

疑問

CQ18-1 小児敗血症の初期蘇生に診療アルゴリズムを用いるか？

集団:	Goldstein 定義での敗血症性ショック、重症敗血症、または感染症による臓器障害を来した小児患者（新生児領域を除く）
介入:	診療アルゴリズム（ACCM-PALS アルゴリズム、EGDT を含む）を利用した管理
比較対照:	診療アルゴリズムに依らない管理
主要なアウトカム:	死亡；ショック離脱期間
セッティング:	ICU
視点:	個人の患者の視点
背景:	小児敗血症性ショックの治療に際して、体系的なアプローチで評価と介入を行い、可能な限り早急にショックから回復させることが重要である。小児敗血症に対する American College of Critical Care Medicine - Pediatric Advanced Life Support (ACCM-PALS)アルゴリズムは世界的に普及しているが、その妥当性と信頼性の検証が必要であると考えられる。

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 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	小児敗血症患者の致死率は高く、治療成績を向上させる介入方法の確立は急務である。初期輸液蘇生を中心とする ACCM-PALS アルゴリズムは世界的に普及しているが、輸液過剰への警鐘もあり、本 CQ の優先度は高い。

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 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	本 CQ に対する RCT は存在せず、1 件の観察研究を採用し、ROBINS-I に則って効果とバイアスの評価を行った。採用された 1 件の観察研究では、ACCM/PALS アルゴリズムが介入としてコホート比較で検討されていた。 死亡アウトカム（1 観察研究：N=91）に対する効果推定値は RD 1,000 人あたり 303 人少ない（95% CI: 357 人少ない～107 人少ない）であり、望ましい効果が期待される。 なお、ショック離脱期間のアウトカムについてはそれを検討した文献が得られず、介入の効果は推定できなかった。

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 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	望ましくない効果となる重大なアウトカムの評価は事前に計画されなかった。診療アルゴリズムを用いて初期蘇生を実施することにより輸液過剰を来すことが懸念されるが、その影響は死亡率の上昇に反映されると予測できるため、それ以外の望ましくない効果をもたらすアウトカムを重大なものとしては検討しなかった。

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 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	採用されたのは 1 件の前後比較による観察研究のみである。診療アルゴリズム群が比較対照よりも軽症となりうるが、重症度などの交絡因子の調整は行われていなかった。唯一検討されたアウトカムに対するエビデンスの確実性は「低」であるが、1 件の観察研究のみにもとづく非常に深刻なバイアスのリスクと、イベント数が小さいことに起因する深刻な不精確さを加味し、エビデンス総体としては「非常に低」と判断した。

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	小児敗血症患者に対して、診療ガイドラインを利用した管理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、死亡アウトカム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	本 CQ においては望ましくない効果をもたらすアウトカムが検討されていないが、望ましい効果は大きく、介入が優位と推定するのが妥当であろう。

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	本介入に伴うコストは通常の敗血症診療に伴う介入と同等である。早期の昇圧剤使用などが実施されたとしても、そのコストは患者・家族の個人の視点からおそらく許容できる。一方、診療アルゴリズムを利用した介入は来院後短時間で多くのバンドル化された介入を実施する必要がある。小児敗血症性ショックの発生頻度が成人より低いにしても、特に人手が乏しい施設での医療者にとっては労力の増加は免れ得ないが、介入を否定するほどではないと考える。

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 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	診療アルゴリズムにバンドル化された個々の介入は短時間のうちに実施する必要があり、広く世界に普及しているアルゴリズムとは言え、人手やスキルの問題などにより本介入を実行できない施設が存在する可能性がある。

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

小児敗血症の初期蘇生に診療アルゴリズムを使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

採用された研究は1件の観察研究のみであり、ACCM/PALSアルゴリズムに基づいた介入が検討されていた。介入に関して望ましい効果が期待できるにせよ、非常に深刻なバイアスも含むことからエビデンスの確実性は「非常に低」である。したがって、介入に対する強い推奨はできない。なお、小児敗血症の診療アルゴリズムの主体となる介入は初期輸液蘇生である。初期輸液蘇生に限定した介入効果を検討した多施設非盲検RCT（FEAST trial）では、急速輸液なし群と比較して急速輸液群で死亡率が高い結果となった。これは輸液過剰に対する警鐘とも言えるが、日本と診療環境が異なることに留意する必要がある。また、成人のearly goal-directed therapy (EGDT)を検討した3つの大規模RCTでは、いずれも生命予後は改善しなかったが、EGDTに依らない通常管理群でも割り付け開始前に比較的充分量の初期輸液蘇生がなされていたことを考慮する必要がある。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

小児敗血症の初期蘇生においては、末梢循環不全や臓器灌流の改善所見をこまめに評価すると同時に、湿性ラ音や新たな努力呼吸、肝腫大といった輸液過剰の所見の出現を見逃さないように注意する。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

既に広く世界に普及している診療アルゴリズムであり、日本と同等の診療環境下でのRCT実施は困難であることが予想される。しかしながら、輸液過剰に対して警鐘的な示唆が報告されるなど、小児敗血症の初期蘇生アルゴリズムを構成する個々の介入要素については今後も慎重な検討が必要である。

疑問

CQ18-7 小児敗血症性ショックに対して第一選択の循環作動薬としてドパミンを使用するか？

集団:	Goldstein 定義での敗血症性ショック小児
介入:	初期循環管理におけるあらゆる投与量、投与期間のドパミン投与
比較対照:	初期循環管理におけるあらゆる投与量、投与期間のアドレナリン投与またはノルアドレナリン投与
主要なアウトカム:	全原因死亡；ショック離脱期間；ICU 治療期間；あらゆる重篤な副作用（院内感染症など）
セッティング:	ICU
視点:	個人の患者の視点
背景:	日本版敗血症診療ガイドライン 2016 では、「小児敗血症性ショックに対する循環作動薬は、どのようにするか？」という CQ に対して、「小児の敗血症性ショック患者に対する昇圧薬は、アドレナリンを第一選択とする（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「C」）」という意見が提示されている。また成人の敗血症性ショックでドパミンではなくノルアドレナリンを第一選択としているように、血管拡張性ショックの病態で α 作用を求める場合であっても、ノルアドレナリンに優先してドパミンを用いる根拠は乏しいと考えられる。しかしながら、ガイドライン 2016 ではドパミンを使用することに対する意見が明示されていないため、日本の臨床現場では小児敗血症性ショックに対して未だにドパミンが使用されており（データなし）、アドレナリンやノルアドレナリンに比した効果の弱さや免疫抑制作用などから、患者のアウトカムを悪化させている可能性がある。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。

評価（対アドレナリン）

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	<p>日本版敗血症診療ガイドライン 2016 では「小児の敗血症性ショックに対する昇圧薬は、アドレナリンを第一選択とする（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「C」）」ことが提案された。しかしながら従来からの慣習によってドパミンを第一選択として使用している医療従事者も相当数いると思われる。しかし、アドレナリンやノルアドレナリンに比した効果の弱さや免疫抑制作用などから、ドパミンを第一選択として使用することで患者のアウトカムを悪化させる可能性がある。よってこの CQ は優先度が高いと考える。</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 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>今回採用された 2 つの RCT ではいずれもアドレナリンが比較対照に設定されていた。PICU 滞在日数のアウトカム（1 RCT : N=60）に対する効果推定値は、MD 1.00 日短い（95% CI: 3.95 日短い~1.95 日長い）と、望ましい効果は限定的である。</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 checked="" 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 type="checkbox"/> 分からない	<p>全原因死亡の代わりに 28 日死亡をアウトカム（2 RCT : N=180）として検討したところ、介入に対する効果推定値は RD 1,000 人あたり 130 人多い（95% CI: 20 人多い~240 人多い）と大きな望ましくない効果を認める。</p> <p>また、ショック離脱のアウトカムについては、1 時間以内のショック離脱（1 RCT : N=60）と循環作動薬離脱日数（1 RCT : N=120）を検討したが、前者の効果推定値は RD 1,000 人あたり 280 人少ない（95% CI: 500 人少ない~70 人少ない）、後者の効果推定値は MD 4.8 日短い（95% CI: 8.44 日短い~1.16 日短い）と、介入の効果はかなり劣っている。</p>

	さらに、重篤な副作用（医療関連感染＋虚血）のアウトカム（2 RCT：N=180）に関する効果推定値はRD 1,000人あたり130人多い（95% CI: 50人少ない～320人多い）であり、総合的に望ましくない効果は大きいと判断する。
--	---

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	各アウトカムの効果推定値の方向性は一定ではなく、最も低いアウトカムの確実性を採用し、全体的なエビデンスの確実性は「低」である。さらに、いずれのアウトカムに対しても深刻か非常に深刻な不精確さを内包しており、かつ採用された研究におけるドパミンとアドレナリンの力価が相当していないことが懸念される。したがって、最終的に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」とする。

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	小児敗血症性ショックに対する循環作動薬における、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、死亡アウトカム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 checked="" 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 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	第一選択薬としてドパミンを使用する介入に対する望ましい効果はわずかで、望ましくない効果は大きい。患者・家族が置くアウトカムの相対的価値の設定によらず、総じて望ましい効果と望ましくない効果のバランスは比較対照のアドレナリンが優位である。

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	ドパミンの薬価は非常に低く、患者・個人の視点からは許容できると考えられる。また、アドレナリンよりもドパミンのほうが使い慣れている医療従事者もいると考えられるが、薬剤の準備や使用の労力に差はないと考えられる。

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 type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい -----	介入は多くの医療施設において実行可能である。

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

判断の要約（対アドレナリン）

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おそくなし	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（対アドレナリン）

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"/>
---	---	--	--	---------------------------------------

評価（対ノルアドレナリン）

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	日本版敗血症診療ガイドライン 2016 では「小児の敗血症性ショックに対する昇圧薬は、アドレナリンを第一選択とする（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「C」）」ことが提案された。しかしながら従来からの慣習によってドパミンを第一選択として使用している医療従事者も相当数いると思われる。しかし、アドレナリンやノルアドレナリンに比した効果の弱さや免疫抑制作用などから、ドパミンを第一選択として使用することで患者のアウトカムを悪化させる可能性がある。よってこの CQ は優先度が高いと考える。

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 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	第一選択薬としてドパミンとノルアドレナリンを比較した RCT は存在しなかったことから、死亡率低減やショック離脱のアウトカムに関してドパミンに望ましい効果があるかどうかは不明である。しかしながら、末梢血管拡張性ショックの循環動態と呈する患者においては、 α 受容体刺激作用が主体となるノルアドレナリンを第一選択として使用することは、薬理的に合理的な選択と言える。

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	第一選択薬としてドパミンとノルアドレナリンを比較した RCT は存在しなかったため、重篤な副作用（医療関連感染+虚血）のアウトカムに関してドパミンに望ましくない効果があるかどうかは不明である。しかしながら、両薬剤とも α 作用と β 作用を併せ持つ一方で、ドパミン受容体に対する作用はドパミンに限られていることから、プロラクチン分泌抑制を介した免疫抑制による医療関連感染症のリスクはドパミンにだけ存在する可能性は否定できない。

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 type="checkbox"/> 高 ----- <input checked="" type="checkbox"/> 採用研究なし	設定した PICO に合致するような、第一選択薬としてドパミンとノルアドレナリンを比較した RCT は存在しなかった。なお、アドレナリンとノルアドレナリンを比較した RCT も存在しなかった。

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	小児敗血症性ショックに対する循環作動薬における、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、死亡アウトカム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 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	末梢血管拡張性ショックの循環動態を呈する患者においては、第一選択薬としてノルアドレナリンに対してドパミンは、望ましい効果はわずかで、望ましくない効果は小さく、比較対照のノルアドレナリンがおそらく優位と判断する。

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	ドパミンの薬価は非常に低く、患者・個人の視点からは許容できると考えられる。また、ノルアドレナリンよりもドパミンのほうが使い慣れている医療従事者もいると考えられるが、薬剤の準備や使用の労力に差はないと考えられる。

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 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	介入は多くの医療施設において実行可能である。

判断の要約（対ノルアドレナリン）

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

小児敗血症性ショックに対して第一選択の循環作動薬としてドパミンを使用せず、循環動態に応じてアドレナリンかノルアドレナリンを選択することを弱く推奨する（アドレナリンに対しては GRADE 2D：エビデンスの確実性＝「非常に低」、ノルアドレナリンに対してはエキスパートコンセンサス：エビデンス不十分）。

正当性

第一選択の循環作動薬としてドパミンを使用する介入の望ましい効果は比較対照のアドレナリンに対してわずかであり、望ましくない効果は大きい。ただし、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、第一選択の循環作動薬としてドパミンとノルアドレナリンを比較した RCT は存在しない。しかし、ドパミンはノルアドレナリンよりも α 受容体刺激作用の割合が小さく、ドパミン受容体を介したプロラクチン分泌抑制による免疫抑制作用も懸念されるため、末梢血管拡張性ショックの循環動態を呈する患者においてはノルアドレナリンを選択することが妥当と考えられる。

これらを総合的に判断し、小児敗血症性ショックに対する第一選択の循環作動薬としてドパミンを条件付きの非推奨とした。なお、第一選択の循環作動薬として、アドレナリンやノルアドレナリンに優先してドパミンを使用することは好ましくはないが、アドレナリンやノルアドレナリンが使用できない状況などにおいてその使用を否定するものではない。

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

アドレナリンもノルアドレナリンも α 受容体刺激作用と β 受容体刺激作用の両方を併せ持つが、アドレナリンに比べてノルアドレナリンは相対的に α 受容体刺激作用が強い。したがって、十分な輸液後の臨床的な評価において、末梢血管拡張性ショックと考えられる場合にはノルアドレナリンの選択も考慮される。

なお、本 CQ で採用された 2 つの RCT において、ドパミンとアドレナリンの用量調整プロトコールは同一ではないことに留意する。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今回採用された 2 つの RCT はいずれもサンプル数、イベント数が小さく、各アウトカムの検討結果は不精確である。小児敗血症性ショックに対する循環作動薬の第一選択を検討するより大規模な RCT の実施が必要である。また、その研究実施の際には、より臨床現場の実態に即した薬剤用量の調整プロトコールの検討が望まれる。

疑問

CQ18-8 小児敗血症性ショックに対して循環作動薬としてバゾプレシンを使用するか？

集団:	Goldstein 定義での敗血症性ショックまたは血管拡張性ショック小児
介入:	あらゆる投与量、投与期間のバゾプレシン投与
比較対照:	あらゆる投与量、投与期間のノルアドレナリン投与またはプラセボ投与
主要なアウトカム:	全原因死亡；ショック離脱期間；ICU 治療期間；あらゆる重篤な副作用（虚血・壊死など）
セッティング:	ICU
視点:	個人の患者の視点
背景:	日本版敗血症診療ガイドライン 2016 では、「小児敗血症性ショックに対する循環作動薬は、どのようにするか？」という CQ に対して、「小児の敗血症性血管拡張性ショックに対して、バゾプレシンを使用しない（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「C」）」という意見が提示されており、カテコラミン不応性ショックでは、バゾプレシン以外の追加治療を行った上で V-A ECMO も考慮可とされている。バゾプレシンは他のカテコラミンと異なるメカニズムによる昇圧作用によって ECMO を回避できる可能性があり、特に V-A ECMO の導入が容易でない臨床現場では、現場の判断でバゾプレシンが用いられている可能性がある。一方で、生命予後の悪化などの害がある可能性もあり、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。

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	<p>バゾプレシンは他のカテコラミンと異なるメカニズムによる昇圧作用によって、カテコラミン不応性ショックに陥った小児敗血症性ショック患者の循環動態を改善し、ひいてはアウトカムを改善する可能性がある。一方で、虚血や生命予後の悪化などの害がある可能性もあり、その利益と害のバランスは明らかではない。よってこの CQ は優先度が高いと考える。</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>本 CQ では 2 つの RCT が採用されたが、介入として 1 つはバゾプレシン、もう 1 つはその誘導体であるテルリプレシンが使用され、比較対照はそれぞれプラセボと通常治療であった。PICU 在室日数（2 RCT : N=123）のアウトカムに対する効果推定値は MD 3.64 日短い（95% CI: 9.82 日短い～2.53 日長い）と、小さいながら望ましい効果を認める。</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 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	<p>死亡アウトカム（2 RCT : N=123）に関する効果推定値は RD 1,000 人あたり 60 人多い（95% CI: 130 人少ない～250 人多い）である。また、循環作動薬離脱までの時間（1 RCT : N=65）に関する効果推定値は MD 2.60 時間長い（95% CI: 49.95 時間短い～55.15 時間長い）。</p> <p>さらに、重篤な副作用（指趾虚血、血栓、心停止、消化管出血）のアウトカム（2 RCT : N=123）に関する効果推定値は、RD 1,000 人あたり 40 人多い（95% CI: 60 人少ない～140 人多い）であり、バゾプレシンによる望ましくない効果は総合的に見て中等度である。</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 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	検討したすべてのアウトカムにおいて、バイアスのリスクと非直接性は深刻で、かつ不正確さは非常に深刻であり、各々のエビデンスの確実性は非常に低い。効果推定値の方向性も一致していない。よ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。

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	小児敗血症性ショックに対する循環作動薬における、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、死亡アウトカム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 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	介入による望ましい効果は小さく、望ましくない効果は中等度である。患者・家族が置くアウトカムの相対的価値の設定によらず、その効果のバランスはおそらく比較対照を支持する。

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	ビトレンシ注射液 20 の薬価は 668 円/アンプルと高くなく、患者・家族の個人の視点から許容できる。パゾプレシ投与に関わる医療関係者の労力も限定的である。この選択肢は重要な利害関係者にとっておそらく妥当なものである。

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 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	介入は多くの医療施設において実行可能である。

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

小児敗血症性ショックに対して循環作動薬としてバゾプレシンを使用し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

介入による望ましい効果は小さく、望ましくない効果は中等度であり、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。標準的治療としてバゾプレシン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

本 CQ の PICO を満たす RCT は 2 件だったが、小児敗血症性ショック患者だけを対象としたサブグループ解析は事前に計画されておらず実施できなかった。

実施にかかわる検討事項

バゾプレシン投与時には、指趾虚血などの重篤な副作用に注意し、望ましい効果がありそうかどうかを個々の患者で評価し、漫然と投与しないようにする。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

本 CQ で検討した 2 件の RCT のうち、1 件は敗血症性ショック以外の血管拡張性ショックの患者も含まれ、もう 1 件は敗血症性ショックの患者が対象だが、介入薬は国内未発売のバゾプレシンアナログであるテルリプレシン (Terlipressin) を介入薬としていた。よって、小児敗血症性ショック患者のみを対象として、バゾプレシンの効果を評価する RCT が望まれる。

疑問

CQ18-9 初期輸液と循環作動薬に反応しない小児敗血症性ショックに対してステロイド投与を行うか？

集団:	Goldstein 定義での敗血症性ショックで、初期輸液と循環作動薬に不応である小児（新生児を除くすべて、18 歳未満）
介入:	定期的（ルーチン）なステロイドの全身投与（投与方法、体重あたりの量は限定しない）
比較対照:	定期的（ルーチン）なステロイドを行わない。（ルーチン以外、例えばステロイド全身投与の適応が広く認められている疾患等への敗血症ショック離脱を目的としない使用は C に含む。）
主要なアウトカム:	ICU 死亡率； 病院入院期間； ショック離脱期間； 人工呼吸期間； 二次感染など（VAP やカテーテル関連を含む）の合併症
セッティング:	ICU
視点:	個人の患者の視点
背景:	現在まで小児患者に対するルーチンのステロイド使用については様々な議論がなされ、関連する質の高い研究も少なからず存在している。前回ガイドライン策定における本課題に対する SR では、現状資料（RCT）は十分に存在せず、本邦で対象となるような小児患者にルーチンで使用しないこと（すること）が弱く推奨されている。ステロイドのルーチン使用の是非は、その薬効特徴上、生命予後改善などの予想される益と関連合併症（二次感染など）などの害を他薬剤にも決して注意深く評価する必要があり、最新のエビデンスを集約し理解しておくことは大変重要であると考えられる。ここでは「敗血症ショック」に対するルーチンのステロイド使用を扱うこととする。

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 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	小児敗血症患者の致死率は依然として高く、治療成績を向上させる介入法の確立は急務である。現状では、ルーチンのステロイド投与の有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でもその投与判断については多様性がある。

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	死亡アウトカムに関しては事前設定に基づいて検索した結果、3 つの RCT を解析対象とした。死亡（3 RCT : N=155）に関する効果推定値は、RD 1,000 人あたり 40 人少ない（95% CI: 167 人少ない～130 人多い）であり望ましい効果は限定的である。 また、ショック離脱期間は 2 つの RCT が解析対象となり、一方（1 RCT : N=68）はルーチンステロイド投与（平均 60.0 時間、SD 21.6 時間）と比較対照（平均 139.2 時間、SD 43.2 時間）、他方（1 RCT : N=38）はルーチンステロイド投与（中央値 49.5 時間、IQR 26 - 144 時間）と比較対照（中央値 70 時間、IQR 12 - 269 時間）と、一定の効果が推定された。

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 <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>二次感染合併症（3 RCT : N=155）のアウトカムに対しては、介入による効果推定値は、RD 1,000 人あたり 41 人 多い (95% CI:73 人 少ない ~ 284 人 多い)。</p> <p>また、入院期間は 2 つの RCT が解析対象となり、一方（1 RCT : N=68）はルーチンステロイド投与（平均 11.4 日、SD 8.2 日）と比較対照（平均 8.2 日、SD 5.3 日）、他方（1 RCT : N=49）はルーチンステロイド投与（中央値 10.7 日、IQR 5.4 - 25.9 日）と比較対照（中央値 9.6 日、IQR 7.1 - 20.9 日）とわずかながら介入群での延長を認めた。</p> <p>したがって、全体として望ましくない効果は少し増加すると考えられる。</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 <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	リサーチエビデンス <p>各アウトカムの効果の方向性は一定しておらず、全体的なエビデンスの確実性は「非常に低い」とする。また、すべてのアウトカムにおいてサンプル数、イベント数とも極端に少なく不精確であることを勘案し、最終的に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>
--	---

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 <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	リサーチエビデンス <p>小児敗血症患者に対するルーチンのステロイド投与における、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、死亡アウトカム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 <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 <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	リサーチエビデンス <p>介入による望ましい効果は小さく、望ましくない効果も小さいと考えられ、患者・家族が置くアウトカムの相対的価値の設定によらず、介入も比較対照もいずれも支持されない。</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 <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	リサーチエビデンス <p>本介入に伴うコストは伴うコストは、ヒドロコルチゾン 1 mg/kg を 4 回/日投与した場合、100 mg（瓶）が 200-400 円であることから一日約 800-1600 円となる。患者・家族の個人の視点からおそらく許容できるだろう。また、ヒドロコルチゾン投与に際しての医療者の労力もわずかである。</p>
---	--

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断 <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	リサーチエビデンス <p>本介入は多くの施設において実行可能である。</p>
--	--

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

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

初期輸液と循環作動薬に反応しない小児敗血症性ショックに対して、ルーチンのステロイド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

初期輸液と循環作動薬に反応しない小児敗血症性ショックに対するステロイド投与に関しては、ショック離脱を早めるかもしれないという望ましい効果と、二次感染症の合併を増やして入院期間を延長させるかもしれないという望ましくない効果とが、いずれも小さい程度で拮抗しており、生命予後を改善するわけではない。また、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。初期輸液と循環作動薬に反応しない小児敗血症性ショック患者に対してルーチンのステロイド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

なし

実施にかかわる検討事項

先天性副腎皮質過形成症を基礎に持つ患者や、長期間にわたってステロイド投与を受けている患者が敗血症に罹患した際には、ショックの有無に関係なくステロイドカバーが不可欠である。

監視と評価

2020年現在28日死亡率をプライマリーアウトカムとした大規模多施設ランダム化比較研究が行われている。

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401398>

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。

- 二次感染、高血糖を含む合併症に関して
- 患者因子あるいは感染源等による効果の不均質性に関して
- 長期予後また機能予後に関して
- 持続的腎代替療法や血管作動薬の使用（必要性）に関して
- コストに関して

疑問

CQ18-10 小児敗血症で循環動態が安定している場合に赤血球輸血はいつ開始するか？

集団:	敗血症に限らず重篤な疾患（循環動態が安定している場合）の小児患者（新生児領域を除く）
介入:	低めの Hb 閾値での輸血開始
比較対照:	高めの Hb 閾値での輸血開始
主要なアウトカム:	全原因死亡；ICU 入室期間；病院入院期間；人工呼吸期間；赤血球輸血合併症
セッティング:	ICU、ただし外傷を含む急性期外科疾患は除く
視点:	個人の患者の視点
背景:	敗血症に付随する臓器不全の一環としての凝固能異常あるいは造血能抑制などから治療経過中に重度の貧血をきたすことは稀ではない。疾患背景の多様性あるいは幅広い年齢体重の患者を扱うことなどから、小児集中治療においては成人患者にも決して慎重に輸血閾値を勘案する必要がある。近年では特に必要以上の輸血暴露を避けるという観点から、より低い目標赤血球輸血閾値を中心にその是非についての検討がなされており、その診療に於ける最新のエビデンスを整理しておくことは非常に有益であると考えられる。そのため本ガイドラインにおいて重要臨床課題として取り上げることとした。

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 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	重篤な疾患の入室患者は凝固能異常や造血能抑制などから、貧血をきたすことは少なくない。近年、必要以上の輸血暴露を避けるという観点から、より低い目標赤血球輸血閾値を中心に輸血の是非についての検討がなされており、その診療における最新のエビデンスを整理しておくことは重要である。そのため、赤血球輸血に関する本 CQ の優先度は高いと考えられる。 なお、循環動態が安定している状況では、敗血症患者と非敗血症患者とで赤血球輸血の意義に大きな違いがあるとは考えにくく、本 CQ では広く循環動態が安定している小児重症患者を対象とした。

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	組み入れられた 2 件の RCT ではいずれも、介入群では赤血球輸血を開始するヘモグロビン閾値が低めに（両研究とも 7 g/dL）、対照群では高めに（Lacroix 2007 では 9.5 g/dL、Akyildiz 2018 では 10 g/dL）設定されていた。このうち 1 件の RCT（Lacroix 2007）では目標ヘモグロビン値も介入群では低め（8.5~9.5 g/dL）、対照群では高め（11~12 g/dL）に設定されていたが、もう 1 件の RCT（Akyildiz 2018）では両群とも目標ヘモグロビン値が設定されていなかった。 全原因死亡（2 RCT; N=797）のアウトカムに関しては、介入の効果推定値は RD 1,000 人あたり 6 人少ない（95% CI: 28 人少ない~38 人多い）であった。また、ICU 入室期間（2 RCT; N=797）と人工呼吸期間（2 RCT; N=797）のアウトカムに関しては、それぞれに対する介入の効果推定値は MD 0.62 日短い（95% CI: 1.76 日短い~0.51 日長い）、ならびに MD 0.00 日（95% CI: 0.84 日短い~0.84 日長い）であった。 いずれのアウトカムに関しても、望ましい効果は認められなかった。

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 type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	赤血球輸血合併症として、ヒト由来であるため、感染症やアナフィラキシーなどの副作用が挙げられる。また、赤血球輸血が水分負荷や肺障害を引き起こすこともありうる。 赤血球輸血合併症のアウトカム（1 RCT; N=637）に関しては、介入の効果推定値は RD 1,000 人あたり 28 人多い（95%CI: 62 人少ない～153 人多い）と、望ましくない効果は増えない可能性が高い。
--	--

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 <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	リサーチエビデンス 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「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 <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	リサーチエビデンス 赤血球輸血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。救命可否や合併症のアウトカムに関する価値観の相違は考えづらいが、それでも輸血忌避の宗教的信条を優先する患者や家族もあり、価値観と意向は不確実である。
--	---

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 <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 <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	リサーチエビデンス 本 CQ では、赤血球輸血を開始するヘモグロビン閾値を低めに設定してもすべてのアウトカムにおいて効果なしという結果であったため、患者・家族が置くアウトカムの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照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 <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 <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	リサーチエビデンス 有害事象のリスクは低く、介入に伴うコストは約 17,000 円（赤血球液 2 単位）である。また、介入を実施するにあたっての医療者の労力は減少する。したがって、本介入は許容できる。
---	--

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断 <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 <hr/>	リサーチエビデンス 輸血を制限する介入の方が多くの医療施設では実行が容易である。
---	--

- | | |
|---|--|
| <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

循環動態の安定している重篤な小児敗血症患者において、ヘモグロビン値 7.0 g/dL を閾値として赤血球輸血を開始することを弱く推奨する (GRADE 2C : エビデンスの確実性 = 「低」)

正当性

望ましい効果と望ましくない効果にはいずれも差がなく、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。循環動態の安定している重篤な小児患者において、介入に関わるコストや拾い切れていないであろう長期合併症などを考慮すると、高めのヘモグロビン閾値での赤血球輸血は推奨されないが、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

サブグループ解析は実施していない。

実施にかかわる検討事項

本 CQ で採用された 2 つの RCT からは、循環状態の安定している重篤な小児敗血症患者において、ヘモグロビン値 7 g/dL 以下に至ったら赤血球輸血を開始することが妥当と考えられる。また、チアノーゼ性心疾患などの基礎疾患を持つ患者では、より高めの閾値での赤血球輸血の開始を考慮する必要があるかもしれない。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後の研究として、小児敗血症患者に限定した赤血球輸血を開始するヘモグロビン閾値設定の検証が強く望まれる。

疑問

CQ18-11 急性腎障害を伴わない小児敗血症に対して敗血症の治療として血液浄化療法を行うか？ (血漿交換を含む)

集団:	Goldstein 定義での重症敗血症、または感染症による臓器障害として定義される敗血症小児
介入:	血液透析、血液濾過、血液吸着、血漿交換などの血液浄化療法施行例（ただし腹膜透析は含まない）
比較対照:	血液浄化療法非施行
主要なアウトカム:	全原因死亡；ICU 入室期間；人工呼吸期間；ショック離脱期間；あらゆる重篤な副作用
セッティング:	ICU
視点:	個人の患者の視点
背景:	SSCG2016 では成人敗血症に対する血液浄化療法の施行について推奨していない。成人敗血症患者において敗血症治療目的の血液浄化療法に関する RCT は複数の報告がある。JSSCG2016 では小児敗血症に対する治療目的の血液浄化療法の施行について推奨の提示はできない、と結論付けた。小児における血液浄化療法の導入は体格などの問題からブラッドアクセス確保の困難性などの小児特有の問題点を有する。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。

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 <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>小児敗血症患者の死亡率は依然として高く、救命率を向上させる治療・介入方法の確立は重要な命題である。JSSCG2016 では小児敗血症に対する治療目的の血液浄化療法の施行について推奨の提示はできない、と結論付けたが、実臨床の現場においては急性腎障害を伴わない小児敗血症患者に対する血液浄化療法施行の可否に関する判断に多様性がある。</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 <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>今回の事前設定に基づいた検索により対象となった研究は 1 件のみであった。ICU 入室期間、人工呼吸期間、ショック離脱期間という各アウトカムに関してはデータがなく評価できなかったが、全死亡は増加すると推定されるため望ましい効果は期待できない。</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 checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま	<p>全原因死亡というアウトカム（1 RCT：N=48）に関して、効果推定値は RD 1,000 人あたり 377 人多い（95%CI：30 人少ない～1,000 人多い）であるが、小規模な 1 件の RCT のみのデータであることから、介入による望ましくない効果は中等度と判断する。なお、あらゆる重篤な副作用というアウトカムに関してはデータがなかったため評価できなかった。</p>

<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>今回採用されたすべてのアウトカムのうち、効果推定値を得られたアウトカムは 1 件のみであり、そのバイアスのリスクは深刻と判断した。また、検討されたアウトカムにおける不精確さも非常に深刻であったことから、そのアウトカムのエビデンスの確実性は「非常に低」である。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>

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>小児敗血症患者に対する血液浄化療法に関して、主要アウトカムに対する患者・家族の価値観についてのデータはない。しかしながら、一般的に、救命の可否に対して置かれ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>エビデンスの示せる主要アウトカムにおいて、血液浄化療法を施行することに関する望ましい効果はわずかである。その一方で、望ましくない効果は中等度だが、小規模な 1 件の RCT のみのデータであることから、効果のバランスは比較対照がおそらく優位である。</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 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>2019 年 10 月現在わが国では、敗血症に対して持続緩徐式血液（1 日につき 1,990 点）の診療報酬算定は認められているが、血漿交換療法（1 日につき 4,200 点）は保険適用外である。血液浄化療法を施行するためには血液透析カテーテルの挿入が必要となる。血液透析カテーテル 14,800-21,600 円、血液透析用モジュール 24,100-26,500 円、血漿交換用モジュール 24,900 円、血液浄化用回路 7,000 円であり、その上に抗凝固薬や多量の置換液（5%アルブミンや FFP）、各種検査も必要となる。また、小児の血液浄化症例が乏しい施設で、各年齢層に応じたサイズのデバイス一式を常備することは現実的とは言えない。</p> <p>一方、体格の小さな小児患者、特に乳幼児へのカテーテル挿入の際には少なからず鎮痛・鎮静・不動化・気管挿管・人工呼吸管理が必要であり、かつ安定した血液浄化療法を継続的に実施するために要する看護師や臨床工学技士の労力は多大である。</p> <p>以上から、相当の効果が期待できない限り、本介入は容認しがたい。</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	<p>血液浄化療法を施行するには血液透析用カテーテルの挿入が必要であり、体格の小さな小児患者へのカ</p>

<p>■ おそらく、いいえ □ おそらく、はい □ はい</p> <p>-----</p> <p>□ さまざま □ 分からない</p>	<p>テール挿入は習熟した技術を要する。また、体格の小さな小児患者、特に乳幼児で安定して体外補助循環を稼働させることは、かなりの経験を要する。小児集中治療に習熟した医師を含む医療者がいれば実行可能であるが、全ての医療施設にそのような医療者が従事しているわけではないため、実行可能な施設は多くはないと考えられる。</p>
---	---

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

急性腎障害を伴わない小児敗血症に対して敗血症の治療として血液浄化療法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

敗血症の治療として血液浄化療法を実施することによる望ましくない効果は大きく、介入による望ましい効果はわずかであり、血液浄化療法をしないことの効果が優位であると考えられる。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」であり、介入の容認性や実行可能性も乏しい。急性腎障害を伴わない小児敗血症に対する標準的治療として血液浄化療法を施行する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までの効果のバランスの優位は示されないため、条件付きの非推奨とした。

なお、本 CQ の推奨は、適応のある原疾患に対して血漿交換などを施行したり、重篤な急性腎障害に対して腎代替療法として血液浄化療法を実施することを否定するものではない。

サブグループに関する検討事項

本 CQ の PICO を満たす RCT は小規模な 1 件のみであり、実施された血液浄化療法もわが国では使用されない Plasma filtration のみであった。血液浄化療法の種類（血液透析、血液濾過、血液吸着、血漿交換など）によるサブグループ解析は実施できなかった。

実施にかかわる検討事項

急性腎障害を伴わない敗血症の治療として血液浄化療法を行わないことが望まれる。その一方で、本 CQ の推奨は、血漿交換などによる治療適応がある原疾患（血栓性血小板減少性紫斑病など）に対する治療を目的とした施行や、重篤な急性腎障害（無尿や高カリウム血症などを伴うもの）に対する腎代替療法としての施行を否定するものではない。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

近年成人領域において、急性腎障害を伴わない敗血症の治療目的での血液浄化療法の効果に関して否定的な報告が相次いでいる現状を鑑みると、急性腎障害を伴わない小児敗血症を対象とした治療目的での血液浄化療法の研究実施は正当化されないと考えられる。

疑問

CQ18-12 小児敗血症に対して IVIG 投与を行うか？

集団:	Goldstein 定義での敗血症性ショック、重症敗血症、または感染症による臓器障害を来した小児患者（新生児領域、先天性免疫不全・低ガンマグロブリン血症を除く）
介入:	全ての IVIG 投与
比較対照:	IVIG 非投与、プラセボ群
主要なアウトカム:	死亡；ショック離脱期間；人工呼吸器管理期間；ICU 入室期間；（副作用 重要度 6 点）
セッティング:	ICU
視点:	個人の患者の視点
背景:	本邦では重症感染症に対する免疫グロブリン療法(IVIG)が健康保険適用となっており、臨床予後の改善効果が不明なまま、広く投与されている。一方、海外では免疫修飾(immunomodulation)を目的とした、より大量の投与が試みられているが、その効果は研究によって一貫性がなく、新生児を除く小児領域での質の高い RCT も不足している。血漿分画製剤である免疫グロブリン製剤は高額であり、その臨床効果を明確にする意義は大きい。SSCG2012 成人の項のみに IVIG 投与を推奨しない旨が記載されており、SSCG2016 でも新たなエビデンスの積み重ねはないものの同様の記載である。一方我が国の小児敗血症診療を考えると、IVIG の推奨度合いを明示しておくことはいまだ必要な項目であると考えた。

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 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	小児敗血症患者の致死率は高く、治療成績を向上させる介入方法の確立は重要である。成人領域では IVIG を投与しないことは弱く推奨されているが、小児領域では IVIG 投与の有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場での判断にも多様性があるため、本 CQ の優先度は高い。

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 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	本 CQ においては 1 件の RCT が検索されたが、非常に小規模でバイアスの強い論文であるため、そのエビデンスだけを利用した推奨作成を回避することが、委員会議論にて全会一致で同意された。IVIG により病原微生物や毒素に対する中和抗体が供給され、大量投与すると免疫調整作用を通じて炎症を軽減する薬理作用が期待されている。しかし、成人領域ではその効果は否定的であり（CQ5-1 参照）、かつ本ガイドラインの対象外とは言え、NICU 領域で早産児を主体に実施された質の高い大規模多施設 RCT（INIS trial）やそれを含むメタ解析において、重症感染症に対する IVIG の治療効果が明確に否定された（解説本文を参照）ことを考慮すると、その間の年齢層である小児領域においても IVIG に望ましい効果を期待するのは難しいと推定される。

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	IVIG の重篤な副作用としてアナフィラキシーや急性腎障害、肝機能障害、無菌性髄膜炎、血管外漏出などが挙げられるが、重大なものは少なく頻度も低いいため、望ましくない効果はわずかと考えられる。

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	本 CQ においては 1 件の RCT が検索されたが、小規模でバイアスの非常に強い論文であるため、そのエビデンスだけを利用した推奨作成を回避することが、委員会議論にて全会一致で同意された。したがって、本 EtD table の作成にあたって採用された RCT は存在しない。

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	一般的に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が、血漿分画製剤であるため、宗教的信条などを優先させて投与を望まない患者や家族もいる可能性がある。

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	望ましい効果も望ましくない効果もわずかであり、効果のバランスとしては介入も比較対照もいずれも優位でないと考えられる。

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 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	免疫グロブリン製剤 5g で約 42,000 円と高価である。一方、薬剤投与に特別な手技を必要とせず、1 日 1 回 3 日間の投与であり、医療者の仕事量の増加は著しくない。効果のバランスを勘案すると、医療経済の観点より、本介入はおそらく容認されない。

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 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	IVIg は入手困難な薬剤ではなく、ほとんどの施設で投与可能である。

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

小児敗血症に対して IVIG 投与を行わないことを弱く推奨する（エビデンス不十分；エキスパートコンセンサス）。

正当性

推奨内容を検討する上で判断の根拠となりうるエビデンスは存在しない。しかしながら、NICU 領域で早産児を主体に実施された質の高い大規模多施設 RCT やそれを含むメタ解析において重症感染症に対する IVIG の治療効果が明確に否定されたこと（解説本文を参照）、また成人領域でも IVIG の効果が否定されていることを考えると、その間の年齢層の小児でだけ敗血症に対する IVIG 投与を推奨することは妥当ではないと判断した。ただし、症例に応じた IVIG 投与の適応を否定するものではない。それらを総合的に判断し、介入への反対を条件付きで推奨することとした。

サブグループに関する検討事項

本 CQ の PICO 作成段階で、サブグループ解析は事前計画されなかった。

実施にかかわる検討事項

感染症全例に対する標準的治療として行うことは推奨されない。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

小児敗血症における IVIG 投与に対する質の高い RCT が実施されることが望まれる。その際には、投与前の低ガンマグロブリン血症の有無に応じた層別化が行われることが理想的であろう。

なお、今回推奨内容を検討する上で 1 件の RCT が検索されたが、小規模でバイアスが非常に強いものであったことからエビデンスとしての採択を見送った。しかし、小児敗血症に対する IVIG の要否を検討する新たな RCT が将来出版された後には、今回採択しなかった RCT をそれらの研究と統合しメタ解析を行うことを排除するものではない。

疑問

CQ18-13 小児敗血症に対して厳密な血糖管理を行うか？

集団:	集中治療管理中の小児患者
介入:	厳密な血糖管理
比較対照:	通常の血糖管理
主要なアウトカム:	全原因死亡；ICU入室期間；人工呼吸期間
セッティング:	ICU
視点:	個人の患者の視点
背景:	高血糖の発生は、成人と同様に小児においても、免疫能に影響を与え感染症を増悪させ、高い死亡率や入院日数の長さとの関連など予後を悪化させる可能性があり、敗血症患者における血糖管理は重要な治療法の1つと考えられている。インスリンを使用した血糖管理の重要な害として低血糖があり、低血糖の発生は重要患者の予後悪化と関連する。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。

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	小児敗血症患者の死亡率は依然として高く、救命率を向上させる治療・介入方法の確立は重要な命題である。一方で、実臨床の現場においては小児敗血症患者に対する厳密な血糖管理の是非に関する判断に多様性がある。なお、厳密な血糖管理の意義は、小児敗血症患者と、その他の集中治療管理を要する小児患者とで違いがあるとは考えにくいいため、本CQの対象は敗血症に限定しなかった。

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	全原因死亡（5 RCT：N=3,923）というアウトカムに関して、効果推定値はRD 1,000人あたり1人少ない（95%CI：14人少ない～17人多い）であり、血糖管理による望ましい効果はおおよそ得られないと考えられる。 ICU入室期間（3 RCT：N=3,049）はMD 0.50日短い（95%CI：0.52日短い～0.48日短い）とわずかながら望ましい効果が予期される。人工呼吸期間（3 RCT：N=3,049）についてもMD 0.30日短い（95%CI：0.32日短い～0.27日短い）と同様にわずかに望ましい効果が予期される。

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 checked="" 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 type="checkbox"/> 分からない	インスリンによる有害事象である低血糖は、特に発達中でエネルギー要求の高い小児の中枢神経系に不可逆的悪影響を起しうる重大な合併症である。低血糖発生頻度（5 RCT：N=3,933）というアウトカムに関して、効果推定値はRD 1,000人あたり105人多い（95%CI：66人多い～166人多い）であり、インスリンを使用した血糖管理による望ましくない効果は大きいと予期される。

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 checked="" type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	介入により ICU 入室期間と人工呼吸期間はわずかながら短縮する効果が予期される一方で、低血糖発生頻度は増加する効果が予期されるため、各アウトカムの効果の方向性は異なっている。したがって、アウトカム全般にわたる全体的なエビデンスの確実性は「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	小児敗血症患者に対する厳密な血糖管理に関して、主要アウトカムに対する患者・家族の価値観についてのデータはない。一般的に、救命の可否に対して置かれ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。

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	ICU 入室期間、人工呼吸期間において、厳密な血糖管理の望ましい効果ありを示す結果であったがその程度はわずかであった。また、重要度の最も高い全原因死亡において厳密な血糖管理の望ましい効果を認めないという結果であった。一方、望ましくない効果としての低血糖発生頻度は介入により大きく増加することも判明した。したがって、効果のバランスとしては比較対照がおそらく優位であると考えられる。

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 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	高血糖に対する降下療法として頻用されるインスリンとして、ヒューマリン R 注（100 単位/mL）はコスト 291 円/IV であり、患者・家族の個人の視点から許容できると考えられる。一方、インスリン持続投与を導入すると、低血糖の合併症を回避するために、医療者は頻繁な血糖値の確認を余儀なくされ、労力は確実に増加する。これらを総合的に勘案すると、明らかな利益が認められない限り、本介入はおそらく容認できない。

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 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	介入は多くの医療施設において実行可能である。

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

小児敗血症に対して厳密な血糖管理を行わないことを弱く推奨する（GRADE 2C：エビデンスの確実性＝「低」）。

正当性

望ましい効果はわずかで望ましくない効果は大きく、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。小児敗血症に対する厳密な血糖管理は好ましくないが、症例に応じた適応判断を否定するまでの効果のバランスの優位は示されないため、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

本 CQ の PICO を満たす RCT は 5 件であったが、小児敗血症患者だけを対象としたサブグループ解析は当初より予定していなかった。

実施にかかわる検討事項

厳密な血糖管理については行わないことを推奨したが、浸透圧利尿を来すとされる 180 mg/dL を超える高血糖が持続する場合におけるインスリン使用を制限するものではない。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

小児敗血症患者に限定した厳密な血糖管理の研究が行われることが理想的ではあるが、本 CQ の検討結果や、成人領域において厳密な血糖管理の有効性を疑問視する見方を踏まえると、研究実施は現実的ではないかもしれない。

疑問

CQ20-2 敗血症患者あるいは集中治療患者に対して ICU 日記を行なうか？

集団:	敗血症患者あるいは集中治療患者
介入:	ICU 日記介入の実施
比較対照:	ICU 日記介入の非実施
主要なアウトカム:	患者/家族の PTSD 発症率、患者/家族のうつ/不安 HADS スコア 有害事象として日記記載に関する負担
セッティング:	ICU 入室患者
視点:	個人の患者の視点、個人の家族の視点
背景:	ICU 入室中の重症患者は深鎮静状態や強い侵襲下にあるため、ICU での記憶の一部ならびに全部が欠損することがある。実際にはなかった出来事が鮮明な記憶として思い起こされる妄想的記憶に悩まされることもある。これらは患者が ICU を退室した後も遷延し、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) や急性ストレス障害 (ASD) の発生に関連するとされる。これら記憶障害に対する介入として ICU 日記が提唱され、患者・家族における PTSD や不安、うつ症状の軽減や健康関連 QOL の改善が報告されている。しかし、現状では敗血症患者に対する ICU 日記の有効性・有害性については定まっておらず、臨床現場でも介入方法に多様性がある。ICU 日記によりこうしたアウトカムが改善する可能性がある。

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	敗血症患者の予後が改善した現在において、予後の改善にとどまらず、ICU 退室後の生活の質の改善を目的とした介入法の確立は急務である。ICU 退室後の生活の質を低下させる PTSD や ASD など精神疾患に対する介入として ICU 日記が提唱されているが、現状では ICU 日記の有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でもその施行判断については多様性がある。

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	患者の PTSD 発症率の効果推定値は Garrouste-Orgeas 2019, Kredentser 2018, Nielsen 2019 の 3 つの RCT において総患者数 216 人の結果の統合によると、1000 人あたり 51 人の減少(95%CI:1000 人あたり 123 人減少から 41 増加まで)となる。 患者の不安 (HADS) の効果推定値は Garrouste-Orgeas 2019, Kredentser 2018 の 2 つの RCT において総患者数 189 人の結果の統合によると HADS anxiety スコアが平均 0.82 減少(95%CI:2.45 減少から 0.82 増加)、患者のうつ (HADS) の効果推定値は Garrouste-Orgeas 2019, Kredentser 2018 の 2 つの RCT において総患者数 189 人の結果の統合によると HADS depression スコア平均 1.01 減少 (95%CI:3.55 減少から 1.53 増加まで)となる。患者の PTSD、うつ、不安に対して小さな望ましい効果がある。

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 checked="" type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	Kredentser 2018 において、唯一、有害事象として ICU 日記がどれほど面倒かという項目を評価している。面倒さの度合いを 10 段階評価して、全く面倒でない場合を 0 もっとも面倒である場合は 10 として計測。家族 (n=78) では mean(SD) が 0.69(1.46)、友人 (n=4) では 2.0(2.45)、看護師 (n=98) では 1.6(0.19)、医師 (n=12) では 1.75(1.48)、看護師以外のメディカルスタッフ (n=6) では 1.0(0.63) という結果となりあまり面倒ではないという結果となっている。

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にばらつきがあるため、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 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	敗血症患者、集中治療を要する患者に対する ICU 日記の介入における、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。本 CQ のアウトカムは患者/家族の PTSD、不安、うつであり重視するか否かの価値観にはばらつきが想定される。

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、効果推定値が広く確実性は低いものの患者の PTSD、不安、うつ、家族の PTSD で ICU 日記に優位な結果である一方、望ましくない効果が限定的であるため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	有害事象はリスクが低い可能性が高い。介入に伴うコストは人件費のみである。その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からおそらく許容できるだろう。

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 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	介入は多くの医療施設において実行可能である。

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

集中治療を要する敗血症患者に対して、ICU 日記をつけることを弱く推奨する（GARDE 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い一方で、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。ICU 日記を行うことは小さい効果がある可能性があるため条件付きの推奨とした。

サブグループに関する検討事項

特に検討なし

実施にかかわる検討事項

敗血症、集中治療を要する患者に対して ICU 日記を行うことが望まれる。ICU 日記の実施や評価の方法、医療スタッフのトレーニング・教育などの今後の検討が必要である。

監視と評価

日本の文化・価値観などが、ICU 日記の有効性に影響する可能性が否定できないので今後の検証が必要

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。

- ・集中治療を要する患者の中で敗血症患者に限定した ICU 日記による有効性の検証
- ・サンプル数が多い研究における有害事象の検証

疑問

CQ20-3 集中治療中の身体拘束（抑制）を避けるべきか？

集団:	18歳以上の敗血症患者あるいは集中治療患者
介入:	ICU入室中に身体拘束（抑制）を行わない
比較対照:	ICU入室中に身体拘束（抑制）を行う
主要なアウトカム:	せん妄発症率、人工呼吸器装着期間、ICU在室期間、デバイスの計画外抜去発生率、身体拘束（抑制）に対する患者や家族の思い、身体拘束（抑制）に対する医療者の思い、身体拘束（抑制）の代替法
セッティング:	ICU
視点:	個人の患者・家族、医療者の視点
背景:	身体抑制は、基本的人権や人間の尊厳を守ることを妨げる行為であり、倫理的に大きな問題とされながらも、多くのICUで一般的に行われている介入である。身体抑制を行う主な理由は、治療デバイスの計画外抜去予防等の患者安全の確保であるが、その予防効果については明らかになっていない。一方で、身体抑制は、せん妄発症、患者・家族や医療者の無力感や葛藤等との関連が指摘されているが、その影響についても明らかではない。身体抑制は、その益も害も十分に検証されないまま、臨床において高頻度で実施されている特殊な介入である。以上により、集中治療中の身体抑制を避けるべきかについては敗血症診療ガイドラインで取り上げるべき重要臨床課題であると考えた。

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 <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>身体抑制は、せん妄発症、患者・家族や医療者の無力感や葛藤等との関連が指摘されているが、その影響については明らかではない。一方で、身体抑制を行う主な理由は、治療デバイスの計画外抜去予防等の患者安全の確保であるが、その予防効果についても明らかになっていない。身体抑制は、基本的人権や人間の尊厳を守ることを妨げる行為であり、倫理的に大きな問題とされながらも、その益も害も十分に検証されないまま、臨床において高頻度で実施されている特殊な介入である。以上により、集中治療中の身体抑制を避けるべきかについて検証することは、患者・家族中心のケアを実践する上において優先すべき問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 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	<p>【CERQual】</p> <p>ICUにおいて身体抑制を実施された患者は、自己コントロール感の低下や人間としての尊厳の喪失を感じており、身体抑制は実施すべきでないと考えていた（半構造化面接による2研究：n=45）。また、身体抑制を実施されたことを記憶していない（半構造化面接による3研究：n=39）、適切な説明があれば安全確保のための身体抑制は問題ではない（半構造化面接による2研究：n=29）、危険行動が自身で制御できない状況にあったために身体抑制は必要なことであった（半構造化面接による2研究：n=29）、身体抑制の辛さよりも気管挿管による痛みや呼吸困難感が辛かった（半構造化面接による2研究：n=29）と考える患者もいた。</p> <p>ICUにおいて身体抑制を実施された患者の家族は、患者が身体抑制されることはかわいそうだが回復のためには仕方がない（半構造化面接による1研究：n=8）、医療者からの丁寧な説明や抑制を最小限にする看護師等の努力、面会中での一時的な身体抑制の解除等の配慮はありがたいことだと感じていた（半構造化面接による1研究：n=8）。</p> <p>ICUで従事する医療者は、医療デバイスの計画外抜去や転落の予防等の患者の安全確保のために身体抑制を実施していると考えており（半構造化面接による7研究：n=83と質問紙調査による1研究：n=75）、一方で、身体抑制は人間の尊厳や自由を侵害し、せん妄の増悪等にも繋がるため実施すべきではないと考え、ジレンマの中で無力感を感じながら身体抑制を実施していた（半構造化面接による6研究：n=86）。また、事故発生時の当事者への非難を避けるために身体抑制を実施する（半構造化面接による3研究：n=52）、鎮静や挿管患者等では本当に身体抑制が必要か分からないが慣習的に実施する</p>

	<p>(半構造化面接による 2 研究：n=28)、身体抑制は医療者の利益のために実施されている (半構造化面接による 2 研究：n=38)、身体抑制を実施すると重大な傷害が起こりうる (半構造化面接による 2 研究：n=26 と質問紙調査による 1 研究：n=75)、患者だけではなく医療者の保護のためにも身体抑制が必要である (半構造化面接による 1 研究：n=18)、他の患者へのケア提供や安全確保のために身体抑制が必要である (半構造化面接による 3 研究：n=33)、患者の家族が面会中は身体抑制を解除したい (半構造化面接による 3 研究：n=26)、身体抑制の実施について家族に丁寧に説明する必要がある (半構造化面接による 3 研究：n=38)、職種間で身体抑制に対する考え方が異なる (半構造化面接による 4 研究：n=64)、身体抑制に関する医療者への教育や管理者のサポートが必要である (半構造化面接による 2 研究：n=26) と考えていた。</p> <p>【観察研究 GRADE】</p> <p>せん妄発症 (10 観察研究：n=2184) に対する効果推定値とその信頼区間は 1000 人辺り 505 人の減少 (578 人減少から 389 人減少)、人工呼吸器装着期間 (2 観察研究：n=1132) に対する効果推定値とその信頼区間は 0.8 日の減少 (6.71 日減少から 5.12 日増加)、ICU 在室期間 (4 観察研究：n=1105) に対する効果推定値とその信頼区間は 3.99 日の減少 (7.91 日減少から 0.07 日減少) である。</p> <p>観察研究 GRADE の結果に寄与したほとんどの一次研究のバイアスリスクは非常に深刻であることから、集中治療中の身体抑制を実施していないことは、低いせん妄発症率や短い ICU 在室期間と関連する可能性を示すことはできても、その因果関係を検証するのは困難であると考えた。CERQual の結果では、集中治療中の身体抑制の実施は、患者の人権や尊厳の侵害や、医療者の無力感や葛藤等に影響を与える可能性があるため、身体抑制を避けることは小さな益に資すると考えた。</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>デバイスの計画外抜去発生 (5 観察研究：n=4878) に対する効果推定値とその信頼区間は 1000 人辺り 64 人の減少 (89 人減少から 2 人減少) であり、集中治療中の身体抑制を実施していないことは低いデバイスの計画外抜去発生率と関連する (計画外抜去発生率を増加させない) 可能性が示されたが、上述の通り、その因果関係まで検証することは困難である。</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 type="checkbox"/> 非常に低 <input checked="" type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 ----- <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>「非常に低」から「高」に分類されている。異なる方向性を示すアウトカムはないため、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性における平均的なグレードである「低」を全体的なエビデンスの確実性とした。なお、観察研究 GRADE の結果は、推奨判断の根拠から除外しているため、本項目には影響を与えない。</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>患者や家族、医療者の多くが、安全確保のためには身体抑制は致し方ないと考えながらも、身体抑制はすべきではない、出来る限り解除したい (してほしい) と考えていた。これは、身体抑制を避けることや、それによる人権や尊厳の堅持に対して置く相対的価値が高いことを示唆している。さらに近年、身体抑制は倫理的に問題とする考えが拡大しつつあり、診療報酬においても、身体抑制を避けた場合を評価する加算や、身体抑制を避ける取り組みを実施していることを入院基本料等加算の要件に追加する等、これを後押ししている。以上により、そのばらつきは少ないことが予想される。</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	集中治療中の身体抑制の実施は、患者の尊厳の侵害や、医療者の無力感や葛藤等に影響を与える可能性があるため、身体抑制を避けることは小さな益に資すると考えた。一方で、身体抑制によるデバイスの計画外抜去発生率への影響は明らかではないが、その関連を検証した 5 つの観察研究のうち、身体抑制の実施とデバイス計画外抜去発生率の低下を示唆した研究は 1 つのみであった（残り 4 つは逆方向の結果を示している）。以上により、効果のバランスはおそらく介入が優位と判断した。
----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

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	集中治療中の身体抑制を避けることに際して、新たな薬剤の使用や医療器具等の購入は必要なく、診療報酬点数にも変わりがないため、患者の視点からも、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、身体抑制を避けることによって、短期的には医療者の仕事量が増える可能性が考えられるが、身体抑制の代替法を各施設の実情に合わせて実施することより、ある程度は許容可能と考える。
----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

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 checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい	CERQual の結果より、医療者は身体抑制の代替法として以下の方法を考えていた。患者を常に観察・付添できるための人員配置や環境調整（半構造化面接による 6 研究：n=60 と質問紙調査による 1 研究：n=75）、患者への十分なコミュニケーションと頻繁かつ適切な説明（半構造化面接による 4 研究：n=57）、適切な鎮痛・鎮静管理（半構造化面接による 3 研究：n=45 と質問紙調査による 1 研究：n=75）、不要な医療機器やライン類の中止や抜去（半構造化面接による 1 研究：n=6 と質問紙調査による 1 研究：n=75）、部屋の配置や照明・音等の療養環境調整や家族との面会調整等、生活者としての感覚を保つ支援（半構造化面接による 5 研究：n=49 と質問紙調査による 1 研究：n=75）、重要なカテーテル等を手の届かない場所に配置し、包帯等を使って視覚的に見えなくするケア（半構造化面接による 3 研究：n=31）、趣味や運動、睡眠の支援等、せん妄予防・改善のためのケア（半構造化面接による 2 研究：n=25 と質問紙調査による 1 研究：n=75）、体位変換やマットレスの工夫等、快適なポジショニングのための支援（半構造化面接による 2 研究：n=25）、説明の理解度や治療への協力、ナースコールが可能か等、危険行動についての総合的なアセスメント（半構造化面接による 2 研究：n=11）、患者の思いを引き出すための傾聴とニーズに基づいたケア、患者が自身の回復を実感できるための支援（半構造化面接による 2 研究：n=32）、ベッドサイドを離れたり身体抑制を解除したりする際に協力して観察できるための医療者間の連携（半構造化面接による 2 研究：n=11）。これらの代替法は各施設の実情によって実施可能な範囲が異なることが予測されるものの、各施設の実情に合わせてこれらの代替法を実施することで、現状以上に集中治療中の身体抑制を避けることは実行可能と考える。
----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	

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

18歳以上の敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、集中治療中の身体抑制を避けることを弱く推奨する（GARDE 2C エビデンスの確実性＝「低」）

正当性

望ましい効果は小さく、望ましくない効果は明らかではなく、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。集中治療中の身体抑制を避けることによる人権や尊厳の堅持に対して置く人々の相対的価値は高く、コスト面等からの容認性もおそらく十分と考える。また、身体抑制を避けることは、各施設の実情に合わせて身体抑制の代替法を実施するによって現状以上に実行可能と考える。以上により、ICUにおける標準的な患者・家族中心のケアとして、集中治療中の身体抑制を避け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な患者・家族中心のケアとして身体抑制を避けることが望まれるが、各施設の実情に合わせて代替法を実施するとともに、マニュアル等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。

- ・集中治療中の身体抑制を避けることによる効果と有害事象（相関関係ではなく因果関係として）
- ・集中治療中の身体抑制を避けることが難しい患者状態や療養環境等
- ・集中治療中の身体抑制を避けるために、より効果的な代替法

疑問

CQ20-4.1 睡眠ケアとして換気補助を行うか？

集団:	18歳以上の成人で敗血症患者あるいは集中治療患者
介入:	換気補助の追加をする
比較対照:	換気補助の追加をしない
主要なアウトカム:	客観的睡眠（量）
セッティング:	ICU患者を含む入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	重症患者は、ICUという特殊な環境や昼夜を問わない医療介入、騒音、光など様々なストレスを受けている。これら環境要因のみならず、病態、薬剤など複合的な要因が、睡眠障害や不安、せん妄発症のリスクとなる。特に睡眠障害は、せん妄と関連し、長年に渡る認知機能障害と関連している可能性がある。人工呼吸器管理中に換気補助の追加を行うことで、睡眠障害が改善するかどうかは不明であり、今回の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。

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	PADIS ガイドライン（Crit Care Med 2018;46:e825-73）にて睡眠の項目が取り上げられているように、重症患者における睡眠ケアの重要性が強調されているが、人工呼吸器管理において換気補助を追加すべきかどうかは一定の見解が得られておらず、臨床上重要事項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すか？

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	客観的睡眠（量）（total sleep time / total recording time 等）に関する効果推定値を出すために 5RCTs、サンプルサイズは介入群 79 例、対照群 79 例を採用し、MD 12.2（95%CI 4.12~20.28）である。以上の通り、睡眠に対する客観的睡眠（量）に望ましい効果があると思われる。

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 type="checkbox"/> わずか ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない	今回の PICO に合致した 5RCTs において、人工呼吸器管理中に換気補助を追加することで害について論じている論文がなく評価困難である。

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	今回採用したアウトカムは客観的睡眠（量）のみであり、エビデンスは低であるため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 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	敗血症患者あるいは集中治療患者において、睡眠ケアとしての人工呼吸器設定に関する患者・家族の価値観にばらつきはないと考えた。

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	介入による害を論じている論文がないが、臨床上、介入による害の発生は小さいと考えたと、おそらく介入が優位ではないかと考える。

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	多くの人工呼吸器には換気補助を追加するモード（A/C、PCV など）が搭載されており、追加費用はかからないことが予想される。J-PAD ガイドラインでは、目標鎮静深度を RASS -2~0 としており、比較的浅い鎮静管理となるため、補助換気を追加するモード（A/C、PCV、PAV など）と追加しないモード（PSV、吹き流し）を比較した場合に、医療従事者の労力には差がないと考える。

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 ----- <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	多くの人工呼吸器で換気補助を追加するモード（A/C、PCV など）が搭載されており、実行可能と考える。

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

敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、睡眠ケアとして換気補助の追加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

望ましい効果を認めるもののアウトカムにわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。睡眠ケアとして換気補助を追加することは好ましいがエビデンス不足は否めない。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

なし

実施にかかわる検討事項

推奨の実施においては、換気補助として人工呼吸器のどのモードを採用したのか、換気補助の介入時間、客観的睡眠時間を測定することが望まれる。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・アウトカムとして客観的睡眠（質）の評価や問診票を用いた睡眠の主観的評価の検証
- ・換気補助の追加としてどの人工呼吸器モードが有用なのか（PCV、A/C など）
- ・換気補助を行うことでの害（換気補助を行うことでの横隔膜機能不全の発症率など）

疑問

CQ20-4-2 睡眠ケアとして非薬物的睡眠管理（耳栓・アイマスク・音楽療法）を行うか？	
集団:	18歳以上の成人で敗血症患者あるいは集中治療患者
介入:	非薬物的睡眠管理（耳栓・アイマスク、音楽療法）
比較対照:	通常のケア
主要なアウトカム:	主観的評価、客観的睡眠（量）
セッティング:	ICU患者を含む入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	重症患者は、ICUという特殊な環境や昼夜を問わない医療介入、騒音、光など様々なストレスを受けている。これら環境要因のみならず、病態、薬剤など複合的な要因が、睡眠障害や不安、せん妄発症のリスクとなる。特に睡眠障害は、せん妄と関連し、長期に渡る認知機能障害と関連している可能性がある。睡眠障害の予防として、耳栓やアイマスク、音楽療法、騒音低減プログラムなどの非薬物的睡眠管理が期待されており、せん妄予防には一定の効果が示されているが、睡眠促進効果やその他の PICS 予防の有用性は不明である。また、不安は闘病意欲を低下させるとともに、鎮静薬の投与量を増加させるが、この不安の軽減に音楽療法等が試みられ、一定の効果が示されている。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。

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	PADIS ガイドライン（Crit Care Med 2018;46:e825-73）にて睡眠の項目が取り上げられているように、重症患者における睡眠ケアの重要性が強調されている。睡眠障害の予防として、耳栓やアイマスク、音楽療法、騒音低減プログラムなどの非薬物的睡眠管理が期待されており、せん妄予防には一定の効果が示されているが、睡眠促進効果やその他の PICS 予防の有用性は不明であり、臨床上重要事項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	主観的評価（Verran and Snyder-Halpern Sleep Scale などを用いた患者へのアンケート等）の効果推定値を出すため、3RCTs（サンプルサイズは介入群 68 例、対照群 68 例）を採用した。SMD1.5（95%CI：1.11~1.9）である。 客観的睡眠（量）（total sleep time / total recording time 等）の効果推定値を出すために、2RCTs（サンプルサイズは介入群 37 例、対照群 42 例）を採用した。MD -2.46（95%CI -9.94~5.01）である。 以上の通り、睡眠に対する主観的評価に望ましい効果があると思われる。
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 type="checkbox"/> わずか <hr/> <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない	<p>今回の PICO に合致した 4RCTs において、睡眠ケアとしてアイマスク・耳栓・音楽療法を用いることで害について論じている文献がなく評価困難である。</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>今回採用したアウトカムの効果推定値は一つは効果あり、一つは効果なしであるが、方向性は一致している（効果ありの方向）ため、効果ありの主観的評価の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。</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 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	<p>敗血症患者あるいは集中治療患者において、睡眠ケアとしての非薬物学的睡眠管理に関する患者・家族の価値観は不確実でありばらつきの可能性はあると考える。</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>介入による害を論じている論文がないが、临床上、介入による害の発生は小さいと考えると、介入が有意ではないかと考える。</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>耳栓やアイマスク、音楽療法に必要な機材は高価ではなく、また介入方法も比較的容易である。</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 <hr/>	<p>耳栓やアイマスク、音楽療法に必要な機材は高価ではないため実行可能と考える。</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 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

敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、睡眠ケアとして非薬物的睡眠管理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

望ましい効果を認めるもののアウトカムにわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。睡眠ケアとして非薬物的睡眠管理を行うことは好ましいがエビデンス不足は否めない。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

なし

実施にかかわる検討事項

推奨の実施においては、非薬物的睡眠管理を用いたのか、介入時間、客観的睡眠時間や問診票を用いた睡眠評価を測定することが望まれる。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・睡眠の質の評価として問診票を用いた主観的評価のみならず、客観的睡眠の質を測定するパラメータの確立
- ・非薬物的睡眠管理を用いることでの害の評価

疑問

CQ20-5 ICUにおける家族の面会制限を緩和するべきか？

集団:	18歳以上の成人患者、およびその家族
介入:	面会時間の制限なし
比較対照:	面会時間の制限あり
主要なアウトカム:	患者のせん妄発症、ICU滞在期間、患者の抑鬱状態、家族の抑鬱状態・不安・満足度 有害事象：ICU滞在中の新規感染症発症
セッティング:	敗血症患者あるいは集中治療患者
視点:	個人の患者の視点、個人の家族の視点
背景:	ICU入室する患者は、心身ともに重篤な状況であり家族の存在は大きく、患者と家族が接するための面会の機会は重要である。面会は患者のみならず家族のメンタルヘルスにも影響を与えており、面会時間を制限しないことは、post-intensive care syndrome-family (PICS-F) 予防に有効である可能性がある。一方で面会時間に寛容であることは、処置やケアを行うにあたり医療スタッフにとっては負担増となる。また、感染症の観点から面会時間を制限している施設もみられており、面会制限を行わないことに対して一定の見解は得られていない。以上より、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。

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 checked="" type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input 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>敗血症患者の生命予後に関して、致命的な結果をもたらす介入ではなく、優先度は低いと考える。</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 checked="" type="checkbox"/> わずか <input 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	<p>2つのRCTs（総症例数 1744例）の統合結果に基づき、家族の面会制限を緩和することによる、せん妄発症にかかる効果は、1000例あたり68例の減少（95% CI: 1000例あたり148例減少から132例増加）であり、限定的ながら望ましい効果が予期される。</p> <p>また、1つのRCT（症例数 1685例）に基づき、ICU滞在日数に関して、介入群、対照群いずれも中央値5.0（四分位範囲 3.0-8.0）と同等である。1つのRCT（総症例数 226例）に基づき、患者の抑うつ状態にかかる面会制限の効果は、HADS score mean 0（95% CI 0-0）である。これら2つのアウトカムに関しては、望ましい効果は予期されない。</p> <p>1つのRCT（患者家族 1054名）に基づいて、家族の抑鬱状態に関して、HADS scoreの中央値（四分位範囲）は介入群/対照群の順で4.0（2.0-8.0）/5.0（2.0-9.0）、家族の不安に関してHADS scoreの中央値（四分位範囲）は介入群/対照群の順で6.0（3.0-8.2）/7.0（4.0-11.0）であった。HADS scoreが、0-7=Normal, 8-10=Borderline abnormal, 11-21=Abnormalと段階的に判定することを考慮すると、このmedianの差は、臨床的に望ましい効果としては予期されない。</p> <p>1つのRCT（患者家族 976名）に基づき、家族の満足度にかかる面会制限の緩和の効果は、CCFNI satisfaction score MD 13.5（95% CI: 10.87-16.35）より高く、望ましい効果が予期される。</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	望ましくない効果として ICU 滞在中の新規感染症発症が評価されている。2つの RCTs（総症例数 1908 例）に基づき、面会制限を緩和することによる ICU 滞在中の新規感染症発症の可能性は 1000 例あたり 4 例の減少（95%CI: 20 例減少から 20 例増加）であり、望ましくない効果は、予期されない。

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	今回採用したアウトカムのうち、効果推定値の方向性は一致していないため、最も低いアウトカムの確実性である「非常に低」を選択した。

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 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	ICU における面会制限を緩和することによる望ましい効果は、今回採用したアウトカムのうち「せん妄発症率」「家族の満足度」において、望ましい効果が予期される。しかしながら、その効果は一部限定的であり、どの程度この効果を期待するかは、価値観によってばらつきがあると想定される。

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 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	今回の CQ においては、「せん妄発症率」に限定的ではあるものの、望ましい効果が期待される。また、重要度の最も低いアウトカムであるが、「家族満足度」に望ましい効果が期待される。 一方、面会制限を緩和しても、望ましくない効果は増加しないこと示唆される。 エビデンスの確実性は非常に低いものの、以上から、おそらく介入（面会制限の緩和）が優位であろうことを支持する。

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 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	面会制限の有無そのものでは、費用に差は生じないことが予想される。

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

- 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

介入は実行可能であるが、面会制限の有無による診療上の支障やリスク、医療スタッフへの負担は、施設・症例によって様々であることが想定される。また撤廃により診療やケアに支障がきたす可能性がある。

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

敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、家族の面会制限を緩和することを弱く推奨する（GARDE 2D：エビデンスの確実性＝「非常に低い」）。

正当性

限定的であるものの、望ましい効果が期待されないわけではなく、一方で、望ましくない効果の増加は、予期されない。アウトカムにわたるエビデンスの確実性は「非常に低い」であることを総合的に判断し、家族の面会制限を緩和することを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

なし

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。

- ・患者に関する望ましいアウトカム（せん妄発症、ICU 滞在期間、患者の抑うつ状態）に対する有効性の更なる検証
- ・サンプル数が多い研究における有害事象の検証

疑問

CQ22-1 敗血症患者に消化管出血の予防を目的とした抗潰瘍薬の投与を行うか？

集団:	成人集中治療患者
介入:	抗潰瘍薬の投与
比較対照:	プラセボまたは抗潰瘍薬の非投与
主要なアウトカム:	消化管出血, 病院死亡・全死亡, 肺炎, クロストリジウム感染症, あらゆる重篤な副作用
セッティング:	集中治療患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	敗血症患者など重症患者では侵襲に伴うストレス潰瘍やそれに伴う出血を生じることがある。ストレス潰瘍の予防としてH2受容体遮断薬, プロトンポンプ阻害剤, スクラルファートといった抗潰瘍薬が投与されるが、出血の予防という益がある一方で、肺炎, クロストリジウム感染症の増加、薬剤の副作用としての汎血球減少といった害も懸念される。

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	ストレス潰瘍薬の投与には、消化管出血の予防効果という益と、肺炎、クロストリジウム感染症の増加といった害がある。従って、敗血症患者において、ストレス潰瘍による出血の予防のために抗潰瘍薬を投与するかどうかを規定することは重要であり、重要臨床課題であるといえる。

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 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	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 のアウトカムを採用した。 消化管出血に関する効果推定値は、RD 43 少ない/1,000 (95% CI: 53 少ない~ 27 少ない) [15RCT, 5008 名]であり、死亡に関する効果推定値は、RD 3 多い/1,000 (95% CI: 22 少ない~ 33 多い) [8RCT, 4314 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 <input type="checkbox"/> 分からない	肺炎に関する効果推定値は、RD 4 多い/1,000 (95% CI: 16 少ない~ 28 多い) [8RCT, 4286 名]、クロストリジウム感染症に関する効果推定値は、RD 5 少ない/1,000 (95% CI: 10 少ない~ 4 多い) [4RCT, 3731 名]、あらゆる重篤な副作用に関する効果推定値は、RD 5 多い/1,000 (95% CI: 6 少ない~ 20 多い) [7RCT, 4143 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 type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" 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ため「中」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>抗潰瘍薬の投与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。一般的に死亡や消化管出血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、死亡に関する相対的価値を考慮した場合においても利益が害を上回っているため、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>H2 受容体遮断薬、プロトンポンプ阻害剤、スクラルファートは 1 日の薬価が先発品で約 80~850 円であり、容認されると考えられる。また、本薬剤を 1-2 回/日、経静脈あるいは経管（経口）投与する労力もわずかであり、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 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	<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。</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

敗血症患者に消化管出血の予防を目的とした抗潰瘍薬の投与を行うことを弱く推奨する（GRADE 2B: エビデンスの確実性=「中」）。

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「中」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

H2 受容体遮断薬、プロトンポンプ阻害剤、スクラルファートとプラセボまたは抗潰瘍薬の投与とのそれぞれのアウトカムにおけるフォレストプロットを別に提示した。

実施にかかわる検討事項

いつまで抗潰瘍薬の投与を続けるかについては各症例毎に考慮する必要がある。その判断にどのようなものがあるかについてはCQ22-2に記載した。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後、抗潰瘍薬の投与終了時期に関する研究が行われることが望まれる。