

神経集中治療ガイドライン 2024

パブリックコメント資料

CQ【1-1】：成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対して，再出血予防目的の動脈瘤治療前トラネキサム酸投与は推奨されるか？

Answer：

成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対して，再出血予防目的にトラネキサム酸を投与しないことを弱く推奨する。(GRADE: 2C)

CQ【1-2】：成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血 に対して，経頭蓋超音波ドプラ法は遅発性脳虚血もしくは脳血管攣縮の検出に有用か？

Answer：

成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対して，経頭蓋超音波ドプラ法を行うことを条件付きで推奨する。(GRADE: 2D)

CQ【1-3】：成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対して、腰椎ドレナージは推奨されるか？

Answer：

成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対して、通常診療に加えて腰椎ドレナージを追加することを弱く推奨する。(GRADE: 2A)

CQ【1-4】：成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血において水分管理はどのようにすべきか？(BQ)

Answer：

成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血（Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, aSAH）患者における水分管理は、循環血液量を正常に保つことを基本とし、可能な施設では目標指向型治療（Goal-Directed Therapy, GDT）を取り入れた管理も考慮される。患者ごとに個別化した管理が必要とされ、マルチモーダルモニタリング下に水分管理を行うことが望ましい。さらに、クラゾセタン使用症例では体液貯留に関連した合併症が多く報告されていることから、循環血液量を適切に保つためにより注意を払う必要がある。

CQ【2-1】： 確定したてんかん重積状態（Established status epilepticus*）に対

して、どの抗発作薬を使うか？

* Established status epilepticus は本邦の神経学会のガイドラインでは“ベンゾジアゼピン系薬剤不応性かつ 30 分以上持続する発作”であるが、本ガイドラインではより一般的な“ベンゾジアゼピン系薬剤不応性の発作”と位置付ける。

Answer：

Established status epilepticus に対する抗発作薬としていずれかを推奨する根拠はない。

フェニトイン・ホスフェニトインと比較して、レベチラセタム（D）、ラコサミド（D）、フェノバルビタール（D）、バルプロ酸（D）である。

* 本邦においてラコサミドとバルプロ酸（内服製剤）はてんかん重積状態に対する保険適用はない。

** ペランパネルの研究はなかった。

*** エビデンスレベルの提示である。

CQ 【2-2】： 難治てんかん重積状態（Refractory Status Epilepticus；RSE）に対

して，どの麻酔薬を用いるか？

Answer：

RSE に対して推奨できる特定の薬剤はない。薬剤選択は治療目標，作用機序，副作用を考慮しながら決定する。(BQ)

CQ 【2-3】： ICU における脳波モニタリングはいつ，どのような患者に行うか？

Answer：

けいれん性てんかん重積状態や急性脳障害，もしくは原因不明の昏睡状態の場合は ICU に入室後，可能な限り早く脳波モニタリングを開始する。(BQ)

CQ 【2-4】： ICU における簡易脳波の位置づけは？

Answer：

ICU において，簡易脳波は脳波モニタリングの装着手技を簡略化する手段の一つとして位置づけられる。(BQ)

CQ【3-1】：院外心停止に対して、体外循環式心肺蘇生法（extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR）は通常的心肺蘇生法（conventional cardiopulmonary resuscitation, CCPR）と比べて推奨されるか？

Answer：

成人の院外で発生した難治性心停止に対して、CCPRと比較してECPRを行うことを弱く推奨する（GRADE: 2C）。ただし、実施可能な施設で行うことが望ましい。

CQ【3-2】：院内心停止に対して、体外循環式心肺蘇生法（extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR）は通常的心肺蘇生法（conventional cardiopulmonary resuscitation, CCPR）と比べて推奨されるか？

Answer：

成人の院内で発生した難治性心停止に対して、CCPRと比較してECPRを行うことを弱く推奨する（GRADE: 2D）。ただし、実施可能な施設で行うことが望ましい。

CQ 【3 -3】：体外循環式心肺蘇生法（extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR）はどのような患者に選択されるか？

Answer：

通常的心肺蘇生法（conventional cardiopulmonary resuscitation, CCPR）に反応しない患者に対して ECPR を考慮する。ECPR では、心停止の原因が可逆的（心原性心停止や偶発性低体温症、中毒など）であることに加え、ショック適応の初期波形、短い心停止時間、心停止の目撃があること、バイスタンダー CPR（cardiopulmonary resuscitation）があること、来院時 Signs of Life、を適応基準の要素とする。一方、高齢（75 歳以上を目安）、心停止もしくは覚知から 60 分以上経過してからの ECPR 開始は転帰不良の要素となりうる。こうした予後関連因子を総合的に評価し、ECPR を行う患者を選択する。（BQ）

CQ【4-1】：敗血症関連脳障害の定義は？

Answer：

敗血症関連脳障害は、敗血症によって引き起こされる急性のびまん性脳機能障害である。(BQ)

CQ【4-2】：敗血症関連脳障害の診断基準は？

Answer：

以下の①かつ②の場合に、敗血症関連脳障害と診断する。

①敗血症の診断基準を満たす

(ただし、脳出血や脳梗塞といった敗血症に合併した脳神経疾患、そして髄膜炎や脳膿瘍といった中枢神経感染症は除外される。)

②GCS 14 点以下、もしくは GCS 15 点かつ ICU 入室後 24 時間以内にせん妄を伴う。(BQ)

CQ【4-3】：敗血症関連脳障害の診断方法は？

Answer：

敗血症診断と並行して意識レベルを評価し、せん妄の有無をスクリーニングする。頭部 CT 検査や頭部 MRI 検査，必要であれば髄液検査を行い，鑑別診断を進める。(BQ)

CQ【4-4】：敗血症関連脳障害の転帰は？

Answer：

敗血症関連脳障害を伴う場合，死亡率は上昇する。また，認知機能障害との関連も報告されている。(BQ)

CQ：1-1	成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対して、再出血予防目的の動脈瘤治療前トラネキサム酸投与は推奨されるか？
集団	成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血
介入	トラネキサム酸
比較対照	治療介入なし
主要なアウトカム	全原因死亡、神経学的予後良好、再出血、血栓症、遅発性脳虚血、水頭症
セッティング	救急外来、神経集中治療室、集中治療室
視点	個人の視点
背景	成人の脳動脈瘤性くも膜下出血において、早期の再出血予防を目的として抗線溶薬(トラネキサム酸)が投与されることがある。トラネキサム酸による予後改善効果は明らかではなかった。海外のガイドラインでは使用しないことが推奨されていたものの、本邦のプラクティスと解離している可能性があった。このことから、脳動脈瘤性くも膜下出血におけるトラネキサム酸投与の有効性を明らかにする必要がある。
利益相反	なし

評価

基準1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	脳動脈瘤性くも膜下出血において、早期の再出血予防を目的として抗線溶薬(トラネキサム酸)が投与されることがある。トラネキサム酸による予後改善効果は明らかではなかった。海外のガイドラインでは使用しないことが推奨されており、本邦のプラクティスと解離している可能性があった。このことから、脳動脈瘤性くも膜下出血におけるトラネキサム酸投与の有効性を明らかにする必要がある。	
基準2. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ わずか ☒ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	システマティックレビューの結果、PICOに一致したランダム化比較試験(RCT)が13件あり、これらを用いたメタアナリシスを実施した。益のアウトカムとして、全原因死亡(リスク差0人減少/1000人)、神経学的予後良好(リスク差41人減少/1000人)、再出血(リスク差94人減少/1000人)に関する効果推定値から算出した結果、介入の効果は小さいと判断した。	

基準3. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 大きい ☐ 中 ☒ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	システマティックレビューの結果、PICOに一致したRCTが9件あり、これらを用いたメタアナリシスを実施した。害のアウトカムとして、血栓(リスク差8人増加/1000人)、遅発性脳虚血(リスク差49人増加/1000人)、水頭症(リスク差44人増加/1000人)に関する効果推定値から算出した結果、介入の効果は小さいと判断した。	

基準4. 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どの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 非常に弱い ☒ 弱 ☐ 中 ☐ 強 ☐ 採用研究なし	益のアウトカムは介入による方向性の不一致がみられることから各介入の結果のうち最も確実性の低い、弱と判断した。 また害のアウトカムは介入による方向性の不一致がみられないことから各介入の結果のうち最も確実性の高い、中と判断した。よって全体のエビデンスの確実性は弱と判断した。	
基準5. 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やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	くも膜下出血における主要なアウトカムは脳神経学的予後を示唆するものであり、その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ため重要な不確実性またはばらつきはおそらくなしと判断した。	
基準6. 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するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照が優れている ☒ 比較対照がおそらく優れている ☐ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☐ おそらく介入が優れている ☐ 介入が優れている ☐ さまざま ☐ 分からない	介入により再出血を減少させ、神経学的予後を悪化させた。また血栓症、遅発性脳虚血、水頭症を増加させた。以上により望ましい効果、望ましくない効果のリスク差を考慮した結果、比較対照がおそらく優れていると判断した。	
基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照の費用対効果がよい ☐ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ☐ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☐ 介入の費用対効果がおそらくよい ☐ 介入の費用対効果がよい ☐ さまざま	費用対効果が述べられている文献はみられなかった。	

パブリック・マネジメント・アカデミー

基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 大きな増加 ☐ 中等度の増加 ☒ 無視できるほどの増加や減少 ☐ 中等度の減少 ☐ 大きな減少 ☐ さまざま ☐ 分からない	トラネキサム酸注射液1000mg「NIG」（日医工製品）は1アンプルあたり、104円である。必要資源量は無視できるほどの増加と考えられる。	
基準9. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	すでに通常診療で実施されておりコストも含めて考慮しても、この選択肢はおそらく妥当なものと思われる。	
基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	すでに通常診療で実施されており実行可能と思われる。	

判断の要約

	判断						
問題	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	非常に弱い	弱	中	強			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 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらく よい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	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	当該介入に反対する 条件付きの推奨	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	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
○	●	○	○	○

結論

推奨

成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対して、再出血予防目的にトラネキサム酸を投与しないことを弱く推奨する。（GRADE: 2C）

正当性

トラネキサム酸の再出血予防効果が小さい一方で、血栓症や遅発性脳虚血などの害は比較的大きい。エビデンスの確実性は全体として『弱』であり、費用や実施の容易さを考慮しても利益が害を上回らないため、トラネキサム酸を投与しないことを弱く推奨した。

サブグループに関する検討事項

古くは3～4週間トラネキサム酸が投与されることが多かったが、近年は外科的介入開始前の1～2日間のみトラネキサム酸が投与される。再出血の予防効果含めこれらの期間で傾向に差はない。今回、再出血のリスクについて評価は不十分であり、再出血リスクの高い症例へのトラネキサム酸の投与効果は検討が必要である。

実施に関わる検討事項

今回採用された研究は2000年以前のものである。よって近年のICUにおける基本的なプラクティスとの違いも考慮し、エビデンスを解釈する必要がある。同様の記載がヨーロッパ集中治療学会のガイドライン（Intensive Care Med. 2021;47(12):1368-1392.）にある。

監視と評価

投票後に記載

研究上の優先事項

再出血のリスクが高い症例、重症度による研究が必要である。

出典：Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成

CQ1-2: 成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血 に対して, 経頭蓋超音波ドプラ法は遅発性脳虚血もしくは脳血管攣縮の検出に有用か？

集団:	成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者
診断対象:	遅発性脳虚血 (Delayed Cerebral Ischemia : DCI) もしくは脳血管攣縮
検査:	経頭蓋超音波ドプラ法 (Transcranial doppler : TCD)
検査の目的/役割:	遅発性脳虚血もしくは脳血管攣縮を早期に認知し、追加検査や治療を開始する
セッティング:	集中治療室、神経集中治療室またはそれに準じた状況
主要なアウトカム:	生命予後、検査に伴う重大な有害事象
検査結果に基づく診療:	陽性であれば、血管造影検査や造影 CT 検査等、脳血管攣縮の確定診断が得られる検査を早期に行う。もしくは、TCD や各種モニタリングを用いた評価をより密に行うなどの診療行動につながる。陰性であれば、各種モニタリングの頻度を減らす、一般病棟への早期転床を検討する、リハビリテーションをより積極的に遂行する、などの診療行動につながる。
視点:	個人
背景:	成人動脈瘤性くも膜下出血の遅発性合併症として重要なものに、DCI もしくは脳血管攣縮がある。これらは約 70% の患者に発生し、神経学的予後に大きく影響を及ぼす。しかし、治療に関する明確なエビデンスはなく、早期発見のもと総合的な診療行動が求められる。 確定診断に寄与する血管造影検査などの手法は一定の侵襲を伴い、頻回の実施は困難である。このため、非侵襲的かつベッドサイドで繰り返し施行可能な TCD が期待され、DCI もしくは脳血管攣縮の検出に関する検討が多く行われてきた。 本邦では TCD の普及は限定的であるが、TCD による早期検出が迅速な確定診断 (他の画像検査など) へとつながり、適切な治療の早期介入に寄与する可能性がある。一方、診断精度に限界がある場合には、誤診により不要なモニタリングの延長や侵襲的検査 (血管造影など) の実施など、患者にとって不利益が生じる可能性がある。 これらの利益と不利益を踏まえ、集中治療の現場において DCI もしくは脳血管攣縮の早期検出を目的とした TCD の有用性を検証することは重要な課題である。以上を踏まえ、「成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血において、TCD は遅発性脳虚血または脳血管攣縮の検出に有用か？」という臨床的疑問が設定された。
利益相反:	なし

評価

問題 Problem

その問題は優先順位が高いですか？ Is the problem a priority?

判断	リサーチエビデンス	備考
● 優先度が高い ○ たぶん優先度が高い ○ たぶん優先度は高くない ○ 優先度は高くない ○ 一概には言えない ○ わからない	成人の動脈瘤性くも膜下出血の遅発性合併症として重要なものに、DCI もしくは脳血管攣縮がある。これらは約 70% の患者に発生し、神経学的予後に大きく影響を及ぼす。しかし、治療に関する明確なエビデンスはなく、早期発見のもと総合的な診療行動が求められる。確定診断に寄与する血管造影検査などの手法は一定の侵襲を伴い、頻回の実施は困難である。このため、非侵襲的かつベッドサイドで繰り返し施行可能な TCD が期待され、DCI もしくは脳血管攣縮の検出に関する検討が多く行われてきた。本邦では TCD の普及は限定的であるが、TCD による早期検出が迅速な確定診断 (他の画像検査など) へとつながり、適切な治療の早期介入に寄与する可能性がある。一方で、診断精度の限界によって誤診が生じた場合、不必要なモニタリングの追加・延長や、不要な侵襲的検査 (血管造影など) の実施といった患者への不利益が生じる可能性もある。 これらの利益と不利益を踏まえ、集中治療の現場において DCI もしくは脳血管攣縮の早期検出を目的とした TCD の有用性を検証することは重要な課題である。したがってこの臨床疑問の優先度が高いと考えられた。	

検査の精度 Test accuracy

予想される検査の精度はどの程度のものか？ How accurate is the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
○ 非常に正確 ● 正確	システマティックレビューとメタ解析により以下の結果が得られ、検査の精度は、「正確」と判断した。なお、くも膜下出血の臨床経過において血管攣縮が見られる割合は約 70% とされる。こ	

- 不正確
- 非常に不正確
- 一概には言えない
- わからない

れは攣縮の発生部位を問わず、観察期間を通じた累積の割合である。今回は中大脳動脈の攣縮を診断する TCD を検討対象としており、また検査毎の診断精度を検討対象としている。以上を踏まえ、検査毎の発生頻度は 70% の 1/3 未満程度の 20% を軸として、積極的に疑う状況を 30%、否定的な状況を 10% と設定した。

TCD (32 研究、対象患者: 3594 人) の統合診断精度
 統合感度: 0.76 (95% CI: 0.70 - 0.81)
 統合特異度: 0.77 (95% CI: 0.68 - 0.84)

1000 人に TCD を実施した場合の各診断に該当する人数

検査前確率	10%	20%	30%	エビデンスの確実性
真陽性	76 (70 - 81)	152 (140 - 162)	228 (210 - 244)	低
偽陰性	24 (19 - 30)	48 (38 - 60)	72 (56 - 90)	
真陰性	692 (610 - 756)	615 (542 - 672)	538 (475 - 588)	非常に低
偽陽性	208 (144 - 290)	185 (128 - 258)	162 (112 - 225)	

望ましい効果 Desirable Effects

予想される望ましい影響はどの程度のものか？ How substantial are the desirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																
○ 大きい ○ 中程度 ● 小さい ○ わずか ○ 一概には言えない ○ わからない	1000 人の患者を対象とした場合に、TCD 実施後の精査加療の利益をうける人数(真陽性の人数)を検討した結果、望ましい効果は「小さい」と判定した。 1000 人に TCD を実施した場合に利益をうける人数 <table><tr><td>検査前確率</td><td>10%</td><td>20%</td><td>30%</td></tr><tr><td>検査結果に基づき精査加療する</td><td>76 人</td><td>152 人</td><td>228 人</td></tr><tr><td>検査結果によらず全員精査加療する</td><td>100 人</td><td>200 人</td><td>300 人</td></tr><tr><td>検査結果によらず全員精査加療しない</td><td>0 人</td><td>0 人</td><td>0 人</td></tr></table>	検査前確率	10%	20%	30%	検査結果に基づき精査加療する	76 人	152 人	228 人	検査結果によらず全員精査加療する	100 人	200 人	300 人	検査結果によらず全員精査加療しない	0 人	0 人	0 人	検査結果によらず、全員が精査加療を受ける場合は、(利益を受ける人数) = 1000x(検査前確率)と考えた。 検査結果によらず全員が精査加療を受ける場合は、その利益を受ける人数は 0 人と考えた。
検査前確率	10%	20%	30%															
検査結果に基づき精査加療する	76 人	152 人	228 人															
検査結果によらず全員精査加療する	100 人	200 人	300 人															
検査結果によらず全員精査加療しない	0 人	0 人	0 人															

望ましくない効果 Undesirable Effects

予想される望ましくない影響はどの程度のものか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?

判断	リサーチエビデンス	備考																
○ 大きい ○ 中程度 ○ 小さい ● わずか ○ 一概には言えない ○ わからない	TCD の結果が偽陽性であったとしても、一般的には他の画像検査等での精査に進んだ上で治療方針が決定されている事が想定される。よって、TCD の結果が偽陽性である事のもたらす害は限局的であると考えた。ゆえに、真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重み付けを0.1と設定した。1000 人の患者を対象とした場合に不必要な診療の害をうける人数を検討した結果、望ましくない効果は「わずか」と判定した。 1000 人に TCD を実施した場合に不利益をうける人数 <table><tr><td>検査前確率</td><td>10%</td><td>20%</td><td>30%</td></tr><tr><td>検査結果に基づき精査加療する</td><td>21 人</td><td>18 人</td><td>16 人</td></tr><tr><td>検査結果によらず全員精査加療する</td><td>90 人</td><td>80 人</td><td>70 人</td></tr><tr><td>検査結果によらず全員精査加療しない</td><td>0 人</td><td>0 人</td><td>0 人</td></tr></table>	検査前確率	10%	20%	30%	検査結果に基づき精査加療する	21 人	18 人	16 人	検査結果によらず全員精査加療する	90 人	80 人	70 人	検査結果によらず全員精査加療しない	0 人	0 人	0 人	検査を実施した場合、不必要な精査加療の害を受ける人数は(偽陽性的人数)x(臨床的重み付け)で計算した。 全員精査加療する場合は偽陽性的人数を(1-検査前確率)x1000、全員精査加療しない場合は、0 人と考えた。不必要な精査加療の害を受ける人数は、上記同様これらに臨床的重み付けをかけて算定した。
検査前確率	10%	20%	30%															
検査結果に基づき精査加療する	21 人	18 人	16 人															
検査結果によらず全員精査加療する	90 人	80 人	70 人															
検査結果によらず全員精査加療しない	0 人	0 人	0 人															

検査精度のエビデンスの確実性 Certainty of evidence

効果のエビデンスの全体的な確実性は？ What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

判断	リサーチエビデンス	備考
● 非常に低い ○ 低 ○ 中 ○ 高 ○ 研究がない	バイアスのリスク、非直接性、非一貫性、不精確性を考慮しエビデンスの確実性は、真陽性、偽陰性に関しては「低い」、真陰性、偽陽性に関しては「非常に低い」と判断された。よって、検査全体のエビデンスの確実性は総じて「非常に低い」と判断された。	

検査の影響に関するエビデンスの確実性 Certainty of the evidence of test's effects

重大または重要な直接的な利益、有害事象、検査の負担についてのエビデンスの全体的な確実性はなにか？
What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
○ 非常に低い ○ 低 ○ 中 ○ 高 ● 研究がない ○ わからない	直接的な検査の影響について検討したエビデンスなし。	

検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of evidence of management's effect

検査結果によって導かれる治療効果のエビデンスの全体的な確実性はなにか？

What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

判断	リサーチエビデンス	備考
○ 非常に低い ○ 低 ○ 中 ○ 高 ● 研究がない ○ わからない	一般に真陽性に対して、血管造影検査など他の検査を経てモニタリングの強化、補液量や目標血圧の調整等が行われ、血管拡張薬の投与等が検討される。ただし、これらが患者予後を変え得るかに関しての根拠は乏しい。一方、偽陽性に対しては、TCD 実施後、不必要な精査加療など望ましくない効果が想定される。しかし、それらの精査加療が生命予後などの最終アウトカムに与える影響に関してエビデンスとして考慮した研究はない。	

検査結果/治療効果のエビデンスの確実性 Certainty of evidence of test result/management

検査結果と治療の意思決定との間にはどのような関係があるか？
How certain is the link between test results and management decisions?

判断	リサーチエビデンス	備考
○ 非常に低い ○ 低 ○ 中 ○ 高 ● 研究がない ○ わからない	通常、検査結果に基づいて DCI、脳血管収縮に対しての精査加療の方針決定がなされると考えられ、結果と精査加療の意思決定の関係について確実性は高いと考えて良いと思われるが、エビデンスとして組み入れられた研究はない。	

検査の影響の確実性 Certainty of effects

検査の影響に関するエビデンスの全体的な確実性はなにか？
What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?

判断	リサーチエビデンス	備考
● 非常に低い ○ 低 ○ 中 ○ 高 ○ 研究がない ○ わからない	検査の精度のエビデンスの確実性が「非常に低い」であるため、検査の影響全体のエビデンスの確実性は「非常に低い」となる。	

価値観 Values

人々が主な成果をどの程度評価しているかについて、重要な不確実性やばらつきがあるか？
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

判断	リサーチエビデンス	備考
○ 重要な不確実性やばらつきがある ● 重要な不確実性やばらつきがある可能性がある ○ 重要な不確実性やばらつきはおそらくない ○ 重要な不確実性やばらつきはない	真陽性の望ましい効果や偽陽性による不利益の評価は、医療者や患者の価値観や経験によって異なる可能性がある。 (偽陽性の臨床的重み付けは医療者や患者の個々人の価値観や経験が変わればその価値観によって異なる可能性がある。)	

効果のバランス Balance of effects

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、検査実施する、しないのどちらを支持するか？
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

判断	リサーチエビデンス	備考																
○ 検査を支持する ● たぶん検査を支持する ○ どちらも支持しない ○ たぶん検査を支持しない ○ 検査を支持しない ○ 一概には言えない ○ わからない	真陽性と診断され適切な精査加療が実施される利益と、偽陽性と診断され不必要な精査加療がもたらす不利益、および検査の害について正味の利益(Net-benefit)を算出した。 真陽性に対する偽陽性の相対的な臨床的重みを 0.1 と考え、事前確率 10-30%での Net-Benefit を計算し、以下の表の結果となった。また、非侵襲的である当該検査自体の重大な有害事象は無視できる程度と想定した。 1000 人を対象とした際に正味の利益(Net-benefit)をうける人数 <table><tr><td>検査前確率</td><td>10%</td><td>20%</td><td>30%</td></tr><tr><td>検査結果に基づき精査加療する</td><td>55 人</td><td>134 人</td><td>212 人</td></tr><tr><td>検査結果によらず全員精査加療する</td><td>10 人</td><td>120 人</td><td>230 人</td></tr><tr><td>検査結果によらず全員精査加療しない</td><td>0 人</td><td>0 人</td><td>0 人</td></tr></table> 以上より、事前確率 10-30%を想定し、正味の利益(Net-benefit)を、TCD を実施して精査加療する場合、TCD を実施せずに全員に精査加療する場合、TCD を実施せずに精査加療をしない場合と比較すると、事前確率が比較的低い場合(10%、20%)は TCD を実施することで正味の利益を得られる臨床的状況は多いと思われる。一方で、事前確率が 30%を超えるような状況においては TCD を実施せずに全員に精査加療する場合の利益が、TCD を実施して治療する場合の利益を上回る可能性がある。以上より、効果のバランスは「たぶん検査を支持する」と判定した。	検査前確率	10%	20%	30%	検査結果に基づき精査加療する	55 人	134 人	212 人	検査結果によらず全員精査加療する	10 人	120 人	230 人	検査結果によらず全員精査加療しない	0 人	0 人	0 人	正味の利益(Net-Benefit)は、1000 人の患者を対象としたときに得られる (適切な精査加療を受けられる真陽性の人数)-(不必要な精査加療をうける偽陽性の人数)×(臨床的重み付け)-(検査の重大な有害事象の人数)で計算した。 重大な有害事象が無視できる程度の場合は、0 として計算した。
検査前確率	10%	20%	30%															
検査結果に基づき精査加療する	55 人	134 人	212 人															
検査結果によらず全員精査加療する	10 人	120 人	230 人															
検査結果によらず全員精査加療しない	0 人	0 人	0 人															

受け入れ Acceptability

検査は主要なステークホルダーに受け入れられるか？ Is the intervention acceptable to key stakeholders?

判断	リサーチエビデンス	備考
○ 受け入れられる ● たぶん受け入れられる ○ たぶん受け入れられない ○ 受け入れられない ○ 一概には言えない ○ わからない	一部の専門的施設においては一般に行われている医療行為であり、許容可能と考えられる。考慮されたエビデンスはなし。	

実行可能性 Feasibility

その介入は実施可能か？ Is the intervention feasible to implement?

判断	リサーチエビデンス	備考
○ 可能 ● たぶん可能 ○ たぶん困難 ○ 困難	一部の専門的施設においては一般に行われている医療行為であり、実施可能と考えられる。ただし TCD は、いずれかの医療従事者が直接的に実施する必要がある。よって、施設、時間帯によっては迅速に結果を得ることが難しい可能性がある。	

○ 一概には言えない ○ わからない		
---	--	--

判断の要約

	判断						
問題 PROBLEM	いいえ	たぶんいいえ	たぶんはい	はい		一概には言えない	わからない
望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS	わずか	小さい	中程度	大きい		一概には言えない	わからない
望ましくない効果 UNDESIRABLE EFFECTS	大きい	中程度	小さい	わずか		一概には言えない	わからない
検査の精度のエビデンスの確実性 CERTAINTY OF EVIDENCE OF TEST ACCURACY	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査の影響に関するエビデンスの確実性 CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST'S EFFECTS	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査によって導かれる治療効果のエビデンスの確実性 CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査結果/治療効果のエビデンスの確実性 CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT NT	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
検査の影響の確実性 CERTAINTY OF EFFECTS	非常に低い	低い	中程度	高い			研究がない
価値観 VALUES	重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性がある	たぶん重要な不確実性や多様性はない	重要な不確実性や多様性はない			
効果のバランス BALANCE OF EFFECTS	検査を支持しない	たぶん検査を支持しない	どちらも支持しない	たぶん検査を支持する	検査を支持する	一概には言えない	わからない
受け入れ ACCEPTABILITY	受け入れられない	たぶん受け入れられない	たぶん受け入れられる	受け入れられる		一概には言えない	わからない
実行可能性 FEASIBILITY	困難	たぶん困難	たぶん可能	可能		一概には言えない	わからない

推奨のタイプ

検査を行わないことを強く推奨 Strong recommendation against the test ○	検査を行わないことを条件付き で推奨 Conditional recommendation against the test ○	検査を実施する、しないかのど ちらを行うか条件付きで推奨 Conditional recommendation for either the test or the comparison ○	検査を行うことを条件付きで推 奨 Conditional recommendation for the test ●	検査を行うことを強く推奨 Strong recommendation for the test ○
--	--	--	--	--

結論

推奨 Recommendation

成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対して、経頭蓋超音波ドプラ法を行うことを条件付きで推奨する。(GRADE: 2D)

正当性 Justification

TCD は検査に伴うコストは少なく、一般に受け入れられている医療行為である。実施による望ましい効果(適切な精査、加療を迅速に受けることができる)は、望ましくない効果(合併症、偽陽性や偽陰性のデメリット)を概ね上回ると考えられる。一方で、エビデンスの確実性は全体として『非常に低い』。加えて、臨床状況(対象患者の特性、検査の特性やタイミング、検査前確率、患者や医療者の偽陽性の臨床的重み付けなどの価値観)が変化すれば望ましい効果と望ましくない効果のバランスが変化し、異なる選択肢が推奨される可能性があるため、TCD を行うことを条件付きで推奨とした。

サブグループの検討事項 Subgroup considerations

なし

実施上の考慮事項 Implementation considerations

今回のシステマティックレビューでは TCD において最も一般的である中大脳動脈を検査対象とする研究に絞った研究の収集と解析を行なった。よって、その他の血管を対象にした場合の診断精度、検査実施が及ぼす患者への影響については検討していない。また、TCD は本邦において未だ一般的ではなく、適切な画像を描出し確実な評価を行うには一定の技能、経験のある医療従事者が実施する必要がある。よって、施設や時間帯等によっては適切な TCD が実施できない可能性がある。アメリカ心臓協会/アメリカ脳卒中協会のガイドライン (Stroke. 2023 Jul;54(7):e314–e370.) では TCD を用いた管理は妥当であるとされ診療の一部として記載されている。

モニタリングと評価 Monitoring and evaluation

本診療ガイドライン公表後にアンケートなどで臨床での使用状況や検査を行う上での問題点についてさらなる情報収集とモニタリングを行う必要がある。

研究の可能性 Research priorities

TCD を行うことによって患者の重要なアウトカムが改善するかを評価するランダム化比較試験が求められる。

CQ：1-3 成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対して、腰椎ドレナージは推奨されるか？	
集団	成人の脳動脈性くも膜下出血患者
介入	腰椎ドレナージ
比較対照	治療介入なし
主要なアウトカム	脳血管攣縮、遅発性脳虚血、全原因死亡、神経学的予後、有害事象
セッティング	神経集中治療室、集中治療室
視点	個人の視点
背景	成人の脳動脈瘤性くも膜下出血患者において、腰椎ドレナージを施行することで神経学的転帰を改善することができるかを明らかにすることは重要であり、本ガイドラインにおい臨床課題として取り上げる。
利益相反	なし

評価

基準1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	成人の脳動脈瘤性くも膜下出血では遅発性脳虚血によって神経学的転帰が遅発性に悪化することがある。脳虚血の原因としてくも膜下腔に滞留する血腫も一因となっている可能性が指摘されており、腰椎ドレナージによる血腫除去が生理学的な機序から有効と考えられ、いくつかの研究からも期待されている。しかし、最新のエビデンスも含めた研究の統合は行われておらずこの問題点の優先度は高い。	
基準2. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ わずか ☐ 小さい ☐ 中 ☒ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	システマティックレビューの結果、PICOに一致したランダム化比較試験（RCT）が4件あり、これらを用いたメタアナリシスを実施した。益のアウトカムとして、Vasospasm(リスク差127人減少/1000人)、遅発性脳虚血(リスク差132人減少/1000人)、死亡(リスク差7人減少/1000人)、神経学的予後(リスク差84人増加/1000人)に関する効果推定値から算出した結果、腰椎ドレナージを行わないことより、腰椎ドレナージを行うほうが、効果は大きいと判断した。	神経学的予後は最も長期的な指標とした。
基準3. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 大きい ☐ 中 ☒ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま	システマティックレビューの結果、PICOに一致したランダム化比較試験（RCT）が2件あり、これらを用いたメタアナリシスを実施した。害のアウトカムとして腰椎穿刺関連も含めた有害事象の効果推定値は腰椎ドレナージを行わないことより、腰椎ドレナージを行うほうが、リスク差47人増加/1000人となり介入による効果は小さいと判断した。	有害事象はより規模の大きいほうを指標とした。

○ 分からない

パブリックマテリアル

基準4. 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どの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 非常に弱い ☐ 弱 ☐ 中 ☒ 強 ☐ 採用研究なし	益のアウトカムは介入による方向性の不一致がみられないことから各介入の結果のうち最も確実性の高い、強と判断した。 また害のアウトカムは介入による方向性の不一致がみられないことから各介入の結果のうち最も確実性の高い、中と判断した。よって全体のエビデンスの確実性は強と判断した。	
基準5. 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やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	くも膜下出血における各アウトカムは脳神経学的予後を示唆するものであり、その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ため重要な不確実性またはばらつきはおそらくなしと判断した。	
基準6. 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するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照が優れている ☐ 比較対照がおそらく優れている ☐ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☒ おそらく介入が優れている ☐ 介入が優れている ☐ さまざま ☐ 分からない	望ましい効果の結果は、介入によりVasospasmを減少、遅発性脳虚血を減少、死亡を減少、良好な神経学的予後を増加させた。その一方で、望ましくない効果の結果として、すべての有害事象を増加させた。以上により望ましい効果、望ましくない効果のリスク差を考慮した結果、おそらく介入が優れていると判断した。	
基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照の費用対効果がよい ☐ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ☐ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☐ 介入の費用対効果がおそらくよい ☐ 介入の費用対効果がよい ☐ さまざま	費用対効果が述べられている文献はみられなかった。	

パブリック・マネジメント・アカデミー

基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 大きな増加 ☐ 中等度の増加 ☒ 無視できるほどの増加や減少 ☐ 中等度の減少 ☐ 大きな減少 ☐ さまざま ☐ 分からない	腰椎ドレーン留置にかかわる必要資源量は治療全体のコストから考えると無視できるほどの増加と考えられる。	
基準9. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	検討されたエビデンスはないが、すでに通常診療で実施されておりコストも含めて考慮しても実行可能と思われる。	
基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	検討されたエビデンスはないが、すでに通常診療で実施されており実行可能と思われる。	

判断の要約

	判断						
問題	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	非常に弱い	弱	中	強			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 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらく よい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	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	当該介入に反対する 条件付きの推奨	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	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
○	○	○	●	○

結論

推奨

成人の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対して、通常診療に加えて腰椎ドレナージ追加することを弱く推奨する。（GRADE 2A）

正当性

腰椎ドレナージは、成人の脳動脈瘤性くも膜下出血に対して実施による望ましい効果（遅発性脳虚血や脳血管攣縮、死亡率の低下）が、望ましくない効果（感染、過剰ドレナージによる低髄圧、脳ヘルニアなどの合併症）を上回る。エビデンスの確実性としては『強』であるが、実際の実施には専門的技術と管理体制を要するなど制限があるため慎重な判断が求められるため、特にルーチンな使用については慎重に検討すべきである。したがって、通常診療に加えて腰椎ドレナージ追加することを弱く推奨とした。

☒

サブグループに関する検討事項

・動脈瘤の位置による違い（前方循環系、後方循環系）・動脈瘤の処置方法による違い（クリッピング、コイリング）・重症度ごとの比較、H&H分類、WFNS分類、Fisher分類、modified Fisher分類について検討したが、研究毎の詳細なデータがなくサブグループ解析を施行できなかった。

実施に関わる検討事項

腰椎ドレナージ挿入術は挿入に習熟した施行者によって行われるべきである。

監視と評価

投票後に記載

研究上の優先事項

重症度による研究が必要である。

パブリックヘルス

CQ1-3

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
研究の数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Lumbar Drain (	no LD) for all study	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Good neurological prognosis within 1 month of discharge - RCT

1	ランダム化比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	58/105 (55.2%)	39/105 (37.1%)	RR 1.49 (1.10 to 2.01)	182 more per 1,000 (from 37 more to 375 more)	⊕⊕⊕○ 中 ^a	重要
---	-----------	-------	-------	-------	-----------------	----	----------------	----------------	---------------------------	--	------------------------	----

Vasospasm - RCT

3	ランダム化比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	72/279 (25.8%)	104/278 (37.4%)	RR 0.66 (0.47 to 0.92)	127 fewer per 1,000 (from 198 fewer to 30 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	重要
---	-----------	-------	-------	-------	-------	----	----------------	-----------------	---------------------------	---	--------------	----

Delayed cerebral ischemia - RCT

4	ランダム化比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	72/327 (22.0%)	114/319 (35.7%)	RR 0.63 (0.49 to 0.80)	132 fewer per 1,000 (from 182 fewer to 71 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	重要
---	-----------	-------	-------	-------	-------	----	----------------	-----------------	---------------------------	---	--------------	----

Death - RCT

2	ランダム化比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	publication bias strongly suspected ^b	6/135 (4.4%)	7/135 (5.2%)	RR 0.86 (0.30 to 2.49)	7 fewer per 1,000 (from 36 fewer to 77 more)	⊕⊕○○ 低 ^{a,b}	重要
---	-----------	-------	-------	-------	-----------------	--	--------------	--------------	---------------------------	---	--------------------------	----

Good neurological prognosis(All periods) - RCT

3	ランダム化比較試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^a	なし	118/297 (39.7%)	87/289 (30.1%)	RR 1.28 (0.90 to 1.83)	84 more per 1,000 (from 30 fewer to 250 more)	⊕⊕○○ 低 ^{a,c}	重要
---	-----------	-------	-----------------	-------	-----------------	----	-----------------	----------------	---------------------------	--	--------------------------	----

Lumbar puncture-related complication - RCT

1	ランダム化比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	2/30 (6.7%)	0/30 (0.0%)	RR 5.00 (0.25 to 99.95)	67 more per 1,000 (from 58 fewer to 81 more)	⊕⊕⊕○ 中 ^a	重要
---	-----------	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------	-------------	----------------------------	---	------------------------	----

All complications - RCT

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
研究の数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Lumbar Drain (	no LD) for all study	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	ランダム化比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	61/174 (35.1%)	54/173 (31.2%)	RR 1.15 (0.72 to 1.82)	47 more per 1,000 (from 87 fewer to 256 more)	⊕⊕⊕○ 中 ^a	重要

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Sample size is too small to meet Optimal information size
- b. Funnel plot is not symmetrical
- c. I² is large, indicating heterogeneity.

CQ2-1:	確定したてんかん重積状態（Established status epilepticus*）に対して、どの抗発作薬を使うか？ * Established status epilepticusは本邦の神経学会のガイドラインでは“ベンゾジアゼピン系薬剤不応性かつ30分以上持続する発作”であるが、本ガイドラインではより一般的な“ベンゾジアゼピン系薬剤不応性の発作”と位置付ける。
集団	確定したてんかん重積状態
介入	レベチラセタム、ラコサミド、フェノバルビタール、バルプロ酸、ペランパネル
比較対照	フェニトインまたはホスフェニトイン
主要なアウトカム	全原因死亡、発作停止、再発なし、循環合併症、呼吸合併症☑
セッティング	救急外来、神経集中治療室、集中治療室
視点	個人
背景	てんかん重積状態は、脳血管障害や外傷、代謝性疾患など様々な病因で引き起こされる神経救急疾患であり、早期に発作を停止させることが重要とされている。本邦のてんかん診療ガイドラインやNeurocritical Care Societyのてんかん重積状態の診療ガイドラインにおいて、初期対応はベンゾジアゼピン系薬剤を投与することが強く推奨されているが、ベンゾジアゼピン系薬剤不応性てんかん重積状態（Established SE*）に対して、最も効果が高い抗発作薬は明らかではない。 * 本ガイドラインでは、Established SE は本邦の神経学会のガイドラインでは“ベンゾジアゼピン系薬剤不応性かつ30分以上持続する発作”であるが、本ガイドラインではより一般的な“ベンゾジアゼピン系薬剤不応性の発作”と位置付ける。
利益相反	なし

評価

基準1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 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	てんかん重積状態の初期対応にはベンゾジアゼピン系薬剤が投与される。しかし、ベンゾジアゼピン系薬剤不応性てんかん重積状態(Established SE)に対して、どの抗発作薬を用いるかは不明である。	
基準2. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察

○ わずか ○ 小さい ○ 中 ○ 大きい ● さまざま ○ 分からない	RCT 7件（699人）でネットワークメタ解析を行い、フェニトインまたはホスフェニトインを比較対照とした。 レベチラセタムの投与により、全原因死亡は1,000人あたり45人増加（35人減少～261人増加）、発作停止は1,000人あたり30人減少（208人減少～257人増加）、再発なしは1,000人あたり213人減少（452人減少～179人増加）した。望ましい効果はわずかと判断した。 ラコサミドの投与により、死亡は1,000人あたり20人減少（58人減少～83人増加）、発作停止は1,000人あたり35人減少（149人減少～114人増加）、再発なしは1,000人あたり0人減少（77人減少～85人増加）した。望ましい効果はわずかと判断した。 フェノバルビタールの投与により、死亡は1,000人あたり40人増加（35人減少～261人増加）、発作停止は1,000人あたり257人増加（5人増加～644人増加）、再発なしは1,000人あたり60人増加（145人減少～307人増加）した。望ましい効果は大きいと判断した。 バルプロ酸の投与により、死亡は1,000人あたり8人減少（45人減少～68人増加）、発作停止は1,000人あたり15人増加（134人減少～223人増加）、再発なしは1,000人あたり9人増加（68人減少～85人増加）した。望ましい効果は小さいと判断した。	
---	--	--

基準3. 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か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 大きい ○ 中 ○ 小さい ○ わずか	RCT 7件（699人）でネットワークメタ解析を行い、フェニトインまたはホスフェニトインを比較対照とした。 レベチラセタムの投与により、循環合併症は1,000人あたり45人減少（67人減少～759人増加）、呼吸合併症は1,000人あたり39人減少（104人減少～97人増加）した。	

◎ さまざま ○ 分からない	望ましくない効果はわずかと判断した。 ラコサミドの投与により、循環合併症は1,000人あたり46人減少（65人減少～78人増加）、呼吸合併症は1,000人あたり5人増加（58人減少～102人増加）した。望ましくない効果はわずかと判断した。 フェノバルビタールの投与により、循環合併症は1,000人あたり37人減少（66人減少～415人増加）、呼吸合併症は1,000人あたり592人増加（76人減少～1000人増加）した。望ましくない効果は大きいと判断した。 バルプロ酸の投与により、循環合併症は1,000人あたり61人増加（67人減少～27人減少）、呼吸合併症は1,000人あたり39人減少（91人減少～54人増加）した。望ましくない効果はわずかと判断した。	
-------------------------------------	---	--

基準4. 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どの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 非常に弱い ☐ 弱 ☐ 中 ☐ 強 ☒ さまざま ☐ 採用研究なし	フェニトインまたはホスフェニトインを比較対照とした。 レベチラセタムの効果の方向性は一致しておらず、エビデンスの確実性は「非常に低」と判断した。 ラコサミドの効果の方向性は一致しておらず、エビデンスの確実性は「非常に低」と判断した。 フェノバルビタールの効果の方向性は一致しておらず、エビデンスの確実性は「非常に低」と判断した。 バルプロ酸の効果の方向性は一致しており、エビデンスの確実性は「中」と判断した。	
基準5. 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やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	今回採用したアウトカムはどれも重要なものであり、価値観のばらつきはおそらくないと判断した。	
基準6. 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するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照が優れている ☐ 比較対照がおそらく優れている ☒ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☐ おそらく介入が優れている ☐ 介入が優れている ☐ さまざま ☐ 分からない	フェニトインまたはホスフェニトインを比較対照とした。 レベチラセタムの投与による望ましい効果と望ましくない効果はわずかであり、介入も比較対照もいずれも支持しない。 ラコサミドの投与による望ましい効果と望ましくない効果はわずかであり、介入も比較対照もいずれも支持しない。 フェノバルビタールの投与による望ましい効果と望ましくない効果はいずれも大きく、介入も比較対照もいずれも支持しない。 バルプロ酸の投与による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、介入も比較対照もいずれも支持しない。	
基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察

○ 比較対照の費用対効果がよい ○ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ 介入の費用対効果がおそらくよい ○ 介入の費用対効果がよい ○ さまざま ● 採用研究なし	今回採用した研究において、費用対効果は報告されていなかった。	
---	---------------------------------------	--

基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 大きな増加 ☐ 中等度の増加 ☒ 無視できるほどの増加や減少 ☐ 中等度の減少 ☐ 大きな減少 ☐ さまざま ☐ 分からない	薬価は大きく変わらず、抗発作薬の違いによる資源の増加はほとんどない。 本邦での各薬剤の1バイアルあたりの価格は以下のとおりである。 ホストイン静注：750mg：6419円 イーケプラ静注：500mg：1271円 ビムパット静注：100mg：2450円、200mg：4298円 フェノバルビタール静注：250mg：1835円 バルプロ酸静注：本邦で取扱いなし	
基準9. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	多くの患者や医療従事者にとって、容認できる選択と思われるが、フェノバルビタールによる呼吸合併症の増加は容認されないかもしれない。	
基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	ラコサミドにはてんかん重積状態に対する保険適用がない。 バルプロ酸の静注薬は日本では使用できず、内服製剤はてんかん重積状態に対する保険適用がない。	

判断の要約

	判断						
問題	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	非常に弱い	弱	中	強		さまざま	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 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらく よい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	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	当該介入に反対する 条件付きの推奨	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	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
○	○	○	○	○

結論

推奨

Established status epilepticus に対する抗発作薬としていずれかを推奨する根拠はない。
フェニトイン・ホスフェニトインと比較して、レベチラセタム（D）、ラコサミド（D）、フェノバル
ビタール（D）、バルプロ酸（D）である。
* 本邦においてラコサミドとバルプロ酸（内服製剤）はてんかん重積状態に対する保険適用はない。
* * ペランパネルの研究はなかった。
* * * エビデンスレベルの提示である。

正当性

ほとんどの抗発作薬で、望ましい効果と望ましくない効果はわずかや小さく拮抗している。フェノバル
ビタールは発作停止の効果が高いものの、呼吸合併症が多く、益と害のバランスを考慮すると推奨を作
成することは困難である。バルプロ酸の静注薬は本邦未承認である。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施に関わる検討事項

今回比較した薬剤について、海外のガイドラインでもEstablished SEに対する抗発作薬の優劣はついて
おらず、本ガイドラインと同様の評価である。
また、これらの抗発作薬の使用の際には低血圧や徐脈などの循環合併症、呼吸合併症の懸念があり、血

監視と評価

意識レベルや呼吸状態、循環動態をモニタリングすること。可能な限り、脳波モニタリングを行う。

研究上の優先事項

レベチラセタム、ラコサミドなどの新規抗てんかん薬に関して、高用量と低用量での比較研究が望まれ
る。
新規承認薬（ペランパネル静注：承認日2024年4月17日）を含めた比較研究が望まれる。

パブリックヘルス

CQ2-1

Table. フェニトインを比較対照とした各薬剤の効果とエビデンス

		Short-term mortality	Early seizure termination (within 1 h)	No recurrence (within 24 h)	Circulatory adverse events (hypotension)	Respiratory adverse events
Reference	PHT	81 per 1,000	495 per 1,000	853 per 1,000	68 per 1,000	162 per 1,000
		Mean rank 3.35	Mean rank 3.36	Mean rank 2.77	Mean rank 4.27	Mean rank 3.00
Intervention	LEV	+45	-30	-213	-45	-39
		(-35 to +261)	(-208 to +257)	(-452 to +179)	(-67 to 759)	(-104 to +97)
		Low	Low	Low	Low	Very low
		⊕⊕○○	⊕⊕○○	⊕⊕○○	⊕⊕○○	⊕○○○
		Mean rank 4.37	Mean rank 3.60	Mean rank 3.57	Mean rank 2.87	Mean rank 3.12
	LCM	-20	-35	0	-46	+5
		(-58 to +83)	(-149 to +114)	(-77 to +85)	(-65 to 78)	(-58 to +102)
		Very low	Very low	Very low	Very low	Very low
		⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○
		Mean rank 2.48	Mean rank 3.93	Mean rank 4.14	Mean rank 2.96	Mean rank 2.11
	PB	-40	+257	+60	-37	+592
		(-70 to 64)	(+5 to +644)	(-145 to +307)	(-66 to +415)	(-76 to +1000)
		Very low	Very low	Very low	Very low	Very low
		⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○
		Mean rank 1.66	Mean rank 1.00	Mean rank 1.89	Mean rank 3.33	Mean rank 4.72
	VPA	-8	+15	+9	-61	-39
		(-45 to 68)	(-134 to +223)	(-68 to +85)	(-67 to -27)	(-91 to +54)
		Low	Low	Low	Moderate	Very low
		⊕⊕○○	⊕⊕○○	⊕⊕○○	⊕⊕⊕○	⊕○○○
		Mean rank 3.14	Mean rank 3.10	Mean rank 2.62	Mean rank 1.57	Mean rank 2.04

Abbreviations: LCM, lacosamide; LEV, levetiracetam; PB, phenobarbital; PHT, phenytoin; VPA, valproic acid.

CQ 3-1	院外心停止患者に対して、体外循環式心肺蘇生法（Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR）は通常の心肺蘇生法（Conventional cardiopulmonary resuscitation, CCPR）と比べて推奨されるか？
集団	成人の病院外で難治性心停止になった患者
介入	ECPR
比較対照	CCPR
主要なアウトカム	生存、神経学的予後良好、医療費、主要な合併症
セッティング	救急外来、集中治療室
視点	個人
背景	心停止症例に対しては、まずCCPRが行われるが、CCPRでは自己心拍が再開しない患者も多い。このような難治性心停止症例に対しては、体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation, 以下ECMO）を用いた、ECPRを行うことがある。しかしECPRの臨床効果についてはエビデンスが乏しく、現在公表されているガイドラインでも、難治性心停止患者にECPRを検討することが言及されているものの、明確な推奨を提示しているものは未だにない。 したがって病院外で発生した難治性心停止に対するECPRが、CCPRと比較して転帰改善に寄与するかを検証することは重要であり、本ガイドラインで重要臨床課題として取り上げられた。
利益相反	なし

評価

基準1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	成人の心停止患者に対しては、一部のRCTにおいてECPRを実施することで神経学的予後が良好になることが報告されているが、院外で発生する難治性心停止症例を対象とした質の高いエビデンスは乏しく、この問題点の優先度は高いと考えた。	
基準2. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ わずか ☐ 小さい ☒ 中 ☐ 大きい	3件のエビデンスが抽出された。短期生存に関する効果推定値は1000人あたり101人の増加（95%CI: 38人増加～262人増加）、短期神経学的予後良好に関する効果推定値は1000人あたり101人の増加（95%CI: 11人増加～215人増加）、長期生存に関する効果推定値は1000人	生存と神経学的予後良好は互いに独立したアウトカムではない。また、期間においても短期と長期は

 ○ さまざま	あたり434人の増加（95%CI: 148人増加～785人増加）、長期神経学的予後良好に関する効果推定値は1000人あたり100人の増加（95%CI: 14人増加～200人増加）であった。 したがって、望ましい効果は「中」と判断した。	それぞれ独立していない。ここでは、望ましい効果は長期神経学的予後良好のみを考慮した。
 ○ 分からない		

基準3. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
 ○ 大きい ● 中 ○ 小さい ○ わずか ○ さまざま ○ 分からない	2件のエビデンスが抽出された。主要な合併症の発生に関する効果推定値は1000人あたり159人の増加（95%CI: 55人増加～307人増加）であった。 したがって、望ましくない効果は「中」と判断した。	

基準4. 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どの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 非常に低い ☒ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	対象となるアウトカムのそれぞれのエビデンスの確実性は「低」あるいは「中」である。望ましい効果に関連するアウトカム（死亡、神経学的予後良好）と、望ましくない効果に関連するアウトカム（主要な合併症）では効果の方向性が異なっていた。 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も「低」とした。	
基準5. 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やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	ECPRの効果のうち神経学的予後良好が重要視されるとおもわれるが、その価値観についてばらつきは少ないと考えられる。	
基準6. 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するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照が優れている ☐ 比較対照がおそらく優れている ☐ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☒ おそらく介入が優れている ☐ 介入が優れている ☐ さまざま ☐ 分からない	望ましい効果、望ましくない効果の大きさはいずれも「中」である。生存や神経学的予後良好については主要な合併症より重要視されるであろうこと、すなわちそれぞれのアウトカムの相対的な価値の違いも考慮すると、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。	
基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照の費用対効果がよい ☐ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ☐ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☐ 介入の費用対効果がおそらくよい ☐ 介入の費用対効果がよい ☒ さまざま	日本の成人の院外心停止を対象とした観察研究が1件報告されており、推定生涯医療費はECPR群で5,435,128円に対し、CCPR群では1,913,939円と報告されている。ただし、CPC別に比較するとCPC1あるいは2においてはECPR群の方が低く、CPC3から5においてはCCPR群の方が低くなり、質調整生存率はECPR群 1.71に対し、CCPR群は0.37であった。	

○ 採用研究なし

パブリック・インテリジェンス・プラットフォーム

基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☒ 大きな増加 ☐ 中等度の増加 ☐ 無視できるほどの増加や減少 ☐ 中等度の減少 ☐ 大きな減少 ☐ さまざま ☐ 分からない	緊急時にECMOを開始するために、臨床工学技士を含めた人員を常時配置できることが必要である。また、導入後の管理としても、管理に習熟した医師のみならず看護師など多職種において必要な人的資源が増加する。さらに、出血性合併症も増えることから、輸血に必要な特定生物由来製品の医療資源も増加する。	
基準9. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	高度な侵襲ではあるものの、ECPRを行わなければ神経学的予後が不良になる可能性が高い集団であるため、積極的な心肺蘇生を希望する価値観を持つ患者家族であれば、ECPRの実行は許容されと考えられる。	
基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	ECPRの適切な実施には、ECMOを運用する人的／医療資源に加えて、緊急時に機能する施設内における治療戦略を確立しておくことが必要である。 したがって、資源増加と治療戦略の問題を解決することができる施設においては、治療戦略の策定を行うことで導入を検討することは可能であると考えられる。	

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	非常に弱い	低	中	強			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 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	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	当該介入に反対する 条件付きの推奨	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	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
○	○	○	○	○

結論

推奨

成人の院外で発生した難治性心停止に対して、CCPRと比較してECPRを行うことを弱く推奨する（GRADE: 2C）。ただし、実施可能な施設で行うことが望ましい。

正当性

効果のバランスがECPRにおそらく優位であることと、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性が低く、実施に際しても資源における制約が大きいいため、弱い推奨とした。

サブグループに関する検討事項

基礎疾患、初期波形（除細動適応波形・非適応波形）、Low flow time、目撃の有無など予後に関連するサブグループにおいて検討をしようとしたが、研究数が限られておりサブグループ解析は実施できなかった。

実施に関わる検討事項

ECPRは、管理に習熟した医療チームのある状況下で実施される必要がある。

監視と評価

研究上の優先事項

どのような患者に対してECPRを実施することが有効かに関しては、定まった見解が未だにないため、予後にかかわる因子を収集した大規模なデータによる検討がまず必要である。さらに、合併症などの有害事象も同様にデータ集積が必要である。

出典：Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成

CQ3-1

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ECPR	CCPR in RCTs	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Short term survival												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	74/208 (35.6%)	57/209 (27.3%)	RR 1.33 (0.86 to 2.06)	101 more per 1,000 (から 38 fewer to 262 more)	 低 ^{ab}	重大
Short term survival with good neurological function												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	55/205 (26.8%)	34/209 (16.3%)	RR 1.60 (1.10 to 2.34)	101 more per 1,000 (から 11 more to 215 more)	 低 ^{ab}	重大
Long term survival												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	45/133 (33.8%)	29/147 (19.7%)	RR 3.89 (0.28 to 54.3)	434 more per 1,000 (から 148 fewer to 785 more)	 中 ^b	重大
Long term survival with good neurological function												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	61/202 (30.2%)	43/209 (20.6%)	RR 1.49 (1.07 to 2.07)	100 more per 1,000 (から 14 more to 200 more)	 低 ^{ab}	重大
Severe adverse events												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	47/186 (25.3%)	12/143 (8.4%)	RR 2.75 (1.53 to 4.94)	159 more per 1,000 (から 55 more to 307 more)	 中 ^b	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a. One RCT was judged as high risk of bias.
b. Total sample size is smaller than OIS.

CQ 3-2	院内心停止患者に対して、体外循環式心肺蘇生法（Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR）は通常の心肺蘇生法（Conventional cardiopulmonary resuscitation, CCPR）と比べて推奨されるか？
集団	成人の病院内で難治性心停止になった患者
介入	ECPR
比較対照	CCPR
主要なアウトカム	生存、神経学的予後良好、医療費、主要な合併症
セッティング	病院内
視点	個人
背景	心停止症例に対しては、まずCCPRが行われるが、CCPRでは自己心拍が再開しない患者も多い。このような難治性心停止症例に対しては、体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation, 以下ECMO）を用いた、ECPRを行うことがある。しかしECPRは、多くの人的・医療資源を要することに加えて、その臨床効果についても十分には示されていない。現在公表されている国際的な勧告では院外心停止のRCTに基づいてECPRが弱く推奨されるのみであったが、発見される状況、医療資源へのアクセスなど予後に関連する可能性がある背景に違いが生じる院内心停止は、個別に検討をする必要がある。しかし、現状十分なエビデンスはない。 したがって病院外で発生した難治性心停止に対するECPRが、CCPRと比較して転帰改善に寄与するかを検証することは重要であり、本ガイドラインで重要臨床課題として取り上げられた。
利益相反	なし

評価

基準1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	成人の心停止患者に対しては、一部のRCTにおいてECPRを実施することで神経学的予後が良好になることが報告されているが、院内で発生する難治性心停止症例を対象としたRCTはなくエビデンスは乏しいため、この問題点の優先度は高いと考えた。	
基準2. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ わずか ☐ 小さい	6件のエビデンスが抽出された。短期生存に関する効果推定値は1000人あたり152人の増加（95%CI: 69人増	生存と神経学的予後良好は互いに独立し

☒ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	加～251人増加）、短期神経学的予後良好に関する効果推定値は1000人あたり133人の増加（95%CI: 35人増加～269人増加）、長期生存に関する効果推定値は1000人あたり126人の増加（95%CI: 45人増加～229人増加）、長期神経学的予後良好に関する効果推定値は1000人あたり126人の増加（95%CI: 42人増加～244人増加）であった。 したがって、望ましい効果は「中」と判断した。	たアウトカムではない。また、期間においても短期と長期はそれぞれ独立していない。ここでは、望ましい効果は長期神経学的予後良好のみを考慮した。
--	---	---

基準3. 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か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 大きい ☒ 中 ☐ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	1件のエビデンスが抽出された。主要な合併症の発生に関する効果推定値は1000人あたり192人の増加（95%CI: 19人増加～431人増加）であった。 したがって、望ましくない効果は「中」と判断した。	

基準4. 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どの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☒ 非常に弱い ☐ 弱 ☐ 中 ☐ 強 ☐ 採用研究なし	対象となるアウトカムのそれぞれのエビデンスの確実性はいずれも「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も「非常に低」とした。	
基準5. 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やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	ECPRの効果のうち神経学的予後良好が重要視されるとおもわれるが、その価値観についてばらつきは少ないと考えられる。	
基準6. 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するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照が優れている ☐ 比較対照がおそらく優れている ☐ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☒ おそらく介入が優れている ☐ 介入が優れている ☐ さまざま ☐ 分からない	望ましい効果、望ましくない効果の大きさはいずれも「中」である。生存や神経学的予後良好については主要な合併症より重要視されるであろうこと、すなわちそれぞれのアウトカムの相対的な価値の違いも考慮すると、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。	
基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照の費用対効果がよい ☐ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ☐ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☐ 介入の費用対効果がおそらくよい ☐ 介入の費用対効果がよい ☒ さまざま ☐ 採用研究なし	本CQのPICOに合致するエビデンスはなかったが、日本の成人の院外心停止を対象とした観察研究が1件報告されており、推定生涯医療費はECPR群で5,435,128円に対し、CCPR群では1,913,939円と報告されている。ただし、CPC別に比較するとCPC1あるいは2においてはECPR群の方が低く、CPC3から5においてはCCPR群の方が低くなり、質調整生存率はECPR群 1.71に対し、CCPR群は0.37であった。	

基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☒ 大きな増加 ☐ 中等度の増加 ☐ 無視できるほどの増加や減少 ☐ 中等度の減少 ☐ 大きな減少 ☐ さまざま ☐ 分からない	緊急時にECMOを開始するために、臨床工学技士を含めた人員を常時配置できることが必要である。また、導入後の管理としても、管理に習熟した医師のみならず看護師など多職種において必要な人的資源が増加する。さらに、出血性合併症も増えることから、輸血に必要な特定生物由来製品の医療資源も増加する。	
基準9. 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か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	高度な侵襲ではあるものの、ECPRを行わなければ神経学的予後が不良になる可能性が高い集団であるため、積極的な心肺蘇生を希望する価値観を持つ患者家族であれば、ECPRの実行は許容されと考えられる。また、医師を含めた医療スタッフにおいても、院外心停止と異なり患者背景が明らかである入院治療中の患者に対しては、高度な侵襲を伴っても行える手段としてECPRを行うことは許容されと考えられる。	
基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	ECPRの適切な実施には、ECMOを運用する人的／医療資源に加えて、緊急時に機能する施設内における治療戦略を確立しておくことが必要である。 したがって、資源増加と治療戦略の問題を解決することができる施設においては、治療戦略の策定を行うことで導入を検討することは可能であると考えられる。	

判断の要約

	判断						
問題	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	非常に弱い	弱	中	強			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 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	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	当該介入に反対する 条件付きの推奨	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	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
○	○	○	●	○

結論

推奨

成人の院内で発生した難治性心停止に対して、CCPRと比較してECPRを行うことを弱く推奨する（GRADE: 2D）。ただし、実施可能な施設で行うことが望ましい。

正当性

効果のバランスがECPRにおそらく優位であることと、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性が非常に低く、実施に際しても資源における制約が大きいいため、弱い推奨とした。

サブグループに関する検討事項

基礎疾患、初期波形（除細動適応波形・非適応波形）、Low flow time、目撃の有無など予後に関連するサブグループにおいて検討をしようとしたが、研究数が限られておりサブグループ解析は実施できなかった。

実施に関わる検討事項

ECPRは、管理に習熟した医療チームのある状況下で実施される必要がある。

監視と評価

研究上の優先事項

どのような患者に対してECPRを実施することが有効かに関しては、定まった見解が未だにないため、予後にかかわる因子を収集した大規模なデータによる検討がまず必要である。さらに、合併症などの有害事象も同様にデータ集積が必要である。

出典：Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成

CQ3-2

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ECPR	CCPR in IHCA【NRSI】	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Short term survival												
6	観察研究	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	85/281 (30.2%)	37/261 (14.2%)	RR 2.07 (1.49 to 2.77)	152 more per 1,000 (から 69 more to 251 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Short term survival with good neurological function												
3	観察研究	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	39/158 (24.7%)	17/158 (10.8%)	RR 2.24 (1.33 to 3.5)	133 more per 1,000 (から 35 more to 269 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Long term survival												
5	観察研究	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	63/246 (25.6%)	27/226 (11.9%)	RR 2.06 (1.38 to 2.92)	126 more per 1,000 (から 45 more to 229 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Long term survival with good neurological function												
4	観察研究	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	44/203 (21.7%)	17/203 (8.4%)	RR 2.5 (1.51 to 3.91)	126 more per 1,000 (から 42 more to 244 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Cost												
0									-		-	
Severe adverse events												
1	観察研究	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	17/52 (32.7%)	7/52 (13.5%)	RR 2.43 (1.14 to 4.19)	192 more per 1,000 (から 19 more to 431 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

- a. Most studies were judged as high or critical risk of bias.
b. Total sample size is smaller than OIS.