

集中治療室における成人患者の痛み，不穏/鎮静，せん妄，不 動，睡眠障害の予防および管理のための臨床ガイドライン

John W. Devlin, PharmD, FCCM (Chair)^{1,2}; Yoanna Skrobik, MD, FRCP(c), MSc, FCCM (Vice-Chair)^{3,4}; Céline Gélinas, RN, PhD⁵; Dale M. Needham, MD, PhD⁶; Arjen J. C. Slooter, MD, PhD⁷; Pratik P. Pandharipande, MD, MSCI, FCCM⁸; Paula L. Watson, MD⁹; Gerald L. Weinhouse, MD¹⁰; Mark E. Nunnally, MD, FCCM^{11,12,13,14}; Bram Rochweg, MD, MSc^{15,16}; Michele C. Balas, RN, PhD, FCCM, FAAN^{17,18}; Mark van den Boogaard, RN, PhD¹⁹; Karen J. Bosma, MD^{20,21}; Nathaniel E. Brummel, MD, MSCI^{22,23}; Gerald Chanques, MD, PhD^{24,25}; Linda Denehy, PT, PhD²⁶; Xavier Drouot, MD, PhD^{27,28}; Gilles L. Fraser, PharmD, MCCM²⁹; Jocelyn E. Harris, OT, PhD³⁰; Aaron M. Joffe, DO, FCCM³¹; Michelle E. Kho, PT, PhD³⁰; John P. Kress, MD³²; Julie A. Lanphere, DO³³; Sharon McKinley, RN, PhD³⁴; Karin J. Neufeld, MD, MPH³⁵; Margaret A. Pisani, MD, MPH³⁶; Jean-Francois Payen, MD, PhD³⁷; Brenda T. Pun, RN, DNP²³; Kathleen A. Puntillo, RN, PhD, FCCM³⁸; Richard R. Riker, MD, FCCM²⁹; Bryce R. H. Robinson, MD, MS, FACS, FCCM³⁹; Yahya Shehabi, MD, PhD, FCICM⁴⁰; Paul M. Szumita, PharmD, FCCM⁴¹; Chris Winkelman, RN, PhD, FCCM⁴²; John E. Centofanti, MD, MSc⁴³; Carrie Price, MLS⁴⁴; Sina Nikayin, MD⁴⁵; Cheryl J. Misak, PhD⁴⁶; Pamela D. Flood, MD⁴⁷; Ken Kiedrowski, MA⁴⁸; Waleed Alhazzani, MD, MSc (Methodology Chair)^{16,49}

¹School of Pharmacy, Northeastern University, Boston, MA.

²Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Tufts Medical Center, Boston, MA.

³Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada.

⁴Regroupement de Soins Critiques Respiratoires, Réseau de Santé Respiratoire, Montreal, QC, Canada.

⁵Ingram School of Nursing, McGill University, Montreal, QC, Canada.

⁶Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.

⁷Department of Intensive Care Medicine, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

⁸Department of Anesthesiology, Division of Anesthesiology Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

⁹Division of Sleep Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

¹⁰Division of Pulmonary and Critical Care, Brigham and Women's Hospital and School of Medicine, Harvard University, Boston, MA.

¹¹Division of Anesthesiology, Perioperative Care and Pain Medicine, New York University Langone Health, New York, NY.

¹²Division of Medicine, New York University Langone Health, New York, NY.

¹³Division of Neurology, New York University Langone Health, New York, NY.

¹⁴Division of Surgery, New York University Langone Health, New York, NY.

¹⁵Department of Medicine (Critical Care), McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

¹⁶Department of Health Research Methods, Impact and Evidence, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

¹⁷The Ohio State University, College of Nursing, Center of Excellence in Critical and Complex Care, Columbus, OH.

¹⁸The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, OH.

¹⁹Department of Intensive Care Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands.

²⁰Division of Critical Care, London Health Sciences Centre, London, ON, Canada.

²¹Schulich School of Medicine & Dentistry, University of Western Ontario, London, ON, Canada.

²²Center for Quality Aging, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

²³Center for Health Services Research, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

²⁴Department of Anesthesia and Intensive Care, Montpellier University Saint Eloi Hospital, Montpellier, France.

²⁵PhyMedExp, INSERM, CNRS, University of Montpellier, Montpellier, France.

²⁶Melbourne School of Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia.

- ²⁷Faculte de Medecine Pharmacie, University of Poitiers, Poitiers, France.
- ²⁸Service de Neurophysiologie, CHU de Poitiers, Poitiers, France.
- ²⁹Department of Critical Care, Maine Medical Center and School of Medicine, Tufts University, Portland, ME.
- ³⁰School of Rehabilitation Science, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.
- ³¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Harborview Medical Center, University of Washington, Seattle, WA.
- ³²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, IL.
- ³³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Intermountain Healthcare, Salt Lake City, UT.
- ³⁴School of Nursing and Midwifery, Deakin University, Geelong, VIC, Australia.
- ³⁵Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD.
- ³⁶Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, School of Medicine, Yale University, New Haven, CT.
- ³⁷Department of Anesthesiology and Critical Care, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.
- ³⁸School of Nursing, University of California San Francisco, San Francisco, CA.
- ³⁹Department of Surgery, University of Washington, Seattle, WA.
- ⁴⁰Department of Critical Care and Perioperative Medicine, School of Clinical Sciences, Monash University, Melbourne, VIC, Australia.
- ⁴¹Department of Pharmacy, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.
- ⁴²Frances Payne Bolton School of Nursing, Case Western Reserve University, Cleveland, OH.
- ⁴³Department of Anesthesia and Critical Care, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.
- ⁴⁴Welch Medical Library, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.
- ⁴⁵Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, New York Medical College, Valhalla, NY.
- ⁴⁶Department of Philosophy, University of Toronto, Toronto, CA.
- ⁴⁷Division of Anesthesiology, Stanford University Hospital, Palo Alto, CA.
- ⁴⁸Patient and Family Advisory Committee, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD.
- ⁴⁹Department of Medicine (Critical Care and Gastroenterology), McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

このガイドラインは、American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Clinical Pharmacy, American Delirium Society, Australian College of Critical Care Nurses, Canadian Critical Care Society, Eastern Association for the Surgery of Trauma, European Delirium Association, European Federation of Critical Care Nursing Associations, Neurocritical Care Society, および Society of Critical Care Anesthesiologists によって承認されている。

この論文は補足のデジタルコンテンツが利用可能である。URLの直接リンクがプリント版に掲載されており、ジャーナルウェブサイト (<http://journals.lww.com/ccmjjournal>) にあるこの論文のHTMLバージョンとPDFバージョンでも提供されている。

Dr. Devlinはthe National Institute of Aging, National Heart, Lung and Blood Institute, AstraZeneca Pharmaceuticalsから研究資金を受領しており、Critical Care Medicine誌の編集委員であり、American Delirium Societyの会長である。Dr. SkrobikはAmerican Thoracic Society (ATS)とAmerican College of Chest Physicians (ACCP)の参加者で、Intensive Care Medicine誌およびChest誌の編集委員である。Dr. Needhamは、National Institutes of Health (NIH)の資金による、急性呼吸不全における栄養と運動を評価する多施設ランダム化試験 (R01HL132887)の筆頭研究者であり、この研究に関連して現在もBaxter Healthcareから制限のない研究助成金とアミノ酸製剤の提供を受けており、Reck Medical Devicesから所属施設以外の2研究参加施設に対する装置の貸付を受けている。Dr. Slooterは脳波に基づくせん妄モニターの開発に参加しており、将来的に研究目的でそのモニターからの利益を使用する可能性があり得ることを開示している。Dr. Pandharipandeの所属施設は、Hospiraから資金提供 (NIHの資金によるR01研究との共同で研究薬[dexmedetomidine]購入の研究資金)を受けており、また、American Delirium Societyの過去の会長であったことを開示している。Dr. NunnallyはSociety of Critical Care Anesthesiologists, International Anesthesia Research Society, American Society of Anesthesiology (ASA)の参加者である。Dr. RochwegはSociety of Critical Care Medicineに加えて、他学会 (つまり、ATSとCanadian Blood Service)にもガイドライン作成方法論者として参加している。Dr. Balasは(ABCDEFバンドル適用調査の筆頭研究者として) Select Medicalから資金提供を受けている。Dr. BosmaはCanadian Institutes of Health Research (CIHR)から資金提供を受けているが、彼女は人工呼吸器のウィーニング時のproportional assist ventilation (PAV)とpressure support ventilation (PSV)の比較研究におけるCIHRの協賛企業としてのCovidienと結んだ企業協賛研究の助成金の筆頭研究者である。Dr. BrummelはATS (Aging and Geriatrics Working Group共同座長)とArjoHuntleigh (諮問委員会活動)の参加者である。Dr. Chanquesは他の医療専門組織活動の参加者である。Dr. DenehyはAustralian Physiotherapy Associationの参加者である。Dr. DrouotはFrench Sleep SocietyとFrench Institute for Sleep and Vigilanceの参加者である。Mr. JoffeはASA委員会の参加者である。Dr. KhoはRestorative Therapies (Baltimore, MD)から (現在実施中の研究のために2台の仰臥位自転車エルゴメーター貸付)の資金提供を受けている。Dr. Kressはdexmedetomidine speaker programから資金提供を受けており、ATSとACCPの参加者で、さらに医療過誤における専門家証人である。Dr. McKinleyはAmerican Association of Critical-Care Nurses (AACN) (American Journal of Critical Care誌の編集委員)とAmerican Heart Association

(Journal of Cardiovascular Nursing誌の編集委員)の参加者である。Dr. NeufeldはAmerican Delirium Societyの理事である。Dr. PisaniはACCP (Scientific Programming CommitteeおよびSteering Committee Women's Health Networkの委員長)の参加者である。Dr. PayenはBaxter SA (フランスでのdexmedetomidine販売業者)から資金提供を受けており、またBaxter SAから謝礼金(dexmedetomidine講演)を受けている。Ms. Punは全国集会の演者としてAACNに参加している。Dr. Puntilloは他の医療専門組織(例えば、AACN)の参加者である。Dr. RobinsonはEaster Association for the Surgery of Trauma, American College of Surgeons, American Association for the Surgery of Traumaの参加者である。Dr. ShehabiはPfizer (Hospira)とOrion Pharmaからの現在進行形の多国籍施設研究に対する制限のない研究助成金(薬剤提供)より資金提供を受けている。Mr. SzumitaはAmerican Society of Health-System Pharmacistsのいくつかの委員会の参加者である。Ms. PriceはJohns Hopkins Universityで働く医学図書館司書で、Cochrane Urology Review Groupの情報専門家としてコンサルタント業を行っていることを開示している。Dr. FloodはSociety of Obstetric Anesthesia, Perinatology research committee, ASA Chronic Pain Committeeの参加者である。他の著者は、いかなる利益相反もないことを開示している。

多職種からなる集中治療医学に対する筆者らの成果および寄与に対し、個々人に敬意を表するAmerican College of Critical Care Medicine (ACCM)はSociety of Critical Care Medicine (SCCM)の諮問機関であり、集中治療診療における専門知識に定評がある。ACCMはこれまでも集中治療医療者に対する管理ガイドラインや臨床診療パラメータを作成してきている。新しいガイドラインや診療パラメータは、継続的に作成されており、最新のものも体系的レビューと改訂を受ける。

本論文に関する情報は、Eメールで<j.devlin@neu.edu>まで。

目的: 2013年「成人ICU患者の疼痛、不穏およびせん妄の管理に関する臨床ガイドライン」の最新化と増補。

デザイン: 32名の国際的専門家、4名の方法論学者、4名の重症疾患生存者が、少なくとも月1回はテレビ会議を行った。すべてのセクショングループは、米国集中治療医学会年次総会で実際に顔を合わせて集まり、出席できない委員はテレビ会議で参加した。利益相反に関する公式ポリシーがあらかじめ定められ、全経過を通して遵守された。サブグループ間や全体パネル委員間での電話会議や電子的議論はガイドライン作成のための一部として行われた。2017年1月にすべてのパネル委員の直接対面によって、全般的な内容確認が完了した。

方法: 内容の専門家、方法論学者、ICU生存者はガイドラインの5つのセクション、つまり、痛み、不穏/鎮静、せん妄、不動(モビライゼーション/リハビリテーション)、睡眠(の障害)のそれぞれに参加した。各セクションは、受容されている臨床的妥当性に基づいて、対象母集団、介入、比較対照、アウトカムと、すぐに実践することができない記述的クエスチョンを作成した。その後、ガイドライングループは、それらの順位付けと患者主体に考えた重要性について投票を行った。対象母集団、介入、比較対照、アウトカムの各クエスチョンについて、それぞれのセクションは利用可能な最良のエビデンスを検索し、その質を決定し、GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システムの原則に基づき「強い」、「条件付き」または「良い」臨床ステートメントとして推奨を策定した。さらに、エビデンス・ギャップと臨床的注意点を明確に同定した。

結果: 痛み、不穏/鎮静、せん妄、不動(モビライゼーション/リハビリテーション)、睡眠(の障害)パネルは、37の推奨(3つの強い推奨と34の条件付き推奨)、2つの良い臨床ステートメント、32の等級付けされないすぐに実践することができないステートメントを発表した。患者主体に優先付けたクエスチョンリストから3つのクエスチョンが推奨なしのまま残った。

結論: 成人重症患者の痛み、不穏/鎮静、せん妄、不動(モビライゼーション/リハビリテーション)、睡眠(の障害)の評価、予防および治療に関し、複数の専門分野からなる大規模な国際的専門家集団間での、エビデンスに支持された推奨と残された文献的ギャップに関する実質的な合意が得られた。このエビデンスや研究の必要性を強調することで、この脆弱な患者集団における痛み、不穏/鎮静、せん妄、不動(モビライゼーション/リハビリテーション)、睡眠(の障害)の管理が改善し、予後の向上と科学的な基盤が提供されるであろう。(Crit Care Med 2018; 46:e825-e873)

キーワード: せん妄; ガイドライン; 不動; 集中治療; モビライゼーション; 痛み; 鎮静; 睡眠

臨床診療ガイドラインは、最新かつ透明性をもって解析された関連する研究のレビューを示すことで、しばしば専門的学会によって臨床的な診療指針を示す目的で公表される。2018年の痛み、不穏/鎮静、せん妄、不動(モビライゼーション/リハビリテーション)、睡眠(の障害) (PADIS) ガイドラインは、このような使命のもと、2013年の痛み・不穏・せん妄 (PAD) ガイドライン (1) を最新化すること、2つの密接に関係する臨床的ケアトピックであるリハビリテーション/モビライゼーションと睡眠を加えること、研究協力者・

共著者として患者を含めること、世界的な重症患者管理領域からより多様な臨床実践や専門知識を集めるための初期段階として高所得国から国際的専門家パネルを招くこと、によって構築した。

読者はガイドラインの5つのセクションから、(実践可能な患者、介入、比較対照、アウトカム[PICO]クエスチョンに基づく) 37の推奨；(介入の利益がリスクを上回ることが明白であるが、介入を支持する直接的なエビデンスが存在しない、実践可能なPICOクエスチョンに基づく) 2つの等級付けされない良い臨床ステートメント；(すぐに実践することができない記述的クエスチョンに基づく) 32の等級付けされないステートメントの論理的根拠を見出すであろう。このガイドラインにリンクが貼られている補足のデジタルコンテンツの図表には、クエスチョンがどのように確立されたかの背景、エビデンスのプロファイル、推奨の作成に用いられたエビデンスから決定までの(EtoD)表、投票結果が含まれている。

エビデンス・ギャップと将来的な研究の方向性は、各々のセクションで強調されている。このガイドラインの5つのセクションは互いに関連しているため、個々の推奨別ではなく全体として1つのガイドラインと考えるべきである。

PADISの評価、予防、治療に関する診療の発展を促すために、我々のガイドライン文書や成果にとって重要なことは、知識の移転や実践有効性が切れ目なく移行することである。このことを円滑に行うために別途作成されたPADISガイドライン実践と統合論文が利用できる(2)。PADISに関連した教育と質の向上のための有効なプログラム開発にとって、多くの課題が特徴的である。期待された成果が得られなかったものの中にはあるが(3, 4)、この領域における診療の質向上のための多くの努力が成果を収めてきている(5~10)。

方法

このパネルは、診療ガイドライン作成のための Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) ワーキンググループの方法論に従った。ガイドライン作成パネル委員長は、正式作業の開始前に、方法論チームの協力を得ながらプロトコルを作成した。委員長、グループ長、パネル委員は、ICU生存者(11)からの助言をもとに、患者や臨床医にとって重要なトピックを選択した。それぞれのトピックごとにクエスチョンリストが作成され、クエスチョンとアウトカムはGRADEの原則(12)に則った電子的調査を通して優先順位付けられた。

クエスチョンリストが完成すると、委員による投票と重症疾患からの生存者による修正の結果より順位付けられたトピックに基づいて、大学図書館司書が1990年から2015年10月までの文献レビューを5つの電子的データベースで行った。図書館司書はグループとともに関連する検索用語を完成させ、これらの優先順位付けされたトピックに基づいて文献を抽出した。その後これらの文献は、GRADEのガイダンスに従い、アウトカムやクエスチョンごとに利用可能な最も高い質のエビデンスを決定するという方法論的厳密性について評価された。エビデンスはそれぞれのクエスチョンごとに関連性を決定することで評価され、経済的もしくは知的利益相反を有する委員は、自身の利益相反に関連するクエスチョンのレビューには参加しなかった。全文スクリーニングは2回行われた。各グループはGRADEのエビデンスから決定までの(EtoD)枠組みを用いて暫定的な推奨を作成した(12)。さらに、全体の推奨に関する5グループすべてのコメントとそれを裏付けるために提出された文献は、委員による推奨投票の後、委員長と副委員長によって評価され、潜在的もしくは明白な利益相反のスクリーニングが行われた。

その後、推奨結果はパネル委員全員によって直接議論された。そして、明白または潜在的な利益相反のない委員のみが、それぞれの推奨に対して電子的な投票を行った。70%超の回答率で、かつ80%超の賛成をもって、合意とした。ICU生存者がガイドライン作成のすべての段階に関わったことが、このガイドラインに独自の視点を与えることとなった。必要に応じて、良い臨床ステートメントを作成するためにGRADE基準を使用した(11)。すぐに実践することができない記述的クエスチョンについては、エビデンスを要約して等級付けされないステートメントを提供した。作成方法についての完全な記述は、Supplemental Appendix 1 (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/D759>) で閲覧できる。このガイドラインを特徴付ける方法論的新手法の詳細な記述は、別途公表されている(13)。

痛み

痛みはパターンがさまざま(例えば、急性、慢性、急性増悪)であり、原因もさまざま(例えば、体性痛、内臓痛、神経痛)であるのに加えて、患者の痛み感受性や痛み耐性の幅が大きいため、その管理は複雑である。コミュニケーション障害、精神状態の変化、人工呼吸、侵襲的な医療機器の導入と使用、睡眠障害、不動性/

運動性などの成人重症患者に特異的な特徴を考慮すれば、痛み評価と管理に対する一貫したアプローチが最も重要である(14)。

成人重症患者は安静時でも(15)、標準的ケアの処置中でも(16)、中等度～重度の痛みを自覚している。痛みは、「実際的あるいは潜在的な組織の損傷、あるいはそれらに類似する損傷に関連する不快な感覚的・感情的な経験」と定義される(17)。痛みを感じている人が訴えていることは「全て」、「いつでも」痛みが存在すると考えなければならない(18)。痛みを測る参照標準は患者自身の報告であるが、明確なコミュニケーションが取れないことをもって患者の痛みの存在や痛み管理の必要性を否定してはならない(19)。幸いなことに、有効性が確認されている行動評価型痛みスケールは、自分で痛みを訴えられない患者に対する代替的な痛み評価方法となった。強い痛みは成人重症患者において患者状態に悪影響を及ぼし(例えば、心不全、呼吸不全、免疫抑制)、評価に基づいた標準的な痛み管理プロトコルはICUのアウトカムと臨床診療を改善させる(5, 20)。オピオイド投与の利点と潜在的リスクのバランスを取るには、慎重な投与量調整が重要である(21～25)。このセクションでは、成人重症患者の痛みに関する3つの実践可能なクエスチョンと2つの記述的クエスチョンについて述べる(トピックの優先順位リストはSupplemental Table 1 [Supplemental Digital 2, <http://links.lww.com/CCM/D760>]を、投票結果はSupplemental Table 2 [Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/CCM/D761>]を参照)。痛みグループの推奨作成に使用したエビデンスサマリーとエビデンスから決定までの(EtoD)表はSupplemental Table 3 (Supplemental Digital Content 4, <http://links.lww.com/CCM/D762>)で、すべてのメタ解析のフォレストプロットはSupplemental Figure 1 (Supplemental Digital Content 5, <http://links.lww.com/CCM/D763>)で確認できる。

危険因子

Question：安静時および処置の過程において、どのような要因が成人重症患者の痛みに影響を与えるか？

Ungraded Statements：安静時の痛みは心理的要因(例えば、不安やうつ)および患者背景(例えば、若年、1つ以上の合併症、手術歴)の両方に影響される。

処置時の痛みは処置前の痛み強度、処置内容、受けた外科処置もしくは外傷診断、そして患者背景因子(若年、女性、非白人民族性)に影響される。

Rationale：成人重症患者は安静時や定期的な処置

(例えば、体位変換)、個別の手技(例えば、動脈ラインの挿入)において日常的に痛みを感じている。以前のガイドラインでは痛みの発生や頻度、重症度およびその影響に関して述べている(1)。1)成人の内科系、外科系および外傷系ICU患者は安静時およびICUでの標準的ケアにおいても日常的に痛みを経験し、2)成人ICU患者において処置時に痛みを感じることは一般的であり、3)成人心臓手術後患者において痛みを感じることは一般的であるがそれに対しての治療は不十分で、女性の方が男性よりも痛みをより強く感じる。このガイドラインの新たな記述的クエスチョンでは、ICU患者の安静時および処置時における痛みに関わる因子についての観察研究に焦点を当てている。

安静時 5件の研究(評価患者数は74例から5,176例)が、内科系、外科系および外傷系ICU患者における痛みに関連する因子を記述している(26～30)。痛みの認識から鎮痛薬投与までの時間、患者が予想した以上の痛み、そしてICU入室期間は、患者の自己申告に基づく痛みの強度が高いことへの明確な予測因子である(26)。ICUにおける心臓手術後および腹部外科手術後患者に対する鎮痛薬の投与量は、その後の痛みの強度や痛みの影響(例えば、情動的な経験)、痛みの感覚(すなわち、痛みを経験した時の感情面に関連した痛みの質)の有意な予測因子となる(27)。301例の人工呼吸患者において、若年であることと術後であることは、いずれも安静時でも痛みを感じる予測因子であった(28)。心臓手術後では、術前からの不安や抑うつのある患者は自己申告による痛み強度がより高値となる(29)。5,176例の内科系成人ICU患者を対象とした1件の大規模コホート研究で、ICU入室中の自己申告による痛み強度が高いことに対する以下の予測因子が報告された。若年、日常生活動作の要支援、心疾患や呼吸器疾患などの合併症数、抑うつ、不安、そして将来的なQOL(quality of life, 生活の質)が低いと予測されること(30)。臨床医は、これらの因子を考慮に入れたより良い患者安寧を立案するために、患者のICU入室前の疾病背景について家族や介護者を含むすべての関連情報源から情報を得るよう努力しなければならない。

処置時 さまざまなICUタイプ(例えば、内科系、外科系、心臓血管系、外傷系、神経系)におけるそれぞれ異なった12の処置時の痛みについて、総計12件の研究(評価患者数は30例から5,957例)において痛みレベルが評価され、その多くは患者の自己申告に基づいたものであった(27, 28, 31～37)。以下の処置が最も痛みと強く相関している。動脈ライン挿入、胸腔下

レーン抜去, 創部ドレーン抜去 (16), 体位変換 (32), 気管吸引 (37)。(痛みを伴う処置の全リストは Supplemental Table 4 [Supplemental Digital Content 6, <http://links.lww.com/CCM/D764>]で閲覧できる。) 外科的既往/診断や外傷を有する患者は処置時により強い痛みを感じ (32), 若年者 (37) や女性 (33), 非白人患者 (34, 37) でも同様である。しかし, 6つの手技を評価した1件の研究 (35) では, 創処置時と気管吸引時を除いて, 処置時の痛みの強度と年齢に関連はなかったと報告している。

1件の最近の大規模国際研究 (16) では, 処置前や処置中のオピオイド使用は処置による痛みが強いことへの危険因子であったが, 外科系ICU患者に限定した以前のより小規模な研究 (27) では危険因子ではなかった。この相違はオピオイドによる治療において有効性よりも用量に焦点が当てられていたこと, オピオイド投与の (処置に関連した) タイミングの誤り, オピオイド使用歴のある患者を含めたことによると考えられる。このような知見は, 痛みを伴うことで知られる処置の施行前における痛み評価と必要に応じた先行性鎮痛の重要性を強調するものである。実際, 手技に伴う激しい痛みは重大な有害事象 (例えば, 頻脈, 徐脈, 高血圧, 低血圧, 酸素飽和度低下, 徐呼吸, 人工呼吸器非同調) に関連するが, これらは適切な痛み評価と先行性鎮痛によって防げるかもしれない。

Evidence Gaps: 今後の研究では以下の内容が含まれるべきである。1) 痛みの感受性や薬物的介入に対する反応に影響するかもしれない年齢, 性別, 人種などの社会人口統計学的な違いが与える影響に関する調査, 2) 鎮痛反応に影響を与える薬物動態的, 薬理ゲノム学的, および性別関連因子の同定, 3) 自己申告による痛みを予測することができる痛みに関連する行動の特定, 4) 痛みの自己申告が不能な患者の予定処置前および処置中の痛みを判定するための客観的方策 (例えば瞳孔弛緩反射) の開発と研究, 5) 痛みに関連するバイオマーカーの同定, 6) 処置中の痛み管理に関連した臨床研究の実施, 7) オピオイドの効果, オピオイドの耐性, オピオイド関連の痛覚過敏と処置時の痛みとの関連の調査 (38)。

評価

Question: 成人重症患者に用いるのに最も信頼性が高く有効な痛み評価法は何か?

自己申告型スケール

Ungraded Statements: 患者が自己申告する痛みは, 信頼性のある意思疎通が可能な患者における痛み評価

の参考基準である。

痛みの自己申告が可能な成人重症患者では, 口頭または視覚による0~10のNumeric Rating Scale (NRS) が有効で実践的な痛みスケールである。

Rationale: 4研究が上記のクエスチョンに対する回答となっている (39~42)。1件の研究では, 111例の内科系/外科系ICU患者の痛みを, 5つの異なる自己申告型スケールを使用してランダムな順序で評価した。1) 0~10 cm Visual Analog Scale Horizontal (水平方向のVAS, VAS-H), 2) 0~10 cm Visual Analog Scale (VAS) Vertical (垂直方向のVAS), 3) Verbal Descriptor Scale (口頭記述スケール, VDS): 無痛, 軽度の痛み, 中程度の痛み, 強い痛み, および極度の痛み, 4) 0~10 NRS Oral (口頭のNRS, NRS-O), 5) 水平方向の0~10 NRS Visual (視覚的NRS, NRS-V) (39)。NRS-Vが最も高い評価成功率 (つまり, 回答率) (91%) を有し, VAS-Hが最も低かった (66%)。NRS-V評価成功率は, VDSやVAS (両者とも $P < 0.001$) より, あるいはNRS-O ($P < 0.05$) よりも有意に高かった。また, NRS-Vが最も感度が高く, 陰性的中率と精確性が良かった。簡便性にも長けており, ICU患者に最適と思われた。

0~10 Faces Pain Thermometer (FPT) (4.25 × 14 縦型) スケールは, 105例の心臓手術後のICU患者において, FPTスコアが体位交換で高くなり, VDSとよく相関することから, 痛みに対するその構成概念妥当性が支持されている (43)。患者は表情とFPTの値で好意的に評価され, ほぼすべての患者が実用的で痛み強度の特定に有用であると評価した。0~10 NRSと比較すると, Wong-Baker FACESスケールは痛みスコアが高くなることから, 小児用に開発された痛みスケールは成人に用いられる前に注意深く評価されるべきであることを示している (41)。最後に, 別の研究 (42) で, 心臓血管手術後ICU患者においては, 0~10 NRSまたは6段階評価のVerbal Rating Scale (VRS) のほうが, 0~100 VASよりも痛みの評価に適していることが示され, さらに, (0~10 NRSよりも) VRSで評価されることを好むことが示された。まとめると, 視覚的な0~10 NRSが成人重症患者で用いる最適な自己申告型痛みスケールである。0~10 NRSのような数値形式のスケールを使用できないICU患者に対しては, VDSのような記述的な痛みスケールを考慮する必要がある。

行動評価型ツール

Ungraded Statement: 成人重症患者の中で, 自ら痛みを訴えられない患者で行動が観察可能な場合には,

Behavioral Pain Scaleが気管挿管中 (BPS) と非気管挿管中 (BPS-NI), もしくはCritical-Care Pain Observation Tool (CPOT) が痛みをモニタリングするのに最も良い妥当性と信頼性を示す。

Rationale : 我々は2013年のガイドライン (1) およびシステマティックレビュー (44) で開始したこの行動評価型痛み評価ツールに関する計量心理学的分析を更新した。53編の文献が、痛みを自己申告できない成人重症患者に使用するための12の痛みスケールの開発, 検証, 導入に関わる内容のものであった。4つの痛みスケールが追加された。すなわちFACES Scale (45), Facial Action Coding System (46), Pain In Advanced Dementia (PAINAD) (47), そしてBehavior Pain Assessment Tool (BPAT) (48) である。この分析では、我々は計量心理学的質に関するスコアで15~20を非常に良い計量心理学的特性, 12~14.9を良好な特性, 10~11.9はある程度許容できる特性, 0~9.9は計量心理学的特性がほとんどない, かつ/または許容しがたいと判断した (1, 49)。2013年以降に発表された (痛みスケールによる) 研究のリストはSupplemental Table 5 (Supplemental Digital Content 7, <http://links.lww.com/CCM/D765>) に、また、それぞれの計量心理学的スコアとそれぞれの痛みスケールを支持するエビデンスの質に関してはSupplemental Table 6 (Supplemental Digital Content 8, <http://links.lww.com/CCM/D766>) に記載されている。

CPOTおよびBPSは、痛みの自己申告が不能な成人重症患者における痛み評価に、現在でも最も確実なスケールである。計量心理学的特性スコアはそれぞれ16.7と15.1であり、非常に良好である。BPS-NIの計量心理学的重み付けスコアは14.8であった。BPSとCPOTはともに内科系, 外科系, 外傷系ICUでは多くのサンプルで評価されている (50~54) が、脳損傷を伴う患者を含む研究はBPS (50, 51) でもCPOT (52~54) でもサンプル数は少なかった。脳損傷患者では、この2つのスケールは (安静時や痛みを伴わない処置と比較して) 痛みを伴う処置時に高いスコアを示すことでその構成概念妥当性が支持されているものの、患者は主に意識レベルに関連した痛み関連行動を示しており、しかめ顔や筋緊張はあまり観察されなかった (50, 52~54)。もう1つの研究 (51) では、妥当性は評価していないものの、BPSとBPS-NIが脳損傷患者に使用するのに実践的で信頼できることを明らかにした。注目すべきことに、行動評価型痛みスケールは (フランス語または英語以外では) 次の言語で検証されている。CPOTは北京語 (55), 韓国語 (56), ス

ペイン語 (57) およびスウェーデン語 (58) で、BPSおよびBPS-NIは北京語である (59)。

初めて国際的に妥当性の評価を受けた行動評価型痛み評価ツールであるBPATは、オリジナルの英語版や12の他言語版で、28か国の3,851例の成人重症患者で評価された結果、計量心理学的重み付けスコアは10.6であった (48)。これはBPSまたはCPOTで報告されているもののいずれよりも低い、その理由は、臨床診療に導入した場合の実用性およびその導入の影響がまだ調査されていないからである。この導入研究が完了するまでは、BPSもCPOTも未だ検証されていない国/言語で使用される可能性がある (48)。検討された他のスケール (例えば、「Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale」「Non-verbal Pain Assessment Tool」「PAIN」「BOT」「FACES」「Fear-Avoidance Components Scale」)そして「PAINAD」では、計量心理学的重み付けスコアは低かった (<10)。

代理報告

Ungraded Statement : 必要に応じて、患者が自分で症状を訴えられない場合、患者の家族が痛み評価プロセスに参画することができる。

Rationale : 痛みを含む10の異なる患者の症状の強さと苦痛が、ICU患者、看護師、医師、家族によってそれぞれ独立して評価された (60)。痛みの強度と苦痛の両方について、家族の代理報告は、受け持ちの看護師や医師よりも患者の自己申告に近いことが明らかとなった。しかし、家族の報告と患者本人のものとの一致度は中等度にすぎなかった。2件目の研究では9つの処置について、ICU看護師と患者の痛み感覚を10ポイントスケールを用いて比較した。患者と看護師の痛みスコアは経鼻胃管の挿入と気管吸引に関しては類似していたが、体位変換や皮下注射、血糖測定、血圧測定においては (患者本人と比較して) 看護師のスコアの方が有意に高い結果であった (61)。看護師とICU患者のスコアの一致度に関しての統計学的解析は報告されていない。最後に、極度に重症な患者の自己申告と比較して、代理人は評価期間の74%で痛みの存在を正しく確認し、53%で痛みの強さを正しく確認し、痛みの強さについては過大評価する傾向がみられた (62)。痛み評価に関わりたくない家族もいるし、家族が痛み評価に参加することが不適切な状況もある。痛み評価への家族の参画は、系統的痛み評価と適切な鎮痛に対するICUチームの役割や責任の代わりにならない。

生理学的指標

Ungraded Statement : バイタルサイン (つまり、心

拍数、血圧、呼吸数、酸素飽和度、呼気終末二酸化炭素濃度)は、成人重症患者における痛みの妥当な指標ではなく、患者の痛みの自己申告(可能な場合はいつでも)または行動評価型スケール(BPS, BPS-NI, CPOT)などの適切で妥当性のある方法を用いて、さらに評価を行うためのきっかけとしてのみ使われるべきである。

Rationale : 2013年のガイドラインでは、成人重症患者の痛みを評価するのにバイタルサインを単独で用いるべきではないと述べている(1)。さまざまなICU患者を対象にした14件の研究(30~755例の患者対象)(2013年のガイドライン以降の新しい4研究を含む)で、痛み評価目的でのバイタルサインの妥当性が評価されたが、一貫した結果は得られなかった(31, 34, 37, 63~73)。14件中11件の研究で、ICU患者が侵害的処置(例えば、気管内/気管吸引)を受けた時は、安静時または非侵害的処置(例えば、カフインフレーション、アイケア)を受けた時に比べて心拍数と血圧の両者または一方が上昇したことが報告された(34, 37, 63~71)。しかしながら、これらの心拍数や血圧の上昇の程度(すべての研究で20%未満)は、著者らによって臨床的に意味があるとはみなされなかった。さらに、バイタルサインは侵害的処置中でも非侵害的処置中でもどちらでも上昇することから、これらの指標に妥当性がないことが示唆されている(68, 70, 72~74)。いくつかの研究では、痛みを伴う処置中に呼吸数増加とEtCO₂低下の両者またはいずれかが見られ(64, 65, 68)、その一方でSpO₂は低下した(65, 69)。心臓手術後ICU患者(64)および外傷性脳損傷を伴う成人重症患者(74)において、これらのバイタルサイン(つまり、心拍数、呼吸数およびSpO₂)と患者の訴えた痛みに見られた関連性を除けば、バイタルサインの変化と患者の痛みの訴えとの間に関連性は観察されなかった(65, 67, 68, 70)。ある医療の質改善プロジェクト(19)では、看護ケア(入浴、マッサージ、シーツ交換、体位変換)中のバイタルサインの変化(例えば、頻脈、徐脈、高血圧、低血圧、酸素飽和度低下、徐呼吸)は、重篤な痛み関連有害事象と位置付けられた。バイタルサインの変化は痛みに関連する有害事象と見なすことができるが、成人重症患者では痛み評価には使用すべきでない。

Evidence Gaps : 自己申告型痛み強度スケールを評価するには、さまざまなICU集団においてFACES痛みスケールを他の評価スケール(例えば、NRS, VDSおよびVAS)と比較する、さらなる研究が必要である。自己申告不能なICU患者に行動評価型痛み評価ツ

ル(例えば、BPS/BPS-NIやCPOT)を使用する場合の代理報告者としての家族の行動についても検討されるべきである。行動評価による痛み評価スケールは、患者が自己申告できない場合に使用する代替的手段である(75)。スケールの改良によって、脳損傷ICU患者や他の神経学的重症患者(神経筋疾患を有する患者など)における使用の妥当性を高められる可能性がある。ICU診療におけるBPATの適用に関する研究が勧められる。しかしながら、行動評価型スケールが使用できない状況が存在する(例えば、Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS] ≤ -4の無反応患者)。このような状況で、ICU臨床医が用い得る代替的手段は今のところない。ICUにおける痛み評価プロセスに有用な他のテクノロジーが検討されるべきである。心拍変動を測定する技術(例えば、Analgesia Nociception Index [鎮痛薬侵害受容指数])(76, 77)、あるいは異なる生理学的パラメータを同時に組み込む方法(例えば、Nociception Level Index [侵害受容レベル指数])(78)が実用価値があるかもしれない。ビデオ瞳孔測定法を用いた瞳孔反射拡張は、成人重症患者の痛み評価において有望な結果を示している(79~81)が、ICUにおける導入の利点、有害性、および実用性を調査するための今後の研究が必要である。

オピオイド療法に対する薬理的補助療法

ほとんどのICUでは、オピオイドは痛み管理の主力であり続けている。しかしながら、安全性に対する重大な懸念から、鎮静作用、せん妄、呼吸抑制、イレウス、免疫抑制などの副作用が臨床医に偏見を持たせ、これら副作用によってICU入室期間が長くなり、ICU退室後の患者アウトカムが悪化する可能性がある。周術期領域ではオピオイドの使用を節減し、術後の鎮痛とリハビリテーションを最適化するために「多角的鎮痛」アプローチが使用されてきている(82)。アセトアミノフェン、nefopam、ケタミン、リドカイン、神経障害性疼痛治療薬、および非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)などの非オピオイド性鎮痛薬は、オピオイドの使用を節減し、鎮痛効果を高めることを目的として、それぞれ成人重症患者で評価されている。オピオイドに加えて、これらの非オピオイド性代替薬は、局所麻酔薬や痛みを和らげることが知られている非薬理的介入法(以下に示す)と組み合わせて使用され得る。併用療法を評価する際には、用量、投与期間、および薬理的有効性を評価する必要がある。

アセトアミノフェン

Question : 成人重症患者における痛み管理に、(オ

ピオイド単独と比較して) オピオイドの補助薬としてアセトアミノフェンが使用されるべきか?

Recommendation : 成人重症患者の痛み管理において、痛み強度とオピオイド消費を減らすために、オピオイドの補助としてアセトアミノフェンを使用することを提案する(条件付き推奨, 非常に低い質のエビデンス)。

Rationale : プラセボを対照としたアセトアミノフェン1 g 6時間ごと投与の効果が、113例の心臓手術後患者における二重盲検試験(83)と、40例の腹部手術後ICU患者における非盲検試験(84)の、2つの単施設、並行群間ランダム化比較試験(randomized controlled trial, RCT)で評価された。この2つの研究のプール解析では、アセトアミノフェンを使用した群で、24時間後のVAS-Hで評価した痛み強度の減少(mean difference [MD] -0.5 points, 95%信頼区間 -0.7~-0.2; 中等度の質)と、オピオイド使用量の減少(MD -4.5 mg [モルヒネ換算], 95%信頼区間 -6.6~-2.5; 中等度の質)が認められた。オピオイド消費量が最も減少した研究(84)では、抜管までの時間、鎮静、および悪心率がすべてアセトアミノフェン群で有意に改善した。アセトアミノフェン静注に関連する低血圧リスク(平均動脈圧の15 mmHg超の低下が患者の50%で起こる可能性)により、一部の患者では使用できないかもしれない(85)。これらの所見を考慮し、パネルメンバーは、重症患者、特にオピオイドに関連した安全面での懸念のリスクが高い患者(例えば、腹部手術後、腸閉塞や嘔気・嘔吐のリスクがある重症患者)の痛みを治療する場合、痛みの強度の減少やオピオイド使用量の削減のため、アセトアミノフェンを使用(静注、経口、直腸内)することを提案する。アセトアミノフェンの経静脈的投与は2つの妥当な研究で評価された治療であるが、パネルメンバーはこの条件付き推奨はすべての投与経路においても一般化できると感じている。重症患者では研究されていないが、経口または直腸内投与されたアセトアミノフェンの吸収(つまり、生物学的吸収能)は、いくつかの重症患者サブグループ(例えば、血管収縮薬を必要とする群)では低下するかもしれない。このような状況では、アセトアミノフェン静注(ただし経腸ではない)で説明されている低血圧のリスクとのバランスが取れば、静脈投与経路が好ましいかもしれない。アセトアミノフェン注射薬の価格と入手しやすさは国によって大きく異なるため、この特殊な剤形のアセトアミノフェンの成人重症患者における使用判断に影響を与える可能性がある。

Nefopam

Question : 成人重症患者における痛み管理に、(オピオイド単独と比較して) オピオイドの補助または代替として nefopam が使用されるべきか?

Recommendation : オピオイドの使用や安全面での懸念を減らすため、成人重症患者における痛み管理のためにオピオイドの補助または代替として nefopam を(可能なら)使用することを提案する(条件付き推奨, 非常に低い質のエビデンス)。

Rationale : Nefopamは非オピオイド系鎮痛薬で、脊髄と脊髄上位でのドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンの取り込みを阻害することで効果を発現する。20 mgがモルヒネ6 mg静注に相当する鎮痛効果を有する(86)。シクロオキシゲナーゼ(COX)-1選択性でないNSAIDs(例えば、ケトロラク)と異なり、nefopamは止血機能、胃粘膜、腎機能への悪影響がなく;アセトアミノフェンと異なり肝機能への悪影響がなく、オピオイドと異なり意識レベル、呼吸ドライブ、腸管運動への悪影響がない。しかしながら、nefopamの使用は頻脈、緑内障、痙攣、せん妄と関連があり得る。それにも関わらず、nefopamはICU患者にとって安全で効果的な代替あるいは補助的鎮痛薬になり得る。米国およびカナダでは利用できない(訳注:本邦でも未承認)が、nefopamはおよそ30カ国で使用されている安価な薬である。例えば、フランスでは人工呼吸中のICU患者に対して、nefopamはアセトアミノフェンに次いで2番目に頻繁に使用される非オピオイド薬である(87)。

3群二重盲検非劣性RCTで、単施設の276例の待機的心臓手術後ICU患者において、nefopam、フェンタニル、nefopam+半量のフェンタニル併用の患者自己調節鎮痛法(PCA)による投与を行った効果が試験された(88)。患者の自己申告による痛み強度は、同量のPCA量であったにもかかわらず、3群間で有意差はなかった。嘔気は、nefopam群と比較してフェンタニル群で有意に頻度が高かった。利用可能なすべての鎮痛薬の選択肢のリスク対効果比の検討および潜在的な副作用(頻脈、緑内障、痙攣、およびせん妄)に対する患者の再評価を行った上で、nefopamが利用可能であるならば、オピオイド消費量および悪心などのオピオイド関連副作用を減らすために使用され得る(89~92)。

ケタミン

Question : 重症成人患者の痛み管理に、(オピオイド単独と比較して) オピオイドの補助薬としてケタミンが使用されるべきか?

Recommendation : ICUに入室した成人術後患者の

オピオイド消費を減らすために、オピオイド療法の補助として低用量ケタミン (0.5 mg/kg ボーラス静注1回、その後1~2 μ g/kg/min 持続注入) を使用することを提案する (条件付き推奨, 非常に低い質のエビデンス)。

Rationale: ケタミンにはN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体遮断特性およびオピオイド性痛覚過敏リスクの低減の可能性があるため、2件の非ICU患者のシステマティックレビュー (93, 94) において、オピオイド必要量を減らしながら痛みを緩和させる戦略として術後成人で評価されている。93例の腹部手術後ICU患者を対象とした単施設、二重盲検RCTで、ケタミンの追加投与 (0.5 mg/kg ボーラス後、2 μ g/kg/min 持続注入を24時間、その後1 μ g/kg/min で24時間) はモルヒネ使用量減少と関連していた (MD - 22 mg, 95%信頼区間 - 30 ~ - 14; 低い質) が、患者の自己申告による痛みの強度には差がなかった (95)。オピオイド消費量の減少は、患者中心のアウトカムの代用評価項目にすぎないとパネルメンバーは指摘している。副作用 (嘔気, せん妄, 幻覚, 低換気, そう痒, および鎮静) の発生率は、ケタミンとオピオイド単独群との間で差がなかった。全般的に肯定的なこのICUでのRCTに基づいて、パネルメンバーは、成人重症患者における急性期の術後痛管理を最適化するために、臨床医がその使用の利点と有害性を考慮した上でオピオイド補助薬として低用量ケタミンを使用することについての条件付き推奨を作成した。この現在入手可能な唯一のICUでのRCTはバイアスリスクが高く、対象が腹部手術後患者に限定されているため、パネルメンバーは全体としてケタミン使用の利点を示唆しているICU以外の患者を含むRCT (93, 94) からの間接的エビデンスをも考慮に入れた。

神経障害性疼痛治療薬

Question: 成人重症患者の痛み管理に、(オピオイド単独と比較して) オピオイドの補助薬として神経障害性疼痛治療薬 (例えば、ガバペンチン、カルバマゼピン、およびプレガバリン) が使用されるべきか?

Recommendation: 成人重症患者の神経障害性疼痛管理には、神経障害性疼痛治療薬 (例えば、ガバペンチン、カルバマゼピン、プレガバリン) とオピオイドの併用を推奨する (強い推奨, 中等度の質のエビデンス)。

心臓血管手術後の成人ICU患者の痛み管理には、神経障害性疼痛治療薬 (例えば、ガバペンチン、カルバマゼピン、プレガバリン) とオピオイドの併用を提案する (条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。

Rationale: Guillain-Barré症候群のICU患者におけるRCTが2件 (96, 97)、心臓手術後のICU患者におけるRCTが2件 (98, 99) 含まれる。これらの試験は二重盲検であるが、それぞれが小規模な単施設研究であった。最初のGuillain-Barré症候群での臨床試験は対象者18例のクロスオーバーデザインで、ガバペンチン (15 mg/kg/day) とプラセボを比較した (96)。2件目のGuillain-Barré症候群の臨床試験では、ガバペンチン (300 mg/day)、カルバマゼピン (100 mg/day)、プラセボを36例の患者で並行群間比較した (97)。プール解析では、神経障害性疼痛治療薬は0~10 NRSで測定された痛み強度を減少させることが示された (MD - 3.44cm, 95%信頼区間 - 3.90 ~ - 2.98; 高い質)。さらに、ガバペンチンを投与された患者はカルバマゼピンを投与された患者よりも、痛み強度が有意に低かった (97)。2件の心臓手術後の試験では、プレガバリン (術前150 mg, その後、毎日150 mg) とプラセボを、それぞれ40例と60例の患者で比較した (98, 99)。

これら4件の試験のプール解析では、神経障害性疼痛治療薬投与開始後24時間でオピオイド消費量が有意に減少 (MD - 13.54 mg [モルヒネ換算], 95%信頼区間 - 14.57 ~ - 12.5; 中程度の質) したことが示された。しかし、4件のRCTでは基本治療としてさまざまなオピオイドが含まれていた。フェンタニル (96, 97)、オキシコドン (98)、およびトラマドール (99) であり、このことから結果の適用には限界があるかもしれない。術後患者における2つの試験とも、抜管までの時間 (MD + 0.36時間, 95%信頼区間 - 0.7 ~ + 1.43; 低い質) やICU入室期間 (MD - 0.04日, 95%信頼区間 - 0.46 ~ + 0.38; 低い質) は神経障害性疼痛治療薬群と非神経障害性疼痛治療薬群とで同様であった (99)。

Guillain-Barré症候群の患者は、神経学者によって (神経障害性疼痛をきたす可能性のある、より大きなICU患者群の中で) 神経障害性疼痛治療薬の効果判定に最も適した患者群の1つと考えられている。神経障害性疼痛治療薬の使用に関するデータの少なさと欠点については、より大きな患者群である心血管手術後患者群では明らかであり、我々の推奨は、多くの場合において神経障害性疼痛のない患者群でのオピオイド量節減に焦点を当てている。臨床研究のバイアスリスクと不正確さに関する問題のため (98)、心臓手術後に対する推奨のエビデンスの質は低い。パネルメンバーは、神経障害性疼痛治療薬には鎮静作用や認知機能に及ぼす影響があるため、一部の患者には使用の妨げとなる

可能性があるが、価格は無視できるほどのもので、広く利用可能であると考えている。これらの薬物は、患者の嚥下能力または消化管経路の存在が必要である。

リドカイン

Question：成人重症患者の痛み管理に、(オピオイド単独と比較して)オピオイドの補助薬としてリドカイン静注が使用されるべきか？

Recommendation：成人重症患者の痛み管理に、オピオイド療法の補助として静注リドカインを日常的に使用しないことを提案する(条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。

Rationale：術後のICU滞在を要する心臓手術患者100例を対象とした単施設二重盲検RCTでは、リドカイン(手術時に1.5 mg/kgボラス静注を10分かけて1回投与し、その後30 μ g/kg/minで48時間)はプラセボとの比較で、患者の自己申告による痛み強度、術後のフェンタニルまたは鎮静薬投与量、抜管までの時間、ICU入室期間、入院期間に影響を及ぼさなかった(100)。この研究は、選択バイアスに関連するバイアスリスクが高く、治療企図解析(intention-to-treat analysis)が欠如していた。

非ICU研究から得られたエビデンスが、この推奨の裏付けとなっている。非ICU術後患者における鎮痛効果とオピオイド関連副作用を評価したメタ解析では、リドカインの追加投与がプラセボ群と比較して腹部手術後の痛みの強度を減らすというエビデンスの質は低い～中等度に過ぎないと報告している。この報告では、術後の最初の自発的腸蠕動回復までの時間のような、客観的なアウトカムに対するリドカイン使用による改善は見られなかった。リドカイン使用に伴う安全上の重大な懸念は評価されていない(101)。一般的なICU患者に対する補助鎮痛薬としてのリドカイン静注は勧められるものではないが、個々の患者やある一定の外科系ICU患者においては有益かもしれない。注意すべきことに、ICU患者群において神経毒性および心毒性が生じるリスクに対する静注リドカインの投与量や投与期間、患者間の薬物動態的変動性の影響は不明のままである。現時点では、安全性に対する懸念のほうが、一般的な成人ICU患者群におけるリドカイン使用の理論的な利点を上回っている。

NSAIDs

Question：成人重症患者の痛み管理に、(オピオイド単独と比較して)オピオイドの補助薬としてCOX-1選択性NSAIDが使用されるべきか？

Recommendation：重症患者の痛みの管理に、オピオイド療法の補助としてCOX-1選択性NSAIDを日常

的に使用しないことを提案する(条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。

Rationale：2つの単施設RCTで術後ICUでの痛み管理におけるCOX-1選択性NSAIDsの役割が検討されており、1つは心臓手術後ICU患者120例を4群に分け(併用薬としてジクロフェナク75 mg, ケトプロフェン100 mg, インドメタシン100 mg, またはプラセボ) (102), もう1つは腹部外科手術後ICU患者43例を2群に分けたもの(併用薬としてケトプロフェン100 mg, またはプラセボ) (103)である。プール解析では、NSAIDsは0～10 VASまたはNRSによって測定された24時間後の安静時の痛み強度を有意には減少させなかった(MD -0.35 cm, 95%信頼区間 -0.91～+0.21; 低い質)。ある試験(103)では、深吸気時の痛み強度は6時間後では有意に低下した(MD -1.3 cm, 95%信頼区間 -2.36～-0.24; 中程度の質)ものの、24時間後では変わらなかった(MD -0.6 cm, 95%信頼区間 -1.44～+0.24; 低い質)。プール解析では、24時間でのモルヒネ消費量が有意に減少した(MD -1.61 mg [モルヒネ換算], 95%信頼区間 -2.42～-0.8; 非常に低い質)。どちらの研究でも、悪心/嘔吐の群間差は報告されていない。呼吸抑制現象も報告されていない(103)。

急性腎傷害や大量出血などのNSAIDs関連副作用は、3つのNSAID群とプラセボ群の間で有意差がなかった。両研究とも高いバイアスリスクを有している(102, 103)。わずかな利点と潜在的な安全上の深刻な懸念(例えば、出血や腎傷害)とのバランスを考慮すると、特にNSAIDs投与が複数回に及ぶ場合、成人重症患者の非処置時の痛み管理に対して、オピオイドとともにNSAIDsを日常的には使用しないことをパネルメンバーは推奨する。パネルメンバーは、多くの条件付き推奨と同様に、NSAIDsの恩恵を受ける患者や患者集団があるかもしれないと考えている。成人重症患者でCOX-2選択性NSAID(例えば、セレコキシブ)を評価したRCTは見つからず、したがって、これらの薬剤の役割はいまだ明らかでない。

Evidence Gaps：補助的な非オピオイド性鎮痛薬には(多角的鎮痛法として使用する場合)、オピオイド量節減効果やオピオイド関連副作用を軽減する効果を明確に評価する目的でデザインされた、より規模の大きな成人重症患者対象の研究が必要である(104)。イレウス、人工呼吸期間、免疫抑制、医療関連感染症、せん妄、ならびにICU入室および入院期間など、オピオイドの安全性に対する懸念に関連したアウトカムは慎重に評価されなければならない。薬物有害事象

のリスクが高い患者群における鎮痛のための非オピオイド性補助薬の使用によるリスクは、よりはっきりさせておく必要がある。これには、(すべての投与経路による)アセトアミノフェンに伴う肝・腎毒性の解析、アセトアミノフェン静脈投与に伴う血行動態の不安定化(85)、非COX-1選択性NSAIDsによる出血リスク、せん妄、ケタミンに関連した神経毒性(105)、ならびにリドカイン静脈投与に伴う血行動態変動などが含まれる(100)。重症患者におけるこれら非オピオイド薬の至適投与量および投与経路は研究される必要があり、研究は痛みを自己申告することができない内科系重症患者において実施されるべきである。最後に、異なるオピオイド補助薬を組み合わせる使用することの役割を評価する必要がある。

オピオイド療法に対する薬理的補助療法のまとめ

オピオイドと鎮静薬の両方の節減かつ/または投与量を最小限にするための鎮痛優先のアプローチの構成要素として、パネルメンバーは多角的薬物療法を基本的に支持する。多角的鎮痛戦略は痛み管理を改善し、オピオイド消費量を節減し、患者中心のアウトカム改善をもたらすと思われる。これらの非オピオイド性補助薬のリスクのために使用が制限される患者では、(後述する)いくつかの非薬理的戦略がオピオイド使用量削減の可能性を提供する。

妥当性が証明された痛みスケールや鎮静スケールを用いた体系的評価を義務付けたプロトコルにより、オピオイドや鎮静薬の使用量は一貫して減少している(3, 106~111)。妥当性が証明されたスケールを用いた体系的な痛み評価の改善を検証することを目的とした研究では、非オピオイド性多角的薬物療法が有意に多く用いられた患者群を評価している(106, 110)。適切な痛み評価が先行するのであれば、毎日の鎮静中断もオピオイド消費量の削減に有用な介入となり得る(112)。このガイドラインで推奨されているように、音楽とマッサージもオピオイド使用量を減らすとされている(113~117)。痛みのスコアを改善し、オピオイド使用量を節減し、新規有害事象を最小限にし、多剤服用を減らすために、痛みの補助療法の選択は、患者特異的(例えば、肝障害のある患者にはアセトアミノフェン投与を最小限にする、あるいは腎機能障害の患者にはガバペンチンを減量する)、かつ症状特異的(例えば、オピオイドの副作用のリスクが高い術後のICU患者ではケタミンを使用する)であるべきである(Supplemental Fig. 2 [Supplemental Digital Content 9, <http://links.lww.com/CCM/D767>]にICUにおけるオピオイド消費量を減らすための薬理的戦略がまと

められている)。

処置に伴う痛みを軽減するための薬理的介入

ICUにおけるベッドサイドの処置には、日常的な処置(例えば、体位変換)と個別の処置(例えば、動脈カテーテル挿入)がある。処置中のより激しい痛みを防ぐために、処置の前に痛みを評価し、適切に治療する必要がある。2013年のガイドラインでは、胸腔ドレーン抜去前の先行性鎮痛かつ/または非薬剂的介入(例えば、リラクゼーション)が、成人ICU患者の痛みを軽減するために実施されるよう推奨しており、他の処置前にもこれらの介入がなされるよう提案している(1)。

オピオイドの使用と投与量

Questions : 処置を受けている成人重症患者には、(オピオイドなしに対して)オピオイドが使用されるべきか?

処置を受けている成人重症患者には、(低用量のオピオイドに対して)高用量のオピオイドが使用されるべきか?

Recommendation : 成人重症患者の処置に伴う痛みの管理に、効果のある最も低用量でのオピオイドの使用を提案する(条件付き推奨, 中等度の質のエビデンス)。

Remarks : 処置に伴う痛みを軽減するためにオピオイドが最も適切な薬理的介入と考えられるときは、2013年のガイドラインで痛みの管理に推奨されていたものと同じオピオイド(つまり、フェンタニル、ヒドロモルフォン、モルヒネ、レミフェンタニル)が同様に考慮されるべきである(1)。

Rationale : 3つの小規模なRCTで、体位変換や胸腔ドレーン抜去の前に異なる用量のオピオイドを使用し、その効果を検証している。心臓手術後患者において、高用量レミフェンタニル群は低用量レミフェンタニル群に比べて有意に胸腔ドレーン抜去時の痛みが軽減されていた(118)。しかし、2件目の研究では、高用量と低用量のモルヒネを体位変換前または胸腔ドレーン抜去前に投与した場合(定常状態のモルヒネ血清濃度に達していない場合)、処置に伴う痛みスコアに有意差は見られなかった(119)。ただし、処置に伴う痛みスコアは両群とも低かった。処置前後の痛み管理のための高用量と低用量のオピオイドをプール解析すると、0~10 NRSの痛みスコアは高用量オピオイドを使用した群でわずかに低く示された(standard mean difference [SMD] -0.26 cm, 95%信頼区間 -0.94 ~ +0.42; 低い質)。しかしながら、個々の研究で結果に差があるため、この結論は限定的である。3件目の研究では、体位変換前にフェンタニル静注を受けた内

科系・外科系ICU患者をプラセボと比較したところ、BPSのスコアが有意に低かった(120)。オピオイドの潜在的な有害性は用量依存性に認められた。高用量レミフェンタニル群20例のうち2例が1～3分の無呼吸を呈し、3分間のバグマスク換気を必要とした(118)一方で、もう1つの研究では高用量フェンタニル(1～1.5 μg/kg)を投与された患者の10%に呼吸抑制が見られた(120)。重症患者における高用量オピオイドの短期的影響、ならびに低い痛みレベルを維持するための3つの研究における低用量オピオイドの有効性を考慮すると、処置に伴う痛みに対しては最低有効用量のオピオイドが望ましい。オピオイドの効果が最大化するのと処置のタイミングが一致するよう、投与のタイミングを図ることが重要である。

局所麻酔薬/亜酸化窒素

Questions：処置を受ける成人重症患者には、(オピオイドに対して)局所麻酔薬が使用されるべきか？

処置を受ける成人重症患者には、(オピオイドに対して)亜酸化窒素が使用されるべきか？

Recommendation：成人重症患者の胸腔ドレーン抜去中の痛み管理に、局所麻酔薬も亜酸化窒素も使用しないことを提案する(条件付き推奨、低い質のエビデンス)。

Rationale：たった1件のRCTが、心臓手術後患者の縦隔胸腔ドレーン抜去部周辺への0.5%プリバカイン20 mL皮下浸潤の効果と、50%の亜酸化窒素および酸素の吸入を比較している(121)。プリバカイン群の患者は、(50%亜酸化窒素および酸素に対して)胸腔ドレーン抜去の痛みスコアが有意に低かった。しかしながら、エビデンスの質は低かった。有効である徴候はあるものの、資格を持つ臨床医でないと施行できないことから、ICUでのプリバカイン皮下注の使用は一般的には困難である。より多くの臨床医が投与できるリドカインのようなリスクの少ない局所麻酔薬の使用を支持するデータがないことも、パネルメンバーの推奨に影響している。

揮発性麻酔薬

Question：処置を受ける成人重症患者には、吸入揮発性麻酔薬が(この薬剤を使用しないことに対して)使用されるべきか？

Recommendation：成人重症患者の処置に伴う痛み管理に、吸入揮発性麻酔薬を使用しないことを推奨する(強い推奨、非常に質の低いエビデンス)。

Rationale：揮発性麻酔薬であるイソフルランは、従来から全身麻酔に使用されている。イソフルランは効果発現と回復が比較的急速であり、またミトコンドリ

アでの酸素消費、トロポニン放出、心筋梗塞の抑制などによる心保護作用があることが示されている(122)。ICU患者の処置前後に伴う痛みに対してのイソフルランの鎮痛効果はほとんどわかっていない。

イソフルランを対照介入(例えば、オピオイド単独)と比較したRCTは認められなかった。1件の小規模な二重盲検RCTで、合併症のない心臓手術後患者における胸腔ドレーン抜去に対する50%亜酸化窒素と酸素、イソフルランの混合吸入と、50%亜酸化窒素と酸素のみ吸入との効果が比較された(123)。50%亜酸化窒素、酸素、イソフルランの吸入は、2本のうちの1本目の胸腔ドレーン抜去に関する痛み、より高い効果が認められた。しかし、2本目の胸腔ドレーン抜去は吸入したガスの種類に関わらず、より大きな痛みを伴った。この研究はイソフルランが有益である可能性を示しているが、この研究ではガス投与の時間と胸腔ドレーン抜去の時間に関する考慮を欠いており、研究エビデンスの質が非常に低く(不精確性[サンプルサイズが小さく、1研究のみである]と非直接性[心臓手術患者のみ])、ICUで麻酔ガスを使用するための設備を要し；施設によっては手術室外での吸入麻酔薬使用に対する安全性の問題が生じるとの理由から、この介入は推奨しない。

NSAIDs

Question：処置を受ける成人重症患者には、(オピオイドに対して)静脈内、経口かつ/または直腸投与のNSAIDが使用されるべきか？

Recommendation：成人重症患者に対する個別に行われる、頻回ではない処置中の痛み管理に、オピオイドの代替として、静脈内、経口、経直腸的NSAIDを使用することを提案する(条件付き推奨、質の低いエビデンス)。

Rationale：1件のランダム化二重盲検試験(124)において、作用機序の異なる2種類の鎮痛薬の胸部ドレーン抜去時の痛みに対する効果が検討された。単回投与量4 mgのモルヒネ静注(オピオイド)と単回投与量30 mgのケトセラク(非COX-1選択性NSAID)である。処置に伴う痛み強度のスコアは2群間で有意差は見られなかったが、痛みの程度が両群とも軽度であり、(患者数が少なく)不精確であるためエビデンスの質は限られる。

Question：処置を受ける成人重症患者には、(NSAIDゲルを使用しないことに対して)局所用NSAIDゲルが使用されるべきか？

Recommendation：成人重症患者の処置に伴う痛みの管理に局所用NSAIDゲルを使用しないことを提案

する(条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。

Rationale : 局所用 valdecoxib は NSAID ゲルである。局所的な鎮痛薬の使用は, NSAID またはオピオイドの静注や局所麻酔薬注射と比較して看護師の負担は少ないかもしれない(125)。心臓手術後患者を対象とした1件のランダム化二重盲検試験で, 胸腔ドレーン抜去前に胸腔ドレーン周囲に valdecoxib 50 mg 含有ゲルを塗布し, プラセボ(パラフィンゲル)と比較してその効果が検証された(125)。対照のパラフィンゲルに比べて, NSAID ゲルを塗布された患者群で, 胸腔ドレーン抜去時の痛みが少なかった。しかしながら, この研究の質に関する懸念や, 国によっては NSAIDs ゲル製剤の入手に要する莫大な費用のために使用が禁止されかねないことを考慮すると, パネルメンバーは NSAIDs ゲルの使用に反対する条件付き推奨を作成した。

Evidence Gaps : 患者の処置前の痛みに対応する際, 特にオピオイドの使用が望ましくない状況での, より大きな患者サンプルサイズにおけるさまざまな処置中の, さまざまな種類や用量のオピオイドの効果を検証する将来的な研究が必要である。処置に伴う痛みに対する介入研究は, 対照群の設定, 割り付けの隠蔽, および盲検化によってバイアスリスクを避けるべきである。研究結果を一般化できる可能性は, 同じ処置を受ける多様な背景を持つ ICU 患者や, 既知のオピオイド使用障害を有する ICU 入室患者を検討対象に含めることによって改善することができる。処置に伴う痛み研究の多くは規範的処置として胸腔ドレーン抜去を採用してきており, これはおそらく, 他の処置よりも研究プロトコルを容易に標準化することができ, また, 心臓手術後に頻繁に起こる痛みを伴う ICU 処置の代表格であるためである。胸腔ドレーン抜去での研究結果が, 痛みを伴う他の ICU 処置にどの程度まで当てはめられるかは不明である。

痛みを軽減するための非薬理学的介入

サイバーセラピー/催眠療法

Questions : 成人重症患者の痛み管理には, (サイバーセラピーを用いない場合と比較して) サイバーセラピー (バーチャルリアリティ[VR]) が用いられるべきか?

成人重症患者の痛み管理に, (催眠療法を用いないことに対して) 催眠療法が用いられるべきか?

Recommendation : 成人重症患者の痛み管理にサイバーセラピー (VR) や催眠療法を用いないことを提案する(条件付き推奨, 非常に低い質のエビデンス)。

Rationale : サイバーセラピーは, 術後の痛みや ICU での苦痛を軽減するとされている VR を用いたディストラクション(気晴らし療法)である。手術前後の30分間, 一連の5パターンの模擬環境が患者に提示された(126)。催眠療法は, 訓練を受けた ICU 看護師によって意識下の ICU 患者に対し, 体感的な手法(すなわち, 患者の意識をさまざまな身体感覚へ集中させること)を用いて導入される, もしくは実際の症状(痛みまたは不安)に基づいて施行された(127)。ある研究では, 67例の心臓手術後 ICU 患者がサイバーセラピー介入の前後で評価された(126)。大部分(88%)が術後痛のレベルの低下(MD 0~10 VASで-3.75 cm)を報告しており, これは「重度から中等度」から「中等度から軽度」への変化に相当した。バイアスリスクは最小限であったが, 不精確性(小さいサンプルサイズ), 妥当性のある痛み強度スケールを使用しなかったこと, 観察研究に伴う方法論的境界により, 全体として非常に低い質のエビデンスとなった。また, リソース(機器, 時間, ICU 環境, およびトレーニング)に関連する多くの要因により, この介入を実行できない可能性がある。したがって, パネルメンバーは, 臨床医が成人重症患者の痛みの管理にサイバーセラピーを用いないことを提案する。

23例の熱傷 ICU 患者と23例のマッチした既存対照(ヒストリカルコントロール)群との比較で催眠療法が評価された(127)。ICU での初回の催眠療法は受傷から中央値で9日後(0~20日)に行われ, 平均して15分後に適切なレベルの催眠が得られた。催眠療法の翌日に痛みの評価を繰り返し(最大12回まで), 催眠療法は0~10 VASの軽減と関連していた(MD -0.5 cm, 95%信頼区間-1.37~+0.37; 非常に低い質)。オピオイド消費量は既存対照と比較して減少した。介入群では, ICU 入室時に催眠療法を受けた患者の方が, 受けなかった患者と比較してオピオイド消費量が減少した。アウトカム評価が不適切, 評価時間のばらつき, 群間の相互介入, および催眠療法への曝露の不透明性のために, バイアスリスクは非常に重大であると判断された。高いバイアスリスクと, 観察データに関連する不精確性のため, 全体的なエビデンスの質は非常に低かった。多くの因子(リソース, ICU 環境, 広範なトレーニング, および患者受容性)により, この選択肢の導入実現性は希薄である。したがって, パネルメンバーは, 成人重症患者の痛み管理のための催眠療法を用いないという条件付き推奨を作成した。

マッサージ

Question : 成人重症患者の痛み管理に, (マッサー

ジなしに対して) マッサージが使用されるべきか?

Recommendation: 成人重症患者の痛み管理のため、マッサージを提供することを提案する(条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。

Remarks: マッサージ介入は、実施時間(10~30 min), 頻度(1~2回/day), 継続期間(1~7日間), および領域(背中, 足と手, または手のみ)で異なる。

Rationale: 心臓や腹部手術患者(それぞれn = 751と265)の術後ICUでの痛み管理のためのマッサージ効果が5件のRCTで検証された(65, 117, 128~130)(Supplemental Table 7, Supplemental Digital Content 10, <http://links.lww.com/CCM/D768>)。比較対照群は研究間で異なり, 標準的ケア(117, 129, 130), 個別の面談(129, 130), あるいは擬似マッサージ(つまり, 手を握る)(65)などであった。プール解析では, マッサージ開始後1日目に痛み強度のスコア(0~10 VASまたはNRSスケール)が低下することが示された(MD -0.8 cm, 95%信頼区間 -1.18~-0.42; 低い質)。マッサージの反復実施により, 1日目から5日目(患者がICUから退院した後)までに痛み強度のスコアをMDで-0.3 cmから-1.83 cmまで減少させた。エビデンスの全体的な質は, バイアスリスクや不精確性のために低かった。マッサージに関する有害事象は, 検討した研究では報告されなかった。看護師もしくはマッサージ療法士が介入を行った研究ごとに, そのリソースは異なっていた。看護師には最小限(3~6時間)のトレーニングが行われていた。パネルメンバーは, マッサージによるICUにおける痛み管理の実現可能性は, 介入期間と, 必要とされるリソースに左右され, 医療コストにも影響を及ぼし得ると考えている。

音楽

Question: 成人重症患者の痛みの管理において, 処置時および非処置時の両方の痛みを緩和するために(音楽療法なしに対して)音楽療法が使用されるべきか?

Recommendation: 成人重症患者において, 非処置時および処置時の両方の痛みを緩和するために音楽療法を提供することを提案する(条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。

Rationale: 評価された研究の中には, 音楽の種類(事前に選択された音楽の中から参加者が選ぶ, またはハープの生演奏)や演奏時間(10~45分), 痛み管理の目的(処置に伴うものか非処置時か)で音楽介入の方法はさまざまであった。ICU内でハープが生演奏された1研究(116)を除き, 参加者には音楽を聴くため

のヘッドセットが提供された。参加者が2回の体位変換中に音楽介入を受けた研究(115)と, 最大3日間まで毎日1回の音楽介入が行われた研究(117)の2研究を除き, ほとんどの研究で音楽介入は1回行われた(Supplemental Table 8, Supplemental Digital Content 11, <http://links.lww.com/CCM/D769>)。

処置に伴う痛みに対する音楽の効果は, 156例の心臓手術ICU患者の胸腔ドレーン抜去(113), 66例の経皮的冠動脈形成術後のCクランプ(動脈シース抜去)処置(114), 術後ICU患者の2回の体位変換(115)と, それぞれ異なる処置時の3つのRCTで検討されている。比較対照はそれぞれの研究によって異なり, 標準的ケアやホワイトノイズ(113), 音楽なしのCDプレーヤーに取り付けられたヘッドセット(115), 安静にしている期間(114)であった。プール解析では, 音楽療法が痛み強度(0~10 NRS)を低下させることが示された(MD -0.52 cm, 95%信頼区間 -1.49~+0.45; 低い質)。

非処置時の痛みの管理では, 計434例の内科系または外科系ICU患者からなる3件のRCTを含む4件の研究(12, 116, 117, 131)と, 87例の心臓手術ICU患者における介入前後の観察研究(132)で音楽の有効性が検討された。比較対照には, 標準的ケア(117), 安静にしている期間(116, 131)が含まれていた。プール解析では, 音楽が痛み強度(0~10 NRS)を低下させることが示された(MD -0.66 cm, 95%信頼区間 -0.89~-0.43; 低い質)。処置時および非処置時の両方におけるこれらの痛みの軽減は, 臨床的に有意とは考えられなかった。しかし, いかなる有害兆候や必要とするリソースよりも有益である可能性の方が上回っていた。成人重症患者における個人向けの音楽療法が不安や鎮静薬使用を減らすとした1件の大規模RCT(133)では, 痛みの評価が報告されていないため, このクエスチョンのエビデンスプロファイルには含まれていない。

含まれる研究のエビデンスの質は, 低い(非処置時の痛み管理)から非常に低い(処置時の痛み管理)と見積もられており, これは研究間のバイアスリスクや報告された結果の不一致があるためである。音楽療法に関連した有害事象の報告はなかった。しかし, 2件の研究で9例の参加者が音楽が気に入らなかつたりヘッドセットを外してしまつたりしたために, 音楽療法を最後まで行うことができなかつた(114, 131)。パネルメンバーは, 音楽は痛み管理のための安全な介入ではあるが, 患者の好みは考慮に入れられるべきであると考えている。専門家(例えば, 音楽家および音楽療法

士)および装置(例えば、音楽やヘッドセットの購入)など、導入に必要なリソースについて、パネルメンバーにより実現可能性の問題が提起された。保管場所と衛生対策も考慮する必要がある。

冷却療法

Question：処置を受ける成人重症患者に、(冷却療法なしに対して)冷却療法が実施されるべきか？

Recommendation：成人重症患者の処置に伴う痛み管理に、冷却療法を提供することを提案する(条件付き推奨、低い質のエビデンス)。

Remarks：胸腔ドレーンを抜去する前に、その周囲に10分間、ガーゼで包んだ冷たいアイスパックを当てた。

Rationale：胸腔ドレーン抜去前後の痛み管理に対する冷却療法が、心臓手術後ICU患者における2件のRCT(計130例)で検討された(134, 135)。そのうちの1件では、冷却療法の効果は日常的ケア(つまり、アセトアミノフェン6時間ごと内服)と(40例ずつ)比較(134)され、もう一方の研究では、比較対照としてプラセボの水道水パックが用いられた(25例ずつ)(135)。プール解析では冷却療法により痛み強度(0~10 NRS)は有意には減少しなかった(MD -1.91 cm, 95%信頼区間 -5.34~+1.52; 低い質)が、パネルメンバーはNRSスケールでこの幅の減少が見られたことは臨床的に重要であり、700例の術後患者における研究(136)で定義された意味のある急性痛の緩和指標(1.3~2.4 cm)に矛盾しないと考えた。

心臓手術術後の均質な患者集団において、胸腔ドレーン抜去以外の処置については研究されていないが、パネルメンバーはこの推奨は他の重症患者の別の処置に対しても、一般化できると考えている。検討を行った文献中に冷却療法を行うことで生じ得る有害事象について記述はなかった。しかし、パネルメンバーは、(胸腔ドレーン抜去後も氷嚢を外し忘れない限り)有害事象は些細なものであろうという意見で一致した。ICU冷凍庫の十分なスペースと、この介入のための書面によるプロトコルが必要である。冷却療法のような単純で、安価で、そして広く一般に利用可能な介入法は、薬物療法が利用できないような資源不足の地域で頻繁に利用できる。

リラクゼーション手技

Question：処置を受ける成人重症患者に、(リラクゼーション手技なしに対して)リラクゼーション手技が用いられるべきか？

Recommendation：成人重症患者では、処置に伴う痛みの管理に対してリラクゼーション手技を提供する

ことを提案する(条件付き推奨、非常に質の低いエビデンス)。

Remarks：各研究で用いられたリラクゼーション手技はそれぞれ異なる。

Rationale：総数88例の心臓手術後ICU患者について評価した2件の異なる比較対照研究(137, 138)において、胸腔ドレーン抜去の処置に伴う痛み管理に関して、呼吸法に関連するリラクゼーション手技が、合わせて投与されたオピオイドの効果と比較して評価された。1件目の研究(137)では、(患者に、息を吸ってしばらく止める、息を吐いてぬいぐるみ人形のようにだらんとする、そしてあくびを始める、という指示をするリラクゼーション手技を迅速に実施して)あくびの最後に胸腔ドレーンを抜去した。2件目の研究(138)では、患者は鼻から息をゆっくり吸い、唇をすぼめて息をゆっくり吐くような呼吸運動が指示された。患者は、目を閉じた状態もしくは室内の何かを見つめた状態で、この運動をし終えるよう促された。呼吸運動は胸腔ドレーン抜去の5分前から開始され、ドレッシング交換、縫合、およびドレーンを抜去する間、続けられた。

プール解析では、胸腔ドレーン抜去15~30分後の痛み強度(0~10 VAS)の平均値の減少がみられた(MD -2.5 cm, 95%信頼区間 -4.18~-0.82; 非常に低い質)。この幅の減少は臨床的には重要である(136)。しかし、不精確性(サンプル数が少ない)とバイアスリスクのため、エビデンスの質は非常に低いと見なされる。呼吸に焦点を当てたリラクゼーション手技は、比較的均一な患者群でたった1種類の有痛性処置でのみ評価されているが、パネルメンバーはこの推奨が他の重症患者群の別の有痛性処置に対しても一般化できると考えた。リラクゼーションに関連して生じ得る望ましくない影響に関しては、今回検討した研究の中では言及されておらず、またパネルメンバーはそのような影響は生じにくいと考えた。パネルメンバーは、この介入を安全かつ効果的に実施することは、最小限の資源と訓練だけで可能であると考えている。したがって、呼吸法を用いたリラクゼーションは実行可能であり、利害関係者にも受け入れられると思われる。リラクゼーション手技に慣れる目的で、書面による情報も患者は使用することができる。

Evidence Gaps：自己申告のできない成人重症患者における非薬理的介入の効果は未だ明らかではない。ある介入(例えば、リラクゼーション、マッサージ、音楽)を患者に実施する際の家族の役割については検討に値する。音楽による鎮痛効果が、患者の音楽の好

みに左右されるか否かを考慮する必要がある。処置に伴う痛みを軽減する介入は、胸腔ドレーン抜去以外の処置に関しても評価されるべきである。これらの介入の実行可能性や介入の施行に関連する費用に言及した導入研究も必要である。リラクゼーション手技が、睡眠のような別のアウトカムに及ぼす効果を検討する研究も必要である。

プロトコルに基づく痛み評価と管理

Question：成人重症患者のケアにおいて、通常のケアと比較して(鎮痛/アナルゴセデーション)プロトコルに基づく痛み評価と管理のプログラムが使用されるべきか？

Good Practice Statement：成人ICU患者の痛み管理はルーチンの痛み評価のもとに行われるべきで、鎮静薬が考慮される以前に痛みの治療が行われるべきである。

Recommendation：成人重症患者における鎮痛鎮静管理は、評価をもとにしたプロトコルに基づく、段階的な手法で行うことを提案する(条件付き推奨、中等度の質のエビデンス)。

Remarks：この推奨では、アナルゴセデーション(analgosedation)は鎮痛優先の鎮静(algesia-first sedation)(すなわち、鎮静目標を達成するために鎮静薬の前に鎮痛薬[通常はオピオイド]が使用される)、もしくは鎮痛基盤の鎮静(algesia-based sedation)(すなわち、鎮静目標を達成するために鎮静薬の代わりに鎮痛薬[通常はオピオイド]が使用される)と定義される。この推奨の実施に関しては、検証されたツールを用いた痛みや鎮静の定期的評価が必須で、選択する薬剤やその用量に対する明確な指針があり、鎮静よりも痛み治療を優先させるような評価主導型プロトコルを施設が有しているべきであることを暗に示している。

Rationale：痛み強度、薬物(鎮痛薬/鎮静薬)への曝露、有害事象、人工呼吸期間、そしてICU入室期間の5つのアウトカムがこの推奨において重要と判断された(5, 106~110, 127, 139~156)(Supplemental Table 9, Supplemental Digital Content 12, <http://links.lww.com/CCM/D770>)。プール解析では、(鎮痛/アナルゴセデーション)プロトコルに基づく痛みと鎮静の評価管理プログラムは、通常ケアと比較して院内感染、便秘、低血圧、徐脈、もしくはオピオイド曝露の頻度には影響しないが、鎮静薬必要量(SMD -0.57, 95%信頼区間-0.84~-0.31; 低い質)、人工呼吸期間(MD -1.26日, 95%信頼区間-1.8~-0.73; 中等度の

質)、ICU入室期間(MD -2.27日, 95%信頼区間-2.96~-1.58; 中等度の質)、そして(0~10 VAS もしくはNRS)痛み強度(MD -0.35 cm, 95%信頼区間-0.22~-0.49; 低い質)を減少させることが示唆された。パネルメンバーは、プロトコルに基づいたアプローチの恩恵がすべての重要なアウトカムの全般にわたって見られたわけではなかったため、条件付き勧告とした。

Evidence Gaps：プロトコルに基づく鎮痛/アナルゴセデーションプログラムの使用のための強い推奨が出せるためには、以下のクエスチョンに取り組む将来的なランダム化試験を完了させなければならない。1) プロトコルで用いられるための最適なオピオイド、あるいは他の鎮痛薬は何か？ 2) そのようなプロトコルの使用が最もふさわしいICU環境もしくは患者群は？ 3) 痛みを減弱させたり、有害な危険性を持つ鎮静薬の使用を避けたりできる可能性のあるようなプロトコルの潜在的利益とは何か？ そして4) そのようなプロトコルに関連した潜在的な安全性に対する懸念(例えばオピオイド離脱、退院後のオピオイド使用障害)は何か？

不穏/鎮静

鎮静薬は、重症患者における不安の解消、人工呼吸管理中のストレスの軽減、不穏に伴う有害事象の予防を目的としてしばしば投与される(1)。これらの薬物は、患者の合併症罹患率を増加させるかもしれない(157, 158)。医療者は、鎮静薬の使用について明確な適応を定めなければならない。鎮静薬が必要な場合には、患者の現在の鎮静深度を評価する必要がある、さらに妥当性と信頼性のあるスケールで頻回に再評価すべきである(158~161)。重症患者では、薬物相互作用、臓器不全、一定ではない薬物吸収や蛋白結合、不安定な循環動態、薬物の蓄積によって生じる予測不能な薬物動態や薬力学的作用が有害事象を招き得る(1, 162, 163)。

2013年ガイドライン(1)は、短期的アウトカム(例えば、人工呼吸期間やICU入室期間)の改善を目的に、浅い鎮静深度を目標とする、または毎日鎮静を中断すること(112, 164~166)、そしてベンゾジアゼピン系鎮静薬を最小限にすること(167)を推奨した。さらに、鎮静薬投与方法や特定の鎮静薬の使用は90日死亡率に加えて、身体機能、神経認知機能、心理的アウトカムといったICU退室後のアウトカムに重要な影響を及ぼす可能性がある。本ガイドラインでは、これらの課題について、3つの実践可能なクエスチョンと3つ

の記述的なクエスチョンで評価した(トピックの優先順位リストをSupplemental Table 10 [Supplemental Digital Content 13, <http://links.lww.com/CCM/D771>])に、投票結果をSupplemental Table 11 [Supplemental Digital Content 14, <http://links.lww.com/CCM/D772>])に示す)。不穏(鎮静)グループの推奨作成に使用したエビデンスサマリーとエビデンスから決定までの(EtoD)表はSupplemental Table 12 (Supplemental Digital Content 15, <http://links.lww.com/CCM/D773>)で、すべての完全なメタ解析のフォレストプロットはSupplemental Figure 3 (Supplemental Digital Content 16, <http://links.lww.com/CCM/D774>)で確認できる。

浅い鎮静

Question : 使用される鎮静薬に関わらず、浅い鎮静は(深い鎮静に対して)人工呼吸管理中の成人重症患者のアウトカムに大きな影響を与えるか?

Recommendation : 人工呼吸管理中の成人重症患者では、(深い鎮静に対して)浅い鎮静を用いることを提案する(条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。

Rationale : 2013年PADガイドラインは、浅い鎮静深度を維持することで人工呼吸期間やICU入室期間を短縮し得るといふ、等級付けされないステートメントを提示した(1)。以前のガイドラインでは、浅い鎮静深度をRASS \geq -2で少なくとも10秒以上(訳注: 原文では10分と誤記)の開眼と定義しているが(112)、この鎮静深度は通常ICUで人工呼吸管理中の成人患者にはおそらく必要以上に深い。万人に認められている浅い鎮静の定義は存在しない。この疑問に対処するにあたり我々は、初めから浅い鎮静と深い鎮静が定義されていて客観的スケールを用いて測定された結果が明確に報告されている研究で、患者が深い鎮静深度に対して目標とする浅い鎮静深度に達しているか否かを体系的にICU入室期間中少なくとも6時間ごとに評価したものを検討した。代替的測定項目(例えば、鎮静薬の血中濃度)や覚醒に関する主観的臨床評価は、鎮静深度の定義に含めなかった。毎日の鎮静中断(spontaneous awakening trial, SAT)を記述している研究は、終日ではなく単一の時点で鎮静を浅くする方法であり、浅い鎮静を扱ったものとはみなさなかった。RASS(159)のようなスケールを使用した研究では、RASS = -2~+1(または、他のスケールを使用した場合は同等のスコア)を浅い鎮静と定義した。

8つのRCTがこの調査基準を満たした(156, 168~174)。我々は浅い鎮静が深い鎮静と比較して、鎮静グ

ループおよび患者代表が重要とみなしたアウトカムについて検討した。90日死亡率、抜管までの時間、せん妄、気管切開、認知機能および身体機能の低下、うつ、外傷後ストレス障害(posttraumatic stress disorder, PTSD)である。今回評価されたアウトカムは、多くがICU退室後に測定されたものであり、2013年ガイドラインの等級付けされない記述的クエスチョンで評価された短期的アウトカムとは異なる。浅い鎮静は90日死亡率と関連を認めなかった(RR 1.01, 95%信頼区間0.80~1.27; 中等度の質)(168, 169)が、抜管までの時間の短縮(MD -0.77日, 95%信頼区間-2.04~-0.50; 低い質)(168~170)と気管切開率の減少(RR 0.57, 95%信頼区間0.41~0.80; 低い質)(170, 171)に関連があった。浅い鎮静はせん妄(RR 0.96, 95%信頼区間0.80~1.16; 低い質)(168, 172), PTSD(RR 0.67, 95%信頼区間0.12~3.79; 低い質)(156, 174), うつ(RR 0.76, 95%信頼区間0.10~5.58; 非常に低い質)(156, 170)の頻度の低下や自己抜管(RR 1.29, 95%信頼区間0.58~2.88; 低い質)(168~170, 173)率の減少との関連は認めなかった。深い鎮静に対する浅い鎮静の認知機能、または身体機能への影響を調査したRCTはない。

エビデンス総体の全般的な質は低かった。抜管までの時間の短縮と気管切開率の低下の幅はいずれも小さいと考えられ、自己抜管に伴う有害事象の影響は不明である。我々はまず最初にRCTからのデータを評価し、その後、RCTのデータの質が低いアウトカムについては観察研究をレビューした。観察研究からは、90日死亡リスクと抜管までの時間削減に有益であることが示唆されたが、せん妄のアウトカムについては効果が認められなかった(166, 175, 176)。ガイドラインエビデンスで検討されていない最近のあるコホート研究は、鎮静の強度(マイナスRASSの合計を評価回数で除したもの)が用量依存的に(訳注: 鎮静が深まるほど)死亡やせん妄リスクの増加や抜管の遅れを単独で予測すると報告している(177)。患者が好む鎮静薬の量はさまざまであり、より深い鎮静を望む患者や家族はいるかもしれないが、深鎮静に関連する有害なアウトカムを考えれば、医療者はこれを受け入れるわけにはいかない。浅い鎮静の費用対効果が不確実であることも考慮された。浅い鎮静は臨床医や患者にとって受容可能かつ実践可能とみなされた。

Evidence Gaps : 妥当性の高い鎮静スケールが広く使用されているにもかかわらず、浅い、中等度、深い鎮静の定義が確立されていない。覚醒と浅い鎮静の概念について、さらなる探求が必要である。ICUにおけ

る経過中の鎮静深度の変化や鎮静期間と臨床アウトカムとの関係についてもわかっていない。90日全死亡率、認知機能、身体機能の回復、PTSD、不安やうつなどのICU退室後の患者中心のアウトカムに対して鎮静深度が与える影響については、RCTで十分に評価されていない。鎮静薬の選択、鎮静深度、さらにこれらに影響を与える患者特有の要因との相互作用に関する情報も不足している。最後に、このガイドラインの他の箇所でも概説されているように、痛み、せん妄、睡眠を評価できる患者の状態と鎮静深度の関係についてはまだ完全に解明されていない。

毎日の鎮静中断/看護師主導型のプロトコル化された鎮静法

Question : 気管挿管中の成人重症患者で、浅い鎮静深度を達成し維持する場合、毎日の鎮静中断 (daily sedative interruption, DSI) プロトコルと看護師主導型のプロトコル化された (nursing-protocolized, NP) 鎮静法とで違いはあるか？

Ungraded Statement : 気管挿管中の成人重症患者において、DSIプロトコルとNP鎮静法は、どちらも浅い鎮静深度を達成し維持することが可能である。

Remarks : DSIあるいはSATとは、毎日一定時間鎮静薬を中断することによって患者が目覚めて覚醒しているかつ/または注意力が戻ること、つまり、声がけに反応して開眼する、単純な指示に従う、かつ/またはSedation-Agitation Scale (SAS) で4~7またはRASSで-1~+1と定義される状態になること、と定義される。NP鎮静法とは、看護師がベッドサイドで鎮静薬を選択し、あらかじめ指定された目標鎮静スコアに達するため鎮静薬の用量調整を行うことができるよう確立された鎮静プロトコルと定義される。

Rationale : 5つのランダム化前向き非盲検試験で、DSIとNP鎮静法を通常ケアと比較した(178~182) (Supplemental Table 13, Supplemental Digital Content 17, <http://links.lww.com/CCM/D775>)。いくつかの研究では、NPプロトコルを「通常ケア」と定義してDSIと比較していた。ほとんどの研究では浅い鎮静深度を達成するのにいずれの鎮静方法が効果的であるか、具体的な目標設定や評価をしておらず、むしろDSIもしくはNP鎮静法で管理された場合の全体的な鎮静スコアの違いそのものを評価していた。5つの研究で、総計739例の患者がランダム化された (DSI, n = 373; NP, n = 366)。両群とも多くの患者でベンゾジアゼピン系鎮静薬が投与され、しばしば鎮痛のためオピオイドが併用された。2つの研究で、DSIとNP鎮静法において

達成された鎮静深度に違いはなかった(178, 179)。残りの研究では結果が矛盾しており、ある研究ではNP鎮静法と比較してDSIが高いRASSを示した(180)が、別の研究ではNP鎮静法と比較してDSIのSASスコア中央値がより低かったものの、目標とする浅い鎮静深度範囲にあった時間の割合には違いがなかった(181)。3件目の研究ではDSIがNP鎮静法と比較してより浅い鎮静であったと報告された(182)。

このガイドラインでも概説されているように、気管挿管中の成人重症患者において、臨床的に深い鎮静が適応となる場合を除き、臨床医は深い鎮静より浅い鎮静を目標とすべきである。我々の文献レビューでは、DSIプロトコルとNP鎮静法はともに安全で、浅い鎮静深度を達成して維持することに関しては違いがないことが示唆された。ただし、いくつかの重要な注意点が存在する。第1に、DSIとNPを評価したほとんどの研究で、もはや重症患者の鎮静には推奨されていないベンゾジアゼピン系鎮静薬が投与されていること、第2に、DSIプロトコルは看護師の仕事量の増加と関連しているかもしれないこと(179)、第3に、短時間のDSIを用いることで1日の残り時間が適応でもないのに深い鎮静となることを正当化すべきでないことである。浅い鎮静深度はアウトカムの改善と関連し、また自発呼吸トライアルや早期モビライゼーションなどの介入を促進するために必要とされており、医療者は大多数の患者において、大多数の時間を浅い鎮静深度で維持できるよう努めるべきである。妥当性のある鎮静スケールを使用して評価する浅い鎮静は、NPでもDSIプロトコルでも達成可能である(浅い鎮静が目標で、鎮静薬が持続注入されている場合)。

Evidence Gaps : 看護師の鎮静評価の頻度とその報告、鎮静薬の投与方法(持続注入 対 単回投与)は施設間で異なる。これまでの研究で最も頻繁に選択されている鎮静薬(ベンゾジアゼピン系薬)は、現在の臨床実践を反映していない可能性がある。患者と家族の希望や、「浅い鎮静」の範囲内での鎮静深度に関する教育についても考慮されるべきである。それでもやはり、今後の研究では鎮静深度が患者中心のアウトカムに与える影響について焦点を当てるべきである。

鎮静薬の選択

成人重症患者では不安やストレスの軽減、侵襲的処置や人工呼吸を施行しやすくするために、鎮静を必要とすることがある。鎮静の適応、目標、薬理作用、薬物コストなどが鎮静薬を選択する上で重要な決定因子である。2013年PADガイドラインでは、人工呼吸管

理中の成人重症患者ではICU入室期間、人工呼吸期間やせん妄などの短期的アウトカムの改善の観点から、ベンゾジアゼピン系鎮静薬（ミダゾラムやロラゼパム）より非ベンゾジアゼピン系鎮静薬（プロポフォールやデクスメトミジン）の使用を（条件付きで）推奨している（1）。本ガイドラインで我々は、短期的予後と長期的予後の両方の評価が重要であると考えた。これらには、抜管までの期間、浅い鎮静までの時間とせん妄に加えて、長期的アウトカムとして90日死亡率、認知機能と身体機能、退院後の施設入所の割合、精神的機能障害などが含まれた。

その多くが予定入室とならず、ICU入室期間や人工呼吸期間が長くなる内科系や外科系の重症患者と、待機的心臓手術患者は異なる。そのため、我々は人工呼吸管理された待機的心臓手術患者の研究と人工呼吸管理された内科系および外科系の重症患者の研究を区別した。重症病態における鎮静薬や他の薬剤に対する反応に影響を及ぼすゲノム薬理学的要因についても評価した（163）。

心臓手術

Question：心臓手術後の人工呼吸管理中の成人患者の鎮静には、ベンゾジアゼピン系鎮静薬と比較してプロポフォールを使用すべきか？

Recommendation：心臓手術後の人工呼吸管理中の成人患者の鎮静には、ベンゾジアゼピン系鎮静薬よりプロポフォールを使用することを提案する（条件付き推奨、低い質のエビデンス）。

Rationale：8つのRCTを評価した。7つの研究はプロポフォールとベンゾジアゼピン系鎮静薬の持続注入を比較したもので（183～189）、1つはプロポフォールの持続注入とミダゾラムの単回投与を比較したものであった（190）。心臓手術患者では、浅い鎮静までの時間が少なくとも30分以上、抜管までの時間が少なくとも1時間以上短縮することを臨床的に意義があるとした。2つの小規模なRCT（n = 70）では、ベンゾジアゼピン系鎮静薬と比較してプロポフォールによる鎮静が浅い鎮静までの時間を短縮すると報告された（MD - 52分、95%信頼区間 - 77～ - 26；低い質）（185、186）。ベンゾジアゼピン系鎮静薬の単回投与のみを対照とした1研究を含めた7つのRCT（n = 409）で、プロポフォールのほうがベンゾジアゼピン系鎮静薬と比較して抜管までの時間が有意に短いと報告された（MD - 1.4時間、95%信頼区間 - 2.2～ - 0.6；低い質）（183～189）。心臓手術患者で、他の臨床アウトカムについてプロポフォールとベンゾジアゼピン系鎮

静薬の効果を比較したRCTは存在しなかった。最終的にパネルメンバーはプロポフォールによる有益性は有害性を上回ると判断し、そのためベンゾジアゼピン系鎮静薬よりプロポフォールを支持する条件付き推奨を作成した。

内科系および心臓手術以外の外科系患者

Questions：人工呼吸管理中の成人重症患者の鎮静に、ベンゾジアゼピン系鎮静薬と比較してプロポフォールを使用すべきか？

人工呼吸管理中の成人重症患者の鎮静に、ベンゾジアゼピン系鎮静薬と比較してデクスメトミジンを使用すべきか？

人工呼吸管理中の成人重症患者の鎮静に、プロポフォールと比較してデクスメトミジンを使用すべきか？

Recommendation：人工呼吸管理中の成人重症患者の鎮静には、ベンゾジアゼピン系鎮静薬よりもプロポフォールあるいはデクスメトミジンを使用することを提案する（条件付き推奨、低い質）。

Rationale：プロポフォールとベンゾジアゼピン系薬、デクスメトミジンとベンゾジアゼピン系薬、プロポフォールとデクスメトミジンの効果について、重要と思われるアウトカムを3通りそれぞれ別々に評価した。ほとんどの研究では、ベンゾジアゼピン系鎮静薬は間欠的ボラス投与ではなく持続静注で投与されていた。ミダゾラムとロラゼパムが使用された研究は統合した。人工呼吸管理中の重症患者において、浅い鎮静までの時間が少なくとも4時間、抜管までの時間が少なくとも8～12時間（1看護勤務帯）短縮することを臨床的に意義があるとした。

プロポフォール対ベンゾジアゼピン系鎮静薬

7研究で（n = 357）（191～197）で、ベンゾジアゼピン系鎮静薬と比較してプロポフォールが浅い鎮静までの時間を短縮すると報告された（MD - 7.2時間、95%信頼区間 - 8.9～ - 5.5；低い質）。9研究（n = 423）（191、196～202）で、ベンゾジアゼピン系鎮静薬と比較してプロポフォールが抜管までの時間を短縮すると報告された（MD - 11.6時間、95%信頼区間 - 15.6～ - 7.6；低い質）。1件のRCTのみがせん妄について評価し、両群に差を認めなかった（196）。他の重大なアウトカムについてのデータはなかった。プロポフォールの使用は自己抜管の高いリスクと関連していたが（RR 2.2、95%信頼区間0.30～26.45；低い質）、信頼区間が広くこのアウトカムについての信頼性のある結論は出せない。さらに、自己抜管が何らかの害を及ぼし

たかどうか(例えば、再挿管の必要性)は明らかでなかった。この問題は鎮静グループパネルメンバーの臨床医にとっては重要な懸念だったが、ICU患者にとってはそうではなかったかもしれない。総じて、パネルメンバーはプロポフォールによる有益性は有害性を上回ると判断し、そのためベンゾジアゼピン系鎮静薬持続静注よりプロポフォールを支持する条件付き推奨を作成した。

デクスメドミジン対ベンゾジアゼピン系鎮静薬

人工呼吸期間については5つのRCT (n = 1,052) (167, 172, 202~204)で、ICU入室期間については3つの研究 (n = 969) (167, 172, 203)で、そしてせん妄発生率については4つのRCT (n = 1,007) (167, 172, 203, 205)で評価した。バイアスリスクが最も低い研究であるSafety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam (SEDCOM) (n = 366)では、抜管までの時間(MD - 1.90日, 95%信頼区間 - 2.32~-1.48)と、せん妄発症(RR 0.71, 95%信頼区間0.61~0.83)において、ベンゾジアゼピン系鎮静薬持続静注と比較してデクスメドミジンが最も大きい有用性をもたらしており、この推奨作成に際してのエビデンスの等級付けに影響を与えた(167)。

Xuらの研究(205)でも、デクスメドミジンの使用によりせん妄の減少が示され、Dexmedetomidine Versus Midazolam for Continuous Sedation in the ICU (MIDEX)研究(203)ではベンゾジアゼピン系鎮静薬持続静注よりデクスメドミジンの使用が人工呼吸期間を短縮させることが示されたが、評価したすべての研究のプール解析では、ベンゾジアゼピン系鎮静薬持続静注と比較してデクスメドミジンは人工呼吸期間(MD - 0.71日, 95%信頼区間 - 1.87~0.45; 低い質)、ICU入室期間(MD - 0.23日, 95%信頼区間 - 0.57~0.11; 低い質)、せん妄リスク(RR 0.81, 95%信頼区間0.60~1.08; 低い質)において、いずれも統計学的な有益性を示さなかった。注目すべきことに、MIDEX研究(203)では鎮静終了48時間後に一度のみせん妄評価が行われたが、デクスメドミジンによるせん妄発生率の改善は示されなかった。

SEDCOM研究(167)とMaximizing the Efficacy of Sedation and Reducing Neurological Dysfunction (MENDS)研究(172)では、いずれもデクスメドミジン群で高い徐脈の発生率を認めた。しかし、どちらの研究でも徐脈に対する治療介入を要しなかった。総じて、パネルメンバーはデクスメドミジンによる望ましい結果はおそらく望ましくない結果を上回ると判断し、したがってベンゾジアゼピン系鎮静薬よりデク

スメドミジンを支持する条件付き推奨を作成した。

プロポフォール対デクスメドミジン

3つのRCT (n = 850)で抜管までの時間が評価され、いずれもこのアウトカムには有意差は認められなかった(202, 203, 206)。他の重要なアウトカムについてのデータは認められなかった。単一のRCTであるPropofol Versus Dexmedetomidine for Continuous Sedation in the ICU (PRODEX)研究では、デクスメドミジンを投与された患者で鎮静終了後48時間時点のせん妄発生率の減少を示した(203)。プロポフォールと比較して、デクスメドミジンで鎮静された場合のほうが、患者はより効果的なコミュニケーションが可能であった(203)。徐脈と低血圧に関しては、プロポフォールとデクスメドミジンで鎮静を受けた患者で差はなかった(203)。

総じて、ベンゾジアゼピン系鎮静薬と比較して、プロポフォールとデクスメドミジンにはいずれも中等度の有用性(浅い鎮静までの時間や抜管までの時間の短縮)が認められたが、評価されたアウトカムに対するエビデンスの質は低かった。プロポフォールとデクスメドミジンとの間にはアウトカムについて重要な差異は認められなかった。これらの研究で報告されているように、プロポフォールとデクスメドミジンのいずれも有害性は最小限であり、臨床的な意義はないとみなされる。プロポフォールもデクスメドミジンも当初の研究の頃よりいずれも入手コストは低下しているため、これらの鎮静薬の費用対効果は不明である。さらにこれら鎮静薬の入手コストは各国間でも差があり、費用対効果を一般化するのは難しい。それでもやはり、プロポフォールとデクスメドミジンを臨床に取り入れることはおそらく容認可能かつ実践可能であろう。デクスメドミジンは深い鎮静が必要な場合(筋弛緩薬の使用の有無に関わらず)には使用すべきでないとの認識に立って、パネルメンバーは(デクスメドミジンに対して)プロポフォールを使用することの有益性と有害性は拮抗していると判断した。したがって、成人重症患者の鎮静に両薬物を使用する条件付き推奨を作成した。この推奨の実行は、個々の施設でどの薬剤を使用できるか、あるいは薬剤の入手コストに左右されるであろう。

Evidence Gaps:今回定義した重要なアウトカムを評価するための、より大規模でより計画された研究を行う必要がある。抜管までの時間の短縮や病院生存率の向上は長期予後の構成要素ではあるが、患者中心のアウトカムを表す単一の指標としてはもはや十分ではない。以前のQOLや自立度への回復、職場への復帰

を含めた生存者の多くの側面が改善されることにこそ意義がある(207)。ICU入室中から退室後の患者と家族とのコミュニケーションの意義や、それぞれの鎮静薬投与中の患者の認識については、さらなる研究が必要で、今回のガイドラインの推奨内容には記述できなかったが、患者パネルメンバーが鎮静薬の投与中に大きく異なった主観的体験を描写していたことは注目すべきである。鎮静薬の選択と投与方法の決定において、薬物動態および薬力学的検討が組み込まれるべきである(162, 163)。例えば、鎮痛が確立された後のベンゾジアゼピン系鎮静薬の間欠的投与方法のリスクと有益性についても、持続投与方法の場合と比較した研究が必要である。ベンゾジアゼピン系鎮静薬は資源の乏しい地域ではいまだに治療の柱であり、このため経済的な観点からのベンゾジアゼピン系鎮静薬のリスクと有益性についての研究が必要である。加えて、鎮痛優先の考え方の中で、あるいはアナルゴセーション(analgosedation)を補足するものとしての鎮静薬の役割についても、より検討されるべきである。循環動態が不安定、深い鎮静が必要、せん妄のリスクがある、またはアルコール離脱の兆候を認めるような患者に対するベンゾジアゼピン系鎮静薬の役割についても、プロポフォールやデクスメトミジンと比較した研究の必要がある。プロポフォールの使用の増加に伴い、プロポフォール注入症候群(PRIS)のより早期の発見戦略が必要とされており、その発生率と危険因子を特定するための大規模レジストリが行われるべきである。不穏、不安、苦痛を軽減するための非薬理学的対策の役割は、鎮静薬の選択や必要性の観点から見て明らかではなく、したがってこの点に関する推奨は作成できなかった。

客観的鎮静モニタリング

Question : 気管挿管中の成人重症患者の鎮静管理において、客観的鎮静モニタリングツール(脳波を基にしたツールまたは心拍変動、アクチグラフ、誘発電位などのツール)は有用か?

Ungraded Statements : Bispectral index (BIS) モニタリングは、観察研究のデータからより浅い鎮静でも潜在的な有用性が示唆されているが、深鎮静や神経筋遮断時の鎮静薬の調整に最も適していると思われる。

鎮静スケールが使用できない場合、主観的鎮静スケールと比較すると、BISを用いた鎮静の方が鎮静薬の調整がうまくいくかもしれない。

Rationale : ICUにおける客観的鎮静モニタリングツールに関する研究は、主として脳波を基にしたツール(特にBIS)の報告である。アウトカムの改善を検討

したICUでの研究はほとんどなかった(208~210)。ICUにおけるBISの精度を評価するのに用いた方法を **Supplemental Table 14** (Supplemental Digital Content 18, <http://links.lww.com/CCM/D776>) で概説し、評価した32の研究(161, 208~239)の特徴を **Supplemental Table 15** (Supplemental Digital Content 19, <http://links.lww.com/CCM/D777>) に要約した。

これらの研究の研究デザインに関するいくつかの共通の課題が指摘されている。脳波のデータと主観的な鎮静データはしばしば一定の直線的な関係であると考えられているが、それは誤った認識である。なぜなら鎮静がより深くなり患者が反応しなくなる場合、主観的鎮静スケールは最低値をとる(SAS=1またはRASS=-5)のに対して、客観的な脳波を基にしたツールでは平坦脳波になるまで下がり続ける(**Supplemental Fig. 4**, Supplemental Digital Content 20, <http://links.lww.com/CCM/D778>) (211)。逆に鎮静がより浅くなる場合は、不穏が強くなり客観的ツールは最高値に達する(つまりBIS=100)一方で、主観的スケールでは不穏のレベルは上昇し続ける(**Supplemental Fig. 5**, Supplemental Digital Content 21, <http://links.lww.com/CCM/D779>) (211)。さらに、BISのような客観的モニターは患者に刺激を与えなくても測定可能であるが、主観的鎮静スケールは声かけや物理的刺激、場合によっては有害な刺激に対する反応による評価が必要である。これらの刺激は患者のもともとの状態を変化させ、BIS値を上昇させる。したがってBIS値測定のタイミング(つまり刺激前、刺激中、刺激後)によっては、2つの評価法の一致率は影響を受けるであろう。

ICUにおいてBISと主観的鎮静スケールによる評価を比較した32の研究を、主観的評価の刺激からBIS値測定までのタイミング(0~4点)、刺激の種類(0~2点)、深い鎮静に対する調整(0~2点)、脳波信号の質とソフトウェアのバージョンが定義されているか(0~2点)の項目に基づいてスコア化した(161, 208~239)。潜在的な交絡が少ない研究(BIS値測定までのタイミングが4点)ではBISと主観的鎮静スケールの間でより一致する傾向を認めた($P=0.09$)一方で、主観的刺激の効果を示していない研究(BIS測定のタイミングが0点)ではBISと主観的スケールが最も一致しなかった(**Supplemental Fig. 6**, Supplemental Digital Content 22, <http://links.lww.com/CCM/D780> の赤色の楕円を参照)。

3つの研究で、鎮静を評価するのにBISを用いた効

果を主観的ツールと比較して検証した(209~211)。これらの研究は、臨床的に同等の鎮静(Ramsay 4)にも関わらず鎮静薬の総投与量の減少とより早い覚醒時間(208)、処置に関連した合併症の減少(Ramsay 2~3)(209)、ミダゾラムおよびフェンタニル投与量の減少、不穏の減少、気管切開の必要性の減少、ICU入室期間の短縮を示した(210)。

Evidence Gaps : ICUにおける鎮静モニターを評価する研究方法論がまだ標準化されておらず、結果として前述したようにさまざまな研究デザインが存在する。最善の構成要素や手法を定義することが研究の質を改善させるであろう。研究の厳密さが改善されることで、さまざまな客観的鎮静モニタリングツール間や、客観的および主観的鎮静スケール間での比較が可能になるかもしれない。鎮静深度(特にほとんどの患者が浅く鎮静された時代の)、鎮静評価中の刺激、患者の病態の違い(脳神経疾患か非脳神経疾患か)が、客観的ツールの信頼性に影響を与え得るかというような課題に対する最善のアプローチを定義するために、さらなる研究が必要である。最後に、これらのツールが主観的鎮静スケールと比較して患者のアウトカムを改善させるか、あるいは医療資源の消費を減少させるかを確認するために、アウトカムを評価するより多くの研究が必要である。

身体抑制

Question : 気管挿管下の、あるいは非気管挿管下の成人重症患者における身体抑制に関連するその実施率、根拠およびアウトカム(害と益)は何か?

Ungraded Statements : 身体抑制の実施率は国によって大きく異なるが、成人重症患者ではしばしば使用されている。

クリティカルケア領域の医療者は、身体抑制に関する有用性と安全性(例えば、計画外抜管、強すぎる不穏)を示す研究が不足しているにも関わらず、自己抜管や医療機器の誤抜去予防、転倒転落の回避、攻撃的な患者から医療者を守るために、身体抑制を行うと報告している。

Rationale : 患者中心のケアの向上に焦点が当てられる時代では、身体抑制が成人重症患者のケアとアウトカムに与える影響については議論の余地がある。身体抑制は「患者の上肢、下肢、体幹または頭部を患者自身が自由に動かすことができないよう、またはその機能を制限する何らかの手法、物理的または機械的装置、器具、用具」と定義される(240)。このクエスチョンは、特に足首、手首、上半身に装着される物理的抑

制に焦点を当てている。身体抑制の頻度は、ヨーロッパのいくつかの国の0%から北米の75%超と幅広く異なっている(Supplemental Table 16, Supplemental Digital Content 23, <http://links.lww.com/CCM/D781>)(168, 241~261)。身体抑制の方法や部位(例えば、手首、足首、上半身)についても同様にさまざま、医療資源の豊富な国々では市販の抑制器具の使用が報告されている(242, 245~247, 249, 252, 255, 260, 262~268)。

医療者は、自己抜管やチューブの位置異常かつ/または医療機器の誤抜去の予防(242, 246, 249, 255, 262, 263, 265, 266, 269)、患者の体動の制御(249, 262, 265, 266, 269)、攻撃的な患者からの医療者の保護(263)、転倒転落の防止(242, 263, 266)など、患者の安全性を高めることを含む多くの理由で、ICUにおける身体抑制の使用を歴史的に正当化してきた(242, 249, 252, 262, 263)。あまり一般的でない使用理由として、次のようなものがある。患者の姿勢/体位の保持(249, 266)、スタッフの休憩中の人員不足または監視の不足(249, 263, 265)、患者、家族、他の医療者からの提案に応じて(265)である。

今日まで成人重症患者の身体抑制使用の安全性と有用性に関するRCTは行われていない。身体抑制使用と重症患者のアウトカムを研究したいくつかの記述的研究では、身体抑制によって防ごうとしているイベントの発生率が逆に高まったと報告している。そのイベントには、計画外抜管と再挿管の増加(245, 247, 267, 268)、意図しない機器の誤抜去の増加(268)、ICU入室期間の延長(245)、不穏の増加、ベンゾジアゼピン系鎮静薬、オピオイド、抗精神病薬の使用の増加(244, 268)、せん妄または失見当識のリスクの増加(257, 259, 268, 270, 271)が含まれている。

修正可能もしくは修正不能な特定要因が、成人重症患者の身体抑制リスクを増加させる。これらの要因には以下が含まれる。高齢(250, 264)、非昏睡レベルの覚醒状態、せん妄を含む神経疾患もしくは精神疾患(257, 258, 261, 268)、鎮静薬の種類/戦略(169, 242, 261, 272)、人工呼吸器使用(242, 261, 263)、侵襲的デバイスの使用(246, 250)、看護師対患者の比率と仕事量の負担感(242, 268, 271)、1日の中の時間帯(249)である。興味深いことに、早期運動療法プログラムに参加している患者(273)で早期にせん妄に対する薬物治療を受けている患者(272)やアルコール摂取歴のある患者(268)では身体抑制が少なかった。

ICU入室中の身体抑制に対する患者自身の認識はさまざまであるが、しばしばICU退室後まで持続する強

い情動反応を誘発する(169, 269)。身体抑制の使用頻度、意図しない結果、患者の身体抑制に対する認識を考慮すると、クリティカルケア領域の医療者は、身体抑制を開始または継続する前に、成人ICU領域におけるこの行為の害と益について慎重に検討すべきである。一部の国々では「抑制フリー」のICU環境について報告されているが、それはベッドサイド付添人を利用したり、かつ/または薬物的抑制が増加することで可能になっているのかもしれない。

Evidence Gaps : 身体抑制を減らす努力によって、潜在的な危険性をはらむ鎮静薬や抗精神病薬が増量して意図しない結果を招くことになるかどうかは明確になっていない。看護スタッフの配置パターン、スタッフ教育、患者/家族のアドボカシー（訳注：権利の代弁、擁護など）が、ICUにおける身体抑制の使用頻度に与える影響も未だ解明されていない。特にICUでの終末期ケアにおける身体抑制の必要性と倫理については、さらなる研究が必要である。最後に、患者関連アウトカムに対する身体抑制の真の効果はRCTで調査されるべきである。

せん妄

せん妄は成人重症患者ではよく見られる。ICUで遭遇するせん妄とその他の環境下のせん妄は、病態生理学的には同等のものと考えられている。せん妄は臨床診断であり、多くの研究で、Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) や Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) などのスクリーニングツールを使ってせん妄を検出している(274, 275)。せん妄は罹患した患者やその親族を動揺させ、アウトカムの悪化に関連しており、ICU入室期間や入院期間とコストをより増加させる(276)。この領域には多くのリサーチギャップが存在している(277)。このガイドラインでは、6つの実践可能なクエスションと5つの記述的なクエスションを取り上げた(トピックの優先順位リストはSupplemental Table 17 [Supplemental Digital Content 24, <http://links.lww.com/CCM/D782>] を、投票結果はSupplemental Table 18 [Supplemental Digital Content 25, <http://links.lww.com/CCM/D783>] を参照)。せん妄グループの推奨作成に使用したエビデンスサマリーとエビデンスから決定までの(EtoD)表はSupplemental Table 19 (Supplemental Digital Content 26, <http://links.lww.com/CCM/D784>) で、すべてのメタ解析のフォレストプロットはSupplemental Figure 7 (Supplemental Digital Content 27, <http://links.lww.com/CCM/>

D785) で確認できる。

危険因子

Question : 成人重症患者において、せん妄の発生(例えば、発生率、有病率、または日内推移)、せん妄の罹病期間、重症度に関連する素因的もしくは誘因的危険因子はどれか？

Ungraded Statement : 以下の危険因子については、成人重症患者のせん妄に関連することが強いエビデンスにより示されている。「修正可能な因子」—ベンゾジアゼピンの使用や輸血、「修正不可能な因子」—加齢、認知症、先行する昏睡、ICU入室前の緊急手術や外傷、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) スコアやASAスコアの上昇。

Rationale : 2000年から2015年11月の間に発表された、多変量解析もしくはランダム化のいずれかを用いて心臓手術を受けていない成人重症患者のせん妄を評価した68の研究から、潜在的な危険因子としての変数を評価した(Supplemental Table 20, Supplemental Digital Content 28, <http://links.lww.com/CCM/D786>)。検索した論文のバイアスリスクをスコア化し(コホート研究にはScottish Intercollegiate Guidelines Network quality checklistを、比較対照試験にはコクランの方法を使用)、研究を高い質、容認可能な質、低い質に分類した(Supplemental Table 21, Supplemental Digital Content 29, <http://links.lww.com/CCM/D787>)。各変数は3つの基準により評価された。1) 調査した研究の数、2) 調査の質、3) 研究を超えてどこまで一貫性があるか(つまり、50%以上の研究で相関の方向性に一貫性があった)。研究間で背景に差があるため、相関の強度は集約しなかった。危険因子とせん妄の増加との関連について、強い、中等度、または不確実なエビデンスがあるか否かを、未検討ではあるが次の基準を用いて定義した。強い — 一貫性のある2つ以上の質の高い論文がある。中等度 — 一貫性のある質の高い論文1つと1つ以上の容認可能な質の論文がある。不確実 — 一貫性のない結果で、強いエビデンスや中等度のエビデンスの基準を満たさない(278)。素因的もしくは誘因的危険因子は多くの調査で同時に研究されているため、評価は一体化させた。

ベンゾジアゼピンの使用と輸血投与の2つだけが、スクリーニングツールで検出されたせん妄との相関に強いエビデンスを持つ修正可能な因子であった(Supplemental Table 22, Supplemental Digital Content 30, <http://links.lww.com/CCM/D788>)。せん

妄との相関に強いエビデンスを持つ修正不可能な危険因子は、加齢、認知症、先行する昏睡、ICU入室前の緊急手術や外傷、APACHEスコアやASAスコアの上昇であった。性別、オピオイドの使用、人工呼吸は、それぞれがせん妄発生のリスクを変化させないと強く示されている。せん妄のリスクを増大させるものとして、次のものに中等度のエビデンスがある。高血圧の既往、神経疾患による入院、外傷、向精神薬の使用（例えば、抗精神病薬、抗痙攣薬）。呼吸器疾患の既往、内科系の入院、ニコチンの使用、透析または持続的血液濾過、Glasgow Coma Scale低値は、それぞれがせん妄のリスクを高めないと中等度に示されている。鎮静薬の選択がどのようにせん妄に影響するかについては「鎮静セクション」を、睡眠とせん妄の関係に関しては「睡眠セクション」を参照のこと。せん妄に関連する他のすべての潜在的危険因子についてのエビデンスは未だに結論が出ていない。

予 測

Question：成人重症患者のせん妄は予測できるか？

Ungraded Statement：ICU入室時と入室後24時間の両時点でのせん妄危険因子を含めた予測モデルが検証された結果、成人重症患者においてせん妄を予測できることが示された。

Rationale：ICUせん妄を予測するモデルを用いた研究を4つ(279～282)確認し、うち3つは計量心理学的に強いと判断された(Supplemental Table 23, Supplemental Digital Content 31, <http://links.lww.com/CCM/D789>) (280～282)。このうち2つの研究は、PREdiction of DELIRium in ICu patients (PRE-DELIRIC) モデルを用いたICU入室後24時間以内のせん妄の予測を目的としたものである(280, 281)。多国間研究では、10の予測因子(年齢、APACHE-IIスコア、入院群、緊急入院、感染、昏睡、鎮静、モルヒネ使用、尿素値、代謝性アシドーシス)により、受信者動作特性曲線下面積(AUROC)が0.77(95%信頼区間0.74～0.79)のモデルとなった(281)。もう1つの質の高い多国籍研究(282)では、ICU入室時に得られる患者特性により、せん妄を予測するモデルが構築された。この早期(Early, E)-PRE-DELIRICモデルでは、9つの予測因子(年齢、認知機能障害の既往、アルコール依存の既往、血中尿素窒素、入院区分、緊急入院、平均動脈圧、副腎皮質ステロイド使用、呼吸不全)が用いられ、AUROCは0.76(95%信頼区間0.73～0.77)であった。PRE-DELIRICモデルとE-PRE-DELIRICモデルはいずれも同じような予測能

を有するため、利用可能な予測因子に基づいてモデルを選択できる(Supplemental Table 24, Supplemental Digital Content 32, <http://links.lww.com/CCM/D790>)。いずれのモデルもせん妄スクリーニングはCAM-ICUのみに基づいたものである。

Evidence Gaps：将来的なせん妄に関する病因学的研究は、現在はエビデンスの結論が出ていないが修正の可能性のある推定危険因子に重点を置くべきである。併存症、敗血症、ニコチンおよびアルコール依存などの既知のせん妄危険因子の減少効果や、オピオイドや全身性ステロイドの使用が及ぼすせん妄負荷や患者アウトカムへの影響はわかっていない。これらの研究では交絡が重要な問題である。そのため、せん妄危険因子に関する将来的な研究では、事前に考慮すべき危険因子に基づいた適正な調整を行うべきである。

評 価

Question：成人重症患者では、(妥当性のあるツールを用いたせん妄評価を行わないのに対して)妥当性のあるツールを用いてせん妄を評価すべきか？

Good Practice Statement：成人重症患者は妥当性のあるツールを用いて定期的にせん妄の評価が行われるべきである。

Remarks：前回のガイドラインには、痛み、鎮静、せん妄スクリーニングツールの計量心理学的評価が掲載されている(1)。使用可能なせん妄スクリーニングツールの計量心理学的再評価は、今回のガイドラインでは実施されていない。このクエスションの焦点は、臨床診療において(評価ツールを使用しない場合に対する)何らかのせん妄評価ツールを使用することの効果である。

Rationale：せん妄評価を検討した研究の多くでは、評価介入を1つ以上の管理戦略と結び付けており(8, 110, 283)、せん妄のモニタリング自体と関連するアウトカムを評価することが難しい。3つの研究で具体的にせん妄評価の効果を検討している(284～286)が、これらは研究デザインと評価アウトカムの選択に大きな違いがある。2つの研究(284, 285)では、せん妄評価とICU入室期間または人工呼吸期間には関連がないことが明らかになった。3つの研究では、せん妄の診断や治療までの時間を評価した。1つの研究はCAM-ICUを用いたスクリーニングと臨床評価(285)を比較し、診断までの時間または抗精神病薬による治療までの時間に差はないと報告した。CAM-ICU群では抗精神病薬の投与日数は多かったが、抗精神病薬の総投与量は両群で同等であった。4つのうちで最大規

模の研究(286)では、評価ツールの導入とハロペリドール使用を比較しており、この研究におけるせん妄頻度と罹病期間の代用としている。ツール導入後ではより多くの患者がハロペリドールで治療されたが、導入前の患者と比較するとより低用量かつ短期間であった。Readeら(287)は、CAM-ICUを用いた評価の期間と、せん妄の定義が記載されたフォームを用いた看護師による体系化されていない評価の期間を、クロスオーバー研究で比較した。CAM-ICU評価期間では体系化されていない評価期間と比較して、せん妄であった看護シフトの割合が有意に低く、またせん妄罹病期間が短かった。系統的なせん妄の検出によってせん妄の有病率が誤って高く報告されることがあり、そうした結果では、せん妄減少のための介入努力が持つこのアウトカムに対する本来のインパクトを捉えることが難しくなる。導入戦略はそれぞれ異なっており、またそれぞれの研究ごとの重大なデザイン上の制限から、エビデンスの評価は低い～非常に低い質となった。これらの研究はSupplemental Table 25 (Supplemental Digital Content 33, <http://links.lww.com/CCM/D791>)にまとめている。いずれの研究も患者への有害事象は報告していないが、このレベルのエビデンスの質と、研究デザインや結果の不均一性から、推奨とすることはできなかった。このエビデンスでは、せん妄スクリーニングが単独で有益かどうかを証明することができない。

せん妄モニタリングがその潜在的な不利益よりもはるかに大きな潜在的有益性を有することを考慮し、等級付けされた推奨に代わり、等級付けされない(ungraded) Good Practice Statementを公表する。研究の複雑性のため、文献の要約やエビデンスの質の評価はできなかった。せん妄モニタリングの最も重要な潜在的有益性は、早期の病態覚知によって臨床評価や介入を早められることである。早期発見により病因の迅速な同定と(可能であれば)修正を行い、症状の軽減、(薬理的または非薬理的)治療、治療効果判定を患者に経験させることができる可能性がある。ICUおよび非ICU環境での複数の研究で、ベッドサイド看護師や医師は検証されたスクリーニングツールを用いないとせん妄を認識できないことがわかっている(285, 287～294)。

せん妄の背景要因の早期発見の可能性に加え、せん妄の見逃しによって起こる結果はどのようなものになるだろうか？せん妄はICUの患者、家族、ICUスタッフにとっても悲惨な経験である(295～298)。証明されていないが、こうした苦痛はスタッフと患者/家

族間でせん妄について話し合うことによって緩和される可能性がある。定期的なせん妄モニタリングは、こうした話し合いの土台となるかもしれない(299)。ICUにおける経験に関する質的研究では、せん妄患者は医療スタッフよりも家族に対してより強い信頼を寄せ、より大きな励ましを受けるということが一貫して強調されている(295, 300)。せん妄の早期発見と同定は、恐怖症状が出現したときに安心感を抱かせることによって患者に有益である可能性がある。

CAM-ICUまたはICDSCを用いたせん妄スクリーニングは迅速である(2～5分)(284, 286)。近年のシステマティックレビューで、成人重症患者に対するせん妄スクリーニングツールの計量心理学的特性が更新された(301)。

臨床評価と比較した場合のせん妄スクリーニングツールの感度と特異度、およびスクリーニングツールが臨床診断に代用される時の再現性と信頼性は、ICU患者層(例えば、心臓手術後ICU、あるいは神経学的損傷患者)によってさまざまである(51, 302, 303)。最近の発表(304)では、せん妄の重症度を記録するものとして新たに検証されたツール(ICU-7)を解説し、せん妄重症度がアウトカムの悪化に関連することを示唆している。せん妄を予防かつ/または治療する戦略を検討した臨床試験のほとんどすべてが、せん妄評価ツールに基づいている。せん妄に着目したいずれの研究も、その一般化可能性は臨床診療におけるこれらのツールに依存している。ツールの特性(およびそれらの交絡因子)はよく解説されており、こうした研究結果は将来の臨床研究に役立つだろう。

せん妄スクリーニングの欠点も考慮されるべきである。スクリーニング偽陽性はCAM-ICUでもICDSCでも稀ではあるが、不要な薬理的または非薬理的治療を行うという可能性がある。ICUでの抗精神病薬の使用は、ICU退室後や退院後まで投与が続けられ処方者が長期化することとしばしば関連する(305～307)。せん妄スクリーニングは、看護スタッフにとって負担になる可能性がある(287)。Best practice statement作成に必要な基準に合わせれば、CAM-ICUやICDSCによるせん妄評価の普及による有益性はどんな潜在的不利益をも大きく上回ると考える。

Evidence Gaps:せん妄よりも長く研究されてきた痛みと不穏の評価を支持する現在のエビデンス総体は、せん妄モニタリングにおける将来の研究のための何らかの手引きとなる可能性がある(19, 106, 110, 308～310)。いくつかの研究(18, 310)は、患者のアウトカムを改善するための評価ツールの能力は、用い

られるトレーニング戦略の強度と展開される医療の品質改善活動に関連している可能性があることを示唆している。近年の観察研究(311)では、高いせん妄モニタリング遵守率(アドヒアランス)(つまり、ICU入室日数の50%以上での評価実施)と患者アウトカムの改善(すなわち、院内死亡率の低下、ICU入室期間の短縮、人工呼吸期間の短縮)に関連があった。将来的な研究では、神経学的一次診断を受けた患者のような多様な集中治療患者層を含めるべきである。せん妄評価の効果を検討した質の高い研究がなく、せん妄評価と患者中心のアウトカム、治療の決定、患者と家族の満足度、およびスタッフの満足度との関係を理解する上での隔たりが明らかとなっている。

覚醒レベルと評価

Question : 覚醒レベルは妥当性のあるスクリーニングツールによるせん妄評価に影響するか?

Ungraded Statement : 患者の覚醒レベルは妥当性のあるスクリーニングツールによるせん妄評価に影響する可能性がある。

Rationale : 4つの観察コホート研究で、CAM-ICU、ICDSC、RASSによって評価された異なる覚醒レベルおよび鎮静深度でのせん妄評価を調査した(312~315)。これらの研究ではRASS = -3の患者の多くが「評価不能」とみなされたため、せん妄陽性率に関するデータはRASS = 0 ~ -2の範囲の影響での評価に限られている。これらのデータでは、鎮静によって引き起こされた可能性のあるせん妄と(鎮静の有無にかかわらず)その他の病理学的変化によるせん妄を区別することができない。

総計12,699回のせん妄評価(97%はCAM-ICU関連)が、RASS = 0 ~ -2の患者で検討された。患者がRASS = -2であった時、(RASS = -1 ~ 0の場合に比べて)せん妄評価陽性の尤度は有意に高く(77% vs. 23%, $P < 0.0001$)、これは患者の覚醒レベルがせん妄評価に影響することを示唆している。しかしながら、せん妄は覚醒レベルが低下しても起こり得ることから、これらのデータからは何も推断することはできない(Supplemental Table 26, Supplemental Digital Content 34, <http://links.lww.com/CCM/D792>)。鎮静薬持続投与中にせん妄が見られた患者の12%で、持続投与中止後2時間以内に症状が消失したとするPatelらの研究(312)を除き、併用鎮静薬の結果としてのせん妄評価陽性が患者アウトカムに影響するか、あるいは鎮静は患者評価における単なる交絡要因に過ぎないのかを疑問点として報告した研究はない。これまでの

研究がせん妄はアウトカムの悪化に関連するとしていることを考慮すれば、覚醒レベルが低下している場合であっても、臨床医はこのような状況下でのせん妄の重要性を軽視すべきではない(316~318)。

Evidence Gaps : せん妄における覚醒レベルの影響は、将来の研究で必要となる。これには入院先決定などの患者処遇や長期認知機能障害などの重要なアウトカムにおけるせん妄評価に対する(鎮静薬の併用投与の有無にかかわらず)異なる覚醒レベルでのせん妄の影響が含まれる。

アウトカム

せん妄

Questions : 成人重症患者における短期的および長期的アウトカムはどのようなもので、またこれらには因果関係があるか?

Ungraded Statements : 成人重症患者でのせん妄スクリーニング陽性は、ICU退室3ヶ月後および12ヶ月後における認知機能障害に強く関連しており(316~319)、入院期間延長にも関連している可能性がある(257, 279, 316, 320~327)。

成人重症患者のせん妄は、PTSD(328~333)や集中治療後ストレス障害(316, 333~336)とは関連していないことが一貫して示されている。

成人重症患者のせん妄が、ICU入室期間(257, 258, 272, 279, 318, 320~326, 334, 337~352)、自宅以外への退院(257, 342, 344, 353, 354)、うつ状態(330, 356)、身体機能/介護依存度(330, 334, 350, 353, 354, 357~360)、あるいは死亡率(316, 357)と関連することが一貫して示されている訳ではない。

Rationale : 19,658例の患者が組み込まれた48の研究が、ICUせん妄がアウトカムに関連している可能性があることを示しているにもかかわらず、せん妄とこれらのアウトカムの複雑な関係は未だ完全には明らかになっていない(257, 258, 279, 316~326, 330~332, 334~354, 356~358, 360~365)(Supplemental Table 27, Supplemental Digital Content 35, <http://links.lww.com/CCM/D793>)。我々は、これらの関連性は因果関係を意味するものではなく、また特に認知機能に関連する将来的研究が必要な領域であることを際立たせるものであることを強調する。ICUせん妄のアウトカムデータのもう1つの大きなギャップには、せん妄が患者、家族、介護者にリアルタイムで及ぼす心理的な負担などがある。

急速可逆性せん妄

Question : 急速可逆性せん妄 (rapidly reversible

delirium, 訳注：鎮静薬中断後2時間で消失するせん妄)の短期的および長期的アウトカムはどのようなものか？

Ungraded Statement：急速可逆性せん妄は、一度もせん妄になったことがない患者と同様のアウトカムに関連している。

Rationale：102例の患者を登録して盲検化評価を行った前向き観察研究(312)では、急速可逆性鎮静関連せん妄を生じた12例と一度もせん妄を発症しなかった10例の患者とで、アウトカム(ICU入室期間、入院期間、退院先の状況、1年死亡率)は同様であった。ほとんどの患者(n=80)はせん妄であるか、必ずしも急速可逆性せん妄とは限らない状態で、急速可逆性鎮静関連せん妄もしくはせん妄を発症したことがない患者に比べてアウトカムが不良であった。これらの予備的データは、急速可逆性せん妄である少数の患者群にとって、せん妄は特別に評価された有害な臨床アウトカムとは関連していないことを示唆している。せん妄評価は、これらのせん妄亜型を同定するために、DSI(SAT)の前後で実施されるべきである。

薬理学的予防と治療

予防

Question：すべての成人重症患者でせん妄を「予防する」ために薬物が(この薬物の使用なしに対して)使用されるべきか？

Recommendation：ハロペリドール、非定型抗精神病薬、デクスメトミジン、 β ヒドロキシ β メチルグルタリルコエンザイムA(H mg-CoA)還元酵素阻害薬(つまり、スタチン)、あるいはケタミンを、すべての成人重症患者におけるせん妄の予防に使用しないことを提案する(条件付き推奨、非常に低い～低い質のエビデンス)。

Rationale：この推奨に関して重要と考えられるアウトカムには、せん妄の発生頻度と罹病期間、人工呼吸期間、ICU入室期間、死亡率などがある。術後管理のためにICUに入院した成人患者に対する単施設ランダム化試験が、ハロペリドール(366)、非定型抗精神病薬であるリスペリドン(367)、デクスメトミジン(368)についてそれぞれ検討された。各研究が、せん妄発生の有意な低下を報告し、薬物使用が好ましいという結果であった。非心臓手術後の計画的ハロペリドール静注投与(n=457)(RR 0.66, 95%信頼区間0.45~0.97; 低い質)(366); 待機的な心臓手術後のリスペリドンの単回投与(n=126)(RR 0.35, 95%信頼区間0.16~0.77; 低い質)(366, 訳注: 367の誤

植)、非心臓手術後の計画的低用量デクスメトミジン(n=700)(オッズ比[OR] 0.35, 95%信頼区間0.22~0.54; 低い質)(368)。今回のエビデンスプロファイルには含まれていないが、最近発表された、せん妄のない成人重症患者1,789例における二重盲検プラセボ対照RCTでは、ICUにおいてせん妄が発症するまで低用量ハロペリドールを静注投与してもせん妄予防に効果はなく、90日生存率にも影響しないことが判明した(369)。もう1つ別の研究では、APACHE-IIスコア=22(SD \pm 7.8)の成人重症患者への低用量デクスメトミジンの夜間投与が、ICU入室期間中せん妄のない状態を維持した患者の割合の有意な増大(80% vs. 54%, $P=0.008$)と関連があることが示唆された(370)。

各研究で一貫してせん妄発生が減少しているにも関わらず、せん妄グループが重要だと考えるその他のアウトカムに関して、統計学的に有意な、かつ/または臨床的に意味のある差異を報告したものはなかった。このクエスチョンに対する情報を提供するランダム化試験には、これらの研究を代表するような(主として内科系の)ICU患者と比べて重症度が平均して半分にも満たない外科系成人患者が含まれていた(366~368)。疾患重症度とせん妄出現に強い相関があることを考慮すると(365)、疾患重症度の低い外科系患者から得られたデータは、慎重に解釈しなければならない。

急性重症患者の多くはICU入室時点でせん妄があるため、このようなICU患者集団にはせん妄予防戦略は適応にならないだろう。このようなエビデンスとの隔たりと、各研究の対象集団をより広範囲の成人重症患者集団へ一般化することができないことを合わせ考えると、現在の推奨は、せん妄予防の目的で成人重症患者の大部分を1つ以上の薬物に曝露させることによって生じる潜在的なリスクやコストが、いかなる有益性をも上回るのではないかというパネルメンバーの懸念を反映している。

3つのコホート研究では、重症疾患中にスタチン使用を中止するとせん妄発生が増加することが示唆されている(371~373)。しかしながら、ICUに入室したせん妄のない心臓手術患者における最近のランダム化試験(このクエスチョンのエビデンスプロファイルには含まれない)では、術前のアトルバスタチンの使用はせん妄の出現に影響を及ぼさなかった(374)。ガイドライン作成の時点で、成人重症患者におけるせん妄予防の主要予防薬としてのNMDA受容体拮抗薬の役割が、ランダム化試験で前向きに評価されている。最

近の大規模RCTでは、麻酔用量未満のケタミンの術前単回投与は、一部がICU入室を必要とするような高齢者の大手術後のせん妄を減らさなかった(375)。

亜症候性せん妄の治療

Question：亜症候性せん妄を示すすべての成人重症患者で、「亜症候性せん妄を治療する」ために薬物が(この薬物の使用なしに対して)使用されるべきか？

Recommendation：成人重症患者における亜症候性せん妄の治療にハロペリドールまたは非定型抗精神病薬を用いないことを提案する(条件付き推奨, 非常に低い～低い質のエビデンス)。

Rationale：亜症候性せん妄は、せん妄のアウトカムを予測できる症状の一部であり、ICDSCスコアが8点中1～3点の時であり、成人重症患者の約30%に生じる(342)。亜症候性せん妄を発症した重症患者は、せん妄(ICDSC \geq 4点)でも亜症候性せん妄でもない患者と比べて、ICU内で死亡しやすく、入院期間が長く、自宅退院より長期療養施設への転院が多い(342)。CAM-ICUによる評価での亜症候性せん妄の罹病期間は、施設に収容される(訳注：自宅退院ができない)オッズ比上昇の独立した予測因子である(376)。この推奨に対して重要と考えられるアウトカムは、せん妄の発生率・罹病期間・重症度、人工呼吸期間、ICU入室期間、死亡率などである。いずれのRCTにおいても、亜症候性せん妄と症候性せん妄(ICDSC \geq 4点)患者を同定するのにICDSCが用いられている。重症内科系および外科系患者において、60例の成人人工呼吸患者でプラセボ投与と比較して、ハロペリドール1 mgの6時間ごとの計画的静注投与は、せん妄の発生頻度、罹病期間、あるいはせん妄初発までの時間、人工呼吸期間、ICU入室期間の変化に関連しなかった(377)。101例の心臓手術患者でプラセボ投与と比較して、リスペリドン投与(0.5 mg, 8時間ごと)は亜症候性せん妄から症候性せん妄への移行が減少することと関連していた(RR 0.41, 95%信頼区間0.02～0.86)(378)。

このようなせん妄発生の減少にも関わらず、せん妄グループが重要だと考えるその他のアウトカムのいずれにも、統計的に有意な、かつ/または臨床的に意義のある差異は示されなかった。このようなエビデンスとの隔たり、疑問の余地がある臨床的有益性、そしてHakimら(378)による研究データを、より疾患重症度が高く、異なったせん妄の危険因子を持つ内科系・外科系重症患者全体へ当てはめられる可能性のなさを考慮すれば、現在の推奨は、成人重症患者全体の35%にまで抗精神病薬治療に曝露させかねないという、パネルメンバーの懸念を反映している(379)。亜症候性

せん妄の治療薬としてのデクスメトミジン、H mg-CoA還元酵素阻害薬(つまり、スタチン)、あるいはNMDA受容体阻害薬(例えば、ケタミン)の役割は、ランダム化試験で評価されていない。

せん妄治療

Question：せん妄のある成人重症患者のせん妄治療には、薬物が(この薬物の使用なしに対して)使用されるべきか？

抗精神病薬/スタチン

Recommendation：せん妄治療にハロペリドール、非定型抗精神病薬、またはH mg-CoA還元酵素阻害薬(つまり、スタチン)を日常的に用いないことを提案する(条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。

Rationale：このクエスチョンに対して最も重要とみなされるアウトカムには、せん妄の罹病期間、人工呼吸期間、ICU入室期間、死亡率などがある。総計6つのRCTが同定され、ハロペリドール(n=2)(380, 381)、非定型抗精神病薬(クエチアピン)(n=1)(382)、ジブラシドン(n=1)(380)、オランザピン(n=1)(383)、スタチン(つまり、ロスバスタチン)(n=1)(384)であった。エビデンスプロファイルには含まれていないが、最近の成人重症患者におけるランダム化試験では、高容量シンバスタチンはせん妄や昏睡である日数を減少させなかった(385)。NMDA受容体阻害薬(例えば、ケタミン)のせん妄治療への使用に関して、推奨を示すようなエビデンスはなかった。

このエビデンスは、定型抗精神病薬であるハロペリドール、非定型抗精神病薬(例えば、クエチアピン、ジブラシドン)、あるいはスタチンの使用は、せん妄罹病期間の短縮、人工呼吸期間やICU入室期間の減少、死亡率の低下とは関連がないことを示唆している。このクエスチョンを提起したランダム化試験は内科系および外科系の両重症患者群で実施されたが、いずれの試験でも不穏または幻覚に対して、オープンラベルで抗精神病薬のレスキュー投与が用いられている(368, 380～384, 386)。このような試験におけるプラセボ群に対するオープンラベルの薬物投与が、帰無仮説に対するこれらの研究の結果にバイアスが生じた可能性がある。これまでの研究のサンプルサイズが小さいことを考慮すると、ハロペリドールや非定型抗精神病薬の望ましくない効果は未だ不明確である。

この推奨ではせん妄治療における抗精神病薬の「日常的な」使用に反対しているが、パネルメンバーの臨床経験に基づき、せん妄の副次的症状としての不穏、恐怖、幻覚、妄想などで重大な苦痛を感じている患者、もしくは不穏のため自傷他害の恐れがある者では、こ

これらの苦痛の症状が改善するまでの短期間、ハロペリドールや非定型抗精神病薬を使用することが有益である可能性がある。ICUでせん妄に対して抗精神病薬が開始された患者は、退院後も不必要にこうした薬物を投与され続けることが多い(305～307)。抗精神病薬治療に継続的に曝されると、重大な有病率上昇と経済的コストをもたらす可能性がある。パネルメンバーは、ハロペリドールまたは非定型抗精神病薬のいずれも、その使用によって生じる望ましくない結果は、せん妄のある成人重症患者の多くにとって利点を大きく上回っていると判断しており、したがってこうした薬物の日常的な使用に反対する条件付き推奨を公表した。

デクスメデトミジン

Recommendation：人工呼吸管理中の成人患者で不穏のためにウィーニング/抜管ができない場合、せん妄に対してデクスメデトミジンを使用することを提案する(条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。

Rationale：せん妄患者の人工呼吸器離脱の妨げとなっている不穏症状に対する治療薬としてのデクスメデトミジンの役割を検討したRCTでは、15のICUにおける21,500例の気管挿管患者のスクリーニングから71例が登録されて、(デクスメデトミジンのメーカー提供の)総資金を使い切ったため早期終了された(386)。デクスメデトミジンは(プラセボに対して)試験のランダム化から最初の7日間での人工呼吸器フリー時間にわずかながらも統計的に有意な増加と関連していたが(MD 17.3時間, 95%信頼区間4.0～33.2; 非常に低い質)、デクスメデトミジンの使用はICU入室期間や入院期間、あるいは退院時の退院先に影響しなかった。患者は一般的にオピオイド投与を受けておらず、不穏の中には痛みと関連したものがあつた可能性があり、急性アルコール離脱で登録された患者数は報告されていない。

パネルメンバーは、不穏のためにウィーニング/抜管ができない人工呼吸管理中のICU患者に対するデクスメデトミジンの使用による好ましい結果は、使用によって生じ得る好ましくない結果を大きく上回っていると判断しており、そのため成人重症患者の限られた集団での使用を支持する条件付き推奨を作成した。不穏のないせん妄患者や不穏はあるが人工呼吸器の離脱の妨げになるほどではない患者でのデクスメデトミジンの役割は不明である。せん妄という状況における人工呼吸管理中の成人重症患者に対する鎮静の選択に関する推奨は「鎮静薬の選択」での推奨に見つけることができる。

Evidence Gaps：薬理的予防戦略に関する研究

は、せん妄のない患者を評価する必要がある、重症内科系患者を登録してせん妄予防の有益性が最大となる患者群を同定し、臨床的に意義のあるアウトカムを評価すべきである。亜症候性せん妄治療の研究などの方法論の改善のためには、亜症候性せん妄の重要性、特性、測定に関する我々の理解を深めておく必要がある。さらに、将来的な研究では亜症候性せん妄を全体として捉えるのではなく、特定の症状(例えば、不安)を対象にすべきである。せん妄治療の研究は、せん妄の原因が異なる(また、それゆえ治療に対する反応も異なる)場合があること考えると、より同質のハイリスクのICU患者集団に焦点を置くべきである。症候性の苦痛(例えば、不穏)や長期的な認知機能および身体機能的アウトカムが評価されるべきである。小規模の研究でせん妄症状を減少させた薬物(例えば、バルプロ酸)は、厳密に評価されるべきである。最後に、ICUでのせん妄発症に対して開始された抗精神病薬のような薬物が、漫然と患者に使用され続けることが確実に起きないようなシステム開発をする必要がある。

非薬理的予防と治療

単一要素

Question：成人重症患者でせん妄を減少させるために、睡眠の改善もしくは早期モビライゼーションを目指すだけではない、単一要素からなる非薬理的な方策が(そのような方策をしないのと比べて)用いられるべきか？

Recommendation：成人重症患者のせん妄を減らすために、高照度光療法を行わないことを提案する(条件付き推奨, 中等度の質のエビデンス)。

Rationale：ICUせん妄に対する非薬理的介入の研究は、ある1つの修正可能な危険因子とそれに対する単一の介入法もしくは複数の修正可能な危険因子とそれらに対する多角的介入法のいずれかに焦点が置かれていた(Supplemental Table 28, Supplemental Digital Content 36, <http://links.lww.com/CCM/D794>)。このガイドラインの目的には、単一介入の研究によるクエスチョンもあれば、多角的介入の研究によるクエスチョンもある。せん妄の発生率、有病率、罹病期間は、いずれのクエスチョンに対しても最も重要なアウトカムと考えられる。ICU入室期間、入院期間、病院死亡率もまた、このようなクエスチョンについての重要なアウトカムと考えられる。高照度光療法、ケアへの家族参加、心理教育的プログラムは、ICUで研究されてきた唯一の単一介入策である。

3つの研究で光療法の効果が検討されたが、せん妄

の発生率およびICU入室期間のいずれにも有益な効果は見られなかった(387～389)。ケアへの家族参加の効果は1つのbefore-after研究で評価された(390)。パネルメンバーは、高照度光療法による望ましくない結果はその使用によって生じ得る好ましい効果を上回っていると判断し、そのためこの治療法を行うことに反対する条件付き推奨を作成した。

多角的要素

Question：成人重症患者のせん妄を減少させるために、多角的な非薬理学的方策が(そのような方略をしないのと比べて)用いられるべきか？

Recommendation：成人重症患者において、修正可能なせん妄の危険因子の減少、認知機能の改善、睡眠や運動、聴力、視力の最適化に焦点を当てた(ただしそれらに限定されない)多角的な非薬理学的介入法を用いることを提案する(条件付き推奨、低い質のエビデンス)。

Remarks：これらの多角的介入法には、せん妄の減少または罹病期間の短縮(例えば、再教育、認知刺激、時計の使用)、睡眠の改善(例えば、光や騒音の最小化)、覚醒状態の改善(すなわち、鎮静の低減)、身体不動態の軽減(例えば、早期リハビリテーション/モビライゼーション)、聴力かつ/または視力障害の軽減(例えば、補聴器や眼鏡などの使用が可能)など(ただし、それらに限定されない)の方策が含まれる。

Rationale：多角的介入法の研究は、介入のバンドル(束)を評価している。多角的バンドルの多くの例(8, 283, 391～396)で、成人重症患者のアウトカムの改善を示している(Supplemental Table 29, Supplemental Digital Content 37, <http://links.lww.com/CCM/D795>)。予備的研究では、重症疾患の早期から認知機能と身体機能に対する治療を組み合わせて施行することは実行可能で安全であり(391)、ICU患者に対する非薬理学的な多角的介入法を用いることは実行可能であること(392)を示唆している。多角的介入法の研究は、その多くがランダム化されてはいないが、認知機能障害(例えば、再教育、認知刺激、音楽、時計の使用)、鎮静/睡眠中断(例えば、鎮静の減量、光や騒音の最小化)、身体の不動態(早期リハビリテーション/モビライゼーション)、聴力および視力障害(例えば、補聴器や眼鏡の使用)に焦点が当てられている。総じて、このような方策の施行はせん妄を有意に減少させている(5研究, $n = 1,318$; OR 0.59, 95%信頼区間0.39～0.88)(392～396)。さらに、ICUでのせん妄の罹病期間(16時間 対 20時間)(395)、ICU入室期間(387)、

院内死亡率(393)のすべてが減少している。

もう1つの多角的介入法である、覚醒トライアルと自発呼吸トライアルの協調、せん妄のモニタリング/管理、早期運動療法/可動化療法(ABCDE)バンドルが、単施設でのbefore-after研究でせん妄の低減と有意に関連していた($n = 296$; 49% vs. 62%, OR 0.55, 95%信頼区間0.33～0.93)(7)。改訂拡大版のABCDEFバンドル(「F」Family engagement, 家族関与に焦点を置いた項目を含む)が、より大規模な多施設におけるbefore-afterコホート研究で、同じようにCAM-ICUを用いてせん妄を評価したところ、調整解析によってバンドル遵守率の向上と死亡率低下、ICUにおける昏睡・せん妄フリー日数の増加と有意に関連していたことが示された(9)。これら非薬理学的介入研究では、有害事象は報告されなかった。8研究のうち6つの小規模介入は患者背景の違いが大きく、陽性所見が得られた研究は観察研究であった。パネルメンバーは、せん妄減少を目的としたこれらの多角的介入法のいずれをも用いて得られた望ましい結果は、生じ得るどのような望ましくない結果をも上回っていると判断し、そのためこれらの使用を支持する条件付き推奨を作成した。

Evidence Gaps：全体として、単一要素および多角的要素からなる介入法を支持するエビデンスの確実性は低い。せん妄はほぼ常に多因子の病因を有することから、単一要素的介入より多角的介入の方が、より期待が持てる見込みがある。しかしながら、入手可能なデータを理解する上での主なギャップは、どの介入結果が効果をもたらしているかがはっきりしない点である。患者のストレスを減少させ、せん妄予防と管理のための非薬理学的介入を促進する家族の役割については、さらなる研究が必要である。せん妄患者の経験は、これまで質的に評価されたことはない。同じ介入法について異なる記述がなされている論文もあり(2)、矛盾のない定義が確立されるべきである。

不動(リハビリテーション/モビライゼーション)

重症患者は生存後においても高い頻度でintensive care unit-acquired weakness (ICUAW, ICU獲得筋力低下)を含む長期的な後遺症を呈する。ICUAWは重症患者の25～50%に発症し(397)、患者の長期生存率の低下、身体機能の低下、およびQOLの低下と関連している(398～400)。ICUAWの主要な危険因子の1つは、安静臥床である(398, 401)。ICUAWや身体機能の低下を軽減する可能性がある手段として、ICUで行われるリハビリテーションやモビライゼーションの

安全性, 実行可能性, および有益性が評価されてきている。

2013年のガイドライン(1)でも強調されているように, リハビリテーション/モビライゼーションは, せん妄に対する管理戦略の一部として有益である可能性がある。さらに, ICUでのリハビリテーション/モビライゼーションへの患者の参加と, 鎮痛および鎮静の実践と痛みおよび鎮静状態との間には, 重要な関連がある(402)。この領域で増加している文献, および痛み, 不穏, せん妄とリハビリテーション/モビライゼーションの相互作用を考慮した結果, このトピックが本ガイドラインの新しいパートとして取り入れられた。1つの実践可能なクエスチョンと3つの記述的なクエスチョンが上げられた(トピックの優先順位リストはSupplemental Table 30 [Supplemental Digital Content 38, <http://links.lww.com/CCM/D796>]を, 投票結果はSupplemental Table 31 [Supplemental Digital Content 39, <http://links.lww.com/CCM/D797>]を参照)(403)。このトピックに関連するリハビリテーション/モビライゼーション介入およびアウトカム用語集は, Supplemental Table 32 (Supplemental Digital Content 40, <http://links.lww.com/CCM/D798>)に示されている。不動(リハビリテーション/モビライゼーション)グループの推奨作成に使用したエビデンスサマリーとエビデンスから決定までの(EtoD)表はSupplemental Table 33 (Supplemental Digital Content 41, <http://links.lww.com/CCM/D799>)で, すべてのメタ解析のフォレストプロットはSupplemental Figure 8 (Supplemental Digital Content 42, <http://links.lww.com/CCM/D800>)で確認できる。

有効性と利益

Question: 成人重症患者において, (ベッド上もしくはベッド外で行われる)リハビリテーション/モビライゼーションを受けることは, 通常ケア, 異なるリハビリテーションもしくはモビライゼーション, プラセボ, 擬似介入を受ける場合と比べて, 患者, 家族, 医療システムのアウトカムを改善させるのに有益か?

Recommendation: 成人重症患者にリハビリテーションまたはモビライゼーションを行うことを提案する(条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。

Remarks: リハビリテーションは, 「個人の健康状態において機能を最適化し, 能力低下を軽減するように設計された一連の介入」である(404)。モビライゼーションは, 患者のアウトカムを改善する目的で, 患者

の動きを促進しエネルギー消費を増やすリハビリテーション介入の1つである(405)。この推奨は, 通常のケアや, より短い期間, より少ない頻度で, あるいはより遅い開始での同様の介入よりも, リハビリテーション/モビライゼーション介入の実行を支持している。この推奨の実施は, 実行可能性に関連した問題, 特にICUにおけるリハビリテーション/モビライゼーション実施のための適切な人員配置やリソースの変動に影響を受ける。

Rationale: 多種多様な重症患者が検討された(Supplemental Table 34 [Supplemental Digital Content 43, <http://links.lww.com/CCM/D801>])の研究適格基準を参照)。これらの研究では, さまざまな種類の介入とさまざまな介入開始時期を評価しており, この領域により特化した推奨を作成することが困難であった。介入の比較対照としては, 通常ケアのリハビリテーションまたはモビライゼーション, 期間または頻度を減らしたリハビリテーションもしくはモビライゼーション, あるいは介入群と比較して開始までの期間が長い介入などがある。後述するように, このクエスチョンに対して5つのアウトカムが評価されている。3つの追加のアウトカム(認知機能, メンタルヘルス, ならびに職場への復帰のタイミングと関連する経済的アウトカム)は, 不十分なデータのために評価できなかった。

適格基準を満たし, 5つの主要なアウトカムについて報告している合計16のRCT(391, 406~420) (Supplemental Table 25, Supplemental Digital Content 33, <http://links.lww.com/CCM/D791>) (訳注: [Supplemental Table 33, Supplemental Digital Content 41, <http://links.lww.com/CCM/D799>])の誤記)を特定した。6つのRCT(304例の患者)からのプール推定値は, リハビリテーション/モビライゼーションがICU退院時の筋力を改善することを示した(Medical Research Council合計スコアのMD[範囲0~60]: 6.24ポイント[95%信頼区間1.67~10.82; 低い質のエビデンス]) (408~410, 414, 415, 420)。人工呼吸期間(11編のRCT, 1,128例の患者)は1.31日短縮された(95%信頼区間-2.44~-0.19, 低い質のエビデンス) (406~409, 411, 413~416, 419, 420) (訳注: 原文では文献番号419, 420はない)。4つのRCT(303例の患者)で, 退院後2ヶ月以内に36-Item Short Form Health Survey instrument (SF-36)を使用して評価された健康関連QOLは, 統計学的な有意差は認められなかったが, 中程度の改善(SMD 0.64 [95%信頼区間-0.05~1.34])が観察され, 総じてエビデンス

の質は低いと評価された(412, 416~418)。残りの2つの主要アウトカムについては、13編のRCT(1,421例の患者)にわたって、病院死亡率への影響は認められなかった(中等度の質のエビデンス)(391, 407, 408, 410~418, 420)。身体機能は、3つのRCT(209例の患者)で「Timed Up and Go」テスト、および3つのRCT(209例の患者)でPhysical Function in ICUテストによって評価され、リハビリテーション/モビライゼーションによる有意な影響はなかった(中等度の質のエビデンス)(391, 411, 414, 416, 420)。5件の臨床研究および8件の観察研究に基づく、患者に対する有害事象の発生率は非常に低かった(中等度の質のエビデンス)。

リハビリテーション/モビライゼーションは、実践可能で、主要な利害関係者(訳注:病院管理者など)にも受容可能で、予備データに基づいて費用対効果が高そうであると評価された。さらに、間接的なエビデンス(421)は(ICU患者代表を含む)パネルメンバーとの議論とともに、患者はおそらくリハビリテーション/モビライゼーションの効果を重んじるだろうことを示唆している。(ベッド上またはベッド外のいずれにおいても)リハビリテーション/モビライゼーション介入のわずかな有益性と全体的に低いエビデンスの質を合わせて考えた上で、パネルメンバーは患者にとって望ましい結果がおそらく望ましくない結果を上回ること同意し、リハビリテーション/モビライゼーション介入を支持する条件付き推奨を作成した。

安全性とリスク

Question: 成人重症患者において、(ベッド内またはベッド外で行われる)リハビリテーション/モビライゼーションを受けることは、患者の安全上のイベントや危害にしばしば関連するか?

Ungraded Statement: 深刻な安全上のイベントや危害は、一般的には身体的リハビリテーションやモビライゼーション中には発生しない。

Rationale: このクエスチョンに答えるために、10の観察研究と9つのRCT(Supplemental Table 35, Supplemental Digital Content 44, <http://links.lww.com/CCM/D802>)のデータを見直した。深刻な安全上のイベントあるいは危害とは、介入を要するような生理学的な状態変化もしくは傷害と定義された。これらのイベントは稀であり、13の研究で12,200回を超えるセッション中に報告されたのはわずか15件であった(283, 391, 416~418, 422~429)。これらのイベントの発生率は、多くの研究で、リスクの高い患者

数かつ/または患者あたりのリハビリテーション/モビライゼーションセッション数に関する情報が一貫していなかったり、明確に報告されていなかったりしたため、計算できなかった。

安全上のイベントや危害の大部分は呼吸関連であり、吸入酸素濃度の増加を必要とするような酸素飽和度の低下が4件(423, 429)と、計画外抜管が3件(285)であった。3件の筋骨格関連のイベントが発生し、転倒転落1件(427)、アキレス腱断裂1件(418)、多発性関節痛の悪化1件(416)であった。心血管関連イベントが2件で、高血圧性緊急症1件(391)と失神症状1件(416)であった。総じて、リハビリテーション/モビライゼーションに関連する危害は稀で、この結論は最近のメタ解析(430)によって支持されている。

開始の指標

Question: 成人重症患者において、(ベッド内またはベッド外で行われる)リハビリテーション/モビライゼーションを安全に開始するために、患者のどのような臨床状態の観点が指標となるか?

Ungraded Statements: 安全にリハビリテーション/モビライゼーションを開始するための主な指標には、心血管系、呼吸器系、神経系の状態の安定性などがある。

血管作動薬持続投与や人工呼吸器は、患者がそれらの使用によって安定している場合には、リハビリテーション/モビライゼーションの開始の妨げにはならない。

Rationale: 身体的リハビリテーションあるいはモビライゼーションの安全な開始について、17件の研究(2,774例)(283, 391, 407, 408, 413, 416~418, 424~426, 429, 431~435)で検討が行われ、心血管系、呼吸器系、神経系の基準が報告されている(Supplemental Table 36, Supplemental Digital Content 45, <http://links.lww.com/CCM/D803>)。これらの研究データが要約され、リハビリテーション/モビライゼーションが安全に開始できるための心血管系、呼吸器系、神経系やその他の基準についての許容範囲を決めるために、エキスパートオピニオンが用いられた(Table 1)。これらの範囲はエキスパートオピニオンを介して解釈された指標を臨床応用した臨床研究に基づいているが、それらを臨床判断の代用にすべきではない。すべての閾値は、個々の患者の臨床症状、期待値、最近の傾向、および臨床医が処方した目的や目標に照らして、必要に応じて解釈または修正する必要がある。

Table 1 ベッド上やベッド外での身体的リハビリテーションやモビライゼーションの開始および中止のための安全基準の要約

系	開始基準 ^a	中止基準 ^a
系	リハビリテーションやモビライゼーションは下記の項目を全て満たしたときに「開始」できる：	リハビリテーションやモビライゼーションは下記の項目のいずれかひとつでも当てはまったときには「中止」される：
心血管系	<ul style="list-style-type: none"> 心拍数が60～130 拍/分, 収縮期血圧が^s 90～180 mmHg, または <ul style="list-style-type: none"> 平均血圧が 60～100 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> 心拍数< 60 拍/分または> 130 拍/分, 収縮期血圧< 90 mmHg または> 180 mmHg, または <ul style="list-style-type: none"> 平均血圧< 60 mmHg または> 100 mmHg
呼吸器系	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸数が 5～40 回/分 SpO₂ ≥ 88% F_IO₂ < 0.6 かつ PEEP < 10 気道 (挿管チューブまたは気管切開) が適切に確保されている 	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸数< 5 回/分または> 40 回/分 SpO₂ < 88% 適切な気道確保 (挿管チューブまたは気管切開) への懸念
神経系	<ul style="list-style-type: none"> 声かけに対し開眼できる さらに、以下の臨床所見と症状が「ない」： <ul style="list-style-type: none"> 新規または症候性の不整脈 心筋虚血が懸念される胸痛 不安定な脊髄損傷や病変 不安定型の骨折 活動性またはコントロールされていない消化管出血 	<ul style="list-style-type: none"> 指示に従えない、意識混濁、攻撃的、興奮といった意識状態の変化 さらに以下の臨床所見や症状、事象が生じたり、臨床的に関連が明らかなきとき： <ul style="list-style-type: none"> 新規/症候性の不整脈 心筋虚血が懸念される胸痛 人工呼吸器との非同調 転倒転落 出血 医療機器の誤抜去または誤作動 患者または医療者の観察によって報告された苦痛
その他	以下の状態でも運動を行ってよいかもしれない <ul style="list-style-type: none"> 一般に股関節の運動を避ける必要がある大腿シースを除く大腿部血管アクセス・デバイス 持続腎代替療法実施中 血管作動薬投与 	

SpO₂ = 酸素飽和度

^a 公表されている臨床研究やエキスパートオピニオンに基づくが、臨床的判断の代わりとすべきではない。すべての値は、個々の患者の臨床症状や「正常」値、病院内での最近の傾向、臨床家が規定した目標や目的といった観点から、必要に応じて解釈または修正されるべきである。

中止の指標

Question：成人重症患者において、(ベッド内またはベッド外で行われる)リハビリテーション/モビライゼーションを中止するために、患者のどのような臨床状態の観点が指標となるか？

Ungraded Statements：リハビリテーション/モビライゼーションを中止するための主要な指標には、心血管系、呼吸器系、または神経系などの不安定性の新規出現がある。

転倒転落や医療機器の誤抜去/誤作動、患者の苦痛などの事象もまた、中止の適応になる。

Rationale：リハビリテーション/モビライゼーション中止の指標は14件の研究(2,617例)(283, 391, 407, 408, 413, 416, 418, 424, 425, 429, 431～434)で報告

されている(Supplemental Table 37, Supplemental Digital Content 46, <http://links.lww.com/CCM/D804>)。心血管系、呼吸器系、または神経系の不安定性に対する具体的な中止基準が特定された。これらの研究からのデータを要約し、そしてエキスパートオピニオンを使用して、リハビリテーション/モビライゼーション中止のための心血管系、呼吸器系、神経系、および他の関連基準を決定した(Table 1)。これらの数値範囲はエキスパートオピニオンを介して解釈された指標を臨床応用した臨床研究に基づいているが、それらを臨床判断の代用にすべきではない。

Evidence Gaps：ICUを基盤としたリハビリテーション/モビライゼーションの分野はエビデンス量が急増している初期段階にある。多くの研究課題が未解

決のままである。将来の研究のための重要な方向性には、介入の種類と介入の時期、頻度、期間や強度に応じた患者アウトカムの違いに対する理解などが含まれる。介入を実施する個人の専門知識/習熟度を含め、介入実施の様式は、さらなる研究を必要とする。リハビリテーション/モビライゼーション介入後の患者アウトカムに対する患者の状態（例えば、ICU入室前の機能的状態、せん妄および鎮静状態、筋肉消耗、神経および筋機能不全）の影響も調べるべきである。これらの因子は、リハビリテーション/モビライゼーション介入から最大の利益を得る可能性がある重症患者の患者群を識別するのに役立つ可能性がある。同様に、リハビリテーション/モビライゼーション中の患者、特に発語不能な重症患者の経験を評価する方法も求められる。介入の詳細（例えば、タイミング、頻度、期間、強度）、潜在的な安全性事象、ならびに短期的および長期的アウトカムについての報告が標準化されれば、研究と実践の間の比較が容易になると思われる。最後に、将来的な研究ではリハビリテーション/モビライゼーションの効果を評価するための最も効果的かつ効率的なアプローチを決定するために、短期的および長期的なアウトカム評価の測定特性の評価を継続すべきである。

睡眠障害

睡眠不足は多くの重症患者において一般的な訴えであり、苦痛の原因となる(436, 437)。重症患者における睡眠障害は重篤化する可能性があり、睡眠の断片化、異常な概日リズム、浅い睡眠の増加(睡眠ステージ1+2, N1+N2)、そして徐波睡眠(N3)と急速眼球運動(rapid eye movement, REM)睡眠が減少することによって特徴付けられる(438~440)。薬物、重症疾患、せん妄、脳灌流と睡眠の相互作用は複雑であるが重要であり、研究が注目されてきている。この章で用いられている睡眠関連用語はSupplemental Table 38(Supplemental Digital Content 47, <http://links.lww.com/CCM/D805>)に、睡眠ポリグラフ検査で特徴付けられる通常の睡眠の概観とその構造はSupplemental Table 39(Supplemental Digital Content 48, <http://links.lww.com/CCM/D806>)で確認できる。

感情的な障害に加えて、睡眠障害はICUせん妄(441~443)、人工呼吸期間の延長(444)、免疫機能の乱れ(445, 446)、認知機能障害に寄与していると想定されている。睡眠が成人重症患者の回復に影響する潜在的に修正可能な危険因子であることを考慮し、このト

ピックが現在のガイドラインで取り入れられており、4つの実践可能なクエスチョンと6つの記述的なクエスチョンが取り上げられた(トピックの優先順位リストはSupplemental Table 40 [Supplemental Digital Content 49, <http://links.lww.com/CCM/D807>]を、投票結果はSupplemental Table 41 [Supplemental Digital Content 50, <http://links.lww.com/CCM/D808>]を参照)。睡眠障害グループの推奨作成に使用したエビデンスサマリーとエビデンスから決定までの(EtoD)表はSupplemental Table 42(Supplemental Digital Content 51, <http://links.lww.com/CCM/D809>)で、すべてのメタ解析のフォレストプロットはSupplemental Figure 9(Supplemental Digital Content 52, <http://links.lww.com/CCM/D810>)で確認できる。

特徴

重症患者と健常人

Question : 重症患者の睡眠は健常人の正常な睡眠とどう異なるか?

Ungraded Statements : 総睡眠時間(total sleep time, TST)と睡眠効率は正常なことが多い。

睡眠の断片化、浅睡眠(N1+N2)の比率は多く、(夜間に対して)日中に就眠している時間が長い。

深睡眠(N3, REM睡眠)の割合は短い。

主観的な睡眠の質は低下する。

Rationale : 小規模ないくつかの研究で患者間での違いはあるものの、重症患者でTSTと睡眠効率は正常であるということが示唆されている(443, 447)。重症疾患では浅睡眠(N1+N2)の割合は増え、深睡眠(N3, REM睡眠)の割合は減る(438, 440, 448~450)。睡眠の断片化(すなわち、時間ごとの覚醒や目覚めの回数)は、成人重症患者では健常人よりも多い(449, 451, 452)。ICU環境にある健康成人では日中の睡眠が在室日数に応じて長くなり、総睡眠時間の3分の1を占める(453)。成人重症患者では日中の睡眠時間が総睡眠時間の57%まで及ぶことがある(444, 454)。主観的な睡眠の質は重症疾患罹病中に大きく変動し、患者はICUでの自らの睡眠の質を、自宅での睡眠よりもかなり悪いと評価している(449, 455, 456)。

せん妄患者と非せん妄患者

Question : 成人重症患者の睡眠は、せん妄がある場合(せん妄がない場合と)異なるか?

Ungraded Statements : せん妄の存在はTST、睡眠効率、あるいは睡眠の断片化におそらく影響を与えない。

浅い睡眠 (N1 + N2) と深い睡眠 (N3) の比率に及ぼすせん妄の影響は不明である。

せん妄が存在する場合はREM睡眠が短縮する。

せん妄は概日リズムの大きな乱れ、および日中の睡眠増加と関連する。

せん妄が主観的睡眠の質に影響するかどうかは不明である。

Rationale : ICUにおける睡眠ポリグラフ検査による睡眠研究のほとんどで、せん妄は評価されていない。4つの研究で、検証されたスクリーニングツールで評価されたせん妄がある成人重症患者における睡眠ポリグラフ検査による睡眠評価が行われている (443, 447, 457)。このうち2つの研究では、鎮静薬投与中の患者は除外されている (443, 447)。TSTと睡眠効率、せん妄患者と非せん妄患者の間で同様であった (443, 447)。非侵襲的換気 (NIV) 患者を対象とした1件の小規模研究では、せん妄の状態に関わらず睡眠の断片化は同様にみられた (443)。(より深いN3睡眠に対して)浅い睡眠 (N1 + N2) の比率に対するせん妄の影響は、どの研究でも報告されていない。せん妄患者のREM睡眠量は有意に少なかった (443)。REM睡眠量が非常に少ないような患者はせん妄である日数がより多いことから、REM睡眠量とせん妄の存在に関連があることが示唆される (442)。ある研究では、せん妄がある場合、日中の睡眠がTSTの大きな割合を占めるようになり、概日リズムを大きく混乱させることと関連していることがわかった (443)。1つの観察研究 (312) で、主観的睡眠の質が高いと報告されることとせん妄の発症率の低さが関連しており、また1件のRCTでは、耳栓の使用がせん妄を減らし、主観的な睡眠の質を改善した (458)。睡眠の質を改善させる介入の前後研究では、複数要素からなる睡眠プロトコルによる介入中に昏睡/せん妄である患者が有意に少なかったにも関わらず、介入前と介入中の患者評価による睡眠の質に違いはなかった (459)。せん妄患者による主観的な睡眠の質の報告は信頼できないかもしれない。

人工呼吸患者と非人工呼吸患者

Question : 人工呼吸管理中の成人重症患者の睡眠は (非人工呼吸中の患者と対比して) 異なるか?

Ungraded Statement : 成人重症患者における機械的換気の使用は、通常の睡眠と比較して睡眠の断片化、睡眠構造、および概日リズム (昼間の睡眠) を悪化させるかもしれないが、これらの影響は一定ではなく、まだ十分に調査されていない。

呼吸不全の患者に対して人工呼吸器を使用すると (人工呼吸器を使用していない期間に対比して) 睡眠

効率を改善し睡眠の断片化を減らすかもしれないが、データは限られる。

Rationale : 換気と睡眠は複雑な相互関係を有している。睡眠中は酸素消費量と二酸化炭素産生量は減少し、覚醒時と比較して換気は生理的に減少する。過度のプレッシャーサポート、人工呼吸器との非同調、あるいは人工呼吸器のアラームは、覚醒や睡眠の中断を引き起こす可能性がある。このクエスチョンでは、「換気」とは機械的に換気された (侵襲的および非侵襲的両方の) 患者を指し、「非換気」とは呼吸補助なしで呼吸していた患者を指す (すなわち、プレッシャーサポートなしで患者は持続的気道内陽圧 [CPAP] を受けている可能性がある)。睡眠ポリグラフ検査による評価を組み入れた研究のみが検討された。

3つの睡眠ポリグラフ検査を用いた研究では換気群と非換気群を別個に比較しているが (451, 454, 461)、2つの研究では同じ患者を換気補助の前後で評価している (451, 454)。これまでに、人工呼吸管理中は睡眠時間が通常よりも少ない (241, 443, 448, 453, 454, 462~464)、通常と変わらない (438, 465)、通常よりも長い (466, 467) と報告されている。覚醒指数は人工呼吸中は少なく (460)、睡眠の断片化はNIVの方が非人工呼吸時よりも少ない (243, 443, 448, 453, 454, 462~464)。

睡眠の断片化は人工呼吸管理中 (人工呼吸なしに対比して) (449) やNIV (人工呼吸なしに対比して) (454) の方が多い。N3睡眠の比率は人工呼吸管理中の成人重症患者では減少し (0~27%) (438, 439, 448, 449, 453, 462, 464, 467~473)、同様にREM睡眠の比率も減少する (0~14%) (241, 438, 440, 443, 448, 450, 451, 453, 454, 462, 464~473)。人工呼吸管理中の睡眠断片化指数は、睡眠1時間あたり18から35の範囲の目覚め・覚醒である (241, 438, 440, 443, 448, 450, 451, 453, 454, 462, 464~474)。呼吸関連の覚醒は、成人重症患者の睡眠断片化の主要因であると疑われており、1件の研究では睡眠からの目覚め・覚醒の19% (11~30) の原因となっていると報告されている (241, 438, 440, 448, 450, 451, 453, 454, 460, 462, 464~474)。人工呼吸管理中の成人重症患者では、人工呼吸中の患者の日中の睡眠の比率が36~57%となっており、非人工呼吸中の患者よりも高いことが一貫して示されている (438, 440, 443, 450, 453, 454, 470)。

成人重症患者における機械的換気を (機械的換気なしに対比して) 比較すると、3つの研究で人工呼吸中のTSTが大きいことが示されている (241, 436, 438) が、1つの研究では差を認めなかった (461)。気管切開患

者では、睡眠効率の中央値(四分位範囲)は換気補助なしの場合(44% [9~63])よりも換気中の方が高い(61% [38~74]) (451)。2つの研究は、睡眠の断片化が人工呼吸中では(非人工呼吸中に比べて)有意に低いことを示した(472, 473)一方で、1つの研究は差がないことを示した(451)。2つの研究では睡眠ステージに有意な違いは認められなかったが、1つの研究はNIV実施中では非施行中と比較して浅い睡眠(N1)が少なく、深い睡眠(N3およびREM睡眠)が多いという睡眠構造の改善を示した(454)。

Evidence Gaps: 重症病態、せん妄および機械的換気が睡眠の質に及ぼす影響を明確にするためには追加の大規模な研究が必要である。せん妄の系統的評価が、睡眠ポリグラフ検査と並行して行われるべきである(472)。複数の研究間で、すべての睡眠パラメータにおいて大きなばらつきが報告されている。これらの不一致は、総記録時間、記録の質、採点者の経験(非定型睡眠の認識)、睡眠分析に使用された基準(つまり、Rechtschaffen & KalesルールあるいはDrouot-Watsonルール) (457, 475, 476)、疾患重症度、睡眠ポリグラフ検査評価日における入院期間の長さ、鎮静薬の種類と鎮静深度、せん妄の有無など、いくつかの要因によるものと考えられる。採点規則と記録方法(例えば、騒音レベルと精神状態の体系的記録)の一致した研究や、同質患者群での研究が、重症患者における睡眠変化の有病率評価の一助となり得る。潜在的な睡眠障害についての詳細なデータは、睡眠の断片化を評価する際に重要である。大規模な同質患者群において、睡眠障害が臨床的に意味のある短期的および長期的アウトカムに及ぼす影響は、依然として不明である。最後に、概日リズムの乱れを評価するための信頼できるツールは、まだ明らかにされていない。

異常/解離性睡眠の有病率

Question: 成人重症患者における異常または解離性睡眠の有病率はどうか?

Ungraded Statement: 異常または解離性睡眠の有病率は非常に変動的であり、患者特性次第である。

Rationale: 生理的な睡眠周期のない δ 波と、N2睡眠の脳波上の特徴と考えられているK複合波と睡眠紡錘波の消失で特徴付けられる非定型睡眠は、鎮静下の患者で初めて報告された(438)。病的覚醒はしばしば非定型睡眠と関連し、脳波上の無反応性徐波と、脳波リズムと行動覚醒の解離が特徴的である。非定型睡眠中は、従来のRechtschaffen & Kales脳波スコアリング規則には含まれておらず、脳波は、行動的に覚醒

している患者では δ 波または θ 波(睡眠を誘発する)を、あるいは昏睡状態の患者では α - β 波(覚醒を誘発する)を表示しうる(457, 476)。

11の研究で、非定型睡眠の基準を満たす異常睡眠脳波パターンの頻度が報告されている(438, 440, 443, 450, 457, 464, 476~481)。意識のある非鎮静下もしくは浅鎮静下のICU患者では、異常睡眠脳波パターンを有する率は23から31%に及ぶ(440, 443, 450, 457, 480)。これらの異常脳波パターンの既知の要因(例えば、鎮静薬/オピオイドの投与、昏睡せん妄もしくは敗血症、もしくはてんかんの既往)を持つ患者を除外する基準を使用すると、非定型睡眠の有病率は存在しなくなる(0%) (464)。鎮静状態の患者では、少なくとも1つの解離性脳波パターン(解離覚醒または睡眠)の有病率は60%から97%の範囲であり(438, 476, 481)、孤立した異常睡眠脳波パターンの有病率は50%から70%の範囲である(475, 481)。異常睡眠脳波パターンに影響を与えるこれらの既知要因(つまり、鎮静、敗血症そしてせん妄)の存在は一定ではないことが、研究間での有病率の差を説明できる可能性がある(438, 440, 457, 476)。

Evidence Gaps: 成人重症患者における睡眠記録は、報告されている方法や特定の基準を用いて注意深く評価を行って、新しい異常もしくは解離性睡眠パターンを同定するべきである(457, 476)。これらの異常パターンを呈する患者の臨床的特性と、ICU入室中やICU退室長期後のアウトカムや機序との関連性が調査されるべきである。

危険因子

ICU入室前

Question: 重症疾患の発症前に存在するどのような危険因子が、ICUの成人重症患者の睡眠の質に影響を与えるか?

Ungraded Statement: 自宅での睡眠の質が悪い、かつ/または睡眠補助薬を使用している患者は、ICUで質の低い睡眠を訴えやすい傾向がある。

Rationale: 重症疾患の発症前に存在する次の要因が、ICUでの睡眠の質に影響を与えるか否か、検討されている。女性、高齢、自宅での質の悪い睡眠の訴え、自宅での睡眠補助薬の日常的使用、そして病前の特定の健康状態(例えば、高血圧、糖尿病、癌、および甲状腺疾患) (Supplemental Table 43, Supplemental Digital Content 53, <http://links.lww.com/CCM/D811>)である。これらのうち、「自宅での質の悪い睡眠の訴え」(459, 482, 483)と「自宅での睡眠補助薬の

Table 2 患者が睡眠を妨げられたと報告した要因のリスト

環境因子	生理的・病態生理学的因子
騒音 (447, 453, 454, 480, 483~488, 490, 491)	痛み (454, 483~486, 488, 490, 491)
光 (241, 453, 454, 480, 482~484, 486~488)	不快 (454, 483, 486, 488, 490)
ベッドの快適さ (483, 486~488)	暑過ぎ, または寒過ぎという感覚 (484, 486, 488)
他のベッドサイドでの活動 (483, 486, 487)	呼吸困難 (484, 491)
訪問者 (医療従事者または家族) (483)	咳嗽 (484, 491)
部屋の空調システム (483)	口渇感 (484, 486) と空腹感 (486, 488)
医療従事者の手洗い (483)	嘔気 (484, 488)
悪臭 (486, 488)	便器/尿器の必要性 (486, 488)
ケア関連因子	心理的因子
看護ケア (447, 453, 480, 482~484, 486, 488, 491)	不安/心配/ストレス (483, 484, 486, 489~491)
患者への処置 (447, 453, 480, 482, 483, 487, 488)	恐怖 (485, 486, 489)
バイタルサイン測定 (442, 448, 475, 477, 481, 483)	不慣れな環境 (485, 488, 491)
診断的検査 (447, 453, 480, 483)	時間感覚の喪失 (454, 486)
薬剤投与 (447, 453, 480, 482)	孤独感 (488, 491)
ライン/カテーテルによる行動制限 (454, 486, 488)	プライバシーの欠如 (485, 488)
モニター装置 (454, 486, 488)	病衣 (486, 488)
酸素マスク (486, 488)	就寝時ルーチンの欠失 (483)
気管チューブ (491)	担当看護師の名前を知らない (486)
尿道カテーテル (486)	理解できない医学用語 (486)

日常的使用」(450, 482)のみが一貫して, ICUでの質の低い睡眠と関連していると複数の研究で報告されている。

ICU入室中

Question : どのICU関連危険因子が成人重症患者の睡眠の質に影響を与えるか?

Ungraded Statement : 痛み, 環境刺激, ヘルスケア関連の安静中断, 心理的要因, 呼吸の要因と薬物は, それぞれICUの睡眠の質に影響する。

Rationale : 12の観察研究(455, 456, 460, 482, 484~492)で, 成人重症患者が質が悪いと感じる睡眠に寄与する患者によって知覚される要因は, その重症度(睡眠障害の程度)と発生率(それらが報告される頻度)のどちらかによると報告されている(Supplemental Table 44, Supplemental Digital Content 54, <http://links.lww.com/CCM/D812>)。睡眠を中断するものとして患者から最も多く言及される要因は, 騒音, 痛みと不快感, 不動/体動制限, 看護ケア介入, そして心配/不安/恐怖であった(449, 455, 456, 482, 484~490, 492, 493)。4つの研究(449, 456, 482, 492)で, 7つの外的(環境)要因によって引き起こされる障害の重症度(1が障害なし, 10が重大な障害とする1~10のスケールでランク)を評価するために, 「集中治療室(ICU)での睡眠アンケート」(455)を使用した。睡眠を中断させる外的要因の上位3つは, 騒音, 光, および看護介入(例えば, 清拭)であった。上位3つを

含む7つの要因すべてが10ポイントの睡眠障害スケールで5以下にランク付けされた(455, 482, 484)。ICU患者が35個の内的, 外的要因を(それぞれの因子がどの程度睡眠を中断するかに基づいて)0~4点に得点付けするように求められた時, 最上位の内的要因は痛み, リラックスできない, ベッド, そして患者に対して行われる処置であった(456, 485~490, 492, 493)。患者が同定した要因の一覧リストがTable 2にまとめられている。

障害であると感じる要因の特定を患者に尋ねることに加えて, 他の研究では睡眠ポリグラフ検査またはアクチグラフを使用して客観的に睡眠を測定し, 睡眠のさまざまな指標と危険因子との相関を試みている。単変量解析において睡眠障害と関連を示す要因は疾患の重症度(494), せん妄(442, 443), 低酸素血症とアルカローシス(494), ベンゾジアゼピン系薬(442)またはプロポフォール(464)の投与, 人工呼吸器との非同調(454), (機械的補助呼吸に対比した)自発呼吸(452)と人工呼吸器の(調節呼吸モードに対比した)自発呼吸モード(472, 495)であった。騒音は一時的に覚醒と関連があるとされているが, すべての覚醒のうちの10~17%にしか関与しないとされている(449, 455, 482, 484)。ある1研究でのみ多変量解析が行われており, 気管チューブの存在(つまり, 人工呼吸管理中)が睡眠の質を改善したように見えることがなかった(460)。個々の患者の睡眠は, さまざまな危険

因子(例えば、ある患者は他の患者よりも騒音により悩まされるかもしれない)や患者にとっての重要性や妥当性(例えば、ある患者にとって、看護師の声が近くに聞こえることに快適と感じる一方で、他の患者はそれがうるさいと感じる)、そして患者の固有の気質(例えば、同様の環境で不安、心配もしくは不快感を感じやすい傾向)によって、それぞれ異なる影響を受けるかもしれない。

Evidence Gaps : アンケートとインタビューを用いた研究は、患者中心の方法ではあるが、想起バイアス(思い出しバイアス)を受けやすく、また鎮静、せん妄、認知症あるいは急性脳損傷のために自己申告できない患者は除外される。さらに、患者はごく短時間の覚醒によりひどく断片化された睡眠をするかもしれないが、睡眠から完全に覚醒していないため、患者がその睡眠障害の要因を認識できない可能性がある。睡眠ポリグラフ検査を用いた研究は標準的な基準で分析できるものに限定され、高度な異常脳波や質の悪い信号の脳波は除外される。睡眠ポリグラフ検査によりさまざまな因子を障害された睡眠と関連づける研究は因果関係を証明しておらず、関連性のみを示しており、その関連性の大部分は単変量解析において弱いものであった。

アウトカム

Question : 成人重症患者においてICU「入室中」の睡眠と概日リズムの変化は、ICU入室中かつ/またはICU退室後のアウトカムに影響を与えるか?

Ungraded Statements : 成人重症患者では睡眠の質とせん妄の発症の間に関連はあるが、因果関係は確立されていない。

成人重症患者の睡眠の質と人工呼吸期間、ICU入室期間、およびICU死亡率との関連は未だに明確ではない。

ICU退室後の重症患者のアウトカムに及ぼす睡眠の質および概日リズムの変化の影響は不明である。

Rationale : いくつかの研究が、これらのクエスチョンの答えの一助となる(Supplemental Table 45, Supplemental Digital Content 55, <http://links.lww.com/CCM/D813>)。質の低い睡眠はICUせん妄の潜在的かつ修正可能な危険因子であるとしばしばみなされ、いくつかの研究においてこれらの関係が評価されている。重度の睡眠不足である成人重症患者は、精神状態が変化を30%きたしやすい(441)。その後の睡眠ポリグラフ検査はさらにこの関連性を支持した(442, 451)。REM睡眠に重度の障害(442, 451)や、(日中睡

眠の比率の増加で証明されるような)睡眠-概日リズムの障害がある成人重症患者は、せん妄をきたしやすい(451)。睡眠の質の低下も、心臓手術後におけるICUせん妄の独立した危険因子であることがわかっている(496)。さらに、睡眠促進プロトコルを含む集学的バンドルの導入前後の観察研究では、介入によって睡眠効率が改善したのは1研究のみ(312)ではあったものの、せん妄有病率を減少させることが示されている(312, 454)。睡眠の質とせん妄の発生には関連があるとされるものの、質の悪い睡眠がせん妄の原因になるかどうかは未だにわかっていない。

非薬理的睡眠促進プロトコルを組み込んだ多角的せん妄予防プロトコルの使用は、せん妄罹病期間の短縮と人工呼吸器フリー日数の増加と関連していた(497)。この研究では睡眠は測定されなかったため、これらのアウトカムに対する睡眠の関係は不明確のままである。異常睡眠(日中睡眠の増加、REM睡眠の減少)のある患者は、NIVに失敗して挿管と人工呼吸を必要としやすかった(443)。中等度/重度の頭部外傷患者における小規模の研究では、休息-活動周期を改良改善すること(日中の活動を80%以上にする)がICU入室期間や入院期間の短縮に関連していた(498)。異常睡眠が後期のNIV失敗の原因であると考えられた患者では、ICU滞在はより長く、そしてICUおよび病院死亡率の両方がより高値であった(443)。1件の医療の質改善研究では、医療の質改善によってせん妄が軽減されたにもかかわらず、死亡率に差は認められなかった(459)。直近の頭部外傷患者に見られる体系立てられた睡眠パターンは、生存率の改善の前兆になる(479)。ICU退室後も睡眠障害が残ることが多くの研究から分かっているが、ICU退院後のアウトカムに対するICUの睡眠の影響を評価した研究は、文献上見当たらない。

Evidence Gaps : 入手可能な研究では、重症患者における睡眠の変化と、せん妄の発生、人工呼吸期間、ICU入室期間、死亡率などの重要なアウトカムとの関係は十分に解明されておらず、成人重症患者に見られる睡眠の変化と、せん妄の発生、人工呼吸期間、ICU入室期間、死亡率などの重要なアウトカムとの間に関連性があるか否かの裏付けには不十分である。質の悪い睡眠は免疫機構、血糖調節、そしてそれ以外は健康な個人の心理的平穩に悪影響を与える可能性があり、そのため、成人重症患者のこれらのアウトカムや他のアウトカムに臨床的影響があるかどうかを理解することは極めて重要である。これらのアウトカムに関連する他の複数の要因を制御しつつ、これらのアウトカム

とICUのベッドサイドにおける睡眠の信頼できる測定法とをセットにした研究が必要である。さらに、ICU退室後のアウトカムに対するICU睡眠の質の影響を判断するための研究が必要である。

モニタリング

Question：成人重症患者の睡眠評価のために、生理学的モニタリングが臨床的にルーチンで使用されるべきか？

Recommendation：成人重症患者では生理学的睡眠モニタリングを臨床的にルーチンで用いないことを提案する（条件付き推奨，非常に低い質のエビデンス）。

Remarks：生理学的モニタリングとは、患者が眠っているのか起きているのかを判断するためのアクチグラフ、バイスペクトル分析（BIS）、脳波検査、睡眠ポリグラフ検査の使用を指す。検証済みの評価法（例えば、Richards-Campbell睡眠質問票）であろうと非公式の主観的なベッドサイド評価によるものであろうと、患者の感想による睡眠のモニタリングは明確に「含まれない」。

Rationale：このクエスチョンに選択された5つの重要なアウトカム（すなわち、せん妄の発症、人工呼吸期間、ICU入室期間、ICU死亡率と患者の満足感）はいずれもが研究されていない。観察研究では、他のアウトカムに対する生理学的な睡眠モニタリングの役割を評価している（Supplemental Table 46, Supplemental Digital Content 56, <http://links.lww.com/CCM/D814>）。生理学的モニタリングによって急性冠症候群患者の睡眠呼吸障害が確認された（499, 500）が、この評価の影響は定まっていない。成人人工呼吸患者を対象に、（アクチグラフで測定された）身体活動と看護師による睡眠と鎮静の評価を比較した小規模研究（501）では、四肢の動きと測定された神経学的指標が関連していた。非外傷性（479）および外傷性脳症（480）の患者における睡眠ポリグラフ検査による脳波記録の使用によって、認識された睡眠要素の存在は良好な転帰と関連があったことが結論付けられた。最後に、3件の小規模研究が、睡眠ポリグラフ検査が急性呼吸不全のICU患者における機械的換気補助方法の最適化に使用できることを見出した（443, 502, 503）。このような睡眠ポリグラフ検査の潜在的役割にもかかわらず、ICUでルーチンに使用することは現実的ではない。

パネルメンバーは、高い質のエビデンスがなく、関連する技術のほとんどを適用するのに必要な高価な資源の費用を合わせて勘案した結果、この推奨に行き着いた。生理学的モニタリングとその解釈には、前述の

ように大きな制限がある。さらに、任意のICU患者を対象とした睡眠モニタリングについて調査した研究はないため、入手可能なデータを一般化できる可能性には疑問がある。

ルーチンに生理学的睡眠モニタリングを使用することは推奨されないが、臨床医は日常的に患者の睡眠について尋ねる、もしくはRichards-Campbell睡眠調査票のような検証済み評価ツールや非公式のベッドサイド評価のどちらかを使用して睡眠をモニターしようとする「べき」であることを強調する。Richards-Campbell睡眠調査票（訳注：原文はRichardの誤記）は、成人重症患者にとって、意識清明かつ見当識があれば、患者自身の睡眠に対する認識を評価する有効かつ信頼できるツールであることが証明されている（504）。

質の悪い睡眠は、重症患者が経験する最も一般的なストレスの1つであるとみなされている（435, 437）。睡眠について患者に尋ねることは、患者とその家族の懸念を確認するのに役立つかもしれず、介入に近づくために必要な最初のステップである。看護師の観察による睡眠（439, 448, 505, 506）は、睡眠ポリグラフ検査の評価と比較した場合、TSTを過大評価していた。看護師と患者の睡眠に対する感じ方を比較すると、看護師は患者の睡眠の質の認識を過大評価することがある（485, 492, 505, 507）。

Evidence Gaps：重症患者の睡眠をどのように測定するのが最善かについては議論が続いている（476, 508）。ICUにおけるいかなる脳活動度のルーチンでのモニタリングも、いまだに困難である。睡眠モニタリングの課題は、脳単独の電気的活動（すなわち、脳波）が睡眠ステージ、概日活動、および睡眠呼吸障害を決定するのに不十分であるという事実によってさらに複雑になる。重症患者の生理機能の変化に強く、ICU環境での日常使用に耐えられるような、ICU睡眠のモニタリングのための簡便かつ一般化可能なシステムがあれば、睡眠とICUのアウトカムの関連性についての理解が深まるであろう。健常成人とは対照的に、重症患者は、自然な睡眠/覚醒状態だけでなく、鎮静薬やせん妄によっても、覚醒状態や脳波パターンにばらつきがある。鎮静薬による睡眠に自然睡眠と同様の回復効果があるかどうかはわかっていない。睡眠の測定と分類の最良の方法を明らかにし、個々の要因（睡眠、鎮静、疾患による脳症）またはその組み合わせが、患者の満足度を含む患者のアウトカムにどのように影響するかを評価するために、大規模な研究が必要である。睡眠ポリグラフ検査は費用と時間がかかるため、睡眠

の測定と睡眠のアウトカムの研究を困難なものにしている。限局した脳波や処理された脳波のような他の評価技術が価値のある情報を提供する可能性はあるが、それらを検証するためには睡眠ポリグラフ検査と比較した研究が必要である。

睡眠を改善するための非薬理学的介入

この章のクエスチョンで評価された換気モードの説明と、研究を特定し、データを要約するために使用された方法は、Supplemental Table 47 (Supplemental Digital Content 57, <http://links.lww.com/CCM/D815>) で参照できる。

換気モード

Question：成人重症患者の睡眠を改善するために、夜間に(圧支持換気[PSV]に対比して)補助/調節換気(A/C)が使用されるべきか？

Recommendation：成人重症患者の睡眠を改善するために、夜間は(PSVに対して)A/Cを使用することを提案する(条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。

Rationale：パネルメンバーがこのクエスチョンに対して重大もしくは重要と考えたアウトカムの多くは評価もしくは報告されていなかった。3つの研究(n=61) (469, 472, 473)のプール推定によって、A/Cは(PSVに対比して)睡眠効率の増加に関連していることがわかった(MD 18.33%, 95%信頼区間7.89~28.76; 中等度の質)。2つの研究(472, 473) (n=41)のプール推定ではA/Cは(PSVに対比して)TSTに占めるN1睡眠の比率(MD 0.31%, 95%信頼区間-5.17~5.79; 低い質)もしくはN2睡眠の比率(MD 5.29%, 95%信頼区間-4.38~14.97; 非常に低い質)に違いはなかったが、REM睡眠の比率が多かった(MD 2.79%, 95%信頼区間0.53~5.05; 低い質)。エビデンスの質は低いと思われるが、この介入の潜在的な利益と低い危険性、そしてすべての人工呼吸器でA/Cモードが利用可能であるという事実を考慮すると、睡眠改善のために夜間はA/Cを使用するという条件付き推奨が作成された。しかしながら、A/Cで人工呼吸器設定を適正化しようとあらゆる努力を行ったにも関わらず非同調が残っている患者に対しては、PSVへ戻すかどうか、あるいは睡眠の質に対するプロポフォールとベンゾジアゼピンの有害性と人工呼吸器との同調性を考慮しながら鎮静を検討するかどうか、臨床医は症例ごとに決定する必要がある。

Question：成人重症患者の睡眠を改善するために、夜間に(PSVに対比して)人工呼吸器の適応型換気モードが使用されるべきか？

Recommendation：成人重症患者の睡眠を改善するために、夜間に(PSVに対して)適応型換気モードを使用することに関しては、推奨を作成しない(推奨なし, 非常に低い質のエビデンス)。

Rationale：5つの小さいランダム化クロスオーバー比較試験で、主に内科系成人重症患者において人工呼吸器の適応型換気モードとPSVを比較し、パネルメンバーが重要と思うアウトカムを評価したが、いずれも重大ではなかった。研究された適応型換気モードは次の通りである。自動調整されたプレッシャーサポート(473), proportional assist ventilation (PAV) (462), proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors (PAV+) (468, 471), およびneutrally adjusted ventilator assist (NAVA) (465)。ICUによっては、適応型換気モードを備えた人工呼吸器や訓練されたスタッフがいない可能性があるため、実現可能性も懸念事項になるかもしれない。これらの問題や、他施設での実行可能性/利便性への懸念のために、この小規模な単施設研究に基づく推奨の作成に消極的であったことから、夜間の適応型換気モードの使用に関する推奨を作成することはできなかった。

NIV専用人工呼吸器

Question：NIVを必要とする成人重症患者では、睡眠を改善するために(NIV対応の標準的なICU人工呼吸器に対して)NIV専用人工呼吸器が使用されるべきか？

Recommendation：NIVを必要とする成人重症患者において、睡眠を改善する目的ではNIV専用人工呼吸器もしくはNIV対応の標準的なICU人工呼吸器のどちらを使用しても良いと提案する(条件付き推奨, 非常に低い質のエビデンス)。

Rationale：たった1つの小規模ランダム化試験のみがこのクエスチョンに対する回答に利用可能で、しかも定められたアウトカムのほとんどを評価していなかった(454)。睡眠効率やN1, N2, N3/4, REM睡眠のそれぞれの比率、睡眠断片化指数に関しては、NIV専用人工呼吸器と標準的ICU人工呼吸器の使用による有意差は見られなかった。NIV非装着の期間と比較して、NIV中の睡眠はREM睡眠とN3/4の増加もたらし、睡眠断片化指数は減少した。以上のことから、急性高二酸化炭素性呼吸不全患者は、NIVなしの場合と比較して、NIV中の睡眠の質が改善されるが、実現可能性と利便性に応じて、どちらのタイプの人工呼吸器でもNIVを必要とするICU患者に使用できることを推奨する。

Evidence Gaps：A/Cモードと適応型換気モードに

おける補助呼吸時と調節呼吸時の睡眠の比較や、適応型換気モードとA/Cモードの比較はこれまで発表されていない。睡眠ポリグラフ検査を用いてさまざまな換気モードでの睡眠を測定した研究はあるが、これらの研究のどれもが患者の睡眠に対する認識を評価していない。

アロマセラピー/指圧/音楽

Question：成人重症患者の睡眠を改善するために、アロマセラピー、指圧、または音楽が夜間に(使用なしに対して)使用されるべきか？

Recommendation：成人重症患者の睡眠を改善させるために、アロマセラピー、指圧もしくは音楽を夜間に用いないことを提案する(条件付き推奨、低い質のエビデンス[アロマセラピーと指圧]；非常に低い質のエビデンス[音楽])。

Rationale：2つの小規模非盲検RCT(509, 510)が、意識がありコミュニケーション可能なICU患者の睡眠を改善するためのアロマセラピーの使用を評価している。副作用は報告されていないが、プール解析では患者申告の睡眠の質におけるその使用による効果は(使用しない場合に比べて)示されず(MD 0.02ポイント, 95%信頼区間-0.36~0.41；低い質)、エビデンスの全体的な質は低かった。一般的に安全と考えられ費用が安価な介入であるが、睡眠に対する証明された恩恵がないことに加えて、ICU患者への潜在的な呼吸器系の刺激の懸念があることから、パネル会議はICUでのアロマセラピーに反対する条件付き推奨を作成した。

1件の小規模なRCT(n=85)(511)が、重症度の低いICU患者での指圧の使用を評価している。指圧トレーニングコースに参加した研究者たちが、午後7時から午後10時の間に6つのツボのそれぞれに3分間圧力をかけ、アクチグラフ(MD 0.5時間, 95%信頼区間0.09~0.91；低い質)または看護師(MD 1.1時間, 95%信頼区間0.39~1.81；低い質)の評価で、指圧が(指圧なしに対して)睡眠時間の延長に関連があることと、スタンフォード眠気尺度(MD 0.4ポイント, 95%信頼区間0.66~0.14；低い質)で指圧と昼間の眠気の減少との間に関連があることを見出した。たった1つの研究であることからバイアスリスクが高く、登録された患者が少ないこと、指圧を提供する施術者の訓練の費用や多くの施設でのこの手法の利用可能性が欠けていることを考慮すると、成人重症患者に対する睡眠改善のための指圧に反対する提案をすることとした。ただし、トレーニングを受けた人員と専門知識を

有する施設にとって、特に患者から要求された場合は、指圧は合理的な介入かもしれない。

1件の小規模RCT(n=28)(512)が、成人重症患者の(夜間最初の2時間の)睡眠のアウトカムに対するピアノでの音楽演奏(落ち着いた曲を45分間)の効果を評価した。音楽は(Verran and Snyder-Halpern Sleep Scaleで評価された)睡眠の質(MD 48ポイント, 95%信頼区間34.5~130.5；非常に低い質)と(睡眠ポリグラフ検査で評価された)睡眠効率率(MD 2.3%, 95%信頼区間27.3~32.0；非常に低い)の改善にわずかな効果しかなかった。エビデンスの質が低く(盲検化されておらず、周囲の騒音が調整されていない)、この介入を開始するのに必要な資源を考慮すると、パネル会議は成人重症患者の睡眠を改善するのに音楽を使用することに反対する条件付き推奨を作成した。音楽にはICUでの痛み(痛みの章を参照)と不安を減らす効果があるかもしれない(133)。もし患者(もしくはその家族)が希望するのであれば考慮されるべきである。

騒音と光の低減

Question：成人重症患者の睡眠を改善するために、騒音と光を低減する方法が(これらの方法を使用しないのに対して)夜間に使用されるべきか？

Recommendation：成人重症患者の睡眠を改善するために、騒音と光の低減策を用いることを提案する(条件付き推奨、低い質のエビデンス)。

Rationale：2つのRCT(458, 513)と2つの観察研究(514, 515)が、アイマスク付きまたはなしの状態で耳栓を使用して、夜間のICU騒音と光の低減策を評価している。心臓手術後のICUでの最初の夜に耳栓とアイマスクを使用した場合、(対照と比べて)術前レベルの睡眠の質を維持できた(513)。非鎮静状態の成人重症患者への耳栓の使用は、(耳栓なしに対して)患者が申告する睡眠の質を改善しせん妄を減らした(458)。ICUでの観察研究2件のプール解析(n=164)では、耳栓を使用することで4時間以上の睡眠を達成する割合の(耳栓の使用なしに比べて)増加と関連があった(RR 1.2, 95%信頼区間0.64~2.24；低い質)(513, 515)。盲検化されておらず、対象患者が重症ではなく、そして耳栓挿入を拒否した患者もいたことから、総じてエビデンスの質は低かった。アイマスクの併用の有無に関わらず、耳栓は睡眠の質改善およびせん妄減少のためにすべてのICU患者に適応可能な、費用が安価な介入の代表である。一般的な患者にとって、特に入眠ができない患者にとって、この介入を望むかどうかは確認されるべきであり、また朝には耳栓は忘れずに

取り除くべきである。

Evidence Gaps : ICUにおける睡眠の改善に焦点を当てた非薬理学的方策は、より重症度の高い患者を含む大規模なランダム化試験で評価され、さらにこれらの介入が睡眠の質に及ぼす影響を厳密に評価する必要がある。これらの介入から最も利益を得るかもしれないICUの患者群を明らかにする必要がある。

睡眠を改善するための薬理学的介入

ICUでの自然睡眠の促進という難題を考えれば、患者やその家族が睡眠促進薬を要求することがあるかもしれない。彼らの希望は常に考慮されるべきであるが、この圧力と思いやりのあるケアを提供するための努力は、しばしばICU患者にとって安全性や効果が十分に検証されていない薬物の投与につながり、実際に睡眠を促進するというよりもむしろ多剤併用(ポリファーマシー)とせん妄のリスクが増える可能性がある。薬理学的介入は薬物の種類/クラスごとに検討され、その睡眠促進効果についてのみパネル会議によって吟味された。

Question : 成人重症患者の睡眠を改善するために、睡眠促進薬(つまり、メラトニン、デクスデメトミジン、あるいはプロポフォール)が(薬物投与なしと対比して)使用されるべきか?

メラトニン

Recommendation : 成人重症患者の睡眠を改善するためにメラトニンを使用することに関して、推奨は作成しない(推奨なし、非常に低い質のエビデンス)。

Rationale : メラトニンの夜間投与を評価した3件の小規模プラセボ比較ランダム化試験(n = 60)が検討された。1件目は、ICUに入室した慢性呼吸不全患者12例に夜間メラトニン10 mgを投与し、睡眠の質と(BISで評価された)睡眠の時間ともに(プラセボ群との比較で)有意な改善はなかった(516)。同様の患者群16例に夜間にメラトニン3 mg(もしくはプラセボ)を投与し、アクチグラフを用いて睡眠を評価した2件目のRCTでも同様の結論に達した(517)。最初の2つの研究と同じように、ICUに入院した慢性呼吸不全患者32例でメラトニン3 mg(もしくはプラセボ)投与を比較した3件目のRCTでは、ベッドサイド看護師の評価による「観察された夜間睡眠」の時間に識別可能な違いは認められなかった(518)。睡眠ポリグラフ検査ではなく、BIS、アクチグラフ、または看護師の主観的なスケールを用いたICUでの睡眠評価の限界は、ガイドラインですでに強調されている。

米国でのメラトニンの製造は食品医薬品局(FDA)

によって規制されておらず、製品の品質と一貫性についての懸念(519)から、多くの病院がそれを処方集に追加することの妨げになっている。しかしながら、メラトニンは有害作用(例えば、軽度の鎮静作用や頭痛)が比較的少なく、安価である。パネル会議は、望ましいアウトカムと望ましくないアウトカムの間に想定されるバランスとエビデンスの質が高くないことから、推奨を作成しないことを決めた。

FDAによって承認されているメラトニン受容体作動薬であるラメルテオンは、(この解析には含まれていない)単施設研究で、高齢者のせん妄を予防すると評価された(520)。この研究の対象には少数の重症患者が含まれていたが、主観的な睡眠の質に明らかな改善は示されなかった。メラトニンと同様に有害事象はほとんど報告されていないが、睡眠の促進は証明されておらず、コストはメラトニンよりも高い。この解析には同じように含まれていない、最近行われた1件の単施設二重盲検プラセボ対照RCTでは、せん妄のない成人重症患者に毎日20時にラメルテオン8 mgを投与すると、せん妄発生の有意な減少に関連することが明らかとなった(521)。

デクスデメトミジン

Recommendation : 睡眠を改善するために夜間にデクスデメトミジンを使用することに関して、推奨は作成しない(推奨なし、低い質のエビデンス)。

Rationale : 2つのランダム化試験(n = 74)で、鎮静を要する人工呼吸管理中の成人重症患者(470)と、鎮静薬の持続投与が必要ない非人工呼吸管理中の重症患者(521)に対するデクスデメトミジンの効果が評価された。両研究とも、デクスデメトミジンはN2睡眠を増やし(MD 47.85%, 95%信頼区間24.05~71.64; 中等度の質)、N1睡眠を減らす(MD -30.37%, 95%信頼区間-50.01~-10.73; 中等度の質)ことを示し、パネル会議はこれらを有益なアウトカムと考えた(470, 521)。しかしながら、どちらの研究も、睡眠断片化の減少や、最も修復的な睡眠ステージであり、したがって回復にとって潜在的に最も重要であると考えられている深睡眠もしくはREM睡眠の増加を実証していない。この解析に含まれていない3番目の観察研究は睡眠構造に関してこれらの知見を裏付け、人工呼吸中のICU患者にデクスデメトミジンを一晩投与して昼夜のサイクルが保持されたことを示した(522)。エビデンスプロファイルに含まれていない、鎮静薬を投与されているせん妄のない成人重症患者100例における最近発表された1件の二重盲検プラセボ対照RCTは、デクスデメトミジン群とプラセボ群の間で、低用

量デクスメドミジンの投与がLeeds睡眠評価質問票スコアを変化させないことを示した(370)。

睡眠促進を唯一の目的として夜間にデクスメドミジンを使用することを支持する条件付き推奨が考慮された。しかしながら、その高い費用、血行動態の副作用、および既存の研究の一般化可能性には臨床上の懸念がある。血行動態の安定した成人重症患者に対して夜間に鎮静薬投与が行われるならば、デクスメドミジンは睡眠構造を改善する可能性があることから合理的な選択肢となり得る(523)。成人重症患者に対する鎮静薬の選択のより深い評価に関しては鎮静の章を参照。

プロポフォール

Recommendation：成人重症患者の睡眠改善を目的としてプロポフォールを使用しないことを提案する(条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。

Rationale：ベンゾジアゼピンとプロポフォールを比較した2つのRCT(454, 524)とプロポフォールとプラセボを比較した1件(525)がある。プラセボと比較してプロポフォール投与で睡眠の明らかな改善はなかった。さらに、プロポフォールはREM睡眠の抑制、循環動態の副作用、時に人工呼吸を要する呼吸抑制と関連していた。重症患者に睡眠を改善する目的だけでプロポフォールを使用することは推奨しないが、この推奨は処置時や持続鎮静を要する患者への使用にも言及する意図のものではない。

重症患者の睡眠を改善させる薬物としては、ほかに三環系抗うつ薬、非定型抗精神病薬、ベンゾジアゼピンやベンゾジアゼピン受容体作動薬などの催眠薬なども含まれる。現時点では重症患者の睡眠促進のためのいかなる薬物も、推奨を考慮するには情報が不十分である。副作用がよく記載されるが、睡眠の促進という観点での恩恵は不明である。

Evidence Gaps：重症患者に対して睡眠促進という目的のためだけに夜間に投与される薬物の、大規模でよく調整された研究は欠けている。このことは、せん妄の発生がより少なく、血行動態や呼吸の抑制効果がほとんどないこと、そしてこれらの副作用としての鎮静作用が睡眠を促進する可能性があることから、この目的のためによく使用される三環系抗うつ薬や非定型抗精神病薬のような薬物に特に当てはまる。しかしながら、これらの薬物は、潜在的な害を正当化するほどの有益性があるのかを判断するために、この患者群で厳密にその効果が評価されるべきである。

睡眠促進プロトコール

Question：成人重症患者の睡眠改善のために、睡眠

促進プロトコールが使用されるべきか？

Recommendation：成人重症患者において、多角的睡眠促進プロトコールを使用することを提案する(条件付き推奨, 非常に低い質のエビデンス)。

Rationale：プロトコールは、複数の介入方法を同時にひとつの臨床ガイドラインに組み込むための一般的な方法であり(526)、これには以下に示されている重症患者の睡眠の質を向上させるための方法が含まれている。以下に記載されるように、対象となる睡眠促進プロトコールには、それぞれの構成要素に違いがあった(459, 527~529)。すべてのプロトコールで、取捨選択が可能な患者が希望する場合には耳栓とアイマスクを提供することが含まれており、2つのプロトコールではくつろげる音楽を使用することも含まれていた(459, 526)。より複雑な介入の組み合わせからなる2つのプロトコールのうち、1つでは睡眠を変化させ、かつ/またはせん妄を引き起こすことが知られている鎮静薬の使用を抑制する薬理学的指針を明示し、5ヶ月にわたって段階的に介入を導入した(459)。すべての研究で、プロトコールはすべてのICU患者に適用されており、睡眠の質が悪いことが知られている一部の患者群に絞ったものではなかった。

検討した重要なアウトカムは睡眠ステージ、睡眠期間、睡眠断片化、概日リズム、せん妄、人工呼吸期間、死亡率、期間(ICU入室および入院)、そして患者の体験であった。現時点で公開されているデータには、このクエスチョンに関連したアウトカムを報告している4つの研究があり、RCTが1件(527)、観察研究が3件である(459, 528, 529)(Supplemental Table 48, Supplemental Digital Content 58, <http://links.lww.com/CCM/D816>)。開心術を受けた患者における1件の小規模RCTでは、耳栓、アイマスクそして心地良い音楽が自己申告による睡眠の質を改善することが示された(528)。3件の前後比較の観察研究の中で、1つは混合ICUの患者群で睡眠の改善を示した(529)が、他の2つでは示さなかった(459, 528)。3つの研究のプール解析では、睡眠促進プロトコールによるせん妄頻度の全体的な減少を示した(RR 0.62, 95%信頼区間0.42~0.91; 非常に低い質)。観察研究のうちの1つはHuら(527)と同様の介入方法、耳栓、アイマスク、音楽を用いた介入を行ったのに対して、他の2つの研究(459, 529)では、これらの介入に加え、環境の変化、すなわち、夜間の睡眠や早期運動療法の妨げを最小化するために、看護ケアをまとめる介入を追加した、より複雑な介入を行った。ある研究ではさらに、せん妄のない患者にはゾルピデム、せん妄患者にはハロペリドール

もしくは非定型抗精神病薬を投与するという薬理学的指針を特に加えている(459)。アウトカムに及ぼす薬剤の影響を最小にする努力として、Patelら(529)は患者登録前24時間以内に鎮静薬の投与を受けた患者は除外している。どの介入が、あるいはどの介入の組み合わせが、睡眠を改善しせん妄を減少させるのに有効なのかは、上記の研究からは明らかにはできない。交絡や不精確性リスク、バイアスリスクの可能性などで、検討した研究のエビデンスの質は総じて低いもしくは非常に低であった。パネルメンバーは、潜在的な有益性(例えば、せん妄減少)と危険性が小さいと期待できることから、条件付き推奨を作成した。しかしながら、パネルメンバーは、多角的臨床診療プロトコルの導入および維持には集中的な資源が必要になりかねない(530)ことも認識している。

Evidence Gaps : どの介入が、あるいはどの介入の組み合わせが、睡眠改善やせん妄減少に有効なのか、将来的な研究での検討が必要である。検討した研究では、せん妄減少効果は認められたが睡眠改善効果には明らかなものではなく、前述したように、成人重症患者における睡眠評価に関するさらなる研究が必要であることがわかる。エビデンスに基づいた臨床ガイドラインの導入の科学に関する数多くの出版物が存在するけれども、成人重症患者の睡眠改善に言及したものは相対的にかなり少なく、この特定トピックが有益となるためにはさらなる研究が必要である。死亡率、ICU入室期間、人工呼吸期間が報告されているが、何らかの結論を導くには数が少な過ぎる。患者の経験、睡眠の質のような患者中心の中長期的アウトカムばかりでなく、これらの心理学的健康や、自律的活動のような生活の質の決定要因も、未検討のままである。

Concluding Comments on Sleep : これまでの研究では、重症患者は患者側要因とICU要因の両方によって、よく眠れていないことが一貫して示されている。この患者群における睡眠改善の重要性はRCTでは証明できないかもしれないが直感的には理解でき、ほかにアウトカムの指標がないのであれば、少なくとも患者のICUにおける生活の質を改善させる重要な快適な方策であるとみなすことができる。わずかばかりの選ばれた介入研究が報告されているが、利用可能なデータからは、睡眠改善のために非薬理学的方策を勧めるプロトコル化された多角的アプローチが、我々の患者にとってより良い夜間睡眠のために最良の好機であることを示唆している。睡眠測定法の改良や患者中心のアウトカムを目標とした介入の導入に焦点を当てた将来的研究が必要である。睡眠習慣は健康人でもか

なりさまざまであり、したがって、より個別化されたアプローチが検討されるべきである。

要 約

このガイドラインの著者らは、この成果を生み出すのに3年半にわたって何千時間もの労力を費やしたが、その著者らもまた公式、非公式な協力者によって支えられてきた。米国集中治療医学会によって委任された専門家として、我々は、成人重症患者に対するより良いケアのために臨床医が必要とする最新の情報(531, 532)を、我々にできる最も厳密で透明性のある方法を用いて提供することを目指した。そのようなプロセスは、必ずしも知識を提供する者とその知識を利用する者の間の受容性を保証するものではない(533)ため、関連性のある、患者中心の痛み、鎮静、せん妄、不動、睡眠診療に関するクエスチョンに焦点を当てる方法を、我々は確立した。三大陸の多くの職種を代表する我々の専門家集団としての多様性(534)は、(例えば薬物介入などの)利用可能性の地理的な違いや施設文化的相違によって異なる臨床的アプローチやケアの側面に対して、活発な議論を生み出した。我々の文献レビューは英語文献のみに限定しなかったため、我々の推奨を支持するために集められたエビデンスは、世界中の文献を反映している。

討論や議論によって勢いづけられた推奨の論理的根拠は、すべてのパネル委員や方法論専門家によるベッドサイドでの経験—患者にとって何が最良かという観点—に回帰した。前回の2013年版(1)から今回のガイドラインで追加されたセクション(リハビリテーション/モビリティと睡眠)では、集中治療領域では比較的新しい研究分野での概念的定義を明確にすることを目指した。どの集中治療医も考えるであろう複雑な患者管理の根拠に、このガイドラインを取り入れることが容易になるよう、我々はこのガイドラインを閲覧可能にしたかった。せん妄患者に対する抗精神病薬投与のような、よくある診療行為も疑問視した。我々は2013年のガイドライン(1)と比較して提案された介入法を発展させるために臨床医を招いたが、その一例として、ICU患者に対する多角的な薬理学的および非薬理学的併用鎮痛法の検討がある。公表されているエビデンスが不十分な場合、一部の患者集団や特定の介入法に限定されている場合(例えば、処置に伴う痛みに対する鎮痛法)、あるいは提示されたクエスチョンに対する答えがまったくない場合は、どこに不確実性が存在するかを臨床医に知らしめるためにエビデンスギャップの記述を行い、研究者に対してはこれらの

ギャップへの取り組みを促すのに十分な情報を提供することを意図した。

我々は、我々の成果に内在する限界に留意している。多数の患者を対象とするランダム化試験のための「良いエビデンス」の要件には注意が必要で、診療の不均衡 (535) や診断の行楽因子 (312) は可能な範囲で考慮したが、エビデンスに影響を及ぼす可能性のある「未知の」因子は存在し得る。一例として、重症患者を対象に含んだ最近のトライアルにおけるフレイルによる層別化 (536) の導入があるが、我々の推奨を正当化する文献の多くで、これまでこの併存疾患が考慮されていないため、検討することができなかった。もう一例は、すべての患者がICUに入室したにも関わらず、その入室理由や入室時の重症度が極めて多様であることで、このことは我々の推奨を適用する際には個々の患者の事情に合わせる注意が必要であることを意味する。研究の過程や結果においてそうであるように、臨床診療にもある程度の不確実性は内在している (537)。我々の意思決定や反復する新しいアイデアについて透明性を持って閲覧可能とするという欲求は、方法論の論文をこのガイドライン構想とは分けて準備する動機となった (13)。

最後に、このようなガイドラインを作成することで、ガイドラインが利用されることが保証される訳ではない (538)。鎮痛や鎮静に焦点を当てた診療目標を目指すことに関連した教育プログラムやフィードバック提供のいくつかは、前向きに研究された結果、残念なほど無効であった (3, 4)。我々は、さまざまな周知の方法や取り組みの有効性や限界は、このガイドラインから派生するであろう教育的プログラミングや医療の質改善の取り組みを知らしめる1つの手段として、別々に発表されているこのガイドラインのトピックに密接に関連するものと考えている (2)。我々が集めた知識とその適応との間のギャップの橋渡しをすることに加えて、このガイドラインは痛み、不穏、せん妄、早期モビライゼーション、睡眠の質の向上において臨床医、利害関係者、意思決定者に対して有形の支援を提供し、さらに我々が優れたケアの供給と提供に有用であると理解していることの適用をさらに促進するであろう。

謝 辞

この成果のために直接的および間接的に貢献された多くの方々への感謝の意を表す。Margaret McIvorはICU生存者であるが、後遺症のためにその貢献に限られた。学生、研修生、同僚 (Julie C. Reid, PT, MSc; Anastasia Newman, PT, MSc; David J. Gagnon, PharmD; Lauren E. Payne, PharmD; Nicole Kovacic, PharmD; Kimia Honarmand, MD, MSc;

Jamie Le, MD; Sindu Mohan, MD; Peter J. Hurh, MD; Justin D. Dumont, DO, MS; M. Farhan Nasser, MD; Venkat R. Venna, MD; Aparna Nallagangula, MBBS; Kimberly J. Terry, PharmD; and Jeremy R. DeGrado, PharmD) は、著者数名の指導を受けて抄録、全文のスクリーニングを手伝った。GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) グループメンバー (Fayez Alshamsi, MD) はデータ解析に協力した。Charlie Kishman, MSLは2013年PADガイドラインへの貢献から引き続き文献検索の指揮をとった。Matt Duprey, PharmDは、2017年ハワイ会議で貴重な支援をした。Lori HarmonとSylvia Quintanillaは方向性と組織基盤を提供した。Deb McBrideは最終原稿の著作権保護と編集を行った。パネル共著者の努力は、その同僚、家族、友人たちの直接的、間接的支援なしには実を結ぶことはなかった。痛み、不穏/鎮静、せん妄、不動 (リハビリテーション/モビライゼーション)、睡眠 (の障害) に対する新たな取り組みに費やされた時間は、それぞれの個人的、専門的課題に参加するための余裕には不利に働いた。このガイドライン作成執筆を間接的に促進するそのほかの責任を背負ったすべての人々に感謝したい。最後に、この努力を鼓舞し、この学術的成果を称賛するよう私たちの意欲をかき立て、挑戦に立ち向かわせてくれた患者、教師、同僚にも感謝したい。

米国集中治療医学会のICU Liberation構想は、痛み、不穏、せん妄、不動化の予防と管理に関する資料や導入ツールの提供に注力している。詳細はICU Liberationキャンペーンのウェブサイト (<http://www.iculiberation.org/About/Pages/default.aspx>) を参照されたい。

文 献

1. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al: American College of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263-306
2. Balas MC, Weinhouse GL, Denehy L, et al: Interpreting and implementing the 2018 Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption Clinical Practice Guideline. *Crit Care Med* 2018; 46:1464-1470
3. Walsh TS, Kydonaki K, Antonelli J, et al: Development and Evaluation of Strategies to Improve Sedation Practice in Intensive Care (DESIST) Study Investigators: Staff education, regular sedation and analgesia quality feedback, and a sedation monitoring technology for improving sedation and analgesia quality for critically ill, mechanically ventilated patients: A cluster randomised trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:807-817
4. Khan BA, Fadel WF, Tricker JL, et al: Effectiveness of implementing a wake up and breathe program on sedation and delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2014; 42:e791-e795
5. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, et al: Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg* 2010; 111:451-463
6. Kamdar BB, Yang J, King LM, et al: Developing,

- implementing, and evaluating a multifaceted quality improvement intervention to promote sleep in an ICU. *Am J Med Qual* 2014; 29:546-554
7. Balas MC, Burke WJ, Gannon D, et al: Implementing the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle into everyday care: Opportunities, challenges, and lessons learned for implementing the ICU Pain, Agitation, and Delirium Guidelines. *Crit Care Med* 2013; 41:S116-S127
 8. Hoyer EH, Friedman M, Lavezza A, et al: Promoting mobility and reducing length of stay in hospitalized general medicine patients: A quality-improvement project. *J Hosp Med* 2016; 11:341-347
 9. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW: Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: Implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients. *Crit Care Med* 2017; 45:171-178
 10. Selva A, Sanabria AJ, Pequeño S, et al: Incorporating patients' views in guideline development: A systematic review of guidance documents. *J Clin Epidemiol* 2017; 88:102-112
 11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al: GRADE Working Group: GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924-926
 12. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al: GRADE Working Group: GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 353:i2089
 13. Devlin JW, Skrobik Y, Rochwerg B, et al: Methodological Innovation in Creating Clinical Practice Guidelines: Insights From the 2018 Society of Critical Care Medicine Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption Guideline Effort. *Crit Care Med* 2018; 46:1457-1463
 14. The Joint Commission: New and revised standards related to pain assessment and management. 2017. Available at: https://www.jointcommission.org/assets/1/18/Joint_Commission_Enhances_Pain_Assessment_and_Management_Requirements_for_Accred-ited_Hospitals1.PDF. Assessed January 5, 2018
 15. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, et al: A prospective study of pain at rest: Incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2007; 107:858-860
 16. Puntillo KA, Max A, Timsit JF, et al: Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain® study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:39-47
 17. Loeser JD, Treede RD: The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008; 137:473-477
 18. McCaffery M, Alexander Beebe A: *Pain: Clinical Manual for Nursing Practice*. St. Louis, Mosby, 1994
 19. Merskey H, Bogduk N; Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain: *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. Seattle, WA, IASP Press, 1994
 20. Vervest AC, Schimmel GH: Taxonomy of pain of the IASP. *Pain* 1988; 34:318-321
 21. de Jong A, Molinari N, de Lattre S, et al: Decreasing severe pain and serious adverse events while moving intensive care unit patients: A prospective interventional study (the NURSE-DO project). *Crit Care* 2013; 17:R74
 22. Georgiou E, Hadjibalassi M, Lambrinou E, et al: The impact of pain assessment on critically ill patients' outcomes: A systematic review. *Biomed Res Int* 2015; 2015:503830
 23. Puntillo KA, Naidu R: Chronic pain disorders after critical illness and ICU-acquired opioid dependence: Two clinical conundra. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22:506-512
 24. Macintyre PE, Huxtable CA, Flint SL, et al: Costs and consequences: A review of discharge opioid prescribing for ongoing management of acute pain. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42:558-574
 25. Yi P, Pryzbylkowski P: Opioid induced hyperalgesia. *Pain Med* 2015; 16(Suppl 1):S32-S36
 26. Carroll KC, Atkins PJ, Herold GR, et al: Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: A multisite study. *Am J Crit Care* 1999; 8:105-117
 27. Puntillo K, Weiss SJ: Pain: Its mediators and associated morbidity in critically ill cardiovascular surgical patients. *Nurs Res* 1994; 43:31-36
 28. Al Sutari MM, Abdalrahim MS, Hamdan-Mansour AM, et al: Pain among mechanically ventilated patients in critical care units. *J Res Med Sci* 2014; 19:726-732
 29. Navarro-García MA, Marín-Fernández B, de Carlos-Alegre V, et al: Preoperative mood disorders in patients undergoing cardiac surgery: Risk factors and postoperative morbidity in the intensive care unit. *Rev Esp Cardiol (English Edition)* 2011; 64:1005-1010
 30. Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, et al: Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: Findings from the SUPPORT research investigations. For the SUPPORT investigators. Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatment. *Crit Care Med* 1996; 24:1953-1961
 31. Arbour C, Choinière M, Topolovec-Vranic J, et al: Detecting pain in traumatic brain injured patients exposed to common procedures in the ICU: Typical or atypical behaviors. *Clin J Pain* 2014; 30:960-969
 32. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, et al: Pain behaviors observed during six common procedures: Results from Thunder Project II. *Crit Care Med* 2004; 32:421-427
 33. Faigles B, Howie-Esquivel J, Miaskowski C, et al: Predictors and use of nonpharmacologic interventions for procedural pain associated with turning among hospitalized adults. *Pain Manag Nurs* 2013; 14:85-93
 34. Stotts NA, Puntillo K, Bonham Morris A, et al: Wound care pain in hospitalized adult patients. *Heart Lung* 2004; 33:321-332
 35. Stotts NA, Puntillo K, Stanik-Hutt J, et al: Does age make a difference in procedural pain perceptions and responses in hospitalized adults? *Acute Pain* 2007; 9:125-134
 36. Stanik-Hutt JA, Soeken KL, Belcher AE, et al: Pain experiences of traumatically injured patients in a critical care setting. *Am J Crit Care* 2001; 10:252-259
 37. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Puntillo KA, et al: Pain related to tracheal suctioning in awake acutely and critically ill adults: A descriptive study. *Intensive Crit Care Nurs* 2008; 24:20-27

38. Puntillo K, Gélinas C, Chanques G: Next steps in ICU pain research. *Intensive Care Med* 2017; 43:1386-1388
39. Chanques G, Viel E, Constantin JM, et al: The measurement of pain in intensive care unit: Comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain* 2010; 151:711-721
40. Gélinas C: Management of pain in cardiac surgery ICU patients: Have we improved over time? *Intensive Crit Care Nurs* 2007; 23:298-303
41. Rahu MA, Grap MJ, Ferguson P, et al: Validity and sensitivity of 6 pain scales in critically ill, intubated adults. *Am J Crit Care* 2015; 24:514-523
42. Karahan A, Ersayın A, Yıldırım F, et al: Comparison of three rating scales for assessing pain intensity in an intensive care unit. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 20:50-55
43. Gélinas C: The Faces Pain Thermometer: A new tool for critically ill adults. *Perspect Infirm* 2007; 4:12-20
44. Gélinas C, Klein K, Naidech AM, et al: Pain, sedation, and delirium management in the neurocritically ill: Lessons learned from recent research. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34:236-243
45. Terai T, Yukioka H, Asada A: Pain evaluation in the intensive care unit: Observer-reported faces scale compared with self-reported Visual Analog Scale. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:147-151
46. Rahu MA, Grap MJ, Cohn JF, et al: Facial expression as an indicator of pain in critically ill intubated adults during endotracheal suctioning. *Am J Crit Care* 2013; 22:412-422
47. Paulson-Conger M, Leske J, Maidl C, et al: Comparison of two pain assessment tools in nonverbal critical care patients. *Pain Manag Nurs* 2011; 12:218-224
48. Gélinas C, Puntillo KA, Levin P, et al: The Behavior Pain Assessment Tool for critically ill adults: A validation study in 28 countries. *Pain* 2017; 158:811-821
49. Gélinas C, Arbour C, Michaud C, et al: Patients and ICU nurses' perspectives of non-pharmacological interventions for pain management. *Nurs Crit Care* 2013; 18:307-318
50. Dehghani H, Tavangar H, Ghandehari A: Validity and reliability of Behavioral Pain Scale in patients with low level of consciousness due to head trauma hospitalized in intensive care unit. *Arch Trauma Res* 2014; 3:e18608
51. Yu A, Teitelbaum J, Scott J, et al: Evaluating pain, sedation, and delirium in the neurologically critically ill-feasibility and reliability of standardized tools: A multi-institutional study. *Crit Care Med* 2013; 41:2002-2007
52. Echegaray-Benites C, Kapoustina O, Gélinas C: Validation of the use of the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) with brain surgery patients in the neurosurgical intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2014; 30:257-265
53. Joffe AM, McNulty B, Boitor M, et al: Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in brain-injured critically ill adults. *J Crit Care* 2016; 36:76-80
54. Lee J, Jung J, Noh JS, et al: Perioperative psycho-educational intervention can reduce postoperative delirium in patients after cardiac surgery: A pilot study. *Int J Psychiatry Med* 2013; 45:143-158
55. Li Q, Wan X, Gu C, et al: Pain assessment using the Critical-Care Pain Observation Tool in Chinese critically ill ventilated adults. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48:975-982
56. Kwak EM, Oh H: Validation of a Korean translated version of the Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) for ICU patients. *J Korean Acad Nurs* 2012; 42:76-84
57. Vázquez M, Pardavila MI, Lucia M, et al: Pain assessment in turning procedures for patients with invasive mechanical ventilation. *Nurs Crit Care* 2011; 16:178-185
58. Nürnberg Damström D, Saboonchi F, Sackey PV, et al: A preliminary validation of the Swedish version of the Critical-Care Pain Observation Tool in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:379-386
59. Liu Y, Li L, Herr K: Evaluation of two observational pain assessment tools in Chinese critically ill patients. *Pain Med* 2015; 16:1622-1628
60. Puntillo KA, Neuhaus J, Arai S, et al: Challenge of assessing symptoms in seriously ill intensive care unit patients: Can proxy reporters help? *Crit Care Med* 2012; 40:2760-2767
61. Bae KH, Jeong IS: Pain perception of nurses and pain expression of patients in critical care units. *J Korean Acad Nurs* 2014; 44:437-445
62. Desbiens NA, Mueller-Rizner N: How well do surrogates assess the pain of seriously ill patients? *Crit Care Med* 2000; 28:1347-1352
63. Aïssaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, et al: Validation of a Behavioral Pain Scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2005; 101:1470-1476
64. Arbour C, Gélinas C: Are vital signs valid indicators for the assessment of pain in postoperative cardiac surgery ICU adults? *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26:83-90
65. Boitor M, Martorella G, Arbour C, et al: Evaluation of the preliminary effectiveness of hand massage therapy on postoperative pain of adults in the intensive care unit after cardiac surgery: A pilot randomized controlled trial. *Pain Manag Nurs* 2015; 16:354-366
66. Chanques G, Payen JF, Mercier G, et al: Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: An adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med* 2009; 35:2060-2067
67. Chen HJ, Chen YM: Pain assessment: Validation of the physiologic indicators in the ventilated adult patient. *Pain Manag Nurs* 2015; 16:105-111
68. Gélinas C, Arbour C: Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: Similar or different? *J Crit Care* 2009; 24:628.e7-628.e17
69. Gélinas C, Johnston C: Pain assessment in the critically ill ventilated adult: Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. *Clin J Pain* 2007; 23:497-505
70. Kapoustina O, Echegaray-Benites C, Gélinas C: Fluctuations in vital signs and behavioural responses of brain surgery patients in the intensive care unit: Are they valid indicators of pain? *J Adv Nurs* 2014; 70:2562-2576
71. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al: Assessing pain in critically ill sedated patients by using a Behavioral Pain Scale. *Crit Care Med* 2001; 29:2258-2263
72. Siffleet J, Young J, Nikolett S, et al: Patients' self-report of procedural pain in the intensive care unit. *J Clin Nurs* 2007; 16:2142-2148
73. Young J, Siffleet J, Nikolett S, et al: Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit*

- Care Nurs 2006; 22:32-39
74. Arbour C, Choinière M, Topolovec-Vranic J, et al: Can fluctuations in vital signs be used for pain assessment in critically ill patients with a traumatic brain injury? *Pain Res Treat* 2014; 2014:175794
 75. Hadjistavropoulos T, Craig KD: A theoretical framework for understanding self-report and observational measures of pain: A communications model. *Behav Res Ther* 2002; 40:551-570
 76. Broucqsault-Dédrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, et al: Measurement of heart rate variability to assess pain in sedated critically ill patients: A prospective observational study. *PLoS One* 2016; 11:e0147720
 77. Chanques G, Tarrì T, Ride A, et al: Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: A diagnostic accuracy study. *Br J Anaesth* 2017; 119:812-820
 78. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, et al: Monitoring the nociception level: A multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput* 2013; 27:659-668
 79. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, et al: Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviors during noxious procedures in sedated critically ill patients. *J Crit Care* 2009; 24:472.e9-472.e13
 80. Lukaszewicz AC, Dereu D, Gayat E, et al: The relevance of pupil-lometry for evaluation of analgesia before noxious procedures in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2015; 120:1297-1300
 81. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, et al: Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care* 2013; 17:R161
 82. White PF, Kehlet H, Neal JM, et al: Fast-Track Surgery Study Group: The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: From multi-modal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg* 2007; 104:1380-1396
 83. Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, et al: Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: A double blind randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:527-531
 84. Memis D, Inal MT, Kavalci G, et al: Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit. *J Crit Care* 2010; 25:458-462
 85. Cantais A, Schnell D, Vincent F, et al: Acetaminophen-induced changes in systemic blood pressure in critically ill patients: Results of a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2016; 44:2192-2198
 86. Beloeil H, Delage N, Nègre I, et al: The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: A prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg* 2004; 98:395-400
 87. Payen JF, Genty C, Mimos O, et al: Prescribing nonopioids in mechanically ventilated critically ill patients. *J Crit Care* 2013; 28:534.e7-534.12
 88. Kim K, Kim WJ, Choi DK, et al: The analgesic efficacy and safety of nefopam in patient-controlled analgesia after cardiac surgery: A randomized, double-blind, prospective study. *J Int Med Res* 2014; 42:684-692
 89. Chanques G, Sebbane M, Constantin JM, et al: Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2011; 106:336-343
 90. Corbonnois G, Iohom G, Lazarescu C, et al: Unilateral permanent loss of vision after nefopam administration. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32:e113-e115
 91. Durrieu G, Olivier P, Bagheri H, et al: French Network of Pharmacovigilance Centers: Overview of adverse reactions to nefopam: An analysis of the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21:555-558
 92. Godier A, Babinet A, el Metaoua S, et al: A new cause of postoperative confusion syndrome: Nefopam. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21:538-539
 93. Assouline B, Tramèr MR, Kreienbühl L, et al: Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses. *Pain* 2016; 157:2854-2864
 94. Wang L, Johnston B, Kaushal A, et al: Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth* 2016; 63:311-325
 95. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, et al: The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97:843-847
 96. Pandey CK, Bose N, Garg G, et al: Gabapentin for the treatment of pain in Guillain-Barré syndrome: A double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 2002; 95:1719-1723
 97. Pandey CK, Raza M, Tripathi M, et al: The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2005; 101:220-225
 98. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammarén E, et al: Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: A randomized placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2011; 106:873-881
 99. Joshi SS, Jagadeesh AM: Efficacy of perioperative pregabalin in acute and chronic post-operative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Ann Card Anaesth* 2013; 16:180-185
 100. Insler SR, O' Connor M, Samonte AF, et al: Lidocaine and the inhibition of postoperative pain in coronary artery bypass patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9:541-546
 101. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al: Continuous intravenous peri-operative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009642
 102. Hynninen MS, Cheng DC, Hossain I, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47:1182-1187
 103. Oberhofer D, Skok J, Nesek-Adam V: Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. *World J Surg* 2005; 29:446-449
 104. Wick EC, Grant MC, Wu CL: Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: A review. *JAMA Surg* 2017; 152:691-697
 105. Soriano SG: Neurotoxicity of ketamine: Known unknowns. *Crit Care Med* 2012; 40:2518-2519

106. Payen JF, Bosson JL, Chanques G, et al: DOLOREA Investigators: Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: A post hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 2009; 111:1308-1316
107. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609-2615
108. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al: Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:2031-2036
109. Robinson BR, Mueller EW, Henson K, et al: An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma* 2008; 65:517-526
110. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al: Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34:1691-1699
111. Marshall J, Finn CA, Theodore AC: Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Crit Care Med* 2008; 36:427-433
112. Kress JP, Pohlman AS, O' Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471-1477
113. Broscius SK: Music: An intervention for pain during chest tube removal after open heart surgery. *Am J Crit Care* 1999; 8:410-415
114. Chan MF: Effects of music on patients undergoing a C-clamp procedure after percutaneous coronary interventions: A randomized controlled trial. *Heart Lung* 2007; 36:431-439
115. Cooke M, Chaboyer W, Schluter P, et al: The effect of music on discomfort experienced by intensive care unit patients during turning: A randomized cross-over study. *Int J Nurs Pract* 2010; 16:125-131
116. Chiasson AM, Linda Baldwin A, McLaughlin C, et al: The effect of live spontaneous harp music on patients in the intensive care unit. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:428731
117. Kshetry VR, Carole LF, Henly SJ, et al: Complementary alternative medical therapies for heart surgery patients: Feasibility, safety, and impact. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:201-205
118. Casey E, Lane A, Kuriakose D, et al: Bolus remifentanyl for chest drain removal in ICU: A randomized double-blind comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients. *Intensive Care Med* 2010; 36:1380-1385
119. Ahlers SJ, van Gulik L, van Dongen EP, et al: Efficacy of an intravenous bolus of morphine 2.5 versus morphine 7.5 mg for procedural pain relief in postoperative cardiothoracic patients in the intensive care unit: A randomised double-blind controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40:417-426
120. Robleda G, Roche-Campo F, Sendra MÀ, et al: Fentanyl as pre-emptive treatment of pain associated with turning mechanically ventilated patients: A randomized controlled feasibility study. *Intensive Care Med* 2016; 42:183-191
121. Akrofi M, Miller S, Colfar S, et al: A randomized comparison of three methods of analgesia for chest drain removal in postcardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2005; 100:205-209
122. Van Allen NR, Krafft PR, Leitzke AS, et al: The role of volatile anesthetics in cardioprotection: A systematic review. *Med Gas Res* 2012; 2:22
123. Bryden FM, McFarlane H, Tunstall ME, et al: Isoflurane for removal of chest drains after cardiac surgery. *Anaesthesia* 1997; 52:173-175
124. Puntillo K, Ley SJ: Appropriately timed analgesics control pain due to chest tube removal. *Am J Crit Care* 2004; 13:292-301; discussion 302; quiz 303
125. Singh M, Gopinath R: Topical analgesia for chest tube removal in cardiac patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19:719-722
126. Mosso-Vázquez JL, Gao K, Wiederhold BK, et al: Virtual reality for pain management in cardiac surgery. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2014; 17:371-378
127. Berger MM, Davadant M, Marin C, et al: Impact of a pain protocol including hypnosis in major burns. *Burns* 2010; 36:639-646
128. Asadzaker M, Fathizadeh A, Haidari A, et al: The effect of foot and hand massage on postoperative cardiac surgery pain. *Indian J Nucl Med* 2011; 3:165-169
129. Piotrowski MM, Paterson C, Mitchinson A, et al: Massage as adjuvant therapy in the management of acute postoperative pain: A preliminary study in men. *J Am Coll Surg* 2003; 197:1037-1046
130. Mitchinson AR, Kim HM, Rosenberg JM, et al: Acute postoperative pain management using massage as an adjuvant therapy: A randomized trial. *Arch Surg* 2007; 142:1158-1167
131. Jaber S, Bahloul H, Guétin S, et al: Effects of music therapy in intensive care unit without sedation in weaning patients versus non-ventilated patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26:30-38
132. Özer N, Karaman Özlü Z, Arslan S, et al: Effect of music on postoperative pain and physiologic parameters of patients after open heart surgery. *Pain Manag Nurs* 2013; 14:20-28
133. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, et al: Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:2335-2344
134. Gorji HM, Nesami BM, Ayyasi M, et al: Comparison of ice packs application and relaxation therapy in pain reduction during chest tube removal following cardiac surgery. *N Am J Med Sci* 2014; 6:19-24
135. Sauls J: The use of ice for pain associated with chest tube removal. *Pain Manag Nurs* 2002; 3:44-52
136. Cepeda MS, Africano JM, Polo R, et al: What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain* 2003; 105:151-157
137. Houston S, Jesurum J: The quick relaxation technique: Effect on pain associated with chest tube removal. *Appl Nurs Res* 1999; 12:196-205
138. Friesner SA, Curry DM, Moddeman GR: Comparison of two pain-management strategies during chest tube removal: Relaxation exercise with opioids and opioids alone. *Heart Lung* 2006; 35:269-276
139. Aday AW, Dell' orfano H, Hirning BA, et al: Evaluation of a clinical pathway for sedation and analgesia of mechanically ventilated patients in a cardiac intensive care unit (CICU): The Brigham and Women's Hospital

- Levine CICU sedation pathways. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 2:299-305
140. Awissi DK, Bégin C, Moisan J, et al: I-SAVE study: Impact of sedation, analgesia, and delirium protocols evaluated in the intensive care unit: An economic evaluation. *Ann Pharmacother* 2012; 46:21-28
 141. Dale CR, Bryson CL, Fan VS, et al: A greater analgesia, sedation, delirium order set quality score is associated with a decreased duration of mechanical ventilation in cardiovascular surgery patients. *Crit Care Med* 2013; 41:2610-2617
 142. Degrado JR, Anger KE, Szumita PM, et al: Evaluation of a local ICU sedation guideline on goal-directed administration of sedatives and analgesics. *J Pain Res* 2011; 4:127-134
 143. Diby M, Romand JA, Frick S, et al: Reducing pain in patients undergoing cardiac surgery after implementation of a quality improvement postoperative pain treatment program. *J Crit Care* 2008; 23:359-371
 144. Egerod I, Jensen MB, Herling SF, et al: Effect of an analgo-sedation protocol for neurointensive patients: A two-phase interventional non-randomized pilot study. *Crit Care* 2010; 14:R71
 145. Erdek MA, Pronovost PJ: Improving assessment and treatment of pain in the critically ill. *Int J Qual Health Care* 2004; 16:59-64
 146. Faust AC, Rajan P, Sheperd LA, et al: Impact of an analgesia-based sedation protocol on mechanically ventilated patients in a medical intensive care unit. *Anesth Analg* 2016; 123:903-909
 147. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, et al: A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662-672
 148. Park G, Lane M, Rogers S, et al: A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth* 2007; 98:76-82
 149. Sneyers B, Laterre PF, Perreault MM, et al: Current practices and barriers impairing physicians' and nurses' adherence to analgo-sedation recommendations in the intensive care unit—a national survey. *Crit Care* 2014; 18:655
 150. Tedders KM, McNorton KN, Edwin SB: Efficacy and safety of analgo-sedation with fentanyl compared with traditional sedation with propofol. *Pharmacotherapy* 2014; 34:643-647
 151. van Gulik L, Ahlers SJ, Brkić Z, et al: Improved analgesia after the realisation of a pain management programme in ICU patients after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:900-905
 152. van Valen R, van Vuuren H, van Domburg RT, et al: Pain management after cardiac surgery: Experience with a nurse-driven pain protocol. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2012; 11:62-69
 153. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, et al: Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: A randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care* 2005; 9:R200-R210
 154. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al: Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: A randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care* 2004; 8:R268-R280
 155. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, et al: UltiSAFE Investigators: Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: A centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med* 2009; 35:291-298
 156. Strøm T, Martinussen T, Toft P: A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: A randomised trial. *Lancet* 2010; 375:475-480
 157. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541-548
 158. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al: Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104:21-26
 159. Brattebø G, Hofoss D, Flaatten H, et al: Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002; 324:1386-1389
 160. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al: The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1338-1344
 161. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, et al: Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001; 27:853-858
 162. Roberts DJ, Haroon B, Hall RI: Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit: A shifting paradigm. *Drugs* 2012; 72:1881-1916
 163. MacKenzie M, Hall R: Pharmacogenomics and pharmacogenetics for the intensive care unit: A narrative review. *Can J Anaesth* 2017; 64:45-64
 164. Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, et al: Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2009; 37:2527-2534
 165. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126-134
 166. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al: Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group: Early intensive care sedation predicts longterm mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724-731
 167. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al: SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489-499
 168. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al: Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: A pilot study. *Crit Care Med* 2013; 41:1983-1991
 169. Bugedo G, Tobar E, Aguirre M, et al: The

- implementation of an anal-gesia-based sedation protocol reduced deep sedation and proved to be safe and feasible in patients on mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25:188-196
170. Treggiari M: Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:349-350
 171. Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, et al; ERICC Study Investigators: Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: A prospective multicenter cohort study. *Crit Care* 2014; 18:R156
 172. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al: Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2644-2653
 173. Muller L, Chanques G, Bourgaux C, et al: Impact of the use of propofol remifentanyl goal-directed sedation adapted by nurses on the time to extubation in mechanically ventilated ICU patients: The experience of a French ICU. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27:481.e1-481.e8
 174. Samuelson KA, Lundberg D, Fridlund B: Light vs. heavy sedation during mechanical ventilation after oesophagectomy—a pilot experimental study focusing on memory. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:1116-1123
 175. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Group Investigators: Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: A prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2013; 39:910-918
 176. Balzer F, Weiß B, Kumpf O, et al: Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care* 2015; 19:197
 177. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: A multinational prospective longitudinal cohort study. *Crit Care Med* 2018; 46:850-859
 178. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al: A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1326-1332
 179. Mehta S, Burry L, Cook D, et al; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308:1985-1992
 180. de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, et al: Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care* 2008; 12:R70
 181. Nassar Junior AP, Park M: Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients: A randomized trial. *Ann Intensive Care* 2014; 4:14
 182. Yiliaz C, Kelebek Girgin N, Ozdemir N, et al: The effect of nursing-implemented sedation on the duration of mechanical ventilation in the ICU. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16:521-526
 183. Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, et al: Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: Preliminary report. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:397-400
 184. McMurray TJ, Collier PS, Carson IW, et al: Propofol sedation after open heart surgery. A clinical and pharmacokinetic study. *Anaesthesia* 1990; 45:322-326
 185. Snellen F, Lauwers P, Demeyere R, et al: The use of midazolam versus propofol for short-term sedation following coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 1990; 16:312-316
 186. Roekaerts PM, Huygen FJ, de Lange S: Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:142-147
 187. Searle NR, Côté S, Taillefer J, et al: Propofol or midazolam for sedation and early extubation following cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44:629-635
 188. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al: Fast-track cardiac anaesthesia in the elderly: Effect of two different anaesthetic techniques on mental recovery. *Br J Anaesth* 2001; 86:68-76
 189. Huey-Ling L, Chun-Che S, Jen-Jen T, et al: Comparison of the effect of protocol-directed sedation with propofol vs. midazolam by nurses in intensive care: Efficacy, haemodynamic stability and patient satisfaction. *J Clin Nurs* 2008; 17:1510-1517
 190. Oliver WC Jr, Nuttall GA, Murari T, et al: A prospective, randomized, double-blind trial of 3 regimens for sedation and analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25:110-119
 191. Carrasco G, Molina R, Costa J, et al: Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest* 1993; 103:557-564
 192. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, et al: Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: Results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1996; 24:932-939
 193. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, et al: Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: A randomized prospective comparison. *Intensive Care Med* 1997; 23:1258-1263
 194. Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, et al: Propofol versus midazolam: Safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg* 1998; 86:1219-1224
 195. Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, et al: Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: Efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000; 28:3612-3619
 196. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, et al: Long-term sedation in intensive care unit: A randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011; 37:933-941
 197. Zhou Y, Jin X, Kang Y, et al: Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: A prospective, randomized study. *Crit Care* 2014; 18:R122
 198. Boeke A, Lauwers J, Schurink G: A pilot study to compare the use of propofol and midazolam for long-term sedation. *J Drug Dev* 1989; 2:71-72
 199. Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M,

- Morales-García C, et al: Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: Impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997; 25:33-40
200. Costa J, Cabré L, Molina R, et al: Cost of ICU sedation: Comparison of empirical and controlled sedation methods. *Clin Intensive Care* 1994; 5:17-21
 201. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, et al; Study Investigators: Propofol vs midazolam for ICU sedation: A Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001; 119:1151-1159
 202. Srivastava VK, Agrawal S, Kumar S, et al: Comparison of dexmedetomidine, propofol and midazolam for short-term sedation in postoperatively mechanically ventilated neurosurgical patients. *J Clin Diagn Res* 2014; 8:GC04-GC07
 203. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al; Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators: Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307:1151-1160
 204. MacLaren R, Preslaski CR, Mueller SW, et al: A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: Patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes. *J Intensive Care Med* 2015; 30:167-175
 205. Xu JB, Wang YZ, Shi QS: A combined protocol for dexmedetomidine used in prolonged sedation in intensive care unit. *Mod Med J Chin* 2012; 14:20-22
 206. Herr DL, Sum-Ping ST, England M: ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: Dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:576-584
 207. Turnbull AE, Sepulveda KA, Dinglas VD, et al: Core domains for clinical research in acute respiratory failure survivors: An international modified Delphi consensus study. *Crit Care Med* 2017; 45:1001-1010
 208. Olson DM, Thoyre SM, Peterson ED, et al: A randomized evaluation of bispectral index-augmented sedation assessment in neurological patients. *Neurocrit Care* 2009; 11:20-27
 209. Yang KS, Habib AS, Lu M, et al: A prospective evaluation of the incidence of adverse events in nurse-administered moderate sedation guided by sedation scores or bispectral index. *Anesth Analg* 2014; 119:43-48
 210. Mahmood S, Parchani A, El-Menyar A, et al: Utility of bispectral index in the management of multiple trauma patients. *Surg Neurol Int* 2014; 5:141
 211. Fraser GL, Riker RR: Bispectral index monitoring in the intensive care unit provides more signal than noise. *Pharmacotherapy* 2005; 25:19S-27S
 212. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, et al: Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1998; 24:1294-1298
 213. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, et al: Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999; 27:1499-1504
 214. Walder B, Suter PM, Romand JA: Evaluation of two processed EEG analyzers for assessment of sedation after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 2001; 27:107-114
 215. Frenzel D, Greim CA, Sommer C, et al: Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Med* 2002; 28:178-183
 216. Mondello E, Siliotti R, Noto G, et al: Bispectral index in ICU: Correlation with Ramsay Score on assessment of sedation level. *J Clin Monit Comput* 2002; 17:271-277
 217. Nasraway SA SA Jr, Wu EC, Kelleher RM, et al: How reliable is the bispectral index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Crit Care Med* 2002; 30:1483-1487
 218. Riess ML, Graefe UA, Goeters C, et al: Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19:18-22
 219. de Wit M, Epstein SK: Administration of sedatives and level of sedation: Comparative evaluation via the Sedation-Agitation Scale and the Bispectral Index. *Am J Crit Care* 2003; 12:343-348
 220. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al: Monitoring sedation status over time in ICU patients: Reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289:2983-2991
 221. Doi M, Morita K, Mantzaridis H, et al: Prediction of responses to various stimuli during sedation: A comparison of three EEG variables. *Intensive Care Med* 2005; 31:41-47
 222. Tonner PH, Wei C, Bein B, et al: Comparison of two bispectral index algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. *Crit Care Med* 2005; 33:580-584
 223. Chisholm CJ, Zurica J, Mironov D, et al: Comparison of electrophysiologic monitors with clinical assessment of level of sedation. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:46-52
 224. Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, et al: Bispectral Index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anestesiol* 2006; 72:329-336
 225. Turkmen A, Altan A, Turgut N, et al: The correlation between the Richmond Agitation-Sedation Scale and bispectral index during dexmedetomidine sedation. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:300-304
 226. Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Pérez-Chrzanowska H, et al: Comparing entropy and the bispectral index with the Ramsay score in sedated ICU patients. *J Clin Monit Comput* 2007; 21:295-302
 227. Sackey PV, Radell PJ, Granath F, et al: Bispectral index as a predictor of sedation depth during isoflurane or midazolam sedation in ICU patients. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35:348-356
 228. Haenggi M, Ypparila-Wolters H, Bieri C, et al: Entropy and bispectral index for assessment of sedation, analgesia and the effects of unpleasant stimuli in critically ill patients: An observational study. *Crit Care* 2008; 12:R119
 229. Lu CH, Ou-Yang HY, Man KM, et al: Relative reliability of the auditory evoked potential and bispectral index for monitoring sedation level in surgical intensive care patients. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36:553-559
 230. Arbour R, Waterhouse J, Seckel MA, et al: Correlation between the Sedation-Agitation Scale and the Bispectral Index in ventilated patients in the intensive care unit. *Heart Lung* 2009; 38:336-345
 231. Trouiller P, Fangio P, Paugam-Burtz C, et al: Frequency and clinical impact of preserved bispectral index activity during deep sedation in mechanically ventilated ICU patients. *Intensive Care Med* 2009; 35:2096-2104

232. Karamchandani K, Rewari V, Trikha A, et al: Bispectral index correlates well with Richmond Agitation Sedation Scale in mechanically ventilated critically ill patients. *J Anesth* 2010; 24:394-398
233. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, et al: Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med* 2010; 36:2081-2089
234. Ogilvie MP, Pereira BM, Ryan ML, et al: Bispectral index to monitor propofol sedation in trauma patients. *J Trauma* 2011; 71:1415-1421
235. LeBlanc JM, Dasta JF, Pruchnicki MC, et al: Bispectral index values, sedation-agitation scores, and plasma lorazepam concentrations in critically ill surgical patients. *Am J Crit Care* 2012; 21:99-105
236. Yaman F, Ozcan N, Ozcan A, et al: Assessment of correlation between bispectral index and four common sedation scales used in mechanically ventilated patients in ICU. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16:660-666
237. Paliwal B, Rai P, Kamal M, et al: Comparison between dexmedetomidine and propofol with validation of bispectral index for sedation in mechanically ventilated intensive care patients. *J Clin Diagn Res* 2015; 9:UC01-UC05
238. Prottengeier J, Moritz A, Heinrich S, et al: Sedation assessment in a mobile intensive care unit: A prospective pilot-study on the relation of clinical sedation scales and the bispectral index. *Crit Care* 2014; 18:615
239. Wang ZH, Chen H, Yang YL, et al: Bispectral index can reliably detect deep sedation in mechanically ventilated patients: A prospective multicenter validation study. *Anesth Analg* 2017; 125:176-183
240. Department of Health and Human Services, Centers for Medicare & Medicaid Services: 42 CFR Part 482 Medicare and Medicaid Programs; Hospital Conditions of Participation: Patients' Rights; Final Rule. Available at: <https://www.cms.gov/RegulationsandGuidance/Legislation/CFCsAndCoPs/Hospitals.html>. Accessed August 17, 2017
241. Elliott D, Aitken LM, Bucknall TK, et al: Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; George Institute for Global Health: Patient comfort in the intensive care unit: A multi-centre, binational point prevalence study of analgesia, sedation and delirium management. *Crit Care Resusc* 2013; 15:213-219
242. Benbenishty J, Adam S, Endacott R: Physical restraint use in intensive care units across Europe: The PRICE study. *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26:241-245
243. Burk RS, Grap MJ, Munro CL, et al: Predictors of agitation in critically ill adults. *Am J Crit Care* 2014; 23:414-423
244. Burry LD, Williamson DR, Perreault MM, et al: Analgesic, sedative, antipsychotic, and neuromuscular blocker use in Canadian intensive care units: A prospective, multicentre, observational study. *Can J Anaesth* 2014; 61:619-630
245. Chang LY, Wang KW, Chao YF: Influence of physical restraint on unplanned extubation of adult intensive care patients: A case-control study. *Am J Crit Care* 2008; 17:408-415; quiz 416
246. Choi E, Song M: Physical restraint use in a Korean ICU. *J Clin Nurs* 2003; 12:651-659
247. Curry K, Cobb S, Kutash M, et al: Characteristics associated with unplanned extubations in a surgical intensive care unit. *Am J Crit Care* 2008; 17:45-51; quiz 52
248. Happ MB, Roesch T, Kagan SH: Communication needs, methods, and perceived voice quality following head and neck surgery: A literature review. *Cancer Nurs* 2004; 27:1-9
249. Kandeel NA, Attia AK: Physical restraints practice in adult intensive care units in Egypt. *Nurs Health Sci* 2013; 15:79-85
250. Krüger C, Mayer H, Haastert B, et al: Use of physical restraints in acute hospitals in Germany: A multi-centre cross-sectional study. *Int J Nurs Stud* 2013; 50:1599-1606
251. Kwizera A, Nakibuuka J, Ssemogerere L, et al: Incidence and risk factors for delirium among mechanically ventilated patients in an African intensive care setting: An observational multicenter study. *Crit Care Res Pract* 2015; 2015:491780
252. Langley G, Schmollgruber S, Egan A: Restraints in intensive care units—a mixed method study. *Intensive Crit Care Nurs* 2011; 27:67-75
253. Liu JJ, Chou FH, Yeh SH: Basic needs and their predictors for intubated patients in surgical intensive care units. *Heart Lung* 2009; 38:208-216
254. Lucidarme O, Seguin A, Daubin C, et al: Nicotine withdrawal and agitation in ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2010; 14:R58
255. Martin B, Mathisen L: Use of physical restraints in adult critical care: A bicultural study. *Am J Crit Care* 2005; 14:133-142
256. Martín Iglesias V, Pontón Soriano C, Quintián Guerra MT, et al: Mechanical restraint: Its use in intensive cares. *Enferm Intensiva* 2012; 23:164-170
257. Mehta S, Cook D, Devlin JW, et al: SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med* 2015; 43:557-566
258. Micek ST, Anand NJ, Laible BR, et al: Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med* 2005; 33:1260-1265
259. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, et al: Risk factors for delirium in intensive care patients: A prospective cohort study. *Crit Care* 2009; 13:R77
260. Vance DL: Effect of a treatment interference protocol on clinical decision making for restraint use in the intensive care unit: A pilot study. *AACN Clin Issues* 2003; 14:82-91
261. van der Kooi AW, Peelen LM, Raijmakers RJ, et al: Use of physical restraints in Dutch intensive care units: A prospective multicenter study. *Am J Crit Care* 2015; 24:488-495
262. Akansel N: Physical restraint practices among ICU nurses in one university hospital in weastern [sic] turkey. *Health Science Journal* 2017; 1:7
263. Leith BA: Canadian critical care nurses and physical restraints. *Off J Can Assoc Crit Care Nurs* 1999; 10:10-14
264. Minnick AF, Fogg L, Mion LC, et al: Resource clusters and variation in physical restraint use. *J Nurs Scholarsh* 2007; 39:363-370
265. Turgay AS, Sari D, Genc RE: Physical restraint use in

- Turkish intensive care units. *Clin Nurse Spec* 2009; 23:68-72
266. Yönt GH, Korhan EA, Dizer B, et al: Examination of ethical dilemmas experienced by adult intensive care unit nurses in physical restraint practices. *Holist Nurs Pract* 2014; 28:85-90
 267. Ismaeil MF, El-Shahat HM, El-Gammal MS, et al: Unplanned versus planned extubation in respiratory intensive care unit, predictors of outcome. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2014; 63:219-231
 268. Rose L, Burry L, Mallick R, et al: Prevalence, risk factors, and outcomes associated with physical restraint use in mechanically ventilated adults. *J Crit Care* 2016; 31:31-35
 269. Minnick A, Leipzig RM, Johnson ME: Elderly patients' reports of physical restraint experiences in intensive care units. *Am J Crit Care* 2001; 10:168-171
 270. McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, et al: Delirium in the cardiovascular ICU: Exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med* 2013; 41:405-413
 271. Yeh SH, Hsiao CY, Ho TH, et al: The effects of continuing education in restraint reduction on novice nurses in intensive care units. *J Nurs Res* 2004; 12:246-256
 272. Michaud CJ, Thomas WL, McAllen KJ: Early pharmacological treatment of delirium may reduce physical restraint use: A retrospective study. *Ann Pharmacother* 2014; 48:328-334
 273. Titsworth WL, Hester J, Correia T, et al: The effect of increased mobility on morbidity in the neurointensive care unit. *J Neurosurg* 2012; 116:1379-1388
 274. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al: Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29:1370-1379
 275. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al: Intensive Care Delirium Screening Checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27:859-864
 276. Slooter AJ, Van De Leur RR, Zaal IJ: Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol* 2017; 141:449-466
 277. Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, et al: The intensive care delirium research agenda: A multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med* 2017; 43:1329-1339
 278. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, et al: A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2015; 43:40-47
 279. Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, et al: Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: A prospective observational cohort study. *Ann Surg* 2013; 257:1160-1167
 280. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, et al: Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: Observational multicentre study. *BMJ* 2012; 344:e420
 281. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Maseda E, et al: Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): A multinational observational study. *Intensive Care Med* 2014; 40:361-369
 282. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, et al: Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Med* 2015; 41:1048-1056
 283. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, et al: Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/ management, and early exercise/ mobility bundle. *Crit Care Med* 2014; 42:1024-1036
 284. Andrews L, Silva SG, Kaplan S, et al: Delirium monitoring and patient outcomes in a general intensive care unit. *Am J Crit Care* 2015; 24:48-56
 285. Bigatello LM, Amirfarzan H, Haghighi AK, et al: Effects of routine monitoring of delirium in a surgical/trauma intensive care unit. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74:876-883
 286. van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H, et al: Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care* 2009; 13:R131
 287. Reade MC, Eastwood GM, Peck L, et al: Routine use of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAMICU) by bedside nurses may underdiagnose delirium. *Crit Care Resusc* 2011; 13:217-224
 288. Devlin JW, Fong JJ, Schumaker G, et al: Use of a validated delirium assessment tool improves the ability of physicians to identify delirium in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007; 35:2721-2724; quiz 2725
 289. Han JH, Eden S, Shintani A, et al: Delirium in older emergency department patients is an independent predictor of hospital length of stay. *Acad Emerg Med* 2011; 18:451-457
 290. van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, et al: Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37:1881-1885
 291. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, et al: Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: A report from two medical centers. *Crit Care Med* 2005; 33:1199-1205
 292. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, et al: Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009; 35:1276-1280
 293. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, et al: Nurses' recognition of delirium and its symptoms: Comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med* 2001; 161:2467-2473
 294. Grossmann FF, Hasemann W, Graber A, et al: Screening, detection and management of delirium in the emergency department - a pilot study on the feasibility of a new algorithm for use in older emergency department patients: The modified Confusion Assessment Method for the Emergency Department (mCAM-ED). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014; 22:19
 295. Svenningsen H, Egerod I, Dreyer P: Strange and scary memories of the intensive care unit: A qualitative, longitudinal study inspired by Ricoeur's interpretation theory. *J Clin Nurs* 2016; 25:2807-2815
 296. Bélanger L, Ducharme F: Patients' and nurses' experiences of delirium: A review of qualitative studies. *Nurs Crit Care* 2011; 16:303-315
 297. Granberg A, Engberg IB, Lundberg D: Acute confusion and unreal experiences in intensive care patients in relation to the ICU syndrome. Part II. *Intensive Crit Care Nurs* 1999; 15:19-33
 298. Granberg A, Bergbom Engberg I, Lundberg D: Patients' experience of being critically ill or severely injured and cared for in an intensive care unit in relation to the ICU syndrome. Part I. *Intensive Crit Care Nurs* 1998; 14:294-307

299. Breitbart W, Gibson C, Tremblay A: The delirium experience: Delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics* 2002; 43:183-194
300. Storli SL, Lindseth A, Asplund K: A journey in quest of meaning: A hermeneutic-phenomenological study on living with memories from intensive care. *Nurs Crit Care* 2008; 13:86-96
301. Gélinas C, Bérubé M, Chevrier A, et al: Delirium assessment tools in adult critically ill: A psychometric analysis and systematic review. *Crit Care Nurse* 2018; 38:38-49
302. Riker RR, Fugate JE; Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring: Clinical monitoring scales in acute brain injury: Assessment of coma, pain, agitation, and delirium. *Neurocrit Care* 2014; 21(Suppl 2):S27-S37
303. Nishimura K, Yokoyama K, Yamauchi N, et al; TMAD Investigators: Sensitivity and specificity of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for detecting post-cardiac surgery delirium: A single-center study in Japan. *Heart Lung* 2016; 45:15-20
304. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, et al: The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale: A novel delirium severity instrument for use in the ICU. *Crit Care Med* 2017; 45:851-857
305. Tomichek JE, Stollings JL, Pandharipande PP, et al: Antipsychotic prescribing patterns during and after critical illness: A prospective cohort study. *Crit Care* 2016; 20:378
306. Marshall J, Herzig SJ, Howell MD, et al: Antipsychotic utilization in the intensive care unit and in transitions of care. *J Crit Care* 2016; 33:119-124
307. Herzig SJ, Rothberg MB, Guess JR, et al: Antipsychotic medication utilization in nonpsychiatric hospitalizations. *J Hosp Med* 2016; 11:543-549
308. Botha JA, Mudholkar P: The effect of a sedation scale on ventilation hours, sedative, analgesic and inotropic use in an intensive care unit. *Crit Care Resusc* 2004; 6:253-257
309. Gélinas C, Arbour C, Michaud C, et al: Implementation of the Critical-Care Pain Observation Tool on pain assessment/management nursing practices in an intensive care unit with nonverbal critically ill adults: A before and after study. *Int J Nurs Stud* 2011; 48:1495-1504
310. Radtke FM, Heymann A, Franck M, et al: How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: An experimental cohort study. *Intensive Care Med* 2012; 38:1974-1981
311. Luetz A, Weiss B, Boettcher S, et al: Routine delirium monitoring is independently associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A prospective, observational cohort study. *J Crit Care* 2016; 35:168-173
312. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, et al: Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:658-665
313. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, et al: Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive Care Med* 2013; 39:2171-2179
314. Gusmao-Flores D, Martins JC, Amarin D, et al: Tools for diagnosing delirium in the critically ill: Is calibration needed for the less sedated patient? *Intensive Care Med* 2014; 40:137-138
315. Svenningsen H, Egerod I, Videbech P, et al: Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57:288-293
316. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291:1753-1762
317. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al; BRAIN-ICU Study Investigators: Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369:1306-1316
318. Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, et al: Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: A prospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18:R125
319. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al: Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:1513-1520
320. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al: The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27:1892-1900
321. Lat I, McMillian W, Taylor S, et al: The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med* 2009; 37:1898-1905
322. Naidech AM, Beaumont JL, Rosenberg NF, et al: Intracerebral hemorrhage and delirium symptoms. Length of stay, function, and quality of life in a 114-patient cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1331-1337
323. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, et al: Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: A prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9:R375-R381
324. Alexander SA, Ren D, Gunn SR, et al: Interleukin 6 and apolipoprotein E as predictors of acute brain dysfunction and survival in critical care patients. *Am J Crit Care* 2014; 23:49-57
325. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al: Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32:955-962
326. Mu DL, Wang DX, Li LH, et al: High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: A prospective cohort study. *Crit Care* 2010; 14:R238
327. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33:66-73
328. Bienvenu OJ, Gellar J, Althouse BM, et al: Post-traumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: A 2-year prospective longitudinal study. *Psychol Med* 2013; 43:2657-2671
329. Wolters AE, Peelen LM, Welling MC, et al: Long-term mental health problems after delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44:1808-1813
330. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, et al; Bringing to Light the Risk Factors and Incidence of Neuropsychological Dysfunction in ICU Survivors (BRAIN-ICU) Study Investigators: Depression,

- post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: A longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; 2:369-379
331. Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, et al: Risk factors for post-traumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: A prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11:R28
 332. Patel MB, Jackson JC, Morandi A, et al: Incidence and risk factors for intensive care unit-related post-traumatic stress disorder in Veterans and civilians. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:1373-1381
 333. Roberts BL, Rickard CM, Rajbhandari D, et al: Factual memories of ICU: Recall at two years post-discharge and comparison with delirium status during ICU admission-a multicentre cohort study. *J Clin Nurs* 2007; 16:1669-1677
 334. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, et al: Delirium in critically ill patients: Impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med* 2012; 40:112-118
 335. Roberts BL, Rickard CM, Rajbhandari D, et al: Patients' dreams in ICU: Recall at two years post discharge and comparison to delirium status during ICU admission. A multicentre cohort study. *Intensive Crit Care Nurs* 2006; 22:264-273
 336. Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, et al: Long term outcome after delirium in the intensive care unit. *J Clin Nurs* 2009; 18:3349-3357
 337. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med* 2010; 38:2311-2318
 338. Tsuruta R, Oda Y, Shintani A, et al; Japanese Epidemiology of Delirium in ICUs (JEDI) Study Investigators: Delirium and coma evaluated in mechanically ventilated patients in the intensive care unit in Japan: A multi-institutional prospective observational study. *J Crit Care* 2014; 29:472.e1-472.e5
 339. Caruso P, Guardian L, Tiengo T, et al: ICU architectural design affects the delirium prevalence: A comparison between single-bed and multibed rooms. *Crit Care Med* 2014; 42:2204-2210
 340. Guillaumondegui OD, Richards JE, Ely EW, et al: Does hypoxia affect intensive care unit delirium or long-term cognitive impairment after multiple trauma without intracranial hemorrhage? *J Trauma* 2011; 70:910-915
 341. Mardani D, Bigdelian H: Predictors and clinical outcomes of postoperative delirium after administration of dexamethasone in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Int J Prev Med* 2012; 3:420-427
 342. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, et al: Subsyndromal delirium in the ICU: Evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007; 33:1007-1013
 343. Roberts B, Rickard CM, Rajbhandari D, et al: Multicentre study of delirium in ICU patients using a simple screening tool. *Aust Crit Care* 2005; 18:6, 8-9, 11
 344. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, et al: Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg* 2011; 146:295-300
 345. Salluh JI, Soares M, Teles JM, et al; Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group: Delirium Epidemiology in Critical Care (DECCA): An international study. *Crit Care* 2010; 14:R210
 346. Serafim RB, Dutra MF, Saddy F, et al: Delirium in postoperative non-ventilated intensive care patients: Risk factors and outcomes. *Ann Intensive Care* 2012; 2:51
 347. Sharma A, Malhotra S, Grover S, et al: Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit: A study from India. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34:639-646
 348. Simons KS, Workum JD, Slooter AJ, et al: Effect of preadmission sunlight exposure on intensive care unit-acquired delirium: A multi-center study. *J Crit Care* 2014; 29:283-286
 349. van den Boogaard M, Peters SA, van der Hoeven JG, et al: The impact of delirium on the prediction of in-hospital mortality in intensive care patients. *Crit Care* 2010; 14:R146
 350. Yamaguchi T, Tsukioka E, Kishi Y: Outcomes after delirium in a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36:634-636
 351. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, et al: Delirium in an intensive care unit: A study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27:1297-1304
 352. Lin SM, Huang CD, Liu CY, et al: Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients. *J Crit Care* 2008; 23:372-379
 353. Balas MC, Happ MB, Yang W, et al: Outcomes associated with delirium in older patients in surgical ICUs. *Chest* 2009; 135:18-25
 354. Balas MC, Chaperon C, Sisson JH, et al: Transitions experienced by older survivors of critical care. *J Gerontol Nurs* 2011; 37:14-25; quiz 26
 355. Marquis F, Ouimet S, Riker R, et al: Individual delirium symptoms: Do they matter? *Crit Care Med* 2007; 35:2533-2537
 356. Abraham CM, Obremskey WT, Song Y, et al: Hospital delirium and psychological distress at 1 year and health-related quality of life after moderate-to-severe traumatic injury without intracranial hemorrhage. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95:2382-2389
 357. Abelha FJ, Luis C, Veiga D, et al: Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care* 2013; 17:R257
 358. Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, et al: Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2014; 42:369-377
 359. Norman BC, Jackson JC, Graves JA, et al: Employment outcomes after critical illness: An analysis of the bringing to light the risk factors and incidence of neuropsychological dysfunction in ICU survivors cohort. *Crit Care Med* 2016; 44:2003-2009
 360. Svenningsen H, Tønnesen EK, Videbech P, et al: Intensive care delirium-effect on memories and health-related quality of life - a follow-up study. *J Clin Nurs* 2014; 23:634-644
 361. Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, et al: Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *J Crit Care* 2012; 27:212-217
 362. Veiga D, Luis C, Parente D, et al: Postoperative delirium in intensive care patients: Risk factors and outcome. *Rev Bras Anestesiologia* 2012; 62:469-483

363. Lin SM, Liu CY, Wang CH, et al: The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32:2254-2259
364. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, et al: Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:1092-1097
365. Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, et al: The attributable mortality of delirium in critically ill patients: Prospective cohort study. *BMJ* 2014; 349:g6652
366. Wang W, Li HL, Wang DX, et al: Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40:731-739
367. Prakanrattana U, Prapairakool S: Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35:714-719
368. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al: Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388:1893-1902
369. van den Boogard M, Slooter AJC, Bruggemann RJM, et al: Effect of prophylactic haloperidol on survival among critically ill adults at high risk for delirium: The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:680-690
370. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, et al: Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:1147-1156
371. Page VJ, Davis D, Zhao XB, et al: Statin use and risk of delirium in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:666-673
372. Morandi A, Hughes CG, Girard TD, et al: Statins and brain dysfunction: A hypothesis to reduce the burden of cognitive impairment in patients who are critically ill. *Chest* 2011; 140:580-585
373. Mather JF, Corradi JP, Waszynski C, et al: Statin and its association with delirium in the medical ICU. *Crit Care Med* 2017; 45:1515-1522
374. Billings FT 4th, Hendricks PA, Schildcrout JS, et al: High-dose peri-operative atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:877-888
375. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, et al; PODCAST Research Group: Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: An international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017; 390:267-275
376. Brummel NE, Boehm LM, Girard TD, et al: Subsyndromal delirium and institutionalization among patients with critical illness. *Am J Crit Care* 2017; 26:447-455
377. Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, et al: Preventing ICU sub-syndromal delirium conversion to delirium with low-dose IV haloperidol: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2016; 44:583-591
378. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO: Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: A randomized trial. *Anesthesiology* 2012; 116:987-997
379. Devlin JW, Smithburger P, Kane JM, et al: Intended and unintended consequences of constraining clinician prescribing: The case of antipsychotics. *Crit Care Med* 2016; 44:1805-1807
380. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al; MIND Trial Investigators: Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: The MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010; 38:428-437
381. Page VJ, Ely EW, Gates S, et al: Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1:515-523
382. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al: Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38:419-427
383. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, et al: Olanzapine vs haloperidol: Treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30:444-449
384. Needham DM, Colantuoni E, Dinglas VD, et al: Rosuvastatin versus placebo for delirium in intensive care and subsequent cognitive impairment in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: An ancillary study to a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:203-212
385. Page VJ, Casarin A, Ely EW, et al: Evaluation of early administration of simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation (MoDUS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; 1:515-523
386. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al; DahLIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:1460-1468
387. Ono H, Taguchi T, Kido Y, et al: The usefulness of bright light therapy for patients after oesophagectomy. *Intensive Crit Care Nurs* 2011; 27:158-166
388. Taguchi T, Yano M, Kido Y: Influence of bright light therapy on postoperative patients: A pilot study. *Intensive Crit Care Nurs* 2007; 23:289-297
389. Simons KS, Laheij RJ, van den Boogaard M, et al: Dynamic light application therapy to reduce the incidence and duration of delirium in intensive-care patients: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:194-202
390. Black P, Boore JR, Parahoo K: The effect of nurse-facilitated family participation in the psychological care of the critically ill patient. *J Adv Nurs* 2011; 67:1091-1101
391. Brummel NE, Girard TD, Ely EW, et al: Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: The Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:370-379
392. Foster J, Kelly M: A pilot study to test the feasibility of a nonpharmacologic intervention for the prevention of delirium in the medical intensive care unit. *Clin Nurse Spec* 2013; 27:231-238
393. Moon KJ, Lee SM: The effects of a tailored intensive care unit delirium prevention protocol: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2015; 52:1423-1432
394. Colombo R, Corona A, Praga F, et al: A reorientation

- strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva Anestesiol* 2012; 78:1026-1033
395. Hanison J, Conway D: A multifaceted approach to prevention of delirium on intensive care. *BMJ Qual Improv Rep* 2015; 12:4-12
 396. Rivosecchi RM, Kane-Gill SL, Svec S, et al: The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *J Crit Care* 2016; 31:206-211
 397. Denehy L, Lanphere J, Needham DM: Ten reasons why ICU patients should be mobilized early. *Intensive Care Med* 2017; 43:86-90
 398. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, et al: Physical complications in acute lung injury survivors: A two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med* 2014; 42:849-859
 399. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, et al: Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:410-420
 400. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, et al: Muscle weakness and 5-year survival in acute respiratory distress syndrome survivors. *Crit Care Med* 2017; 45:446-453
 401. Needham DM, Wozniak AW, Hough CL, et al: National Institutes of Health NHLBI ARDS Network: Risk factors for physical impairment after acute lung injury in a national, multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1214-1224
 402. Kamdar BB, Combs MP, Colantuoni E, et al: The association of sleep quality, delirium, and sedation status with daily participation in physical therapy in the ICU. *Crit Care* 2016; 19:261
 403. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, et al: The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2017; 43:1270-1281
 404. World Health Organization: Rehabilitation: Key for health in the 21st century. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2017
 405. Amidei C: Mobilisation in critical care: A concept analysis. *Intensive Crit Care Nurs* 2012; 28:73-81
 406. Patman S, Sanderson D, Blackmore M: Physiotherapy following cardiac surgery: Is it necessary during the intubation period? *Aust J Physiother* 2001; 47:7-16
 407. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al: Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008; 36:2238-2243
 408. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874-1882
 409. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al: Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuropathy: A randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010; 14:R74
 410. Dantas CM, Silva PF, Siqueira FH, et al: Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012; 24:173-178
 411. Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L, et al: Exercise rehabilitation for patients with critical illness: A randomized controlled trial with 12 months of follow-up. *Crit Care* 2013; 17:R156
 412. Ali MS, Talwar D, Jain SK: The effect of a short-term pulmonary rehabilitation on exercise capacity and quality of life in patients hospitalised with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2014; 56:13-19
 413. Dong ZH, Yu BX, Sun YB, et al: Effects of early rehabilitation therapy on patients with mechanical ventilation. *World J Emerg Med* 2014; 5:48-52
 414. Kayambu G, Boots R, Paratz J: Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: A pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41:865-874
 415. Kho ME, Truong AD, Zanni JM, et al: Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: A randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. *J Crit Care* 2015; 30:32-39
 416. Moss M, Nordon-Craft A, Malone D, et al: A randomized trial of an intensive physical therapy program for patients with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:1101-1110
 417. Morris PE, Berry MJ, Files DC, et al: Standardized rehabilitation and hospital length of stay among patients with acute respiratory failure: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:2694-2702
 418. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al: Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009; 37:2499-2505
 419. Yosef-Brauner O, Adi N, Ben Shahar T, et al: Effect of physical therapy on muscle strength, respiratory muscles and functional parameters in patients with intensive care unit-acquired weakness. *Clin Respir J* 2015; 9:1-6
 420. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, et al: Trial of Early Activity and Mobilization Study Investigators: A binational multicenter pilot feasibility randomized controlled trial of early goal-directed mobilization in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44:1145-1152
 421. Burns KE, Jacob SK, Aguirre V, et al: Stakeholder engagement in trial design: Survey of visitors to critically ill patients regarding preferences for outcomes and treatment options during weaning from mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:1962-1968
 422. Stiller K, Phillips A, Lambert P: The safety of mobilisation and its effect on haemodynamic and respiratory status of intensive care patients. *Physiother Theory Pract* 2004; 20:175-185
 423. Zanni JM, Korupolu R, Fan E, et al: Rehabilitation therapy and outcomes in acute respiratory failure: An observational pilot project. *J Crit Care* 2010; 25:254-262
 424. Kho ME, Damluji A, Zanni JM, et al: Feasibility and observed safety of interactive video games for physical rehabilitation in the intensive care unit: A case series. *J Crit Care* 2012; 27:219.e1-219.e6
 425. Berney S, Haines K, Skinner EH, et al: Safety and feasibility of an exercise prescription approach to rehabilitation across the continuum of care for survivors of critical illness. *Phys Ther* 2012; 92:1524-1535
 426. Damluji A, Zanni JM, Manthey E, et al: Safety and feasibility of femoral catheters during physical rehabilitation in the intensive care unit. *J Crit Care* 2013; 28:535.e9-535.15
 427. Sricharoenchai T, Parker AM, Zanni JM, et al: Safety of physical therapy interventions in critically ill patients: A single-center prospective evaluation of 1110 intensive care unit admissions. *J Crit Care* 2014; 29:395-400
 428. Berney S, Skinner EH, Denehy L, et al: Development of

- a physical function outcome measure (PFIT) and a pilot exercise training protocol for use in intensive care. *Crit Care Resusc* 2009; 11:110
429. Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, et al: Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2010; 38:2089-2094
 430. Nydahl P, Sricharoenchai T, Chandra S, et al: Safety of patient mobilization and rehabilitation in the intensive care unit. Systematic review with meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:766-777
 431. Fowlow B, Price P, Fung T: Ambulation after sheath removal: A comparison of 6 and 8 hours of bedrest after sheath removal in patients following a PTCA procedure. *Heart Lung* 1995; 24:28-37
 432. Hildreth AN, Enniss T, Martin RS, et al: Surgical intensive care unit mobility is increased after institution of a computerized mobility order set and intensive care unit mobility protocol: A prospective cohort analysis. *Am Surg* 2010; 76:818-822
 433. Hanekom S, Louw QA, Coetzee AR: Implementation of a protocol facilitates evidence-based physiotherapy practice in intensive care units. *Physiotherapy* 2013; 99:139-145
 434. Pires-Neto RC, Pereira AL, Parente C, et al: Characterization of the use of a cycle ergometer to assist in the physical therapy treatment of critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25:39-43
 435. Dickinson S, Tschannen D, Shever LL: Can the use of an early mobility program reduce the incidence of pressure ulcers in a surgical critical care unit? *Crit Care Nurs Q* 2013; 36:127-140
 436. Simini B: Patients' perceptions of intensive care. *Lancet* 1999; 354:571-572
 437. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al: Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:746-752
 438. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, et al: Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117:809-818
 439. Aurell J, Elmqvist D: Sleep in the surgical intensive care unit: Continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1029-1032
 440. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, et al: Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:451-457
 441. Helton MC, Gordon SH, Nunnery SL: The correlation between sleep deprivation and the intensive care unit syndrome. *Heart Lung* 1980; 9:464-468
 442. Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, et al: Sleep disturbances in the critically ill patients: Role of delirium and sedative agents. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77:604-612
 443. Roche Campo F, Drouot X, Thille AW, et al: Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2010; 38:477-485
 444. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, et al: Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:984-986
 445. Benca RM, Quinlan J: Sleep and host defenses: A review. *Sleep* 1997; 20:1027-1037
 446. Bryant PA, Trinder J, Curtis N: Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol* 2004; 4:457-467
 447. Boesen HC, Andersen JH, Bendtsen AO, et al: Sleep and delirium in unsedated patients in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60:59-68
 448. Beecroft JM, Ward M, Younes M, et al: Sleep monitoring in the intensive care unit: Comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive Care Med* 2008; 34:2076-2083
 449. Elliott R, McKinley S, Cistulli P, et al: Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: An observational study. *Crit Care* 2013; 17:R46
 450. Knauert MP, Yaggi HK, Redeker NS, et al: Feasibility study of unattended polysomnography in medical intensive care unit patients. *Heart Lung* 2014; 43:445-452
 451. Roche-Campo F, Thille AW, Drouot X, et al: Comparison of sleep quality with mechanical versus spontaneous ventilation during weaning of critically III tracheostomized patients. *Crit Care Med* 2013; 41:1637-1644
 452. Drouot X, Bridoux A, Thille AW, et al: Sleep continuity: A new metric to quantify disrupted hypnograms in non-sedated intensive care unit patients. *Crit Care* 2014; 18:628
 453. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, et al: Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:708-715
 454. Córdoba-Izquierdo A, Drouot X, Thille AW, et al: Sleep in hypercapnic critical care patients under noninvasive ventilation: Conventional versus dedicated ventilators. *Crit Care Med* 2013; 41:60-68
 455. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ: Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1155-1162
 456. Little A, Ethier C, Ayas N, et al: A patient survey of sleep quality in the intensive care unit. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78:406-414
 457. Drouot X, Roche-Campo F, Thille AW, et al: A new classification for sleep analysis in critically ill patients. *Sleep Med* 2012; 13:7-14
 458. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, et al: The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: A randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care* 2012; 16:R73
 459. Kamdar BB, King LM, Collop NA, et al: The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med* 2013; 41:800-809
 460. Elliott R, Rai T, McKinley S: Factors affecting sleep in the critically ill: An observational study. *J Crit Care* 2014; 29:859-863
 461. Friese RS, Diaz-Arrastia R, McBride D, et al: Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: Are our patients sleeping? *J Trauma* 2007; 63:1210-1214
 462. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, et al: Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: Pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35:1048-1054
 463. Knauert MP, Malik V, Kamdar BB: Sleep and sleep disordered breathing in hospitalized patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:582-592

464. Kondili E, Alexopoulou C, Xirouchaki N, et al: Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: A physiological study. *Intensive Care Med* 2012; 38:1640-1646
465. Delisle S, Ouellet P, Bellemare P, et al: Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison between NAVA and PSV modes. *Ann Intensive Care* 2011; 1:42
466. Hardin KA, Seyal M, Stewart T, et al: Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2006; 129:1468-1477
467. Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al: Effect of daily sedative interruption on sleep stages of mechanically ventilated patients receiving midazolam by infusion. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39:392-400
468. Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E, et al: Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1139-1147
469. Toublanc B, Rose D, Glérant JC, et al: Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1148-1154
470. Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, et al: Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: A pilot study. *Anesthesiology* 2014; 121:801-807
471. Alexopoulou C, Kondili E, Plataki M, et al: Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 2013; 39:1040-1047
472. Andréjak C, Monconduit J, Rose D, et al: Does using pressure-controlled ventilation to rest respiratory muscles improve sleep in ICU patients? *Respir Med* 2013; 107:534-541
473. Cabello B, Thille AW, Drouot X, et al: Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med* 2008; 36:1749-1755
474. Parthasarathy S, Friese RS, Ayas NT: Biological validity to sleep measurements during critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:705-706
475. Rechtschaffen A, Kales A: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington, DC, Public Health Service, 1968. Cited August 30, 2017. Available at: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10023901533/>. Accessed June 14, 2017
476. Watson PL, Pandharipande P, Gehlbach BK, et al: Atypical sleep in ventilated patients: Empirical electroencephalography findings and the path toward revised ICU sleep scoring criteria. *Crit Care Med* 2013; 41:1958-1967
477. Cochen V, Arnulf I, Demeret S, et al: Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2005; 128:2535-2545
478. Freedman RR, Kruger ML, Wasson SL: Heart rate variability in menopausal hot flashes during sleep. *Menopause* 2011; 18:897-900
479. Sutter R, Barnes B, Leyva A, et al: Electroencephalographic sleep elements and outcome in acute encephalopathic patients: A 4-year cohort study. *Eur J Neurol* 2014; 21:1268-1275
480. Valente M, Placidi F, Oliveira AJ, et al: Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1798-1805
481. Foreman B, Westwood AJ, Claassen J, et al: Sleep in the neurological intensive care unit: Feasibility of quantifying sleep after melatonin supplementation with environmental light and noise reduction. *J Clin Neurophysiol* 2015; 32:66-74
482. Bihari S, Doug McEvoy R, Matheson E, et al: Factors affecting sleep quality of patients in intensive care unit. *J Clin Sleep Med* 2012; 8:301-307
483. McKinley S, Fien M, Elliott R, et al: Sleep and psychological health during early recovery from critical illness: An observational study. *J Psychosom Res* 2013; 75:539-545
484. Armutcu B, Celik T: Sleep quality of patients hospitalized in the coronary intensive care unit and the affecting factors. *Int J Caring Sci* 2014; 7:324
485. Simpson T, Lee ER, Cameron C: Patients' perceptions of environmental factors that disturb sleep after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 1996; 5:173-181
486. Nicolás A, Aizpitarte E, Iruarrizaga A, et al: Perception of night-time sleep by surgical patients in an intensive care unit. *Nurs Crit Care* 2008; 13:25-33
487. Hofhuis JG, Spronk PE, van Stel HF, et al: Experiences of critically ill patients in the ICU. *Intensive Crit Care Nurs* 2008; 24:300-313
488. Ehlers VJ, Watson H, Moleki MM: Factors contributing to sleep deprivation in a multidisciplinary intensive care unit in South Africa. *Curationis* 2013; 36:E1-E8
489. Yinnon AM, Ilan Y, Tadmor B, et al: Quality of sleep in the medical department. *Br J Clin Pract* 1992; 46:88-91
490. Uğraş GA, Oztekin SD: Patient perception of environmental and nursing factors contributing to sleep disturbances in a neurosurgical intensive care unit. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212:299-308
491. Richards KC, Anderson WM, Chesson AL Jr, et al: Sleep-related breathing disorders in patients who are critically ill. *J Cardiovasc Nurs* 2002; 17:42-55
492. Frisk U, Nordström G: Patients' sleep in an intensive care unit-patients' and nurses' perception. *Intensive Crit Care Nurs* 2003; 19:342-349
493. Zhang L, Sha YS, Kong QQ, et al: Factors that affect sleep quality: Perceptions made by patients in the intensive care unit after thoracic surgery. *Support Care Cancer* 2013; 21:2091-2096
494. Fanfulla F, Ceriana P, D'Artavilla Lupo N, et al: Sleep disturbances in patients admitted to a step-down unit after ICU discharge: The role of mechanical ventilation. *Sleep* 2011; 34:355-362
495. Parthasarathy S, Tobin MJ: Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1423-1429
496. Zhang WY, Wu WL, Gu JJ, et al: Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *J Crit Care* 2015; 30:606-612
497. Bryczkowski SB, Lopreiato MC, Yonclas PP, et al: Delirium prevention program in the surgical intensive care unit improved the outcomes of older adults. *J Surg Res* 2014; 190:280-288
498. Duclos C, Dumont M, Blais H, et al: Rest-activity cycle disturbances in the acute phase of moderate to severe traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2014; 28:472-482
499. Van den Broecke S, Jobard O, Montalescot G, et al: Very early screening for sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome in patients without acute

- heart failure. *Sleep Med* 2014; 15:1539-1546
500. Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, et al: Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1991; 19:938-941
 501. Mistraletti G, Taverna M, Sabbatini G, et al: Actigraphic monitoring in critically ill patients: Preliminary results toward an "observation-guided sedation." *J Crit Care* 2009; 24:563-567
 502. BaHammam A, Syed S, Al-Mughairy A: Sleep-related breathing disorders in obese patients presenting with acute respiratory failure. *Respir Med* 2005; 99:718-725
 503. Buckle P, Pouliot Z, Millar T, et al: Polysomnography in acutely ill intensive care unit patients. *Chest* 1992; 102:288-291
 504. Richards KC, O' Sullivan PS, Phillips RL: Measurement of sleep in critically ill patients. *J Nurs Meas* 2000; 8:131-144
 505. Fontaine DK: Measurement of nocturnal sleep patterns in trauma patients. *Heart Lung* 1989; 18:402-410
 506. Edwards GB, Schuring LM: Pilot study: Validating staff nurses' observations of sleep and wake states among critically ill patients, using polysomnography. *Am J Crit Care* 1993; 2:125-131
 507. Kamdar BB, Shah PA, King LM, et al: Patient-nurse interrater reliability and agreement of the Richards-Campbell sleep questionnaire. *Am J Crit Care* 2012; 21:261-269
 508. Bridoux A, Thille AW, Quentin S, et al: Sleep in ICU: Atypical sleep or atypical electroencephalography? *Crit Care Med* 2014; 42:e312-e313
 509. Cho MY, Min ES, Hur MH, et al: Effects of aromatherapy on the anxiety, vital signs, and sleep quality of percutaneous coronary intervention patients in intensive care units. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:381381
 510. Lytle J, Mwatha C, Davis KK: Effect of lavender aromatherapy on vital signs and perceived quality of sleep in the intermediate care unit: A pilot study. *Am J Crit Care* 2014; 23:24-29
 511. Chen JH, Chao YH, Lu SF, et al: The effectiveness of valerian acupressure on the sleep of ICU patients: A randomized clinical trial. *Int J Nurs Stud* 2012; 49:913-920
 512. Su CP, Lai HL, Chang ET, et al: A randomized controlled trial of the effects of listening to non-commercial music on quality of nocturnal sleep and relaxation indices in patients in medical intensive care unit. *J Adv Nurs* 2013; 69:1377-1389
 513. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Lebard C, et al: Earplugs and eye masks vs routine care prevent sleep impairment in post-anaesthesia care unit: A randomized study. *Br J Anaesth* 2014; 112:89-95
 514. Jones C, Dawson D: Eye masks and earplugs improve patient's perception of sleep. *Nurs Crit Care* 2012; 17:247-254
 515. Richardson A, Allsop M, Coghill E, et al: Earplugs and eye masks: Do they improve critical care patients' sleep? *Nurs Crit Care* 2007; 12:278-286
 516. Bourne RS, Mills GH, Minelli C: Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: Encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R52
 517. Shilo L, Dagan Y, Smorjik Y, et al: Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: A pilot study. *Chronobiol Int* 2000; 17:71-76
 518. Ibrahim mg, Bellomo R, Hart GK, et al: A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc* 2006; 8:187-191
 519. Erland LA, Saxena PK: Melatonin natural health products and supplements: Presence of serotonin and significant variability of melatonin content. *J Clin Sleep Med* 2017; 13:275-281
 520. Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al; DELIRIA-J Group: Preventive effects of ramelteon on delirium: A randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:397-403
 521. Nishikimi M, Numaguchi A, Takahashi K, et al: Effect of administration of ramelteon, a melatonin receptor agonist, on duration of stay in the ICU: A single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2018; 46:1099-1105
 522. Wu XH, Cui F, Zhang C, et al: Low-dose dexmedetomidine improves sleep quality pattern in elderly patients after noncardiac surgery in the intensive care unit: A pilot randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2016; 125:979-991
 523. Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al: Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med* 2012; 38:1982-1989
 524. Treggiari-Venzi M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, et al: Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: Effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med* 1996; 22:1186-1190
 525. Engelmann C, Wallenborn J, Olthoff D, et al: Propofol versus flunitrazepam for inducing and maintaining sleep in postoperative ICU patients. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18:212-219
 526. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, et al; AGREE Collaboration: Towards evidence-based clinical practice: An international survey of 18 clinical guideline programs. *Int J Qual Health Care* 2003; 15:31-45
 527. Hu RF, Jiang XY, Zeng YM, et al: Effects of earplugs and eye masks on nocturnal sleep, melatonin and cortisol in a simulated intensive care unit environment. *Crit Care* 2010; 14:R66
 528. Li SY, Wang TJ, Vivienne Wu SF, et al: Efficacy of controlling nighttime noise and activities to improve patients' sleep quality in a surgical intensive care unit. *J Clin Nurs* 2011; 20:396-407
 529. Patel J, Baldwin J, Bunting P, et al: The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia* 2014; 69:540-549
 530. Ahn HS, Kim HJ: Development and implementation of clinical practice guidelines: Current status in Korea. *J Korean Med Sci* 2012; 27(Suppl):S55-S60
 531. Grol R: Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care* 2001; 39:II46-II54
 532. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al: Clinical guidelines: Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318:527-530
 533. Nuckols TK, Lim YW, Wynn BO, et al: Rigorous development does not ensure that guidelines are acceptable to a panel of knowledgeable providers. *J Gen Intern Med* 2008; 23:37-44
 534. Mehta S, Burns KEA, Machado FR, et al: Gender parity in Critical Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:425-429

535. Deans KJ, Minneci PC, Danner RL, et al: Practice misalignments in randomized controlled trials: Identification, impact, and potential solutions. *Anesth Analg* 2010; 111:444-450
536. Muscedere J, Waters B, Varambally A, et al: The impact of frailty on intensive care unit outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43:1105-1122
537. Scotts A: Minimizing mistakes and embracing uncertainty. *PLoS Med* 2015; 2:e272
538. Shekelle P, Woolf S, Grimshaw JM, et al: Developing clinical practice guidelines: Reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement Sci* 2012; 7:62