

博士論文

ネットワークメタ解析を用いた
中等症及び重症急性呼吸促迫症候群患者の死亡率改善に対する
最適な治療法の選択に関する研究

青山紘子

ネットワークメタ解析を用いた
中等症及び重症急性呼吸促迫症候群患者の死亡率改善に対する
最適な治療法の選択に関する研究

所属: 東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻

指導教官: 内田寛治

申請者: 青山紘子

目次

<略語集>	3
<要旨>	4
<序文>	5
1、背景	5
1-1 成人急性呼吸促迫症候群の概要	5
1-2 ARDS 治療戦略	9
1-3 ARDS の治療法としてエビデンスが少ない理由	17
2、ネットワークメタ解析	19
2-1 ネットワークメタ解析とは	19
2-2 ネットワークメタ解析を行う上での重要な前提	19
2-3 通常のメタ解析との違い	20
3、序章のまとめと研究目的	24
4、学術的問い	25
<方法>	26
<結果>	34
<考察>	74
1、結論の要点	74
2、過去のメタ解析、ガイドラインとの比較	74
3、本研究の強み	75
4、本研究における限界点	81
5、今後の発展の方向性	83
<結論>	87
<引用文献>	89
<検索式 MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, PUBMED, CINAHL>	94

<略語集>

AECC	American-European. Consensus Conference 米国胸部疾患学会と欧州集中治療医学会の合同会議
ALI	Acute lung injury 急性肺傷害
ARDS	Acute respiratory distress syndrome 急性呼吸促迫症候群
ATS	American Thoracic Society 米国胸部学会
CI	Confidence intervals 信頼区間
CrI	Credible intervals 信用区間
CESAR	Conventional ventilatory support versus ECMO for severe adult respiratory failure
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure 持続陽圧換気
EOLIA	ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HFOV	High Frequency oscillatory ventilation 高頻度振動換気療法
ICU	Intensive care unit 集中治療室
LPV	Lung protective ventilation 肺保護換気療法
NMA	Network meta-analysis ネットワークメタ解析
NO	Nitric oxide 一酸化窒素
PaO ₂ /FIO ₂	The ratio of arterial oxygen partial pressure (PaO ₂ in mmHg) to fractional inspired oxygen (FiO ₂ expressed as a fraction P/F 比
PEEP	Positive end-expiratory pressure 呼気終末期圧
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses
RCT	Randomized control trial 無作為化比較試験
RM	Recruitment maneuver リクルートメント手技
SUCRA	Surface under cumulative ranking
VA ECMO	Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation 静脈—動脈体外式膜型人工肺
VV ECMO	Venovenous extracorporeal membrane oxygenation 静脈—静脈体外式膜型人工肺

<要旨>

【背景】人工呼吸管理中の中等症～重症成人急性呼吸促迫症候群（ARDS）に用いられる複数の治療法を相対的に比較した研究は存在しない。

【方法】5つの文献データベースから、選択基準を満たす無作為化比較試験（RCT）を抽出し、ネットワークメタ解析により28日死亡率に対する治療効果を解析した。

【結果】9つの治療戦略を検討した、7753名を含む、25のRCTを抽出した。体外式膜型人工肺、腹臥位療法は、低容量換気療法単独と比較して28日死亡率を改善した。

【結論】中等症～重症ARDS患者には腹臥位療法、重症度の高いARDS患者には体外式膜型人工肺の有用性を裏付けた。

<序文>

1、背景

1－1 成人急性呼吸促迫症候群の概要

1－1－1 成人急性呼吸促迫症候群の病態

急性呼吸促迫症候群（Acute Respiratory Distress Syndrome、以下 ARDS）は 1967 年の Ashbaugh らによる症例報告以来、50 年余の歴史を持つ[1]。ARDS は肺炎や敗血症を契機に生じる重度の呼吸不全であり、その病態は全身状態の増悪を急激に來たし、集中治療室にて集約的治療を要する代表的な疾患の一つである。重症化すると低酸素状態からの回復が困難で、重症 ARDS 患者の死亡率は 50%に昇る[2]。

1－1－2 ARDS 定義と診断基準

ARDS の診断基準は、1994 年に最初の統一診断基準として、米国胸部疾患学会と欧州集中治療医学会の合同会議（American-European. Consensus Conference、以下 AECC）で「AECC 定義」が発表された[3]（表 1）。AECC の定義は簡潔で使い易いものの、診断の幅が広く、診断基準とするには信頼性に乏しいとされた。その後、2012 年にヨーロッパ集中治療学会（European Society of Intensive Care Medicine）で、現在広く用いられる「ベルリン定義」と呼ばれる ARDS の新しい診断基準が発表された[4]（表 2）。新しい診断基準では、発症時期を一週間以内と定義し、胸部 X 線画像所見を具体化した他、肺水腫の原因を明確化した。また、この

診断基準では、初めて ARDS を PEEP (positive end-expiratory pressure ; 呼気終末期圧) 負荷下での酸素化の程度により、軽症、中等症、重症に分類し、さらにそれぞれの重症度に対する標準的治療法を提唱した。ベルリン定義に基づく最新の診断基準では、 1) 1 週間以内に急性に発症した低酸素血症で、 2) 胸部 X 線写真上では両側性の肺浸潤影を認め、かつ肺水腫の原因として心不全、輸液過剰では全て説明できない呼吸不全、さらに、PEEP または CPAP (Continuous Positive Airway Pressure ; 持続陽圧換気) $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ のもとで $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (動脈血酸素分圧/ 吸気酸素分画、以下 P/F 比) $\leq 300\text{mmHg}$ であれば ARDS と定義された。

表 1 AECC 定義による ALI/ARDS の診断基準

1、急性発症
2、胸部 X 線像による両側性浸潤影
3、肺動脈楔入圧 $\leq 18\text{mmHg}$ または、理学的に左房圧上昇の所見がない
4、P/F 比による重症度分類 ALI (acute lung injury) $200\text{mmHg} < \text{P/F 比} \leq 300\text{mmHg}$ ARDS (acute respiratory distress syndrome) $\text{P/F 比} \leq 200\text{mmHg}$

出典：AECC 定義

表2 ベルリン定義による ARDS の診断基準と重症度分類

重症度分類	Mild 軽症	Moderate 中等症	Severe 重症
P/F 比 注) P/F 比 : PaO ₂ /FIO ₂ (酸素化能, mmHg)	200 < P/F 比 ≤ 300 (PEEP, CPAP ≥ 5cmH ₂ O)	100 < P/F 比 ≤ 200 (PEEP ≥ 5cmH ₂ O)	P/F 比 < 100 (PEEP ≥ 5cmH ₂ O)
発症時期	侵襲や呼吸器症状（急性/増悪）から 1 週間以内		
胸部画像	胸水, 肺虚脱（肺葉/肺全体）, 結節では全てを説明できない両側性陰影		
肺水腫の原因 (心不全, 溢水の除外)	心不全, 輸液過剰では全て説明できない呼吸不全: 危険因子がない場合, 静水圧性肺水腫除外のため心エコーなどによる客観的評価が必要		

出典：ベルリン定義／日本 ARDS 診療ガイドライン 2016[5]一般社団法人日本呼吸器学会・一般社団法人日本呼吸療法医学会・一般社団法人日本集中治療医学会より改変

1－1－3 発症及び死亡率に関する疫学

2016年に発表された50カ国を対象としたARDSに関する最新の疫学調査によると、集中治療室への入室を必要とした患者全体の10.4%、さらには、人工呼吸管理を必要とした患者の23.4%がARDSを発症したと報告した[2]。また、ARDSの28日死亡率は全ての重症度を総合して34.8%（軽症29.6%、中等症35.2%、重症40.9%）であり、一旦発症すると非常に重篤で治療に難渋する病態である[2]。

最初のARDSの報告からの50年余で、AECC定義、そしてベルリン定義の統一した診断基準、重症度の分類、それぞれの重症度に基づく標準的な治療法の設定がその後の様々な大規模臨床研究の礎となった。現在、呼吸生理学、データベースを用いた臨床疫学、他、諸分野で、ARDS患者の予後を改善すべく、臨床現場に残る様々な未解決の課題に対して多くの研究が進んでいる。

1－2 ARDS 治療戦略

ARDSの治療法として、現時点でエビデンスが確立した薬物療法はない[6]，[7]。現状、人工呼吸器による支持療法が中心である。その人工呼吸管理中は、肺の実質傷害をできる限り低減しなければ、人工呼吸器離脱後の患者の予後を改善できない。従って、人工呼吸管理中は、可能な限り肺を保護する設定、つまり、人工呼吸器の使用に伴う肺損傷（肺圧損傷）の予防及びそれを最小限に抑えることを目的とした「肺保護換気療法」が診療の中核を担う[8]。その一つに、人工呼吸器が与える一回換気量を出来る限り減らし、且つプラトー圧（吸気終末期の気道抵抗がない

状態での気道内圧)を制限する肺保護換気戦略として、肺に人工的に加わる陽圧を最小限とした、「低容量換気療法」がある。2000年に発表されたARDSネットワークによる大規模な多施設無作為化比較試験で、一回換気量を6 mL/kg・予測体重とした人工呼吸管理が生命予後の改善に寄与したという強い根拠をもとに、人工呼吸管理の標準設定として現在広く認識されている[9]。実際には、一回換気量は4～8mL/kg(予測体重)、プラトー圧は30cmH₂O以下に制限することが推奨される[10]。

その低容量換気療法に付加する形で、PEEPを高く設定する等の人工呼吸器設定や、デバイスを用いた治療、呼吸理学療法等が多数開拓された。その背景には、人工呼吸療法は支持療法にとどまり、生存率をあげるには限界があること、そして、低容量換気療法に補助療法を追加することで呼吸生理学的な視点から患者予後がより改善できる可能性が示唆されたことが挙げられる。それら補助療法に関する、ランドマークとなる無作為化比較試験はこれまで数多くあり、2017年に米国胸部学会(American Thoracic Society)、ヨーロッパ集中治療医学会(European Society of Intensive Care Medicine)、米国集中治療医学会(Society of Critical Care Medicine)から共同発表された最新の国際診療ガイドライン[10](以下、ATS診療ガイドライン)発表の礎となった(表3)。

表3 最新の国際診療ガイドライン (ATS 国際診療ガイドライン)

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	
1、低容量換気療法	
ARDS 患者の管理では、一回換気量は 4～8mL/kg（予測体重）、プラトー圧は 30cmH ₂ O 以下に制限する	
推奨度 strong recommendation	
推奨度の根拠となるエビデンス 2000 年に発表された ARDS ネットワークによる大規模な RCT[11]において、一回換気量を 6 mL/kg・予測体重とした低容量を用いた人工呼吸管理が生命予後の改善に寄与したと報告した。	
2、腹臥位療法	
重症 ARDS 患者には、一日 12 時間以上の腹臥位療法を遂行する	
推奨度 strong recommendation	
推奨度の根拠となるエビデンス 2009 年の RCT では、重症度で分けて検討しても生命予後の改善は有意ではなかった[12]。2013 年に発表された大規模 RCT では、P/F 比が 150mmHg 未満の重症度の高い症例に対し 1 日 16 時間以上の腹臥位療法を行なった[13]。その結果、90 日死亡率は腹臥位療法群で 24% と腹臥位を行わない低容量換気療法群の 41% に比べ有意に低下したことから、重症度の高い患者に対する腹臥位療法の有用性が示された。	
3、高頻度振動換気療法	
中等症～重症 ARDS 患者への定常的な使用は推奨しない	
推奨度 strong recommendation	
推奨度の根拠となるエビデンス 2013 年にイギリスで行われた大規模 RCT では死亡率改善における有意差は示すことができなかった[14]。一方、同年にカナダを中心に行われた大規模 RCT では、低容量換気療法と高い PEEP 値のみを採用した対照群と比較し、高頻度振動換気療法群における死亡率が有意に高くなったため（HFOV 群の死亡危険率 1.33）、RCT が途中で打ち切られた[15]。	
4、PEEP を高く設定する換気法	
中等症～重症 ARDS 患者には、高めの PEEP 設定を推奨する	
推奨度 conditional recommendation	
推奨度の根拠となるエビデンス 2004 年に発表された 1 つの大規模 RCT[16]と、2008 年の 2 つの大規模 RCT[17][18]に含まれた、合計 2299 名の個人データ	

を用いたメタ解析結果[19]において、中等症～重症 ARDS 患者では、高めの PEEP 設定をした群で有意に死亡率が低かった。
5、肺泡リクルートメント法
ARDS 患者の管理では、肺泡リクルートメント法を推奨する
推奨度 conditional recommendation
推奨度の根拠となるエビデンス 統一されたプロトコールがないため、様々な手法を用いた「肺泡リクルートメント法」を検討した RCT が存在する。サンプルサイズは様々であるが、そのどれにおいても、死亡率の一定の改善が可能であることを報告した。
6、体外式膜型人工肺
十分なエビデンスが存在しないため推奨度の提示は保留とする
推奨度 additional evidence required
推奨度の根拠となるエビデンス イギリス発の CESAR (conventional ventilatory support versus ECMO for severe adult respiratory failure) トライアル[20]は、6 ヶ月後の重篤な機能不全のない生存率という複合アウトカムに関しては有意に予後を改善することを示したが、死亡率のみに関しては有意差を示さなかった。研究における複数の限界点により、結果の臨床的解釈が困難であり、この一つの RCT を根拠とする推奨度の提示は見送られた。

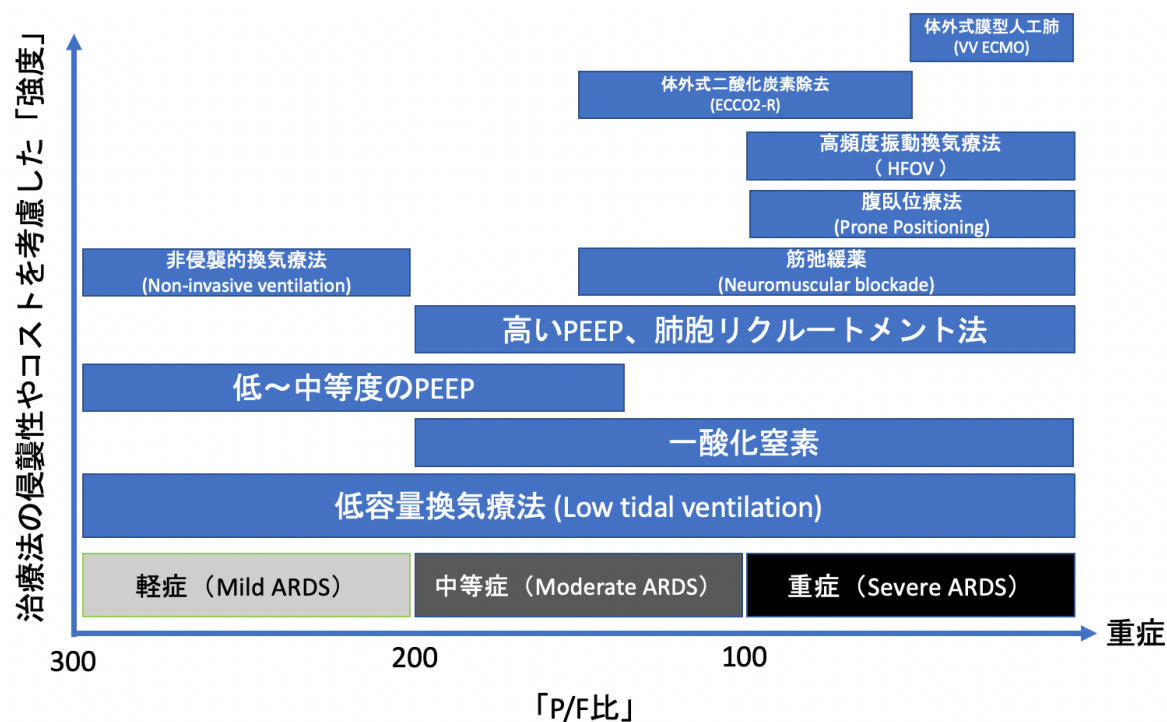
出典：米国胸部学会（American Thoracic Society）、ヨーロッパ集中治療医学会（European Society of Intensive Care Medicine）、米国集中治療医学会（Society of Critical Care Medicine）[10]より引用し改変

RCT: 無作為化比較試験

6 つの治療法のうち、低容量換気療法と腹臥位療法の 2 つを strong recommendation として使用を推奨した。

ここで、ベルリン定義に基づく重症度に応じた治療法の併用に関する概要を記す(図 1)。

図1 ベルリン定義に基づく重症度に応じた治療法



出典：Ferguson et al. [21] より引用し一部改変

ARDS の重症度が上がるにつれて、高侵襲で、且つ高いコストを要する治療を併用する。

先に述べた ARDS に関する最新の疫学調査は、2014 年の 2～3 月（北半球）もしくは 6～8 月（南半球）の連続 4 週間の間に成人 ARDS 患者を登録した[2]。登録した患者における実際の治療法の実施率に関する報告を下記に示した（表 4）。軽症例では、低容量換気のみが実施されることが多いが、重症度が上がるにつれて、肺泡リクルートメント法や筋弛緩薬を併用している。また、特に重症度が高い症例に関しては、腹臥位療法や体外式膜型人工肺といった侵襲度が高く、様々なコストを要する治療が用いられている。高頻度振動換気療法や一酸化窒素は、過去の研究結果が芳しくないことが根拠として考えられるが、実施率は全重症度において低い。これらの重症度に応じた治療法は、ベルリン定義に基づく重症度に応じた治療法（図 1）と矛盾はなく、さらに ATS 診療ガイドラインとも大きな相違はなかった（表 3）。

表 4 実際の治療法の実施率

	全症例 N=2377	軽症 N=498	中等症 N=1150	重症 N=729
低容量換気療法のみ	60.2	79.7	65.2	39.0
一酸化窒素	7.7	3.4	6.1	13.0
肺泡リクルートメント法	20.9	11.7	17.4	32.7
筋弛緩薬	21.7	6.8	18.1	37.8
腹臥位療法	7.9	1.0	5.5	16.3
高頻度振動換気療法	1.2	0.6	1.2	1.5
体外式膜型人工肺	3.2	0.2	2.4	6.6

単位（％） 出典：Bellani et al [2]より引用し一部改変

軽症例では、低容量換気のみが実施されることが多いが、重症度が上がるにつれて、侵襲度が高く、様々なコストを要する治療が用いられている。

また、これらの治療法の多くは、国内では最新となる、日本呼吸器学会、日本集中治療医学会、日本呼吸療法医学会にて合同作成の「ARDS 診療ガイドライン 2016」[5]や、主要な国際診療ガイドライン[10], [22]にも明記される重要な治療法である。先述した通り、ATS 診療ガイドラインでは、重要な治療法に関してエビデンスの質と推奨度が発表され、重症度に応じた治療法がより明確になった[10]（表 3）。

1-3 ARDS の治療法としてエビデンスが少ない理由

実は、ARDS の治療法間の相対的有用度の評価や順位付けを目的とした無作為化比較試験は限りなく少ない。その背景には、ARDS に関する無作為化比較試験を行う限界点が影響している。

米国の報告では ARDS 患者は年間 20 万人発生すると言われる[23]。その中で、中等症～重症に限った場合、約 70%にあたる 14 万人が年間発症すると報告される。発症する数は決して少なくないが、無作為化比較試験を行うにあたっては、病態が急を要する上、治療を開始することでエントリー基準を逸脱することなどから、必要数の患者をリクルートするには非常に長い時間を要することが多い。例えば、2013 年の高頻度振動換気療法の無作為化比較試験[15]は 550 名をエンロールするのに 6 年、EOLIA（ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS）トライアル[24]は、予定した約 250 名の患者をエンロールするのに 7 年近くを要した。つまり、この間の時間や人件費が膨大化し、さらには、患者の対照群への割り付けや、研究中の対照群から介入群への乗り換えをどこまで許容するか等、研究デザインの

設定における倫理的な障害も多い。これらのことから、例えば体外式膜型人工肺に関しては、「将来にわたって無作為化比較試験の実施は困難」とされている[25]。

従って、それぞれの治療法の比較を、病態の動きも速く死亡率も高い ARDS 患者を対象に、限無く、無作為化比較試験で証明することは極めて非現実的と言える。そこで、この課題を克服する方法として、無作為化比較試験を用いたネットワークメタ解析を挙げ、その詳細を述べる。

2、ネットワークメタ解析

2-1 ネットワークメタ解析とは

ネットワークメタ解析は、3種類以上の介入・要因曝露の効果を比較可能である。さらに、直接比較の結果に加えて、直接比較が行われていないが共通の対照群を有する複数の研究から間接的に得られる結果についても併せて統合することが可能である。間接比較を加えることにより、統計的検出力の向上が見込まれ、通常のメタ解析よりも効果推定値の信用度が高まることが期待される。また、Probability of the best treatment や Surface under cumulative ranking (SUCRA)値に代表される Ranking Probability を算出することにより、解析対象となる複数群の中において効果の順位付けが可能である。

2-2 ネットワークメタ解析を行う上での重要な前提

ネットワークメタ解析には、1) transitivity、2) consistency、3) similarity、という重要な3つの前提が存在する。Transitivity は複数の介入群の質を同等として同じネットワークで解析をして良いという概念であり、同じネットワークメタ解析に含まれる対象患者はどの介入群に割り付けられても異論のない状況でなければならない。Transitivity を多角的に評価することにより、ネットワークメタ解析の特徴である間接比較の妥当性を担保することができる。Consistency は直接比較から得られる結果と間接比較からの結果の間に統計学的一貫性があることである。また、similarity は対象となる全ての無作為化比較試験の間に、患者の特性、研究設定、追

跡期間など、治療に対する反応を修飾する重要な要素に関して、臨床的および方法論的な異質性が存在しないことである。これら 3 つの前提が確立されることで、設定した介入群や抽出した無作為化比較試験におけるネットワークメタ解析が可能となり、さらに、ネットワークメタ解析から得られる結果の妥当性、臨床的還元性もより担保される。

2-3 通常メタ解析との違い

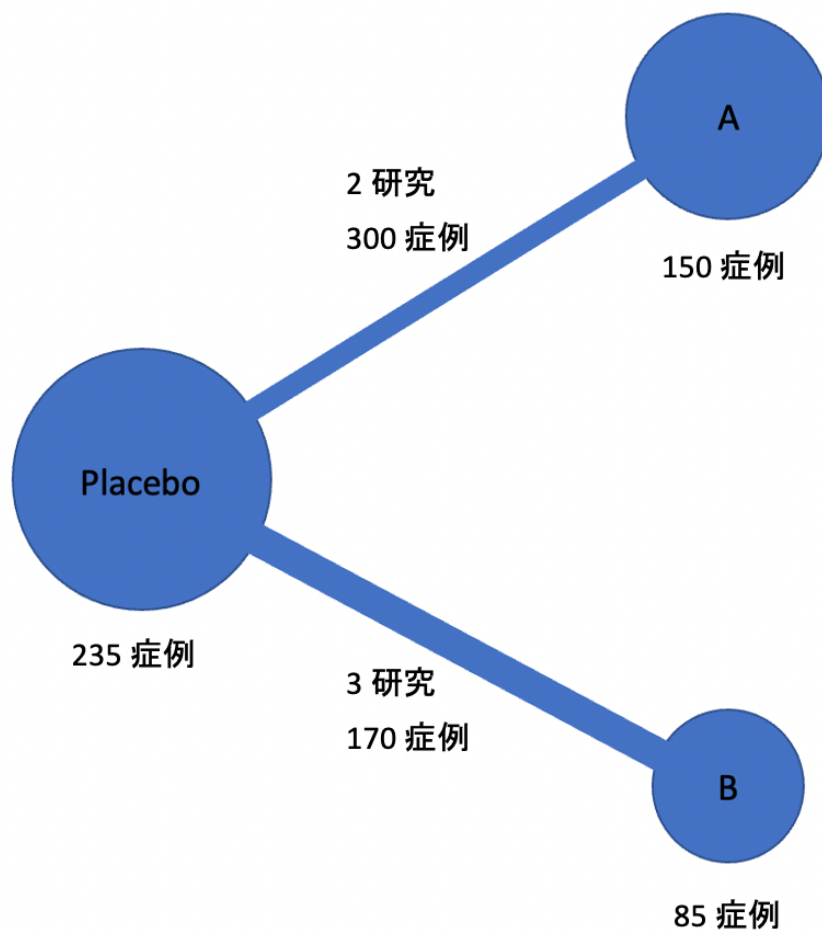
通常メタ解析は 2 種類の介入・要因曝露の効果を直接比較する解析手法である。一方、ネットワークメタ解析は、3 種類以上の介入・要因曝露の効果を比較することができる。

また、2015 年にネットワークメタ解析のために改定されたプリズマ声明

(PRISMA; Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses) が発表された[26]。通常メタ解析のプリズマ声明[27]に加えて新たに付け加えられた内容を下図に示す(表 5)。論述の順番や必要事項の大筋はメタ解析でもネットワークメタ解析でも同様であるが、通常メタ解析のプリズマ声明に加えて、「ジオメトリー」と、上述した「3 つの前提」に関する説明が付加された。ジオメトリーはネットワーク内の治療群の比較構造を示す。各ノード(円形)は 1 つの治療法を示す。ノードの大きさは症例数を反映する。ノードを結ぶ直線(結合線)は直接比較が可能なペアを示す。直線の太さは含まれる研究数、つまりここでは無作為化

比較試験の数を反映する（図 2）。このように、ジオメトリーは、比較される治療群、それぞれの治療に無作為割り付けされた症例数を見て取ることができるほか、結合線の数から直接比較がどの程度あるか、信頼性をどの程度期待できるかを推察することも可能である。

図2 ジオメトリの例



ノードの大きさは各治療群に含まれる症例数、線の太さは比較に含まれる研究の数を示す

表5 通常のプリズマ声明[27]に加えて PRISMA-NMA extension[26]で新たに付け加えられた項目

1, Geometry of the network (Methods)
2, Assessment of inconsistency (Methods)
3, Presentation of network structure (Results)
4, Summary of network geometry (Results)
5, Exploration for inconsistency (Results)
6, evaluate the validity of the assumption of transitivity by reviewing the distribution of potential effect modifiers across trials.

出典：PRISMA-NMA extension を参考に作成[26]

ネットワークメタ解析においては、ネットワーク内の治療群の比較構造を示すジオメトリの提示とその構造の説明(上記表中の 1, 3, 4)のほか、transitivity、consistency、similarity という 3つの前提の評価(上記表中の 2, 5, 6)が求められる。

3、序章のまとめと研究目的

2013年に発表された現行のベルリン定義によって、ARDSが軽症、中等症、重症に分類された。人工呼吸管理が必要なARDS患者に対し、人工呼吸器の使用に伴う肺損傷から肺を守るため、2000年の無作為化比較試験を根拠に低容量換気療法が標準療法になった。しかし、それは支持療法にとどまり、生存率をより改善するには限界があることから、呼吸生理学的な視点から低容量換気療法に付加する形で複数の補助療法が開拓されてきた。

しかし、病態の動きも速く、高いレベルの集約的治療を要する疾患であるARDS患者に関して、それぞれ複数の治療法の比較を、無作為化比較試験を用いて各々を検証することは極めて非現実的である。

そこで、ネットワークメタ解析の特徴である、直接比較が行われていないが共通の対照群を有する複数の研究から得られる間接比較の結果を用いることにより、臨床試験の施行が困難である治療法間の相対的有用度の評価や、順位付けが可能と考えた。ARDSの治療法は複数存在するため、本研究では、3種類以上の介入・要因曝露の効果を比較可能であるネットワークメタ解析を用いて相対的に比較検討し、その統計学的視点から、特に治療に難渋する中等症～重症ARDSに対する治療法に関して見解を述べることを目的とする。

4、学術的問い

本研究の学術的問いは、「集中治療室において人工呼吸管理を受ける中等症～重症成人 ARDS 患者に対し、低容量換気療法に追加される治療法の中で、低容量換気療法単独と比較して明確に生存率を向上させるものは何か？」である。

<方法>

1、研究選択の適格基準、及び研究の特定の仕方

本研究は、コクランで提唱されたステップに則り[28]、さらにネットワークメタ解析のために改定されたプリズマ声明に準じて報告する[26]。

研究選択基準として、集中治療室において人工呼吸管理を受ける中等症～重症 ARDS と診断された成人 ARDS 患者（18 歳以上）を対象に、低容量換気療法単独と他の治療法を比較した無作為化比較試験を同定した。診断基準に関しては、P/F 比 $\leq 200\text{mmHg}$ 、つまりベルリン定義で中等症もしくは重症 ARDS に該当する病態とした。研究選択における低容量換気療法は、人工呼吸管理中の一回換気量が $4\sim 8\text{ mL/kg} \cdot \text{予測体重}$ であることと定義した。選択基準及び除外基準をそれぞれ記す（表 6）。

解析対象とする治療法として、低容量換気療法単独、および低容量換気療法に加えて肺泡リクルートメント法、筋弛緩薬、一酸化窒素、高頻度振動換気療法、腹臥位療法、体外式膜型人工肺を事前に指定した。肺泡リクルートメント法に関しては、高い PEEP も肺泡のリクルートメントを促す換気法であることから、PEEP を高く設定する換気法単独、肺泡リクルートメント法単独、もしくは PEEP を高く設定する換気法と肺泡リクルートメント法の併用、の 3 つはいずれも肺泡リクルートメント法として一つの治療群にまとめた。

以下、低容量換気療法以外の 6 つの治療法に関してそれぞれの概要を記す（表 7）。低容量換気療法とこれら 6 つの治療法の選定には、ATS 診療ガイドライン

[10]や日本の ARDS 診療ガイドライン[5]に挙げられるほか、カナダ国内の 24 つの集中治療施設において、人工呼吸管理を受ける中等症～重症 ARDS 患者に実際に頻用される治療法として 2017 年に発表されたことを根拠とした[29]。上記 6 つの治療法のうち、単独、もしくは 2 つまでの治療法の併用を許容した。これら治療法は全て中等症～重症 ARDS をターゲットとした標準的な治療として実臨床において頻用され、同一のネットワークで解析することは問題にならないと考えた。

表 6 選択基準と除外基準

選択基準
18 歳以上
集中治療室において中等症～重症 ARDS と診断され、人工呼吸管理を受ける患者
無作為化比較試験
対照群及び治療群 低容量換気療法単独、もしくは低容量換気療法と他の指定した治療法の併用 1) 肺泡リクルートメント法、2) 筋弛緩薬、3) 一酸化窒素、4) 高頻度振動換気療法、5) 腹臥位療法、6) 体外式膜型人工肺
それぞれの群において、6 つの治療法のうち、単独、もしくは 2 つまでの治療法の併用を許容
28 日死亡率を報告している。28 日死亡率の報告がない場合は、病院内死亡や集中治療室死亡、もしくは 28 日より長い追跡期間の死亡率を採用する
除外基準
Editorials,、reviews,、abstracts, conference proceedings を除く
無作為化比較試験以外の研究デザイン
異なる対象患者（18 歳未満の患者、中等症～重症 ARDS の診断基準を満たさない患者）、異なる研究設定（手術室や ER、小児や新生児集中治療室等における研究）
異なる治療法を検討している研究、死亡率を報告していない研究
動物実験

出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

表 7 低容量換気療法以外の 6 つの治療法の概要

1、肺泡リクルートメント法 高い PEEP を維持することにより、虚脱した肺の再開通を促すだけでなく、呼気時に生じる肺の再虚脱の予防が可能である。
2、筋弛緩薬 経静脈的に投与し得られた筋弛緩作用により、患者自身の呼吸が抑制され、人工呼吸器との非同期により生じる肺傷害を予防する。
3、一酸化窒素 経気道的に吸入投与されると、選択的肺血管拡張作用により肺胞周囲の血管拡張に作用し、酸素化能が改善する。
4、高頻度振動換気療法 非常に小さな一回換気量を用いて高頻度で換気する手法である。一回換気量が小さいことに加えて、平均気道内圧を高く維持することができ、肺保護換気戦略の概念に則った換気療法である。
5、腹臥位療法 患者を腹臥位で管理することにより、肺内の機能的死腔が減少し、換気効率が改善する。 Prone 出典：ウィキコモンズ
6、体外式膜型人工肺 人の肺の代わりに、人工肺によって体外で酸素と二酸化炭素の交換を行う装置である。体外式膜型人工肺には大きく分けて静脈―動脈体外式膜型人工肺（VA ECMO, venoarterial extracorporeal membrane oxygenation）と静脈―静脈体外式膜型人工肺（VV ECMO, venovenous extracorporeal membrane oxygenation）の 2 種類があるが、ARDS を対象とした本研究においては、静脈―静脈体外式膜型人工肺のみを指すこととする。患者肺に頼らない、各臓器への酸素供給の維持と二酸化炭素の排出が可能である。 出典：ウィキコモンズ

一次アウトカムは28日死亡率、2次アウトカムは肺圧損傷発生の有無とした。肺圧損傷は人工呼吸器による陽圧人工呼吸管理中の重要な合併症の一つである。一般的に、肺圧損傷は胸部画像検査で診断される。指定した7つの治療法はそれぞれ治療メカニズムが異なるが、肺圧損傷は患者の予後因子として共通して追跡されるアウトカムであることを根拠とした。

文献検索（巻末に添付する）は、MEDLINE、MEDLINE In-Process/ePubs Ahead of Print、Embase、Cochrane Controlled Clinical Trial Register (Central)、PubMed、CINAHL を用いて、それぞれの文献データベースの設立時期から2019年5月29日まで検索した。抽出する論文の言語は限定しなかった。

2、研究の選別、データの抽出と質的評価

上記選択基準に則り、2名の評価者（申請者、共同研究者 K.U.）が独立して研究の選別を行った。選別の判断において2名の間に結果が異なる場合には、別の評価者（共同研究者 E.F.）が最終決定をし、全評価者の合意が得られた結果を採用した。データの抽出と質の評価も2名の評価者（申請者、共同研究者 K.U.）が独立して行った。2名の評価者（申請者、共同研究者 K.U.）間での抽出した研究の一致性は、カッパ係数で示した[31]。カッパ係数は、2名の評価間の一致度を表す統計量の一つで、値が1に近いほど一致度が高いことを意味する。

収集した論文の質的評価は、コクランリスクオブバイアスツール（Cochrane risk-of-bias tool）を用いて行なった[28]。ランダム化比較試験の限界として、割り付けの隠蔽の欠如、盲検化の欠如、患者やアウトカムイベントの不完全な報告及び検討、選択的アウトカム報告、その他の限界の7つの項目に関して、低い、高い、不明のいずれかとして評価した。

また、それぞれの直接及び間接比較におけるエビデンスの確実性に関しては、ネットワークメタ解析から得られたエビデンスに関する GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) システムを用いて評価した[32]。エビデンスの確実性は最終的に、「高」「中」「低」「とても低い」の4段階に分けた。本研究は無作為化比較試験のみを対象にしているため「高」からスタートし、エビデンスを下げる要因として、1) 研究のリスクオブバイアス

2) 結果の非一貫性 3) エビデンスの非直接性 4) データの不精確性 5) 出版バイアスの 5 つの項目を検討した。

3、データ分析

2 つの治療法に対するメタ解析、つまり直接比較に関しては、変量効果モデルを用いたメタ解析によって、リスク比 (risk ratios) と 95%信頼区間 (confidence intervals ; 以下 CIs) を算出した。研究間の異質性の検定には I^2 検定を用いた。 I^2 値が 50~74% では異質性は「中等度」、 I^2 値が 75% 以上であると、異質性が「高い」とした[28]。

ネットワークメタ解析に関しては、Bayesian hierarchical 変量効果モデルを用いて、効果量としてリスク比と 95%信用区間 (credible intervals ; 以下 CrIs) を算出した。

Ranking probability を用いて SUCRA 値を算出し、解析対象となる複数群の中において効果の順位付けを行った。SUCRA 値は累積順位曲線下面積であり、ネットワークメタ解析の結果について治療効果の順位を表す指標である。それぞれの治療について累積順位確率を縦軸に、順位を横軸にして描かれる曲線下の面積として計算される。

Consistency の評価はノード分割モデル[33]を用いて評価した。ノード分割モデルとは、特定ノードを直接比較のみの事後分布と残りのすべての間接比較のみの事後分布とに分けて推定し、比較し、ベイズアン p 値を算出することである。p 値が

0.05 未満の場合に、直接比較の結果と間接比較の結果との間の非一貫性を示唆する。Transitivity の評価は治療に対する反応を修飾する重要な要素に対して行なった。

追加分析として、1) 高いリスクオブバイアスを認めた研究を除いた感度分析、2) 治療法の併用に関する詳細な報告をしている研究のみに絞った感度分析、3) Poisson モデルを用いて、アウトカム測定期間の若干の差異を調整した感度分析 [34]、4) 年齢と、重症度の代わり (surrogate) である P/F 比とを連続変数としたネットワークメタ回帰分析、を計画した。3) の Poisson モデルでは、各研究で死亡を測定していた日数をオフセットとして入力することにより、28 日以外の死亡日測定を行っていた研究と、一次アウトカムである 28 日死亡率を測定していた研究との差異を調整し、各治療法の死亡に対する効果量をより正確に比較できる。4) のネットワークメタ回帰分析では、効果修飾因子の可能性がある連続変数を調整しながらネットワークメタ解析を行える。本研究では、ネットワークメタ回帰分析で調整した連続変数が効果修飾因子であるかどうかを検討するために、連続変数を X 軸、各治療法の効果量を Y 軸としたプロットを作成した。

RevMan version 5.1 (The Nordic Cochrane Centre)を用いて、リスクオブバイアス表を作成した。また、統計解析には、R version 3.5.1 (The R Foundation)と Just Another Gibbs Samples version 4.3.0 (JAGS)を用いた。

<結果>

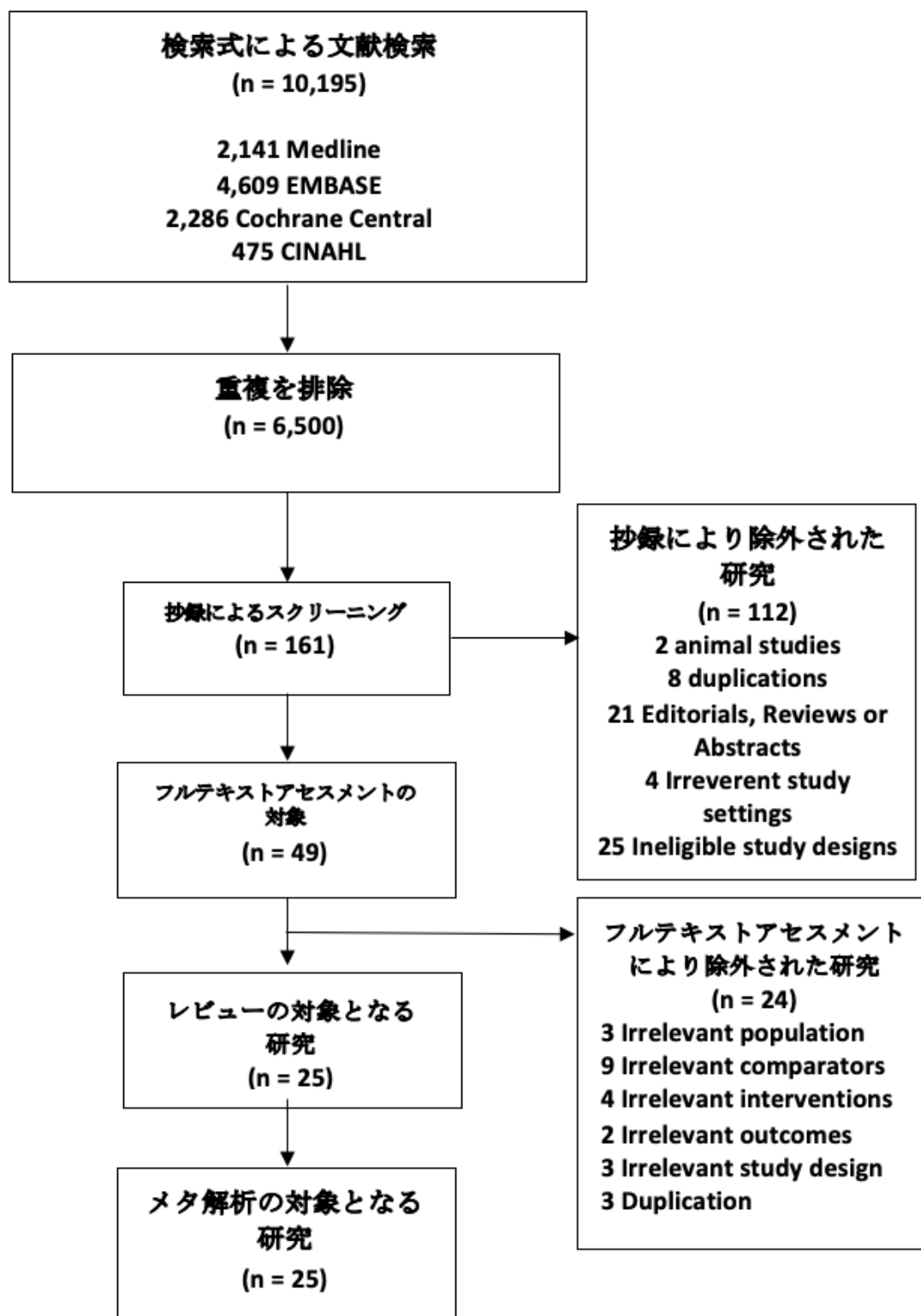
1、文献検索結果

文献検索で 10195 の文献が得られた。タイトルスクリーニング、抄録によるスクリーニングの過程で、無作為化比較試験以外の研究デザインを用いた研究、異なる対象患者、指定した以外の治療法を検討した研究等を、6500 の文献から除外し、49 の文献に絞られた。さらに、フルテキストアセスメントで 24 文献を除外し（表 8）、7753 名を含む、9 つの治療戦略を検討した 25 の無作為化比較試験を抽出した [12]–[18], [20], [24], [35]–[50]。2 名の評価者（申請者、共同研究者 K.U.）間で、抽出した研究における一致度は高かった（カッパ係数 = 0.97）[31]。

9 つの治療戦略は以下の通りである。また、プリズマフローチャート（図 3）、最終的にネットワークメタ解析に用いた 25 研究の詳細を以下に示す（表 9）。

1. 低容量換気療法単独
2. 肺泡リクルートメント法
3. 筋弛緩薬
4. 一酸化窒素
5. 一酸化窒素と肺泡リクルートメント法の併用
6. 高頻度振動換気療法
7. 高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用
8. 腹臥位療法
9. 体外式膜型人工肺

図3 プリズマフローチャート



出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

表 8 フルテキストアセスメントで除外された 24 研究の除外理由

筆者	発表年	除外理由
ARDS Network	2000	異なる治療法 (low v.s. high tidal volume)
Bein	2013	異なる治療法 (extracorporeal CO2 removal)
Bollen	2005	低容量換気療法を用いていない (VT=8.4ml/kg in control)
Cavalcanti	2017	重複
Crucean	2010	CESAR トライアルの重複 (フランス語版)
Dellinger	1998	低容量換気療法を用いている確証がない
Derdak	2002	低容量換気療法を用いていない (VT 6-10)
Gattinoni	2001	低容量換気療法を用いていない (VT over 10)
Gerlach	2003	低容量換気療法を用いていない (VT over 10)
Johannigman	1997	異なる治療法
Kung	2019	軽症 ARDS を含めており、中等症～重症患者のデータのみを抽出することが不可能
Lall	2015	OSCAR トライアルの重複
Mancebo	2006	低容量換気療法を用いていない (VT was set at 10)
Mehta	2001	死亡率の報告なし 低容量換気療法を用いていない
Michael	1998	低容量換気療法を用いていない
Needham	2011	Commentary
Needham	2012	Commentary
Rialp	2001	低容量換気療法を用いていない
Taylor	2004	低容量換気療法を用いている確証がない
Troncy	1998	低容量換気療法を用いていない (VT was set at 10)
Yi	2005	死亡率の報告なし
Chan	2007	異なる研究デザイン
Yu	2017	軽症 ARDS を含めており、中等症～重症患者のデータのみを抽出することが不可能
Voggenreiter	2005	軽症 ARDS を含めており、中等症～重症患者のデータのみを抽出することが不可能

出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

表9 ネットワークメタ解析に用いた25研究内容の一覧

対象研究	患者数	重症度の選択基準	年齢 治療群/対照群	研究開始時の P/F 比 治療群/対照群	一次アウトカム	28日死亡率 治療群/対照群	リスクオブ バイアス
高頻度振動換気療法							
Ferguson[15] 2013	548	P/F ≤200	55(16)/54(16)	121(46)/114(38)	Hospital mortality	40.4 / 28.6	不明
Young[14] 2013	795	P/F ≤200	55(19)/56(16)	113(37)/113(38)	30-day mortality	41.7 / 41.1	低い
Mohamed[37] 2016	60	P/F ≤200	46(10)/44(12)	Not reported	30-day mortality	53.3 / 56.7	高い
体外式膜型人工肺							
Peek[20] 2009	180	severe	40(13)/40(13)	76 (30)/75(36)	6-month mortality	22.2 / 46.7	不明
Combes[24] 2018	249	P/F < 200	52(14)/54(13)	73(30)/72(24)	60-day mortality	25.8 / 36.8	不明
腹臥位療法							
Fernandez[38] 2008	40	P/F ≤200	54(18)/55(15)	153(59)/158(84)	60-day mortality	19.0 / 26.3	不明
Taccone[12] 2009	342	P/F ≤200	Not available	Not available	28-day mortality	31.0 / 32.8	不明
Guerin[13] 2013	466	P/F <150	58(16)/60(16)	100(30)/100(20)	28-day mortality	16.0 / 32.8	低い
筋弛緩薬							
Gainnier[40] 2004	56	P/F <150	60(18)/62(15)	130(34)/119(31)	P/F during the 120-hr period after randomization	35.7 / 60.7	低い
Forel[39] 2006	36	P/F ≤200	52(16)/61(18)	Not available	pulmonary and systemic inflammatory response	27.8 / 55.6	低い
Papazian[35] 2010	339	P/F <150	58(16)/58(15)	106(36)/115(41)	90-day mortality	23.7 / 33.3	低い
Guervilly[41] 2017	24	moderate	72(63-79)/ 60(52-75)	158(131-185)/ 150(121-187)	Change in transpulmonary pressure	38.5 / 27.3	低い
Moss [36] 2019	1006	P/F <150	56.6(14.7)/ 55.1(15.9)	98.7(27.9)/99.5(27.9)	90-day mortality	36.7 / 37.0	低い
肺泡リクルートメント法							
Brower[16] 2004	549	All	54(17)/49(17)	151(67)/165(77)	Hospital mortality	24.2* / 28.7*	高い
Meade[17] 2008	983	P/F ≤250	55(17)/57(17)	145(48)/145(49)	Hospital mortality		低い
Mercat[18] 2008	767	All	60(16)/60(15)	144(58)/143(57)	28-day mortality		低い
Talmor[44] 2008	61	P/F ≤200	55(16)/51(23)	147(56)/145(57)	P/F 72h after randomization	16.7 / 38.7	低い
Huh[50] 2009	57	P/F ≤200	55(4)/62(2)	115(9)/111(6)	P/F	40.0 / 33.3	不明
Xi[45] 2010	110	P/F ≤200	62(16)/66(15)	94(69-150)/ 120(88-140)	ICU mortality	29.1 / 43.6	高い
Hodgson[49] 2011	20	P/F ≤200	60(5)/58(4)	155(8)/149(12)	IL-6	50.0 / 20.0	低い
Kacmarek[46] 2016	200	P/F ≤200	52(15)/53(15)	121(37)/114(33)	60-day mortality	22.2 / 26.7	低い

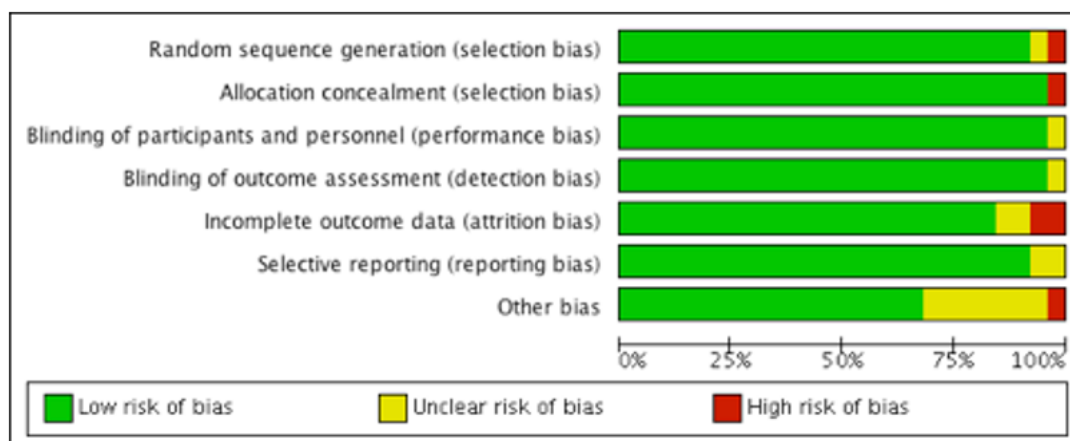
Cavalcanti[47] 2017	1010	moderate to severe	51(17)/51(17)	120(44)/117(42)	28-day mortality	55.3 / 49.3	低い
Beitler[48] 2018	200	moderate to severe	58(47-66)/ 57.5(43-69)	95(73-129)/ 90(69-123)	A ranked composite incorporating death and days free from mechanical ventilation among survivors	30.6 / 32.4	低い
一酸化窒素 一酸化窒素と肺泡リクルートメント法の併用							
Park[42] 2003	23	P/F ≤200	52(17)/50(20)/ 59(13)	140(27)/162(19)/ 105(14)	Not specified	36.4 / 33.3 / 66.7	高い
高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用							
Papazian[43] 2005	39	P/F ≤150	55(15)/51(12)/ 51(9)	106(31)/101(22)/ 103(41)	Not specified	30.8 / 23.1 / 38.5	不明

* 3つの無作為化比較試験を統合したメタ解析[19] からデータを抽出
出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

採用した論文のうち、低容量換気療法を比較した試験が 23、肺胞リクルートメント法を比較した試験が 10、筋弛緩薬が 5、一酸化窒素が 1、一酸化窒素と肺胞リクルートメント法の併用が 1、高頻度振動換気療法が 3、高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用が 1、腹臥位療法が 3、体外式膜型人工肺が 2 試験、であった（表 9）。

リスクオブバイアスの評価に関して、4 つの試験で、高いリスクオブバイアスを 1 つ以上の項目で認めた。また、一次アウトカムが死亡という恣意性の可能性が低いアウトカムであることから、盲検化の欠如によるアウトカムへの影響は限りなく低いと判断し、治療プロトコルが事前に詳細に指定されていれば盲検化の欠如の項目は低いリスクオブバイアスと判断した。結果、特定した 25 試験のうち 14 試験は全ての項目において、低いリスクオブバイアスと判断した（図 4、5）。

図4 リスクオブバイアス評価結果のまとめ



出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

図5 抽出した25研究のリスクオブバイアス一覧

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Beitler 2018	+	+	+	+	+	+	+
Brower 2004	+	+	+	+	+	+	?
Combes 2018	+	+	+	+	+	+	?
Ferguson 2013	+	+	+	+	+	+	?
Ferna' ndez 2008	+	+	+	+	+	+	?
Forel 2006	+	+	+	+	+	+	+
Gannier 2004	+	+	+	+	+	+	+
Guerin 2013	+	+	+	+	+	+	+
Guervilly 2017	+	+	+	+	+	+	+
Hodgson 2011	+	+	+	+	+	+	+
Huh 2009	+	+	+	+	?	+	+
Kacmarek 2016	+	+	+	+	+	+	+
Meade 2008	+	+	+	+	+	+	+
Mercat 2008	+	+	+	+	+	+	+
Mohamed 2016	+	+	+	+	+	+	+
Papazian 2005	?	+	+	+	+	?	+
Papazian 2010	+	+	+	+	+	+	+
Park 2003	+	+	+	+	+	?	?
Peek 2009	+	+	+	+	+	+	?
PETAL 2019	+	+	+	+	+	+	+
Taccone 2009	+	+	+	+	+	+	?
Talmor 2008	+	+	+	+	+	+	+
Writing Group for ART 2017	+	+	+	+	+	+	+
Xi 2010	+	+	?	?	?	+	+
Young 2013	+	+	+	+	+	+	+

出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

一次アウトカム：28 日死亡率

死亡率を研究アウトカムとして報告した無作為化比較試験は 25 研究あり、そのうち低容量換気療法を比較した試験が 23 と最も多く、9 つの治療法のうち、一酸化窒素、一酸化窒素と肺泡リクルートメント法の併用、さらに高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用の 3 つは 1 つの無作為化比較試験のみであった。図 6 のジオメトリーにおいて、閉じたループは合計 3 つ存在するが、そのうちの 2 つは 3 つの治療群を有する同一の無作為化比較試験に由来する。よって、同じ比較間における直接効果と間接効果との一致性、つまり、consistency の評価を要する‘狭義の’閉じたループは、低容量換気療法、高頻度振動換気療法、腹臥位療法とで構成される 1 つのみであった（図 6）。

抽出した 7753 名のデータから得られた 28 日死亡率は 34.6%(2686/7753)であり、従来報告された国際的な疫学データと相違はなかった。ネットワークメタ解析で、腹臥位療法(リスク比 0.69; 95%CrI, 0.48-0.98; エビデンスの確実性, 低)と体外式膜型人工肺(リスク比 0.60; 95%CrI, 0.38-0.93; エビデンスの確実性, 中)は、低容量換気療法単独と比較して、28 日死亡率を改善した。これら 2 つ以外の治療法は低容量喚起療法単独と比較して 28 日死亡率を改善しなかった（図 7、表 10）。

これら 2 つの治療法は、Ranking probability から算出した SUCRA 値を用いた順位づけにおいても上位であった。また、体外式膜型人工肺の順位が 9 つの治療法の中で最も高かった（図 8）。

GRADE 評価の結果を図に示す（表 11）。この 25 研究を含むネットワークメタ解析には合計 36 の直接比較、間接比較が存在した。そのうち、7 つを除く 29 の比較において、中等度～高い「エビデンスの非直接性」を認めた。また、ノード分割モデルから、「結果の非一貫性」は認めなかった。さらに、低容量換気療法、肺泡リクルートメント法、高頻度振動換気療法と他の治療法との比較においては、データ数が十分であり、「データの不精確性」はなかった。これらの結果から、36 の直接・間接比較におけるエビデンスの確実性の分類は、「高」が 1、「中」が 4、「低」が 6、「非常に低い」が 25 であった。

<28 日死亡率をアウトカムとする結果>

PICO(S)

Population: 人工呼吸管理を受ける中等症～重症 ARDS と診断された成人 ARDS 患者（18 歳以上）

Interventions: 図 8 に示した 6 つの治療法（含まれる 6 つの治療法の中で、2 つまでの併用を認める）

Comparator: 低容量換気療法単独、もしくは低容量換気療法と他の治療法の併用

Outcome: 28 日死亡率

Setting: 集中治療室

図 6 ネットワークジオメトリ：28 日死亡率

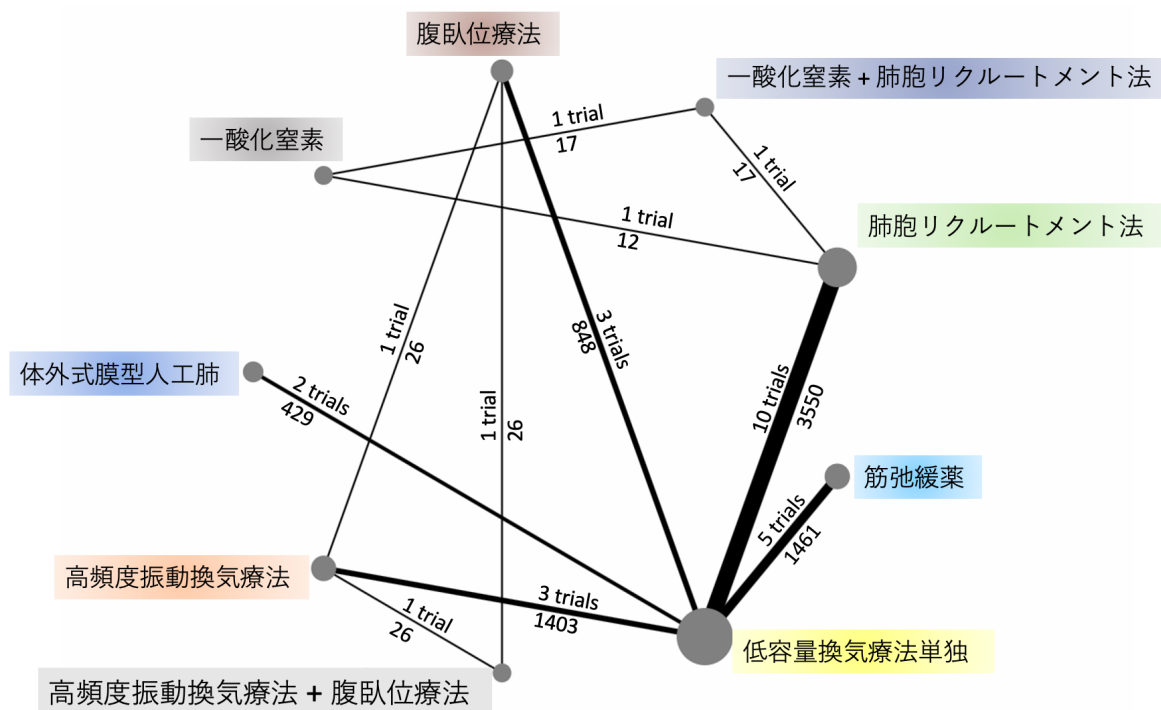


表 10 28 日死亡率をアウトカムとする主要解析結果

	Total patients	Total trials	Network Risk Ratio (95%CrI)	Anticipated Absolute Effect (95% CrI)			Quality of evidence
LPV (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	
VV ECMO	429	2	0.60 (0.38, 0.93)	401 per 1000	240 per 1000	161 fewer (249 fewer - 28 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate
HFOV	1403	3	1.12 (0.83, 1.54)	401 per 1000	449 per 1000	48 more (68 fewer - 200 more)	⊕⊕○○ Low
HFOV and Prone positioning	NA	Indirect evidence	0.53 (0.12, 1.60)	401 per 1000	212 per 1000	188 fewer (353 fewer - 241 more)	⊕○○○ Very low
NMBA	956	5	0.79 (0.57, 1.02)	401 per 1000	318 per 1000	83 fewer (173 fewer - 8 more)	⊕⊕⊕⊕ High
Open lung strategy	3452	10	0.96 (0.77, 1.14)	401 per 1000	385 per 1000	16 fewer (92 fewer - 56 more)	⊕⊕○○ Low
Inhaled NO and RM	NA	Indirect evidence	0.86 (0.22, 3.83)	401 per 1000	345 per 1000	56 fewer (313 fewer - 599 more)	⊕○○○ Very low
Prone positioning	848	3	0.69 (0.48, 0.98)	401 per 1000	277 per 1000	124 fewer (208 fewer - 8 fewer)	⊕⊕○○ Low
Inhaled NO	NA	Indirect evidence	1.48 (0.42, 6.08)	401 per 1000	593 per 1000	192 more (233 fewer - 599 more)	⊕○○○ Very low
VV ECMO (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	
HFOV	NA	Indirect evidence	1.88 (1.12, 3.24)	240 per 1000	451 per 1000	211 more (29 more - 538 more)	⊕⊕○○ Low
HFOV and Prone positioning	NA	Indirect evidence	0.87 (0.19, 2.90)	240 per 1000	209 per 1000	31 fewer (194 fewer - 456 more)	⊕○○○ Very low
NMBA	NA	Indirect evidence	1.30 (0.77, 2.14)	240 per 1000	312 per 1000	72 more (55 fewer - 274 more)	⊕○○○ Very low
Open lung strategy	NA	Indirect evidence	1.59 (0.99, 2.56)	240 per 1000	382 per 1000	142 more (2 fewer - 374 more)	⊕○○○ Very low
Inhaled NO and RM	NA	Indirect evidence	1.43 (0.34, 6.60)	240 per 1000	343 per 1000	103 more (158 fewer - 640 more)	⊕○○○ Very low
Prone positioning	NA	Indirect evidence	1.15 (0.66, 2.01)	240 per 1000	276 per 1000	36 more (82 fewer - 242 more)	⊕○○○ Very low
Inhaled NO	NA	Indirect evidence	2.48 (0.67, 10.9)	240 per 1000	595 per 1000	355 more (79 fewer - 760 more)	⊕○○○ Very low
HFOV (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	

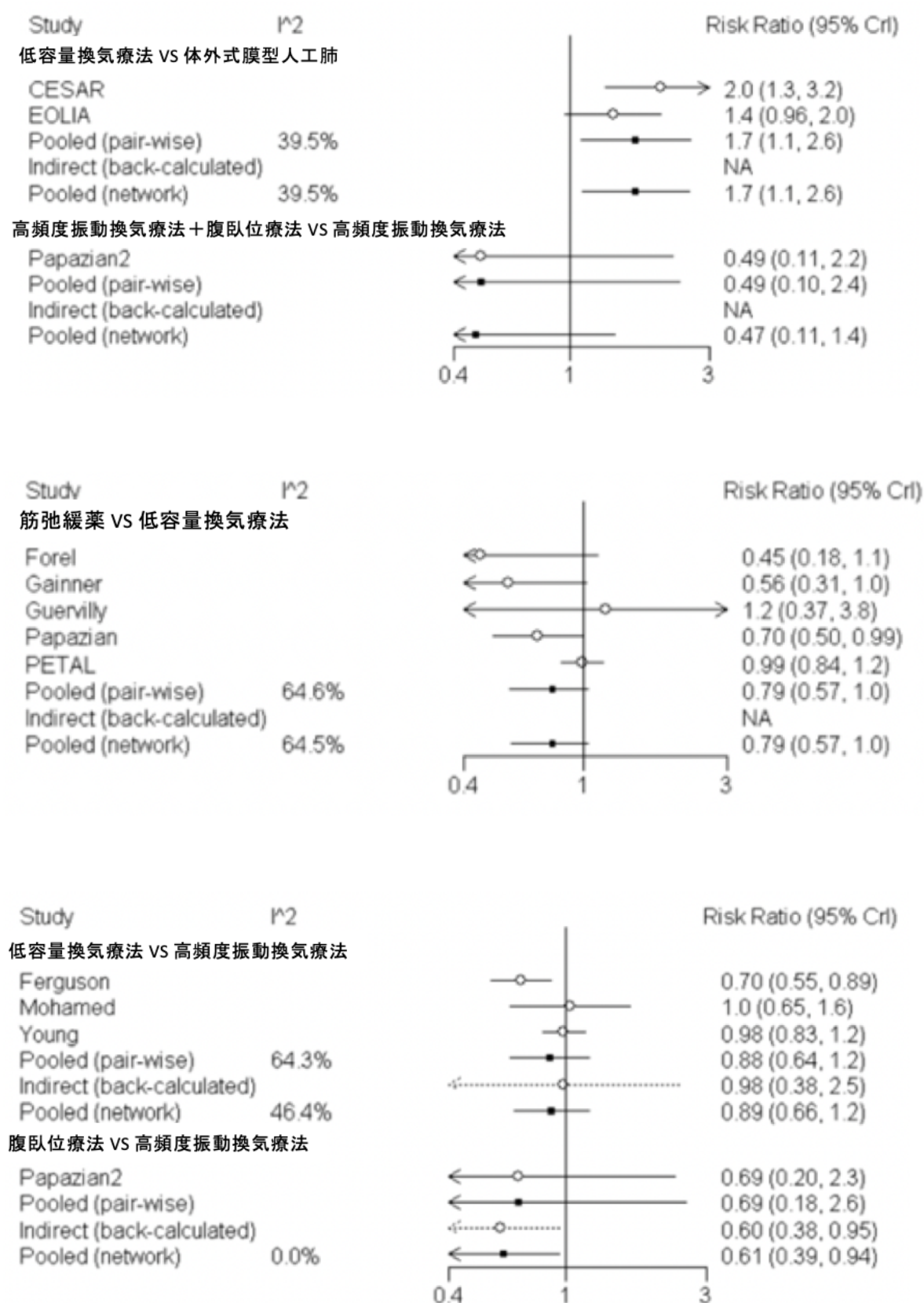
HFOV and Prone positioning	26	1	0.47 (0.11, 1.44)	435 per 1000	204 per 1000	230 fewer (387 fewer - 191 more)	⊕⊕○○ Low
NMBA	NA	Indirect evidence	0.70 (0.48, 1.02)	435 per 1000	304 per 1000	130 fewer (226 fewer - 9 more)	⊕⊕⊕○ Moderate
Open lung strategy	NA	Indirect evidence	0.85 (0.58, 1.19)	435 per 1000	370 per 1000	65 fewer (183 fewer - 83 more)	⊕⊕○○ Low
Inhaled NO and RM	NA	Indirect evidence	0.76 (0.18, 3.50)	435 per 1000	331 per 1000	104 fewer (357 fewer - 565 more) ^b	⊕○○○ Very low
Prone positioning	26	1	0.61 (0.39, 0.95)	435 per 1000	265 per 1000	170 fewer (265 fewer - 22 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate
Inhaled NO	NA	Indirect evidence	1.32 (0.35, 5.51)	435 per 1000	574 per 1000	139 more (283 fewer - 565 more)	⊕○○○ Very low
HFOV and Prone Positioning (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	
NMBA	NA	Indirect evidence	1.48 (0.45, 6.63)	231 per 1000	342 per 1000	111 more (127 fewer - 769 more)	⊕○○○ Very low
Open lung strategy	NA	Indirect evidence	1.80 (0.56, 8.01)	231 per 1000	416 per 1000	184 more (102 fewer - 769 more)	⊕○○○ Very low
Inhaled NO and RM	NA	Indirect evidence	1.67 (0.26, 13.4)	231 per 1000	386 per 1000	155 more (171 fewer - 769 more)	⊕○○○ Very low
Prone positioning	26	1	1.31 (0.41, 5.83)	231 per 1000	303 per 1000	72 more (136 fewer - 769 more)	⊕⊕○○ Low
Inhaled NO	NA	Indirect evidence	2.93 (0.49, 22.0)	231 per 1000	677 per 1000*	446 more (118 fewer - 769 more)	⊕○○○ Very low
NMBA (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	
Open lung strategy	NA	Indirect evidence	1.22 (0.90, 1.72)	314 per 1000	383 per 1000	69 more (31 fewer - 226 more)	⊕○○○ Very low
Inhaled NO and RM	NA	Indirect evidence	1.10 (0.28, 5.04)	314 per 1000	345 per 1000	31 more (226 fewer - 686 more)	⊕○○○ Very low
Prone positioning	NA	Indirect evidence	0.88 (0.56, 1.40)	314 per 1000	276 per 1000	38 fewer (138 fewer - 126 more)	⊕○○○ Very low
Inhaled NO	NA	Indirect evidence	1.91 (0.51, 8.23)	314 per 1000	600 per 1000*	286 more (154 fewer - 686 more)	⊕○○○ Very low
Open lung strategy (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	
Inhaled NO and RM	17	1	0.90 (0.24, 3.91)	403 per 1000	363 per 1000	40 fewer (306 fewer - 597 more)	⊕○○○ Very low

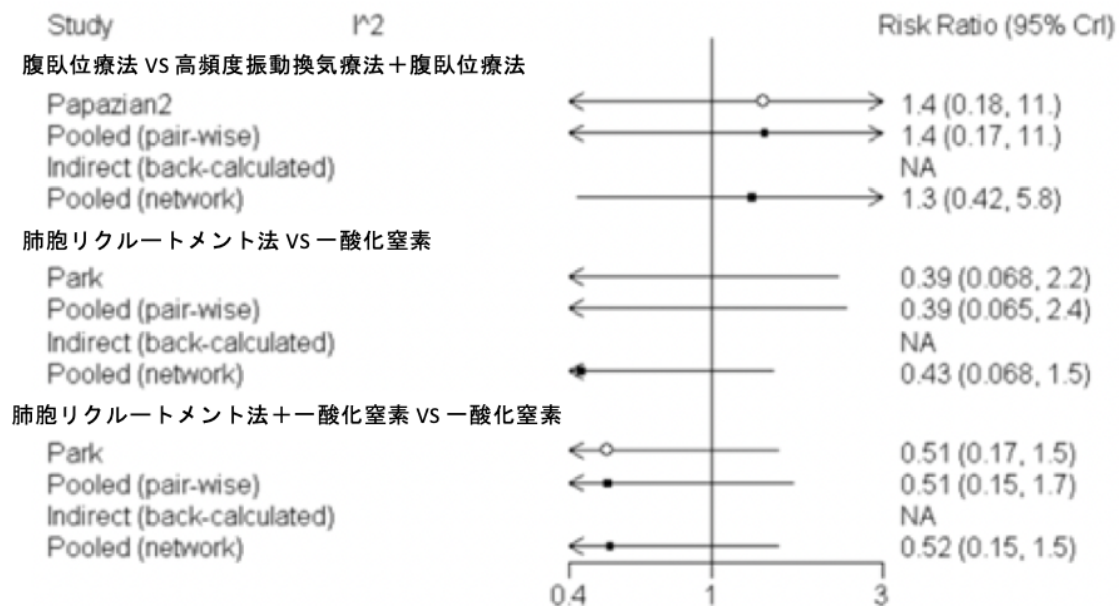
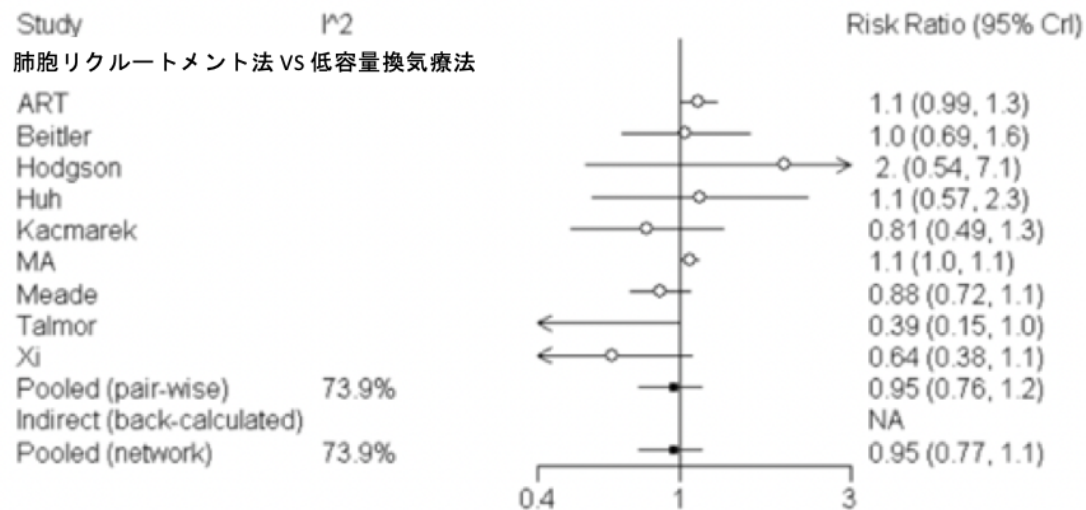
Prone positioning	NA	Indirect evidence	0.72 (0.48, 1.11)	403 per 1000	290 per 1000	113 fewer (210 fewer - 34 more)	⊕○○○ Very low
Inhaled NO	12	1	1.55 (0.44, 6.28)	403 per 1000	625 per 1000	222 more (226 fewer - 597 more)	⊕○○○ Very low
Inhaled NO and RM (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	
Prone positioning	NA	Indirect evidence	0.80 (0.18, 3.22)	364 per 1000	291 per 1000	73 fewer (299 fewer - 636 more)	⊕○○○ Very low
Inhaled NO	17	1	1.74 (0.51, 5.94)	364 per 1000	633 per 1000	269 more (128 fewer - 636 more)	⊕○○○ Very low
Prone positioning (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	
Inhaled NO	NA	Indirect evidence	2.15 (0.59, 8.99)	242 per 1000	520 per 1000	278 more (99 fewer - 758 more)	⊕○○○ Very low

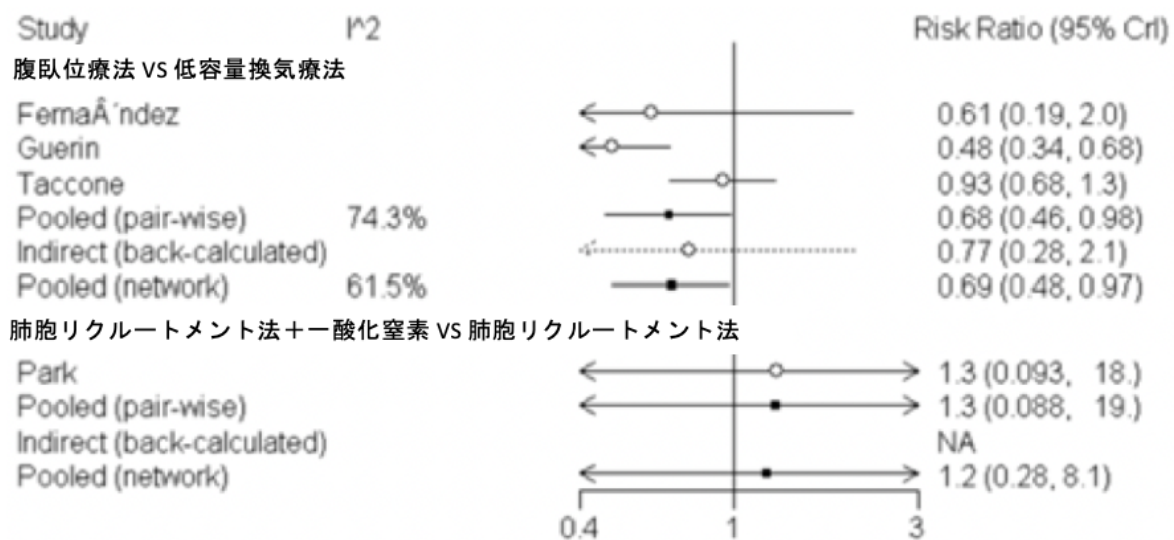
注) NA: Not applicable、LPV: 低容量換気療法、VV ECMO: 体外式膜型人工肺、HFOV: 高頻度振動換気療法、HFOV and Prone Positioning: 高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用 NMBA: 筋弛緩薬、open lung strategy: 肺泡リクルートメント法、Inhaled NO: 一酸化窒素、Inhaled NO and RM: 一酸化窒素と肺泡リクルートメント法の併用、Prone positioning: 腹臥位療法

出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

図7 28日死亡率をアウトカムとするフォレストプロット

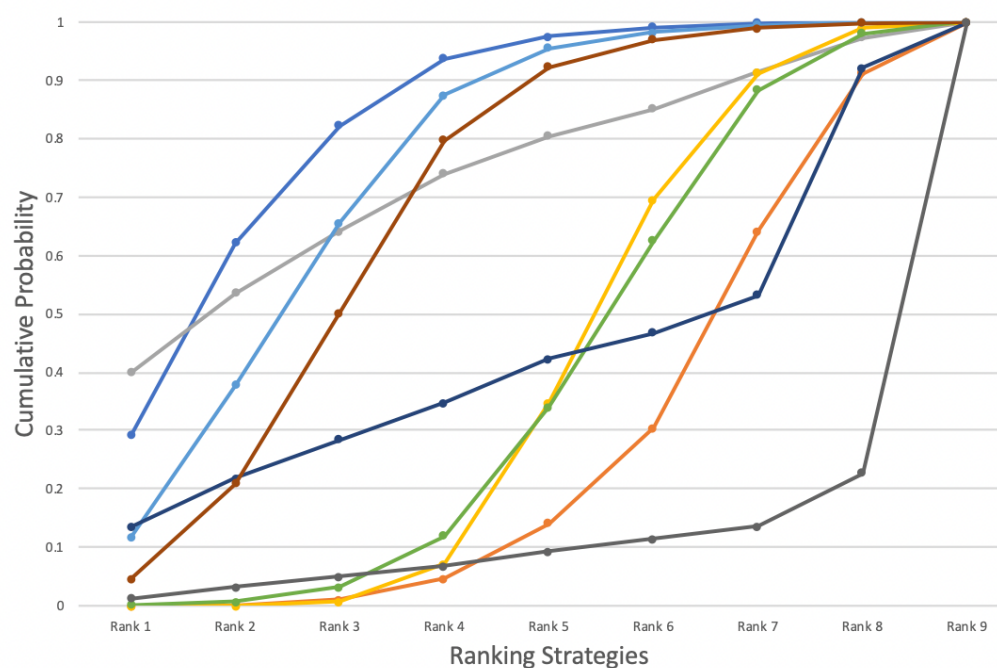






出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

図8 ランキング：28日死亡率



出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

縦軸は、それぞれの治療について累積順位確率、横軸は順位を表す。SUCRA 値は累積順位曲線下面積として算出される

		SUCRA 値
	体外式膜型人工肺	0.83
	高頻度振動換気療法	0.26
	高頻度振動換気療法と 腹臥位療法の併用	0.73
	低容量換気療法単独	0.38
	筋弛緩薬	0.74
	肺泡リクルートメント 法	0.37
	一酸化窒素と肺泡リク ルートメント法の併用	0.42
	腹臥位療法	0.68
	一酸化窒素	0.09

表 11 GRADE 評価結果（28 日死亡率）

Source	リスクオブバイアス	異質性	非直接性	不精確性	出版バイアス	非一貫性	Quality of evidence
LPV (reference)				OIS=144			
VV ECMO	Not serious	Serious ^b	Not serious	Not serious	No	NA ^f	Moderate
HFOV	Not serious	Serious ^b	Not serious	Serious ^d	No	p=0.7994	Low
HFOV_Prone	Not serious	Serious ^b	Serious	Not serious	No	NA ^f	Very low
NMBA	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	No	NA ^f	High
Openlung	Not serious	Serious ^b	Not serious	Serious ^d	No	NA ^f	Low
Inhaled NO_RM	Serious ^a	Serious ^b	Serious	Not serious	No	NA ^f	Very low
Prone	Not serious	Serious ^b	Not serious	Serious ^d	No	p=0.8030	Low
Inhaled NO	Serious ^a	Serious ^b	Serious	Not serious	No	NA ^f	Very low
VV ECMO (reference)				OIS=200			
HFOV	Not serious	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Low
HFOV_Prone	Not serious	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
NMBA	Not serious	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
Openlung	Not serious	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
Inhaled NO_RM	Serious ^a	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
Prone	Not serious	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
Inhaled NO	Serious ^a	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
HFOV (reference)				OIS=161			
HFOV_Prone	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^e	No	NA ^f	Low
NMBA	Not serious	Serious ^b	Serious	Not serious	No	NA ^f	Moderate
Openlung	Not serious	Serious ^b	Serious	Not serious	No	NA ^f	Low
Inhaled NO_RM	Serious ^a	Serious ^b	Serious	Not serious	No	NA ^f	Very low
Prone	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^e	No	p=0.8056	Moderate
Inhaled NO	Serious ^a	Serious ^b	Serious	Not serious	No	NA ^f	Very low
HFOV_Prone (reference)				OIS=202			
NMBA	Not serious	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
Openlung	Not serious	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
Inhaled NO_RM	Serious ^a	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
Prone	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^e	No	NA ^f	Low
Inhaled NO	Serious ^a	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
NMBA (reference)				OIS=183			
Openlung	Not serious	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
Inhaled NO_RM	Serious ^a	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
Prone	Not serious	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
Inhaled NO	Serious ^a	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
Openlung (reference)				OIS=122			
Inhaled NO_RM	Serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^e	No	NA ^f	Very low
Prone	Not serious	Serious ^b	Serious	Not serious	No	NA ^f	Very low
Inhaled NO	Serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^e	No	NA ^f	Very low
Inhaled NO_RM (reference)				OIS=179			
Prone	Serious ^a	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low
Inhaled NO	Serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^e	No	NA ^f	Very low
Prone (reference)				OIS=199			
Inhaled NO	Serious ^a	Serious ^b	Serious	Serious ^c	No	NA ^f	Very low

出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

直接比較がない場合は、1 次ループ内の直接比較のうち、より低いエビデンスの質から間接比較のエビデンスの質を推論した

- a: バイアスリスクの高い研究を除外した感度分析では、RR の推定値が大きく変化した
- b: 中等度もしくは高い異質性を認めた
- c: 直接比較できないか、最初の閉じたループがないために間接的な推定ができないため、入手不可
- d: サンプルサイズが最適情報サイズ (OIS: optimal information size) に達しているが、信用区間が 1.0 を含んでいる
- e: 95%信用区間には有益性 (RR=0.8) と有害性 (RR=1.25) が含まれている
- f: 直接比較できないか、最初の閉じたループがないために間接的な推定ができないため、入手不可

注) NA: Not applicable、LPV: 低容量換気療法、VV ECMO: 体外式膜型人工肺、HFOV: 高頻度振動換気療法、HFOV_Prone: 高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用、NMBA: 筋弛緩薬、Openlung: 肺泡リクルートメント法、Inhaled NO: 一酸化窒素、Inhaled NO_RM: 一酸化窒素と肺泡リクルートメント法の併用、Prone: 腹臥位療法

2 次アウトカム：肺圧損傷

肺圧損傷を研究アウトカムとして報告した無作為化比較試験は、6 つの治療法を対象とした 17 研究であった。そのうち、低容量換気療法を比較した試験が 17、肺胞リクルートメント法を比較した試験が 9、筋弛緩薬が 3、高頻度振動換気療法が 2、腹臥位療法が 2、体外式膜型人工肺が 1 試験、であった（図 9）。

肺圧損傷の報告は 7.2%(448/6253)であったが、ネットワークメタ解析において、どの治療法も肺圧損傷の発生に差がなかった（図 10、表 12）。

肺圧損傷をアウトカムとするランキングでは、SUCRA 値は筋弛緩薬が最も高かったが、どの治療における比較においても統計学的な差を示さなかった。（図 11）

肺圧損傷を研究アウトカムとする GRADE 評価の結果は以下の通りである（表 13）。合計 15 の直接・間接比較のうち、低容量換気療法と体外式膜型人工肺との比較以外で中等度～高い「エビデンスの非直接性」を認めた。また、15 の全ての比較において、データ数が不十分であり、「データの不精確性」を認めた。肺圧損傷を研究アウトカムとするジオメトリには閉じたループが存在しないため、「結果の非一貫性」は存在し得ないことを考慮すると、15 の直接・間接比較におけるエビデンスの確実性の分類は、「中」が 1、「低」が 4、「非常に低い」が 10 であった。

<肺圧損傷をアウトカムとする結果>

PICO(S)

Population: 人工呼吸管理を受ける中等症～重症 ARDS と診断された成人 ARDS 患者（18 歳以上）

Interventions: 図 8 に示した 6 つの治療法（含まれる 6 つの治療法の中で、2 つまでの併用を認める）

Comparator: 低容量換気療法のみ

Outcome: 肺圧損傷

Setting: 集中治療室

図 9 ネットワークジオメトリ：肺圧損傷

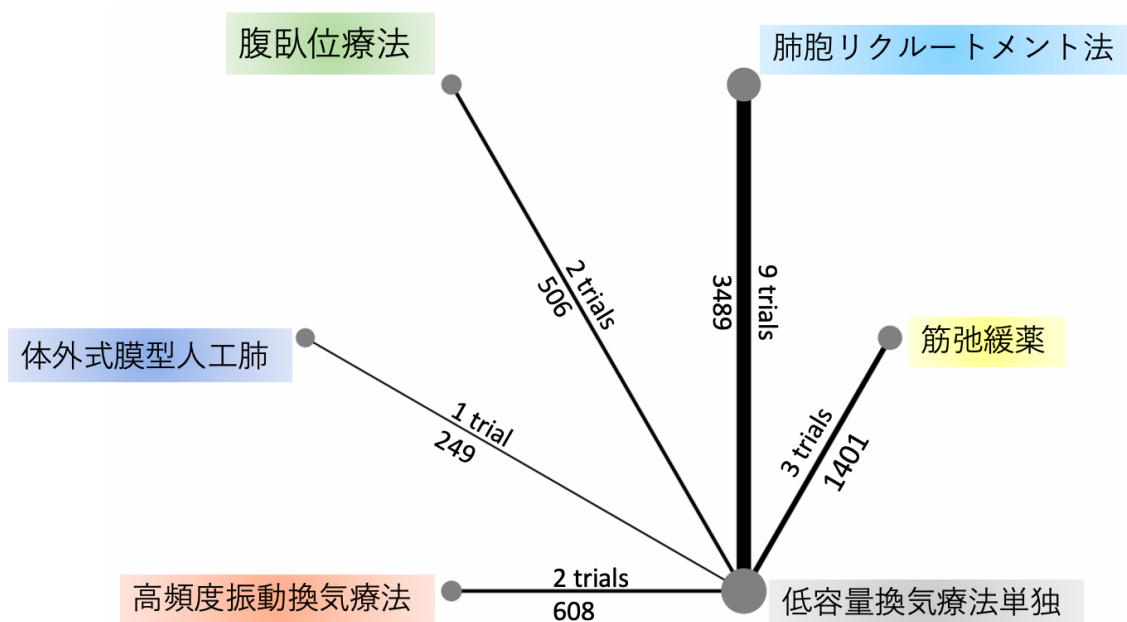


表 12 肺圧損傷をアウトカムとする主要解析結果

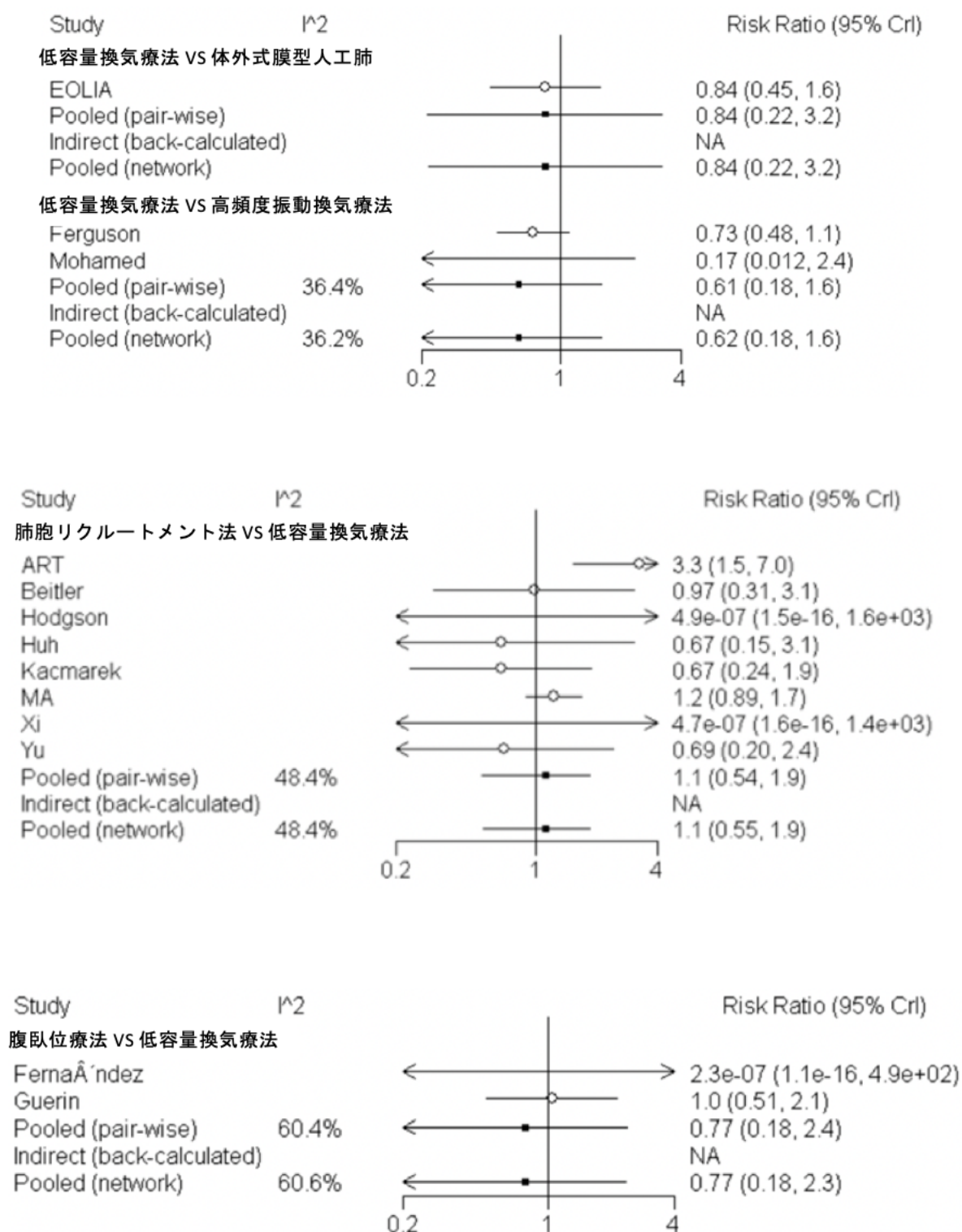
Source	Total patients	Total trials	Network Risk Ratio (95%CrI)	Estimated Absolute Effect (95% CrI)			Quality of evidence
LPV (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	
VV ECMO	249	1	1.19 (0.24, 5.88)	68 per 1000	81 per 1000	13 more (52 fewer - 332 more)	⊕⊕⊕○ Moderate
HFOV	608	2	1.69 (0.55, 7.14)	68 per 1000	115 per 1000	47 more (31 fewer - 417 more)	⊕⊕○○ Low
NMBA	896	3	0.47 (0.18, 1.03)	68 per 1000	32 per 1000	36 fewer (56 fewer - 2 more)	⊕⊕○○ Low
Open lung strategy	3391	9	1.11 (0.54, 1.84)	68 per 1000	75 per 1000	7 more (31 fewer - 57 more)	⊕⊕○○ Low
Prone positioning	506	2	0.78 (0.19, 2.32)	68 per 1000	53 per 1000	15 fewer (55 fewer - 90 more)	⊕⊕○○ Low
VV ECMO (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	
HFOV	NA	Indirect evidence	1.35 (0.21, 8.47)	145 per 1000	196 per 1000	51 more (115 fewer - 855 more)	⊕○○○ Very low
NMBA	NA	Indirect evidence	0.39 (0.07, 1.86)	145 per 1000	56 per 1000	89 fewer (135 fewer - 125 more)	⊕○○○ Very low
Open lung strategy	NA	Indirect evidence	0.94 (0.18, 3.67)	145 per 1000	136 per 1000	7 fewer (119 fewer - 387 more)	⊕○○○ Very low
Prone positioning	NA	Indirect evidence	0.65 (0.08, 3.55)	145 per 1000	94 per 1000	51 fewer (133 fewer - 370 more)	⊕○○○ Very low
HFOV (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	
NMBA	NA	Indirect evidence	0.29 (0.05, 0.92)	134 per 1000	39 per 1000	95 fewer (128 fewer - 11 fewer)	⊕○○○ Very low
Open lung strategy	NA	Indirect evidence	0.69 (0.14, 1.88)	134 per 1000	92 per 1000	42 fewer (115 fewer - 118 more)	⊕○○○ Very low
Prone positioning	NA	Indirect evidence	0.48 (0.06, 1.89)	134 per 1000	64 per 1000	70 fewer (126 fewer - 119 more)	⊕○○○ Very low
NMBA (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	
Open lung strategy	NA	Indirect evidence	2.36 (0.79, 6.91)	25 per 1000	59 per 1000	34 more (5 fewer - 148 more)	⊕○○○ Very low
Prone positioning	NA	Indirect evidence	1.66 (0.34, 7.03)	25 per 1000	41 per 1000	16 more (17 fewer - 151 more)	⊕○○○ Very low

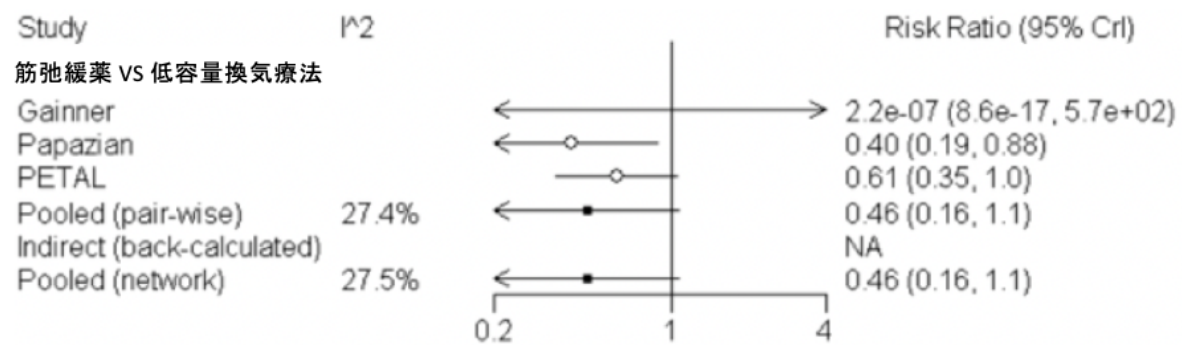
Open lung strategy (reference)				Without intervention	With intervention	Difference	
Prone positioning	NA	Indirect evidence	0.70 (0.17, 2.61)	59 per 1000	41 per 1000	18 fewer (49 fewer - 95 more)	⊕○○○ Very low

注) NA: Not applicable、LPV: 低容量換気療法、VV ECMO: 体外式膜型人工肺、HFOV: 高頻度振動換気療法、NMBA: 筋弛緩薬、open lung strategy: 肺泡リクルートメント法、Prone positioning: 腹臥位療法

出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

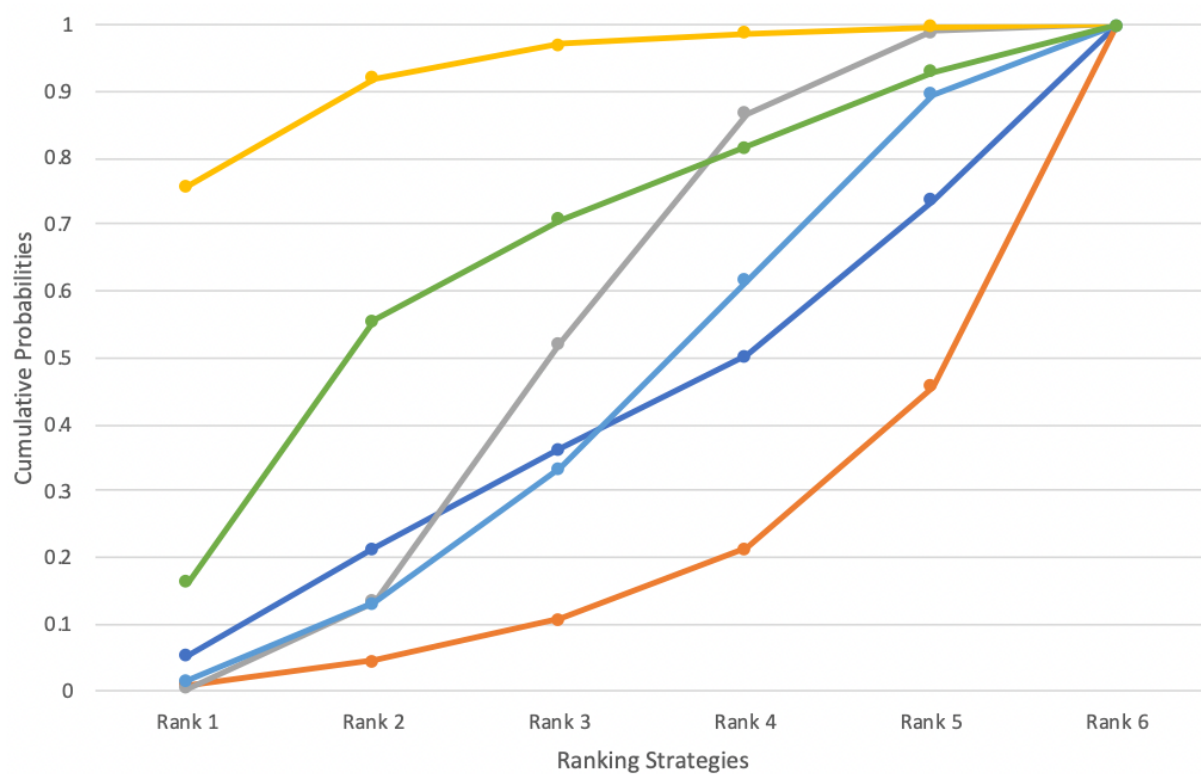
図 10 肺圧損傷をアウトカムとするフォレストプロット





出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

図 11 ランキング：肺圧損傷



出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.より引用し一部改変

縦軸は、それぞれの治療について累積順位確率、横軸は順位を表す。SUCRA 値は累積順位曲線下面積として算出される。

		SUCRA 値
	体外式膜型人工肺	0.37
	高頻度振動換気療法	0.17
	低容量換気療法単独	0.50
	筋弛緩薬	0.93
	肺泡リクルートメント法	0.40
	腹臥位療法	0.63

表 13 GRADE 評価結果（肺圧損傷）

Source	リスクオブバイアス	異質性	非直接性	不精確性	出版バイアス	非一貫性	Quality of evidence
LPV (reference)				OIS=236			
VV ECMO	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^b	No	NA ^c	Moderate
HFOV	Not serious	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	No	NA ^c	Low
NMBA	Not serious	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	No	NA ^c	Low
Openlung	Not serious	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	No	NA ^c	Low
Prone	Not serious	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	No	NA ^c	Low
VV ECMO (reference)				OIS=218			
HFOV	Not serious	Serious ^a	Serious	Serious ^b	No	NA ^c	Very low
NMBA	Not serious	Serious ^a	Serious	Serious ^b	No	NA ^c	Very low
Openlung	Not serious	Serious ^a	Serious	Serious ^b	No	NA ^c	Very low
Prone	Not serious	Serious ^a	Serious	Serious ^b	No	NA ^c	Very low
HFOV (reference)				OIS=214			
NMBA	Not serious	Serious ^a	Serious	Serious ^b	No	NA ^c	Very low
Openlung	Not serious	Serious ^a	Serious	Serious ^b	No	NA ^c	Very low
Prone	Not serious	Serious ^a	Serious	Serious ^b	No	NA ^c	Very low
NMBA (reference)				OIS=243			
Openlung	Not serious	Serious ^a	Serious	Serious ^b	No	NA ^c	Very low
Prone	Not serious	Serious ^a	Serious	Serious ^b	No	NA ^c	Very low
Openlung (reference)				OIS=233			
Prone	Not serious	Serious ^a	Serious	Serious ^b	No	NA ^c	Very low

出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

a: 中等度もしくは高い異質性を認めた

b: サンプルサイズが最適情報サイズ（OIS: optimal information size）に達していない

c: 直接比較できないか、最初の閉じたループがないために間接的な推定ができないため、入手不可

注）NA: Not applicable、LPV: 低容量換気療法、VV ECMO: 体外式膜型人工肺、HFOV: 高頻度振動換気療法、NMBA: 筋弛緩薬、Openlung: 肺泡リクルートメント法、Prone: 腹臥位療法

28 日死亡率をアウトカムとした追加分析

高いリスクオブバイアスを認めた研究を除いた、21 研究[12]–[15], [17], [18], [20], [24], [35], [36], [38]–[41], [43], [44], [46]–[50]、7011 症例を対象とした感度分析、および、治療法の併用に関する詳細な報告をしている、17 研究[12]–[18], [20], [24], [35], [36], [39], [40], [47]–[50]、7196 症例のみに絞った感度分析においても主要解析と同様に、腹臥位療法と体外式膜型人工肺が、低容量換気療法単独と比較して、28 日死亡率を改善した。また、Poisson モデルを用いた感度分析でも同様の結果を示した（表 14, 15, 16）。

表 14 高いリスクオブバイアスを認めた研究を除いた感度分析

Source	Number of patients	Number of trials	Network Risk Ratio (95%CrI)
低容量換気療法 (reference)			
体外式膜型人工肺	429	2	0.60 (0.39, 0.93)
高頻度振動換気療法	1343	2	1.20 (0.81, 1.70)
高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用		Indirect evidence	0.55 (0.12, 1.70)
筋弛緩薬	956	5	0.79 (0.57, 1.00)
肺泡リクルートメント法	3338	8	1.00 (0.77, 1.30)
腹臥位療法	848	3	0.69 (0.47, 0.99)
体外式膜型人工肺 (reference)			
高頻度振動換気療法		Indirect evidence	1.90 (1.10, 3.40)
筋弛緩薬		Indirect evidence	1.70 (1.00, 2.70)
高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用		Indirect evidence	0.91 (0.20, 3.10)
肺泡リクルートメント法		Indirect evidence	1.70 (1.00, 2.70)
腹臥位療法		Indirect evidence	1.10 (0.65, 2.10)
高頻度振動換気療法 (reference)			
高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用	26	1	0.47 (0.11, 1.40)
筋弛緩薬		Indirect evidence	0.68 (0.41, 1.00)
肺泡リクルートメント法		Indirect evidence	0.87 (0.55, 1.30)
腹臥位療法	26	1	0.59 (0.36, 0.95)
高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用 (reference)			
筋弛緩薬		Indirect evidence	1.40 (0.44, 6.50)
肺泡リクルートメント法		Indirect evidence	1.80 (0.57, 8.20)
腹臥位療法	26	1	1.30 (0.40, 5.40)
筋弛緩薬 (reference)			
肺泡リクルートメント法		Indirect evidence	1.30 (0.88, 1.90)
腹臥位療法		Indirect evidence	0.87 (0.55, 1.40)
肺泡リクルートメント法 (reference)			
腹臥位療法		Indirect evidence	0.68 (0.43, 1.10)

出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

表 15 治療法の併用に関する詳細な報告をしている研究のみに絞った感度分析

Source	Number of patients	Number of trials	Network Risk Ratio (95%CrI)
低容量換気療法 (reference)			
体外式膜型人工肺	429	2	0.60 (0.37, 0.95)
高頻度振動換気療法	548	1	1.20 (0.79, 1.70)
筋弛緩薬	932	4	0.55 (0.13, 1.80)
肺泡リクルートメント法	3077	5	0.98 (0.71, 1.30)
腹臥位療法	808	2	0.69 (0.46, 0.99)
体外式膜型人工肺 (reference)			
高頻度振動換気療法		Indirect evidence	2.00 (1.10, 3.60)
筋弛緩薬		Indirect evidence	1.30 (0.70, 2.20)
肺泡リクルートメント法		Indirect evidence	1.60 (0.93, 2.80)
腹臥位療法		Indirect evidence	1.20 (0.63, 2.10)
高頻度振動換気療法 (reference)			
筋弛緩薬		Indirect evidence	0.66 (0.39, 1.10)
肺泡リクルートメント法		Indirect evidence	0.84 (0.51, 1.40)
腹臥位療法		Indirect evidence	0.59 (0.36, 1.00)
筋弛緩薬 (reference)			
肺泡リクルートメント法		Indirect evidence	1.30 (0.82, 2.00)
腹臥位療法		Indirect evidence	0.89 (0.55, 1.50)
肺泡リクルートメント法 (reference)			
腹臥位療法		Indirect evidence	0.70 (0.43, 1.20)

出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

表 16 Poisson モデルを用いた感度分析

Source	Number of patients	Number of trials	Network Hazard Ratio (95%CrI)
低容量換気療法 (reference)			
体外式膜型人工肺	429	2	0.58 (0.39, 0.88)
高頻度振動換気療法	1403	3	1.10 (0.86, 1.50)
高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用		Indirect evidence	0.56 (0.11, 2.10)
筋弛緩薬	956	5	0.87 (0.63, 1.10)
肺泡リクルートメント法	3452	10	1.00 (0.80, 1.20)
一酸化窒素と肺泡リクルートメント法の併用		Indirect evidence	2.20 (0.37, 18.0)
腹臥位療法	848	3	0.70 (0.50, 0.98)
一酸化窒素		Indirect evidence	2.20 (0.41, 18.0)
体外式膜型人工肺 (reference)			
高頻度振動換気療法		Indirect evidence	1.90 (1.20, 3.20)
高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用		Indirect evidence	0.95 (0.18, 3.90)
筋弛緩薬		Indirect evidence	1.50 (0.88, 2.40)
肺泡リクルートメント法		Indirect evidence	1.70 (1.1, 2.70)
一酸化窒素と肺泡リクルートメント法の併用		Indirect evidence	3.80 (0.60, 33.0)
腹臥位療法		Indirect evidence	1.20 (0.72, 2.00)
一酸化窒素		Indirect evidence	3.80 (0.66, 33.0)
高頻度振動換気療法 (reference)			
高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用	26	1	0.49 (0.10, 1.80)
筋弛緩薬		Indirect evidence	0.77 (0.50, 1.10)
肺泡リクルートメント法		Indirect evidence	0.90 (0.61, 1.20)
一酸化窒素と肺泡リクルートメント法の併用		Indirect evidence	2.00 (0.32, 16.0)
腹臥位療法	26	1	0.62 (0.41, 0.94)
一酸化窒素		Indirect evidence	2.00 (0.35, 16.0)
高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用 (reference)			
筋弛緩薬		Indirect evidence	1.60 (0.39, 8.10)
肺泡リクルートメント法		Indirect evidence	1.80 (0.47, 9.50)
一酸化窒素と肺泡リクルートメント法の併用		Indirect evidence	4.10 (0.42, 56.0)
腹臥位療法	26	1	1.30 (0.33, 6.60)
一酸化窒素		Indirect evidence	4.10 (0.43, 59.0)
筋弛緩薬 (reference)			

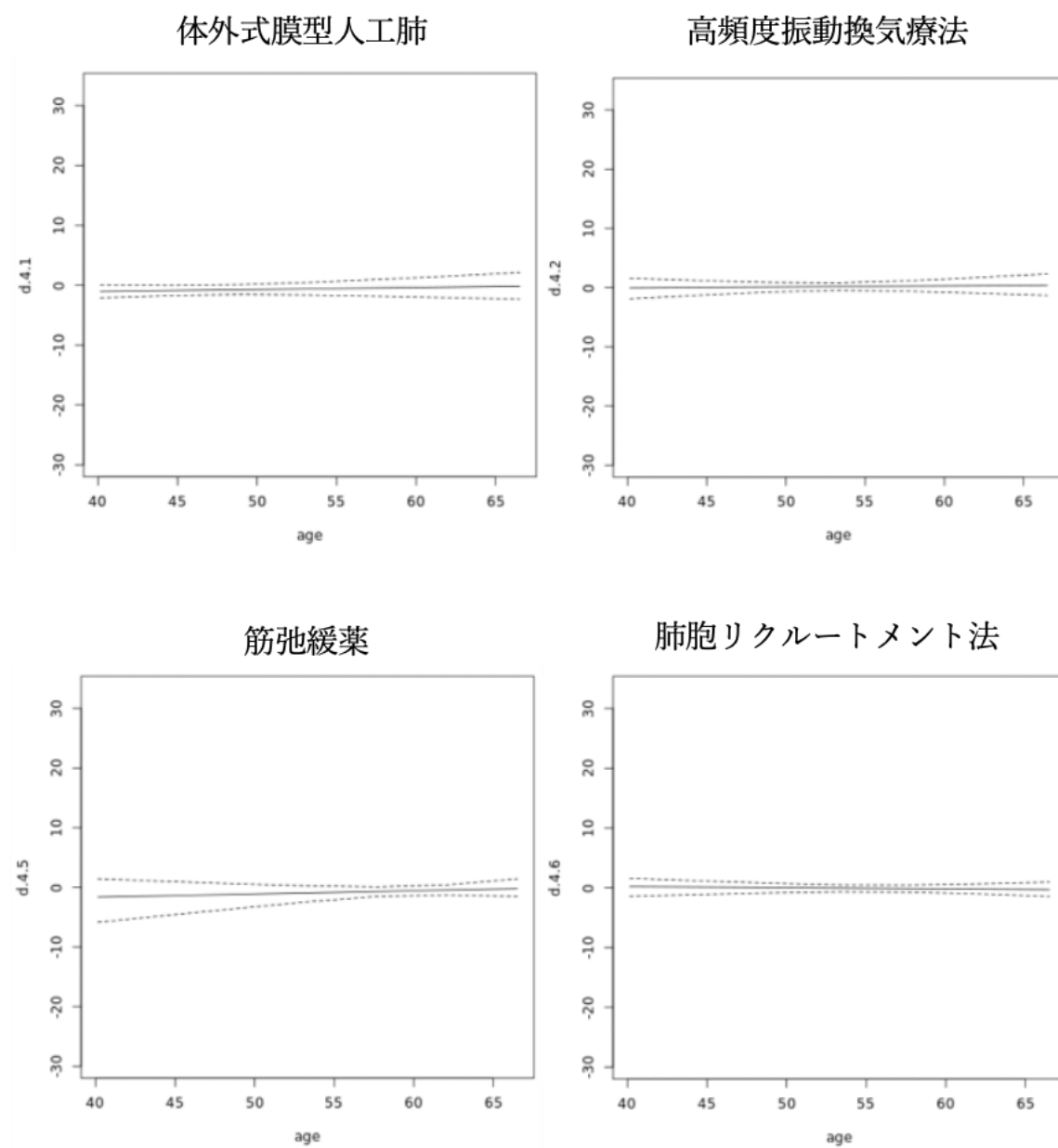
肺胞リクルートメント法		Indirect evidence	1.20 (0.83, 1.60)
一酸化窒素と肺胞リクルートメント法の併用		Indirect evidence	2.60 (0.42, 22.0)
腹臥位療法		Indirect evidence	0.80 (0.53, 1.30)
一酸化窒素		Indirect evidence	2.50 (0.47, 21.0)
肺胞リクルートメント法 (reference)			
一酸化窒素と肺胞リクルートメント法の併用	17	1	2.20 (0.42, 18.0)
腹臥位療法		Indirect evidence	0.69 (0.48, 1.10)
一酸化窒素	12	1	2.20 (0.42, 18.0)
一酸化窒素と肺胞リクルートメント法の併用 (reference)			
腹臥位療法		Indirect evidence	0.31 (0.04, 2.00)
一酸化窒素	17	1	1.00 (0.23, 4.70)
腹臥位療法 (reference)			
一酸化窒素		Indirect evidence	3.20 (0.57, 26.0)

出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

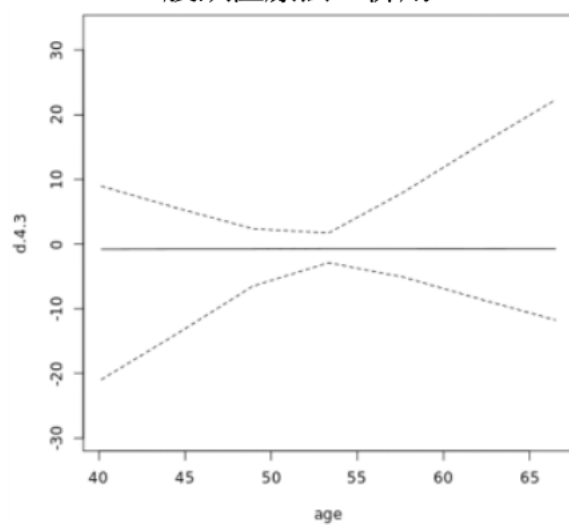
さらに、年齢と、P/F 比とを連続変数としたネットワークメタ回帰分析を行い、年齢および P/F 比は、解析対象となった治療による 28 日死亡率への効果に影響無いことが示された。従って、これら 2 つの因子が死亡率に対する効果修飾因子である可能性を排除した（図 12）。

図 12 低容量換気療法単独を対照としたネットワークメタ回帰分析の結果

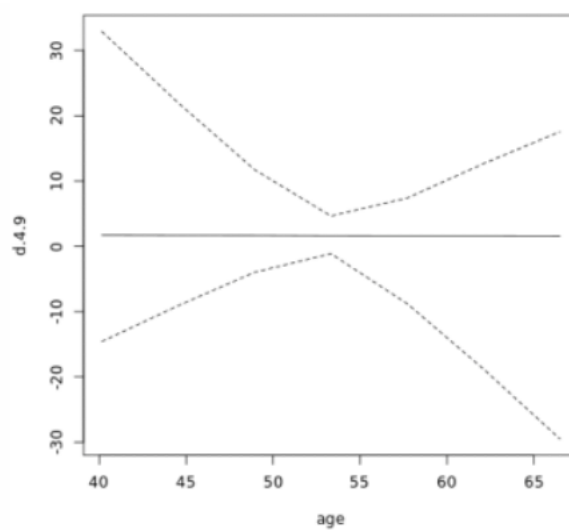
連続変数を年齢とした結果



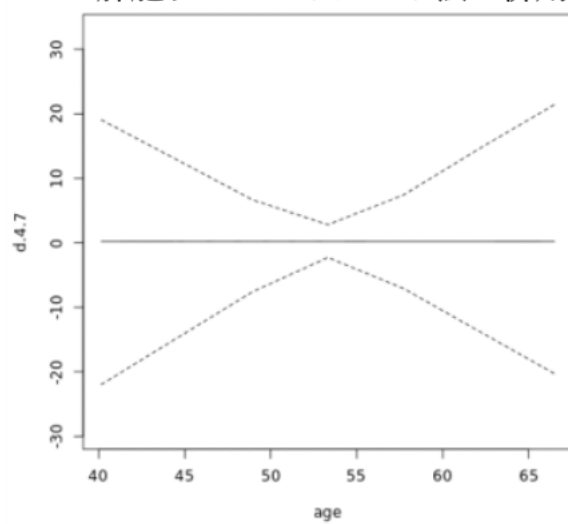
高頻度振動換気療法と
腹臥位療法の併用



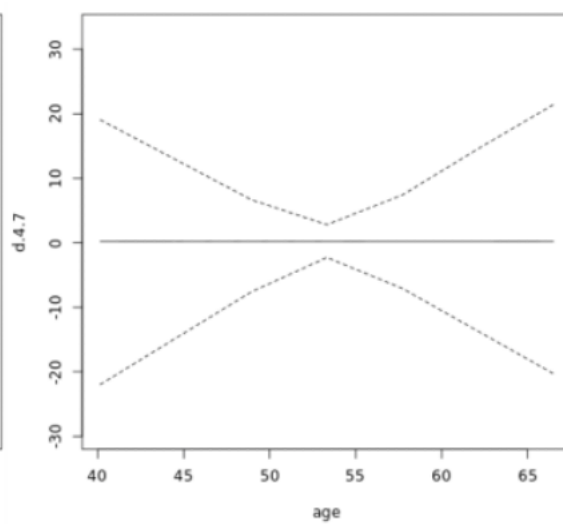
一酸化窒素



一酸化窒素と
肺泡リクルートメント法の併用

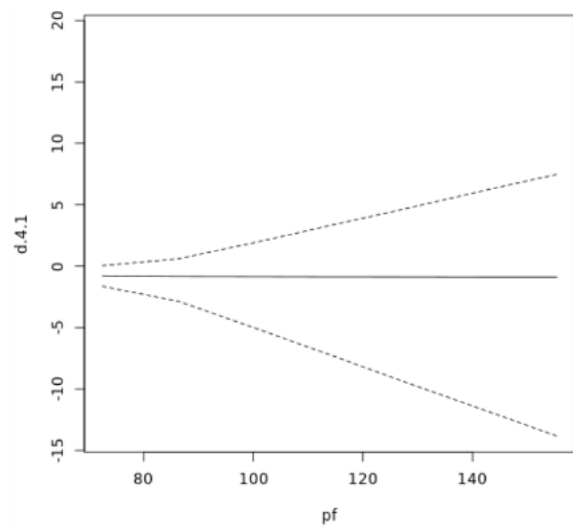


腹臥位療法

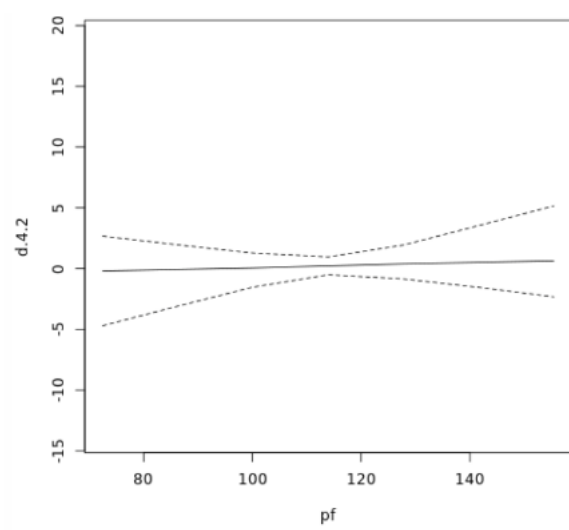


連続変数を P/F 比とした結果

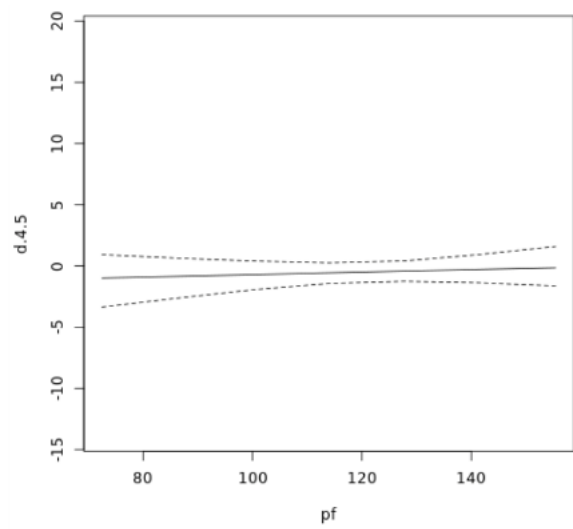
体外式膜型人工肺



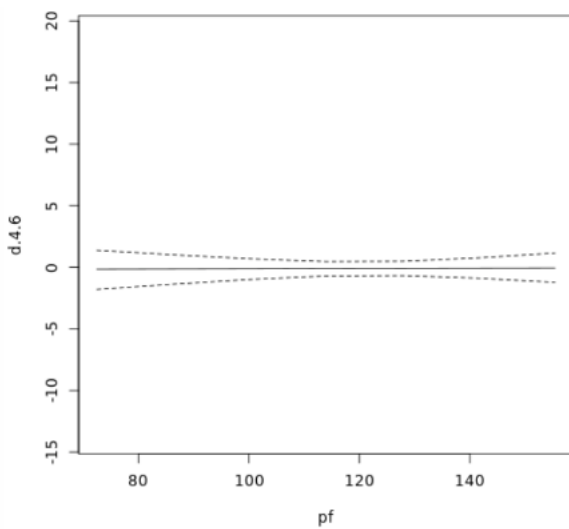
高頻度振動換気療法

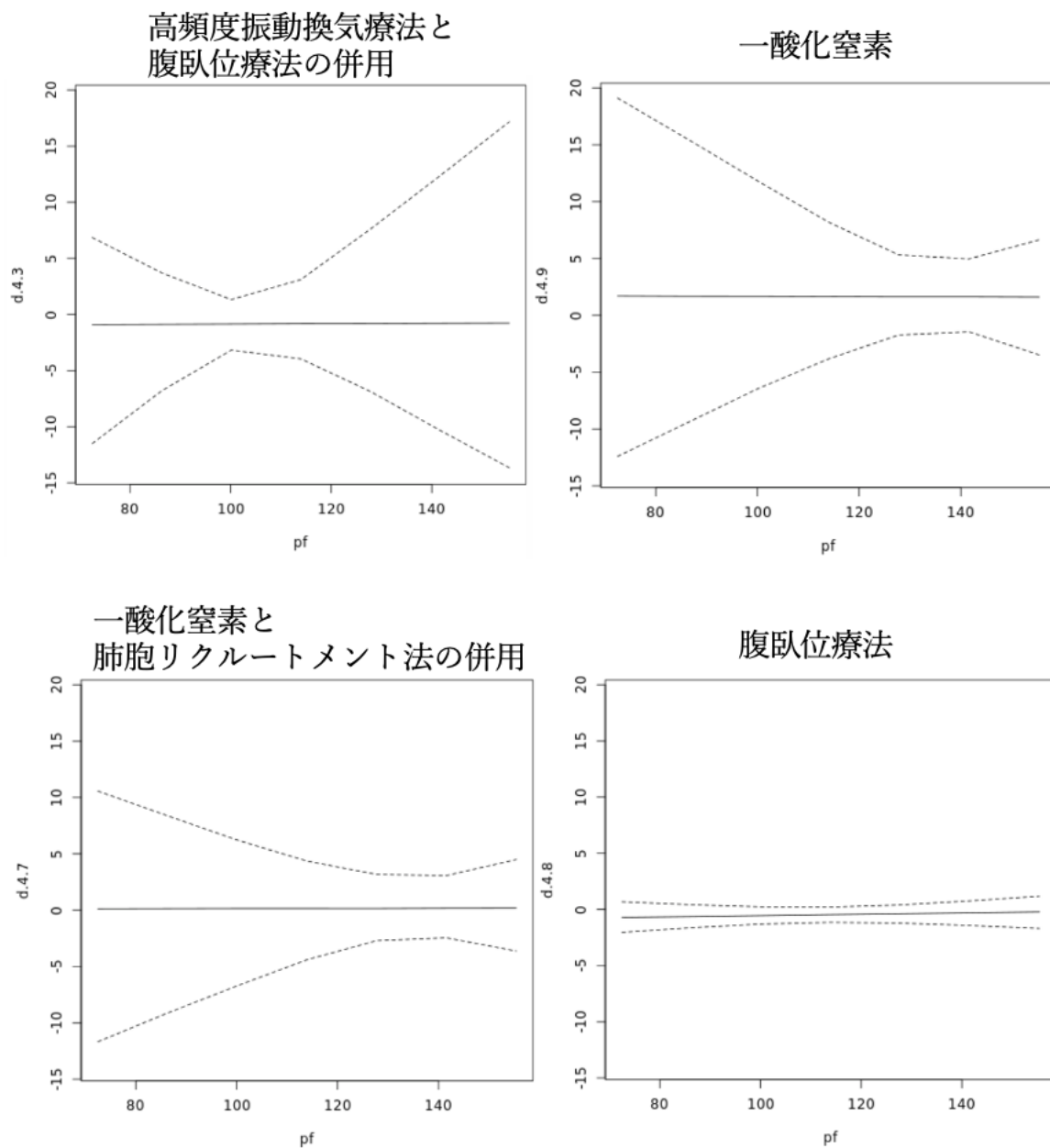


筋弛緩薬



肺泡リクルートメント法





出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

年齢、P/F 比それぞれの変数が変化しても、全ての治療の効果量が不変であることから、解析対象となった治療と 28 日死亡率の間の関連性に対して、年齢と P/F 比は効果修飾因子では無い。

ネットワークメタ解析における前提条件の評価

最後にネットワークメタ解析の前提となる、transitivity、consistency、similarity の評価を行なった。Transitivity に関して、全ての介入は中等症～重症成人 ARDS 患者に対してプライマリーに頻用される治療法である。また、対象となる患者は ARDS の診断基準を満たし、集中治療室において人工呼吸管理下で且つ低容量換気療法を実行されている患者であり、ネットワーク内のどの介入群に割り付けられても異論はなく、共通する対照群である、低容量換気療法のみの群の中に存在する異質性は限りなく低いと考えられる。さらに、年齢と、P/F 比とをそれぞれ連続変数としたネットワークメタ回帰分析結果により、年齢および P/F 比は、解析対象となった治療による 28 日死亡率への効果に影響無いことが示されたことから、統計学的観点からも transitivity を担保した（図 12）。また、consistency に関して、本研究に含まれた複数の試験から構成される唯一の閉じたループにおいて、直接比較の結果と間接比較の結果との間にノード分割モデルから相違は認めなかった（表 17）。最後に、similarity において、対象となった 25 の無作為化比較試験の間における異質性を I^2 検定により検証し、高い異質性を認めなかった（表 11 異質性の項参照）。

表 17 ノード分割モデルの結果

Node splitting results: 高頻度振動換気療法 vs. 低容量換気療法 (reference)	
	Median (95% CrI)
Direct estimate	-0.130 (-0.448, 0.187)
Indirect estimate	0.023 (-1.316, 1.261)
Inconsistency factor	-0.148 (-1.419, 1.217)
Inconsistency P-value	0.823

Node splitting results: 腹臥位療法 vs. 低容量換気療法 (reference)	
	Median (95% CrI)
Direct estimate	-0.396 (-0.764, -0.037)
Indirect estimate	-0.234 (-1.524, 0.956)
Inconsistency factor	-0.156 (-1.409, 1.191)
Inconsistency P-value	0.806

Node splitting results: 高頻度振動換気療法 vs. 腹臥位療法 (reference)	
	Median (95% CrI)
Direct estimate	-0.342 (-1.639, 0.797)
Indirect estimate	-0.521 (-1.008, -0.031)
Inconsistency factor	0.168 (-1.193, 1.432)
Inconsistency P-value	0.798

出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

P value が 0.05 未満の場合に、直接比較の結果と間接比較の結果との間の非一貫性を示唆する[33]。低容量換気療法、高頻度振動換気療法、腹臥位療法とで構成される閉じたループにおいて、直接比較の結果と間接比較の結果との間にノード分割モデルから相違は認めなかった。

<考察>

1、結論の要点

中等症～重症 ARDS 患者において腹臥位療法、特に重症度の高い ARDS 患者において体外式膜型人工肺の 28 日死亡率に対する有用性を裏付けた。本研究は、2017 年に最新の ATS 診療ガイドライン[10]が発表されて以来、初めてのネットワークメタ解析であり、28 日死亡率に対する 2 つの治療法の有用性を示した。

2、過去のメタ解析、ガイドラインとの比較

2013 年に新しい ARDS の診断基準や各重症度における標準的治療法が発表された後、治療法同士を比較したネットワークメタ解析は僅かである。2016 年に ARDS の治療法に関するネットワークメタ解析が中国から発表された[51]。しかし、26 種類の治療群を比較したため非常に煩雑であり、且つ、現在の臨床現場で用いられない一回換気量の多い人工呼吸療法を含んでいたため、臨床的還元性に乏しかった。我々の本研究では、人工呼吸管理の標準設定として現在広く認識される低容量換気療法を用いた無作為化比較試験に絞り、さらに 2017 年の ATS 診療ガイドライン[10]で提唱された主要な治療法を介入群として前もって指定することで、より高い臨床的意味を担保した。

ネットワークメタ解析から得られた結果は、メタ解析を用いて作られた現行の国際ガイドラインの推奨度とも矛盾はなかった[10]。体外式膜型人工肺以外の治療

法、つまり、肺泡リクルートメント法、高頻度振動換気療法、に関しては、ATS 診療ガイドラインの推奨度（表 3）と相違のない結果が得られ、実臨床で実施される中等症～重症 ARDS に対する現行の治療戦略を支持した。体外式膜型人工肺に関しては、ATS 診療ガイドラインでは判断を下す根拠に乏しい背景から推奨度が示されなかった（表 3）。さらに、2021 年に、中等症～重症 ARDS 患者を対象とした頻度論に基づいたネットワークメタ解析が発表された[52]。病院内死亡を一次アウトカムとしたネットワークメタ解析であり、腹臥位療法の有用性を報告した。また、重症度の高い患者群では体外式膜型人工肺も有用な治療法の一つとして報告したことを踏まえると、ベイズ論に基づいた本研究から得られた結果と相違はなかった。

3、本研究の強み

3-1 ネットワークメタ解析の妥当性

ネットワークメタ解析は現在、年間 3000 以上の論文が発表されるほど頻用される統計手法となったが、それらの実際の質は玉石混交である。臨床的な解釈が困難な論文の多くが、先に述べたネットワークメタ解析を行う前提条件を適切に評価していないことが考えられる。

本研究においては、メタ解析に含む無作為化比較試験の対象患者基準によって、全ての患者が集中治療室にて人工呼吸管理中で、且つ人工呼吸管理プロトコールに低容量換気療法が定められているため、患者における臨床的異質性が低い。いずれの研究も盲検化はされていないが一次アウトカムは死亡という客観的なアウトカム

である。また、解析に用いたアウトカムの追跡期間を 28 日と統一したことや、無作為化比較試験という統一された研究デザインであることから、方法論的な異質性も低い。さらに、Similarity が担保されることにより、transitivity も裏付けされる。ネットワークメタ回帰分析の結果を根拠に、統計学的観点からも併せて transitivity の確証が得られた。直接比較と間接比較と両方が存在する比較に関しては、一貫性も確認した。本研究におけるネットワークジオメトリには直接比較が少なく、バイアスの影響を強く受ける間接比較が多いものの、これら前提条件を多角的に評価したことで、間接比較から得られた結果の信頼性を担保した。

3-2 先行研究の更新

2017 年に ATS 診療ガイドライン[10]が発表された以降に、ARDS 患者を対象とした重要な無作為化比較試験として、2017 年と 2019 年に肺泡リクルートメント法に関して 2 つ（ART [Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial][47]、EPVent2 [Esophageal Pressure-Guided Ventilation 2] トライアル[48]）、2018 年に体外式膜型人工肺に関して 1 つ（EOLIA トライアル[24]）、2019 年に筋弛緩薬の静脈投与に関して 1 つ（ROSE [Re-evaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade] トライアル[24]）が発表された。これらの重要な無作為化比較試験の結果を含むネットワークメタ解析は本研究が初めてであった。また、特に筋弛緩薬に関しては本研究が ROSE トライアル[24]を含む初のメタ解析となった。

3-3 臨床的還元性

SUCRA 値を臨床的に解釈し適用する際には十分な注意が必要である[53]。実際に、本研究において、28 日死亡率をアウトカムとする SUCRA 値の 1 位は体外式膜型人工肺 (0.83)、2 位は筋弛緩薬 (0.74)、3 位は高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用 (0.73)、4 位は腹臥位療法 (0.68) であった。しかし、95%信用区間を考慮すると、2 位の筋弛緩薬、3 位の高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用は 28 日死亡率を改善するとは言えない。つまり、SUCRA 値は効果推定値のみを根拠としており、その確信性、つまり 95%信用区間を考慮していない。よって、SUCRA 値を解釈する際には、確信性やエビデンスの確実性、さらに、SUCRA 値の数値の差は臨床的重要性とは無関係であることも同時に知っておく必要がある。

本研究においては、95%信用区間を考慮に入れた結果、中等症～重症 ARDS 患者に対しては腹臥位療法もしくは体外式膜型人工肺が 28 日死亡率を改善することを結論づけた。以降、28 日死亡率を改善したこの 2 つの治療法に関する臨床的還元性をそれぞれ述べる。

3-3-1 体外式膜型人工肺

体外式膜型人工肺は上下大静脈へのアクセスが必要になり侵襲が非常に大きいため、呼吸不全患者にはまず人工呼吸器、それでも低酸素状態が持続する場合に、改善の見込みのある患者には体外式膜型人工肺の導入が考慮される。重症急性呼吸不全に対する体外式膜型人工肺の最初の無作為化比較試験は 1979 年に行われ、ガス

交換に対する一定の効果は見られたものの、死亡率改善には至らなかった[54]。その後、2009年に、抽出した論文の一つである、重症 ARDS に対して従来の呼吸管理と ECMO を比較した無作為化比較試験、CESAR (conventional ventilatory support versus ECMO for severe adult respiratory failure) トライアル[20]が報告された。結果として、6 ヶ月後の重篤な機能不全のない生存率という複合アウトカムに関しては有意に予後を改善することを示したが、死亡率のみに関しては有意差を示さなかった。また、2018年に、体外式膜型人工肺に関する最新の大規模無作為化比較試験、EOLIA トライアル[24]が発表された。単独では統計学的有意差を持って根拠づけることができなかったものの、体外式膜型人工肺が重症度の高い ARDS 患者に有益である可能性を示唆した。

先述したとおり、体外式膜型人工肺は治療侵襲が非常に大きいため、従来から他の治療法で改善が得られない場合における救援療法（レスキューセラピー）として考慮されることが多い。しかし、重症度の高い ARDS 患者を対象とした CESAR トライアル[20]、EOLIA トライアル[24]では、介入群において、体外式膜型人工肺をレスキューセラピーとしてではなく、嚴重に適応を見極めた上で、発症から比較的早期に導入した。特に、EOLIA トライアル[24]において、気管挿管から約 34 時間後（ランダムに割り付けした 3.3 ± 2.8 時間後）に体外式膜型人工肺を開始した介入群では一次アウトカムである 60 日死亡率は 35%であったのに対し、対照群から体外式膜型人工肺を用いて治療する介入群にクロスオーバーした群（クロスオーバーまでに要した時間はランダムな割り付けから 6.5 ± 9.7 日）、つまり体外式膜型人工

肺による治療開始が遅かった群では 57%であった。この結果が、EOLIA トライアルにおける早期の体外式膜型人工肺の導入を支持する根拠となった。これら 2 つの CESAR トライアル[20]、EOLIA トライアル[24]は、提示するネットワークメタ解析の体外式膜型人工肺の群を構成する論文である。つまり、本研究の鍵となる結果として、重症度の高い ARDS 患者に対して体外式膜型人工肺の早期導入を支持できる可能性を報告した点を強調したい。

EOLIA トライアルの報告後、集計データを用いたメタ解析[55]、EOLIA トライアルに含まれる患者個人データを用いた二次解析[56]、そして、このネットワークメタ解析、さらに、個人レベルのデータを用いたメタ解析[57]が発表された。これらエビデンスの蓄積を踏まえて、重症度の高い ARDS 患者に対しては、人工呼吸器と体外式膜型人工肺の併用により予後を改善できるとし、体外式膜型人工肺の認知度をより一層拡大し、臨床現場に大きな影響を与えた。

但し、本研究に含まれた 2 つの体外式膜型人工肺に関する研究は、多くの症例が集積する大規模センターであり、実際に体外式膜型人工肺を導入する対象患者も絞られ、治療にあたるスタッフの経験値も高いため、外的妥当性に関しては、患者のリクルート、適格性基準、患者の特性等の考慮が必要であることを最後に記す。また、体外式膜型人工肺の導入における「早期」の具体的なタイミング、また、どの程度の「早期」が患者予後の改善にどの程度寄与するのかに関しては、今後の更なる研究報告が必要である。

3－3－2 腹臥位療法

腹臥位療法は呼吸理学療法の一つである。低容量換気療法を順守して行われた最初の大規模な無作為化比較試験が 2009 年に発表されたが、重症度で分けて検討しても生命予後の改善は有意ではなかった[12]。2013 年に発表された大規模な無作為化比較試験では、P/F 比が 150mmHg 未満の重症度の高い症例に対し 1 日 16 時間以上の腹臥位療法を行なった[13]。その結果、90 日死亡率は腹臥位療法群で 24% と腹臥位を行わない低容量換気療法群の 41% に比べ有意に低下したことから、腹臥位療法の有用性が示された。2017 年の ATS 診療ガイドライン[10]では、ガイドライン委員会が行ったメタ解析の他に、Gattinoni らが行った患者個人データを用いたメタ解析の結果[58]、2013 年の無作為化比較試験[13]の結果を根拠に、重症度の高い ARDS 患者には、一日 12 時間以上の腹臥位療法を推奨した（strong recommendation）。

提示したネットワークメタ解析結果も ATS 診療ガイドラインの推奨を支持した。但し、腹臥位療法を行う際には、褥瘡形成や体位変換時のチューブトラブルなど合併症も想定されるため、外的妥当性に関しては、体外式膜型人工肺と同様に、患者のリクルート、適格性基準、患者の特性、ICU スタッフの熟練度等の考慮が必要であることを追記する。

よって、中等症～重症 ARDS 患者に対してはまずは腹臥位療法、特に重症度の高い患者には体外式膜型人工肺を早期に考慮する必要性を結論づけた。

4、本研究における限界点

本研究は、ネットワークメタ解析の方法論に則り、必要な手順を踏み、先に述べた3つの前提条件を忠実に順守して研究を遂行した。我々は、遡及的かつ多角的に前提条件を評価することにより解析結果の妥当性を裏付けた。しかし、限界点も存在する。

第一に、本研究は、文献から得られた集計データを用いたネットワークメタ解析であり、各研究結果から得られる年齢や重症度等の集合データを用いている。つまり、データを集約することによるバイアスが否定できない。我々は、年齢や、重症度の代わりである P/F 比を連続変数としたネットワークメタ回帰分析を行い、これら2つの因子が死亡率に対する効果修飾因子である可能性を排除した（図 12）。しかし、ARDS の臨床定義には、危険因子としての異なる原疾患を有し、不均一な病態生理学的基盤をもつ集団が含まれ得るが、その不均一性に起因する治療の反応性や患者予後の違いは、各文献から得られた集計データを用いた本研究では凌駕できない限界点である。

第二に、実際の臨床現場では、終始一つの治療法のみを継続することは少ない。本研究は、個人データを用いていないため、実際の臨床現場で想定される、治療法の併用による効果の修飾は考慮されていない。我々は、治療法の併用に関する詳細な報告をした17研究[12]–[18], [20], [24], [35], [36], [39], [40], [47]–[50]（7196症例）（表 18）のみに絞った感度分析でも、腹臥位療法と体外式膜型人工肺が、低容量換気療法単独と比較して、28日死亡率を有意に改善したという結果は変わらな

かった（表 15）。また、GRADE アセスメントにおいて、治療法の併用に関する詳細な報告がない場合、エビデンスの確実性を下げた。

第三に、一酸化窒素の群には一つのトライアルしか存在しないため、単独の研究結果が大きな影響を与え、ネットワークメタ解析から得られる結果が臨床的な信頼性を損ねる可能性がある。しかし、この研究はリスクオブバイアスが「高い」に分類されており、高いリスクオブバイアスを認めた研究を除いた追加分析において、主要解析と同様の結果を得ている。よって、一酸化窒素に対する単独研究がネットワークメタ解析全体の結果解釈を歪めるような影響は存在しないと考えた。

第四に、25 研究のうち 5 つの研究では、28 日以上の追跡期間を設定しているものの、論文内で 28 日死亡率を同定することができなかった。そのため、28 日に近い 30 日などの死亡率を元に、日々の死亡リスクは一定と仮定して、28 日死亡率を算出した。また、Poisson モデルを用いた感度分析において、アウトカム測定期間の差異を調整しても、主要解析と結果が変わらないことを確認した（表 16）。

第五に、本研究で検討された無作為化比較試験の発表年は 2003 年から 2019 年までと期間の幅が広い。従って、その間の ARDS 治療における標準治療の内容や質、各治療法への暴露量や暴露期間等の改変、各治療法において用いられるデバイスの改良及びそれに伴う合併症の減少（例えば、体外式膜型人工肺における血漿リークや血栓形成等の減少）は、死亡率への効果修飾因子となる可能性を有している。

上記の限界点を回避する方法の一つとして、複数の研究から得られた個人レベルのデータを統合することによって行うメタ解析が挙げられる。従来から頻繁に行わ

れる、文献から得られた集計データを用いたメタ解析に比べて、個人レベルのデータを統合するメタ解析は重要な治療内容や患者情報の損失や、データを集約することによる潜在的なバイアスを回避することができるため、より精確な情報に基づく治療効果の推定ができると言われる[59]。Riley らは、具体的な利点を紹介する一方で、個人レベルのデータを統合するメタ解析でも避けられないバイアスが存在することや、データ収集から解析手法に至るまでの複雑化を指摘する。さらに全ての対象となる研究から、患者個人データを揃えることはそもそも莫大な人的、時間的コストが必要であることは事実であり、適応には注意が必要と述べている[60]。

よって、集計データを用いたネットワークメタ解析に存在する、先述した重要な限界点にも関わらず、本研究は、主要な無作為化比較試験を解析したネットワークメタ解析であるだけでなく、今後のガイドラインの改訂に影響を与え得る有意義な研究である。さらに、ARDS 診療に関する現行の ATS 診療ガイドライン[10]の内容を支持した他、侵襲が大きいために積極的な導入に慎重だった体外式膜型人工肺を重症度の高い ARDS 患者に対して積極的に導入することを支持するなど、臨床現場でも重要な意味を持つ研究であると考ええる。

5、今後の発展の方向性

先に述べたように、現行のベルリン定義に基づく診断基準は原疾患を考慮したものとは言えず、ARDS と診断された患者群の中に多彩な病態が存在する。その不均一性を、ARDS 患者内に存在する患者背景や ARDS を惹起した病因、または ARDS の表現型やバイオマーカー等を用いて分類する研究が現在進行中である。各治療法

が最も有益となるターゲット患者を見つける無作為化比較試験が実行されれば、今後、本研究と同一の方法論に基づくネットワークメタ解析が、異なる結果を導く可能性もある。

最後に、本研究では、長期予後の視点は加味されていない。近年、集中治療後症候群、つまり、集中治療室に入室中あるいは退室後に生じる身体障害、認知機能、精神障害が注目される[61]。治療技術の向上により、生存退院が増える一方、退院後も継続する運動機能低下や精神症状といった健康関連クオリティオブライフにも着目する必要がある。今後の研究では、ARDS からの生存例における長期予後の評価項目をアウトカムとした研究に基づく、急性期に必要な治療技術の提唱が必要であると考えらる。

表 18 対象研究における併用治療の一覧

研究	介入	対照
高頻度振動換気療法		
Ferguson[13] 2013	研究開始後 28 日 筋弛緩薬 82.9% / 3(1-6) 日 一酸化窒素 9.1% 腹臥位療法 2.6% 体外式膜型人工肺 1.1%	研究開始後 28 日 筋弛緩薬 68.1% / 2 (0-4) 日 一酸化窒素 10.3% 腹臥位療法 3.7% 体外式膜型人工肺 1.1%
Young[14] 2013	筋弛緩薬の使用日数 2.5 ± 3.5 日	筋弛緩薬の使用日数 2.0 ± 3.4 日
Mohamed[37] 2016	入手不可	入手不可
体外式膜型人工肺		
Peek[20] 2009	高頻度振動換気療法 7% 一酸化窒素 10% 腹臥位療法 4%	高頻度振動換気療法 14% 一酸化窒素 7% 腹臥位療法 42%
Combes[24] 2018	腹臥位療法 66% リクルートメント法 22% 一酸化窒素 (もしくは prostacyclin) 60%	腹臥位療法 90% リクルートメント法 43% 一酸化窒素 (もしくは prostacyclin) 83%
腹臥位療法		
Fernandez[38] 2008	入手不可	入手不可
Taccone[12] 2009	体外式膜型人工肺 1.1%	体外式膜型人工肺 1.1%
Guerin[13] 2013	筋弛緩薬 91%	筋弛緩薬 82.3%
筋弛緩薬		
Gainnier[40] 2004	一酸化窒素 10.7% 腹臥位療法 14.3%	一酸化窒素 14.3% 腹臥位療法 14.3%
Forel[39] 2006	一酸化窒素 1 名 腹臥位療法 なし	一酸化窒素 1 名 腹臥位療法 なし
Papazian[35] 2010	腹臥位療法 28% 一酸化窒素 28%	腹臥位療法 29% 一酸化窒素 33%
Guervilly[41] 2017	入手不可	入手不可
Moss[36] 2019	研究開始後 28 日 一酸化窒素 1.4% 腹臥位療法 16.8% 体外式膜型人工肺 0.6% リクルートメント法 5.8%	研究開始後 28 日 一酸化窒素 3.4% 腹臥位療法 14.9% 体外式膜型人工肺 2.0% リクルートメント法 5.9%
肺泡リクルートメント法		
Brower[16] 2004	3 つの無作為化比較試験における補助療法の使用率 13.7%	3 つの無作為化比較試験における補助療法の使用率 21.3%
Meade[17] 2008		
Mercat[18] 2008		
Talmor[44] 2008	入手不可	入手不可
Huh[50] 2009	腹臥位療法 50% 一酸化窒素 53.3%	腹臥位療法 44.4% 一酸化窒素 48.1%
Xi[45] 2010	入手不可	入手不可
Hodgson[49] 2011	None	一酸化窒素 1pt
Kacmarek[46] 2016	入手不可	入手不可
Cavalcanti[47] 2017	研究開始後 7 日 腹臥位療法 15.2% 一酸化窒素 1.2% 高頻度振動換気療法 0.4% 体外式膜型人工肺 1.0%	研究開始後 7 日 腹臥位療法 16.1% 一酸化窒素 1.2% 高頻度振動換気療法 0.6% 体外式膜型人工肺 1.0%
Beitler[48] 2018	腹臥位療法 1.0%	腹臥位療法 3.1%

	一酸化窒素等の吸入 2.9% リクルートメント法 1.0% 体外式膜型人工肺 1.0%	一酸化窒素等の吸入 10.2% リクルートメント法 1.0% 体外式膜型人工肺 3.1%
一酸化窒素、一酸化窒素と肺胞リクルートメント法の併用		
Park[42] 2003	入手不可	入手不可
高頻度振動換気療法と腹臥位療法の併用		
Papazian[43] 2005	入手不可	入手不可

出典：2019 Aoyama H et al. JAMA Network Open.[30]より引用し一部改変

< 結論 >

9つの治療戦略を検討した、7753名を含む、25の無作為化比較試験を用いたネットワークメタ解析で得られた結果は、中等症～重症ARDS患者に対する腹臥位療法、重症度の高いARDS患者に対する体外式膜型人工肺の有用性を裏付けた。また、特に重症度の高いARDS患者に対しては、体外式膜型人工肺の早期導入が有用である可能性を報告した。

<謝辞>

本研究はトロント大学集中治療学講座（Interdepartmental Division of Critical Care Medicine）と東京大学大学院医学系研究科生体管理医学講座麻酔科学との共同研究として実施された。

東京大学大学院医学博士課程入学時に生体管理医学講座麻酔科学の教授であった山田芳嗣名誉教授には、東京大学での貴重な研究の機会を頂いただけでなく、その後も研究内容に関する貴重なご助言を頂いたので、ここに記し深謝する。また、内田寛治教授（東京大学大学院医学系研究科生体管理医学講座麻酔科学）、Dr. Eddy Fan（トロント大学集中治療学講座）には、研究の着想から、データの解析、論文執筆・投稿まで、豊富な知識と経験の下、温かくご指導を頂いた。心から感謝申し上げたい。

最後に、本研究ならびに学業・生活全般にわたってこれまで温かい目で見守ってくれた両親、家族に深い敬意と感謝を示し、心より御礼を申し上げたい。

<引用文献>

- [1] D. G. Ashbaugh, D. B. Bigelow, T. L. Petty, and B. E. Levine, “Acute respiratory distress in adults,” *Lancet (London, England)*, vol. 2, no. 7511, pp. 319–23, Aug. 1967, doi: 10.1016/s0140-6736(67)90168-7.
- [2] G. Bellani *et al.*, “Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries,” *JAMA*, vol. 315, no. 8, pp. 788–800, Feb. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.0291.
- [3] G. R. Bernard *et al.*, “The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 149, no. 3 Pt 1, pp. 818–24, Mar. 1994, doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706.
- [4] ARDS Definition Task Force *et al.*, “Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition,” *JAMA*, vol. 307, no. 23, pp. 2526–33, Jun. 2012, doi: 10.1001/jama.2012.5669.
- [5] S. Hashimoto *et al.*, “The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan,” *J. intensive care*, vol. 5, p. 50, 2017, doi: 10.1186/s40560-017-0222-3.
- [6] E. Fan, D. Brodie, and A. S. Slutsky, “Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment,” *JAMA*, vol. 319, no. 7, pp. 698–710, 2018, doi: 10.1001/jama.2017.21907.
- [7] B. T. Thompson, R. C. Chambers, and K. D. Liu, “Acute Respiratory Distress Syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 6, pp. 562–572, Aug. 2017, doi: 10.1056/NEJMr1608077.
- [8] A. S. Slutsky and V. M. Ranieri, “Ventilator-induced lung injury,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 22, pp. 2126–36, Nov. 2013, doi: 10.1056/NEJMr1208707.
- [9] Acute Respiratory Distress Syndrome Network *et al.*, “Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, no. 18, pp. 1301–8, 2000, doi: 10.1056/NEJM200005043421801.
- [10] E. Fan *et al.*, “An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 195, no. 9, pp. 1253–1263, 2017, doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST.
- [11] Acute Respiratory Distress Syndrome Network *et al.*, “Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, no. 18, pp. 1301–8, 2000, doi: 10.1056/NEJM200005043421801.
- [12] P. Taccone *et al.*, “Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial,” *JAMA*, vol. 302, no. 18, pp. 1977–84, Nov. 2009, doi: 10.1001/jama.2009.1614.
- [13] C. Guérin *et al.*, “Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 23, pp. 2159–2168, 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1214103.
- [14] D. Young *et al.*, “High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 9, pp. 806–813, 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1215716.
- [15] N. D. Ferguson *et al.*, “High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 9, pp. 795–805, 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1215554.
- [16] R. G. Brower *et al.*, “Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients

- with the acute respiratory distress syndrome.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 4, pp. 327–36, Jul. 2004, doi: 10.1056/NEJMoa032193.
- [17] M. O. Meade *et al.*, “Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 299, no. 6, pp. 637–645, 2008, doi: 10.1001/jama.299.6.637.
 - [18] A. Mercat *et al.*, “Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.,” *JAMA*, vol. 299, no. 6, pp. 646–55, Feb. 2008, doi: 10.1001/jama.299.6.646.
 - [19] M. Briel *et al.*, “Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis.,” *JAMA*, vol. 303, no. 9, pp. 865–73, Mar. 2010, doi: 10.1001/jama.2010.218.
 - [20] G. J. Peek *et al.*, “Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 374, no. 9698, pp. 1351–1363, 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
 - [21] N. D. Ferguson *et al.*, “The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material.,” *Intensive Care Med.*, vol. 38, no. 10, pp. 1573–82, Oct. 2012, doi: 10.1007/s00134-012-2682-1.
 - [22] M. J. D. Griffiths *et al.*, “Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome.,” *BMJ open Respir. Res.*, vol. 6, no. 1, p. e000420, 2019, doi: 10.1136/bmjresp-2019-000420.
 - [23] G. D. Rubenfeld *et al.*, “Incidence and outcomes of acute lung injury.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, no. 16, pp. 1685–93, Oct. 2005, doi: 10.1056/NEJMoa050333.
 - [24] A. Combes *et al.*, “Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 21, pp. 1965–1975, 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1800385.
 - [25] C. C. Hardin and K. Hibbert, “ECMO for Severe ARDS.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 21, pp. 2032–2034, 2018, doi: 10.1056/NEJMe1802676.
 - [26] B. Hutton *et al.*, “The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations.,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 162, no. 11, pp. 777–84, Jun. 2015, doi: 10.7326/M14-2385.
 - [27] D. Moher *et al.*, “Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement,” *Syst. Rev.*, vol. 4, no. 1, p. 1, 2015, doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
 - [28] The Cochrane Collaboration, “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0,” *Cochrane*, 2019. www.training.cochrane.org/handbook (accessed Apr. 01, 2020).
 - [29] E. H. Duan *et al.*, “Management of Acute Respiratory Distress Syndrome and Refractory Hypoxemia. A Multicenter Observational Study.,” *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 14, no. 12, pp. 1818–1826, Dec. 2017, doi: 10.1513/AnnalsATS.201612-1042OC.
 - [30] H. Aoyama *et al.*, “Assessment of Therapeutic Interventions and Lung Protective Ventilation in Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis.,” *JAMA Netw. open*, vol. 2, no. 7, p. e198116, 2019, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8116.
 - [31] J. Cohen, “Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit.,” *Psychol. Bull.*, vol. 70, no. 4, pp. 213–20, Oct. 1968, doi: 10.1037/h0026256.
 - [32] M. A. Puhan *et al.*, “A GRADE Working Group approach for rating the quality of

- treatment effect estimates from network meta-analysis,” *BMJ*, vol. 349, no. sep24 5, pp. g5630–g5630, Sep. 2014, doi: 10.1136/bmj.g5630.
- [33] G. Salanti, “Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool,” *Res. Synth. Methods*, vol. 3, no. 2, pp. 80–97, Jun. 2012, doi: 10.1002/jrsm.1037.
 - [34] S. Dias, A. J. Sutton, A. E. Ades, and N. J. Welton, “Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials,” *Med. Decis. Making*, vol. 33, no. 5, pp. 607–17, 2013, doi: 10.1177/0272989X12458724.
 - [35] L. Papazian *et al.*, “Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 12, pp. 1107–16, Sep. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1005372.
 - [36] M. Moss *et al.*, “Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 21, pp. 1997–2008, 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1901686.
 - [37] S. A.-R. Mohamed and N. N. Mohamed, “Efficacy and adverse events of early high-frequency oscillatory ventilation in adult burn patients with acute respiratory distress syndrome,” *Egypt. J. Anaesth.*, vol. 32, no. 3, pp. 421–429, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.egja.2016.01.001.
 - [38] R. Fernandez *et al.*, “Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial,” *Intensive Care Med.*, vol. 34, no. 8, pp. 1487–91, Aug. 2008, doi: 10.1007/s00134-008-1119-3.
 - [39] J.-M. Forel *et al.*, “Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome,” *Crit. Care Med.*, vol. 34, no. 11, pp. 2749–57, Nov. 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000239435.87433.0D.
 - [40] M. Gainnier *et al.*, “Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome,” *Crit. Care Med.*, vol. 32, no. 1, pp. 113–9, Jan. 2004, doi: 10.1097/01.CCM.0000104114.72614.BC.
 - [41] C. Guervilly *et al.*, “Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome,” *Intensive Care Med.*, vol. 43, no. 3, pp. 408–418, Mar. 2017, doi: 10.1007/s00134-016-4653-4.
 - [42] K. J. Park, Y. J. Lee, Y. J. Oh, K. S. Lee, S. S. Sheen, and S. C. Hwang, “Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome,” *Yonsei Med. J.*, vol. 44, no. 2, pp. 219–26, Apr. 2003, doi: 10.3349/ymj.2003.44.2.219.
 - [43] L. Papazian *et al.*, “Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome,” *Crit. Care Med.*, vol. 33, no. 10, pp. 2162–71, Oct. 2005, doi: 10.1097/01.ccm.0000181298.05474.2b.
 - [44] D. Talmor *et al.*, “Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 20, pp. 2095–104, Nov. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0708638.
 - [45] X.-M. Xi, L. Jiang, B. Zhu, and RM group, “Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial,” *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 123, no. 21, pp. 3100–5, Nov. 2010, doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.21.027.
 - [46] R. M. Kacmarek *et al.*, “Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: A pilot, randomized controlled trial,” *Crit. Care Med.*, vol. 44, no. 1, pp. 32–42, 2016, doi: 10.1097/CCM.0000000000001383.

- [47] Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators *et al.*, “Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial.,” *JAMA*, vol. 318, no. 14, pp. 1335–1345, 2017, doi: 10.1001/jama.2017.14171.
- [48] J. R. Beitler *et al.*, “Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio2 Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A R,” *JAMA*, vol. 321, no. 9, pp. 846–857, 2019, doi: 10.1001/jama.2019.0555.
- [49] C. L. Hodgson *et al.*, “A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome.,” *Crit. Care*, vol. 15, no. 3, p. R133, 2011, doi: 10.1186/cc10249.
- [50] J. W. Huh, H. Jung, H. S. Choi, S.-B. Hong, C.-M. Lim, and Y. Koh, “Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome.,” *Crit. Care*, vol. 13, no. 1, p. R22, 2009, doi: 10.1186/cc7725.
- [51] C. Wang *et al.*, “Lung ventilation strategies for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis.,” *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 22855, Mar. 2016, doi: 10.1038/srep22855.
- [52] S. Sud *et al.*, “Comparative Effectiveness of Protective Ventilation Strategies for Moderate and Severe ARDS: Network Meta-Analysis,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, p. rccm.202008-3039OC, Jan. 2021, doi: 10.1164/rccm.202008-3039OC.
- [53] G. Salanti, A. E. Ades, and J. P. A. Ioannidis, “Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial.,” *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 64, no. 2, pp. 163–71, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016.
- [54] W. M. Zapol *et al.*, “Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study.,” *JAMA*, vol. 242, no. 20, pp. 2193–6, Nov. 1979, doi: 10.1001/jama.242.20.2193.
- [55] L. Munshi, A. Walkey, E. Goligher, T. Pham, E. M. Uleryk, and E. Fan, “Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis.,” *Lancet. Respir. Med.*, vol. 7, no. 2, pp. 163–172, 2019, doi: 10.1016/S2213-2600(18)30452-1.
- [56] E. C. Goligher *et al.*, “Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial.,” *JAMA*, vol. 320, no. 21, pp. 2251–2259, 2018, doi: 10.1001/jama.2018.14276.
- [57] A. Combes *et al.*, “ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis.,” *Intensive Care Med.*, vol. 46, no. 11, pp. 2048–2057, 2020, doi: 10.1007/s00134-020-06248-3.
- [58] L. Gattinoni, E. Carlesso, P. Taccone, F. Polli, C. Guérin, and J. Mancebo, “Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis.,” *Minerva Anesthesiol.*, vol. 76, no. 6, pp. 448–54, Jun. 2010, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473258>.
- [59] L. A. Stewart and M. K. Parmar, “Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference?,” *Lancet (London, England)*, vol. 341, no. 8842, pp. 418–22, Feb. 1993, doi: 10.1016/0140-6736(93)93004-k.
- [60] R. D. Riley *et al.*, “Individual participant data meta-analysis to examine interactions

- between treatment effect and participant-level covariates: Statistical recommendations for conduct and planning.,” *Stat. Med.*, vol. 39, no. 15, pp. 2115–2137, 2020, doi: 10.1002/sim.8516.
- [61] J. P. Kress and J. B. Hall, “ICU-acquired weakness and recovery from critical illness.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 17, pp. 1626–35, Apr. 2014, doi: 10.1056/NEJMra1209390.

< 検索式 MEDLINE, EMBASE, Cochrane, PubMed, CINAHL >

Medline

Ovid MEDLINE(R) 1946 to May 29, 2019

#	Searches	Results
1	Respiratory Distress Syndrome, Adult/	18172
2	acute respiratory distress syndrome?.mp,kw.	9900
3	adult respiratory distress syndrome?.mp,kw.	4110
4	ARDS.mp,kw.	9541
5	ARDSS.mp,kw.	4
6	shock lung.mp,kw.	402
7	Acute Chest Syndrome/ [New MeSH as of 2010; related to ARDS]	236
8	(acute adj1 chest adj1 syndrome?).mp,kw.	887
9	exp ventilator-induced lung injury/	5179
10	(ventilat* adj1 induced).mp,kw.	2322
11	(acute adj1 lung? adj1 fail*).mp,kw.	114
12	(acute adj1 pulmonary adj1 fail*).mp,kw.	98
13	(acute adj1 bronchopulmonary adj1 fail*).mp,kw.	0
14	(acute adj1 respirat* adj1 fail*).mp,kw.	5569
15	(acute adj1 lung? adj1 injur*).mp,kw.	12571
16	(acute adj1 pulmonary adj1 injur*).mp,kw.	122
17	(acute adj1 bronchopulmonary adj1 injur*).mp,kw.	0
18	(acute adj1 respirat* adj1 injur*).mp,kw.	388
19	Lung Injury/	6322
20	(lung? adj2 injur*).mp,kw.	29126
21	Respiratory Insufficiency/	30784
22	(respirat* adj2 insufficien*).mp,kw.	34404
23	(pulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	3426
24	(bronchopulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	9
25	(cardiopulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	195
26	ALI.ti,ab. [Acute Lung Injury]	5153
27	or/1-26 [ARDS & related terms]	89592
28	(high* adj4 pressur*).mp,kw.	250427
29	(less*5 adj4 pressur*).mp,kw.	9115
30	(low*5 adj4 pressur*).mp,kw.	53025
31	(differen* adj4 pressur*).mp,kw.	21225
32	(variab* adj4 pressur*).mp,kw.	7826
33	(varying adj4 pressur*).mp,kw.	1119
34	Pressure/	70693
35	Lung Compliance/	6425
36	(lung? adj1 complianc*).mp,kw.	7850
37	Tidal Volume/	9541

38	Vt.ti,ab. ["tidal volume"]	13278
39	(tidal adj1 volume?).mp,kw.	17247
40	LVTT.ti,ab. [low volume tidal ventilation]	0
41	(peak adj1 pressure?).mp,kw.	3193
42	(plateau adj1 pressure?).mp,kw.	636
43	(positive adj end-expiratory pressure?).mp,kw.	5093
44	PEEP.mp,kw.	4683
45	exp Respiration, Artificial/	72916
46	(art#ficial* adj2 respirat*).mp,kw.	47072
47	exp Pulmonary Ventilation/	42163
48	(ventilat* adj6 strateg*).mp,kw.	2417
49	exp Ventilators, Mechanical/	8866
50	(mechanic* adj2 ventila*).mp.	48895
51	Prone Position/	3811
52	Pronation/ and ("1988" or "1989" or "1990" or "1991").yr. [historical]	161
53	prone.mp.	60289
54	exp positive-pressure respiration/	24679
55	(high frequency adj3 ventil*).mp.	4164
56	HFOV.mp.	642
57	high-frequency oscillation?.mp.	1508
58	exp Neuromuscular Blocking Agents/	24337
59	(neuromuscular adj2 block*).mp.	10345
60	NMBA.mp.	303
61	NMBAs.mp.	157
62	Extracorporeal Membrane Oxygenation/	9154
63	Extracorporeal Circulation/ and Oxygen/	786
64	extracorporeal life support*.mp.	1511
65	extra-corporeal life support*.mp.	41
66	extracorporeal membrane oxygenat*.mp.	10815
67	extra-corporeal membrane oxygenat*.mp.	235
68	ecmo.mp.	5458
69	ecls.mp.	943
70	(extracorporeal* adj2 circulation).mp.	15963
71	(extra-corporeal* adj2 circulation).mp.	296
72	(extracorporeal adj2 oxygenat*).mp.	11020
73	(extra-corporeal adj2 oxygenat*).mp.	249
74	(extracorporeal adj2 support*).mp.	2651
75	(extra-corporeal adj2 support*).mp.	62
76	Oxygenators, Membrane/	1694
77	(membrane? adj2 oxygenat*).mp.	12614
78	Heart-Lung Machine/	2081
79	(extracorporeal adj2 lung? adj1 assist*).mp.	183
80	ECLA.mp.	111
81	pECLA.mp.	25

82	Nitric Oxide/ and inhal*.mp.	4307
83	(Nitric Oxide? and inhal*).mp.	5763
84	(nitrogen monoxide? and inhal*).mp.	32
85	(nitrogen oxide? and inhal*).mp.	237
86	(endogenous adj1 nitrat* adj1 vasodilat*).mp.	2
87	(mononitro* adj1 monoxide*).mp.	0
88	(mono-nitro* adj1 monoxide*).mp.	0
89	iNO.ti,ab.	1390
90	"inhal* NO".ti,ab.	928
91	(recruitment adj2 (manoeuv* or manuev*)).mp.	780
92	(open adj1 lung?).mp.	2413
93	(protect* adj2 ventilat*).mp.	1364
94	(lung? adj2 recruit*).mp.	1089
95	(alveolar adj2 recruit*).mp.	572
96	(ART adj strateg*).mp.	141
97	ARDSnet.mp.	89
98	or/28-97 [Ventilation Strategies & related terms]	649910
99	Randomized controlled trial.pt.	482591
100	exp Randomized controlled trial/	483139
101	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	126565
102	Pragmatic Clinical Trial.pt.	1060
103	Pragmatic Clinical Trial/	1060
104	Pragmatic Clinical Trials As Topic/	304
105	(pragmatic adj2 (trial? or study or studies)).mp,kw.	2763
106	random*.mp,kw.	1118669
107	Double-Blind Method/	151495
108	((single or double or triple or treble) adj3 (blind* or mask*)).mp,kw.	210907
109	doubleblind*.mp,kw.	202
110	Placebos/	34358
111	Placebo*.mp,kw.	199627
112	or/99-111 [RCTs & related terms]	1201101
113	27 and 98 and 112 [ARDS + Ventilation Strategies + RCTs]	4087
114	exp animals/ not (exp animals/ and humans/)	4584326
115	113 not 114	2961
116	limit 113 to human	2957
117	115 or 116	2961
118	limit 117 to ("all infant (birth to 23 months)" or "all child (0 to 18 years)" or "newborn infant (birth to 1 month)" or "infant (1 to 23 months)" or "preschool child (2 to 5 years)" or "child (6 to 12 years)" or "adolescent (13 to 18 years)")	996
119	117 not 118	1965
120	limit 117 to ("all adult (19 plus years)" or "young adult (19 to 24 years)" or "adult (19 to 44 years)" or "young adult and adult (19-24 and 19-44)" or "middle age (45 to 64 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)" or "aged (80 and over)")	1430
121	119 or 120	2153
122	remove duplicates from 121	2141

123	limit 122 to dt=20180730-20190530	20
124	limit 122 to ez=20180730-20190530	20
125	123 or 124	20

Medline In-Process

Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations May 29, 2019

#	Searches	Results
1	Respiratory Distress Syndrome, Adult/	0
2	acute respiratory distress syndrome?.mp,kw.	1990
3	adult respiratory distress syndrome?.mp,kw.	116
4	ARDS.mp,kw.	1449
5	ARDSS.mp,kw.	2
6	shock lung.mp,kw.	3
7	Acute Chest Syndrome/ [New MeSH as of 2010; related to ARDS]	0
8	(acute adj1 chest adj1 syndrome?).mp,kw.	115
9	exp ventilator-induced lung injury/	0
10	(ventilat* adj1 induced).mp,kw.	321
11	(acute adj1 lung? adj1 fail*).mp,kw.	15
12	(acute adj1 pulmonary adj1 fail*).mp,kw.	6
13	(acute adj1 bronchopulmonary adj1 fail*).mp,kw.	0
14	(acute adj1 respirat* adj1 fail*).mp,kw.	788
15	(acute adj1 lung? adj1 injur*).mp,kw.	1275
16	(acute adj1 pulmonary adj1 injur*).mp,kw.	10
17	(acute adj1 bronchopulmonary adj1 injur*).mp,kw.	0
18	(acute adj1 respirat* adj1 injur*).mp,kw.	48
19	Lung Injury/	0
20	(lung? adj2 injur*).mp,kw.	2817
21	Respiratory Insufficiency/	0
22	(respirat* adj2 insufficien*).mp,kw.	490
23	(pulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	120
24	(bronchopulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	1
25	(cardiopulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	8
26	ALI.ti,ab. [Acute Lung Injury]	1106
27	or/1-26 [ARDS & related terms]	6533
28	(high* adj4 pressur*).mp,kw.	16842
29	(less*5 adj4 pressur*).mp,kw.	668
30	(low*5 adj4 pressur*).mp,kw.	8915
31	(differen* adj4 pressur*).mp,kw.	3642
32	(variab* adj4 pressur*).mp,kw.	1066
33	(varying adj4 pressur*).mp,kw.	324
34	Pressure/	0
35	Lung Compliance/	0

36	(lung? adj1 complianc*).mp,kw.	195
37	Tidal Volume/	0
38	Vt.ti,ab. ["tidal volume"]	1693
39	(tidal adj1 volume?).mp,kw.	978
40	LTVV.ti,ab. [low tidal volume ventilation]	2
41	(peak adj1 pressure?).mp,kw.	417
42	(plateau adj1 pressure?).mp,kw.	120
43	(positive adj end-expiratory pressure?).mp,kw.	522
44	PEEP.mp,kw.	443
45	exp Respiration, Artificial/	0
46	(art#ficial* adj2 respirat*).mp,kw.	185
47	exp Pulmonary Ventilation/	0
48	(ventilat* adj6 strateg*).mp,kw.	383
49	exp Ventilators, Mechanical/	0
50	(mechanic* adj2 ventila*).mp.	5832
51	Prone Position/	0
52	Pronation/ and ("1988" or "1989" or "1990" or "1991").yr. [historical]	0
53	prone.mp.	9987
54	exp positive-pressure respiration/	0
55	(high frequency adj3 ventil*).mp.	211
56	HFOV.mp.	64
57	high-frequency oscillation?.mp.	249
58	exp Neuromuscular Blocking Agents/	0
59	(neuromuscular adj2 block*).mp.	760
60	NMBA.mp.	48
61	NMBAs.mp.	32
62	Extracorporeal Membrane Oxygenation/	0
63	Extracorporeal Circulation/ and Oxygen/	0
64	extracorporeal life support*.mp.	332
65	extra-corporeal life support*.mp.	10
66	extracorporeal membrane oxygenat*.mp.	1746
67	extra-corporeal membrane oxygenat*.mp.	65
68	ecmo.mp.	1217
69	ecls.mp.	229
70	(extracorporeal* adj2 circulation).mp.	311
71	(extra-corporeal* adj2 circulation).mp.	13
72	(extracorporeal adj2 oxygenat*).mp.	1777
73	(extra-corporeal adj2 oxygenat*).mp.	68
74	(extracorporeal adj2 support*).mp.	506
75	(extra-corporeal adj2 support*).mp.	11
76	Oxygenators, Membrane/	0
77	(membrane? adj2 oxygenat*).mp.	1826
78	Heart-Lung Machine/	0
79	(extracorporeal adj2 lung? adj1 assist*).mp.	12

80	ECLA.mp.	7
81	pECLA.mp.	4
82	Nitric Oxide/ and inhal*.mp.	0
83	(Nitric Oxide? and inhal*).mp.	382
84	(nitrogen monoxide? and inhal*).mp.	4
85	(nitrogen oxide? and inhal*).mp.	9
86	(endogenous adj1 nitrat* adj1 vasodilat*).mp.	0
87	(mononitro* adj1 monoxide*).mp.	0
88	(mono-nitro* adj1 monoxide*).mp.	0
89	iNO.ti,ab.	234
90	"inhal* NO".ti,ab.	37
91	(recruitment adj2 (manoeuv* or manouv*)).mp.	131
92	(open adj1 lung?).mp.	117
93	(protect* adj2 ventilat*).mp.	311
94	(lung? adj2 recruit*).mp.	114
95	(alveolar adj2 recruit*).mp.	60
96	(ART adj strateg*).mp.	44
97	(low?? adj1 airway? adj1 pressure?).mp.	11
98	ARDSNet.mp.	13
99	or/28-98 [Ventilation Strategies & related terms]	49790
100	Randomized controlled trial.pt.	277
101	exp Randomized controlled trial/	278
102	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	0
103	Pragmatic Clinical Trial.pt.	0
104	Pragmatic Clinical Trial/	0
105	Pragmatic Clinical Trials As Topic/	0
106	(pragmatic adj2 (trial? or study or studies)).mp,kw.	482
107	random*.mp,kw.	156957
108	Double-Blind Method/	0
109	((single or double or triple or treble) adj3 (blind* or mask*)).mp,kw.	15486
110	doubleblind*.mp,kw.	25
111	Placebos/	0
112	Placebo*.mp,kw.	19013
113	or/100-112 [RCTs & related terms]	164072
114	27 and 99 and 113 [ARDS + Ventilation Strategies + RCTs]	293
115	remove duplicates from 114	292
116	limit 115 to dt=20180730-20190530	100
117	limit 115 to ez=20180730-20190530	85
118	116 or 117 [Update Citations]	100

Embase

Embase Classic+Embase 1947 to 2019 May 29

#	Searches	Results
1	Respiratory Distress Syndrome, Adult/	13327
2	acute respiratory distress syndrome?.mp,kw.	18101
3	adult respiratory distress syndrome?.mp,kw.	34798
4	ARDS.mp,kw.	19110
5	ARDSS.mp,kw.	9
6	shock lung.mp,kw.	929
7	Acute Chest Syndrome/ [New MeSH as of 2010; related to ARDS]	2066
8	(acute adj1 chest adj1 syndrome?).mp,kw.	2481
9	exp ventilator-induced lung injury/	2021
10	(ventilat* adj1 induced).mp,kw.	4235
11	(acute adj1 lung? adj1 fail*).mp,kw.	183
12	(acute adj1 pulmonary adj1 fail*).mp,kw.	167
13	(acute adj1 bronchopulmonary adj1 fail*).mp,kw.	0
14	(acute adj1 respirat* adj1 fail*).mp,kw.	15023
15	(acute adj1 lung? adj1 injur*).mp,kw.	22751
16	(acute adj1 pulmonary adj1 injur*).mp,kw.	179
17	(acute adj1 bronchopulmonary adj1 injur*).mp,kw.	0
18	(acute adj1 respirat* adj1 injur*).mp,kw.	580
19	Lung Injury/	34293
20	(lung? adj2 injur*).mp,kw.	61190
21	Respiratory Insufficiency/	30255
22	(respirat* adj2 insufficien*).mp,kw.	13658
23	(pulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	6738
24	(bronchopulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	16
25	(cardiopulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	5121
26	adult respiratory distress syndrome/ [Embase]	33050
27	respiratory distress syndrome/ [Embase]	13989
28	acute chest syndrome/ [Embase]	2066
29	lung injury/ [Embase]	34293
30	lung insufficiency/ [Embase]	5083
31	acute respiratory failure/ [Embase]	11365
32	respiratory failure/ [Embase]	69181
33	cardiopulmonary insufficiency/ [Embase]	4911
34	ALI.ti,ab. [Acute Lung Injury]	11367
35	or/1-34 [ARDS & related terms]	201812
36	(high* adj4 pressur*).mp,kw.	122482
37	(less*5 adj4 pressur*).mp,kw.	9281
38	(low*5 adj4 pressur*).mp,kw.	86522
39	(differen* adj4 pressur*).mp,kw.	33851
40	(variab* adj4 pressur*).mp,kw.	14235
41	(varying adj4 pressur*).mp,kw.	1844
42	Pressure/	59231
43	Lung Compliance/	12116

44	(lung? adj1 complianc*).mp,kw.	13216
45	Tidal Volume/	21131
46	Vt.ti,ab. ["tidal volume"]	26318
47	(tidal adj1 volume?).mp,kw.	27522
48	LVTT.ti,ab. [low volume tidal ventilation]	0
49	(peak adj1 pressure?).mp,kw.	5047
50	(plateau adj1 pressure?).mp,kw.	1332
51	(positive adj end-expiratory pressure?).mp,kw.	54133
52	PEEP.mp,kw.	8748
53	exp Respiration, Artificial/	195242
54	(artificial* adj2 respirat*).mp,kw.	4479
55	exp Pulmonary Ventilation/	37570
56	(ventilat* adj6 strateg*).mp,kw.	4295
57	exp Ventilators, Mechanical/	2963
58	(mechanic* adj2 ventila*).mp.	79482
59	Prone Position/	1872
60	Pronation/	653
61	prone.mp.	96805
62	exp positive-pressure respiration/	52912
63	(high frequency adj3 ventil*).mp.	5990
64	HFOV.mp.	1110
65	high-frequency oscillation?.mp.	4146
66	exp Neuromuscular Blocking Agents/	77170
67	(neuromuscular adj2 block*).mp.	21864
68	NMBA.mp.	550
69	NMBAs.mp.	279
70	Extracorporeal Membrane Oxygenation/	20361
71	Extracorporeal Circulation/ and Oxygen/	980
72	extracorporeal life support*.mp.	2885
73	extra-corporeal life support*.mp.	145
74	extracorporeal membrane oxygenat*.mp.	14484
75	extra-corporeal membrane oxygenat*.mp.	815
76	ecmo.mp.	13857
77	ecls.mp.	1983
78	(extracorporeal* adj2 circulation).mp.	27006
79	(extra-corporeal* adj2 circulation).mp.	539
80	(extracorporeal adj2 oxygenat*).mp.	22528
81	(extra-corporeal adj2 oxygenat*).mp.	859
82	(extracorporeal adj2 support*).mp.	4806
83	(extra-corporeal adj2 support*).mp.	197
84	Oxygenators, Membrane/	562
85	(membrane? adj2 oxygenat*).mp.	17419
86	Heart-Lung Machine/	2426
87	(extracorporeal adj2 lung? adj1 assist*).mp.	280

88	ECLA.mp.	191
89	pECLA.mp.	55
90	Nitric Oxide/ and inhal*.mp.	10584
91	(Nitric Oxide? and inhal*).mp.	12189
92	(nitrogen monoxide? and inhal*).mp.	47
93	(nitrogen oxide? and inhal*).mp.	450
94	(endogenous adj1 nitrat* adj1 vasodilat*).mp.	2
95	(mononitro* adj1 monoxide*).mp.	0
96	(mono-nitro* adj1 monoxide*).mp.	0
97	iNO.ti,ab.	2480
98	"inhal* NO".ti,ab.	1246
99	(recruitment adj2 (manoeuv* or manev*).mp.	1512
100	(open adj1 lung?).mp.	4237
101	(protect* adj2 ventilat*).mp.	2785
102	(lung? adj2 recruit*).mp.	1976
103	(alveolar adj2 recruit*).mp.	981
104	(ART adj strateg*).mp.	266
105	ARDSNet.mp.	315
106	airway pressure/ [Embase]	10673
107	artificial ventilation/ [Embase]	128831
108	extracorporeal membrane oxygenation device/ [Embase]	1202
109	extracorporeal oxygenation/ [Embase]	20361
110	exp high frequency ventilation/ [Embase]	3840
111	lung pressure/ [Embase]	6293
112	lung wedge pressure/ [Embase]	3818
113	exp lung ventilation/ [Embase]	37570
114	membrane oxygenator/ [Embase]	562
115	exp neuromuscular blocking agent/ [Embase]	77170
116	positive end expiratory pressure/ [Embase]	52912
117	positive end expiratory pressure ventilator/ [Embase]	285
118	pressure support ventilation/ [Embase]	1454
119	or/36-118 [Ventilation Strategies & related terms]	798973
120	35 and 119 [ARDS + Care Strategies]	64322
121	exp Randomized controlled trial/	553945
122	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	160716
123	Pragmatic Clinical Trial/	435
124	Pragmatic Clinical Trials As Topic/	160716
125	(pragmatic adj2 (trial? or study or studies)).mp,kw.	3275
126	random*.mp,kw.	1637980
127	Double-Blind Method/	129211
128	((single or double or triple or treble) adj3 (blind* or mask*)).mp,kw.	295619
129	doubleblind*.mp,kw.	3180
130	Placebos/	288201
131	Placebo*.mp,kw.	443158

132	"Randomized Controlled Trial (Topic)"/ [Embase]	160716
133	placebo/ [Embase]	345119
134	placebo effect/ [Embase]	5503
135	double blind procedure/ [Embase]	163420
136	randomization/ [Embase]	82764
137	or/121-136 [RCTs]	1880130
138	120 and 137 [ARDS + Care Strategies + RCTs]	7817
139	(exp animals/ or exp animal experimentation/ or nonhuman/) not ((exp animals/ or exp animal experimentation/ or nonhuman/) and exp human/)	6991452
140	138 not 139	6187
141	limit 138 to human	5923
142	140 or 141	6187
143	limit 142 to (embryo <first trimester> or infant <to one year> or child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>)	547
144	142 not 143	5640
145	limit 142 to (adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>)	1960
146	144 or 145	5778
147	limit 146 to conference abstract status	1071
148	limit 146 to (books or "book review" or chapter or conference abstract or "conference review")	1073
149	limit 146 to (book or book series or conference proceeding or trade journal)	8
150	147 or 148 or 149	1079
151	146 not 150	4699
152	remove duplicates from 151	4609
153	limit 152 to dc=20180730-20190530	254
154	"201832".em.	33372
155	"201833".em.	48811
156	"201834".em.	26112
157	"201835".em.	33602
158	"201836".em.	31182
159	"201837".em.	32687
160	"201838".em.	29511
161	"201839".em.	30727
162	"20184#".em.	340456
163	"20185#".em.	123269
164	or/154-163	729729
165	152 and 164	130
166	limit 152 to yr="2019 -Current"	121
167	165 or 166	249
168	153 or 166	254

CCTR

Cochrane Central Register of Controlled Trials 2014 to Present

#	Searches	Results
---	----------	---------

1	Respiratory Distress Syndrome, Adult/	1022
2	acute respiratory distress syndrome?.mp,kw.	1328
3	adult respiratory distress syndrome?.mp,kw.	1156
4	ARDS.mp,kw.	1445
5	ARDSS.mp,kw.	0
6	shock lung.mp,kw.	10
7	Acute Chest Syndrome/ [New MeSH as of 2010; related to ARDS]	24
8	(acute adj1 chest adj1 syndrome?).mp,kw.	169
9	exp ventilator-induced lung injury/	810
10	(ventilat* adj1 induced).mp,kw.	202
11	(acute adj1 lung? adj1 fail*).mp,kw.	13
12	(acute adj1 pulmonary adj1 fail*).mp,kw.	9
13	(acute adj1 bronchopulmonary adj1 fail*).mp,kw.	0
14	(acute adj1 respirat* adj1 fail*).mp,kw.	1037
15	(acute adj1 lung? adj1 injur*).mp,kw.	1002
16	(acute adj1 pulmonary adj1 injur*).mp,kw.	3
17	(acute adj1 bronchopulmonary adj1 injur*).mp,kw.	0
18	(acute adj1 respirat* adj1 injur*).mp,kw.	124
19	Lung Injury/	169
20	(lung? adj2 injur*).mp,kw.	2102
21	Respiratory Insufficiency/	1237
22	(respirat* adj2 insufficien*).mp,kw.	1562
23	(pulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	204
24	(bronchopulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	2
25	(cardiopulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	149
26	adult respiratory distress syndrome/ [Embase]	1022
27	respiratory distress syndrome/ [Embase]	0
28	acute chest syndrome/ [Embase]	24
29	lung injury/ [Embase]	169
30	lung insufficiency/ [Embase]	0
31	acute respiratory failure/ [Embase]	0
32	respiratory failure/ [Embase]	1237
33	cardiopulmonary insufficiency/ [Embase]	0
34	ALI.ti,ab. [Acute Lung Injury]	588
35	or/1-34 [ARDS & related terms]	7313
36	(high* adj4 pressur*).mp,kw.	11792
37	(less*5 adj4 pressur*).mp,kw.	3095
38	(low*5 adj4 pressur*).mp,kw.	13419
39	(differen* adj4 pressur*).mp,kw.	7173
40	(variab* adj4 pressur*).mp,kw.	2191
41	(varying adj4 pressur*).mp,kw.	84
42	Pressure/	2463
43	Lung Compliance/	248
44	(lung? adj1 complianc*).mp,kw.	701

45	Tidal Volume/	825
46	Vt.ti,ab. ["tidal volume"]	1960
47	(tidal adj1 volume?).mp,kw.	3350
48	LVTT.ti,ab. [low volume tidal ventilation]	0
49	(peak adj1 pressure?).mp,kw.	561
50	(plateau adj1 pressure?).mp,kw.	257
51	(positive adj end-expiratory pressure?).mp,kw.	3521
52	PEEP.mp,kw.	1421
53	exp Respiration, Artificial/	5608
54	(art#ficial* adj2 respirat*).mp,kw.	3151
55	exp Pulmonary Ventilation/	6927
56	(ventilat* adj6 strateg*).mp,kw.	771
57	exp Ventilators, Mechanical/	254
58	(mechanic* adj2 ventila*).mp.	9651
59	Prone Position/	281
60	Pronation/	64
61	prone.mp.	3797
62	exp positive-pressure respiration/	2479
63	(high frequency adj3 ventil*).mp.	562
64	HFOV.mp.	145
65	high-frequency oscillation?.mp.	183
66	exp Neuromuscular Blocking Agents/	2199
67	(neuromuscular adj2 block*).mp.	3113
68	NMBA.mp.	74
69	NMBAs.mp.	38
70	Extracorporeal Membrane Oxygenation/	154
71	Extracorporeal Circulation/ and Oxygen/	19
72	extracorporeal life support*.mp.	53
73	extra-corporeal life support*.mp.	2
74	extracorporeal membrane oxygenat*.mp.	522
75	extra-corporeal membrane oxygenat*.mp.	36
76	ecmo.mp.	437
77	ecls.mp.	43
78	(extracorporeal* adj2 circulation).mp.	1089
79	(extra-corporeal* adj2 circulation).mp.	30
80	(extracorporeal adj2 oxygenat*).mp.	656
81	(extra-corporeal adj2 oxygenat*).mp.	36
82	(extracorporeal adj2 support*).mp.	136
83	(extra-corporeal adj2 support*).mp.	2
84	Oxygenators, Membrane/	79
85	(membrane? adj2 oxygenat*).mp.	694
86	Heart-Lung Machine/	35
87	(extracorporeal adj2 lung? adj1 assist*).mp.	9
88	ECLA.mp.	18

89	pECLA.mp.	2
90	Nitric Oxide/ and inhal*.mp.	548
91	(Nitric Oxide? and inhal*).mp.	1503
92	(nitrogen monoxide? and inhal*).mp.	4
93	(nitrogen oxide? and inhal*).mp.	9
94	(endogenous adj1 nitrat* adj1 vasodilat*).mp.	0
95	(mononitro* adj1 monoxide*).mp.	0
96	(mono-nitro* adj1 monoxide*).mp.	0
97	iNO.ti,ab.	326
98	"inhal* NO".ti,ab.	26460
99	(recruitment adj2 (manoeuv* or manev*).mp.	427
100	(open adj1 lung?).mp.	134
101	(protect* adj2 ventilat*).mp.	428
102	(lung? adj2 recruit*).mp.	345
103	(alveolar adj2 recruit*).mp.	202
104	(ART adj strateg*).mp.	46
105	ARDSNet.mp.	66
106	airway pressure/ [Embase]	945
107	artificial ventilation/ [Embase]	1
108	extracorporeal membrane oxygenation device/ [Embase]	0
109	extracorporeal oxygenation/ [Embase]	0
110	exp high frequency ventilation/ [Embase]	182
111	lung pressure/ [Embase]	0
112	lung wedge pressure/ [Embase]	0
113	membrane oxygenator/ [Embase]	79
114	positive end expiratory pressure/ [Embase]	1
115	positive end expiratory pressure ventilator/ [Embase]	0
116	pressure support ventilation/ [Embase]	0
117	or/36-116 [Care Strategies]	87702
118	35 and 117 [ARDS + Care Strategies]	3890
119	randomized controlled trial/ [Medline/Embase]	129
120	"Randomized Controlled Trial (Topic)"/ [Embase]	6
121	randomized controlled trials as topic/ [Medline]	5838
122	random*.mp.	943567
123	or/119-122 [RCTs]	943567
124	118 and 123 [ARDS + Care Strategies + RCTs]	3007
125	conference*.so.	42881
126	congress*.so.	14818
127	poster?.so.	14
128	limit 118 to (bibliography or conference or congresses or monograph)	39
129	or/125-128	43267
130	124 not 129	2902
131	(paedia* or child* or infant* or neonat* or pediatr* or teen*).jw.	32947
132	(paedia* or child* or infant* or neonat* or pediatr* or teen*).ti.	98812

133	or/131-132	111621
134	130 not 133	2356
135	remove duplicates from 134	2286
136	limit 135 to latest update	44

CDSR

Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to Present

#	Searches	Results
1	acute respiratory distress syndrome?.mp,kw.	103
2	adult respiratory distress syndrome?.mp,kw.	26
3	ARDS.mp,kw.	73
4	ARDSS.mp,kw.	0
5	shock lung.mp,kw.	1
6	(acute adj1 chest adj1 syndrome?).mp,kw.	39
7	(ventilat* adj1 induced).mp,kw.	33
8	(acute adj1 lung? adj1 fail*).mp,kw.	3
9	(acute adj1 pulmonary adj1 fail*).mp,kw.	1
10	(acute adj1 bronchopulmonary adj1 fail*).mp,kw.	0
11	(acute adj1 respirat* adj1 fail*).mp,kw.	53
12	(acute adj1 lung? adj1 injur*).mp,kw.	78
13	(acute adj1 pulmonary adj1 injur*).mp,kw.	1
14	(acute adj1 bronchopulmonary adj1 injur*).mp,kw.	0
15	(acute adj1 respirat* adj1 injur*).mp,kw.	2
16	(lung? adj2 injur*).mp,kw.	170
17	(respirat* adj2 insufficien*).mp,kw.	107
18	(pulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	10
19	(bronchopulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	0
20	(cardiopulmon* adj2 insufficien*).mp,kw.	1
21	ALI.ti,ab. [Acute Lung Injury]	4
22	or/1-21 [ARDS]	402
23	(high* adj4 pressur*).mp,kw.	693
24	(less*5 adj4 pressur*).mp,kw.	138
25	(low*5 adj4 pressur*).mp,kw.	639

26	(differen* adj4 pressur*).mp,kw.	282
27	(variab* adj4 pressur*).mp,kw.	68
28	(varying adj4 pressur*).mp,kw.	9
29	(lung? adj1 complianc*).mp,kw.	53
30	Vt.ti,ab. ["tidal volume"]	8
31	(tidal adj1 volume?).mp,kw.	95
32	LVTT.ti,ab. [low volume tidal ventilation]	0
33	(peak adj1 pressure?).mp,kw.	22
34	(plateau adj1 pressure?).mp,kw.	12
35	(positive adj end-expiratory pressure?).mp,kw.	73
36	PEEP.mp,kw.	58
37	(art#ficial* adj2 respirat*).mp,kw.	123
38	(ventilat* adj6 strateg*).mp,kw.	81
39	(mechanic* adj2 ventila*).mp.	596
40	prone.mp.	1113
41	(high frequency adj3 ventil*).mp.	66
42	HFOV.mp.	25
43	high-frequency oscillation?.mp.	13
44	(neuromuscular adj2 block*).mp.	57
45	NMBA.mp.	4
46	NMBAs.mp.	4
47	extracorporeal life support*.mp.	8
48	extra-corporeal life support*.mp.	0
49	extracorporeal membrane oxygenat*.mp.	38
50	extra-corporeal membrane oxygenat*.mp.	3
51	ecmo.mp.	36
52	ecls.mp.	2
53	(extracorporeal* adj2 circulation).mp.	13
54	(extra-corporeal* adj2 circulation).mp.	0
55	(extracorporeal adj2 oxygenat*).mp.	39
56	(extra-corporeal adj2 oxygenat*).mp.	3
57	(extracorporeal adj2 support*).mp.	12
58	(extra-corporeal adj2 support*).mp.	0

59	(membrane? adj2 oxygenat*).mp.	40
60	(extracorporeal adj2 lung? adj1 assist*).mp.	1
61	ECLA.mp.	1
62	pECLA.mp.	1
63	(Nitric Oxide? and inhal*).mp.	101
64	(nitrogen monoxide? and inhal*).mp.	1
65	(nitrogen oxide? and inhal*).mp.	1
66	(endogenous adj1 nitrat* adj1 vasodilat*).mp.	0
67	(mononitro* adj1 monoxide*).mp.	0
68	(mono-nitro* adj1 monoxide*).mp.	0
69	iNO.ti,ab.	10
70	"inhal* NO".ti,ab.	1
71	(recruitment adj2 (manoeuv* or manev*).mp.	17
72	(open adj1 lung?).mp.	9
73	(protect* adj2 ventilat*).mp.	21
74	(lung? adj2 recruit*).mp.	20
75	(alveolar adj2 recruit*).mp.	21
76	(ART adj strateg*).mp.	2
77	ARDSNet.mp.	5
78	or/23-77 [Care Strategies]	2686
79	22 and 78 [ARDS + Care Strategies]	282
80	limit 79 to full systematic reviews	249
81	(paedia* or child* or infant* or neonat* or pediatr* or teen*).gw.	2628
82	80 not 81	132
83	remove duplicates from 82	132
84	limit 83 to last year	60

PubMed-NOT-Medline

		nd
	(((((("Respiratory Distress Syndrome, Adult"[MeSH] OR "Acute Chest Syndrome"[MeSH] OR "Ventilator-Lung Injury"[MeSH] OR "Lung Injury"[MeSH] OR "Respiratory Insufficiency"[MeSH] OR (acute respiratory syndrome) OR (adult respiratory distress syndrome) OR ARDS OR ARDSS OR "shock lung" OR (acute chest se) OR (ventilation induced) OR (acute lung failure) OR (acute pulmonary failure) OR (acute pulmonary failure) OR (acute respiratory failure) OR (acute lung injury) OR (acute lung injuries) OR (acute ry injury) OR (acute pulmonary injuries) OR (acute bronchopulmonary injury) OR (acute bronchopulmonary OR (acute respiratory injury) OR (acute respiratory injuries) OR (respiratory insufficiency) OR (pulmonary ncy) OR (bronchopulmonary insufficiency) OR (cardiopulmonary insufficiency) OR "ALI"[tiab]))) AND	

	ure"[MeSH] OR "Lung Compliance"[MeSH] OR "Tidal Volume"[MeSH] OR "Respiration, Artificial"[MeSH] OR "Pulmonary Ventilation"[MeSH] OR "Ventilators, Mechanical"[MeSH] OR "Prone Position"[MeSH] OR "positive-end-expiratory pressure"[MeSH] OR "Neuromuscular Blocking Agents"[MeSH] OR "Extracorporeal Membrane Oxygenation"[MeSH] OR ("Extracorporeal Circulation"[MeSH] AND "Oxygen"[MeSH]) OR "Oxygenators, Mechanical"[MeSH] OR "Heart-Lung Machine"[MeSH] OR "ARDSnet"[tiab] OR "ECLA"[tiab] OR "ecls"[tiab] OR "ECMO"[tiab] OR "extracorporeal life support" OR "extra-corporeal life support" OR "extracorporeal membrane oxygenation" OR "extra-corporeal membrane oxygenation" OR "HFOV"[tiab] OR "iNO"[tiab] OR "LVTT"[tiab] OR "NMBAs"[tiab] OR "pECLA"[tiab] OR "PEEP"[tiab] OR ("alveolar recruitment") OR ("ART strategy") OR ("artificial respiration") OR ("different pressure") OR ("endogenous nitrate vasodilation") OR ("extracorporeal circulation") OR ("extracorporeal oxygenation") OR ("extra-corporeal oxygenation") OR ("extracorporeal support") OR ("extracorporeal circulation") OR ("extra-corporeal circulation") OR "high-frequency ventilation" OR ("high pressure") OR ("inhaled Nitric Oxide") OR ("inhaled nitrogen monoxide") OR ("inhaled nitrogen oxide") OR ("less pressure") OR ("low pressure") OR ("lung compliance") OR ("lung ventilation") OR ("mechanical ventilation") OR ("membrane oxygenation") OR ("mononitrogen monoxide") OR ("nitrogen monoxide") OR ("neuromuscular blocking") OR ("open lung") OR ("peak pressure") OR ("plateau pressure") OR ("positive end-expiratory pressure") OR ("protective ventilation") OR ("recruitment maneuver") OR "prone manoeuvre" OR ("tidal volume") OR ("variable pressure") OR ("varying pressure") OR ("ventilation") OR "high-frequency oscillation" OR prone)))))) AND (((random OR randomized OR randomised OR randomization OR randomisation OR randomized controlled trial OR randomised controlled trial OR randomized controlled trials OR randomised controlled trials)))))) AND (((publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubmedcentral NOT pmcbook) OR inprocess[sb] OR pubmednotmedline[sb] OR ((pubstatusnihms OR pubmedcentral) AND publisher[sb])))) AND Sort by: PublicationDate	
	(((((("Respiratory Distress Syndrome, Adult"[MeSH] OR "Acute Chest Syndrome"[MeSH] OR "Ventilator-Induced Lung Injury"[MeSH] OR "Lung Injury"[MeSH] OR "Respiratory Insufficiency"[MeSH] OR (acute respiratory distress syndrome) OR (adult respiratory distress syndrome) OR ARDS OR ARDSS OR "shock lung" OR (acute chest syndrome) OR (ventilation induced) OR (acute lung failure) OR (acute pulmonary failure) OR (acute pulmonary injury) OR (acute respiratory failure) OR (acute lung injury) OR (acute lung injuries) OR (acute respiratory injury) OR (acute pulmonary injuries) OR (acute bronchopulmonary injury) OR (acute bronchopulmonary injury) OR (acute respiratory injury) OR (acute respiratory injuries) OR (respiratory insufficiency) OR (pulmonary insufficiency) OR (bronchopulmonary insufficiency) OR (cardiopulmonary insufficiency) OR "ALI"[tiab])))) AND ("Lung Compliance"[MeSH] OR "Tidal Volume"[MeSH] OR "Respiration, Artificial"[MeSH] OR "Pulmonary Ventilation"[MeSH] OR "Ventilators, Mechanical"[MeSH] OR "Prone Position"[MeSH] OR "positive-end-expiratory pressure"[MeSH] OR "Neuromuscular Blocking Agents"[MeSH] OR "Extracorporeal Membrane Oxygenation"[MeSH] OR ("Extracorporeal Circulation"[MeSH] AND "Oxygen"[MeSH]) OR "Oxygenators, Mechanical"[MeSH] OR "Heart-Lung Machine"[MeSH] OR "ARDSnet"[tiab] OR "ECLA"[tiab] OR "ecls"[tiab] OR "ECMO"[tiab] OR "extracorporeal life support" OR "extra-corporeal life support" OR "extracorporeal membrane oxygenation" OR "extra-corporeal membrane oxygenation" OR "HFOV"[tiab] OR "iNO"[tiab] OR "LVTT"[tiab] OR "NMBAs"[tiab] OR "pECLA"[tiab] OR "PEEP"[tiab] OR ("alveolar recruitment") OR ("ART strategy") OR ("artificial respiration") OR ("different pressure") OR ("endogenous nitrate vasodilation") OR ("extracorporeal circulation") OR ("extracorporeal oxygenation") OR ("extra-corporeal oxygenation") OR ("extracorporeal support") OR ("extracorporeal circulation") OR ("extra-corporeal circulation") OR "high-frequency ventilation" OR ("high pressure") OR ("inhaled Nitric Oxide") OR ("inhaled nitrogen monoxide") OR ("inhaled nitrogen oxide") OR ("less pressure") OR ("low pressure") OR ("lung compliance") OR ("lung ventilation") OR ("mechanical ventilation") OR ("membrane oxygenation") OR ("mononitrogen monoxide") OR ("nitrogen monoxide") OR ("neuromuscular blocking") OR ("open lung") OR ("peak pressure") OR ("plateau pressure") OR ("positive end-expiratory pressure") OR ("protective ventilation") OR ("recruitment maneuver") OR "prone manoeuvre" OR ("tidal volume") OR ("variable pressure") OR ("varying pressure") OR ("ventilation") OR "high-frequency oscillation" OR prone)))))) AND (((random OR randomized OR randomised OR randomization OR randomisation OR randomized controlled trial OR randomised controlled trial OR randomized controlled trials OR randomised controlled trials)))))) AND (((publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubmedcentral NOT pmcbook) OR inprocess[sb] OR pubmednotmedline[sb] OR ((pubstatusnihms OR pubmedcentral) AND publisher[sb])))) AND ("2018/07/30"[Date - Create] : "3000"[Date - Create]))	

CINAHL

ARDS + Care Strategies + RCTs

#	Query	Limiters/Expanders	Last Run Via	Results
S45	S43	Limiters - Published Date: 20180701-20190531 Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	6
S44	S43	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	475
S43	S39 OR S40	Limiters - Peer Reviewed; Publication Type: Journal Article Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	475
S42	S39 OR S40	Limiters - Peer Reviewed Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	506
S41	S39 OR S40	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	539
S40	S28 AND S37	Limiters - Randomized Controlled Trials; Age Groups: Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years, Aged, 80 and over, All Adult Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	193
S39	S28 AND S37	Limiters - Human; Age Groups: Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years, Aged, 80 and over, All Adult Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	538
S38	S28 AND S37	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	1,703
S37	S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	373,884
S36	(pragmatic W2 (trial* or study or studies))	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	1,823

S35	Placebo*	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	55,231
S34	(MH "Placebos") OR (MH "Placebo Effect")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	12,892
S33	doubleblind* AND double-blind*	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	74
S32	((single or double or triple or treble) W3 (blind* or mask*))	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	65,853
S31	(MH "Double-Blind Studies")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	41,372
S30	random*	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	348,362
S29	(MH "Random Assignment") OR (MH "Randomized Controlled Trials")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	121,150
S28	S9 AND S27	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	10,095
S27	S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	92,197
S26	iNO OR LVTT OR NMBA OR NMBAs OR pECLA OR PEEP OR prone OR AB Vt	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	18,080
S25	ARDSnet OR ECLA OR ecls OR ecmo OR extracorporeal life support* OR extra-corporeal life support* OR extracorporeal membrane oxygenat* OR extra-corporeal membrane oxygenat* OR HFOV OR high-frequency oscillation*	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	5,854

S24	((Nitric Oxide* and inhal*)) OR ((nitrogen monoxide* and inhal*)) OR ((nitrogen oxide* and inhal*)) OR (open W1 lung*) OR (peak W1 pressure*) OR (plateau W1 pressure*) OR (positive W1 end-expiratory pressure*) OR (protect* W2 ventilat*) OR ((recruitment W2 (manoeuv* or manouv*))) OR (tidal W1 volume*) OR (variab* W4 pressur*) OR ((varying W4 pressur*) OR (ventilat* W6 strateg*))	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	11,737
S23	(high frequency W3 ventil*) OR (high* W4 pressur*) OR (less* W4 pressur*) OR (low* W4 pressur*) OR (lung* W1 complianc*) OR (lung* W2 recruit*) OR (mechanic* W2 ventila*) OR (membrane* W2 oxygenat*) OR (mononitro* W1 monoxide*) OR (mono-nitro* W1 monoxide*) OR (neuromuscular W2 block*)	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	48,389
S22	"inhal* NO" OR (alveolar W2 recruit*) OR (ART W1 strateg*) OR (artificial* W2 respirat*) OR (differen* W4 pressur*) OR (endogenous W1 nitrat* W1 vasodilat*) OR (extracorporeal W2 lung* W1 assist*) OR (extracorporeal W2 oxygenat*) OR (extra-corporeal W2 oxygenat*) OR (extracorporeal W2 support*) OR (extra-corporeal W2 support*) OR ((extracorporeal* W2 circulation) OR (extra-corporeal* W2 circulation))	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	8,984
S21	(MH "Nitric Oxide") AND inhal*	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	895
S20	(MH "Oxygenators, Membrane")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	148
S19	(MH "Extracorporeal Circulation")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	728
S18	(MH "Extracorporeal Membrane Oxygenation")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	3,757
S17	(MH "Neuromuscular Blocking Agents+")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	3,861

S16	(MH "Positive-Pressure Respiration, Intrinsic")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	84
S15	(MH "Ventilators, Mechanical")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	2,279
S14	(MH "Prone Position")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	1,793
S13	(MH "Respiration, Artificial")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	17,924
S12	(MH "Tidal Volume")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	2,563
S11	(MH "Lung Compliance")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	518
S10	(MH "Pressure")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	7,715
S9	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	24,812
S8	(bronchopulmon* W2 insufficien*) OR (cardiopulmon* W2 insufficien*) OR (lung* W2 injur*) OR (pulmon* W2 insufficien*) OR (respirat* W2 insufficien*) OR (ventilat* W1 induced) OR TI ALI OR AB ALI	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	7,869
S7	(acute W1 bronchopulmonary W1 fail*) OR (acute W1 bronchopulmonary W1 injur*) OR (acute W1 chest W1 syndrome*) OR (acute W1 lung* W1 fail*) OR (acute W1 lung* W1 injur*) OR (acute W1 pulmonary W1 fail*) OR (acute W1 pulmonary W1 injur*) OR (acute W1 respirat* W1 fail*) OR (acute W1 respirat* W1 injur*)	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	5,282

S6	acute respiratory distress syndrome* OR adult respiratory distress syndrome* OR (ARDS OR ARDSS) OR shock lung OR (acute W1 chest W1 syndrome*) OR (ventilat* W1 induced)	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	6,639
S5	(MH "Respiratory Failure")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	6,135
S4	(MH "Lung Injury") OR (MH "Acute Lung Injury")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	2,768
S3	(MH "Ventilator-Induced Lung Injury+")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	5,252
S2	(MH "Acute Chest Syndrome")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	83
S1	(MH "Respiratory Distress Syndrome, Acute")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text	6,025