

【クリニカルクエスチョンの設定】

CQ番号	CQ-C1			
CQ	挿管されていない ARDSリスクのある急性呼吸不全小児に、非侵襲的呼吸補助（NIV, HFNC）を用いるか？			
重要臨床課題（Key clinical issues）				
後にARDSと診断されるリスクのある急性低酸素性呼吸不全小児において、酸素療法および侵襲的人工呼吸による従来からの診療フローに、非侵襲的呼吸補助（NIV, HFNC）を加えることが普及してきている（PARDIE study 2019, PMID 34582416）。しかし、成人では非侵襲的呼吸補助の効果が示されたのに反し（FLORALI研究）、小児領域では、非侵襲的呼吸補助の導入による患者関連アウトカムの改善効果を示したRCTはない。さらに、早期使用により入院期間の延長やPICU入室率の増加などの負の影響を報告するRCT(PMID 36648469)や、非侵襲的呼吸補助で死亡率が高い傾向となったRCT(PMID 30095746, 31562059)もある。その様な臨床の実態と科学的根拠にギャップがあるために、本CQはSRを行う重要課題と考える。				
CQの構成要素				
研究デザイン				
ランダム化比較試験のみ				
P（Patients, Problem, Population）				
年齢	小児（論文の定義に準じる、明記されていない場合は20歳以下）			
疾患・病態	ARDSリスクのある急性呼吸不全			
診断基準	Possible PARDS or at-risk for PARDS (PALICC-2に準じる) (参考資料参照) or ARDS (PALICC, Berlin, AECCなどの論文内の定義に準じる) (AECCの場合はARDS/ALIを含む)			
組入れ基準	非挿管の基準以上の酸素化障害 <sup>1)</sup> を伴う急性呼吸不全小児を対象としたランダム化比較試験 <sup>1)</sup> 重症度がpossible or at-risk for PARDS (参考資料参照) に該当する患者が50%以上を占める			
その他（除外基準など）	細気管支炎、気管支喘息のみを対象とした研究 患者の50%以上が高二酸化炭素血症、術後呼吸不全、抜管後呼吸不全、外傷後の呼吸不全、心原性肺水腫、慢性肺疾患(CLD)の急性増悪、気管支喘息、細気管支炎の研究 <sup>2)</sup> 未熟性および先天奇形に直接関連する出生直後の急性肺障害を対象とした研究 <sup>2)</sup> 組入れ基準内の患者群が約50人以上あり、そのデータを抽出できる時は含んでもよい			
I（Interventions）				
非侵襲的呼吸補助(NIV/CPAP※1、HFNC※2)を使用する ※1 インターフェース、モード、持続時間、外している間の管理、施行期間を問わない ※2 持続時間、NHFTしていない間の管理、施行期間を問わない				
除外基準				
C（Comparisons, Controls, Comparators）				
酸素療法				
除外基準				
O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O <sub>1</sub>	死亡	益	9点	○
O <sub>2</sub>	神経学的予後	益	8点	○
O <sub>3</sub>	非人工呼吸器期間 (IMVのみ)	益	7点	○

O <sub>4</sub>	非人工呼吸器期間 (HFNC, NIV, IMVを含む)	益	7 点	○
O <sub>5</sub>	在院日数	益	7 点	○
O <sub>6</sub>	気管挿管率	益	7 点	○
O <sub>7</sub>	褥瘡	害	4 点	○
O <sub>8</sub>	侵襲的呼吸管理の遅れによる有害事象?	害	7 点	×
O <sub>9</sub>	ICU入室の回避	益	7 点	×
システマティックレビューを行うか? (行わない場合はその根拠を記載する)				
行う				
サブグループ解析を行うか?				
酸素化障害の重症度、HFNC vs NIV/CPAP、集中治療のavailabilityの有無				
ガイドラインパネル (委員会) の決定事項				
<p>組入れの重症度基準として、50%以上の患者がPossible PARDS or at-risk for PARDS or ARDSが満たすことで合意を得た。対象患者 (P) を「挿管されていない ARDSリスクのある急性呼吸不全小児」と表現する。</p> <p>アウトカム:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 死亡は一つのアウトカムとしてまず計算し、そのうえで長期、短期の生存も検討して、どのように生存に関するデータを収集・統合するかについて、SR班からパネルへ提示する。</li> <li>- 発達予後は、神経学的予後に変更する。</li> </ul>				

\*参考資料: possible PARDS or at-risk for PARDSは、下記のPALICC-2の定義に準じる (PMID: 36661438)

### Diagnosis of Possible Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome and At-Risk for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (Definition Statement 1.5.3, 1.7.2)

Variable	Definition
Age	Exclude patients with perinatal lung disease
Timing	Within 7 d of known clinical insult
Origin of pulmonary edema	Not fully explained by cardiac failure or fluid overload
Chest imaging	New opacities (unilateral or bilateral) consistent with acute pulmonary parenchymal disease and which are not due primarily to atelectasis or effusion <sup>a</sup>
Oxygenation <sup>b</sup> threshold to diagnose possible PARDS for children on nasal respiratory support <sup>c</sup> (definition statement 1.5.1)	Nasal continuous positive airway pressure/bilevel positive airway pressure or high-flow nasal cannula ( $\geq 1.5$ L/kg/min or $\geq 30$ LPM): $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 300$ or $Sp_{o_2}/F_{iO_2} \leq 250$
Oxygenation <sup>b</sup> threshold to diagnose at-risk for PARDS	<b>Any interface:</b> Oxygen supplementation <sup>d</sup> to maintain $Sp_{o_2} \geq 88$ but not meeting definition for PARDS or possible PARDS (see above)
Special populations	
Cyanotic heart disease	Above criteria, with acute deterioration in oxygenation not explained by cardiac disease
Chronic lung disease	Above criteria, with acute deterioration in oxygenation from baseline

PARDS = pediatric acute respiratory distress syndrome,  $Sp_{o_2}$  = oxygen saturation.

<sup>a</sup>Children in resource-limited environments where imaging is not available who otherwise meet possible PARDS criteria are considered to have possible PARDS (definition statement 1.5.2).

<sup>b</sup>Oxygenation should be measured at steady state and not during transient desaturation episodes. When  $Sp_{o_2}$  is used, ensure that  $Sp_{o_2} \leq 97\%$ .

<sup>c</sup>Children on nasal noninvasive ventilation (NIV) or high-flow nasal cannula are not eligible for PARDS but are considered to have possible PARDS when this oxygenation threshold is met.

<sup>d</sup>Oxygen supplementation is defined as  $F_{iO_2} > 21\%$  on invasive mechanical ventilation; or  $F_{iO_2} > 21\%$  on NIV; or "oxygen flow" from a mask or cannula that exceeds these age-specific thresholds:  $\geq 2$  L/min (age  $< 1$  yr),  $\geq 4$  L/min (age 1–5 yr),  $\geq 6$  L/min (age 6–10 yr), or  $\geq 8$  L/min (age  $> 10$  yr). For children on a mask or cannula, oxygen flow calculated as  $F_{iO_2} \times \text{flow rate (L/min)}$  (e.g., 6 L/min flow at 0.35  $F_{iO_2} = 2.1$  L/min).

Possible PARDS and at-risk for PARDS should not be diagnosed in children with respiratory failure solely from airway obstruction (e.g., critical asthma, virus-induced bronchospasm).

\*参考資料: PALICC-2によるPARDSの診断基準

### Diagnosis of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (Definition Statement 1.7.1)

Variable	Definition
Age (DS 1.1)	Exclude patients with perinatal lung disease
Timing (DS 1.2)	Within 7 d of known clinical insult
Origin of pulmonary edema (DS 1.3)	Not fully explained by cardiac failure or fluid overload
Chest imaging (DS 1.3)	New opacities (unilateral or bilateral) consistent with acute pulmonary parenchymal disease and which are not due primarily to atelectasis or pleural effusion <sup>a</sup>
Oxygenation <sup>b</sup> (DS 1.4.3)	<p>IMV: <math>OI \geq 4</math> or <math>OSI \geq 5</math></p> <p>NIV: <math>Pao_2/FiO_2 \leq 300</math> mm Hg or <math>SpO_2/FiO_2 \leq 250</math></p> <p><b>Stratification of PARDS Severity:</b> Apply <math>\geq 4</math> hr after initial diagnosis of PARDS (DS 1.4.4)</p> <p>IMV-PARDS: (DS 1.4.1) Mild/moderate PARDS: <math>OI &lt; 16</math> or <math>OSI &lt; 12</math> Severe PARDS: <math>OI \geq 16</math> or <math>OSI \geq 12</math></p> <p>NIV-PARDS:<sup>c</sup> (DS 1.4.2) Mild/moderate NIV-PARDS: <math>Pao_2/FiO_2 &gt; 100</math> or <math>SpO_2/FiO_2 &gt; 150</math> Severe NIV-PARDS: <math>Pao_2/FiO_2 \leq 100</math> or <math>SpO_2/FiO_2 \leq 150</math></p>
Special populations <sup>d</sup>	
Cyanotic heart disease (DS 1.6.1, 1.6.2)	Above criteria, with acute deterioration in oxygenation not explained by cardiac disease
Chronic lung disease (DS 1.6.3, 1.6.4)	Above criteria, with acute deterioration in oxygenation from baseline

DS = definition statement, IMV = invasive mechanical ventilation, NIV = noninvasive ventilation, OI = oxygenation index, OSI = oxygen saturation index, PARDS = pediatric acute respiratory distress syndrome,  $SpO_2$  = oxygen saturation.

<sup>a</sup>Children in resource-limited environments where imaging is not available who otherwise meet PARDS criteria are considered to have possible PARDS.

<sup>b</sup>Oxygenation should be measured at steady state and not during transient desaturation episodes. When  $SpO_2$  is used, ensure that  $SpO_2 \leq 97\%$  (DS 1.4.5).

OI = mean airway pressure (MAP) (cm H<sub>2</sub>O)  $\times$   $FiO_2/Pao_2$  (mm Hg).

OSI = MAP (cm H<sub>2</sub>O)  $\times$   $FiO_2/SpO_2$ .

<sup>c</sup>Diagnosis of PARDS on NIV (NIV-PARDS) requires full facemask interface with continuous positive airway pressure (or expiratory positive airway pressure)  $\geq 5$  cm H<sub>2</sub>O.

<sup>d</sup>Stratification of PARDS severity does not apply to these populations.

PARDS should not be diagnosed in children with respiratory failure solely from airway obstruction (e.g., critical asthma, virus-induced bronchospasm).

\*参考資料：at risk of ARDS in PALICC-1

Age	Exclude patients with peri-natal related lung disease		
Timing	Within 7 days of known clinical insult		
Origin of Edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload		
Chest Imaging	Chest imaging findings of new infiltrate(s) consistent with acute pulmonary parenchymal disease		
Oxygenation	Non Invasive mechanical ventilation		Invasive mechanical Ventilation
	Nasal mask CPAP or BiPAP	Oxygen via mask, nasal cannula or High Flow	
	$FiO_2 \geq 40\%$ to attain $SpO_2$ 88-97%	$SpO_2$ 88-97% with oxygen supplementation at minimum flow <sup>2</sup> : < 1 year: 2 L/min 1 – 5 years: 4 L/min 5 – 10 years: 6 L/min >10 years: 8 L/min	Oxygen supplementation to maintain $SpO_2 \geq 88\%$ but $OI < 4$ or $OSI < 5$ <sup>1</sup>

**Figure 3.** At risk of pediatric acute respiratory distress syndrome definition. <sup>a</sup>Given lack of available data, for patients on an oxygen blender, flow for at-risk calculation =  $FiO_2 \times$  flow rate (L/min) (e.g., 6L/min flow at 0.35  $FiO_2 = 2.1$  L/min). <sup>b</sup>If  $Pao_2$  not available, wean  $FiO_2$  to maintain  $SpO_2 \leq 97\%$  to calculate oxygen saturation index.