

暫定的ガイドンス

新型コロナウイルス感染症が疑われる

重症急性呼吸器感染症の臨牀的マネジメント

何をすべきか、何をすべきでないか

セクション1：早期発見とマネジメント

セクション2：重症の呼吸困難、低酸素血症、ARDSに対するマネジメント

セクション3：敗血症性ショックに対するマネジメント

セクション4：合併症予防

参考文献

Acknowledgements



訳) 竹村弘 (聖マリアンナ医科大学)、金光敬二 (福島県立医科大学)、光武耕太郎 (埼玉医科大学)、國島広之 (聖マリアンナ医科大学)、加來浩器 (防衛医科大学)、賀来満夫 (東北大学)

はじめに

2012年新型コロナウイルスの出現

(http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/en/index.html 参照) は、様々な臨床的マネジメントに関する問題を含んでいる。肺炎が最も一般的な臨床症状で、5人の患者は、急性呼吸促迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome : ARDS) を併発した。腎不全、心膜炎、播種性血管内凝固症候群 (DIC) を起こした症例もあった。

コロナウイルス感染症の臨床的特徴について判っていることは限られていて、ウイルス感染症に特有の対策 (例えばワクチンや抗ウイルス薬) はない。この暫定的ガイダンスは、重症の感染症によって急性呼吸不全や感染性ショックがあるような患者を管理する臨床医を支援する目的で作られた。もっとも他の合併症 (前述の腎不全、心膜炎、DIC) もみられることがあるので、臨床医は、これらや他の重症感染症の合併症についての管理も実践し、各々のガイドラインに従って治療する必要がある。

現在まで報告されているすべての確定例は成人であり、本ガイダンスは若年者、成人のケアに的を絞る。小児に対するマネジメントは、後で付け加えられることになると思われる。

もっと詳細な情報が判明することになった時点で、また、本年後半に出版が予定されている“Surviving Sepsis Campaign Guidelines”が出版されることになれば、このガイダンスは随時更新されるだろう。




本ガイダンスは、重症呼吸器感染症 (severe acute respiratory infection : SARI) で重篤な状態の患者を担当する医師を対象にしており、人工呼吸器や侵襲性血行動態モニタリング、血液ガス分析装置などの機器の使用に制限がある集中治療室 (Intensive Care Unit : ICU) に勤務する医師、専門家になる訓練を受けていない医師にとっても有用である。このガイダンスは、臨床的訓練や専門家によるコンサルテーションの代用になるものではなく、むしろ

る現行のSARIに対する臨床的マネジメントを強化し、最新情報に基づくガイダンスと位置づけられる。

本ガイダンスは臨床的マネジメントについて、4つのセクションで構成されている。

セクション1：推奨する感染予防・感染制御の導入、治療法を含むSARI患者の早期発見とマネジメントについて、セクション2：呼吸器疾患が悪化、重症化した患者、ARDS患者に対するマネジメント、セクション3：重症化し敗血症性ショックになった患者に対するマネジメント、セクション4：重症化した患者に対する処置と合併症予防のためのベストプラクティス

以下の3つの記号を用いている。

-  Do：有益な処置
-  Don't：有害とされている処置
-  ：注意して行う処置

このガイダンスの推奨事項は、主としてWHOが公表したエビデンスに基づいたガイドライン（WHO *Integrated Management of Adolescent and Adult Illness [IMAI] District Clinician Manual* (2)を含む）に基づいている。WHOガイダンスが利用できない箇所では、国際的にも広く認められたコンセンサスがある記述（例えば *Surviving Sepsis Campaign* のガイドライン）や、最近掲載されたランダム化比較試験に基づく論文の結果を引用した。さらに、このガイダンスの推奨事項はWHOの世界的ネットワークのメンバーである臨床医（名前と所属は *Acknowledgements* 参照）によって査読された。


さらなる情報源とエビデンスを得るためにリンク集を示す。さらに質問がある場合は、件名に‘Novel coronavirus clinical question’と書いて、**outbreak@who.int** 宛てにe-mailを送り、我々にコンタクトを取ってもらいたい。

この暫定的ガイダンスの有効期限は、公示日から12ヵ月とする。

セクション 1 : 早期発見とマネージメント

🟢 急性呼吸器感染症が重症である徴候を把握する

Table1. 臨床的症候群の定義

<p>新型コロナウイルス感染症として観察中の患者</p>	<p>以下のすべてを満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 38°C以上の発熱（または既往）と咳嗽 ・ 臨床的、画像的（コンソリデーション）に肺実質の炎症（肺炎、ARDS）がある。 ・ 発症 10 日以内にアラビア半島及びその近隣の国に居住または滞在していた。 ・ 各々のガイドラインに従って市中肺炎の検査を行った上で、他の感染症や疾患で説明が付かない（他の感染症の検査結果を待たずに新型コロナウイルスの検査を行う）。 <p>症例定義は以下のサイトで随時更新される http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/en/index.html</p>
<p>重症肺炎</p>	<p>若年者または成人で発熱または感染症が疑わしい徴候、咳嗽、呼吸数が >30 回/分、強い呼吸困難、SpO₂ が room air で <90%</p>
<p>急性呼吸促迫症候群 (ARDS)</p> 	<p>発症：急性。例えば臨床的悪化、呼吸器疾患の新しい徴候の出現や悪化から 1 週間以内に起こる。</p> <p>胸部画像（X線、CT）：胸水貯留、肺葉・肺全体の虚脱や多発結節では十分に説明できない両肺野の透過性低下がある。</p> <p>肺水腫の原因：心不全やそれによる溢水では十分に説明できない呼吸不全</p> <p>低酸素血症の程度：</p> <p>軽度 ARDS: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (PEEP または CPAP: $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)</p> <p>中等度 ARDS: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (PEEP: $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)</p> <p>重度 ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (PEEP: $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)</p> <p>PaO₂ が利用出来ない場合は、SpO₂/FiO₂ 比 ≤ 315 が ARDS を示唆。</p>
<p>敗血症</p>	<p>感染症が疑わしく以下の 2 つ以上を満たす場合</p> <p>体温： >38°C または <36°C</p> <p>心拍数： >90/分</p>

	呼吸数：>20/分または PaCO ₂ <32 mmHg 末梢白血球：>12000 または <4000/mm ² または桿状核球が >10%
重症敗血症	臓器不全、低灌流（乳酸アシドーシス）、低血圧を伴う敗血症。 臓器不全は乏尿、急性腎障害、低酸素血症、高トランスアミナーゼ血症、凝固異常、血小板減少、精神状態の変化、イレウス、高ビリルビン血症を含む
敗血症性ショック	適切な輸液療法にも拘わらず起こった敗血症性の低血圧（収縮期血圧 <90 mmHg）と低灌流の徴候

SpO₂, oxygen saturation (酸素飽和度); PaO₂, partial pressure of oxygen (動脈圧酸素分圧); FiO₂, fraction of inspired oxygen (吸入酸素濃度); CPAP, continuous positive airway pressure (経鼻的持続陽圧呼吸療法); PEEP, positive end-expiratory pressure (呼気終末陽圧型人工呼吸); PaCO₂, partial pressure of carbon dioxide (動脈圧二酸化炭素分圧); Tableは文献(3)より引用.

❑ 感染予防・感染制御を実践する。

新型コロナウイルス感染症を含むすべての急性呼吸器感染症の確定例及び疑い例では、標準予防策に加え飛沫感染予防策を適応する。これらの感染予防・感染制御は、急性発熱性呼吸器疾患の徴候がある患者のトリアージを始めた時点から開始する。急性呼吸器感染症の患者と个人防护具（PPE）を付けていない人の間に少なくとも1m以上空間ができるように、場所と手順を計画しておく。トリアージをする部屋や待合室は、適切に換気する。呼吸器衛生（例えば咳やくしゃみがでる時は医療用マスク、布マスク、ティッシュ、袖か曲げた肘で口と鼻を覆い、その後手指衛生を行うこと）を推奨する。

エアロゾルが発生するような手技は、病原体の伝播リスクが常に高く、空気感染予防策が適応されるべきである。2002–2003年のSARS流行中に行った研究によると、医療従事者に伝播するリスクが最も高い手技は気管内挿管である。非侵襲的換気、気管切開手技、挿管前の用手人工換気などでも、SARSの伝播のリスクが高くなることが報告されている。しかし、これらの見解は、限られた、質の高くない研究論文からの知見である。

Table2. 感染予防策：どのように実行するか

標準予防策	全ての医療現場で日常的に全ての患者に対して適応される。標準予防策には、手指衛生、患者の血液、体液、分泌物（気道分泌物を含む）、正常でない皮膚との直接接触を避けるためのPPEの使用が含まれている。咳やくしゃみなどの呼吸器症状がある患者と密接に接触する処置を行う際は、分泌物の飛沫を浴びるかもしれないのでアイプロテクション（ゴーグルなど）を用いる。標準予防策は、針や鋭利物による損傷の予防、廃棄物の安全な管理、機器の清掃と消毒、環境の清掃なども含んでいる。
飛沫感染予防策	患者の1m以内で働く場合は医療用マスクを装着する。患者は個室管理または病原体が同一の感染症の患者の集団的収容（コホーティング）を行う。病原体が同一の感染症かどうか不明の場合、疫学的な危険因子から判断して同一の臨床診断の患者をグループ分けして、少なくとも1mの空間を空けて管理する。患者の移動を制限し、病室の外に出る場合は医療用マスクを装着させる。
空気感染予防策	医療従事者はエアロゾルが発生するような処置を行う際に、グローブ、長袖ガウン、アイプロテクション、特殊なマスク（N95または同等品）などのPPEを装着する。エアロゾルが発生するような処置を行う際は、できるだけ常に適切な換気ができる個室で行う。

✔ SARI患者には十分な酸素療法を行う。

著しい呼吸困難、低酸素血症（ $SpO_2 < 90\%$ ）、ショック状態の患者には酸素投与を行い、 $SpO_2 \geq 92-95\%$ を目標に用量を設定する。パルスオキシメーター、機能的な酸素供給システム、適切な酸素投与装置は、SARIの患者の診療を行う全ての場所で使用可能でなくてはならない。

✘ 酸素による呼吸抑制を懸念するあまり、酸素投与を制限してはならない。

✔ 呼吸器検体やその他の検体を採取して検査する。

血液培養、喀痰培養など市中肺炎に対する通常検査のための検体を、抗微生物薬を使用する前に採取する。上気道検体（鼻腔、咽頭腔ぬぐい液など）、下気道検体（喀痰、気管内吸引液、気管支肺胞洗浄液など）などの呼吸器検体を採取して、既知の呼吸器ウイルス

(例えばインフルエンザA/B、Aにおける亜型はH1とH3、H5N1ウイルスが鳥類の間で伝播している国ではについてH5、RSV、パラインフルエンザウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、ヒューマンメタニューモウイルス、non-SARSコロナウイルスなど) について検査する。

検査は、可能であれば、RT-PCRが行われるべきである。様々な検体から2、3日おきに呼吸器検体を採取すれば、ウイルス排出の情報が得られる。また、ウイルス血症の診断のために血液、結膜炎の症状があれば結膜ぬぐい液、尿、便、腰椎穿刺を行っていれば髄液も検査する。新型コロナウイルスの検査が可能な検査室に関する情報はWHOに問い合わせていただきたい。

新型コロナウイルスの検査に最も適した検体は何かを明らかにするデータは少ないが、初期の経験では上気道検体より下気道検体の方が陽性率は高いようである (6)。

✔ 市中感染病原体を含めた疑われる病原体に対して抗菌薬によるエンピリック治療を行う。

新型コロナウイルス感染症が疑わしい場合でも、診断が確定するまでは、その地域における疫学やガイドラインを参考にして、なるべく早期に抗菌薬によるエンピリック治療を開始する。その後検査結果に従ってエンピリック治療を調整する。

✔ ショックを起こしている根拠がなければ、SARIの患者には積極的な輸液負荷を行わない。

大量の急速輸液は酸素化を悪化させる可能性があるため、特に人工呼吸器の使用が限定されるような現場では、SARIの患者の輸液療法は注意深く行われるべきである。

✘ 臨床試験の場合を除いて高用量ステロイドの全身投与やウイルス肺炎に対する他の補助療法は行わない。

高用量ステロイドの全身投与が長期化すればSARIの患者に重篤な副作用が起こる（日和見感染症、虚血性骨壊死、新しい医療関連感染、ウイルス増殖が遷延化するかもしれないなど）。したがって、他の理由で使う場合を除いてステロイドの使用は避けるべきである。

- ✔ SARIの患者の臨床的悪化の徴候、すなわち重症の呼吸困難/呼吸不全、組織の低灌流/ショック状態などを厳密に監視し、適切に処置する。

セクション2. 重症呼吸困難、低酸素血症、ARDSのマネジメント

- ❑ **例え高流量であっても酸素投与のみでは重度の呼吸困難を十分に治療できない時は重症と判断する。**

リザーバー付きマスクで10-15 L/分の高流量の酸素を投与し、吸入期酸素濃度も高く (FiO_2 0.60-0.95) ても、肺内シャント率が高いので患者の呼吸負荷は強くなり低酸素血症は続き、人工呼吸が必要になる。新式の鼻腔カニューレを用いて50-60 L/分の高流量で酸素を投与できる新システムがある。小規模の研究で、従来のマスクと比べ呼吸困難や酸素化の改善が示されたが、これらの新しいマスクは汎用されておらず、その有効性を確認するには、更に多くの臨床治験が必要である (9)。

- ❑ **人工呼吸器が使用可能な場所で、スタッフがその運用に関する訓練を受けていれば、高流量の酸素投与にもかかわらず呼吸負荷が強くなり低酸素血症が続く患者に対しては、早期に人工呼吸を開始すべきである。**

医療機器の使用が限られた現場では、使用可能かまたは使用経験があるかによって、非侵襲的人工呼吸（マスクを通じての呼吸補助）または気管内チューブか気管切開を通じて行う侵襲的人工呼吸のどちらかを選ぶ。

- ❑ **免疫不全がある患者、意識障害や心不全がない軽度のARDS患者については、もし専門知識があればNIV (Non-Invasive Ventilation: 非侵襲的換気療法) の使用を考慮する。**

NIVは、顔にぴったりフィットするマスクを通じて行う二相性陽圧換気である。重症の慢性閉塞性肺疾患増悪の患者や心原性肺水腫の患者に対して気管内挿管をしなくて済む。しかし、免疫不全がない患者における重症肺炎やARDSに対してNIVを推奨するエビデンスは十分ではない (10)。軽度のARDS患者に対しては、もし使用経験があればNIVの試用を考慮する (11)。

❗ NIVを試した場合はICUで患者を厳重に観察し、もしうまくいかなければ、直ぐに気管内挿管を行う。

✔ 機器が使用可能で医療スタッフが訓練されていれば、気管内挿管による侵襲的人工呼吸に切り替える。

ARDS患者、特に太った患者や妊婦の場合、挿管する時にすぐに低酸素状態になる。バッグバルブマスク（アンビューバッグ）かNIVを用いて事前に患者にFiO₂100%で5分間酸素を投与し、迅速気管内挿管を行う。

✔ **ARDSの患者に対して肺保護戦略（lung-protective ventilation strategy：LPV）を用いる。**

低容量、低圧換気戦略/プロトコルを行えば、複数の人種でARDS患者の死亡率を低下させることが示された。低容量、低圧換気戦略/プロトコルでの目標値は、1回換気量6 ml/kg（見積もり体重）、プラトー気道内圧（Pplat） ≤ 30 cm H₂O、SpO₂ 88–93%またはPaO₂ 55-80 mmHg（7.3-10.6 kPa）である。

✔ LPVの目標値に到達するために、ある程度の高CO₂血症は許容する。

✔ SpO₂の目標値に到達するために、低酸素血症の程度に従って適切なPEEPを用いる。

✔ 一般的な非同期の一型であるダブルトリガー（double-triggering）は、吸気流量の増加、吸気時間の延長、気管内吸引、人工呼吸器の配管中の結露の除去、回路のリークの除去によって調整できる。

✔ 一回換気量を制御できない場合は、深鎮静を行うことを考慮する

❗ 人工呼吸器を患者から外さないようにする。人工呼吸器を外すと、PEEPが効かず肺虚脱を来す。気道吸引する際は気道チューブ内カテーテルを用い、人工呼吸器を患者から外す必要がある場合は気道チューブをクランプし、人工呼吸器の移送は最小限にする。

- ✔ 重症のARDSの患者では、特にLPVの目標値に達しなかった場合は、早期に付加的治療を考慮する。
 - 発症48時間以内の筋弛緩薬の投与は、生存率を向上させ、明らかに病状を悪化させずに人工呼吸器をオフにできる時間を増やした（14）。
 - 患者を腹臥位にすることで、酸素化が良くなり、生存率が向上するが、患者を完全に体位変換させることに気を付けなくてはならない（15,16）。
 - 肺リクルートメント手技を行うことやPEEPを高くすることで、酸素化が良くなり、他の救命治療の必要性が減少する（17）。

- ✔ 人工呼吸期間を短縮するために、ショック状態ではないARDS患者には、積極的な輸液負荷を行わない。

セクション3. 敗血症性ショックのマネージメント

- ✔ **初期の補液を行った後も低血圧 (SBP < 90 mm Hg) が続く場合や、組織低灌流 (血中乳酸値 > 4 mmol/L) の徴候があれば、敗血症性ショックと判断し、プロトコールにしたがって救命処置を開始する。**

救命処置のプロトコールは、Surviving Sepsis Campaignのwebサイトで閲覧可能である。

使用できる器材が限られた現場では、侵襲的な血行動態モニタリング（中心静脈カテーテル、動脈カテーテル）や薬を使用可能か、使用経験があるかによって、プロトコールにある急性期の処置については変更を加えなくてはならないかもしれない。

- ✔ **敗血症性ショックの患者には、早期に晶質液 の急速注入を行う。**

晶質液、例えば生理的食塩水や乳酸化リンゲル液をローディング/ボラスというような急速投与（すなわち30分で1Lまたはそれ以上）を行い、患者の反応（例えば、輸液による患者の病態の改善の有無）によって、さらに急速輸液が必要かどうかを決める。

- ⚠ 過度の大量の急速輸液は、呼吸不全の原因になる。もし初期の大量輸液の効果が無くて、容量負荷の徴候（すなわち聴診上の湿性ラ音、胸部X線写真の肺水腫）があった場合は、輸液を減量するか中止する。このことは人工呼吸器が使えない現場では、特に重要である。

- ✘ 低張液やヒドロキシ澱粉液を蘇生に使ってはならない。ヒドロキシ澱粉液は腎機能障害や腎不全の発生率を高める。

- ✘ 水分バランスを、さらに輸液による容量負荷を与えるか否かの判断基準にしない。

- ✔ **十分な輸液による蘇生後もショック状態が続くときは昇圧剤を使う。**

昇圧剤（すなわちノルエピネフリン、エピネフリン、ドパミン）を使う場合は、嚴重に投与量を管理し、血圧を頻回に計測し、循環動態を維持する（すなわちSBP > 90 mm Hg）のに必要な最低限の量を、最も安全に中心静脈カテーテルから投与すべきである。

❗ 使用できる器材が限られた現場で、もし中心静脈カテーテルが使用できない場合は、末梢の太い静脈から昇圧剤を投与するが、カテーテルの血管外漏出、刺入部の壊死がないかを頻回に監視する。

✔ 昇圧剤を増量が必要なショック状態が持続する患者に対しては、静脈注射でヒドロコルチゾン（200 mg/日まで）またはプレドニゾン（75 mg/日まで）の投与を考慮する。

セクション4. 合併症の予防

重病の合併症を予防するために以下の処置を行う。

予期される成果	処置
侵襲的人工呼吸期間を短くする	<ul style="list-style-type: none"> ✔ 自発呼吸があるかを毎日検討することを含むウィーニングのプロトコール ✔ 個々の患者の鎮静薬の用量を設定するための鎮静法のプロトコール（鎮静薬の持続的経静脈投与を毎日中止する場合もしない場合も）
人工呼吸器関連肺炎の発生率を下げる	<ul style="list-style-type: none"> ✔ 経鼻挿管よりも経口挿管が望ましい。 ✔ 日常的に口腔清浄ケアを行う。 ✔ 患者の体位は少し上体を起こした体位にする。 ✔ 閉鎖式吸引方式で周期的に気管チューブ内の水分と凝固物を取り除く。 ✔ 患者が変わる毎に人工呼吸器の回路を交換する。一人の患者ではルーチンで交換せず、汚れた場合や傷んだ場合に交換する。 ✔ 人工鼻は機能しなくなった時、汚れた時、または5-7日おきに交換する。 ✔ 侵襲的人工呼吸期間を短くする。
静脈血栓症の発生率を下げる	<ul style="list-style-type: none"> ✔ 使用禁忌がない患者には予防薬を使う（例えばヘパリン 5000 unitを1日2回皮下注射）。予防薬の使用禁忌がある患者には、間欠的空気圧迫装置のような予防的機器を用いる。
カテーテル関連血流感染の発生率を下げる	<ul style="list-style-type: none"> ✔ 無菌的なカテーテル留置に必要な手法の確認と不要になったら抜去することを毎日評価するために、簡単なチェックリストを使う。
褥瘡の発生率を下げる	<ul style="list-style-type: none"> ✔ 2時間おきに患者の体位を変換する。
ストレス潰瘍や胃出血の発生率を下げる	<ul style="list-style-type: none"> ✔ 早期の経腸栄養開始（入院24-48時間以内）とH2ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害薬の投与
ICU無力症の発生率を下げる	<ul style="list-style-type: none"> ✔ 早期のリハビリテーション開始

参考文献

1. Current guidelines were published in 2008. Dellinger RP, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine* 2008; 36:296–327.
http://www.survivingsepsis.org/About_the_Campaign/Documents/Final%2008%20SSC%20Guidelines.pdf
2. IMAI District Clinician Manual: *Hospital Care for Adolescents and Adults*. Geneva: WHO Press; 2011. Available at
http://www.who.int/influenza/patient_care/IMAI_DCM/en/index.html
3. The ACCM/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 1002; 101: 1644–55.
4. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PloS One* 2012;7:e35797.
<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0035797>
5. WHO. *Pulse oximetry training manual*.
http://www.who.int/patientsafety/safesurgery/pulse_oximetry/tr_material/en/
6. Pebody R, Chand M, Thomas H, et al. The United Kingdom public health response to an imported laboratory confirmed case of a novel coronavirus in September 2012. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2012;17.
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20292>
7. Dunser MW, Festic E, Dondorp A, et al. Recommendations for sepsis management in resource-limited settings. *Intensive Care Medicine* 2012;38:557–74.
8. WHO. *Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance*.
http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html
9. Sztrymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, Ricard JD. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *Journal of Critical Care* 2012;27:324 e9–13.
10. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2011;183:E195–214.

11. Nava S, Schreiber A, Domenighetti G. Noninvasive ventilation for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respiratory Care* 2011;56:1583–8.
12. Refer to NIH NHLBI ARDS Clinical Network’s mechanical ventilation protocol card <http://www.ardsnet.org/system/files/Ventilator%20Protocol%20Card.pdf>
13. Dellinger RP, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine* 2008; 36:296–327.
http://www.survivingsepsis.org/About_the_Campaign/Documents/Final%2008%20SSC%20Guidelines.pdf
14. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2010;363:1107–16.
15. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;165:1359–63.
16. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 2010;36:585–99.
17. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA : the Journal of the American Medical Association* 2008;299:637–45.
18. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *The New England Journal of Medicine* 2006;354:2564–75.
19. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer’s acetate in severe sepsis. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:124–34.
20. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:1901–11.
21. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *The New England Journal of Medicine* 2006;355:2725–32.

Acknowledgements

This document was developed in consultation with InFact, ISARIC and Surviving Sepsis Campaign initiative. WHO thanks the following individuals for providing review (in alphabetical order):

- Neill Adhikari, Intensivist, Sunnybrook Health Sciences and Lecturer, Interdepartmental Division of Critical Care, University of Toronto, Toronto, Canada
- Derek C. Angus, Professor of Critical Care Medicine, Medicine, Health Policy and Management, University of Pittsburgh School of Medicine and Graduate School of Public Health, Pittsburgh, USA
- Frederick G. Hayden, Professor of Medicine, University of Virginia, USA
David Hui, Professor of Respiratory Medicine, Chinese University of Hong Kong, China
Paula Lister, Paediatric and Neonatal Intensivist, Great Ormond Street Hospital, London, UK
- Andrew Luks, Associate Professor, International Respiratory and Severe Illness Center (INTER- SECT) and Pulmonary & Critical Care Medicine, Harborview Medical Center, Seattle, Washington, USA
- John Marshall, Professor of Surgery at the University of Toronto, Intensivist, St. Michael's Hospital, Toronto, Canada, Chair, International Forum for Acute Care Trialists (InFact)
- David K Menon, Head, Division of Anaesthesia, University of Cambridge; Consultant, Neurosciences Critical Care Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK
- Angus Nicoll, European Centre for Disease Prevention and Control, Solna, Sweden
Tim Uyeki, Chief Medical Officer, Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA.
- Steve Webb, Senior Staff Specialist, Intensive Care Unit, Royal Perth Hospital, Australia, Clinical Professor, School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia.