

JHOSPITALIST network

# ARDSの腹臥位療法は予後を改善するか

Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome.  
N Engl J Med. 2013 Jun 6;368(23):2159–68.

2015年3月7日  
亀田総合病院総合内科  
作成：西原悠二  
監修：森隆浩

**【症例】72歳男性**

**【現病歴】**

糖尿病の既往のある72歳の男性。先天的に全盲であり、妻の介護で自宅内で生活している。

X日、入浴後に浴槽内で意識を失っており、口まで湯につかった状態で妻に発見され、救急要請された。溺水の詳細な時間経過は不明である。浴槽には吐物や便が浮遊しており、それらを誤嚥した可能性が高いと考えられた。

**【既往歴】未指摘の糖尿病あり**

**【家族歴】母：突然死(79歳) 妹：先天性の眼疾患**

**【常用薬】なし**

**【アレルギー】なし**

## 【身体所見】

BP 132/76mmHg、HR 136/min、BT 39.1° C、  
RR 30/min、SpO2 90%(15L)、JCS II-10  
両側の下肺野でcoarse crackles著明  
III/VI 収縮期雑音(3LSB)

## 【血液検査】

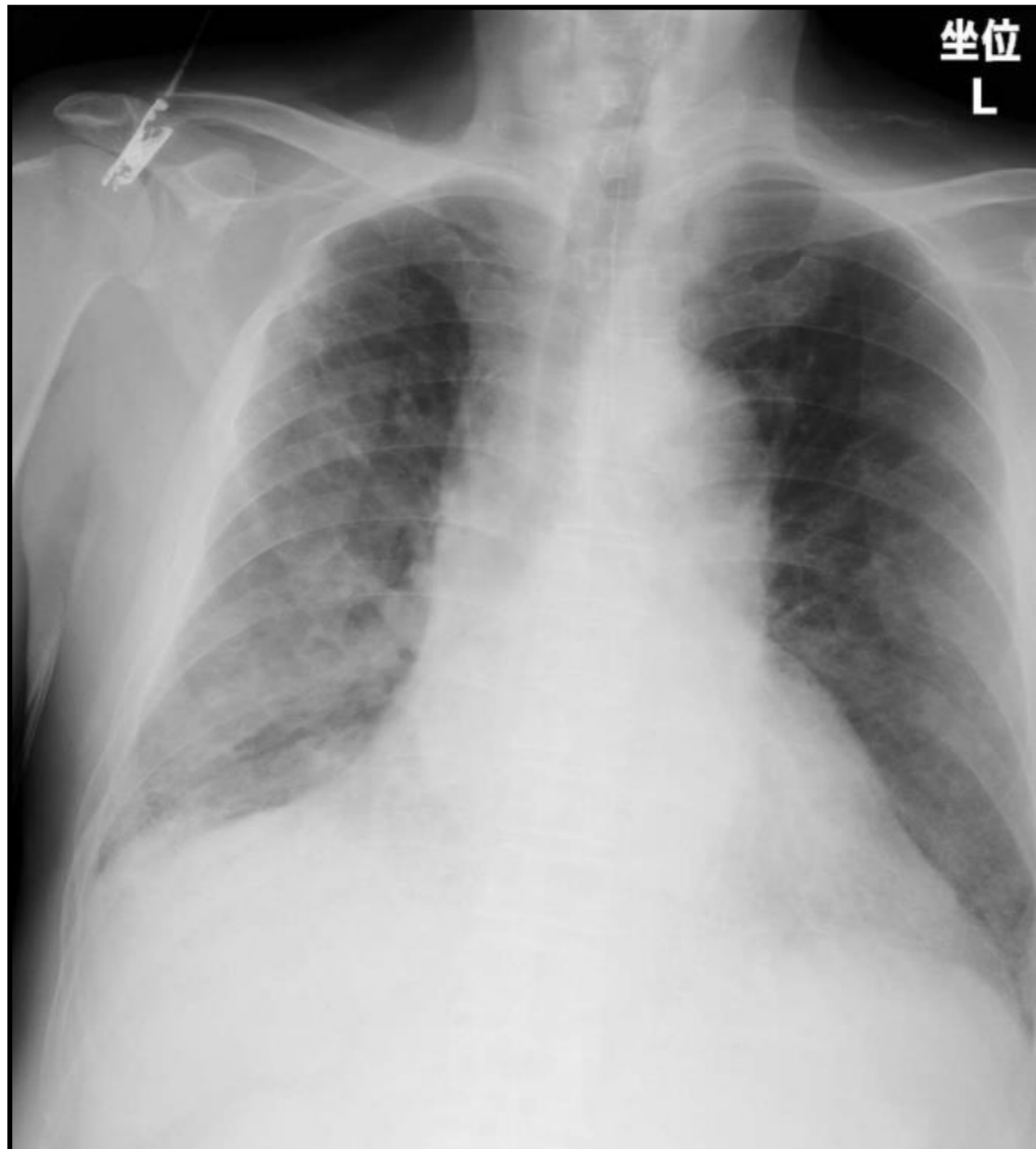
WBC 7600/ $\mu$ L、Hb 14.8g/dL、Plt 230,000/ $\mu$ L、  
AST 25IU/L、ALT 14IU/L、BUN 15mg/dL、  
Cre 1.18mg/dL、CRP 0.41mg/dL、HbA1c 7.8%  
pH 7.38、PCO2 34.5mmHg、PO2 55.7mmHg、  
HCO3 20.0mmol/L、Lac 4.4mmol/L

尿検査：潜血(-)、蛋白(±)、細菌(1+)、膿尿なし

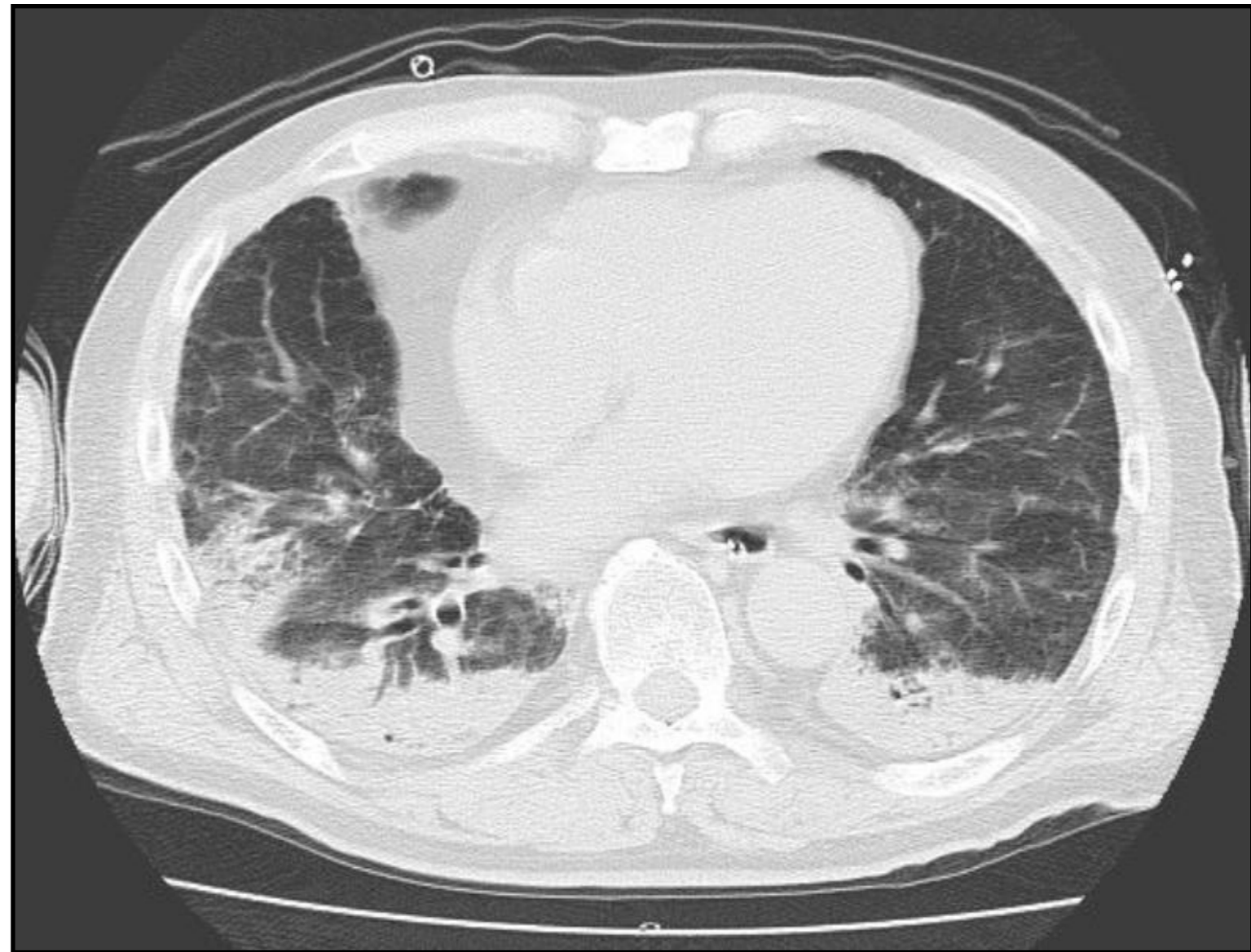
喀痰グラム染色：Geckler4、polymicrobial pattern

# 入院時画像所見

【胸部レントゲン】



【胸部CT】



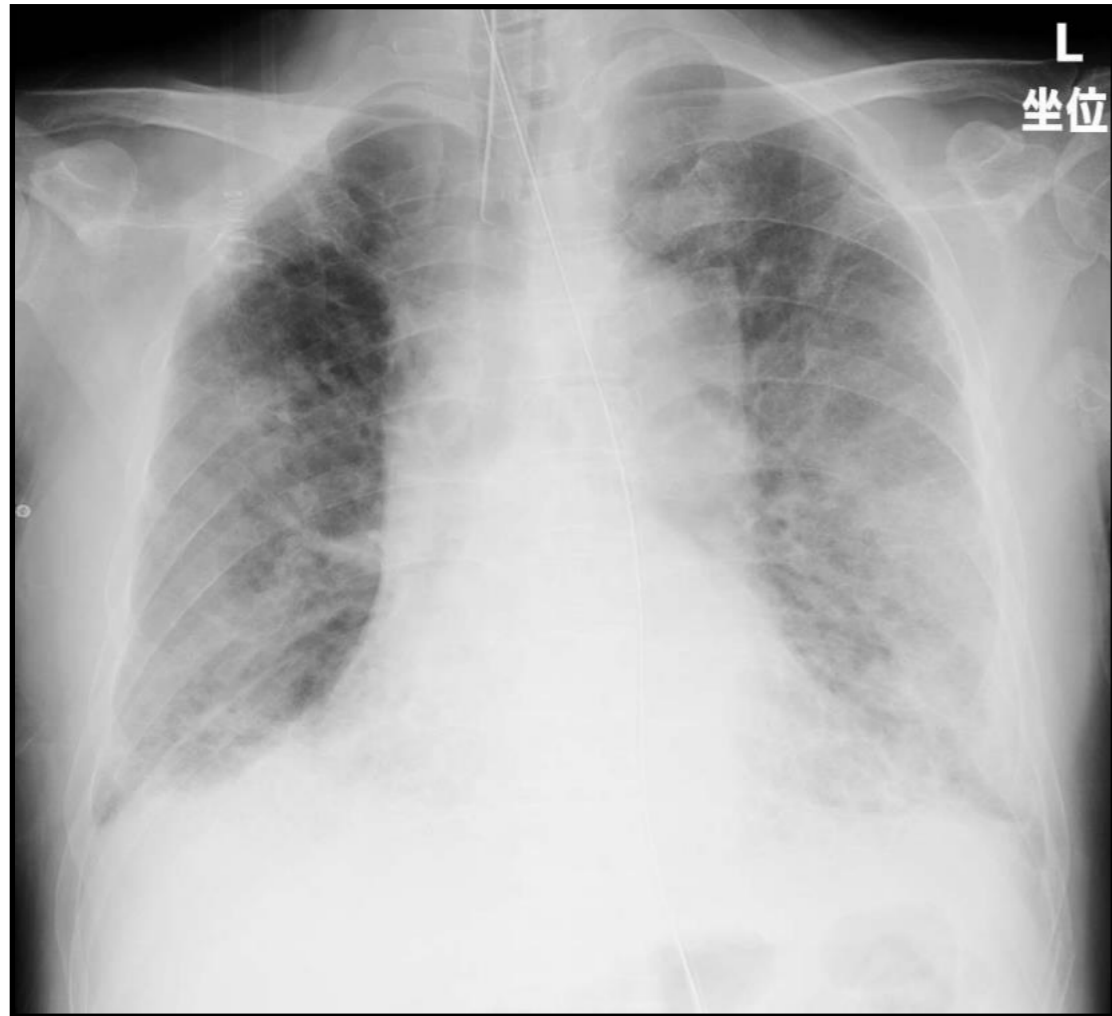
## 【入院後経過】

- X日 NPPV(非侵襲的陽圧換気)を使用し、ICU入室  
誤嚥性肺炎を合併している可能性を考慮し、  
アンピシリン・スルバクタムを投与開始
- X+2日 NPPVを離脱し、ICU退室
- X+4日 徐々に酸素需要増加
- X+6日 朝からNPPVを再開  
夕には更に呼吸状態悪化し、ICU再入室  
気管挿管し、人工呼吸器管理を開始  
抗菌薬をピペラシリン・タゾバクタムに変更

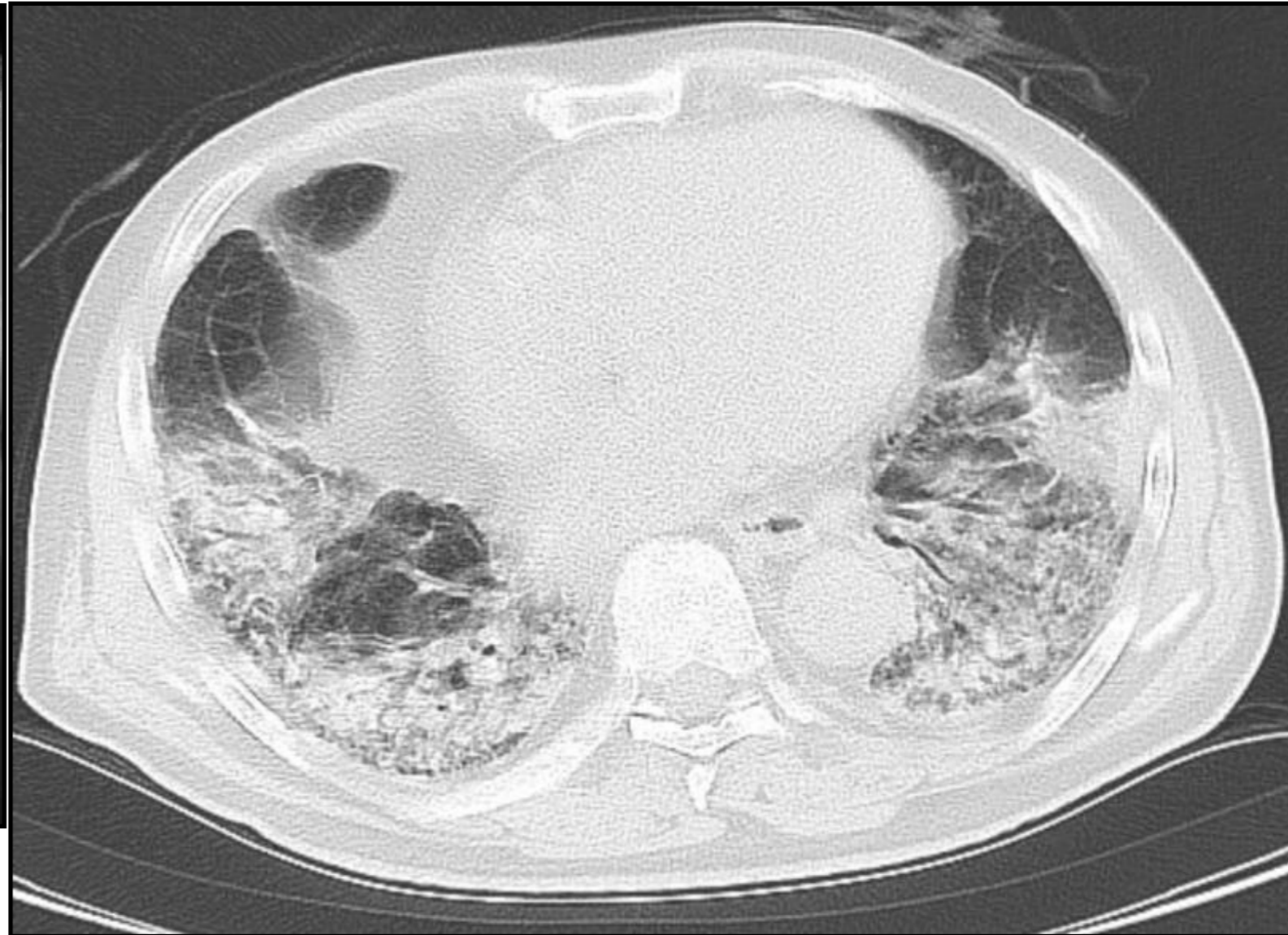
【挿管前の血液ガス】 ※NIV使用下 CPAP 10cmH<sub>2</sub>O、FiO<sub>2</sub> 60%  
pH 7.45、PCO<sub>2</sub> 39.5mmHg、PO<sub>2</sub> 53.0mmHg、  
HCO<sub>3</sub> 26.7mmol/L、Lac 4.4mmol/L

## X+6日 画像所見

### 【胸部レントゲン】



### 【胸部CT】



呼吸状態が急激に悪化しており、画像所見をふまえ肺炎に続発したARDSを発症したと考えられた

## 【Clinical Question】

ARDSにうつ伏せの治療がいいって聞いたことはあるが、実際にやっているのは見たことがないし、本当に効果があるんだらうか??

# EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し



## Step1 疑問の定式化(PICO)

- P 重症のARDS患者で
- I 腹臥位療法を行った方が
- C 通常治療を行うより
- O 生存率が改善するか

「生命予後」に関する論文を検索した

# Step2 論文の検索

Google Scholarを使用

“ARDS prone positioning” 2012年以降で検索

2番目の論文を採用

※1番目の論文はprone positionにおける褥瘡の合併症の報告であるため生存率を検討している2番目の論文を採用した

The image shows a screenshot of a Google Scholar search. The search bar contains the text "ARDS prone positioning" and a search button. Below the search bar, it indicates "Scholar" with approximately 3,310 results found in 0.03 seconds. A hint in Japanese suggests filtering for Japanese pages. Two search results are visible. The first result is "The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS: results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning" by R Girard et al., published in 2014 in Intensive Care Medicine. The second result is "Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome" by C Guérin et al., published in 2013 in the England Journal of Medicine. This second result is highlighted with a red rounded rectangle. The left sidebar contains filters for "マイ ライブラリ", "期間指定なし", "2016 年以降", "2015 年以降", "2012 年以降", and "期間を指定...", along with options for "関連性で並べ替え" and "日付順に並べ替え".

Google

ARDS prone positioning

Scholar 約 3,310 件 (0.03 秒)

記事 ヒント: 日本語のページだけを検索 (Scholar 設定. で検索対象言語を指定できます)

マイ ライブラリ

期間指定なし

2016 年以降

2015 年以降

2012 年以降

期間を指定...

関連性で並べ替え

日付順に並べ替え

The impact of patient **positioning** on pressure ulcers in patients with severe **ARDS**: results from a multicentre randomised controlled trial on **prone positioning**  
R Girard, L Baboi, L Ayzac, JC Richard, C Guérin... - Intensive care ..., 2014 - Springer  
Abstract Purpose Placing patients with severe acute respiratory distress syndrome (**ARDS**) in the **prone** position has been shown to improve survival as compared to the supine position. However, a higher frequency of pressure ulcers has been reported in patients in ...  
引用元 17 関連記事 全 9 バージョン 引用 保存

**Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome**  
C Guérin, J Reigner, JC Richard... - ... England Journal of ..., 2013 - Mass Medical Soc  
... Full Text of Background... Methods. In this multicenter, prospective, randomized, controlled trial, we randomly assigned 466 patients with severe **ARDS** to undergo **prone-positioning** sessions of at least 16 hours or to be left in the supine position. ...  
引用元 536 関連記事 全 20 バージョン 引用 保存

# 論文

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 6, 2013

VOL. 368 NO. 23

### Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome

Claude Guérin, M.D., Ph.D., Jean Reignier, M.D., Ph.D., Jean-Christophe Richard, M.D., Ph.D., Pascal Beuret, M.D.,  
Arnaud Gacouin, M.D., Thierry Boulain, M.D., Emmanuelle Mercier, M.D., Michel Badet, M.D.,  
Alain Mercat, M.D., Ph.D., Olivier Baudin, M.D., Marc Clavel, M.D., Delphine Chatellier, M.D., Samir Jaber, M.D., Ph.D.,  
Sylvène Rosselli, M.D., Jordi Mancebo, M.D., Ph.D., Michel Sirodot, M.D., Gilles Hilbert, M.D., Ph.D.,  
Christian Bengler, M.D., Jack Richecoeur, M.D., Marc Gannier, M.D., Ph.D., Frédérique Bayle, M.D.,  
Gael Bourdin, M.D., Véronique Leray, M.D., Raphaelé Girard, M.D., Loredana Baboi, Ph.D., and Louis Ayzac, M.D.,  
for the PROSEVA Study Group\*

N Engl J Med. 2013 Jun 6;368(23):2159–68

## Step3 論文の批判的吟味

- ①論文の背景
- ②論文のPICO
- ③倫理的配慮
- ④Statistical Analysis
- ⑤結果は妥当か
- ⑥結果は何か

## Step3 論文の批判的吟味

- ①論文の背景
- ②論文のPICO
- ③倫理的配慮
- ④Statistical Analysis
- ⑤結果は妥当か
- ⑥結果は何か

# ①論文の背景

- 腹臥位療法は、ARDS患者の酸素化を改善させるが、生命予後は改善しない

Intensive Care Med 2008;34:1002-11.

- 腹臥位療法には肺のリクルートメント効果があり、肺の過膨張を防ぎ人工呼吸器関連肺障害を予防する可能性がある

Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(2):187-97.

- 重度の低酸素血症( $P/F < 100$ )では死亡率を低下させる (RR:0.84, 95%CI:0.74-0.96)が、褥瘡、挿管チューブ閉塞、胸腔ドレーン抜去等の合併症が増加する

Intensive Care Med 2010; 36:585-99.

## Step3 論文の批判的吟味

- ①論文の背景
- ②論文のPICO**
- ③倫理的配慮
- ④Statistical Analysis
- ⑤結果は妥当か
- ⑥結果は何か

## ②論文のPICO

期間 :2008年1月1日-2011年7月25日  
デザイン :多施設におけるRandomized Control Trial  
施設 :腹臥位療法に5年以上の経験を持つ計27のICU  
(26:フランス、1:スペイン)

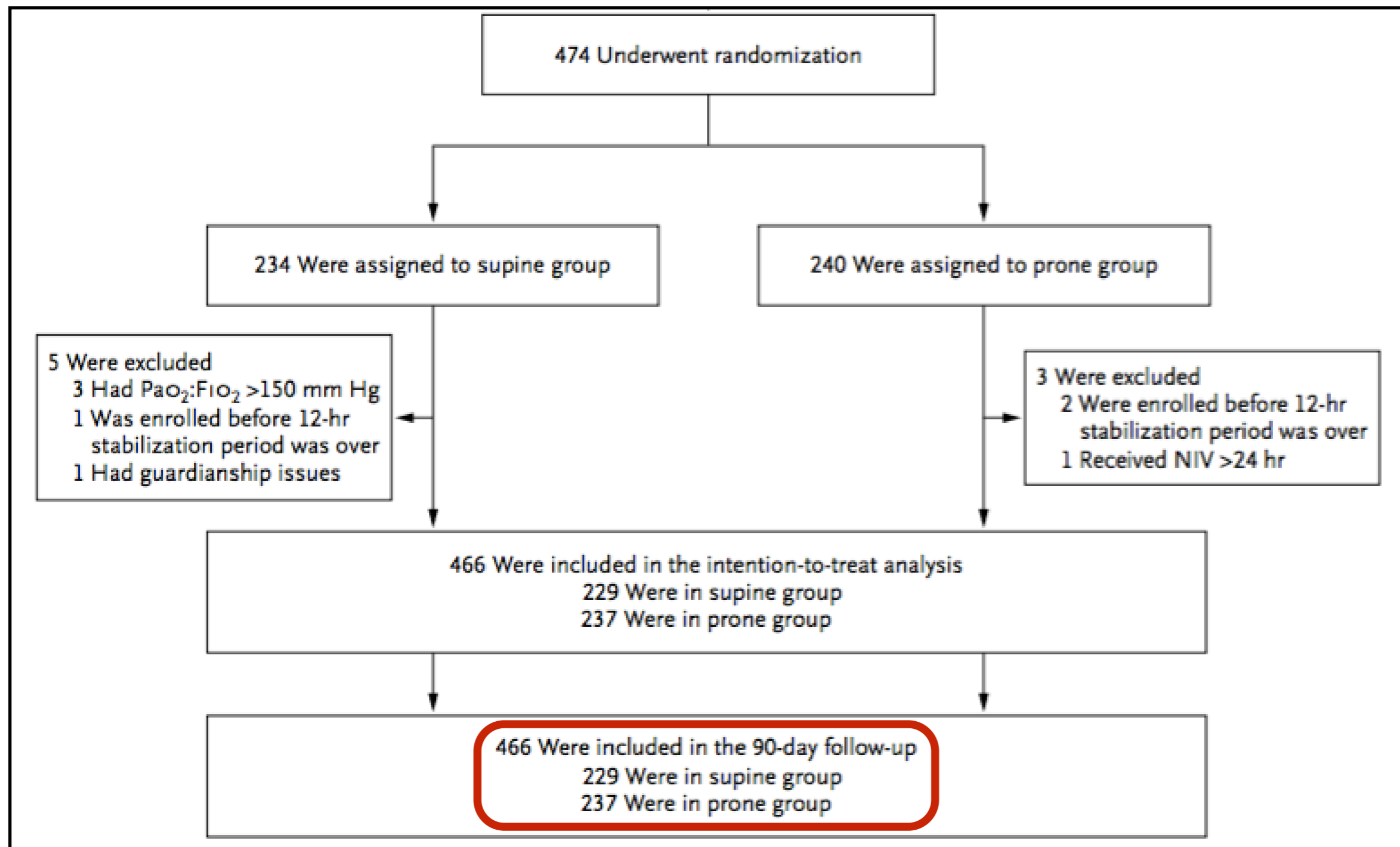
患者:

### ●Inclusion Criteria

- P/F比<150 mmHgのARDS患者
  - ※ARDS:AECCの定義に準じる<sup>(1)</sup>
- ARDSに対する気管挿管、人工呼吸器管理が36時間未満
- FiO<sub>2</sub>>0.6、PEEP>5cm、1回換気量≧6ml/kg

(1) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24.





- ・474人がランダム化された
- ・229人が腹臥位療法、237人が対象群（通常治療）割り当てられた
- ・脱落はなく、ITT解析が行われている

## ②論文のPICO

### ●Exclusion Criteria

#### ①Contraindicaton

頭蓋内圧亢進、手術や血管内治療を要する喀血  
過去15日以内の気道手術、胸骨切開術、顔面外傷・手術  
過去2日以内の深部静脈血栓症、ペースメーカー留置  
不安定な脊椎、骨盤、大腿骨骨折、MAP<65mmHg、妊婦  
air leakのある前胸部の胸腔ドレーン

#### ②Respiratory reason: 以下の使用がある

Inhaled nitric oxide (NOi)  
almitrine bismesylate  
ECMO

#### ③Clinical context

肺移植、熱傷、慢性呼吸器疾患、1年以下の予後が見込まれる基礎疾患  
24時間以上のNIV(noninvasive ventilation)の使用

#### ④other

他の研究への参加、親族の反対

### ●Limitation:

inclusion criteriaに該当するが、除外された102名の患者の生理学的データが不明であり、記録が不十分である

## ②論文のPICO

- Intervention:  
ランダム化から1時間以内に腹臥位療法を開始された。  
1回の平均17時間、合計平均4回の腹臥位療法が実施された
- Comparison:  
半横臥位で通常治療が行われた

## ②論文のPICO

①Primary End Point:

28日死亡率

②Secondary End Points:

90日死亡率

抜管成功率

抜管までの期間

ICU入室期間

合併症

など

## Step3 論文の批判的吟味

- ①論文の背景
- ②論文のPICO
- ③倫理的配慮**
- ④Statistical Analysis
- ⑤結果は妥当か
- ⑥結果は何か

## ③倫理的配慮

- 倫理機関の承認を得ている

The protocol, available at NEJM.org, was approved by the ethics committee Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomedicale Sud-Est IV in Lyon, France, and by the Clinical Investigation Ethics Committee at Hospital de Sant Pau in Barcelona.

- 親族（可能であれば本人）に同意を得ている
- commercial supportは存在しない
- 筆者のリストにない者は、原稿に携わっていない

## Step3 論文の批判的吟味

- ①論文の背景
- ②論文のPICO
- ③倫理的配慮
- ④Statistical Analysis**
- ⑤結果は妥当か
- ⑥結果は何か

## ④ Statistical Analysis

- カイ2乗検定、フィッシャー検定を使用
- 生存率: ログランク検定を用い、Kaplan Meier法で解析
- 死亡率: Cox比例ハザードモデルを使用して両群間を比較



## Step3 論文の批判的吟味

- ①論文の背景
- ②論文のPICO
- ③倫理的配慮
- ④Statistical Analysis
- ⑤結果は妥当か**
- ⑥結果は何か

## ⑤結果は妥当か

- ランダム割り付けされているか
- ランダム割り付けは隠蔽化されているか
- どの程度盲検化されているか
- Baselineは同等か
- ITT解析されたか
- 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか
- 試験は早期中止されたか
- 症例数は十分か

●ランダム割り付けされているか

→computer-generated にランダム化されている

●ランダム割り付けは隠蔽化されているか

→computer-generated であり、隠蔽化されている  
と考える良い

●どの程度盲検化されているか

→腹臥位療法を行っているかは、患者は意識状態次第で分かる可能性がある。また治療者は盲検化できない。データ解析者のみ盲検化されている

## ●Baselineは同等か

両群間でほとんど同等であるが、SOFAスコアが介入群で高く、また神経筋遮断薬の使用が介入群で多い

**Table 1. Characteristics of the Participants at Inclusion in the Study.\***

Characteristic	Supine Group (N = 229)	Prone Group (N = 237)
Age — yr	60±16	58±16
Male sex — no. (%)	152 (66.4)	166 (70.0)
Setting from which patient was admitted to ICU — no. (%)		
Emergency room	98 (42.8)	101 (42.6)
Acute care facility	87 (38.0)	86 (36.3)
Home	26 (11.4)	31 (13.1)
ICU	9 (3.9)	11 (4.6)
Other	9 (3.9)	8 (3.4)
McCabe score — no. (%)†		
A	183 (79.9)	197 (83.1)
B	45 (19.7)	39 (16.5)
C	1 (0.4)	1 (0.4)
Coexisting conditions — no. (%)		
Diabetes	39 (17.0)	50 (21.1)
Renal failure	12 (5.2)	10 (4.2)
Hepatic disease	16 (7.0)	15 (6.3)
Coronary artery disease	24 (10.5)	24 (10.1)
Cancer	30 (13.1)	24 (10.1)
COPD	29 (12.7)	23 (9.7)
Immunodeficiency — no. (%)	38 (16.6)	32 (13.5)
SAPS II‡	47±17	45±15
Sepsis — no./total no. (%)§	195/229 (85.2)	194/236 (82.2)
SOFA score¶	10.4±3.4	9.6±3.2
ARDS due to pneumonia	133 (58.1)	148 (62.4)
Body-mass index	29±7	28±6
Other interventions — no./total no. (%)		
Vasopressors	190/229 (83.0)	172/237 (72.6)
Neuromuscular blockers	186/226 (82.3)	212/233 (91.0)
Renal-replacement therapy	39/228 (17.1)	27/237 (11.4)
Glucocorticoids	101/225 (44.9)	91/230 (39.6)

●ITT解析されたか

→ITT解析をされている

●結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか

→脱落なく、90日生存率まで検討されている

●試験は早期中止されたか

→死亡率に25%のリスク差が生じた時点で中止

→今回は、早期中止はされていない

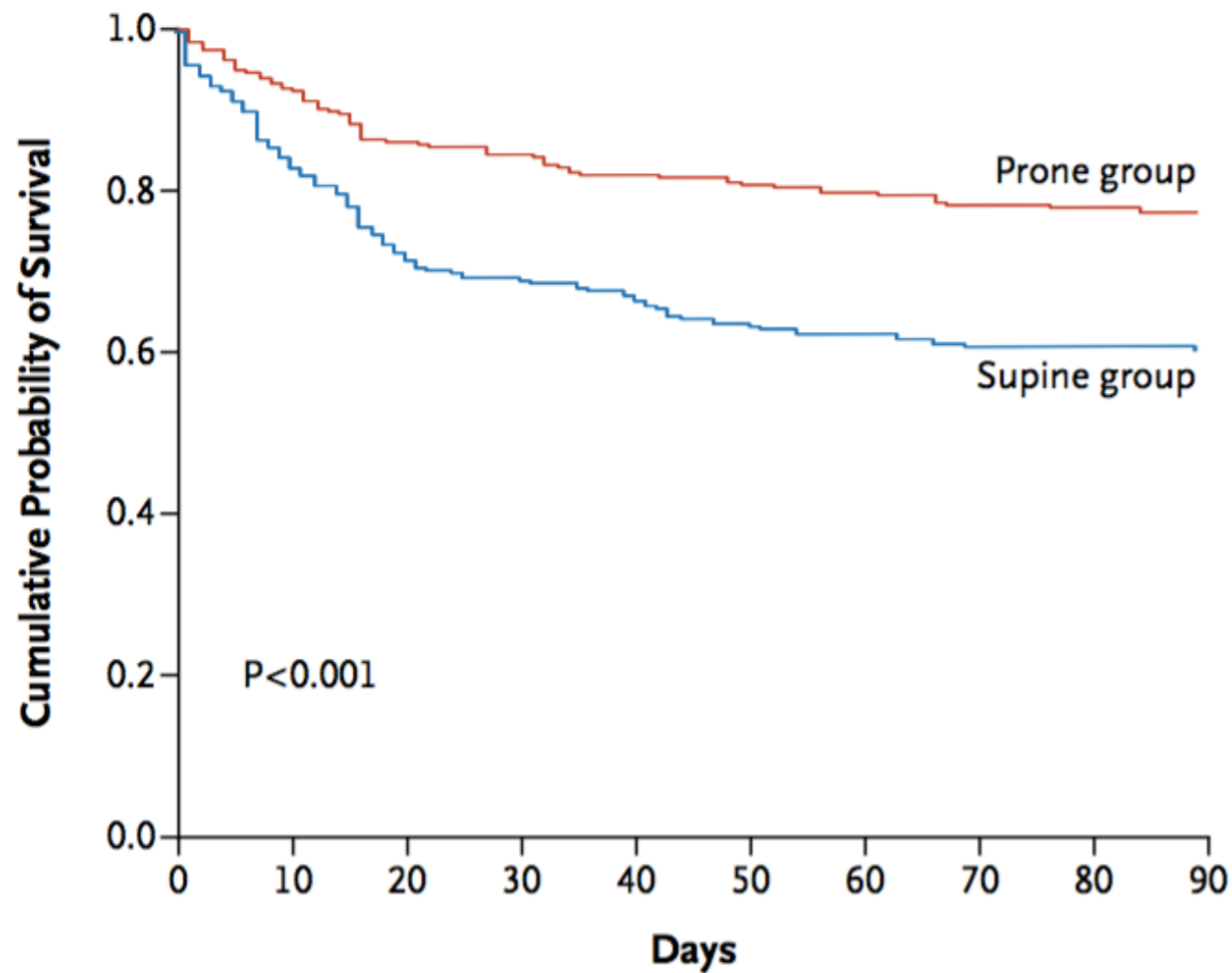
## ●症例数は十分か

- 28日死亡率を対照群で60%、介入群で45%と推定した
- 片側のtype I エラーを5%、type II エラーを10%  
(検出力90%)と推定して計算した
- 検定に必要な人数は、合計456人と計算された
- 結果、介入群が237人、対照群が229人登録された

## Step3 論文の批判的吟味

- ①論文の背景
- ②論文のPICO
- ③倫理的配慮
- ④Statistical Analysis
- ⑤結果は妥当か
- ⑥結果は何か

# ⑥結果は何か



## No. at Risk

Prone group	237	202	191	186	182
Supine group	229	163	150	139	136

## 【Primary Outcome】

28日死亡率

腹臥位 : 16.0%

対照群 : 32.8%

NNT : 6

**Figure 2.** Kaplan–Meier Plot of the Probability of Survival from Randomization to Day 90.



## 【Secondary Outcomes】

- ・90日死亡率( $p < 0.001$ )  
腹臥位 : 16.0%  
対照群 : 32.8%
- ・90日時点での抜管の成功率( $p < 0.001$ )  
腹臥位 : 80.5%  
対照群 : 65.0%

## 【Adverse Event】

- ・心停止が腹臥位群で少ない( $p < 0.05$ )  
腹臥位 : 6.8%  
対照群 : 13.5%

# 結果

**Table 3. Primary and Secondary Outcomes According to Study Group.\***

Outcome	Supine Group (N = 229)	Prone Group (N = 237)	Hazard Ratio or Odds Ratio with the Prone Position (95% CI)	P Value
<b>Mortality — no. (% [95% CI])</b>				
At day 28				
Not adjusted	75 (32.8 [26.4–38.6])	38 (16.0 [11.3–20.7])	0.39 (0.25–0.63)	<0.001
Adjusted for SOFA score†			0.42 (0.26–0.66)	<0.001
At day 90				
Not adjusted	94 (41.0 [34.6–47.4])	56 (23.6 [18.2–29.0])	0.44 (0.29–0.67)	<0.001
Adjusted for SOFA score†			0.48 (0.32–0.72)	<0.001
Successful extubation at day 90 — no./total no. (% [95% CI])	145/223 (65.0 [58.7–71.3])	186/231 (80.5 [75.4–85.6])	0.45 (0.29–0.70)	<0.001
<b>Time to successful extubation, assessed at day 90 — days</b>				
Survivors	19±21	17±16		0.87
Nonsurvivors	16±11	18±14		
<b>Length of ICU stay, assessed at day 90 — days</b>				
Survivors	26±27	24±22		0.05
Nonsurvivors	18±15	21±20		
<b>Ventilation-free days</b>				
At day 28	10±10	14±9		<0.001
At day 90	43±38	57±34		<0.001
Pneumothorax — no. (% [95% CI])	13 (5.7 [3.9–7.5])	15 (6.3 [4.9–7.7])	0.89 (0.39–2.02)	0.85
<b>Noninvasive ventilation — no./ total no. (% [95% CI])</b>				
At day 28	10/212 (4.7 [1.9–7.5])	4/228 (1.8 [0.1–3.5])	0.36 (0.07–3.50)	0.11
At day 90	3/206 (1.5 [0.2–3.2])	4/225 (1.8 [0.1–3.5])	1.22 (0.23–6.97)	1.00
<b>Tracheotomy — no./total no. (% [95% CI])</b>				
At day 28	12/229 (5.2 [2.3–8.1])	9/237 (3.8 [1.4–6.0])	0.71 (0.27–1.86)	0.37
At day 90	18/223 (8.1 [4.5–11.7])	15/235 (6.4 [3.3–9.5])	0.78 (0.36–1.67)	0.59

\* Plus-minus values are means ±SD. Hazard ratios are shown for mortality and successful extubation; odds ratios are shown for other outcomes. CI denotes confidence interval.

† There were no significant differences between the groups in organ dysfunction as assessed from the SOFA score (Table S4 in the Supplementary Appendix).

# なぜproneが良いのか??

- FiO<sub>2</sub>とPEEPを基準に、重症のARDS患者が選択された。
- ARDSの基準を満たしてから12-24時間という非常に短い時間でincludeされ、介入が早かった。
- 早期の重症ARDS患者ほど、prone positionの利点が多いことが過去の研究で分かっている。
- Prone positionは肺胞のリクルートメント効果があり、また肺の不均一性を改善し、過膨張を防ぐことで、低酸素改善やVILI(ventilator-induced lung injury)の予防が期待できる。

## Step4 症例への適応

- X+6日にNIV装着し、その半日後(24時間以内)にはICU入室して気管挿管し、人工呼吸器管理が開始された。Severe ARDSの基準を満たし、inclusion criteriaに該当する。
- 腹臥位療法では年齢平均値が $58 \pm 18$ 歳であるが、本症例は72歳と高齢である。
- SAPS II scoreは45点、SOFA scoreは7点で、症例の重症度としては本研究の腹臥位療法群と同程度である。
- 当院ではARDSに対する腹臥位療法の治療経験が少なく、合併症が増加する可能性がある。
- 当院で本患者に腹臥位療法を実施することで、この論文と同程度の利益が得られる可能性は低いかもしれない。

## その後の経過

- 集中治療部と検討した上、腹臥位療法は実施しなかった。肺炎の増悪も考慮し抗菌薬をピペラシリン・タゾバクタムに変更し、人工呼吸器(CPAP+PS)で治療継続した。
- 治療反応に乏しく、徐々に呼吸状態が悪化した。
- 第15病日(人工呼吸器管理8日目)に永眠された。

# Step5 Step1-4の見直し

## Step1 疑問の定式化(PICO)

特に問題なく定式化できた

## Step2 論文の検索

Google Scholarを用いて短時間で論文を検索できた

## Step3 論文の批判的吟味

症例や実施できる施設を十分に選ぶ必要がある

## Step4 症例への適用

腹臥位療法の経験の少ない当院での実施については慎重に考慮すべきであると考え

# まとめ

- 重症のARDS患者において、熟練した施設が早期から腹臥位療法を行うことで生存率の改善が期待できる。
- マンパワーの課題があり、手技に熟練した施設でないと実施が難しい。経験の少ない施設が急に開始するのはハードルが高いかもしれない。