

疑問

CQ12-1 敗血症患者への栄養投与は経腸栄養と経静脈栄養どちらを行うか？	
集団:	成人集中治療患者
介入:	経腸栄養を行う
比較対照:	経静脈栄養を行う
主要なアウトカム:	死亡, 入院期間, 人工呼吸器装着期間, 全ての感染症発生
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	食事摂取不可能な敗血症患者には栄養療法を計画する必要があるが、経腸栄養は腸管機能と腸内細菌叢の保全により免疫防御機構の維持に貢献し患者の予後や感染症発生率を改善させると言われている。一方で経静脈栄養は確実な栄養投与を行うことができ循環不安定な場合や腸閉塞などの状況でも栄養投与が可能である。

評価

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	経腸栄養には患者の予後や感染症発生率を改善させると言われている。一方で経静脈栄養は確実な栄養投与を行うことができ循環不安定な場合や腸閉塞などの状況でも栄養投与が可能である。経腸栄養と経静脈栄養のいずれが、より有益であるかを明確とすることは、栄養計画の初期戦略を考える上で重要である。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	血流感染に関する効果推定値は、RD (リスク差) 19 少ない/1,000 (95%CI: 32 少ない~ 4 多い)であり(9 RCT,合計 2976 名), 肺炎に関する効果推定値は、RD 18 少ない/1,000 (95%CI: 41 少ない~12 多い)であり(8RCT, 合計 3066 名)), 腹部感染症に関する効果推定値は、RD 39 少ない/1,000 (46 少ない~30 少ない)であり(7RCT,合計 3159 名), 人工呼吸器装着期間に関する効果推定値は、MD (平均差) 0.36 日短い(95%CI: 0.93 日短い~0.2 日長い)であり(4RCT,563 名), 入院期間に関する効果推定値は、MD2.51 日短い(95%CI: 4.78 日短い~0.24 日短い)である(10RCT,5515 名)。
望ましくない効果	
予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	90 日死亡に関する効果推定値は、RD 20 多い/1,000 (95%CI: 20 少ない~68 多い)であった。(4RCT,合計 4844 名)
エビデンスの確実性	
効果に関する全体的なエビデンスの確実性は？	
判断	リサーチエビデンス

<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになり、「非常に低」とした。
--	--

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	アウトカムの相対的価値を考慮しない場合でも、また、死亡に関する相対的価値を 3 倍と考慮した場合においても対照群において害が多いため、おそらく介入が優位であると判断する。

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	経腸栄養剤は多くの場合、食事として提供されるため食事療養標準負担額となる。経静脈栄養は 1 日の薬価が約 1000~2000 円である。いずれの場合でも容認されると考えられる。経鼻胃管の留置はリスクが少なく許容されるだろう。中心静脈カテーテルは循環作動薬の投与などのために挿入されている場合は問題にならないが、栄養療法のためだけに留置する場合は、リスクを考慮する必要がある。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	一般的な処置であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症患者への栄養投与は経腸栄養で行うことを弱く推奨する（Grade 2D：エビデンスの確実性＝「非常に低」）。

正当性

望ましい効果と望ましくない効果は異なる方向を示しており、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。その効果のバランスは相対的価値を考慮しても介入優位であった。このことから上記推奨とする。

サブグループに関する検討事項

敗血症性ショックでカテコラミンを大量に投与しているなど、循環動態が特に不安定な患者での経腸栄養開始に関してはCQ12-2で検討した。

実施にかかわる検討事項

経腸栄養の実施にあたっては循環動態の安定ができていないかの検討が必要である。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後、投与経路の違いが身体機能などのアウトカムに影響を与えるかに関する研究が行われることが望まれる。

CQ12-2 循環動態不安定な敗血症性ショックの患者において、経腸栄養を行うか？

集団:	血管作動薬を投与されている集中治療患者、もしくは血圧が低い集中治療患者
介入:	経腸栄養を行う
比較対照:	経静脈栄養を行う
主要なアウトカム:	死亡、入院期間、あらゆる重篤な副作用、感染症発生率、腸管虚血・虚血性腸炎など重篤な消化管系合併症
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	敗血症患者では、CQ12-1でも取り上げられるように、早期経腸栄養が腸管免疫や全身の予後にも重要と考えられ、経腸栄養の遅れはエネルギー負債にも結びつく。しかし不安定な循環動態の下で経腸栄養を投与すると腸管栄養不耐や虚血性腸炎などの腸管トラブルを生じるリスクが考えられ、敗血症性ショック下の早期経腸栄養の是非に関しては議論が必要である。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>経腸栄養を開始出来る循環動態の目安にコンセンサスはなく、臨床現場では主治医判断や施設ごとの方針で経腸栄養を開始しており、何らかの基準が求められている。従って、循環動態不安定な患者で経腸栄養と経静脈栄養の益と害のバランスを明確にすることは重要臨床課題であると考えられる。</p>

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>ICU 獲得性感染症に関する効果推定値は、RD 16 少ない\ 1,000 (95%CI: 42 少ない~13 多い)であり、入院期間は 1 日短い (95%CI: 2.42 日短い~0.42 日長い)である (RCT1, 2410 例)。</p>

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>90 日死亡に関する効果推定値は、RD 21 多い\ 1,000 (95%CI: 17 少ない~63 多い)であり、消化管偽性腸閉塞に関する効果推定値は、RD 7 多い\ 1,000 (95%CI: 0 少ない~ 30 多い)であり、腸管虚血に関する効果推定値は、RD 12 多い\ 1,000 (95%CI: 2 多い~ 38 多い)である (いずれも RCT1, 2410 例)。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス

<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになり、「非常に低」とした。</p>
--	---

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>アウトカムの相対的価値を考慮しない場合でも、また、死亡に関する相対的価値を 3 倍と考慮した場合においても害が益を上回るため、おそらく対照が優位であると判断する。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>経腸栄養剤は多くの場合、食事として提供されるため食事療養標準負担額となる。経静脈栄養は 1 日の薬価が約 1000~2000 円である。いずれの場合でも容認されると考えられる。経鼻胃管の留置はリスクが少なく許容されるだろう。中心静脈カテーテルは循環作動薬の投与などのために挿入されている場合は問題にならないが、栄養療法のためだけに留置する場合は、リスクを考慮する必要があるものの、一般的な処置であり、容認性は高い。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>一般的な処置であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。</p>

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	---	--	--	---------------------------------------

結論

推奨

循環動態不安定な敗血症性ショックの患者において、経腸栄養を行わないことを弱く推奨する（Grade 2D：エビデンスの確実性＝「非常に低」）。

正当性

望ましい効果と望ましくない効果は異なる方向を示しており、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。その効果のバランスは相対的価値を考慮しても対照優位であった。このことから上記推奨とする。

サブグループに関する検討事項

なし

実施にかかわる検討事項

採用した RCT は 1 つしかなく、エビデンスの確実性も「非常に低」である。個々の症例毎にショックが改善しているのか、悪化しているのかなど様々な状況を考慮して、いずれの栄養療法を行うか検討する必要がある。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後、昇圧剤の使用量の閾値、平均血圧の閾値や投与量、投与組成などに注目したさらなる研究が行われることが望まれる。

疑問

CQ12-3 敗血症患者では経腸栄養をいつ始めるか？

集団:	集中治療室で治療を受ける重症患者
介入:	早期経腸栄養（重症病態への治療開始後 24-48 時間以内）
比較対照:	晩期経腸栄養（それ以降）
主要なアウトカム:	死亡，入院期間，あらゆる重篤な副作用，感染症発生率
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	敗血症患者では、十分な栄養を自力で摂取は出来なくなることが多く、経腸栄養、経静脈栄養などで補助しないと栄養障害は必発である。また経腸栄養の投与が 1 日遅れるだけでも栄養素の吸収が低下する。更に経腸栄養がないことで腸管粘膜が菲薄化し、腸管免疫が傷害されると、全身の免疫能にも影響し、予後に影響する。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>経腸栄養の投与が遅れると栄養素の吸収が低下し、経腸栄養がないことで腸管粘膜が菲薄化し、腸管免疫が傷害されると、全身の免疫能にも影響する。この効果が早期と晩期で違いがあるのかという、経腸栄養を開始すべき時間軸を示すことは重要臨床課題であると考えた。</p>

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>死亡に関する効果推定値は、RD (リスク差) 27 少ない/ 1,000 (95%CI: 63 少ない~25 多い) (13RCT, 709 名)であり、肺炎に関する効果推定値は、RD 85 少ない/ 1,000 (95%CI: 173 少ない~41 多い) (6RCT, 441 名)であった。</p>

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>菌血症に関する効果推定値は、RD 48 多い/ 1,000 (95%CI: 69 少ない~ 240 多い) (6RCT, 354 名)であり、入院期間は MD (平均差) 0.41 日長い (95%CI: 2.71 日短い~3.53 日長い) (5RCT, 217 名)であった。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス

<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになるが、いずれも同じ「非常に低」であった。</p>
--	---

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>アウトカムの相対的価値を考慮しない場合でも、また、死亡に関する相対的価値を 3 倍と考慮した場合においても益が害を上回るため、おそらく介入が優位であると判断する。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>経腸栄養剤は多くの場合、食事として提供されるため食事療養標準負担額となるため、コストについては、容認されると考えられる。また、経鼻胃管の留置はリスクが少なく手技自体も許容されるだろう。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>一般的な処置であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。</p>

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症患者において、早期（重症病態への治療開始後 24-48 時間以内）から経腸栄養を行うことを弱く推奨する。（GRADE 2D: エビデンスの確実性＝「非常に低」）

正当性

望ましい効果と望ましくない効果は異なる方向を示しており、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。その効果のバランスは相対的価値を考慮しても介入優位であった。このことから上記推奨とする。

サブグループに関する検討事項

3 編以上の研究があり、臨床的に重要と考えられる条件でサブグループ解析を行った。早期経腸栄養開始を 24 時間以内開始とすると、肺炎の発症率は早期群でリスク比 0.49 (95%CI: 0.30-0.81)と低下した。しかし ICU 在室日数は早期群で MD 4.46 日(95%CI: 3.41-5.51)と長かった。それ以外は晩期群の PN が 500kcal/day まで、EN のみ投与した研究、BMI の平均が 25kg/m² 程度である研究を対象としたが、概ね早期群でやや良好な効果(発症リスク低減、滞在期間短縮)を示すか、差がなかった。

実施にかかわる検討事項

経腸栄養の開始にあたっては循環動態にも考慮が必要である。循環動態の不安定な患者における経腸栄養については CQ12-2 で検討した。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後、最適な投与組成、投与量の検討、身体機能などに注目したさらなる研究が行われることが望まれる。

疑問

CQ12-4 敗血症患者の治療開始初期では経腸栄養を消費エネルギーよりも少なく投与するか？

集団:	集中治療室で治療を受ける重症患者
介入:	消費エネルギーよりも少ないエネルギー投与量
比較対照:	消費エネルギー程度の投与量
主要なアウトカム:	死亡, 入院期間, あらゆる重篤な副作用, 感染症発生率
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	敗血症患者では、十分な栄養を自力で摂取は出来なくなることが多く、経腸栄養、経静脈栄養などで補助しないと栄養障害は必発である。また経腸栄養の投与が 1 日遅れるだけでも栄養素の吸収が低下する。更に経腸栄養がないことで腸管粘膜が菲薄化し、腸管免疫が傷害されると、全身の免疫能にも影響し、予後に影響するため、早期に経腸栄養を開始する必要がある。しかし、少量の経腸栄養でも腸管粘膜の保護には十分な可能性もあり overfeeding の害も考えられる。

評価

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>早期に経腸栄養を開始することが前述の CQ のように推奨される。しかし、現状では、敗血症患者に対するエネルギー投与量の多寡による有効性・有害性については議論があり、無論臨床現場でも多様な投与が行われている。以上により、経腸栄養の初期投与量をどのように設定するかは、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えた。</p>
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>死亡に関する効果推定値は、RD (リスク差) 2 少ない/ 1,000 (95%CI: 23 少ない~21 多い)(18RCT, 12679 名)であり、入院期間は MD (平均差) 0.35 日短い (95%CI: 2.68 日短い~1.99 日長い)(10RCT, 6728 名)であり、全ての感染症に関する効果推定値は、RD 3 少ない/ 1,000 (95%CI: 44 少ない~47 多い)(11RCT, 6245)であり、肺炎に関する効果推定値は、RD 25 少ない/ 1,000 (95%CI: 50 少ない~4 多い)(10RCT, 7778 名)であり、菌血症に関する効果推定値は、RD 6 少ない/ 1,000 (95%CI: 18 少ない~ 11 多い)(9RCT, 10768 名)であり、カテーテル関連感染血流感染に関する効果推定値は、RD 19 少ない/ 1,000 (95%CI: 34 少ない~15 多い)(5RCT, 1608 名)であった。</p>
望ましくない効果	
予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない	<p>重篤な副作用についての報告がなく、望ましくない効果については判断できない。</p>
エビデンスの確実性	
効果に関する全体的なエビデンスの確実性は？	
判断	リサーチエビデンス

<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <p>-----</p> <input type="checkbox"/> 採用研究なし	今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致しているため、一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「中」である。
--	--

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる。

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <p>-----</p> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	本 CQ においては、重要な害に関してはエビデンスがなく明らかではないが、小さいながら介入により望ましい効果を認めるため、バランスは介入が優位であると判断した。

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <p>-----</p> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	介入、対照群の違いは経腸栄養の投与量の多寡の相違である。介入群はエネルギーの消費 70%程度までが多く、対照群は消費エネルギーに見合った投与量である。嘔吐などの潜在的なリスクや金額の面でも介入群の方が投与しやすい。経腸栄養剤は多くの場合、食事として提供されるため食事療養標準負担額となるため、いずれもコストについては、容認されると考えられる。また、経鼻胃管の留置はリスクが少なく手技自体も許容されるだろう。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <p>-----</p> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	介入、対照群の違いは経腸栄養の投与量の多寡の相違である。介入群はエネルギーの消費 70%程度までが多く、対照群は消費エネルギーに見合った投与量である。一般的な処置であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症患者に対する治療開始初期は経腸栄養を消費エネルギーよりも少なく投与することを弱く推奨する（Grade 2B：エビデンスの確実性＝「中」）。

正当性

介入により感染症発生率の低下の益を「小さい」ながら認める一方で、害は SR 結果からはわからなかったが、臨床で大きな問題になるものはないと判断する。全てのアウトカムが同じ方向を示しており、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「中」である。以上より、上記の推奨とした。

サブグループに関する検討事項

臨床重要と考えられる条件で、3 編以上の研究を対象と出来た場合にサブグループ解析を行った。投与タンパク量を同一として行った研究、経腸栄養のみで行った研究、経腸栄養のみの群と経静脈栄養を補足のために加えた研究の 3 つの種類でサブグループ解析を行った。いずれの結果も、「わずか」か「少し」介入が優位、もしくは差がなかった。

実施にかかわる検討事項

経腸栄養の開始にあたっては循環動態にも考慮が必要である。循環動態の不安定な患者における経腸栄養については CQ12-2 で検討した。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後、最適な投与組成、栄養リスクが高い（るいそうが強い、重症度が高いなど）、身体機能などに注目したさらなる研究が行われることが望まれる。

疑問

CQ12-5 経腸栄養を行っている敗血症患者に経静脈栄養を併用するか？	
集団:	集中治療室で治療を受ける重症患者
介入:	経静脈栄養を併用する
比較対照:	経静脈栄養を併用しない
主要なアウトカム:	死亡, 感染症発生率
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	経腸栄養が可能なICU患者に対しては早期経腸栄養が推奨されている。経腸栄養を行っているが、その投与量が目標カロリー投与に対して不足している場合、静脈栄養を併用することは、目標エネルギー量の充足ができる一方で、感染リスク、血糖コントロールの問題が生じる可能性がある。

評価

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	経腸栄養が可能なICU患者に対しては早期経腸栄養が推奨されている。経腸栄養を行っているが、その投与量が目標カロリー投与に対して不足している場合、静脈栄養を併用することは、目標エネルギー量の充足ができる一方で、感染リスク、血糖コントロールの問題が生じる可能性がある。そのため、経腸栄養を行っている患者に対して静脈栄養を併用する益と害を明らかにすることは重要である。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	90日死亡に関する効果推定値は、RD(リスク差) 18少ないV 1,000(95%CI: 138少ない~195多い)(1RCT, 120名)であり、呼吸器感染に関する効果推定値は、RD 64少ないV 1,000(95%CI: 143少ない~49多い)(4RCT, 624名)である。
望ましくない効果	
予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	血流感染に関する効果推定値は、RD 6多いV 1,000(95%CI: 62少ない~293多い)(3RCT, 504名)であり、尿路感染に関する効果推定値は、RD 25多いV 1,000(95%CI: 40少ない~199多い)(3RCT, 550名)であり、腹部感染に関する効果推定値は、RD 52多いV 1,000(95%CI: 28少ない~1000多い)(2RCT, 430名)である。
エビデンスの確実性	
効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	リサーチエビデンス

<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになり、「非常に低」であった。</p>
--	--

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>本 CQ においては、その効果のバランスは介入も比較対照もいずれも優位ではない。しかし、死亡についての相対的価値を設定した場合(3倍と設定)、介入が優位になる可能性がある。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>経静脈栄養は 1 日の薬価が約 1000~2000 円である。いずれの場合でも容認されると考えられる。中心静脈カテーテルは循環作動薬の投与などのために挿入されている場合は問題にならないが、栄養療法のためだけに留置する場合は、リスクを考慮する必要がある。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>一般的な処置であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。</p>

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

経腸栄養を行っているが投与エネルギー量が不足している敗血症患者に補足的経静脈栄養を併用することを弱く推奨する（Grade 2D：エビデンスの確実性＝「非常に低」）。

正当性

効果のバランスは比較対照に優位な可能性が高いが、死亡に関する相対的価値を考慮した場合、介入が優位となる。各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになり、「非常に低」であった。以上より、上記の推奨とした。

サブグループに関する検討事項

なし

実施にかかわる検討事項

死亡に関する相対的価値を考慮した場合には、介入が優位になるが、相対的価値を考慮しない場合は比較対照が優位となる。個々の症例においてその適応を考慮する必要がある。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後、もともと栄養不良のある患者における効果のバランス、経静脈栄養の最適な併用量、身体機能などに注目したアウトカムの設定といった課題について、さらなる研究が行われることが望まれる。

疑問

CQ12-6 敗血症患者に対する急性期の至適タンパク質投与量はいくらか？	
集団:	集中治療室で治療を受ける重症患者
介入:	ペプチド（たんぱく質，アミノ酸）の急性期の投与量が 1g/kg/day 以上
比較対照:	ペプチド（たんぱく質，アミノ酸）の急性期の投与量が 1g/kg/day 未満
主要なアウトカム:	死亡，入院期間，人工呼吸器装着期間，抗生剤治療期間，ADL スコア・身体機能評価，筋肉量
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	タンパク質は体形成を行うのに最も重要な栄養であり代謝に必要な各種アミノ酸の供給源でもある。筋肉をはじめとする体タンパクの維持のために十分量の投与が必要であると考えられる一方で、急性期のアミノ酸投与が autophagy を障害するなどの有害事象が懸念され、急性期の投与推奨量は定まっていない。筋合成や窒素バランスを考えると 2g/kg/day 程度まで増やすことがよいとされるが、実際の集中治療での投与は制限的栄養投与と合わせてもっと少なくなることが多い。

評価

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	筋肉をはじめとする体タンパクの維持のためにタンパク質の十分量の投与が必要であると考えられる一方で、急性期のアミノ酸投与が autophagy を障害するなどの有害事象が懸念され、急性期の投与推奨量は定まっていない。この点において、投与するタンパク質の量を多くすることでどのような益と害があるかを明らかとする意義は大きいと考える。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	死亡に関する効果推定値は、RD (リスク差) 4 少ない (1,000 (95%CI: 51 少ない~62 多い))(5RCT, 730 名) であり、身体機能評価に関する効果推定値は、MD (平均差) 0.45 高い (95%CI: 4.57 低い~5.46 高い)(3RCT, 489 名) であり、筋肉量に関する効果推定値は、MD 0.2 高い (95%CI: 0.56 低い~0.96 高い)(2RCT, 157 名) である。
望ましくない効果	
予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	入院期間に関する効果推定値は、MD (平均差) 2.36 日長い (95%CI: 1.42 日短い~6.15 日長い)(5RCT, 733 名) であり、人工呼吸器装着期間に関する効果推定値は、MD 0.07 日長い (95%CI: 0.02 日短い~0.16 日長い)(5RCT, 777 名) であり、抗生剤治療期間に関する効果推定値は、MD 0.15 日長い (95%CI: 0.07 日長い~0.23 日長い)(1RCT, 474 名) である。
エビデンスの確実性	
効果に関する全体的なエビデンスの確実性は？	
判断	リサーチエビデンス

<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになり、「非常に低」であった。</p>
--	--

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>本 CQ においては、望ましい効果はわずかであり、望ましくない効果は小さいであるため、比較対照がおそらく優位と考えられる。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>経腸栄養剤は多くの場合、食事として提供されるため食事療養標準負担額となる。経静脈栄養からアミノ酸を投与する場合、最も高い高カロリー輸液を使用したとしても 1 日の薬価が約 1000~2000 円である。いずれの場合でも容認されると考えられる。中心静脈カテーテルは循環作動薬の投与などのために挿入されている場合は問題にならないが、栄養療法のためだけに留置する場合は、リスクを考慮する必要があるが、アミノ酸製剤であれば末梢静脈からの投与が可能である。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>一般的な処置であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。</p>

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	---	--	--	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症患者に対して急性期に 1g/kg/day 未満のたんぱく質（ペプチド，アミノ酸）を投与することを弱く推奨する（GRADE 2D: エビデンスの確実性＝「非常に低」）。

正当性

効果のバランスは対照にわずかに優位であったが、各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになり、「非常に低」であった。現在も本邦や海外においてたんぱく質量に関する研究が進行しているため結果の解釈を慎重に行った。急性期以降のたんぱく質量は CQ12-8 で議論した。

サブグループに関する検討事項

なし

実施にかかわる検討事項

エビデンスの確実性が「非常に低」であり、個々の患者において、益を優先するか害を優先するかでその判断は変わると考えられる。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後、エネルギー量は同じでたんぱく質の量の多寡を比較したデザイン、たんぱく質の投与タイミング、経静脈的なアミノ酸投与併用の至適量といった課題について、さらなる研究が行われることが望まれる。

CQ12-7 敗血症患者に対して急性期に積極的なビタミンC投与を行うか？

集団:	集中治療室で治療を受ける重症患者
介入:	ビタミンCの投与
比較対照:	プラセボまたは非投与
主要なアウトカム:	死亡, 入院期間, 急性腎障害
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	ビタミンCは、水溶性ビタミンに分類され、生体内で合成できない。近年、敗血症患者においてビタミンCを投与することで生存率を改善できる可能性が報告され、注目されている。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>ビタミンCは、水溶性ビタミンに分類され、生体内で合成できない。近年、敗血症患者においてビタミンCを投与することで、生存率を改善できる可能性が報告され、注目されている。一方で、ビタミンCの投与による腎障害の発生も懸念される。以上により、ビタミンCの投与の敗血症患者における益と害のバランスを明らかにすることは、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えた。</p>

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>死亡に関する効果推定値は 28 日死亡 RD (リスク差) 55 少ない/ 1,000 (95%CI: 131 少ない~52 多い)(5RCT, 1646 名)、院内死亡 RD (リスク差) 25 少ない/ 1,000 (95%CI: 105 少ない~83 多い)(7RCT, 1798 名)である。ICU 滞在日数に関する効果推定値は、MD (平均差) 0.58 日短い (95%CI: 1.45 日短い~0.28 日長い)(6RCT, 1394 名)である。急性腎障害 (AKI) に関する効果推定値は、RD (リスク差) 18 少ない/ 1,000 (95%CI: 111 少ない~92 多い)(2RCT, 248 名)である。この AKI をアウトカムとした 2 編の RCT (Fujii 2020, Tanaka 2000) のうち、Tanaka 2000 は小規模 (37 名) かつ AKI 発生率が介入、対照とも 0 であった。AKI に関する効果推定値は Fujii 2020 の報告によるところが大きい。28 日死亡および 90 日死亡のいずれもわずかに減少させる傾向かつ患者にとって非常に重大なアウトカムの改善と考えられるため、望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>入院期間に関する効果推定値は、MD (平均差) 0.64 日長い (95%CI: 1.24 日短い~2.52 日長い)(5RCT, 1556 名)である。介入により入院期間が延長する傾向ではあるものの、非常に短期間であると考えられる。上記から、現時点における望ましくない効果は、「わずか」と考えらえる。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス

<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>各アウトカムは異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになるため、エビデンスの確実性は「非常に低」である。</p>
--	---

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>本 CQ においては、望ましい効果は小さいながらも介入が優位であり、介入に対する望ましくない効果もわずかである。さらに死亡についての相対的価値を考慮すると、介入が優位と考えられる。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>ビタミン C を経静脈的に投与した場合、本邦の承認量の上限である 2000mg を投与したとしても、1日の薬価が約 80～1600 円であり、容認されると考えられる。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>一般的な薬剤であり、どの病院においても実行可能性は高いといえるが、適応外使用と判断される場合、倫理委員会の承認などの院内手続きが必要な施設もあると考えられる。</p>

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症患者にビタミン C の投与を行うことを弱く推奨する (Grade2D: エビデンスの確実性=「非常に低」)。

正当性

望ましい効果は小さいながらも介入が優位であり、介入に対する望ましくない効果もわずかであることから、効果のバランスは介入で優位である可能性が高い。

サブグループに関する検討事項

なし

実施にかかわる検討事項

メタアナリシスに採用した RCT の中には本邦の承認量の上限である 2000mg/日を大きく超えた投与量のものもあること、また保険診療上の適応疾患は、消耗性疾患などでビタミン C の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給であることにも十分に留意する必要がある。各施設で適応外使用と判断される場合や保険承認用量を超えて投与する場合には、倫理委員会の承認など各施設が定める院内手続きを適正に踏んだ上で実施する。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後、適切な投与のタイミングや投与経路などを解明する更なる大規模研究が行われることが望まれる。

CQ12-7 敗血症患者に対して急性期に積極的なビタミンD投与を行うか？

集団:	集中治療室で治療を受ける重症患者
介入:	ビタミンDの投与
比較対照:	プラセボまたは非投与
主要なアウトカム:	死亡, 入院期間, 高カルシウム血症
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	ビタミンDは、脂溶性ビタミンに分類され、生体内で合成できない。ビタミンDは、カルシウム・リン代謝の調節、心筋収縮力の増大および細胞増殖の制御などの重要な役割を担う。近年、ビタミンD欠乏が敗血症の発症や死亡率に関与することが報告され、注目されている。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	ビタミンDは、脂溶性ビタミンに分類され、生体内で合成できない。ビタミンDは、カルシウム・リン代謝の調節、心筋収縮力の増大および細胞増殖の制御などの重要な役割を担う。近年、ビタミンD欠乏が敗血症の発症や死亡率に関与することが報告され、注目されている。以上により、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えた。

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	死亡に関する効果推定値は、28 or 30 日死亡 RD (リスク差) 8 少ない/ 1,000 (95%CI: 50 少ない~46 多い)(6RCT, 1966 名)、90 日死亡 RD (リスク差) 28 多い/ 1,000 (95%CI: 18 少ない~85 多い)(3RCT, 1157 名)、院内死亡 RD (リスク差) 70 少ない/ 1,000 (95%CI: 140 少ない~21 多い)(3RCT, 560 名)である。入院期間に関する効果推定値は、MD (平均差) 0.78 日短い (95%CI: 4.42 日短い~2.86 日長い)(7RCT, 795 名)である。90 日死亡について介入により増加、28 or 30 日死亡は効果なし、院内死亡は低下という結果であった。死亡に関するエビデンスの確実性は 28 or 30 日死亡が「低」、他は「非常に低」であった。エビデンスの確実性の最も高い 28 or 30 日死亡の結果から介入の効果は「ない」あるいはあっても「わずか」と判断する。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	高カルシウム血症に関する効果推定値は、RD (リスク差) 7 少ない/ 1,000 (95%CI: 20 少ない~65 多い)(5RCT, 1276 名)である。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス

<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>各アウトカムは異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになるため、エビデンスの確実性は「非常に低」である。</p>
--	---

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input checked="" type="checkbox"/> 介入も比較対照もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>本 CQ においては、望ましい効果は介入において「ない」かあっても「わずか」である。従って、介入も比較対照もいずれも優位ではないと判断する。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input checked="" type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>本邦で使用可能なビタミン D 製剤は数種類存在し、内服あるいは経静脈の投与が可能である。しかしながら、敗血症への使用は適応外使用となる。保険適応内の使用では、1 日あたり約 100 円から 2000 円/日のコストがかかりバラつきがある。上記から、説明によっては容認できない患者、家族がいることが想定されるため、容認性はさまざまとした。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>適応外使用となるため、倫理委員会など病院規定の承認を得る必要があるなど、実行可能性には疑問がある。</p>

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	---	--	--	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症患者に対してビタミンD投与を行わないことを弱く推奨する（GRADE 2D: エビデンスの確実性＝「非常に低」）。

正当性

本 CQ において、介入による望ましい効果は「ない」かあっても「わずか」であり、90 日死亡は増加する可能性もある。このため効果のバランスとしては介入も比較対照も優位ではないと判断した。さらに適応外使用となることなど容認性、実行可能性も低いことから弱い非推奨とした。

サブグループに関する検討事項

ビタミンD欠乏状態の患者を対象にした RCT のみでサブグループ解析を実施した。28 日 or 30 日死亡については 3RCT が該当し、RD (リスク差) 3 少ない/ 1,000 (95%CI: 60 少ない～82 多い)、90 日死亡については 1RCT が該当し、RD 29 多い/ 1,000 (95%CI: 19 少ない～89 多い)と方向性に変わりはない。

実施にかかわる検討事項

採用した RCT のビタミンDの投与方法は一定でない。また、使用量は本邦の保険適応量よりも著しく多量であることを考慮する必要がある。ビタミンD投与は適応外使用となるため施設において適切な手続きの後に実施することが求められる。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後、適切な投与のタイミングや投与経路などを解明する更なる大規模研究が行われることが望まれる。

疑問

CQ13-1 敗血症患者において毛細管血を用いた簡易血糖測定装置による血糖測定を行うか？

集団:	成人集中治療患者
介入:	簡易血糖測定装置（毛細管血）
比較対照:	血液ガス分析装置（動脈血・静脈血），簡易血糖測定装置（動脈血・静脈血）
主要なアウトカム:	（患者や集団にとっての重要なアウトカム）死亡，感染症，低血糖 （代理アウトカム）許容範囲外の測定誤差
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	ICU における血糖測定は簡易血糖測定器，動脈血血液ガス分析器を使用して行われることが多いが，使用機器や採血法によって結果が異なることがある。また，毛細管血を使用した簡易血糖測定は，静脈血を使用した簡易血糖測定，あるいは血液ガス分析器による血糖測定と比較して有意に不正確である可能性が高い。このように血糖測定方法の選択は，その後の治療にも関わる重要な臨床課題である。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	ICU における血糖測定は簡易血糖測定器，動脈血血液ガス分析器を使用して行われることが多いが，使用機器や採血法によって結果が異なることがある。また，毛細管血を使用した簡易血糖測定は，静脈血を使用した簡易血糖測定，あるいは血液ガス分析器による血糖測定と比較して有意に不正確である可能性が高い。このように血糖測定方法の選択は，その後の治療にも関わる重要な臨床課題である。

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	毛細管血を用いた簡易血糖測定装置による測定は，動脈血・静脈血を用いた血液ガス分析装置あるいは簡易血糖測定装置による血糖測定と比較して，後述の如くに 95%信頼区間を考慮しても許容範囲外の測定誤差が多くなるため，望ましい効果はあったとしても「わずか」とであると判断する。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	ゴールドスタンダードである血清を用いた生化学検査器による血糖測定と比較して，許容範囲外（誤差 20%以上）の測定誤差発生に関する効果推定値（1000 測定あたり）は， 簡易血糖測定装置（毛細管血）は，血液ガス分析装置（動脈血・静脈血）と比較して， RD 45 多い/1,000 (95% CI: 11 多い～ 164 多い) [3 観察研究, 2800 測定] 簡易血糖測定装置（毛細管血）は，簡易血糖測定装置（動脈血・静脈血）と比較して， RD 58 多い/1,000 (95% CI: 12 多い～ 134 多い) [3 観察研究, 5924 測定] 簡易血糖測定装置（毛細管血）は，血液ガス分析装置・簡易血糖測定装置（動脈血・静脈血）と比較して， RD 39 多い/1,000 (95% CI: 14 多い～ 90 多い) [3 観察研究, 5075 測定] 血液ガス分析装置（動脈血・静脈血）は，簡易血糖測定装置（動脈血・静脈血）と比較して，

	RD 10 少ない/1,000 (95% CI: 12 少ない~ 0 少ない) [5 観察研究, 4291 測定] である。高血糖の発生は重要なアウトカムである死亡や感染症発生増加に関与し、低血糖の発生は神経障害や死亡に関与する。測定が大きく誤っていた場合、迅速に治療をうける機会が失われたり、著しい血糖異常を見過ごされたりする可能性がある。毛細管血を用いて簡易血糖測定装置で測定する方法は、動脈血・静脈血を用いて血液ガス分析装置または簡易血糖測定装置を測定する方法と比較して 1000 測定あたり 39~58 回、許容範囲外の測定誤差が多くなるため、望ましくない効果は「中」と判断した。
--	---

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	各アウトカムが全て同じ方向性を示しているため、アウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も高いグレードを採用するため「高」とした。

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	血糖異常が見過ごされたり、発見が遅れたりすることを防ぐことの価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。それに影響を与える可能性のある許容範囲外の測定誤差に関する価値も高く、また、ばらつきが少ないことが予想される。

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	毛細管血を用いて簡易血糖測定装置で測定する方法と比較して、動脈血・静脈血を用いて血液ガス分析装置または簡易血糖測定装置を測定する方法がおそらく優位であると判断する。

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	毛細管血を採取することと動脈血、静脈血を採取することの違いが大きな医療従事者の負担になることはないだろう。特に、急性期で観血的動脈圧ラインが留置されている場合、容認性は高いと考えられる。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい	敗血症診療を行う医療機関においては、血液ガス分析器を院内に有していることがほとんどであると考えられる。また、ない場合でも動脈血・静脈血を用いた簡易血糖測定の実施を代替手段として提示しており、実行可能性は高いといえる。

はい

さまざま

分からない

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	---	--	--	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症患者において毛細管血を用いた簡易血糖測定装置による血糖測定を行わないことを弱く推奨する（GRADE 2A: エビデンスの確実性=「高」）。

正当性

患者にとって重要なアウトカムにつながる可能性のある許容範囲外の測定誤差が 95%信頼区間を考慮しても介入が優位である。アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「高」である。患者負担、実行可能性も介入と対照で差はない。このことから上記推奨とする。

サブグループに関する検討事項

実施していない。

実施にかかわる検討事項

ベッドサイドから離れた場所に血液ガス分析装置がある場合、頻回の血液ガス分析装置での測定に伴う、検体の輸送の負担を考慮する必要がある。動脈血・静脈血を用いた血液ガス分析装置および簡易血糖測定装置による血糖測定の測定誤差の発生率の相違はわずかであり、斯様な場合、動脈血・静脈血を用いた簡易血糖測定装置による血糖測定を選択してもよい。なお、本推奨は集中治療患者を対象とした研究に基づく推奨であり、一般病床における血糖測定方法については検討できていない。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後、敗血症患者など重症病態における持続血糖モニタリング装置の測定誤差に関する研究が望まれる。

疑問

CQ13-2 敗血症患者の目標血糖値はいくつにするか？

集団:	成人集中治療患者
介入:	目標血糖値帯 110mg/dL 未満, 110-144mg/dL, 144-180mg/dL, 180mg/dL 以上
比較対照:	上記各 4 群間の比較
主要なアウトカム:	死亡, 感染症発生, 低血糖
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	高血糖は感染症の増加などから予後の悪化につながる可能性がある。一方で, 高血糖を是正するためにインスリンを使用した場合, 鎮静下の患者では低血糖の発見が難しく, 不可逆的な神経障害を招く危険がある。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	高血糖は感染症の増加などから予後の悪化につながる可能性がある。一方で, 高血糖を是正するためにインスリンを使用した場合, 鎮静下の患者では低血糖の発見が難しく, 不可逆的な神経障害を招く危険がある。そのため, 低血糖の危険を回避して, 感染症の低下などの益を得るための適切な血糖目標値はいくらかということは重要な臨床課題である。

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input checked="" type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	死亡に関する効果推定値は, 110 未満に対して 110-144 RD 29 少ない/1,000 (95% CI: 73 少ない~ 26 多い) [1RCT, 90 名] 144-180 RD 54 少ない/1,000 (95% CI: 87 少ない~ 11 少ない) [6RCT, 7714 名] 180 以上 RD 4 多い/1,000 (95% CI: 22 少ない~ 35 多い) [12RCT, 6827 名] 110-144 に対して 144-180 RD 11 多い/1,000 (95% CI: 98 少ない~ 153 多い) [1RCT, 20 名] 180 以上 RD 28 多い/1,000 (95% CI: 14 少ない~ 83 多い) [8RCT, 884 名] 144-180 に対して 180 以上 RD 1 多い/1,000 (95% CI: 0 少ない~ 2 多い) [1RCT, 212 名] であり, 感染症に関する効果推定値は, 110 未満に対して 110-144 RD 16 少ない/1,000 (95% CI: 67 少ない~ 43 多い) [5RCT, 485 名] 144-180 RD 7 少ない/1,000 (95% CI: 19 少ない~ 8 多い) [4RCT, 6576 名] 180 以上 RD 30 多い/1,000 (95% CI: 17 少ない~ 92 多い) [8RCT, 6124 名] 110-144 に対して 144-180 RD 5 多い/1,000 (95% CI: 54 少ない~ 81 多い) [5RCT, 485 名] 180 以上 RD 73 多い/1,000 (95% CI: 0 少ない~ 168 多い) [5RCT, 884 名] 144-180 に対して 180 以上 RD 56 多い/1,000 (95% CI: 13 多い~ 105 多い) [5RCT, 485 名] である。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
----	-----------

<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか <hr/> <input checked="" type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>低血糖に関する効果推定値は、</p> <p>110未満に対して 110-144 RD 12 多い/1,000 (95% CI: 58 少ない~ 124 多い) [6RCT, 690名] 144-180 RD 75 少ない/1,000 (95% CI: 78 少ない~ 70 少ない) [5RCT, 7659名] 180以上 RD 85 少ない/1,000 (95% CI: 94 少ない~ 75 少ない) [12RCT, 8352名]</p> <p>110-144に対して 144-180 RD 151 少ない/1,000 (95% CI: 161 少ない~ 131 少ない) [6RCT, 690名] 180以上 RD 86 少ない/1,000 (95% CI: 119 少ない~ 32 少ない) [6RCT, 690名]</p> <p>144-180に対して 180以上 RD 464 多い/1,000 (95% CI: 306 多い~ 674 多い) [6RCT, 690名]</p> <p>である。</p>
--	---

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <hr/> <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>各アウトカムが益と害の異なる方向性を示している群間もあり、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用するため「非常に低」とした。</p>

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>血糖管理のアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <hr/> <input checked="" type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>各群間の効果のバランスは以下のようなものである。</p> <p>110未満に対して 110-144, 144-180, 180以上のいずれも優位 110-144に対して 144-180は優位, 180以上は優位ではない 144-180に対して 180以上は優位ではない</p> <p>以上をまとめると 144-180が最も優位であるといえる。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>インスリンの薬価は約 300 円/100 単位とコストに関するように容認性は高いと思われる。血糖測定が頻回になった場合、看護師の労力は増加する。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ	<p>一般的な薬剤を用いた治療であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。</p>

おそらく、はい
 はい

 さまざま
 分からない

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症患者の目標血糖値を 144-180mg/dl とすることを弱く推奨する (GRADE 2D: エビデンスの確実性=「非常に低」)。

正当性

望ましい効果と望ましくない効果は群間によっては異なる方向を示しており、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。その効果のバランスは 4 群間の中で 144-180mg/dl が最も優位であった。このことから上記推奨とする。

サブグループに関する検討事項

実施していない。

実施にかかわる検討事項

使用する血糖測定装置に関しては CQ13-1 に情報提供を行った。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後、糖尿病患者における最適な血糖値帯や持続血糖モニタリング装置あるいは Closed-loop 方式の血糖管理装置を使用した場合の最適な血糖値帯に関する研究が望まれる。

疑問

CQ14-1 発熱を伴う敗血症患者に解熱療法を行うか？

集団:	感染症、敗血症あるいは敗血症性ショック
介入:	あらゆる種類および投与量の解熱薬投与 体表あるいは体内クーリングデバイスの使用
比較対照:	プラセボ投与あるいは非介入
主要なアウトカム:	病院死亡；ICU 治療期間；あらゆる重篤な副作用；感染性合併症
セッティング:	ICU 患者を含む成人患者（18 歳以上）
視点:	個人の患者の視点
背景:	敗血症患者では発熱は頻繁に生じる。発熱は、その原因検索のための診断や治療法の変更へとつながる徴候とともに、患者不快感、呼吸および心筋を含む全身の酸素需要増大、中枢神経障害などを生じる。一方、抗体産生増加、T 細胞活性化、サイトカイン合成促進、好中球およびマクロファージの活性化を惹起させ、病原微生物の除去促進にも関連する防御反応でもある。解熱療法は不快感、酸素需要増大の軽減、中枢神経障害予防を目的に頻繁に施行されている。しかし、解熱療法により前記防御反応が抑制される可能性もある。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	本 CQ は、臨床で、頻度の高い発熱に対する解熱療法の是非に関するものであり、その重要度は高いと考えられる。現状では、解熱療法の有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でもその判断には多様性がある。

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	死亡アウトカムに関しては、事前設定に基づいて検索しえた全 RCT を対象としたもの、ならびに、バイアスリスクが低い RCT に限定したものの二通りを行った。エビデンスの確実性が高い解析を用いることと事前に設定していたため、Low RoB の死亡アウトカムを採用した。 Low RoB の 6 つの RCT から得られる病院死亡に関する効果推定値は、RD 14 少ない/1000 (95%CI : 52 少ない~30 多い) (6RCT, 1439 名)であり、ICU 治療期間に関する効果推定値は、MD 0.26 日短い (95%CI : 0.99 日短い~0.46 日長い) (2RCT, 889 名)である。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま	あらゆる重篤な副作用に関する効果推定値は、RD 13 少ない (95%CI : 22 少ない~7 多い) (2RCT, 1144 名)である。

<input type="checkbox"/> 分からない	
--------------------------------	--

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致している（効果なし）ため、一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「高」である。</p>

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>発熱を伴う敗血症患者に対する解熱療法における、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。死亡アウトカムに対する相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input checked="" type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>本 CQ においては、病院死亡についての相対的価値の設定の有無によらず、その効果のバランスは介入も比較対照もいずれも優位ではない。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>解熱薬の中でもっとも高価であり、かつ静脈注射薬として標準的に使用されるアセトアミノフェン静注薬（1000 mg）も薬価 323 円であり、薬物的介入を行ったとしてもその費用は容認されるものである。仕事量に関しても、軽微な増加であり、通常の臨床業務範囲内で行えることである。ウォーターパッド体温管理装置を含む、体表・体内デバイスにより作業量は増加するものの、集中治療室における通常の診療業務範囲内であると思われる。ウォーターパッド体温管理用ジェルパッドは、全身装着の際には約 10 万円と高額であるが（再使用禁止）、敗血症患者に対する適用は限定的であると考えられる。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい -----	<p>介入は多くの医療施設において実行可能である。</p>

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> さまざま
<input type="checkbox"/> 分からない | |
|---|--|

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	---	--	--	---------------------------------------

結論

推奨

発熱を伴う敗血症患者に対して、解熱療法を行わないことを弱く推奨する。(Grade2A: エビデンスの確実性=高)

正当性

望ましい効果と望ましくない効果はともにわずかであった。アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「高」である。解熱療法を行うことは好ましくないが、症例に応じた適応判断を否定するものではない。それらを総合的に判断し、条件付きの推奨とした。

サブグループに関する検討事項

基礎免疫の違い、既往歴の違い、年齢による違い。

実施にかかわる検討事項

発熱を伴う敗血症全例に対して解熱療法を行わないことを弱く推奨するが、容認性、実行可能性ともに問題ないことから、著しい高体温への対応や発熱に伴う症状改善のためにはその限りではない。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・解熱療法の適応、開始時期と期間
- ・維持体温の設定温度
- ・解熱方法

疑問

CQ14-2 低体温を伴う敗血症患者に復温療法を行うか？

集団:	体温低下を伴う成人敗血症あるいは敗血症ショックの患者
介入:	あらゆる薬物、体表あるいは体内デバイスの使用による復温療法（目標値および時間などの制限はない）
比較対照:	非介入
主要なアウトカム:	病院死亡、ICU 治療期間、あらゆる重篤な副作用、感染性合併症、血圧低下
セッティング:	集中治療
視点:	個人の患者の視点
背景:	敗血症の定義に使用されてきた SIRS 基準にも体温 36°C未満が含まれているように、低体温は敗血症患者に生じる体温異常の1つである。本邦の敗血症患者を対象とした多施設観察研究(Crit Care Med. 2019;47:691)では、ICU 入室時における 36°C以下の低体温は 11.1%の患者で生じていた。低体温は感染防御能の低下に関与し、心機能低下・不整脈・電解質異常などの合併症を生じうる。前述の多施設観察研究では、ICU 入室時体温>38°Cの患者群と比較した病院死亡に対する非調整 Odds 比は、36°C未満の患者では 1.760 (p=0.016)であり、低体温を呈した敗血症患者の予後が悪い。また、低体温症（深部体温<35°C）においては、心収縮力低下・心拡張能低下・凝固異常が生じうる (N Engl J Med. 2012;367:1930, BMJ 2006;332:706, J Trauma. 2004;56:1221)。低体温を伴う敗血症患者に対する復温療法は、転帰改善が期待される治療法である (Crit Care. 2014;18:109)。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	前述のように低体温を呈した敗血症患者の予後が悪い。従って、敗血症治療開始時に低体温を呈している患者の体温をどのようにコントロールするべきかは重要な問題と考えられるが、復温の有効性、有害性の評価は定まっておらず、復温に関する本 CQ の優先度は高いと考える。

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	低体温時には心収縮力低下・心拡張能低下・凝固異常が生じる事があり、これらの低体温によると考えられる合併症を認めた際には、緩徐な復温を試みた方が患者に益する可能性が高いと考える。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
----	-----------

<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	低体温からの復温の際には、血圧低下・循環血液量の相対的減少など、循環動態が不安定化する可能性があることを十分留意する必要がある。
---	--

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input checked="" type="checkbox"/> 採用研究なし	Systematic review を行ったがPICOに合致するRCTは存在しなかった。

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	死亡率が低下することは患者・家族は一般的に重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと考える。

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	PICOに合致するRCTは存在せず不明であるが、患者の状態によってそのバランスは異なると考えられる。少なくとも高度低体温により循環不全を伴う場合は、復温に伴う益が害を上回るものと考えられる。

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	復温に使用するエアブランケットや毛布を使用することにより医療従事者の仕事量が若干増加する事が予想されるが、その影響は小さいと考えられる。また、そのコストも低いと考えられる。よって、容認性はおそらく妥当なものといえる。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい -----	エアブランケットや毛布などは多くの集中治療室で利用可能であると考えられる。

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> さまざま
<input type="checkbox"/> 分からない | |
|---|--|

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

低体温（深部体温 $<35^{\circ}\text{C}$ ）を呈する敗血症患者において、低体温に伴う循環障害や凝固異常などを認めるときには、循環動態の安定化に配慮して復温療法を行うことを弱く推奨する。

正当性

RCT がなく益と害のバランスは不確実である。しかし、低体温そのものによる害を考慮すると、益が害を上回るものとする。そこで、低体温による合併症を認めるときという条件のもとでの本介入を考慮することとした。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施にかかわる検討事項

低体温の重症度とこれに伴う症状の重篤度により、復温による益と害のバランスが異なる可能性がある。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

低体温を伴う敗血症患者の復温に関する RCT がないことが明らかとなり、復温が死亡率に与える影響、復温に伴う循環動態への影響などを検証する RCT の早期実施が望まれる。

疑問

CQ15-3 敗血症性 DIC にアンチトロンビンの補充を行うか？

集団:	成人の敗血症性 DIC
介入:	アンチトロンビン製剤投与
比較対照:	プラセボ投与あるいはアンチトロンビン非投与
主要なアウトカム:	死亡、出血性合併症、DIC 離脱
セッティング:	入院患者
視点:	患者個人の視点
背景:	アンチトロンビン (AT) は主にトロンビンと活性化第 X 因子を阻害し抗凝固作用を有するだけでなく、抗炎症作用を有することから敗血症性 DIC への効果が期待される。本邦の「感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」では抗凝固療法第一選択薬の一つとして AT 製剤が挙げられており、臨床現場でも幅広く使われている抗凝固薬である。過去のメタアナリシスでは、敗血症性 DIC の予後を改善させるという報告と予後改善に寄与しないとする相反する結果が公表されており、明確なエビデンスが確立されていない。そのような背景から、敗血症性 DIC に対する AT 製剤投与の評価を改めて行うことを目的に CQ を設定した。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい	全世界では年間約 2700 万人が敗血症を発症し、800 万人が死亡するといわれている。特に DIC を発症した敗血症の死亡率は高く、迅速な診断の上で適切な治療を行うことが求められる。敗血症性 DIC に対するアンチトロンビン製剤投与に関しては未だ評価が定まっておらず、利益と害のバランスの観点から系統的にエビデンスを纏める必要がある。
<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 大きい	本 CQ で推奨作成のために最終的に採用した重大なアウトカムは「死亡」と「出血性合併症」の 2 件であった。このうちアンチトロンビン製剤投与によって予期される有益な効果は死亡アウトカムの減少である。5 つの RCT から得られた死亡アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 134 人の死亡減少 (58 人減少から 192 人減少) であり、アンチトロンビン製剤投与によって中程度以上の望ましい効果が得られると判断される。
<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか	採用した重大アウトカムの中で、アンチトロンビン製剤投与によって予期される有害な効果は出血性合併症アウトカムの増加である。3 つの RCT から得られた出血性合併症アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 9 人の出血性合併症増加 (24 人減少から 94 人増加) であり、アンチトロンビン製剤投与によって予期される望ましくない効果は限定的と判断される。
<input type="checkbox"/> さまざま	

分からない

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス																																							
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input checked="" type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <hr/> <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>本 CQ で採用した 2 つの重大なアウトカムの効果推定値の方向性は相反しているため、その中で一番低いアウトカムの確実性を全体としては採用した。したがってアウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「低」である。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>重要性</th> <th>研究デザイン</th> <th>参加者と研究数</th> <th>対照群リスク</th> <th>相対効果 (RR)</th> <th>絶対効果 (RD)</th> <th>RoB</th> <th>非一貫性</th> <th>非直接性</th> <th>出版バイアス</th> <th>不精確</th> <th>CoE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡</td> <td>重大</td> <td>RCT</td> <td>394(5)</td> <td>0.449</td> <td>0.70 (0.57-0.87)</td> <td>134 少(58 少から 192 少)</td> <td>no</td> <td>no</td> <td>no</td> <td>no</td> <td>-1</td> <td>中</td> </tr> <tr> <td>出血性合併症</td> <td>重大</td> <td>RCT</td> <td>321(3)</td> <td>0.043</td> <td>1.20 (0.45-3.19)</td> <td>9 多(24 少から 94 多)</td> <td>no</td> <td>no</td> <td>no</td> <td>no</td> <td>-2</td> <td>低</td> </tr> </tbody> </table> <p>※我が国では敗血症性 DIC に対して 1500 単位/日の「補充療法」が行われるが本 CQ で採用した 5 研究中、4 研究は 3000 単位/日以上「大量投与」の効果の評価している。しかし投与量の違いによる効果の差に関しては十分な根拠をもって示されたものはなく、また本 SR の統合データにおいても補充療法と大量投与の間で効果の異質性を認めないことから、「非直接性」によるダウングレードは行われなかった。</p>	アウトカム	重要性	研究デザイン	参加者と研究数	対照群リスク	相対効果 (RR)	絶対効果 (RD)	RoB	非一貫性	非直接性	出版バイアス	不精確	CoE	死亡	重大	RCT	394(5)	0.449	0.70 (0.57-0.87)	134 少(58 少から 192 少)	no	no	no	no	-1	中	出血性合併症	重大	RCT	321(3)	0.043	1.20 (0.45-3.19)	9 多(24 少から 94 多)	no	no	no	no	-2	低
アウトカム	重要性	研究デザイン	参加者と研究数	対照群リスク	相対効果 (RR)	絶対効果 (RD)	RoB	非一貫性	非直接性	出版バイアス	不精確	CoE																												
死亡	重大	RCT	394(5)	0.449	0.70 (0.57-0.87)	134 少(58 少から 192 少)	no	no	no	no	-1	中																												
出血性合併症	重大	RCT	321(3)	0.043	1.20 (0.45-3.19)	9 多(24 少から 94 多)	no	no	no	no	-2	低																												

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>敗血症患者に対するアンチトロンビン製剤投与において、採用された 2 つの重大なアウトカム（死亡と出血性合併症）の、患者・家族から見た価値観（相対的重要性）に関しては質の高いエビデンスはない。一般的に、出血アウトカムに対して死亡アウトカムの相対的重要性は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>死亡と出血性合併症の効果推定値は、1000 人あたり死亡 134 人減少に対して出血性合併症 9 人増加であり、相対的価値を無視しても 125 名の正味の利益が得られる。また望ましい効果（死亡の減少）の相対的価値は、望ましくない効果（出血の増加）に比べて一般的に高く、これを考慮しても利益が害を上回っている可能性が高い。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>アンチトロンビン製剤投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかである。アンチトロンビン製剤投与に伴うコストは約 181,200 円（製剤 1500 単位の平均的な薬価約 60,400 円を 3 日間投与の場合）である。その個人負担額は高価ではあるが、利益と害のバランスを患者・家族の個人の視点から考えると、おそらく許容できるだろう。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	アンチトロンビン製剤の投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症性 DIC 患者に対してアンチトロンビンの補充療法を行うことを弱く推奨する (GRADE2C エビデンスの確実性=低)

正当性

アンチトロンピン製剤投与による望ましい効果 (死亡の減少) は望ましくない効果 (出血性合併症の増加) を上回っている可能性が高い。しかし出血性合併症に関する評価は不確実性が高く、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「低」である。そのため推奨は投与を支持する方向ではあるが、推奨の強さは弱と判定した。

サブグループに関する検討事項

行っていない

実施にかかわる検討事項

敗血症患者における出血性合併症の頻度とそれによるリスクは病態や手術治療の有無によって大きく異なる。特に出血リスクの高いと判断される症例に対する使用方法は注意を要する。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・我が国で認可された投与量 (30 単位/kg/日 x 3 日間) による有効性の検証
- ・出血性合併症のベースラインリスクに応じた利益と害のバランスの検証

疑問

CQ15-4 敗血症性 DIC にヘパリン、ヘパリン類の投与を行うか？

集団:	成人の敗血症性 DIC
介入:	ヘパリン・ヘパリン類投与
比較対照:	プラセボ投与あるいはヘパリン・ヘパリン類非投与
主要なアウトカム:	死亡、出血性合併症、DIC 離脱
セッティング:	入院患者
視点:	患者個人の視点
背景:	敗血症性 DIC は、過度の凝固活性化が微小循環障害をもたらし、これが臓器不全を招くという理解から、敗血症性 DIC に対して抗凝固療法の投与が評価されてきた。近年のメタアナリシスでは、敗血症全般では抗凝固療法の効果は期待できず、その有効性は敗血症性 DIC に限られることが報告されている。ヘパリンは我が国で最も古くから敗血症性 DIC の治療目的に使用されてきた薬剤の一つであるが、現在のところ臨床転帰の改善効果に関しては評価が定まっていない。本邦における実臨床に即し、敗血症性 DIC に対するヘパリン・ヘパリン類投与の評価を改めて行うことを目的に CQ を設定した。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい	全世界では年間約 2700 万人が敗血症を発症し、800 万人が死亡するといわれている。特に DIC を発症した敗血症の死亡率は高く、迅速な診断の上で適切な治療を行うことが求められる。敗血症性 DIC に対するヘパリン・ヘパリン類投与は我が国で広く行われている治療の一つであるが、その有効性に関しては未だ評価が定まっていない。したがって利益と害のバランスの観点から系統的にエビデンスを纏める必要がある。
<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	本 CQ で推奨作成のために最終的に採用した重大なアウトカムは「死亡」と「出血性合併症」の 2 件であった。このうちヘパリン・ヘパリン類投与によって予期される有益な効果は死亡アウトカムの減少である。2 つの RCT から得られた死亡アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 58 人の死亡減少（99 人減少から 27 人増加）であり、信頼区間の上限と下限で大きく効果の方向性が異なる。したがってヘパリン・ヘパリン類投与による望ましい効果は限定的と判断される。
<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか	採用した重大アウトカムの中で、ヘパリン・ヘパリン類投与によって予期される有害な効果は出血性合併症アウトカムの増加である。1 つの RCT から得られた出血性合併症アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 52 人の出血性合併症減少（85 人減少から 27 人増加）であり、信頼区間の上限と下限で大きく効果の方向性が異なる。したがってヘパリン・ヘパリン類投与による望ましくない効果もまた限定的と判断される。
<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス																																							
<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>本 CQ で採用した 2 つの重大なアウトカムの効果推定値の方向性は一致していたため、その中で一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。したがってアウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。</p> <table border="1"><thead><tr><th>アウトカム</th><th>重要性</th><th>研究デザイン</th><th>参加者と研究数</th><th>対照群リスク</th><th>相対効果 (RR)</th><th>絶対効果 (RD)</th><th>RoB</th><th>非一貫性</th><th>非直接性</th><th>出版バイアス</th><th>不精確</th><th>CoE</th></tr></thead><tbody><tr><td>死亡</td><td>重大</td><td>RCT</td><td>261(2)</td><td>0.115</td><td>0.57 (0.26-1.20)</td><td>58 少(99 少から 27 多)</td><td>-1</td><td>no</td><td>no</td><td>no</td><td>-2</td><td>非常に低</td></tr><tr><td>出血性合併症</td><td>重大</td><td>RCT</td><td>224(1)</td><td>0.076</td><td>1.20 (0.45-3.19)</td><td>52 少(85 少から 27 多)</td><td>-1</td><td>no</td><td>no</td><td>no</td><td>-2</td><td>非常に低</td></tr></tbody></table>	アウトカム	重要性	研究デザイン	参加者と研究数	対照群リスク	相対効果 (RR)	絶対効果 (RD)	RoB	非一貫性	非直接性	出版バイアス	不精確	CoE	死亡	重大	RCT	261(2)	0.115	0.57 (0.26-1.20)	58 少(99 少から 27 多)	-1	no	no	no	-2	非常に低	出血性合併症	重大	RCT	224(1)	0.076	1.20 (0.45-3.19)	52 少(85 少から 27 多)	-1	no	no	no	-2	非常に低
アウトカム	重要性	研究デザイン	参加者と研究数	対照群リスク	相対効果 (RR)	絶対効果 (RD)	RoB	非一貫性	非直接性	出版バイアス	不精確	CoE																												
死亡	重大	RCT	261(2)	0.115	0.57 (0.26-1.20)	58 少(99 少から 27 多)	-1	no	no	no	-2	非常に低																												
出血性合併症	重大	RCT	224(1)	0.076	1.20 (0.45-3.19)	52 少(85 少から 27 多)	-1	no	no	no	-2	非常に低																												

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>敗血症患者に対するヘパリン・ヘパリン類投与において、採用された 2 つの重大なアウトカム（死亡と出血性合併症）の、患者・家族から見た価値観（相対的重要性）に関しては質の高いエビデンスはない。一般的に、出血アウトカムに対して死亡アウトカムの相対的重要性は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input checked="" type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>死亡と出血性合併症の効果推定値は、1000 人あたり死亡 58 人の減少に対して出血性合併症は 52 人の減少で、相対的価値を無視しても 110 名の正味の利益が得られる。しかしいずれのアウトカムに関しても不確実性が非常に強く、信頼区間の上限と下限で大きく効果の方向性が異なる。したがって望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して、介入と比較対照のいずれも優位とは言えない。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>ヘパリン・ヘパリン類投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかである。ヘパリン・ヘパリン類投与に伴うコストは約 1,600 円（製剤 10000 単位の平均的な薬価約 320 円を 5 日間投与の場合）である。その個人負担額は安価であり、おそらく許容できるだろう。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま	<p>ヘパリン・ヘパリン類の投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。</p>

分からない

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	---	--	--	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症性 DIC 患者に対してヘパリン・ヘパリン類投与を標準治療としては行わないことを弱く推奨する（GRADE2D エビデンスの確実性=非常に低）

正当性

ヘパリン・ヘパリン類投与による望ましい効果（死亡の減少）と望ましくない効果（出血性合併症の増加）に関しては、いずれも評価の不確実性が非常に強く利益が害を上回ると判定できない。アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。また抗 DIC 治療として我が国ではヘパリン・ヘパリン類以外に複数の薬剤が使用可能である。したがって敗血症性 DIC の標準的治療としてヘパリン・ヘパリン類投与を行うことは好ましくないが、症例に応じた適応判断や、DVT 予防など抗 DIC 治療として以外の使用を否定するものではない。それらを総合的に判断し、条件付きの非推奨とした。

サブグループに関する検討事項

行っていない

実施にかかわる検討事項

敗血症患者における出血性合併症の頻度とそれによるリスクは病態や手術治療の有無によって大きく異なる。特に出血リスクの高いと判断される症例に対する使用方法は注意を要する。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

- 以下の内容に関する検討が求められるだろう。
- ・死亡アウトカムに関する効果のさらなる検証
 - ・出血アウトカムに関する効果のさらなる検証

疑問

CQ15-5 敗血症性 DIC にリコンビナント・トロンボモジュリン投与を行うか？

集団:	成人の敗血症性 DIC
介入:	リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与
比較対照:	プラセボ投与あるいはリコンビナント・トロンボモジュリン製剤非投与
主要なアウトカム:	死亡、出血性合併症、DIC 離脱
セッティング:	入院患者
視点:	患者個人の視点
背景:	本邦では、敗血症性 DIC に対する抗凝固療法を行う施設は欧米と比較して多くみられる。なかでも 2008 年に上市されたリコンビナント・トロンボモジュリン製剤は、敗血症性 DIC に対して広く使用されている抗凝固薬の 1 つである。近年、本邦の複数の後ろ向き観察研究で、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与による生存率改善効果を示されてきたが、現時点でリコンビナント・トロンボモジュリン製剤に関するエビデンスは十分とはいえず、その有用性についての結論は出ていない。2019 年に最新の多国籍間第 3 相試験が終了し結果が公表された。これを踏まえ、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与の効果に関する再評価を行うことを目的として本 CQ を設定した。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい	全世界では年間約 2700 万人が敗血症を発症し、800 万人が死亡するといわれている。特に DIC を発症した敗血症の死亡率は高く、迅速な診断の上で適切な治療を行うことが求められる。2008 年に上市されたリコンビナント・トロンボモジュリン製剤は現在我が国の敗血症性 DIC 患者の治療薬として広く使用されているが、その有用性に関しては未だ評価が定まっておらず、利益と害のバランスの観点から系統的にエビデンスを纏める必要がある。
<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	本 CQ で推奨作成のために最終的に採用した重大なアウトカムは「死亡」と「出血性合併症」の 2 件であった。このうちリコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与によって予期される有益な効果は死亡アウトカムの減少である。採用試験の一つ（SCARLET 試験：2019）では薬剤投与時に DIC 基準を満たしたサブグループの結果を採用した。3 つの RCT から得られた死亡アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 41 人の死亡減少（3 人増加から 78 人減少）であり、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与によって小程度以上の望ましい効果が得られると判断される。
<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか	採用した重大アウトカムの中で、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与によって予期される有害な効果は出血性合併症アウトカムの増加である。3 つの RCT から得られた出血性合併症アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 12 人の出血性合併症増加（7 人減少から 42 人増加）であり、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与によって予期される望ましくない効果は限定的と判断される。
<input type="checkbox"/> さまざま	

<input type="checkbox"/> 分からない	
--------------------------------	--

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス																																							
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input checked="" type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <hr/> <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>本 CQ で採用した 2 つの重大なアウトカムの効果推定値の方向性は相反しているため、その中で一番低いアウトカムの確実性を全体としては採用した。したがってアウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「低」である。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>重要性</th> <th>研究デザイン</th> <th>参加者と研究数</th> <th>対照群リスク</th> <th>相対効果 (RR)</th> <th>絶対効果 (RD)</th> <th>RoB</th> <th>非一貫性</th> <th>非直接性</th> <th>出版バイアス</th> <th>不精確</th> <th>CoE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡</td> <td>重大</td> <td>RCT</td> <td>1467 (3)</td> <td>0.237</td> <td>0.84 (0.70-1.01)</td> <td>41 少(3 多から 78 少)</td> <td>no</td> <td>no</td> <td>no</td> <td>no</td> <td>-1</td> <td>中</td> </tr> <tr> <td>出血性合併症</td> <td>重大</td> <td>RCT</td> <td>1633 (3)</td> <td>0.048</td> <td>1.30 (0.84-2.02)</td> <td>12 多(7 少から 42 多)</td> <td>-1</td> <td>no</td> <td>no</td> <td>no</td> <td>-1</td> <td>低</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	重要性	研究デザイン	参加者と研究数	対照群リスク	相対効果 (RR)	絶対効果 (RD)	RoB	非一貫性	非直接性	出版バイアス	不精確	CoE	死亡	重大	RCT	1467 (3)	0.237	0.84 (0.70-1.01)	41 少(3 多から 78 少)	no	no	no	no	-1	中	出血性合併症	重大	RCT	1633 (3)	0.048	1.30 (0.84-2.02)	12 多(7 少から 42 多)	-1	no	no	no	-1	低
アウトカム	重要性	研究デザイン	参加者と研究数	対照群リスク	相対効果 (RR)	絶対効果 (RD)	RoB	非一貫性	非直接性	出版バイアス	不精確	CoE																												
死亡	重大	RCT	1467 (3)	0.237	0.84 (0.70-1.01)	41 少(3 多から 78 少)	no	no	no	no	-1	中																												
出血性合併症	重大	RCT	1633 (3)	0.048	1.30 (0.84-2.02)	12 多(7 少から 42 多)	-1	no	no	no	-1	低																												

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>敗血症患者に対するリコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与において、採用された 2 つの重大なアウトカム（死亡と出血性合併症）の、患者・家族から見た価値観（相対的重要性）に関しては質の高いエビデンスはない。一般的に、出血アウトカムに対して死亡アウトカムの相対的重要性は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>死亡と出血性合併症の効果推定値は、1000 人あたり死亡 41 人減少に対して出血性合併症 12 人増加であり、相対的価値を無視しても 29 名の正味の利益が得られる。また望ましい効果（死亡の減少）の相対的価値は、望ましくない効果（出血の増加）に比べて一般的に高く、これを考慮しても利益が害を上回っている可能性が高い。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかである。リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与に伴うコストは約 236,400 円（製剤 12800 単位の薬価約 39,400 円を 6 日間投与の場合）である。その個人負担額は高価ではあるが費用対効果に関しては現時点で質の高い研究は報告されていない。しかし死亡を回避するという患者・家族が最も重視する利益と、費用、害のバランスを考えると、おそらく許容できるだろう。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
-----------	------------------

- いいえ
- おそらく、いいえ
- おそらく、はい
- はい

-
- さまざま
 - 分からない

リコンビナント・トロンボモジュリン製剤の投与は、我が国の多くの医療機関において実行可能である。

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症性 DIC 患者に対してリコンビナント・トロンボモジュリン製剤を投与することを弱く推奨する (GRADE2C エビデンスの確実性=低)

正当性

リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与による望ましい効果 (死亡の減少) は望ましくない効果 (出血性合併症の増加) を上回っている可能性が高い。しかし、いずれの重大のアウトカムにも不確実性があり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「低」である。そのため推奨は投与を支持する方向ではあるが、推奨の強さは弱と判定した。

サブグループに関する検討事項

行っていない

実施にかかわる検討事項

敗血症患者における出血性合併症の頻度とそれによるリスクは病態や手術治療の有無によって大きく異なる。特に出血リスクの高いと判断される症例に対する使用方法は注意を要する。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・リコンビナント・トロンボモジュリンの費用対効果の検証
- ・出血性合併症のベースラインリスクに応じた利益と害のバランスの検証

疑問

CQ15-6 敗血症性 DIC にタンパク分解酵素阻害薬の投与を行うか？

集団:	成人の敗血症性 DIC
介入:	タンパク分解酵素阻害薬投与
比較対照:	プラセボ投与あるいはタンパク分解酵素阻害薬非投与
主要なアウトカム:	死亡、出血性合併症、DIC 離脱
セッティング:	入院患者
視点:	患者個人の視点
背景:	蛋白分解酵素阻害薬は DIC における過剰な凝固活性のみならず線溶活性化を抑制するため、他の抗凝固薬と比較して出血性合併症のリスクが少ないとされる。本邦の臨床現場では敗血症を含む様々な基礎疾患に起因する DIC に対して長きにわたって使用されており、現在でも抗凝固療法の見込みの重要な一角を担っているが、現在のところ臨床転帰の改善効果に関しては評価が定まっていない。このような背景から敗血症性 DIC を対象として評価を改めて行い、蛋白分解酵素阻害薬の有効性を評価することを目的に CQ を設定した。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい	全世界では年間約 2700 万人が敗血症を発症し、800 万人が死亡するといわれている。特に DIC を発症した敗血症の死亡率は高く、迅速な診断の上で適切な治療を行うことが求められる。敗血症性 DIC に対するタンパク分解酵素阻害薬投与は我が国で広く行われている治療の一つであるが、その有効性に関しては未だ評価が定まっていない。したがって利益と害のバランスの観点から系統的にエビデンスを纏める必要がある。
<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	本 CQ で推奨作成のために最終的に採用した重大なアウトカムは「死亡」と「出血性合併症」の 2 件であった。このうちタンパク分解酵素阻害薬投与によって予期される有益な効果は死亡アウトカムの減少である。2 つの RCT から得られた死亡アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 39 人の死亡減少（181 人減少から 217 人増加）であり、信頼区間の上限と下限で大きく効果の方向性が異なる。したがってタンパク分解酵素阻害薬による望ましい効果は限定的と判断される。
<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか	採用した重大アウトカムの中で、タンパク分解酵素阻害薬投与によって予期される有害な効果は出血性合併症アウトカムの増加である。1 つの RCT から得られた出血性合併症アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 161 人の出血性合併症減少（223 人減少から 120 人増加）であり、信頼区間の上限と下限で大きく効果の方向性が異なる。したがってタンパク分解酵素阻害薬投与による望ましくない効果もまた限定的と判断される。
<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス																																							
<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>本 CQ で採用した 2 つの重大なアウトカムの効果推定値の方向性は一致していたため、その中で一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。したがってアウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。</p> <table border="1"><thead><tr><th>アウトカム</th><th>重要性</th><th>研究デザイン</th><th>参加者と研究数</th><th>対照群リスク</th><th>相対効果 (RR)</th><th>絶対効果(RD)</th><th>RoB</th><th>非一貫性</th><th>非直接性</th><th>出版バイアス</th><th>不精確</th><th>CoE</th></tr></thead><tbody><tr><td>死亡</td><td>重大</td><td>RCT</td><td>90(2)</td><td>0.333</td><td>0.89 (0.49-1.61)</td><td>39 少(181 少から 217 多)</td><td>-1</td><td>no</td><td>no</td><td>no</td><td>-2</td><td>非常に低</td></tr><tr><td>出血性合併症</td><td>重大</td><td>RCT</td><td>50(1)</td><td>0.160</td><td>0.33 (0.07-1.50)</td><td>161 少(223 少から 120 多)</td><td>-1</td><td>no</td><td>no</td><td>no</td><td>-2</td><td>非常に低</td></tr></tbody></table>	アウトカム	重要性	研究デザイン	参加者と研究数	対照群リスク	相対効果 (RR)	絶対効果(RD)	RoB	非一貫性	非直接性	出版バイアス	不精確	CoE	死亡	重大	RCT	90(2)	0.333	0.89 (0.49-1.61)	39 少(181 少から 217 多)	-1	no	no	no	-2	非常に低	出血性合併症	重大	RCT	50(1)	0.160	0.33 (0.07-1.50)	161 少(223 少から 120 多)	-1	no	no	no	-2	非常に低
アウトカム	重要性	研究デザイン	参加者と研究数	対照群リスク	相対効果 (RR)	絶対効果(RD)	RoB	非一貫性	非直接性	出版バイアス	不精確	CoE																												
死亡	重大	RCT	90(2)	0.333	0.89 (0.49-1.61)	39 少(181 少から 217 多)	-1	no	no	no	-2	非常に低																												
出血性合併症	重大	RCT	50(1)	0.160	0.33 (0.07-1.50)	161 少(223 少から 120 多)	-1	no	no	no	-2	非常に低																												

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>敗血症患者に対するタンパク分解酵素阻害薬投与において、採用された 2 つの重大なアウトカム（死亡と出血性合併症）の、患者・家族から見た価値観（相対的重要性）に関しては質の高いエビデンスはない。一般的に、出血アウトカムに対して死亡アウトカムの相対的重要性は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input checked="" type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>死亡と出血性合併症の効果推定値は、1000 人あたり死亡 39 人の減少に対して出血性合併症は 161 人の減少で、相対的価値を無視しても 200 名の正味の利益が得られる。しかしいずれのアウトカムに関しても不確実性が非常に強く、信頼区間の上限と下限で大きく効果の方向性が異なる。したがって望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して、介入と比較対照のいずれも優位とは言えない。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>タンパク分解酵素阻害薬投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかである。タンパク分解酵素阻害薬投与に伴うコストは約 16,500 円（各製剤の保険使用量における平均的な薬価約 3,300 円を 5 日間投与の場合）である。その個人負担額を考慮すると、おそらく許容できるだろう。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい	<p>タンパク分解酵素阻害薬の投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。</p>

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> さまざま
<input type="checkbox"/> 分からない | |
|---|--|

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	---	--	--	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症性 DIC 患者に対してタンパク分解酵素阻害薬投与を標準治療としては行わないことを弱く推奨する（GRADE2D エビデンスの確実性=非常に低）

正当性

タンパク分解酵素阻害薬投与による望ましい効果（死亡の減少）と望ましくない効果（出血性合併症の増加）に関しては、いずれも評価の不確実性が非常に強く利益が害を上回ると判定できない。アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。また抗 DIC 治療として我が国ではタンパク分解酵素阻害薬以外に複数の薬剤が使用可能である。したがって敗血症性 DIC の標準的治療としてタンパク分解酵素阻害薬投与を行うことは好ましくないが、症例に応じた適応の検討を否定するものではない。それらを総合的に判断し、条件付きの非推奨とした。

サブグループに関する検討事項

行っていない

実施にかかわる検討事項

敗血症患者における出血性合併症の頻度とそれによるリスクは病態や手術治療の有無によって大きく異なる。特に出血リスクの高いと判断される症例に対する使用方法は注意を要する。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

- 以下の内容に関する検討が求められるだろう。
- ・死亡アウトカムに関する効果のさらなる検証
 - ・出血アウトカムに関する効果のさらなる検証

疑問

CQ16-1 敗血症における深部静脈血栓症の予防として機械的予防法（弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法）を行うか？

集団:	敗血症および敗血症性ショックの患者。
介入:	機械的予防法（弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法）を行う
比較対照:	非介入
主要なアウトカム:	DVT、PE の発症
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	<p>静脈血栓症（venous thromboembolism, VTE）は手術後などの ICU 患者において肺血栓塞栓症のように致死的な合併症となることがあるが、敗血症患者における VTE のリスクは、その他の ICU 患者より高いという報告があり、VTE に関連した死亡も急性感染症で高いとも報告されている。米国集中治療学会の SSCG2016、日本版 SSCG2016 でも機械的圧迫、抗凝固薬による VTE の予防が推奨されているが、敗血症患者に対する各予防法の有効性、有害性についてエビデンスに基づいた見解は得られていない。</p> <p>以上より、敗血症患者に対してどのような VTE 予防を行うのかは敗血症診療ガイドラインにおいて重要臨床課題であると考えられる。</p>

評価

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	敗血症患者における VTE のリスクは、その他の ICU 患者よりも高いという報告があり、VTE に関連した死亡も急性感染症で高いと報告されている。VTE は肺血栓塞栓症のように致死的な合併症となり得るため、敗血症患者に対して VTE 予防を行うことは重要な臨床課題で、VTE 予防に機械的予防法（弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法）を行うかどうかという本 CQ の優先度は高いと考える。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	Systematic review を行ったが PICO に合致する RCT は存在しなかった。敗血症患者では VTE の発症リスクが高いことが報告されており、肺血栓塞栓症のような致死的な合併症を、機械的予防により防ぐことができる可能性があり、患者に益する効果は中等度と判断した。
望ましくない効果	
予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス

<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	Systematic review を行ったが PICO に合致する RCT は存在しなかった。 機械的圧迫による皮膚損傷や、糖尿病、閉塞性動脈硬化症を持つ患者では血流障害が発生し得ることを考慮して、望ましくない効果は小さいと判断した。
--	---

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input checked="" type="checkbox"/> 採用研究なし	Systematic review を行ったが PICO に合致する RCT は存在しなかった。

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	VTE を予防することについて、患者、家族とも重要視すると考えられるが、期待される効果以上に合併症を恐れる患者、家族もいるかもしれない。

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	PICO に合致する RCT が存在しないため不明であるが、機械的圧迫法による VTE 予防の益が害を上回ると考えられる。

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	間欠的空気圧迫法や弾性ストッキング着用にかかる医療従事者の仕事量は若干、増加する。コストについては、弾性ストッキングは医療用として安価に入手可能だが、間欠的空気圧迫のための機器を対象患者すべてに導入することは高額となり、病院によっては困難が予想される。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい	弾性ストッキングは医療用としてどこでも安価に入手可能であり、利用もできる。間欠的空気圧迫のための機器は多くの病院が所有しており、いずれも使用は簡便であるため実行可能性は高いと考えられるが、病院によってはすべての対象患者に導

- さまざま
- 分からない

入することは困難かもしれない。

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症患者で、深部静脈血栓症の予防として機械的予防法（弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法）を行うことを弱く推奨する。（エキスパートコンセンサス: エビデンス不十分）

正当性

RCT がなく益と害のバランスは不確実であるが、機械的圧迫法による VTE 予防を行うことの益が害を上回ると考えられ、敗血症患者に対して機械的圧迫法による VTE 予防を行うことを弱く推奨することとした。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施にかかわる検討事項

実施に際して、機械的圧迫による皮膚損傷や、糖尿病、閉塞性動脈硬化症を持つ患者では血流障害に注意する必要がある。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

敗血症患者に対する機械的圧迫法による VTE 予防の RCT がないことが明らかとなり、今後、機械的圧迫法による VTE 予防効果、生命予後に関する RCT の早期実施が望まれる。

疑問

CQ16-2 敗血症における深部静脈血栓症の予防として抗凝固療法（未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ワーファリン、NOAC/DOAC）を行うか？

集団:	敗血症および敗血症性ショックの患者。
介入:	抗凝固療法（未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ワーファリン、NOAC/DOAC）を行う
比較対照:	非介入
主要なアウトカム:	DVT、PE の発症
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の視点
背景:	<p>静脈血栓症（venous thromboembolism, VTE）は手術後などの ICU 患者において肺血栓塞栓症のように致死的な合併症となることがあるが、敗血症患者における VTE のリスクは、その他の ICU 患者より高いという報告があり、VTE に関連した死亡も急性感染症で高いとも報告されている。米国集中治療学会の SSCG2016、日本版 SSCG2016 でも機械的圧迫、抗凝固薬による VTE の予防が推奨されているが、敗血症患者に対する各予防法の有効性、有害性についてエビデンスに基づいた見解は得られていない。</p> <p>以上より、敗血症患者に対してどのような VTE 予防を行うのか、は敗血症診療ガイドラインにおいて重要な臨床課題であると考えた。</p>

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	敗血症患者における VTE 発症のリスクは、その他の ICU 患者よりも高いという報告があり、VTE に関連した死亡も急性感染症で高いと報告されている。VTE は肺血栓塞栓症のように致死的な合併症となり得るため、敗血症患者に対して VTE 予防を行うことは重要な臨床課題で、VTE 予防に抗凝固療法を行うかどうかという本 CQ の優先度は高いと考える。

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	Systematic review を行ったが PICO に合致する RCT は存在しなかった。敗血症患者では VTE の発症リスクが高く、肺血栓塞栓症のような致死的な合併症を、抗凝固療法により防ぐことができる可能性があり、患者に益する効果は中等度と判断した。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
----	-----------

<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	Systematic review を行ったが PICO に合致する RCT は存在しなかった。 抗凝固療法による出血リスクや、ヘパリンの使用においては heparin-induced thrombocytopenia (HIT) 発症のリスクがある。一方で、多くの報告例では有意な出血増加はなく、あっても重篤なものはわずかである。
---	---

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input checked="" type="checkbox"/> 採用研究なし	Systematic review を行ったが PICO に合致する RCT は存在しなかった。

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	VTE を予防することについて、患者、家族とも重要視すると考えられ、不確実性、ばらつきともないと考えるが、一部、期待される効果以上に合併症を恐れる患者、家族がいるかもしれない。

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	PICO に合致する RCT が存在しないため不明であるが、抗凝固療法による VTE 予防の益は害を上回ると判断した。

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	抗凝固療法に用いる薬剤は、一般臨床で用いる抗凝固薬で、多くの病院で採用されており、コストも比較的安価であるため、容認性は妥当なものと考えられる。しかし、一部には合併症への懸念から抗凝固薬の使用に否定的な意見を持つ医療従事者や患者、家族がいるかもしれない。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい -----	抗凝固療法に用いる薬剤は、一般臨床で用いる抗凝固薬で、多くの病院で採用され、投与方法、投与量もよく認知されており、実行可能性は高いと考える。

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> さまざま
<input type="checkbox"/> 分からない | |
|---|--|

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症患者で、深部静脈血栓症の予防として抗凝固療法を行うことを弱く推奨する。(エキスパートコンセンサス: エビデンス不十分)

正当性

RCT がなく益と害のバランスは不確実であるが、抗凝固療法による VTE 予防を行うことの益が害を上回ると判断した。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施にかかわる検討事項

抗凝固療法による出血や、ヘパリンの使用においては heparin-induced thrombocytopenia (HIT) 発症のリスクがあり、実施に際して注意を要する。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

敗血症患者に対する抗凝固療法による VTE 予防の RCT がないことが明らかとなり、今後、抗凝固療法による VTE 予防効果、生命予後に関する RCT の早期実施が望まれる。

疑問

CQ16-3 敗血症患者の VTE 予防はいつまで行うか？

集団:	敗血症および敗血症性ショックの患者。
介入:	機械的予防法（弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法）または抗凝固療法を離床までまたは入院期間中のみ行う。
比較対照:	機械的予防法（弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法）または抗凝固療法を離床後または退院後も行う。
主要なアウトカム:	DVT、PE の発症
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	<p>静脈血栓症（venous thromboembolism, VTE）は手術後などの ICU 患者において肺血栓塞栓症のように致命的な合併症となることがあるが、敗血症患者における VTE のリスクは、その他の ICU 患者より高いという報告があり、VTE に関連した死亡も急性感染症で高いとも報告されている。米国集中治療学会の SSCG2016、日本版 SSCG2016 でも機械的圧迫、抗凝固薬による VTE の予防が推奨されているが、敗血症患者に対する各予防法の実施期間についてエビデンスに基づいた見解は得られていない。VTE 予防として用いられる機械的予防法は圧迫部の血行障害を起こすリスクがあり、抗凝固療法は出血性合併症を起こすリスクがある。このことから、漫然と VTE 予防を行うべきではないが、敗血症患者に対する VTE 予防の至適期間は定まっておらず、臨床現場でも中止時期の判断は施設や担当医によって様々である。</p> <p>以上より、敗血症患者に対して VTE の予防策を行う期間は、敗血症診療ガイドラインにおける重要な臨床課題と考えた。</p>

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	敗血症患者における VTE のリスクは、その他の ICU 患者よりも高いという報告があり、VTE に関連した死亡も急性感染症で高いと報告されている。VTE は肺血栓塞栓症のように致命的な合併症となり得るため、敗血症患者に対して VTE 予防を行うことは重要であるが、VTE 予防として用いられる機械的予防法は圧迫部の血行障害を起こすリスクがあり、抗凝固療法は出血性合併症を起こすリスクがある。敗血症患者に対する VTE 予防の至適期間は定まっておらず、臨床現場でも中止時期の判断は施設や担当医により様々である。以上より、敗血症患者に対して VTE 予防をいつまで行うかという本 CQ の優先度は高いと考える。

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	Systematic review を行ったが PICO に合致する RCT は存在しなかった。 離床が困難な時期には機械的予防法や抗凝固療法により VTE を予防し、離床が可能になった段階で中止することで、機械的予防法による圧迫部の血行障害や抗凝固

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	療法による出血性合併症のリスクを最小限に留めることができると考え、望ましい効果は中等度と判断した。
---	---

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	Systematic review を行ったが PICO に合致する RCT は存在しなかった。離床後や退院後に VTE を発症し、肺塞栓症のような致命的合併症を発症することはあり得るため、望ましくない効果は小さいと判断した。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input checked="" type="checkbox"/> 採用研究なし	Systematic review を行ったが PICO に合致する RCT は存在しなかった。

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	VTE を予防することについて、患者、家族とも重要視すると考えられ、離床後や退院後も弾性ストッキングによる機械的圧迫法や抗凝固療法による VTE 予防の継続を望む場合もあり得ると考える。

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	PICO に合致する RCT が存在しないため不明であるが、VTE の予防効果と合併症を発症するリスクのバランスから、機械的圧迫法および抗凝固療法を離床までまたは入院期間中のみ行うことは、離床後または退院後まで行う場合と比較して、益が害を上回ると判断した。

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	機械的予防法や抗凝固療法にかかる医療従事者の仕事量とそれらにかかるコストを考慮すると、機械的圧迫法および抗凝固療法を離床までまたは入院期間中のみ行うことの容認性は妥当なものである。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	機械的圧迫法および抗凝固療法を離床までまたは入院期間中のみ行うことは実行可能である。

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症患者で、静脈血栓症（venousthromboembolism, VTE）の予防（機械的予防法または抗凝固療法）は、歩行が可能になるまであるいは退院するまで行うことを弱く推奨する。（エキスパートコンセンサス: エビデンス不十分）

正当性

PICO に該当する RCT がなく益と害のバランスは不確実である。機械的予防法または抗凝固療法による VTE 予防の合併症を考慮すると、離床まであるいは退院するまでの期間を VTE 予防の期間とすることが、益が害を上回るものと判断した。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施にかかわる検討事項

一部の患者（自力歩行が不可能、人工呼吸患者のリハビリテーション目的の転院など）では VTE 予防の延長が必要かもしれない。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

敗血症患者に対する VTE 予防期間の RCT がないことが明らかとなり、今後、VTE 予防期間の違いによる VTE 発症率や肺塞栓症など致命的合併症の発症率に関する RCT の実施が望まれる。

疑問

CQ17-1 PICS の予防に早期リハビリテーションを行うか？

集団:	18 歳以上の重症患者 (critically ill patients)
介入:	早期リハビリテーションを実施する
比較対照:	早期リハビリテーションを実施しない
主要なアウトカム:	在院死亡率、在院期間、6 ヶ月時点の SF-36PF、在院時の MRC、6 ヶ月時点の HADS、6 ヶ月時点の MMSE、あらゆる有害事象
セッティング:	ICU
視点:	個人の患者の視点
背景:	ICU 患者における早期リハビリテーションは、患者の筋肉量増加、運動機能改善、早期離床の促進、ADL 改善などが数多く報告されており、PICS を予防しようと考えられる。しかしながら敗血症患者に対する早期リハビリテーションの有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でも早期リハビリテーションの定義・種類・開始時期・実施期間などについては多様性がある。本 CQ では早期リハビリテーションを下記①～④と定義し、PICS への予防効果について検証する。 ①理学療法かつ／または作業療法 (Cognitive Therapy 等は除く) ②ベッド外でのリハビリテーションを含む ③対照群よりも早期に開始されている ④ICU 入室から 1 週間以内に開始されている

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	PICS は、ICU 滞在中および退室後に多くの重症患者に発症し、長期予後の悪化と関連している。PICS 予防に係る早期リハビリテーションの有効性について検証することは優先すべき問題であると考えられる。

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	在院期間 (10RCT : n=1224) に対する効果推定値とその信頼区間は 2.86 日の減少 (5.51 日減少から 0.21 日減少)、6 ヶ月時点の SF-36PF (3RCT : n=241) に対する効果推定値とその信頼区間は 4.65 の増加 (16.13 減少から 25.43 増加)、在院時の MRC (3RCT : n=196) に対する効果推定値とその信頼区間は 4.84 の増加 (0.36 増加から 9.31 増加)、6 ヶ月時点の HADS (1RCT : n=37) に対する効果推定値とその信頼区間は 0.3 の増加 (4.92 減少から 5.52 増加)、6 ヶ月時点の MMSE (1RCT : n=165) に対する効果推定値は 0.6 の増加 (0.25 減少から 1.45 増加) である。 一方、在院死亡 (7RCT : n=924) に対する効果推定値とその信頼区間は 1000 人あたり 15 人の増加 (24 人減少から 71 人増加) であるものの、すべての一次研究における在院死亡率の信頼区間はそれぞれ RR=1 を含んでおり、点推定値も一次研究毎に異なり双方向に位置している。このように死亡率は増加傾向であるが、臨床的な差はないと考えられる。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
----	-----------

<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	有害事象発生（5RCT：n=706）に対する効果推定値とその信頼区間は 1000 人あたり 14 人の減少（38 人減少から 55 人増加）である。
---	--

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	非常に低から低に分類されている。異なる方向性を示すアウトカムがあるため、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も低いグレードである「非常に低」を全体的なエビデンスの確実性とした。

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	PICS 予防に対する早期リハビリテーションにおける各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に死亡や在院期間に対して置く相対的価値は高い。さらに近年、本邦の医療政策として推進されている地域包括ケアシステム構築や健康寿命延伸の文脈において、身体機能・認知機能・精神状態等の機能回復や QOL 向上に対して置く相対的価値が高まっている。以上により、そのばらつきは少ないことが予想される。

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	早期リハビリテーションは、在院期間の短縮と、在院時の MRC の増加を認めた。一方で、早期リハビリテーションは在院死亡率を増加する傾向を示した。以上により、介入優位であるが、在院死亡率の重要度を考慮し、効果バランスはおそらく介入が優位と判断した。

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	患者が負担する費用は、特定集中治療室管理料における早期離床・リハビリテーション加算で算定した場合は 1 日あたり「500 点」、疾患別リハビリテーション料で算定した場合は 1 単位（20 分）あたり「疾患別リハビリテーション料 200 点前後＋早期リハビリテーション加算 30 点＋初期加算 45 点」である。どちらの場合も、患者の個人の視点からおそらく許容できると考える。また、本 CQ における早期リハビリテーションにおいて新たに購入が必要な医療器具等は少なく、医療機関の経営者側の視点からもおそらく許容できると考える。一方で、早期リハビリテーションの実施によって医療者の仕事量が増えることが予測されるが、現行の診療報酬における人員配置等の施設基準上では許容可能と考える。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい	医師または医師の指示のもとで看護師や理学療法士・作業療法士によって実行可能であるが、安全性や実践内容を担保するための基準やプロトコル等を各施設で整備する必要がある。集中治療領域での経験がある医療従事者と、早期リハビリテーションの基準やプロトコル等の整備が確保できれば、すべての ICU において実行可能と考える。

-
- さまざま
 - 分からない

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

敗血症患者で、PICSの予防に早期リハビリテーションを行うことを弱く推奨する（GRADE 2D エビデンスの確実性＝「非常に低」）

正当性

望ましい効果は小さく、望ましくない効果はわずかであり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。早期リハビリテーションによる機能回復や QOL 向上に対して置く人々の相対的価値は高く、コスト面からの容認性もおそらく十分と考える。医師や看護師、理学療法士・作業療法士等の集中治療領域での経験がある医療従事者の配置と、安全性や実践内容を担保するための基準やプロトコル等の整備によって実行可能と予測されることから、ICUにおける標準的治療として早期リハビリテーションを実施することが好ましいと判断した。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施にかかわる検討事項

重症患者全般における標準的治療として早期リハビリテーションを行うことが望まれるが、学会等で示されている開始基準や中止基準等に照らし、各施設の人員配置や構造、利用可能な機器等に適した基準やプロトコルを作成して行うことを考慮する必要がある。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・敗血症に限定した研究
- ・早期リハビリテーションの開始時期や継続期間による有効性
- ・早期リハビリテーションの強度や時間、頻度による有効性
- ・対象者の特徴（重症度、疾患、年齢、栄養状態、従前の ADL 等）に対する早期リハビリテーションの有効性

疑問

CQ17-2 ICU-AW 予防に神経筋電気刺激を行うか？

集団:	重症患者 (critically ill patients)
介入:	神経筋電気刺激
比較対照:	神経筋電気刺激の非実施
主要なアウトカム:	ICU 退室時の ICU-AW 発症率、ICU 退室時の Medical research council (MRC)、人工呼吸器装着日数、院内死亡率
セッティング:	ICU 患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	ICU-AW は、生命予後、身体機能低下や健康関連 QOL 低下と関連している。敗血症や昇圧剤の使用は ICU-AW 発症のリスク因子とされている。神経筋電気刺激は重症患者の筋力低下予防の効果が期待されているが、敗血症患者や昇圧剤の使用患者、浮腫のある患者では有効な筋収縮が得られにくいという報告もあり、敗血症患者に対する神経筋電気刺激の有効性は明らかではない。J-SSCG2016 では、敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、ICU-AW 予防として神経筋電気刺激を実施しないことを弱く推奨された(2C)。その後の知見をふまえて本 CQ では 神経筋電気刺激の ICU-AW の発症予防効果について検証する。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	神経筋電気刺激の ICU-AW の発症予防効果について検証することは意義があると考えられる。

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	ICU 退室時の ICU-AW 発症率 (1RCT : n=28) に対する効果推定値とその信頼区間は 1000 人あたり 0 人の増減(183 人減少から 665 人増加)、ICU 退室時の Medical research council (MRC) (1RCT : n=28) は、Mean Difference 1.00[-4.19-6.19]、人工呼吸器装着日数 (7RCT : n=262) については Mean Difference -1.56[-3.12-0.01]、院内死亡率 (5RCT : n=251) については 1000 人あたり 39 人の減少(174 人減少から 219 人増加、ICU 滞在期間 (5RCT : n=212) は Mean Difference 3.23[-3.35-9.81]とその効果は極めて限定的である

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない	Outcome の 1 つとしてあらゆる有害事象 (疼痛、不快感、パッドのアレルギー) を設定したが、論文の結果に記載がないため、評価できなかったため望ましくない効果については不明である。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致している（効果なし）ため、一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	ICU-AW 予防に神経筋電気刺激における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、ICU-AW の診断基準の一つである筋力に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input checked="" type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	本 CQ においては、すべてのアウトカムが神経筋電気刺激の効果なしを示す結果であったため、患者・家族がおく相対的価値の設定によらず、その効果のバランスは介入あるいは比較対象のいずれも支持しない。

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	患者が負担する費用は、早期離床・リハビリテーション加算算定施設においては1日あたり500点である。ICUで疾患別リハビリテーション料を算定している場合、施設基準Iの施設において20分あたり175点から245点の疾患別リハビリテーション料と初期加算75点の費用となる。どちらの場合も、患者の個人の視点からおそらく許容できるだろう。神経筋電気刺激実施によって医療者の仕事量が増加することが予測されるが、その労働負担は多くないと考えられる。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	介入には“神経筋電気刺激装置”といった機器を要するため、機器を有さない施設での施行は機器の購入などを要する。すなわち、電気筋刺激装置を所有している施設のみが行える介入であり、全施設で実行可能かは現実的には厳しいと考えられる。

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	---	--	--	---------------------------------------

結論

推奨

成人集中治療患者に対して、標準的治療として ICU-AW 予防に神経筋電気刺激を行わないことを弱く推奨する（GRADE 2D：エビデンスの確実性「非常に低」）。

正当性

望ましい効果と望ましくない効果はともにわずかであり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低い」である。標準的治療として ICU-AW 予防に神経筋電気刺激を行うことは好ましくない。しかしながら、そもそも自発的な運動を十分に行えない ICU 患者で深鎮静状態の筋肉を理学療法士が他動的に収縮させることは困難であり、神経筋電気刺激が筋の不動化に対するほとんど唯一の介入手段になり得る。また通常の運動療法に比べて患者に努力を強いる必要がない神経筋電気刺激では、患者と理学療法士双方の負担も軽減され、リハビリテーションの普及に寄与するとも考えられる。

サブグループに関する検討事項

本研究では優先度の関係からハードアウトカムしか評価されなかったが、筋肉量の評価なども今後は検討すべきである。研究グループによって使用機器が異なることや、疾患背景や重症度によっても効果が異なることが予想されるため、詳細なサブグループ解析の必要性がある。

実施にかかわる検討事項

重症患者全例に対する標準的治療としては行わないことが望まれる。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に関するさらなる検討が求められるだろう。

- 敗血症に限定した研究
- EMS 導入による理学療法士の負担の軽減の検討
- EMS 導入による早期リハビリテーション開始の検討
- EMS 導入によるリハビリテーション施行患者数の検討

疑問

CQ17-3 敗血症に対して ICU-AW の予防に他動関節運動療法を行うか？

集団:	成人集中治療患者
介入:	他動関節運動療法（または通常のリハビリテーション介入に加えた集中的な他動関節運動療法の実施）
比較対照:	他動関節運動療法の非実施（または通常のリハビリテーション介入）
主要なアウトカム:	筋力（握力、Medical research council (MRC)）、運動耐容能（6MWD）、日常生活動作（FIM）、ICU 滞在日数または在院日数、人工呼吸器装着期間または挿管期間、あらゆる有害事象
セッティング:	ICU
視点:	個人の患者の視点
背景:	ICU-AW 発症は、人工呼吸器装着期間、ICU 在室日数、在院日数の延長と関連しうるが、ICU-AW に対する有効な治療法は確立しておらず、その予防策が期待されている。重症な敗血症患者では積極的運動療法が困難な場合が多く、他動関節運動療法が主体となる。他動関節可動域練習により、筋力や運動能力の改善や拘縮の予防が期待されるが、敗血症患者における有効性は明らかではなく、本 CQ では他動関節運動療法の ICU-AW の発症予防効果について検証する。

評価

問題

この問題は優先事項ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>ICU-AW 発症は患者の予後不良と関連があり、予防のために早期よりリハビリテーション介入が開始される。重症な敗血症患者に対して、リハビリテーション介入初期は他動関節運動療法が主体となることが多く、他動関節運動療法の有効性を明確にすることは、リハビリテーション介入計画を考える上で重要である。</p>

望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>MRC score (3RCT: N=366)に関する効果推定値とその信頼区間は 0.96 減少(4.13 減少から 2.21 多い)であり、6MWD (2RCT:N=173)に関する効果推定値とその信頼区間は 10.5m 増加(63.45m 減少から 84.46m 増加)であり、FIM (1RCT:N=115)に関する効果推定値とその信頼区間は 3 増加 (5.42 減少から 11.42 増加)である。ICU 滞在期間(4RCT:N=277)に関する効果推定値とその信頼区間は 0.36 日増加(1.79 日減少から 2.51 日増加)であり、在院日数(4RCT:N=277)に関する効果推定値とその信頼区間は 0.74 日増加 (3.68 日減少から 5.15 日増加)であり、人工呼吸器装着期間(4RCT:N=531)に関する効果推定値とその信頼区間は 0.14 日増加 (1.03 日減少から 1.31 日増加)である。あらゆる有害事象 (3RCT: N=416)に関する効果推定値とその信頼区間は 1000 人あたり 18 人の減少(42 人減少から 38 人増加)である。臨床的に重要な MRC、6MWD、FIM の 3 指標のうち 2 つの指標 (6MWD, FIM) が介入群で優勢であり、かつ有害事象も介入群で低いという結果であった。また、対照が優勢であったアウトカム (MRC、ICU 滞在期間、在院日数、人工呼吸器装着期間) では、臨床的にはわずかな変化であり、これらはチャンス (偶然の産物) などによって説明可能であり、アウトカムに大きな影響を与えないと考えられる。よって、望ましい効果は“小さい”とした。</p>

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス

<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	あらゆる有害事象（3RCT：N=416）に関する効果推定値とその信頼区間は 1000 人あたり 18 人の減少（42 人減少から 38 人増加）である。
---	--

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	非常に低から低に分類されている。異なる方向性を示すアウトカムがあるため、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も低いグレードである「非常に低」を全体的なエビデンスの確実性とした。

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	敗血症患者に対する他動関節運動療法におけるアウトカムに関する、患者の価値観についてのデータはない。一般的に、ICU-AW の診断基準の一つである筋力や ICU 滞在日数に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	本 CQ においては、望ましい効果は小さく、望ましくない効果はわずかであった。患者がおく相対的価値の設定によらず、おそらく介入が優位であると考ええる。

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	有害事象はリスクが低い可能性が高い。他動関節運動療法は ICU での早期リハビリテーションの一部であり、通常の日常診療範囲のものである。患者が負担する費用は、早期離床・リハビリテーション加算算定施設においては 1 日あたり 500 点である。ICU で疾患別リハビリテーション料を算定している場合、施設基準 I の施設において 20 分あたり 175 点から 245 点の疾患別リハビリテーション料と初期加算 75 点の費用となる。どちらの場合も、患者の個人の視点からおそらく許容できるだろう。他動関節運動療法によって医療者の仕事量が増加することが予測されるが、その労働負担は多くないと考えられる。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい -----	多くの施設において、医師、看護師、リハビリテーション関連職種による徒手的な他動関節運動療法であれば実行可能である。

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> さまざま
<input type="checkbox"/> 分からない | |
|---|--|

パブリックコメント用

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="checkbox"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="checkbox"/>	当該介入の強い推奨 <input type="checkbox"/>
---	--	--	---	---------------------------------------

結論

推奨

成人集中治療患者に対して、標準治療として他動関節運動療法を行うことを弱く推奨する（GRADE 2D：エビデンスの確実性「非常に低」）。

正当性

望ましい効果は小さく、望ましくない効果はわずかであり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。容認性や実行可能性は高く、他動関節運動療法は早期離床・リハビリテーションの一部として初期に行われているものである。それらを総合的に判断し、条件付きの推奨とした。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施にかかわる検討事項

本介入における医師、看護師、リハビリテーション関連職種の労働負担は多くないと考えられる。ただし、研究で示されているようなベッド上でのリハビリテーション器具の新たな購入費も考慮する必要がある。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・敗血症患者への有効性の検証
- ・循環動態が不安定なためベッド外への早期離床・リハビリテーションが困難な患者群に対する有効性の検証