

CQ2-4 (CRP_non ICU) 感染症診断にバイオマーカーとして C 反応性蛋白 (CRP)、プロカルシトニン (PCT)、プレセプシン (P-SEP)、インターロイキン 6 (IL-6) のいずれを用いるか？

感度	0.59 (95% CI: 0.47 to 0.71)							有病率			
特異度	0.79 (95% CI: 0.66 to 0.87)							10%	40%	80%	
アウトカム	研究数	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					1,000 人 あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアス のリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (敗血症の患者)	8 研究 1862 患者	横断 (コホートタイプ の精度研究)	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	59 (47 to 71)	236 (188 to 284)	472 (376 to 568)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (敗血症でないと誤って 診断される患者)								41 (29 to 53)	164 (116 to 212)	328 (232 to 424)	
真陰性 (敗血症でない患者)	8 研究 1862 患者	横断 (コホートタイプ の精度研究)	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	711 (594 to 783)	474 (396 to 522)	158 (132 to 174)	⊕⊕○○ 低
偽陽性 (敗血症と誤って診断さ れる患者)								189 (117 to 306)	126 (78 to 204)	42 (26 to 68)	

説明

- a. 観察研究のみで 8 研究の bias がマーカー (インデックス) に対して大きい。
- b. Q 値の p-value<0.05: heterogeneity あり 95%CI overlap:insufficient I2>90
- c. 信頼区間が広く、特に有病率が高い状況での偽陰性の数の幅が広い

CQ2-4 (PCT_non ICU) 感染症診断にバイオマーカーとしてC反応性蛋白 (CRP)、プロカルシトニン (PCT)、プレセプシン (P-SEP)、インターロイキン6 (IL-6) のいずれを用いるか？

感度	0.74 (95% CI: 0.62 to 0.83)										
特異度	0.81 (95% CI: 0.73 to 0.88)										
			有病率	10%	40%	80%					
アウトカム	研究数	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					1,000 人あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスのリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (敗血症の患者)	11 研究 3164 患者	横断（コホートタイプの精度研究）	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	出版バイアスが強く示唆される。	74 (62 to 83)	296 (248 to 332)	592 (496 to 664)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (敗血症でないと誤って診断される患者)								26 (17 to 38)	104 (68 to 152)	208 (136 to 304)	
真陰性 (敗血症でない患者)	11 研究 3164 患者	横断（コホートタイプの精度研究）	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	出版バイアスが強く示唆される。	729 (657 to 792)	486 (438 to 528)	162 (146 to 176)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (敗血症と誤って診断される患者)								171 (108 to 243)	114 (72 to 162)	38 (24 to 54)	

説明

- a. 観察研究のみで 11 研究の bias がマーカー(インデックス)に対して大きい。
- b. Q 値の p-value<0.05: heterogeneity あり 95%CI overlap:insufficient I2>75
- c. Deeks' Funnel Plot Asymmetry Test で非対称性であった(p=0.01)

CQ2-4 (P-SEP_non ICU) 感染症診断にバイオマーカーとして C 反応性蛋白 (CRP)、プロカルシトニン (PCT)、プレセプシン (P-SEP)、インターロイキン 6 (IL-6) のいずれを用いるか？

感度	0.75 (95% CI: 0.69 to 0.80)							有 病 率	10%	40%	80%
特異度	0.74 (95% CI: 0.62 to 0.84)										
アウトカム	研究数	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					1,000 人 あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアス のリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (敗血症の患者)	4 研究 1574 患者	横断（コホートタイ プの精度研究）	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	75 (69 to 80)	300 (276 to 320)	600 (552 to 640)	⊕⊕○○ 低
偽陰性 (敗血症でないと誤っ て診断される患者)								25 (20 to 31)	100 (80 to 124)	200 (160 to 248)	
真陰性 (敗血症でない患者)	4 研究 1574 患者	横断（コホートタイ プの精度研究）	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	666 (558 to 756)	444 (372 to 504)	148 (124 to 168)	⊕⊕○○ 低
偽陽性 (敗血症と誤って診断 される患者)								234 (144 to 342)	156 (96 to 228)	52 (32 to 76)	

説明

a. 観察研究のみで 4 研究の bias がマーカー (インデックス) に対して大きい。

b. Q 値、I² 値高く、p-value<0.05: heterogeneity あり

CQ2-4 (IL-6_non ICU) 感染症診断にバイオマーカーとして C 反応性蛋白 (CRP)、プロカルシトニン (PCT)、プレセプシン (P-SEP)、インターロイキン 6 (IL-6) のいずれを用いるか？

感度	0.78 (95% CI: 0.62 to 0.88)										
特異度	0.78 (95% CI: 0.70 to 0.85)										
				有病率		10%	40%	80%			
アウトカム	研究数	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					1,000 人あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (敗血症の患者)	4 研究 563 患者	横断（コホートタイ プの精度研究）	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	78 (62 to 88)	312 (248 to 352)	624 (496 to 704)	⊕⊕○○ 低
偽陰性 (敗血症でないと誤って診断 される患者)								22 (12 to 38)	88 (48 to 152)	176 (96 to 304)	
真陰性 (敗血症でない患者)	4 研究 563 患者	横断（コホートタイ プの精度研究）	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	702 (630 to 765)	468 (420 to 510)	156 (140 to 170)	⊕⊕⊕○ 中
偽陽性 (敗血症と誤って診断される 患者)								198 (135 to 270)	132 (90 to 180)	44 (30 to 60)	

説明

a. 観察研究のみで 4 研究の bias がマーカー (インデックス) に対して大きい。

b. Q 値の p-value<0.05: heterogeneity あり 95%CI overlap:insufficient:I2=91

CQ2-4 (CRP_ICU) 感染症診断にバイオマーカーとして C 反応性蛋白 (CRP)、プロカルシトニン (PCT)、プレセプシン (P-SEP)、インターロイキン 6 (IL-6) のいずれを用いるか？

感度	0.71 (95% CI: 0.53 to 0.84)										
特異度	0.61 (95% CI: 0.39 to 0.79)										
				有病率		10%	40%	80%			
アウトカム	研究数	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					1,000 人あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (敗血症の患者)	7 研究 758 患者	横断（コホートタイ プの精度研究）	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	71 (53 to 84)	284 (212 to 336)	568 (424 to 672)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (敗血症でないとして誤って 診断される患者)								29 (16 to 47)	116 (64 to 188)	232 (128 to 376)	
真陰性 (敗血症でない患者)	7 研究 758 患者	横断（コホートタイ プの精度研究）	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^d	なし	549 (351 to 711)	366 (234 to 474)	122 (78 to 158)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (敗血症と誤って診断さ れる患者)								351 (189 to 549)	234 (126 to 366)	78 (42 to 122)	

説明

- a. 観察研究のみで 7 研究の bias がマーカー (インデックス) に対して大きい。
- b. Q 値の p-value<0.05: heterogeneity あり 95%CI overlap:insufficient I2>85
- c. 信頼区間が広く、特に有病率が高い状況での偽陰性の数の幅が広い
- d. 信頼区間が広く、偽陽性の数の幅が広い

CQ2-4 (PCT_ICU) 感染症診断にバイオマーカーとして C 反応性蛋白 (CRP)、プロカルシトニン (PCT)、プレセプシン (P-SEP)、インターロイキン 6 (IL-6) のいずれを用いるか？

感度	0.74 (95% CI: 0.64 to 0.83)											
特異度	0.70 (95% CI: 0.60 to 0.78)											
				有病率				10%	40%	80%		
アウトカム	研究数	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					1,000 人あたりの効果			Test accuracy CoE	
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%		
真陽性 (敗血症の患者)	9 研究 1142 患者	横断（コホートタイ プの精度研究）	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	74 (64 to 83)	296 (256 to 332)	592 (512 to 664)	⊕⊕○○ 低	
偽陰性 (敗血症でないと誤っ て診断される患者)								26 (17 to 36)	104 (68 to 144)	208 (136 to 288)		
真陰性 (敗血症でない患者)	9 研究 1142 患者	横断（コホートタイ プの精度研究）	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	なし	630 (540 to 702)	420 (360 to 468)	140 (120 to 156)	⊕⊕○○ 低	
偽陽性 (敗血症と誤って診断 される患者)								270 (198 to 360)	180 (132 to 240)	60 (44 to 80)		

説明

- a. 観察研究のみで 9 研究の bias がマーカー (インデックス) に対して大きい。
b. Q 値の p-value<0.05: heterogeneity あり 95%CI overlap:insufficient I2=86
c. Q 値の p-value<0.05: heterogeneity あり 95%CI overlap:insufficient I2=76

CQ2-4 (P-SEP_ICU) 感染症診断にバイオマーカーとして C 反応性蛋白 (CRP)、プロカルシトニン (PCT)、プレセプシン (P-SEP)、インターロイキン 6 (IL-6) のいずれを用いるか？

感度	0.82 (95% CI: 0.71 to 0.89)										
特異度	0.73 (95% CI: 0.56 to 0.85)										
				有病率		10%	40%	80%			
アウトカム	研究数	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					検査した患者 1,000 あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (敗血症の患者)	4 研究 386 患者	横断（コホートタイ プの精度研究）	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	82 (71 to 89)	328 (284 to 356)	656 (568 to 712)	⊕⊕○○ 低
偽陰性 (敗血症でないと誤って 診断される患者)								18 (11 to 29)	72 (44 to 116)	144 (88 to 232)	
真陰性 (敗血症でない患者)	4 研究 386 患者	横断（コホートタイ プの精度研究）	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	657 (504 to 765)	438 (336 to 510)	146 (112 to 170)	⊕⊕○○ 低
偽陽性 (敗血症と誤って診断さ れる患者)								243 (135 to 396)	162 (90 to 264)	54 (30 to 88)	

説明

a. 観察研究のみで 4 研究の bias がマーカー (インデックス) に対して大きい。

b. Q 値の p-value<0.05: heterogeneity あり 95%CI overlap:sufficient

CQ2-4 (IL-6_ICU) 感染症診断にバイオマーカーとして C 反応性蛋白 (CRP)、プロカルシトニン (PCT)、プレセプシン (P-SEP)、インターロイキン 6 (IL-6) のいずれを用いるか？

感度	0.72 (95% CI: 0.49 to 0.88)										
特異度	0.76 (95% CI: 0.62 to 0.86)										
				有病率		10%	40%	80%			
アウトカム	研究数	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					1,000 人あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスの リスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (敗血症の患者)	6 研究 855 患者	横断 (コホートタイ プの精度研究)	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	72 (49 to 88)	288 (196 to 352)	576 (392 to 704)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (敗血症でないとして誤って 診断される患者)								28 (12 to 51)	112 (48 to 204)	224 (96 to 408)	
真陰性 (敗血症でない患者)	6 研究 855 患者	横断 (コホートタイ プの精度研究)	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	684 (558 to 774)	456 (372 to 516)	152 (124 to 172)	⊕⊕○○ 低
偽陽性 (敗血症と誤って診断さ れる患者)								216 (126 to 342)	144 (84 to 228)	48 (28 to 76)	

説明

- a. 観察研究のみで 6 研究の bias がマーカー (インデックス) に対して大きい。
- b. Q 値の p-value<0.05: heterogeneity あり 95%CI overlap:insufficient I2>90
- c. 信頼区間が広く、特に有病率が高い状況での偽陰性の数の幅が広い

CQ3-4-1

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	死亡率	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡率

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	14/25 (56.0%)	3/11 (27.3%)	RR 2.05 (0.74 to 5.73)	286 more per 1,000 (から 71 fewer to 1,000 more)	 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	---------------	--------------	---------------------------	---	---	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 治療法の比較のため、隠蔽化できません。
- b. 95%CI が 1.25 をまたいでいるため。

CQ3-4-2

Certainty assessment							患者の数		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	より低侵襲的な方法	侵襲的な方法	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡率（6ヶ月）												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	17/94 (18.1%)	13/92 (14.1%)	RD 0.04 (-0.06 to 0.15)	40 more per 1,000 (から 48 fewer to 211 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
死亡率（3年）												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	8/43 (18.6%)	7/45 (15.6%)	RD 0.03 (-0.16 to 0.19)	31 more per 1,000 (から 82 fewer to 313 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
死亡率（10年）												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	13/43 (30.2%)	9/45 (20.0%)	RR 0.10 (-0.08 to 0.28)	102 more per 1,000 (から 56 fewer to 434 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 治療法の比較のため隠蔽化はできません
- b. 不精確は 1.25 と 0.75 を両方ともまたいでいるので2段階ダウン（非常に深刻）とした。

Certainty assessment							患者の数		効果		Certainty	重要性
No 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	より低侵襲的な方法	侵襲的な方法	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

合併症 (6ヶ月)

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	22/94 (23.4%)	39/92 (42.4%)	RD -0.19 (-0.45 to 0.06)	187 fewer per 1,000 (から 305 fewer to 55 more)	⊕○○○ 非常に低	重要でない
---	---------	-----------------	-----------------	-------	-----------------	----	---------------	---------------	-----------------------------	--	--------------	-------

a. 治療法の比較のため隠蔽化はできません

b. I²=59%のため、深刻とした。

c. CI が 0.75 をまたいでいるため、深刻とした。

Certainty assessment							日数		効果		Certainty	重要性
No 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	より低侵襲的な方法	侵襲的な方法	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

ICU 滞在期間

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	94	92	-	MD 19.74 より高 (20.84 より低 to 60.31 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-----------------	-------	-------	----	----	----	---	--	-----------	----

a. 治療法の比較のため隠蔽化はできません

b. Heterogeneity I²=92%のため、非一貫性は深刻とした。

Certainty assessment							日数		効果		Certainty	重要性
No 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	より低侵襲的な方法	侵襲的な方法	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

在院日数

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	94	92	-	MD 7.76 より低 (27.86 より低 to 12.34 より高)	⊕⊕○○ 低	重要
---	---------	-----------------	-----------------	-------	-------	----	----	----	---	---	-----------	----

a. 治療法の比較のため隠蔽化はできません

b. I²=45%であり、非一貫性は深刻とした。

CQ4-4

疑問:敗血症または敗血症性ショックに対して培養陰性時に抗菌薬を終了するか否か

セッティング:

文献:

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究 の	研究デ ザイン	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	48 時間	7 日間	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻※1	なし	3/23(13.0%)	1/23 (4.3%)	RR 3.00 (0.34 to 26.76)	87 more per 1,000 (29 fewer to more)	⊕⊕○○ 低	9-重大
入院期間												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	17 日（± 17.8SD)	29.5 日（± 34.1SD)	RR 2.35 (1.71 to 3.22)	-12.5 日 (-28.2 日 から 3.2 日)	⊕⊕○○ 低	6-重要

新たな MRSA 感染症、新たな C. difficile 感染症^{※3}

CI: 信頼区間; RR: リスク比

※1 信頼区間が 0.34-26.76 であり、25%を超えているので不精確である

※2 集団の数が 400 未満であり不精確である

※3 アウトカム③MRSA、C. difficile の新規感染症はアウトカムゼロであった。

CQ4-6

疑問:敗血症に対する経験的抗菌薬は、敗血症認知後 1 時間以内を目標に投与開始するか？

セッティング:

文献:

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	1 時間以内の抗生剤投与	1 時間以降の抗生剤投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
7	観察研究	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	1994/6458 (30.9%)	5411/16556 (32.7%)	RR 0.97 (0.93 to 1.02)	10 fewer per 1,000 (から 23 fewer to 7 more)		重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a. 採用研究のすべてにおいて患者選択に関する記載が不十分である。

CQ4-7

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Continuous	Intermittent	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡												
9	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	88/420 (21.0%)	112/424 (26.4%)	RR 0.74 (0.49 to 1.12)	69 fewer per 1,000 (から 135 fewer to 32 more)	⊕⊕○○ 低	重大
臨床的治療												
9	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが強く示唆される	245/443 (55.3%)	209/443 (47.2%)	RR 1.24 (1.02 to 1.51)	113 more per 1,000 (から 9 more to 241 more)	⊕⊕○○ 低	重大
副作用												
3	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	42/342 (12.3%)	43/349 (12.3%)	RR 1.00 (0.67 to 1.48)	0 fewer per 1,000 (から 41 fewer to 59 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
薬剤耐性菌の検出												
1	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	2/96 (2.1%)	4/102 (3.9%)	RR 0.53 (0.10 to 2.83)	18 fewer per 1,000 (から 35 fewer to 72 more)	⊕⊕○○ 低	重大
ターゲット血中濃度達成												
2	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	71/90 (78.9%)	29/87 (33.3%)	RR 2.35 (1.71 to 3.22)	450 more per 1,000 (から 237 more to 740 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比

バイアスのリスクは一部 High と unknown risk が多く 1 グレードダウン、不正確性は薬剤耐性菌の検出はサンプルサイズが小さくダウン、不正確性は死亡に関して1をまたいでおり1グレードダウン、臨床的治癒はその他で publication bias で1グレードダウン

CQ4-8

○ランダム化比較試験

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	De-escalation	No de-escalation	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
90-day mortality												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	18/59 (30.5%)	13/57 (22.8%)	RR 1.34 (0.72 to 2.47)	78 more per 1,000 (から 64 fewer to 335 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
重複感染												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	16/59 (27.1%)	6/57 (10.5%)	RR 2.58 (1.08 to 6.12)	166 more per 1,000 (から 8 more to 539 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 採用研究は盲検化またはアウトカム報告に関する記載が不十分である。
b. 相対リスク減少を 20~30%とした場合の最適情報量 (OIS) を満たさず、信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重篤な利益 (RR=0.75) と重篤な害 (RR=1.25) の双方を含む
c. 相対リスク減少を 20~30%とした場合の最適情報量 (OIS) を満たさず、かつ重篤な害 (RR=1.25) を含む

○観察研究

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	De-escalation	No de-escalation	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Mortality at longest follow-up												
13	観察研究	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	229/1337 (17.1%)	544/2298 (23.7%)	RR 0.66 (0.52 to 0.83)	80 fewer per 1,000 (から 114 fewer to 40 fewer)	⊕○○○ 非常に低	
28-day mortality												
2	観察研究	深刻 ^a	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	なし	15/244 (6.1%)	45/261 (17.2%)	RR 0.48 (0.12 to 1.84)	90 fewer per 1,000 (から 152 fewer to 145 more)	⊕○○○ 非常に低	

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 採用研究の多くにおいて患者選択に関する記載が不十分である
- b. $I^2=56\%$ 、 $p=0.007$ と異質性がある
- c. 点推定値が研究間で異なり、その相違がかなり大きい。
- d. 相対リスク減少を 20~30%とした場合の最適情報量 (OIS) を満たさず、信頼区間が効果なし ($RR=1$) を含み、かつ重篤な利益 ($RR=0.75$) と重篤な害 ($RR=1.25$) の双方を含む
重複感染についてはアウトカムの報告がなかった

パブリックコメント用

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	PCT	non-PCT	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Mortality at 28 days												
5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	320/1434 (22.3%)	379/1433 (26.4%)	RR 0.84 (0.74 to 0.96)	42 fewer per 1,000 (から 69 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大 9
Mortality at hospital discharge												
9	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	256/1197 (21.4%)	321/1225 (26.2%)	RR 0.81 (0.70 to 0.93)	50 fewer per 1,000 (から 79 fewer to 18 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大 9
Recurrence												
4	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	7/126 (5.6%)	6/135 (4.4%)	RR 1.19 (0.40 to 3.55)	8 more per 1,000 (から 27 fewer to 113 more)	⊕⊕○○ 低	重大 8
Duration of antibiotic therapy												
3	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻 ^e	深刻でない	深刻 ^f	なし	120	111	-	MD 1.16 より低 (2.33 より低 to 0)	⊕○○○ 非常に低	重大 7

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. ブラインド化の懸念（二つの研究）は、死亡率に対するバイアスリスクは低いと判断された。また、割付の隠蔽化の懸念（一つの研究）があったが、全体のバイアスリスクは低いと判断された。不完全なアウトカム報告の懸念（二つの研究）があったため、1レベルグレードダウンとした。
- b. 割付の隠蔽化の懸念のある研究が複数あり、また、不完全なアウトカム報告の RoB が High の研究が 1 つ、その懸念のある研究が複数あり、1 レベルグレードダウンとした。
- c. 信頼区間が臨床的決断の閾値をまたいでいる。
- d. ブラインド化の懸念および割付の隠蔽化の懸念のある研究が複数あり、また、不完全なアウトカム報告の RoB が High の研究が 1 つ、その懸念のある研究が複数あり、1 レベルグレードダウンとした。
- e. 異質性が非常に大きいため、1 レベルグレードダウンとした。
- f. 信頼区間が臨床的決断の閾値をぎりぎりのところでまたいでいる。

CQ4-10 エビデンスプロファイル

Short-course antibiotic therapy for sepsis in adults.

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Short	Long	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28-day mortality												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	63/396 (15.9%)	61/408 (15.0%)	RR 1.08 (0.77 to 1.52)	12 more per 1,000 (から 34 fewer to 78 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大 9
Mortality at longest follow-up												
4	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	73/512 (14.3%)	70/517 (13.5%)	RR 1.08 (0.80 to 1.46)	11 more per 1,000 (から 27 fewer to 62 more)	⊕⊕○○ 低	重大 9
Clinical resolution												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	135/195 (69.2%)	142/197 (72.1%)	RR 0.93 (0.72 to 1.20)	50 fewer per 1,000 (から 202 fewer to 144 more)	⊕⊕○○ 低	重大 7
Recurrence												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^d	深刻でない	深刻 ^b	なし	120/433 (27.7%)	89/429 (20.7%)	RR 1.37 (1.00 to 1.89)	77 more per 1,000 (から 0 fewer to 185 more)	⊕○○○ 非常に低	重大 7
Emergence of resistant organisms												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	49/127 (38.6%)	58/119 (48.7%)	RR 0.73 (0.40 to 1.34)	132 fewer per 1,000 (から 292 fewer to 166 more)	⊕⊕○○ 低	重大 7

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. アウトカム評価者のブラインド化は、Clinical resolution 臨床的治癒の判定においては極めて重要と考えられた。
- b. 信頼区間が臨床的決断の閾値をまたいでいる。
- c. アウトカム評価者のブラインド化は、Recurrence の判定においては極めて重要と考えられた。
- d. 中程度以上の異質性あり。
- e. 選択的報告、すなわち事前プロトコールによる網羅的報告は、Emergence of resistant organisms 耐性菌の出現の判定においては極めて重要と考えられた。
- f. 最大観察期間における死亡率においては、不完全なアウトカムデータは、極めて重要と考えられた。

CQ5-1

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	IVIG 群	Control 群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		

全原因死亡（全 RCT 対象）

9	RCT	深刻 ^a	深刻でない ^b	深刻 ^c	深刻でない	なし	232/769 (30.2%)	271/709 (38.2%)	RR 0.72 (0.58 to 0.90)	107 fewer per 1,000 (161 fewer to 38 fewer)	⊕⊕○○ 低	9
---	-----	-----------------	--------------------	-----------------	-------	----	--------------------	--------------------	----------------------------------	---	-----------	---

全原因死亡（Low RoB の研究限定）

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	なし	139/381 (36.5%)	131/364 (36.0%)	RR 1.02 (0.84 to 1.23)	7 more per 1,000 (58 fewer to 83 more)	⊕⊕⊕○ 中	9
---	-----	-------	-------	-----------------	-------	----	--------------------	--------------------	----------------------------------	--	-----------	---

ICU 治療期間

4	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	なし	233	202	-	MD -1.1 日 (-5.44 to 3.25)	⊕⊕○○ 低	7
---	-----	-----------------	-------	-----------------	-------	----	-----	-----	---	-------------------------------------	-----------	---

あらゆる重篤な副作用

2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	15/371 (4.0%)	15/353 (4.2%)	RR 0.97 (0.45 to 2.08)	1 fewer per 1,000 (23 fewer to 46 more)	⊕○○○ 非常に低	7
---	-----	-------	-------	-----------------	--------------------	----	------------------	------------------	----------------------------------	---	--------------	---

※事前設計の PICO フォームには以下の通り定めていた：死亡アウトカムについては Low RoB 研究に限定したサブグループ解析を行い、推奨の決定においては、エビデンスの確信性が最も高い解析結果を優先する。その結果、推奨に用いる死亡アウトカムは、『全原因死亡（Low RoB の研究限定）』とした。

a. 多くの研究を High RoB と判断した。

- b. 異質性は $I^2=49\%$ と高く、非一貫性に関する深刻なバイアスが示唆される。ただし、この異質性は各研究のバイアスリスクから説明可能であるため、バイアスリスクならびに非一貫性の両面での1段階のダウングレードで妥当であると判断した。
- c. 海外で実施された多くの研究が、国内保険用量を超える大量投与を検証したものである。介入に関する非直接性があると判断した。
- d. 信頼区間は、“効果なし”と“相当な利益 (RR 0.75)・相当な害 (RR1.25)”の双方を含んでいる。

バイアスリスクコグナート用

CQ5-2

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	IVIG 群	Control 群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		

STSS 全原因死亡

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	2/10 (20.0%)	4/11 (36.4%)	RR 0.55 (0.13 to 2.38)	164 fewer per 1,000 (316 fewer to 502 more)	⊕○○○ 非常に低	9
3	観察研究	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^e	なし	11/58 (19.0%)	50/115 (43.5%)	RR 0.42 (0.25 to 0.73)	252 fewer per 1,000 (326 fewer to 117 fewer)	⊕○○○ 非常に低	9

全原因死亡（CLDM 投与症例限定）

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	1/8 (12.5%)	3/10 (30.0%)	RR 0.42 (0.05 to 3.28)	174 fewer per 1,000 (285 fewer to 684 more)	⊕○○○ 非常に低	9
4	観察研究	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^e	なし	13/80 (16.3%)	29/95 (30.5%)	RR 0.53 (0.30 to 0.94)	143 fewer per 1,000 (214 fewer to 18 fewer)	⊕○○○ 非常に低	9

NSTI 全原因死亡

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	11/49 (22.4%)	14/50 (28.0%)	RR 0.80 (0.40 to 1.59)	56 fewer per 1,000 (168 fewer to 165 more)	⊕○○○ 非常に低	9
1	観察研究	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	-/161	-/161	OR 1.00 (0.55 to 1.82)	0 fewer per 1,000 (0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ 非常に低	9

あらゆる重篤な副作用

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	8/50 (16.0%)	11/50 (22.0%)	RR 0.73 (0.32 to 1.65)	59 fewer per 1,000 (150 fewer to 143 more)	⊕○○○ 非常に低	7
---	-----	-------	-------	-----------------	--------------------	----	-----------------	------------------	----------------------------------	--	--------------	---

- a. すべての研究において、ROBINS-Iにおける「交絡因子によるバイアス」を「Critical」と判定したため「非常に深刻」と判断した。
- b. すべての研究において、ROBINS-Iにおける「交絡因子によるバイアス」を「Serious」と判定したため「深刻」と判断した。
- c. 海外で実施された多くの研究が、国内保険用量を超える大量投与を検証したものである。介入に関する非直接性があると判断した。
- d. 信頼区間は、“効果なし”と“相当な利益（RR 0.75）・相当な害（RR1.25）”の双方を含んでいるため「非常に深刻」と判断した。
- e. 最適情報量を満たさないため「深刻」と判断した。

CI: 信頼区間; RR: リスク比; OR: オッズ比

CQ6-1

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	[介入]Echo	[比較]other	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

28-day mortality

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない ^b	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	5/15 (33.3%)	3/15 (20.0%)	RR 1.67 (0.48 to 5.76)	134 more per 1,000 (から 104 fewer to 952 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	--------------------	-------	--------------------	----	--------------	--------------	---------------------------	--	--------------	----

ICU stay

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない ^b	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	15	15	-	MD 0 -0.30 (4.46 より低 to 3.86 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	--------------------	-------	--------------------	----	----	----	---	--------------------------------------	--------------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 1 本の Small sample size の RCT の Feasibility study のため
- b. 1 本の feasibility study のため評価困難
- c. サンプルサイズ、信頼区間

* 長期死亡、あらゆる重篤な副作用に関する報告なし

CQ6-2

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	EGDT[介入]	Usual Care[比較]	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

28 or 30 day 死亡率

4	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	なし	403/1986 (20.3%)	425/2007 (21.2%)	RR 0.96 (0.85 to 1.08)	8 fewer per 1,000 (から 32 fewer to 17 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-----------------	-------	-------	----	------------------	------------------	---------------------------	---	-----------	----

90 日死亡率

3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	460/1820 (25.3%)	470/1828 (25.7%)	RR 0.98 (0.88 to 1.10)	5 fewer per 1,000 (から 31 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	---------	-------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	---------------------------	---	-----------	----

ICU 滞在期間

3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	なし	1857	1880	-	MD 0.22 より高 (0.13 より低 to 0.58 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-----------------	-------	-------	----	------	------	---	---------------------------------------	-----------	----

あれゆる重篤な副作用

3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^a	なし	109/1856 (5.9%)	105/1878 (5.6%)	RR 1.02 (0.66 to 1.57)	1 more per 1,000 (から 19 fewer to 32 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-----------------	-------	-----------------	----	-----------------	-----------------	---------------------------	--	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 異質性あり、点推定値も異なる研究あり
- b. イベント数が少なく、95%CI も広く、臨床的決断の閾値をまたいでいる。

CQ6-3_エビデンスファイル

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	早期血管収縮剤使用	従来の補液による容量負荷を主体とした治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
短期死亡（28 日死亡）												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	27/204 (13.2%)	35/204 (17.2%)	RR 0.77 (0.49 to 1.22)	39 fewer per 1,000 (から 88 fewer to 38 more)	⊕⊕○○ 低	重大
長期死亡（90 日もしくは最長期間死亡）												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	39/203 (19.2%)	41/202 (20.3%)	RR 0.95 (0.64 to 1.40)	10 fewer per 1,000 (から 73 fewer to 81 more)	⊕⊕○○ 低	重大
肺水腫												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	23/205 (11.2%)	44/204 (21.6%)	RR 0.52 (0.33 to 0.82)	104 fewer per 1,000 (から 145 fewer to 39 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
心筋虚血に関連する合併症												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	7/205 (3.4%)	4/204 (2.0%)	RR 1.74 (0.52 to 5.86)	15 more per 1,000 (から 9 fewer to 95 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. I2 が 36% と中等度の異質性があり、点推定値との相違が大きい
- b. OIS を満たさない
- c. OIS を満たしておらず、95%CI が臨床決断の閾値を跨ぐため、2 段階ダウングレードした

エビデンスプロファイル (CQ6-4)

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Lactate-guided	Control	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Short-term mortality (28 or 30 days)												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	204/738 (27.6%)	230/741 (31.0%)	RR 0.80 (0.57 to 1.14)	62 fewer per 1,000 (133 fewer to 43 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Long-term mortality (90 days or more)												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	156/383 (40.7%)	163/389 (41.9%)	RR 0.95 (0.65 to 1.38)	21 fewer per 1,000 (147 fewer to 159 more)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU length of stay (days)												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	542	542	-	MD 0.03 より高 (0.66 より低 to 0.72 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
SAE (SOFA at 72 hrs)												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	487	492	-	MD 0.04 より高 (0.88 より低 to 0.96 より高)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. I² 高値
- b. 効果推定値の 95%信頼区間に効果なしと相当の利益/害の両方を含む

CQ6-7

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究 の	研究デザ イン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Albumin	Crystalloid	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Short-term mortality (28 or 30days)												
3	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	187/622 (30.1%)	220/631 (34.9%)	RR 0.87 (0.74 to 1.02)	45 fewer per 1,000 (91 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU length of stay (days)												
1	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{a,c}	なし	603	615	-	MD 0.7 より高 (0.1 より低 to 1.5 より 高)	⊕⊕○○ 低	重大
Severe adverse effect (Lung injury score)												
1	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	12	12	-	MD 0.75 より高 (0.22 より 高 to 1.28 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

抽出された RCT 3 件で、長期死亡の報告はなかった

説明

- a. 効果推定値の 95%信頼区間に「効果なし」を含む
- b. OIS 満たさない
- c. 効果推定値の 95%信頼区間に「相当の利益/害」を含む

CQ6-8

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	colloid	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Short term mortality												
4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	409/1293 (31.6%)	400/1293 (30.9%)	RR 1.03 (0.92 to 1.15)	9 more per 1,000 (から 25 fewer to 46 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Long term mortality												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	なし	493/1271 (38.8%)	490/1274 (38.5%)	RR 1.05 (0.84 to 1.32)	19 more per 1,000 (から 62 fewer to 123 more)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU stay days												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	109	105	-	MD 1.13 より低 (8.28 より低 to 6.03 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
RRT												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	深刻でない	なし	268/1933 (13.9%)	264/1958 (13.5%)	RR 1.12 (0.82 to 1.53)	16 more per 1,000 (から 24 fewer to 71 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Bleeding												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	非常に深刻 ^b	なし	67/498 (13.5%)	45/496 (9.1%)	RR 1.46 (1.03 to 2.07)	42 more per 1,000 (から 3 more to 97 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 最大症例数の研究で performance bias のリスク+
- b. サンプルサイズが小さい
- c. I2 高値
- d. 一部 surrogate outcome

CQ6-9-1.

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Noradrenaline	Dopamine	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Mortality												
5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	326/670 (48.7%)	390/727 (53.6%)	RR 0.90 (0.81 to 1.00)	54 fewer per 1,000 (から 102 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
Arrhythmia												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	なし	153/939 (16.3%)	274/992 (27.6%)	RR 0.60 (0.50 to 0.71)	110 fewer per 1,000 (から 138 fewer to 80 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
Coronary Ischemia												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^b	なし	2/821 (0.2%)	19/858 (2.2%)	RR 0.11 (0.03 to 0.47)	20 fewer per 1,000 (から 21 fewer to 12 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要
Limb Ischemia												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	14/821 (1.7%)	12/858 (1.4%)	RR 1.22 (0.57 to 2.62)	3 more per 1,000 (から 6 fewer to 23 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
Mesenteric Ischemia												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	6/821 (0.7%)	11/858 (1.3%)	RR 0.57 (0.21 to 1.53)	6 fewer per 1,000 (から 10 fewer to 7 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

説明 CI: 信頼区間; RR: リスク比

- ショック離脱期間は報告がなかった
- a. 盲検化がされていない研究が含まれている
 - b. OIS 基準を満たしていない
 - c. 敗血症性以外の患者が含まれている
 - d. イベント発生数が少なく、臨床決断の閾値を跨いでいる

CQ6-9-2

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Noradrenaline	Phenylephrine	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Mortality												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	27/52 (51.9%)	28/51 (54.9%)	RR 0.95 (0.67 to 1.36)	27 fewer per 1,000 (から 181 fewer to 198 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Arrythmia												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	2/9 (22.2%)	1/8 (12.5%)	RR 1.78 (0.20 to 16.10)	98 more per 1,000 (から 100 fewer to 1,000 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- ショック離脱期間は報告がなかった
- a. 盲検化されていない研究が含まれる
 - b. OIS 基準を満たさず、臨床決断の閾値を跨いでいる

CQ6-10-1

疑問: 2nd line therapy for septic shock のための Noradrenaline with Dobutamine と比較した Adrenaline

文献: CQ6-10. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Adrenaline	Noradrenaline with Dobutamine	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28-day Mortality												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^{b,c}	なし	80/191 (41.9%)	73/199 (36.7%)	RR 1.13 (0.89 to 1.45)	48 more per 1,000 (から 40 fewer to 165 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
90-day Mortality												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^{b,c}	なし	84/161 (52.2%)	85/169 (50.3%)	RR 1.04 (0.84 to 1.28)	20 more per 1,000 (から 80 fewer to 141 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU Length of Stay												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{a,d}	深刻 ^b	なし	191	199	-	MD 1 より低 (2.98 より低 to 0.98 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
Arrhythmia												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^{b,c}	なし	37/191 (19.4%)	34/199 (17.1%)	RR 1.13 (0.74 to 1.73)	22 more per 1,000 (から 44 fewer to 125 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Limb Ischemia												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^{b,c}	なし	5/191 (2.6%)	8/199 (4.0%)	RR 0.70 (0.17 to 2.91)	12 fewer per 1,000 (から 33 fewer to 77 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

a. ドブタミンとの比較など、強心薬として使用した RCT を含んでいる

- b. OIS の基準を満たしていない
- c. 治療決断の閾値をまたいでいる
- d. ショック離脱期間の報告がなく、代理のアウトカムとして採用した

パブリックコメント用

CQ6-10-2

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Vasopressin	Noradrenaline alone	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28-day Mortality												
4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	217/636 (34.1%)	218/624 (34.9%)	RR 0.97 (0.84 to 1.13)	10 fewer per 1,000 (から 56 fewer to 45 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
90-day Mortality												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	177/400 (44.3%)	194/392 (49.5%)	RR 0.89 (0.77 to 1.04)	54 fewer per 1,000 (から 114 fewer to 20 more)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU Length of Stay												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^d	なし	602	615	-	MD 0.16 より高 (1.84 より低 to 2.17 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
Arrhythmia												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^{ca}	なし	11/616 (1.8%)	14/601 (2.3%)	RR 0.77 (0.33 to 1.81)	5 fewer per 1,000 (から 16 fewer to 19 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Coronary Ischemia												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^{ca}	なし	15/601 (2.5%)	9/586 (1.5%)	RR 1.67 (0.56 to 4.96)	10 more per 1,000 (から 7 fewer to 61 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
Limb Ischemia												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	20/616 (3.2%)	5/601 (0.8%)	RR 3.66 (1.44 to 9.30)	22 more per 1,000 (から 4 more to 69 more)	⊕⊕○○ 低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 盲検化が不十分な RCT を含んでいる
- b. 第 2 選択ではなく、第 1 選択として使用した患者が一部いたり、バズプレシンへの切替や併用した RCT を含んでいる
- c. OIS の基準を満たしていない
- d. サンプルサイズが十分ではない
- e. 臨床決断の閾値をまたぐ

パブリックコメント用

CQ6-12：成人敗血症患者に対してβ遮断薬を使用するか？

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Beta-blocker	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28day-mortality（対照群にミルリノン併用を一部含む）												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	非常に深刻 ^{b,c}	深刻 ^d	なし	50/107 (46.7%)	104/137 (75.9%)	RR 0.60 (0.48 to 0.75)	304 fewer per 1,000 (から 395 fewer to 190 fewer)	⊕○○○○ 非常に低	重大
ICU 滞在日数（生存患者のみ）												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	33	9	-	MD 4 より低 (18.06 より低 to 10.06 より高)	⊕⊕○○○ 低	重大
ICU free days												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^d	なし	30	30	-	MD 4.1 より高 (1.8 より高 to 6.4 より高)	⊕○○○○ 非常に低	重大
重篤な有害事象（徐拍）												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^{d,e}	なし	2/30 (6.7%)	0/30 (0.0%)	RR 5.00 (0.25 to 99.95)	0 fewer per 1,000 (から 0 fewer to 0 fewer) ^f	⊕○○○○ 非常に低	重大
重篤な有害事象（臓器障害の進展：腎代替療法の施行）												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{d,e}	なし	31/77 (40.3%)	32/77 (41.6%)	RR 0.97 (0.66 to 1.42)	12 fewer per 1,000 (から 141 fewer to 175 more)	⊕○○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

a. 盲検化されていない。

- b. Wang 2015 の介入群がミルリノンを併用している。
- c. Wang 2015 の対照群がミルリノンの併用が含まれる。
- d. OIS 基準を満たしていない。
- e. 信頼区間が臨床決断の閾値をまたぐ。
- f. 今回採用した RCT における対照群のイベント発生が 0 であり、計算できない。

パブリックコメント用

CQ7-1

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ハイドロコルチゾン	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
middle term mortality(28 日死亡)												
9	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	深刻でない	なし	917/3208 (28.6%)	982/3216 (30.5%)	RR 0.93 (0.87 to 1.01)	21 fewer per 1,000 (から 40 fewer to 3 more)	⊕⊕○○ 低	重大
long term mortality (90 日以降)												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	1019/2859 (35.6%)	1079/2857 (37.8%)	RR 0.94 (0.88 to 1.01)	23 fewer per 1,000 (から 45 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ショック離脱												
5	ランダム化試験	深刻でない	非常に深刻 ^c	深刻 ^d	深刻でない	なし	2323	2338	-	MD 31.53 より低 (36.6 より低 to 26.46 より低)	⊕○○○ 非常に低	重大
Severe adverse events												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	深刻でない	なし	350/2651 (13.2%)	384/2662 (14.4%)	RR 0.93 (0.84 to 1.03)	10 fewer per 1,000 (から 23 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Infection												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	深刻でない	なし	584/2914 (20.0%)	559/2911 (19.2%)	RR 1.04 (0.94 to 1.16)	8 more per 1,000 (から 12 fewer to 31 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
GI bleeding												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	深刻でない	なし	80/1079 (7.4%)	73/1082 (6.7%)	RR 1.09 (0.80 to 1.48)	6 more per 1,000 (から 13 fewer to 32 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Hyperglycemia												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^h	深刻でない	なし	773/2722 (28.4%)	709/2723 (26.0%)	RR 1.10 (1.05 to 1.15)	26 more per 1,000 (から 13 more to 39 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 1. 対象集団の違い(Patients or populations) Sepsis, septic shock の定義が研究ごとで異なる Arabi2010: 肝硬変患者の敗血症性ショック Venkatesh 2018: 人工呼吸器管理中 2. 介入(や対照)の違い(Intervention or comparison) 投与方法 (用量用法、ボラスかどうか、日数) に関しては研究ごとで異なる Annane2002、Annane2018: ハイドロコルチゾン+フルドロコルチゾン Gordon2016: vasopressin + hydrocortisone vs vasopressin + placebo, norepinephrine + hydrocortisone vs norepinephrine + placebo の4群比較
- b. 1. 対象集団の違い(Patients or populations) Sepsis, septic shock の定義が研究ごとで異なる Venkatesh 2018: 人工呼吸器管理中 2. 介入(や対照)の違い(Intervention or comparison) 投与方法 (用量用法、ボラスかどうか、日数) に関しては研究ごとで異なる Annane2002、Annane2018: ハイドロコルチゾン+フルドロコルチゾン
- c. 1. 点推定値が研究間でかなり異なる ○ 2. 信頼区間に重なりがほとんどまたは全くない △ 3. 異質性検定の p 値が小さい $P < 0.00001$ 4. I² 統計量が多い I²=90%
- d. 1. 対象集団の違い(Patients or populations) Sepsis, septic shock の定義が研究ごとで異なる Venkatesh 2018: 人工呼吸器管理中 2. 介入(や対照)の違い(Intervention or comparison) 投与方法 (用量用法、ボラスかどうか、日数) に関しては研究ごとで異なる Gordon2016: vasopressin + hydrocortisone vs vasopressin + placebo, norepinephrine + hydrocortisone vs norepinephrine + placebo の4群比較 3. アウトカムの違い(outcome: 代用アウトカムなど) Oppert2005: time to cessation of vasopressor support(median IQR) 単位: 時間 Gordon2016: time to shock reversal(median IQR) 単位: 時間 Sprung2008: The median time until reversal of shock(median 95%CI) 単位: 日 Venkatesh2018: The median time to resolution of shock(median IQR) 単位: 日 4. 間接比較 ×
- e. 1. 対象集団の違い(Patients or populations) Sepsis, septic shock の定義が研究ごとで異なる Venkatesh 2018: 人工呼吸器管理中 2. 介入(や対照)の違い(Intervention or comparison) 投与方法 (用量用法、ボラスかどうか、日数) に関しては研究ごとで異なる Annane2018: ハイドロコルチゾン+フルドロコルチゾン Gordon2016: vasopressin + hydrocortisone vs vasopressin + placebo, norepinephrine + hydrocortisone vs norepinephrine + placebo の4群比較 3. アウトカムの違い(outcome: 代用アウトカムなど) : 詳細な定義が確認できず 4. 間接比較 ×
- f. 1. 対象集団の違い(Patients or populations) Sepsis, septic shock の定義が研究ごとで異なる Arabi2010: 肝硬変患者の敗血症性ショック Venkatesh 2018: 人工呼吸器管理中 2. 介入(や対照)の違い(Intervention or comparison) 投与方法 (用量用法、ボラスかどうか、日数) に関しては研究ごとで異なる Annane2002、Annane2018: ハイドロコルチゾン+フルドロコルチゾン 3. アウトカムの違い(outcome: 代用アウトカムなど) superinfection, new sepsis, new septic shock, 真菌感染など混在 4. 間接比較 ×
- g. 1. 対象集団の違い(Patients or populations) Sepsis, septic shock の定義が研究ごとで異なる Arabi2010: 肝硬変患者の敗血症性ショック 2. 介入(や対照)の違い(Intervention or comparison) 投与方法 (用量用法、ボラスかどうか、日数) に関しては研究ごとで異なる Annane2002、Annane2018: ハイドロコルチゾン+フルドロコルチゾン 3. アウトカムの違い(outcome: 代用アウトカムなど) 詳細な定義のないものが多い 4. 間接比較 ×
- h. 1. 対象集団の違い(Patients or populations) Sepsis, septic shock の定義が研究ごとで異なる Arabi2010: 肝硬変患者の敗血症性ショック Venkatesh 2018: 人工呼吸器管理中 2. 介入(や対照)の違い(Intervention or comparison) 投与方法 (用量用法、ボラスかどうか、日数) に関しては研究ごとで異なる Annane2018: ハイドロコルチゾン+フルドロコルチゾン 3. アウトカムの違い(outcome: 代用アウトカムなど) 定義は異なる 4. 間接比較 ×

CQ7-2 エビデンスプロファイル

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	HC+FC 群	Control 群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		
28-day mortality												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	289/764 (37.8%)	335/776 (43.2%)	RR 0.88 (0.78 to 0.99)	52 fewer per 1,000 (4 fewer to 95 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
Long-term mortality												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	478/1009 (47.4%)	548/1040 (52.7%)	RR 0.90 (0.83 to 0.98)	53 fewer per 1,000 (11 fewer to 90 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
Reversal from Shock												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	83/150 (55.3%)	64/149 (43.0%)	RR 1.29 (1.02 to 1.63)	124 more per 1,000 (9 more to 271 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Superinfection												
3	RCT	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	266/1009 (26.4%)	242/1039 (23.3%)	RR 1.14 (0.85 to 1.51)	33 more per 1,000 (35 fewer to 119 more)	⊕⊕○○ 低	重大
GI bleeding												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	50/764 (6.5%)	53/775 (6.8%)	RR 0.96 (0.66 to 1.39)	3 fewer per 1,000 (23 fewer to 27 more)	⊕⊕○○ 低	重大

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	HC+FC 群	Control 群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		

Hyperglycemia

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	547/614 (89.1%)	520/626 (83.1%)	RR 1.07 (1.03 to 1.12)	58 more per 1,000 (25 more to 100 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
---	-----	-------	-------	-------	-------	----	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	-----------	----

Psychiatric disorders

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	0/150 (0%)	1/149 (0.7%)	RR 0.33 (0.01 to 8.06)	4 fewer per 1,000 (6 fewer to 47 more)	⊕⊕○○ 低	重要
---	-----	-------	-------	-------	--------------------	----	------------	--------------	----------------------------------	--	-----------	----

^a Optimal information size を満たさないため、深刻とした。

^b I^2 統計量が中程度の異質性となっており、深刻と判断した。

^c 95%CI が 1 をまたいでいるため、深刻とした。

^d Optimal information size を満たさず、95%CI が 1 をまたいで幅広いため、非常に深刻の評価とした。

CQ7-3 エビデンスプロファイル

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	HC 群	Control 群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		
28-day mortality (All RCTs)												
3	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	25/217 (11.5%)	26/220 (11.8%)	RR 0.98 (0.59 to 1.63)	2 fewer per 1,000 (48 fewer to 74 more)	⊕○○○ 非常に低	9
Long-term mortality												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	38/191 (19.9%)	33/191 (17.3%)	RR 1.15 (0.76 to 1.76)	26 more per 1,000 (42 fewer to 131 more)	⊕⊕⊕○ 中	9
Progress to Shock												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	36/179 (20.1%)	39/170 (22.9%)	RR 0.88 (0.59 to 1.31)	27 fewer per 1,000 (94 fewer to 71 more)	⊕⊕○○ 低	8
Infection												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	40/186 (21.5%)	32/189 (16.9%)	RR 1.27 (0.84 to 1.93)	46 more per 1,000 (27 fewer to 157 more)	⊕⊕⊕○ 中	7
GI bleeding												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	3/186 (1.6%)	2/189 (1.1%)	RR 1.52 (0.26 to 9.02)	6 more per 1,000 (8 fewer to 85 more)	⊕⊕○○ 低	7

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	HC 群	Control 群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		

Hypernatremia

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	10/186 (5.4%)	10/189 (5.3%)	RR 1.02 (0.43 to 2.38)	1 more per 1,000 (30 fewer to 73 more)	⊕⊕○○ 低	6
---	-----	-------	-------	-------	--------------------	----	---------------	---------------	----------------------------------	--	-----------	---

Hyperglycemia

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	169/186 (90.9%)	154/189 (81.5%)	RR 1.12 (1.03 to 1.21)	98 more per 1,000 (24 fewer to 171 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	6
---	-----	-------	-------	-------	-------	----	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	-----------	---

^a 3つのRCTを含んでいるが、全体の28.7%のweightをしめている Rinaldi らの論文において、incomplete outcome data が認められ、それが high risk of bias の評価となっている。それを受けて深刻とした。

^b 95%CI が 1 をまたぎながら、かつ、かなり幅広いため、唯一 CI の最小が 0.76 の 28days mortality は深刻、その他のアウトカムは非常に深刻との評価とした。

CQ8-1

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Hb 7.0g/dL	Hb 10.0g/dL	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

90-day mortality

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	216/502	223/496	リスク比 0.96 (0.83 to 1.10)	18 減少 per 1000 患者 per years (76 人減少 to 45 人増加)	 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	---------	---------	-----------------------------	---	--	----

Ischemic events

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	35/488	39/489	リスク比 0.90 (0.58 to 1.39)	8 減少 per 1000 患者 per years (33 人減少 to 31 人増加)	 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	--------	--------	-----------------------------	--	--	----

CI: 信頼区間; OR: オッズ比; MD: 平均差

説明

- a. 患者医療者の盲検化: 輸血の閾値を盲検化できない。Bias: High
- b. 95%CI が臨床的意義のある閾値をまたいでいる。

28 日死亡に関しては、アウトカムの報告がなかった。

CQ9-1 エビデンスプロファイル

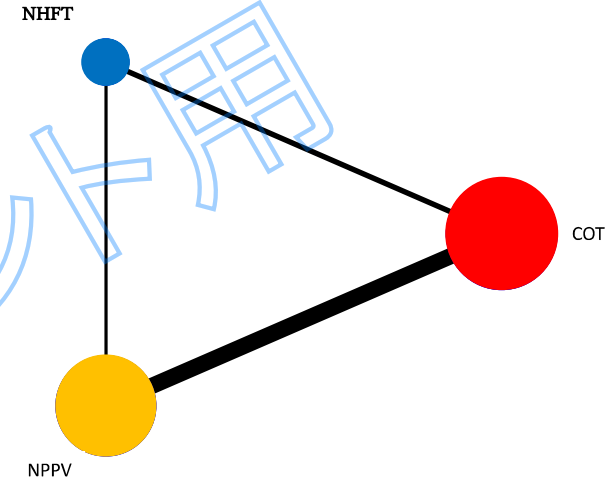
Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	high	low	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
mortality												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^a	深刻 ^b	なし	94/337 (27.9%)	75/336 (22.3%)	RR 1.19 (0.83 to 1.70)	42 more per 1,000 (から 38 fewer to 156 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
organ failure												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^a	深刻 ^b	なし	56/218 (25.7%)	41/216 (19.0%)	RR 1.35 (0.94 to 1.92)	66 more per 1,000 (から 11 fewer to 175 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Infection												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^a	深刻 ^b	なし	50/218 (22.9%)	39/216 (18.1%)	RR 1.27 (0.88 to 1.85)	49 more per 1,000 (から 22 fewer to 153 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. CQ と SR の対象疾患が同一では無いが治療方針が同様であるため深刻でないとした
- b. 閾値を RRR 25%と設定した場合、信頼区間における下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。

CQ9-2 死亡率

急性呼吸不全を伴う敗血症患者における酸素療法のエビデンスの効果の試算, 信頼区間, 確からしさ								
Frequency NMA-SoF table								
利点								
患者群: 酸素療法を必要とする急性呼吸不全を伴う敗血症患者 介入: NPPV (非侵襲的陽圧換気), NHFT (経鼻高流量酸素療法), or COT (従来酸素療法) のうちどれかひとつ 比較 (参照): 介入に含まれる治療法以外の他の治療法のうちひとつ 結果: 死亡率 状況: 院内						Network plot* 		
総研究数: 19 編 総患者数: 4,837 人		相対効果 (95% CI)**	期待される絶対効果(95% CI)***			エビデンスの確 からしさ	順位**** (SUCRA)	知見の解釈
			介入なし	介入あり	差異			
●	NPPV (ランダム化比較 試験 14 編 患者数 2,359 人)	0.88 (0.76 to 1.01) ネットワーク推定 値	249 per 1000	219 per 1000	30 少ない per 1000 (60 少ない~3 多い)	⊕⊕○○ 低 ¹	1 (77.3)	-
●	NHFT (ランダム化比較 試験 5 編、 患者数 1,463 人)	0.92 (0.80 to 1.07) ネットワーク推定 値	306 per 1000	242 per 1000	65 fewer per 1000 (95 少ない~28 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ²	2 (64.4)	-
●	COT	比較参照	-	-	-	-	3 (8.3)	-

	NPPV (ランダム化比較 試験 3 編、患者 数 338 人)	0.95 (0.78 to 1.16) ネットワーク推定 値	157 per 1000	149 per 1000	8 少ない per 1000 (35 少ない～25 多い)	⊕⊕○○ 低 ¹	-	-
	NHFT	比較参照	-	-	-	-	-	-

NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; NHFT, nasal high-flow therapy ; COT, conventional oxygen therapy; SUCRA, surface under the cumulative ranking

NMA-SoF table の定義

*直線は直接比較を表す。

**推定値はリスク比と CI:信頼区間として報告される。

***予想される絶対的な効果；予想される絶対的な効果は、介入群のリスクと対照群のリスクとの差を計算することによって 2 つのリスクを比較する。

****有効性の順位：順位統計は、ネットワークメタアナリシスにおける n 回の治療のうち 1 回の治療が最も有効である確率として定義され、2 番目、3 番目というように、最も有効性の低い治療まで続く。

GRADE Working Group grades of evidence (or certainly in the evidence)

高：真の効果は推定された効果に近いと確信している。

中：効果の推定値にはやや確信がある。実際の効果は推定値に近い可能性があるが、大きく異なる可能性がある。

低：効果の推定値に対する信頼性は限られており、真の効果は効果の推定値とは実質的に異なる可能性がある。

非常に低：効果の推定値にほとんど確信がない。真の効果は推定効果と実質的に異なる可能性が高い。

Explanatory Footnotes

1. inconsistency 統計量の p value が 0.05 以下。
2. inconsistency 統計量の p value が 0.1 以下。

CQ9-2 挿管

急性呼吸不全を伴う敗血症患者における酸素療法のエビデンスの効果の試算, 信頼区間,確からしさ								
Frequency NMA-SoF table								
利点								
患者群: 酸素療法を必要とする急性呼吸不全を伴う敗血症患者 介入: NPPV（非侵襲的陽圧換気）, NHFT（経鼻高流量酸素療法）, or COT（従来酸素療法）のうちどれかひとつ 比較（参照）：介入に含まれる治療法以外の他の治療法のうちひとつ 結果: 気管挿管 状況: 院内						Network plot* NHFT NPPV COT		
総研究数: 24 編 総患者数: 4,261 人		相対効果 (95% CI)**	期待される絶対効果 (95% CI)***			エビデンス の確からしさ	順位**** (SUCRA)	知見の解釈
			介入なし	介入あり	差異			
●	NPPV (ランダム化比較試験 17 編 患者数 2,506 人)	0.81 (0.71 to 0.91) ネットワーク推定値	317 per 1000	257 per 1000	60 少ない per 1000 (92 少ない～29 少ない)	⊕⊕○○ 低 ¹	2 (74.5)	-
●	NHFT (ランダム化比較試験 6 編; 患者数 1,563 人)	0.79 (0.69 to 0.91) ネットワーク推定値	307 per 1000	243 per 1000	65 少ない per 1000 (95 fewer～28 少ない)	⊕⊕⊕○ 中 ²	1 (74.7)	-
●	COT	比較参照	-	-	-	-	3 (0.8)	-

	NPPV (ランダム化比較 試験 5 編; 患者数 584)	1.02 (0.86 to 1.20) ネットワーク推定 値	230 per 1000	235 per 1000	5 多い per 1000 (32 少ない~46 多 い)	⊕⊕○○ 低 ¹	-	-
	NHFT	比較参照	-	-	-	-	-	-

NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; NHFT, nasal high-flow therapy ; COT, conventional oxygen therapy; SUCRA, surface under the cumulative ranking

NMA-SoF table の定義

*直線は直接比較を表す。

**推定値はリスク比と CI:信頼区間として報告される。

***予想される絶対的な効果；予想される絶対的な効果は、介入群のリスクと対照群のリスクとの差を計算することによって 2 つのリスクを比較する。

****有効性の順位：順位統計は、ネットワークメタアナリシスにおける n 回の治療のうち 1 回の治療が最も有効である確率として定義され、2 番目、3 番目というように、最も有効性の低い治療まで続く。

GRADE Working Group grades of evidence (or certainly in the evidence)

高: 真の効果は推定された効果に近いと確信している。

中: 効果の推定値にはやや確信がある。実際の効果は推定値に近い可能性があるが、大きく異なる可能性がある。

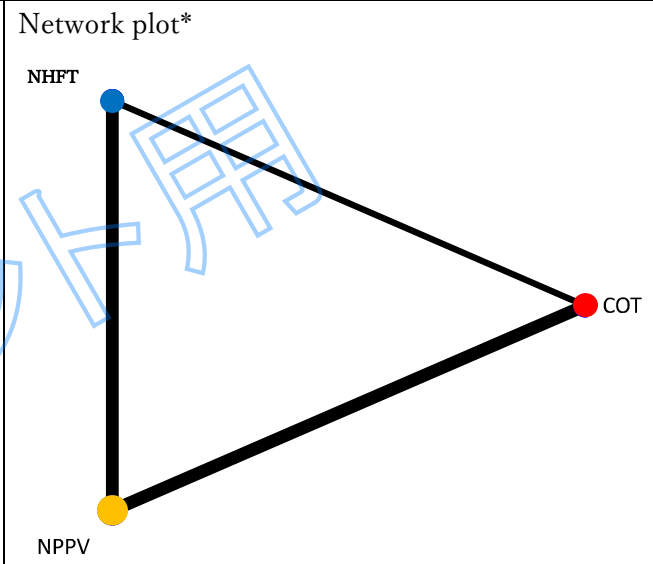
低: 効果の推定値に対する信頼性は限られており、真の効果は効果の推定値とは実質的に異なる可能性がある。

非常に低: 効果の推定値にほとんど確信がない。真の効果は推定効果と実質的に異なる可能性が高い。

Explanatory Footnotes

1. inconsistency 統計量の p value が 0.05 以下。
2. inconsistency 統計量の p value が 0.1 以下。

CQ9-2 挿管までの時間

急性呼吸不全を伴う敗血症患者における酸素療法のエビデンスの効果の試算, 信頼区間, 確からしさ							
Frequency NMA-SoF table							
利点							
患者群: 酸素療法を必要とする急性呼吸不全を伴う敗血症患者 介入: NPPV (非侵襲的陽圧換気), NHFT (経鼻高流量酸素療法), or COT (従来酸素療法) のうちどれかひとつ 比較 (参照): 介入に含まれる治療法以外の他の治療法のうちひとつ 結果: 気管挿管までの時間 (hour) 状況: 院内					Network plot* 		
総研究数: 3 編 総患者数: 606 人		相対効果 (95% CI)	期待される絶対効果(95% CI)**		エビデンスの 確からしさ	順位*** (SUCRA)	知見の解釈
			介入なし	介入あり			
●	NPPV ランダム化比較試験 (2 編、患者数 284 人)	-	挿管までの平均時間差は 0 時間であった。	挿管までの時間の平均差は 0.53 高い(0.27 低い~0.8 高い)。	⊕⊕⊕⊕ 高	2 (40.3)	-
●	NHFT (ランダム化比較試験 1 編、患者数 200 人)	-	挿管までの平均時間差は 0 時間であった。	挿管までの時間の平均差は 1.15 高い(0.21 低い~2.09 高い)。	⊕⊕⊕⊕ 高	1 (85.2)	-
●	COT	比較 参照	-	-	-	3 (24.5)	-

CQ9-3 エビデンスプロファイル

Certainty assessment							No 患者の		効果		Certainty	重要性
No 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Lung Protective	Conventional	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Mortality

9	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	446/1217 (36.6%)	482/1205 (40.0%)	RR 0.91 (0.78 to 1.06)	36 fewer per 1,000 (から 88 fewer to 24 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	---	--------	----

VFD, days 1 to 28

3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^a	深刻 ^c	なし	958	953	-	MD 1.79 より高 (0.62 より低 to 4.2 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-------	-----------------	-----------------	-----------------	----	-----	-----	---	-----------------------------------	-----------	----

Barotrauma

7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^d	なし	71/1093 (6.5%)	79/1089 (7.3%)	RR 0.89 (0.57 to 1.38)	8 fewer per 1,000 (から 31 fewer to 28 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	--------------------	----	----------------	----------------	------------------------	--	-----------	----

VAP

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Lung Protective	Conventional	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻でない	非常に深刻 ^f	非常に深刻 ^d	なし	9/15 (60.0%)	6/13 (46.2%)	RR 1.30 (0.63 to 2.67)	138 more per 1,000 (から 171 fewer to 771 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 対象集団の差異がある (ARDS を対象とした研究が多い)
- b. I2 値がかなり大きい (50～90%: 79%)
- c. 情報量 (OIS) の基準を満たしていない。
- d. 閾値を RRR 25%と設定した場合、信頼区間における上限および下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。
- e. High riskおよびunclearが多く含まれる。
- f. 対象集団の差異がある (ARDS を対象とした研究のみである)

CQ9-4 エビデンスプロファイル

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	High PEEP	low PEEP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Mortality												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	706/1815 (38.9%)	717/1842 (38.9%)	RR 0.98 (0.86 to 1.12)	8 fewer per 1,000 (から 54 fewer to 47 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Ventilator free days												
3	ランダム化試験	深刻でない	非常に深刻 ^b	深刻 ^a	深刻でない	なし	827	827	-	MD 0.45 より高 (2.02 より低 to 2.92 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
Barotrauma												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^a	非常に深刻 ^d	なし	122/1716 (7.1%)	101/1741 (5.8%)	RR 1.08 (0.61 to 1.91)	5 more per 1,000 (から 23 fewer to 53 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
P/F ratio												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない ^e	深刻 ^a	深刻でない	なし	1135	1174	-	MD 57.71 より高 (35.13 より高 to 80.3 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要
Circulatory insufficiency												
1	ランダム化試験	深刻 ^f	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	174/501 (34.7%)	144/509 (28.3%)	RR 1.23 (1.02 to 1.47)	65 more per 1,000 (から 6 more to 133 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. Include されている研究の大半は ARDS 患者を対象をしているため、PEEP の効果が非 ARDS 患者とは異なる可能性がある。
- b. I²=81%、かつ結果の方向性が各研究で異なる。
- c. I²=70%、かつ結果の方向性が各研究で異なる。
- d. 閾値を RRR 25%と設定した場合、信頼区間における上限および下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。
- e. I²=96%であるが各研究の結果の方向性が一致しているため、グレードは下げなかった。
- f. High risk および unclear が多く含まれる。

CQ9-5

疑問:[人工呼吸管理を必要とする患者]のための プロトコルなし と比較した プロトコルあり

文献:[プロトコル化された weaning (SBT を含んだ weaning)] for [人工呼吸管理を必要とする患者]. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	プロトコルあり	プロトコルなし	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

短期死亡 (ICU 死亡 or 院内死亡 or 研究終了 or 90 日以内死亡。最大のものを採択)

8	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	104/640 (16.3%)	111/642 (17.3%)	RR 0.94 (0.70 to 1.26)	10 fewer per 1,000 (から 52 fewer to 45 more)	 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	-----------------	-----------------	---------------------------	--	---	----

再挿管率 (抜管後 48-72 時間以内、NIV 装着も含む)

7	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	50/542 (11.1%)	59/539 (11.0%)	RR 0.78 (0.45 to 1.37)	24 fewer per 1,000 (から 61 fewer to 41 more)	 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	---------------------------	--	---	----

ICU 滞在日数

5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	348	354	-	MD 0.89 より低 (2.73 より低 to 0.95 より高)	 低	重要
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	--	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. High risk および unclear の研究が複数あるが、全体への寄与度は高くないため。
- b. 閾値を RRR 25%と設定した場合、信頼区間における上限および下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。
- c. 情報量 (OIS) の基準を満たしていない。

CQ9-6 死亡率

敗血症から回復した患者の抜管後の酸素療法のエビデンスの効果の試算, 信頼区間, 確実性								
ネットワークメタアナリシス summary of findings(NMA-SoF) テーブル								
BENEFITS								
患者群:抜管後の敗血症患者 介入: NPPV（非侵襲的陽圧換気）, HFNT（経鼻高流量酸素療法）, COT（従来酸素療法）のうちどれかひとつ 比較（参照）：介入に含まれる治療法以外の他の治療法のうちひとつ 結果: 短期死亡率 状況: 院内						ネットワークプロット*		
総研究数: 10 編 参加者数: 2,190 人		相対効果 (95% CI)** ネットワーク推定値	予期される絶対効果(95% CI)***			エビデンスの確 実性(GRADE)	順位**** (SUCRA)	知見の解釈
			介入なし	介入あり	リスク差			
●	NPPV (ランダム化比較試験 5 編、参加者数 784 人)	0.70 (0.49~1.01) ネットワーク推定値	104/1000	73/1000	31 少ない/1000 (53 少ない~1 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	1 (91.8)	-
●	HFNT (ランダム化比較試験 4 編、参加者数 802 人)	0.84 (0.58~1.21) ネットワーク推定値	75/1000	63/1000	12 少ない/1000 (32 少ない~16 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	2 (46.3)	-
●	COT	比較参照	-	-	-	-	3	-

						(11.8)	
NPPV (ランダム化比較試験 1 編、参加者数 604 人)	0.84 (0.62~1.12) ネットワーク推定値	269/1000	226/1000	43 少ない/1000 (102 少ない~32 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	-	-
HFNC	比較参照	-	-	-	-	-	-

NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; HFNC, high-flow nasal cannula; COT, conventional oxygen therapy; SUCRA, surface under the cumulative ranking

NMA-SoF テーブルの定義

*直線は直接比較を表す。

**推定値はリスク比と CI:信頼区間として報告される。

***予想される絶対的な効果：予想される絶対的な効果は、介入群のリスクと対照群のリスクとの差を計算することによって 2 つのリスクを比較する。

****有効性の順位：順位統計は、ネットワークメタアナリシスにおける n 回の治療のうち 1 回の治療が最も有効である確率として定義され、2 番目、3 番目というように、最も有効性の低い治療まで続く。

GRADE Working Group のエビデンスグレード(エビデンスの確実性)

高：真の効果は推定された効果に近いと確信している。

中：効果の推定値にはやや確信がある。実際の効果は推定値に近い可能性があるが、大きく異なる可能性がある。

低：効果の推定値に対する信頼性は限られており、真の効果は効果の推定値とは実質的に異なる可能性がある。

非常に低：効果の推定値にほとんど確信がない。真の効果は推定効果と実質的に異なる可能性が高い。

注釈

1. 信頼区間が臨床的に重要な効果を超える。

CQ9-6 再挿管

敗血症から回復した患者の抜管後の酸素療法のエビデンスの効果の試算, 信頼区間, 確実性								
ネットワークメタアナリシス summary of findings(NMA-SoF) テーブル								
BENEFITS								
患者群:抜管後の敗血症患者 介入: NPPV（非侵襲的陽圧換気）, HFNT（経鼻高流量酸素療法）, COT（従来酸素療法）のうちどれかひとつ 比較（参照）：介入に含まれる治療法以外の他の治療法のうちひとつ 結果: 再挿管率 状況: 院内						ネットワークプロット*		
総研究数: 10 編 参加者数: 2,130 人		相対効果 (95% CI)** ネットワーク推定値	予期される絶対効果(95% CI)***			エビデンスの確 実性(GRADE)	順位**** (SUCRA)	知見の解釈
			介入なし	介入あり	リスク差			
●	NPPV (ランダム化比較試験 4 編、参加者数 664 人)	0.52 (0.28~0.99) ネットワーク推定値	138/1000	72/1000	66 少ない/1000 (99 少ない~1 少ない)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	2 (69.8)	-
●	HFNT (ランダム化比較試験 5 編、参加者数 862 人)	0.49 (0.27~0.91) ネットワーク推定値	135/1000	66/1000	69 少ない/1000 (99 少ない~12 少ない)	⊕⊕○○ 低 ²	1 (77.8)	-
●	COT	比較参照	-	-	-	-	3 (2.8)	-
	NPPV (ランダム化比較試験 1 編、参加者数 604 人)	1.07 (0.52~2.19) ネットワーク推定値	228/1000	244/1000	16 多い/1000 (109 少ない~271 多い)	⊕○○○ 非常に低 ³	-	-

HFNC	比較参照	-	-	-	-	-
NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; HFNC, high-flow nasal cannula; COT, conventional oxygen therapy; SUCRA, surface under the cumulative ranking						
NMA-SoF table の定義 *直線は直接比較を表す。 **推定値はリスク比と CI:信頼区間として報告される。 ***予想される絶対的な効果：予想される絶対的な効果は、介入群のリスクと対照群のリスクとの差を計算することによって 2 つのリスクを比較する。 ****有効性の順位：順位統計は、ネットワークメタアナリシスにおける n 回の治療のうち 1 回の治療が最も有効である確率として定義され、2 番目、3 番目というように、最も有効性の低い治療まで続く。						
GRADE Working Group のエビデンスグレード（エビデンスの確実性） 高：真の効果は推定された効果に近いと確信している。 中：効果の推定値にはやや確信がある。実際の効果は推定値に近い可能性があるが、大きく異なる可能性がある。 低：効果の推定値に対する信頼性は限られており、真の効果は効果の推定値とは実質的に異なる可能性がある。 非常に低：効果の推定値にほとんど確信がない。真の効果は推定効果と実質的に異なる可能性が高い。						
注釈 1. 非整合性の p 値が 0.1 以下。 2. 非整合性の p 値が 0.05 以下。 3. 信頼区間が臨床的に重要な効果を超える。非整合性の p 値が 0.05 以下。						

CQ10-1

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	鎮痛優先のプロトコル管理	プロトコル化されていない管理 or 催眠優先のプロトコル管理	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡率												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	119/511 (23.3%)	126/501 (25.1%)	RR 0.93 (0.75 to 1.14)	18 fewer per 1,000 (から 63 fewer to 35 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
人工呼吸期間												
6	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^a	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	554	536	-	MD 8.99 より低 (20.66 より低 to 2.68 より高)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
28 日間の人工呼吸器非使用日数												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	55	58	-	MD 4.2 より高 (0.32 より高 to 8.08 より高)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
ICU 滞在期間												
6	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	554	536	-	MD 15.15 より低 (26.08 より低 to 4.22 より低)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
重症合併症												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	47/647 (7.3%)	55/649 (8.5%)	RR 0.85 (0.58 to 1.23)	13 fewer per 1,000 (から 36 fewer to 19 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
せん妄発生率												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	7/40 (17.5%)	9/39 (23.1%)	RR 0.76 (0.31 to 1.84)	55 fewer per 1,000 (から 159 fewer to 194 more)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 今回集まった研究の P は敗血症ではなく、ICUで人工呼吸中の重症患者であるため、1段階グレードダウンした。
- b. 最適情報量を満たさず、0.75 の臨床決断の閾値をぎりぎりまたいでいるため、1 ランクグレードダウンした。
- c. 各項目に Unclear/High risk of bias が多いため、1 段階グレードダウンした。
- d. I2=64% と高く異質性が高いと判定し、1 段階グレードダウンした。
- e. サンプルサイズが最適情報量を満たさないため、1 段階グレードダウンした。

事前設定したアウトカム「不穏の発生率」については報告した研究がなかった。

パブリックコメント用

CQ10-3

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Propofol or Dexmedetomidine	Benzodiazepine	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Agitation												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	78/317 (24.6%)	99/315 (31.4%)	RR 0.79 (0.62 to 1.01)	66 fewer per 1,000 (から 119 fewer to 3 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
Ventilator days												
7	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻 ^d	深刻でない	深刻 ^e	なし	668	546	-	MD 1.56 より低 (2.46 より低 to 0.67 より低)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
ICU length of stay												
11	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	816	698	-	MD 2.06 より低 (2.72 より低 to 1.39 より低)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
Mortality												
10	ランダム化試験	深刻 ^f	深刻でない	深刻でない	なし ^g	なし	190/848 (22.4%)	157/725 (21.7%)	RR 1.02 (0.85 to 1.23)	4 more per 1,000 (から 32 fewer to 50 more)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
Unplanned extubation												
3	ランダム化試験	深刻 ^h	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	20/179 (11.2%)	15/180 (8.3%)	RR 1.37 (0.74 to 2.54)	31 more per 1,000 (から 22 fewer to 128 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

a: Carson 2006 の患者医療者の盲検化と評価者の盲検化が High risk of bias であることと、選択報告アウトカムが Unclear であること、Jakob 2012 のその他のバイアスが High であることから 1 段階グレードを下げた。
b: リスク比の 95%信頼区間が 1 を含むため 1 段階グレードを下げた。
c: 60%以上の weight を占める研究で患者医療者の盲検化が High risk of bias や unclear であり、選択アウトカム報告やその他のバイアスもほとんどの研究で High risk of bias や unclear であることから 1 段階グレードを下げた。
d: I2=79%であり異質性が大きいため、1 段階グレードを下げた。
e: 対象者数が十分でないため、1 段階グレードを下げた。
f: 全体の 1/3 の weight を占める研究で患者医療者の盲検化が high risk of bias であり、選択アウトカム報告やその他のバイアスもほとんどの研究で High risk of bias や unclear であることから 1 段階グレードを下げた。
g: 両群の治療により死亡率には差が出ないと考えられるため、対象者数が十分ではないが、結果が不精確ではないと判断した。
h: 85%の weight を占める研究で患者医療者の盲検化が High risk of bias であり、不完全なアウトカム報告が 78%の weight を占める研究で High risk of bias であることから 1 段階グレードを下げた。

CQ10-4

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Light sedation	Deep sedation	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Duration of mechanical ventilation												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	133	124	-	MD 2.49 より低 (4.43 より低 to 0.54 より低)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
Length of stay in ICU												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	133	124	-	MD 3.34 より低 (6.09 より低 to 0.6 より低)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
Mortality												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	36/133 (27.1%)	39/124 (31.5%)	RR 0.82 (0.57 to 1.19)	57 fewer per 1,000 (から 135 fewer to 60 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
Unplanned extubation												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	2/68 (2.9%)	4/60 (6.7%)	RR 0.44 (0.08 to 2.32)	37 fewer per 1,000 (から 61 fewer to 88 more)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a: Kress2000、Treggiari2009 ともに盲検化での Bias が High であり、Treggiari2009 については不完全アウトカム報告も High でありアウトカムに対する影響は深刻と考え 1 段階グレードダウンとした。
b:対象となる研究が 2 つであり、対象者数が十分でないため、1 段階グレードを下げた。
c: 対象となる研究が 1 つであり対象者数が十分でなく、信頼区間も大きく、効果推定値が不精確だと判断し、2 段階グレードを下げた。

CQ10-5 DEX

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Dexmedetomidine	Placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡												
4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	148/530 (27.9%)	164/531 (30.9%)	RR 0.91 (0.76 to 1.09)	28 fewer per 1,000 (から 74 fewer to 28 more)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU 退室後の認知機能障害 (modified Telephone Interview for Cognitive Status: TICS-m)												
1	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	深刻 ^b	なし	221	213	-	MD 4.7 より高 (3.78 より高 to 5.62 より高)	⊕○○○○ 非常に低	重大
せん妄日数												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	50	50	-	MD 0.2 より低 (0.86 より低 to 0.46 より高)	⊕○○○○ 非常に低	重大
せん妄発生												
7	ランダム化試験	深刻 ^f	深刻 ^g	深刻でない	深刻でない	なし	128/829 (15.4%)	247/829 (29.8%)	RR 0.48 (0.32 to 0.72)	155 fewer per 1,000 (から 203 fewer to 83 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
重症な有害事象 (機能不全に関わるもの: 急性冠症候群、肺炎)												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^h	なし	3/130 (2.3%)	10/131 (7.6%)	RR 0.31 (0.09 to 1.11)	53 fewer per 1,000 (から 69 fewer to 8 more)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU 滞在期間												
5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^g	深刻でない	深刻 ^b	なし	570	571	-	MD 1.55 より低 (3.82 より低 to 0.72 より高)	⊕○○○○ 非常に低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 大多数の研究で、患者医療者の盲検化ができていないため、一段階グレードを下げた。
- b. 総サンプルサイズが小さいため、一段階グレードを下げた。
- c. その他のバイアス（Zhang 2019 は、Su 2016 の follow up study のため検出力低下が疑われる）のため、一段階グレードを下げた。
- d. 術後患者のみを対象としている研究のため一段階グレードを下げた。
- e. 1 件の RCT のみ。総サンプルサイズが小さいため、二段階グレードを下げた。
- f. 大多数の研究で risk of bias の割付の隠蔽化、盲検化などの項目が high もしくは unclear であり、全体的な risk of bias は高いと判断し、一段階グレードを下げた。
- g. 異質性が高いため、一段階グレードを下げた。
- h. 総イベント数が少ないため、一段階グレードを下げた。

パブリックコメント用

CQ10-5 ハロペリドール

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ハロペリドール	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡（最長のもの）

7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	190/1199 (15.8%)	192/1172 (16.4%)	RR 0.97 (0.81 to 1.16)	5 fewer per 1,000 (から 31 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	-------	----	------------------	------------------	---------------------------	---	-----------	----

せん妄日数

3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	174	173	-	MD 0.02 より高 (0.23 より低 to 0.27 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	-----------	----

せん妄（昏睡） free days (28 days)

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^c	深刻 ^b	なし	803	777	-	MD 0.66 より低 (1.42 より低 to 0.11 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	--------------------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	-----------	----

せん妄発生

5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^d	なし	316/1093 (28.9%)	326/1066 (30.6%)	RR 0.89 (0.70 to 1.13)	34 fewer per 1,000 (から 92 fewer to 40 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	-----------------	----	------------------	------------------	---------------------------	--	-----------	----

重症な有害事象（致死的事件、機能不全に関わるもの。著者らの定義）

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^c	非常に深刻 ^a	なし	5/803 (0.6%)	6/777 (0.8%)	RR 0.80 (0.24 to 2.66)	2 fewer per 1,000 (から 6 fewer to 13 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	--------------------	--------------------	----	--------------	--------------	---------------------------	--	-----------	----

ICU 滞在期間

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ハロペリドール	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	1180	1153	-	MD 0.07 より低 (0.26 より低 to 0.11 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

ICU 退室後の認知機能障害を報告した研究はなかった。

説明

- a. 対象集団の一部にせん妄（昏睡）患者を含んでいる研究を含むため、一段階グレードを下げた。
- b. 総サンプルサイズが小さいため、一段階グレードを下げた。
- c. 対象集団の一部にせん妄（昏睡）患者を含んでいる研究を含むが、バイアスの影響が少ないアウトカムであるため、ダウングレードを行わなかった。
- d. 95%CI が広く臨床決断の閾値をまたぐため、一段階グレードを下げた。
- e. 95%CI が広く臨床決断の閾値をまたぐため、二段階グレードを下げた。

CQ10-5 非定型抗精神病薬

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	非定型抗精神病薬	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡（最長のもの）												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^b	なし	4/30 (13.3%)	6/36 (16.7%)	RR 0.80 (0.25 to 2.57)	33 fewer per 1,000 (から 125 fewer to 262 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
せん妄日数												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	37	53	-	MD 0.01 より高 (1.13 より低 to 1.16 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
せん妄（昏睡） free days (21 days)												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^b	なし	30	36	-	MD 3.73 より高 (1.01 より低 to 8.47 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
せん妄発生（術後患者のみを対象とした研究）												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	14/114 (12.3%)	37/113 (32.7%)	RR 0.38 (0.22 to 0.66)	203 fewer per 1,000 (から 255 fewer to 111 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU 滞在期間												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	100	116	-	MD 0.03 より低 (0.67 より低 to 0.61 より高)	⊕⊕○○ 低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

ICU 退室後の認知機能障害、重症な有害事象を報告した研究はなかった。

説明

- a. 対象集団の一部にせん妄（昏睡）患者を含むため、一段階グレードを下げた。
- b. 1 件の RCT。総サンプルサイズが小さいため、二段階グレードを下げた。
- c. 1/2 件の RCT で術後患者を対象としているため、一段階グレードを下げた。
- d. 総サンプルサイズが小さいため、一段階グレードを下げた。
- e. 2/2 件の RCT で術後患者を対象としているため、一段階グレードを下げた。
- f. 2/3 件の RCT で術後患者を対象としているため、一段階グレードを下げた。

パブリックコメント用

CQ10-5 スタチン

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Statin	Placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	30/71 (42.3%)	22/71 (31.0%)	RR 1.36 (0.88 to 2.12)	112 more per 1,000 (から 37 fewer to 347 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU 退室後の認知機能障害												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^b	なし	19/53 (35.8%)	29/77 (37.7%)	RR 0.95 (0.60 to 1.51)	19 fewer per 1,000 (から 151 fewer to 192 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
せん妄（昏睡） free days (28 days)												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	71	71	-	MD 1.1 より低 (4.74 より低 to 2.54 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
せん妄発生												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	66/71 (93.0%)	67/71 (94.4%)	RR 0.99 (0.90 to 1.07)	9 fewer per 1,000 (から 94 fewer to 66 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU 滞在期間												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	164	165	-	MD 1 より高 (0.84 より低 to 2.84 より高)	⊕○○○ 非常に低	重要
重症な有害事象												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	0/71 (0.0%)	0/71 (0.0%)	推定不可		⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 総サンプルサイズが少ないため、一段階グレードを下げた。
b. Risk of bias（不完全なアウトカムデータ、funding バイアス）が高く、二段階グレードを下げた。

c. Ancillary study のため一段階グレードを下げた。

d. 総サンプルサイズが少なく、信頼区間が臨床決断の閾値をまたぐため、二段階グレードを下げた。

e. 総イベント数が少ないため、二段階グレードを下げた。

パブリックコメント用

CQ10-6 DEX

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Dexmedetomidine	Placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	2/39 (5.1%)	0/32 (0.0%)	RR 4.13 (0.21 to 82.95)	0 more per 1,000 (から 0 fewer to 0 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	-------------	-------------	----------------------------	--	--------------	----

ICU 滞在期間

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	39	32	-	MD 1.37 より低 (3.82 より低 to 1.08 より高)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	----	----	---	---------------------------------------	--------------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

ICU 退室後の認知機能障害、せん妄日数、重症な有害事象を報告した研究はなかった。

説明

- a. 患者医療者の盲検化が困難であるため、一段階グレードを下げた。
- b. 1 件の RCT のみ。総イベント数が少なく、二段階グレードを下げた。
- c. 1 件の RCT のみ。総サンプルサイズが小さいため、二段階グレードを下げた。

CQ10-6 ハロペリドール

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ハロペリドール	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡（最長のもの）

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	73/192 (38.0%)	63/184 (34.2%)	RR 1.11 (0.85 to 1.45)	38 more per 1,000 (から 51 fewer to 154 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	----------------	----------------	---------------------------	--	-----------	----

せん妄日数

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	192	184		MD 0.34 より低 (1.18 より低 to 0.5 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	--	--------------------------------------	-----------	----

せん妄（昏睡）free days (14 days)

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	192	184	-	MD 0.33 より高 (1.33 より低 to 1.99 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	-----------	----

ICU 滞在期間

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	192	184	-	MD 0.33 より低 (1.92 より低 to 1.26 より高)	⊕⊕○○ 低	重要
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

ICU 退室後の認知機能障害、重症な有害事象を報告した研究はなかった

説明

- a. 総サンプルサイズが小さいため、一段階グレードを下げた。
- b. 1つの RCT。総サンプルサイズが小さいため、二段階グレードを下げた。

CQ10-6 非定型抗精神病薬

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	非定型抗精神病薬	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡（最長のもの）

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	67/208 (32.2%)	66/202 (32.7%)	RR 0.99 (0.75 to 1.30)	3 fewer per 1,000 (から 82 fewer to 98 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	---------------------------	---	-----------	----

せん妄日数

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	208	202	-	MD 1.75 より低 (4.31 より低 to 0.81 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-----------------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	-----------	----

せん妄（昏睡） free days (14 days)

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	190	184	-	MD 1 より高 (0.52 より低 to 2.52 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	------------------------------------	-----------	----

ICU 滞在期間

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	208	202	-	MD 1.1 より低 (2.48 より低 to 0.28 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	--------------------------------------	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

ICU 退室後の認知機能障害、重症な有害事象を報告した研究はなかった

説明

- a. 95%CI が広く臨床決断の閾値をまたぐため、二段階グレードを下げた。
- b. 異質性が高い (I²=77%) ため、一段階グレードを下げた。
- c. 総サンプルサイズが小さいため、一段階グレードを下げた。

CQ10-7

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	非薬物療法	通常治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡（論文中で報告されている最長のもの）

4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	80/447 (17.9%)	83/437 (19.0%)	RR 0.92 (0.70 to 1.22)	15 fewer per 1,000 (から 57 fewer to 42 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	----------------	----------------	---------------------------	--	-----------	----

ICU 退室後の認知機能障害 (評価: MMSE; スケール から: 0 to 30)

1	ランダム化試験	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	18	14	-	MD 0.2 より高 (1.27 より低 to 1.67 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	--------------------	-------	-------	--------------------	----	----	----	---	--------------------------------------	--------------	----

せん妄（昏睡） free days

2	ランダム化試験	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	404	395	-	MD 0.01 より高 (1.22 より低 to 1.24 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	--------------------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	--------------	----

せん妄発生

6	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^a	なし	156/510 (30.6%)	151/518 (29.2%)	RR 0.85 (0.49 to 1.45)	30 more per 1,000 (から 60 fewer to 110 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-----------------	-------	-----------------	----	-----------------	-----------------	---------------------------	--	--------------	----

ICU 滞在期間

5	ランダム化試験	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	457	447	-	MD 0.14 より低 (1.06 より低 to 0.79 より高)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	---------	--------------------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	--------------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

重篤な有害事象の報告はなかった

説明

- a. 大多数の研究で、risk of bias が高い（患者医療者の盲検化はできていない）ため、一段階グレードを下げた。
- b. 総イベント数が少ないため、一段階グレードを下げた。
- c. 1件の研究における risk of bias が高い（患者医療者の盲検化は不可能、不完全アウトカムデータ）ため二段階グレードを下げた。
- d. 1件のみの研究における患者数は 32 例のみであるため、二段階グレードを下げた。
- e. 寄与率の高い研究の risk of bias が高い（盲検化の欠如）ため、二段階グレードを下げた。
- f. 総サンプルサイズが少ないため、一段階グレードを下げた。
- g. 推定値の方向性がサブグループ間で異なり、異質性（I² 値は 46%）が中等度認められるため、一段階グレードを下げた。

パブリックコメント用