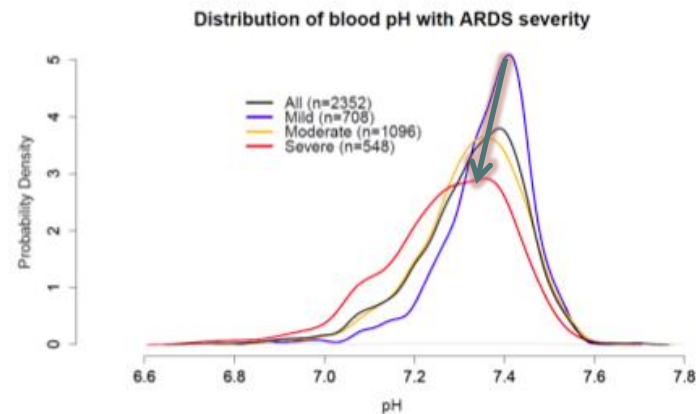
ARDS severity	708	662	599	548	522	501	489
Mild	1101	1008	892	807	752	708	688
Moderate	553	479	401	360	325	304	296
Severe							

重症度における差異(その他)

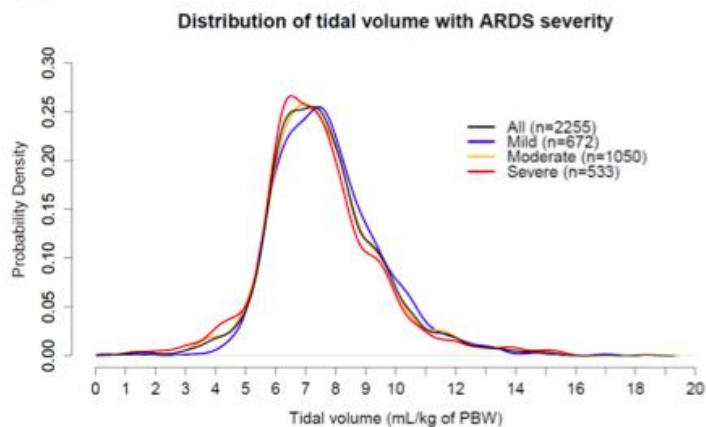
A



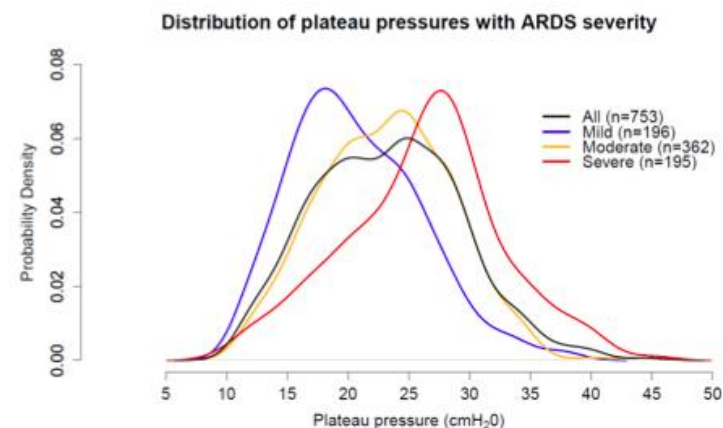
B



C



D



DISCUSSION 1

- **Hospital mortality**は総**ARDS**で**40%**と依然高値であった
ARDSは過小評価されている、治療が守られていない、ことから更なる改善が見込まれる
- **AECC**の診断基準でもベルリンの診断基準でも**ARDS**は過小評価されている
- 重症度が上がれば認識度も上がるが、それでも**80%**未満である
若年者・肺炎・臍炎・重症患者では**ARDS**の認識度↑
患者に対する医師・看護師数が少ないと**ARDS**の認識度↓
本研究は**ARDS**に重点を置いた研究で、それでもこの結果
- ベルリン基準を用いて**ARDS**の重症度を分けると、重症度が増す程**ICU stay**や予後は不良、と妥当性あり

DISCUSSION 2

- ARDSの治療は不十分

Pplat測定をしている割合は総ARDSで40.1%

Low tidal volumeも不十分、 $\geq 8\text{ml/kg}$ は1/3、 $\geq 7\text{ml/kg}$ は60%

ARDSの有無ではなく、pHやPaCO₂などのパラメータで人工呼吸器設定を調節

その結果permissive hypercapniaは稀

PEEPも80%以上で $\leq 12\text{cmH}_2\text{O}$

低酸素血症にはFiO₂で調節していることが多い

- ARDSの予後は重症度やdriving pressureに寄与することがわかった

LIMITATION

- 冬に限定した研究であり、**ARDS**が多い時期であった
また特異的な疾患としてインフルエンザの割合も無視出来ない
- **ARDS**の研究が盛んな地域かどうかでselection bias
- 輸液量に関するデータが無い
- 28日以内の退院は生存と仮定

LUNG SAFE STUDYに対する意見

Villar et al. *Critical Care* (2016) 20:108
DOI 10.1186/s13054-016-1273-x

Critical Care

VIEWPOINT

Open Access

The LUNG SAFE: a biased presentation of the prevalence of ARDS!

Jesús Villar^{1,2*}, Marcus J. Schultz³ and Robert M. Kacmarek^{4,5}

ICU患者の10%がARDSというのは実臨床とかけ離れて多すぎる！

- ベルリン定義でのARDSでは、(病態生理学的なイメージの)ARDS以外の疾患も含まれてしまう
- ARDSとされたうちの17%は、治療開始24時間後にはベルリン定義を満たしていない(そんな軽症は本当にARDS?)
- 冬期の4週間のみを対象としている
- 4週間のうち一人もARDS患者がいなかったICUは除外されている

私見

ARDS診断基準によるARDS発生率に関しては、実臨床とズレがあることは否めない

実際のARDSの診断では、ベルリン定義のみで行うのではなく、現疾患を追い求めていくことが重要

(ARDSのベルリン基準を満たす両側肺浸潤影を示す呼吸不全の中に、急性好酸球性肺炎や血管炎による肺胞出血など特異的治療がある疾患が含まれている可能性がある)

その中で、ARDSを適切に認識し、low tidal、PEEP、Pplat管理などの肺保護換気を行うべきである

重症ARDSに関しては、次々に発表されるエビデンスに応じて、施設ごとに可能なrescue therapyを行うべきである