

日本版敗血症診療ガイドライン 2024 付録 (CQ7-9)

CQ7-1: PICS の予防に早期リハビリテーションを行うか？

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Early rehabilitation	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Muscle strength												
2	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	132	136	-	SMD 0.16 higher (0.08 lower to 0.40 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
Cognitive function												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	84	81	-	MD 0.6 higher (0.25 lower to 1.45 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
Mental health												
1	randomised trials	very serious ^c	not serious	not serious	serious ^b	none	21	16	-	MD 0.3 higher (4.92 lower to 5.52 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
Activities of Daily Living												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	153	151	-	SMD 0.57 higher (0.1 higher to 1.05 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
Mortality												
5	randomised trials	serious ^d	not serious	not serious	serious ^b	none	52/354 (14.7%)	47/344 (13.7%)	RR 1.08 (0.74 to 1.56)	11 more per 1,000 (from 36 fewer to 77 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
Adverse events												
3	randomised trials	serious ^d	serious	not serious	very serious ^e	none	26/283 (9.2%)	24/267 (9.0%)	RR 0.92 (0.36 to 2.38)	7 fewer per 1,000 (from 56 fewer to 100 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio; SMD: standardised mean difference

Explanations

- a. Downgraded two levels due to high risk of bias in missing outcome data
- b. Downgraded one level due to insufficient sample size
- c. Downgraded two levels due to high risk of bias in missing outcome data and in arising from the randomization process
- d. Downgraded one level due to high risk of bias in arising from the randomization process
- e. Downgraded two levels due to insufficient sample size and a wide range of 95%CI

疑問

CQ 7-1: PICS の予防に早期リハビリテーションを行うか？

集団	重症患者 (critically ill patients)
介入	早期リハビリテーション (ICU 入室から 72 時間以内の介入開始、対照群よりも早い介入)
比較対照	早期リハビリテーション非実施 (通常のリハビリテーション、ケア実施を含む)。介入と比較対照の差が、神経筋電気刺激かつ/または床上エルゴメータ運動のみの研究は除外する。
主要なアウトカム	退院以降の筋力 (MRC、握力の順で採用)、退院以降の認知機能、退院以降の精神機能: HADS、退院以降の ADL (BI、FIM の順に抽出)、短期死亡: 28-30 日死亡 or 院内死亡、あらゆる有害事象(著者定義含む)
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	ICU 患者における早期リハビリテーションは、患者の筋肉量増加、運動機能改善、早期離床の促進、ADL 改善などが数多く報告されており、PICS を予防しようと考えられる。しかしながら敗血症患者に対する早期リハビリテーションの有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でも早期リハビリテーションの定義・種類・開始時期・実施期間などについては多様性がある。J-SSCG2020 では、敗血症患者あるいは重症患者に対して、PICS の予防に早期リハビリテーションを行うことが弱く推奨された (2D)。その後の知見をふまえて本 CQ では 早期リハビリテーションの PICS 発症予防効果や QOL や身体機能に与える効果について検証する。

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

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
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中	退院以降の筋力 (2RCT: n=268) [1,2] に対する効果推定値とその信頼区間は SMD 0.16 の増加 (0.08 減少から 0.40 増加)、退院以降の認知機能 (1RCT: n=165) [1] に対する効果推定値と	

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	その信頼区間は MD 0.6 の増加（0.25 減少から 1.45 増加）、退院以降の精神機能（1RCT : n=37） [3] に対する効果推定値とその信頼区間は MD 0.3 の増加（4.92 減少から 5.52 増加）、退院以降の ADL（2RCT : n=304） [2,4] に対する効果推定値とその信頼区間は SMD 0.57 の増加（0.1 増加から 1.05 増加）であった。あらゆる有害事象（3RCT : n=550） [1,3,4] に対する効果推定値とその信頼区間は 1000 人あたり 7 人の減少（58 人減少から 124 人増加）である。したがって、望ましくない効果は「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
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	短期死亡（5RCT : n=698） [1-5] に対する効果推定値は 1000 人あたり 11 人の増加（36 人減少から 77 人増加）であり、望ましくない効果と考えた。したがって、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
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	各アウトカムに対するエビデンスの確実性は、非常に低から中に分類されている。異なる方向性を示すアウトカムがあるため、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も低いグレードである「非常に低」を全体的なエビデンスの確実性とした。	

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
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	PICS 予防に対する早期リハビリテーションにおける各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に短期死亡に対して置く相対的価値は高い。さらに近年、本邦の医療	

<ul style="list-style-type: none"> ● 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 	<p>政策として推進されている地域包括ケアシステム構築や健康寿命延伸の文脈において、身体機能・認知機能・精神機能等の機能回復に対して置く相対的価値が高まっている。以上により、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	
--	--	--

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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<p>早期リハビリテーションは、退院以降の筋力の増加と ADL の改善を認めた。一方で、早期リハビリテーションは短期死亡を増加する傾向を示した。以上により、介入優位であるが、短期死亡の重要度を考慮し、効果バランスはおそらく介入が優れていると判断した。</p>	

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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<p>同定された研究エビデンスはない。</p>	

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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<p>本 CQ における早期リハビリテーションにおいて新たに購入が必要な医療器具等は少なく、医療機関の経営者側の視点からもおそらく許容できると考える。また、本邦で実施された単施設後向き観察研究[6]では、早期リハビリテーションにより入院期間中の医療費を削減したという報告もある。一方で、早期リハビリテーションの実施によって医療者の仕事量が増えることが予測されるが、現行の診療報酬における人員配置等の施設基準上では許容可能と考える。</p>	

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>患者が負担する費用は、特定集中治療室管理料における早期離床・リハビリテーション加算で算定した場合は1日あたり「500点」、疾患別リハビリテーション料で算定した場合は1単位（20分）あたり「疾患別リハビリテーション料 200点前後+早期リハビリテーション加算 30点+初期加算 45点」である。また、必要資源量は無視できるほどの増加であるため、早期リハビリテーションという選択肢は患者や医療従事者にとっておそらく妥当と判断した。</p>	

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

判断							
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よい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	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

PICS の予防に早期リハビリテーションを行うことを弱く推奨する (GRADE 2D)

正当性

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

サブグループに関する検討事項

敗血症患者のみを対象とした研究と重症患者を対象とした研究に分けてサブグループ解析を行う予定であったが、該当する研究がなかったため実施できなかった。

実施に関わる検討事項

重症患者全般における標準的治療として早期リハビリテーションを行うことが望まれるが、各種臓器機能の改善と全身管理が最優先される場合には、早期離床や早期からの積極的な運動が禁忌となる場合もある。日本集中治療医学会早期リハビリテーション検討委員会が作成している開始基準や中止基準等に照らしあわせて、呼吸状態、循環動態、意識自覚症状等の変化に細心の注意を払いながら実施を検討する[7]。また、早期リハビリテーションを実施するチームのスタッフは医師、看護師、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士を中心に構成され、患者の状況に応じて各科専門医、歯科医師、臨床工学技士、管理栄養士、薬剤師、臨床心理士、ソーシャルワーカーなどの専門職が追加される体制が望ましく、各施設の人員配置や構造、利用可能な機器等に適した基準やプロトコルを作成して行うことを考慮する必要がある。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

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

文献の要約

- 1) Morris PE, Berry MJ, Files DC, et al. Standardized Rehabilitation and Hospital Length of Stay Among Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 315: 2694-702.
- 2) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet. 2009; 373:1874-82.
- 3) Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, et al. A Binational Multicenter Pilot Feasibility Randomized Controlled Trial of Early Goal-Directed Mobilization in the ICU. Crit Care Med. 2016; 44: 1145-52.
- 4) Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 388: 1377-88.
- 5) Brummel NE, Girard TD, Ely EW, et al. Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. Intensive Care Med. 2014; 40: 370-9.
- 6) Liu K, Ogura T, Takahashi K, et al. A Progressive Early Mobilization Program Is Significantly Associated With Clinical and Economic Improvement: A Single-Center Quality Comparison Study. Crit Care Med. 2019; 47: e744-52.
- 7) 日本集中治療医学会早期リハビリテーション検討委員会. 集中治療における早期リハビリテーション 根拠に基づくエキスパートコンセンサス. 日集中医誌. 2017; 24: 255-303

出典：SCHÜNEMANN H, BROŹEK 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

CQ7-2: ICU-AW の予防に神経筋電気刺激を行うか?

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	NMES	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
ICU-AW												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	not serious	深刻 ^a	なし	25/131 (19.1%)	60/143 (42.0%)	RR 0.48 (0.32 to 0.72)	218 fewer per 1,000 (285 より少 to 117 より多)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU 退室後の QOL												
1	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	21	26	-	MD 0.2 higher (0.03 より低 to 0.43 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
死亡率												
14	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	126/475 (26.5%)	120/470 (25.5%)	RR 1.07 (0.87 to 1.31)	18 more per 1,000 (33 より少 to 79 より多)	⊕⊕○○ 低	重大
有害事象												
8	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	7/280 (2.5%)	0/268 (0.0%)	RR 6.87 (0.84 to 56.50)	10 more per 1,000 (20 より少 to 40 より多)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

- サンプルサイズ不足のため1段階ダウングレード
- アウトカム評価が高リスクバイアスのため1段階ダウングレード
- 95%信頼区間で効果を認めないため1段階ダウングレード
- 総合評価で2つの高リスクバイアスと8つのサムコンサーンのため1段階ダウングレード
- アウトカム評価で高リスクバイアスと結果の選択でサムコンサーンのため1段階ダウングレード

疑問

CQ 7-2: ICU-AW の予防に神経筋電気刺激を行うか？

集団	重症患者 (critically ill patients)
介入	神経筋電気刺激
比較対照	神経筋電気刺激の非実施。Intervention は一側を介入として反対側を Control とするような介入は含めない。四肢への介入を含まない横隔膜のみへの電気刺激は除外する。
主要なアウトカム	ICU 退室時の ICU-AW 発症割合、ICU 退室以降の健康関連 QOL(SF-36 total score、EQ-5D など)、短期死亡：28-30 日死亡 or 院内死亡、あらゆる有害事象
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	ICU-AW は、生命予後、身体機能低下や健康関連 QOL 低下と関連している。敗血症や昇圧剤の使用は ICU-AW 発症のリスク因子とされている。神経筋電気刺激は重症患者の筋力低下予防の効果が期待されているが、敗血症患者や昇圧剤の使用患者、浮腫のある患者では有効な筋収縮が得られにくいという報告もあり、敗血症患者に対する神経筋電気刺激の有効性は明らかではない。J-SSCG2020 では、敗血症患者あるいは重症患者に対して、ICU-AW 予防として神経筋電気刺激を実施しないことを弱く推奨された(2D)。その後の知見をふまえて本 CQ では 神経筋電気刺激の ICU-AW の発症予防効果や QOL や身体機能に与える効果について検証する。

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	神経筋電気刺激は重症患者の筋力低下予防の効果が期待されている。敗血症患者や昇圧剤の使用患者、浮腫のある患者では有効な筋収縮が得られにくいという報告もあり、敗血症患者に対する神経筋電気刺激の ICU-AW の発症予防効果について検証することは意義があると考える。	

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
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中	ICU 退室時の ICU-AW 発症割合 (6RCT: n=274) [1-6]は 1000 人あたり 218 人の減少(95%CI: 286 人減少~118 人減少)、ICU 退室以降の健康関連 QOL は (1RCT : n=47) [1]は, Mean	

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	Difference 0.2 [95%CI: -0.03~0.43]の増加、 以上より、望ましい効果は「中」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
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>8 件の RCT (n=548) [1,4,7,8,10-12,15]を評価した。</p> <p>短期死亡 (14RCT : n=945) [1-14]については 1000 人あたり 18 人の増加 (33 人減少~79 人増加)、</p> <p>あらゆる有害事象 (8RCT, n=548[1,4,7,8,10-12,15]) は 1000 人あたり 10 人の増加(95%CI:20 人の減少~40 人増加)であった。したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>	

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

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
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>ICU-AW 予防に神経筋電気刺激における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、ICU-AW や QOL 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>	

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
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、QOL 以外の正味の効果推定値は、有益効果として 1000 人当たり 186 人の増加(95%CI:66 人の増加～306 人増加)であった。また、QOL に関する効果推定値は、MD 0.2 増加(0.03 減少～0.43 増加)であった。したがって、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
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	同定された研究エビデンスはない。	
基準 8. 必要資源量		
資源利用はどの程度大きいか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	介入には“神経筋電気刺激装置”といった機器を要するため、機器を有さない施設での施行は機器の購入などを要する。神経筋電気刺激の実施によって医療者の仕事量が増えることが予測されるが、現行の診療報酬における人員配置等の施設基準上では許容可能と考える。	
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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ	患者が負担する費用は、特定集中治療室管理料における早期離床・リハビリテーション加算で算定した場合は 1 日あたり「500	

<ul style="list-style-type: none"> ● おそらく、はい ○ はい ○ さまざま ○ 分からない 	<p>点」、疾患別リハビリテーション料で算定した場合は1単位（20分）あたり「疾患別リハビリテーション料 200点前後+早期リハビリテーション加算 30点+初期加算 45点」である。必要資源量中等度の増加であるが、ICU退室時のICU-AW発症割合を減少させることができるため、神経筋電気刺激という選択肢は患者や医療従事者にとっておそらく妥当と判断した。</p>	
<h2>基準 10. 実行可能性</h2>		
<p>その介入は実行可能か？</p>		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<p>医師または医師の指示のもとで看護師や理学療法士・作業療法士・言語聴覚士によって実行可能であるが、安全性や実践内容を担保するための基準やプロトコル等を各施設で整備する必要がある。集中治療領域での経験がある医療従事者と、神経筋電気刺激の開始基準やプロトコル等の整備が確保できれば、神経筋電気刺激を所有する施設においては、ICUにおいて実行可能と考える。</p>	

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	中程度の増加	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

		判断					
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

ICU-AW の予防に神経筋電気刺激を行うことを弱く推奨する (GRADE 2C)

正当性

望ましい効果は中で、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「低」である。神経筋電気刺激を所有する施設においては、標準的治療として ICU-AW 予防に神経筋電気刺激を行うことが弱く推奨されると考える。特に循環動態が不安定な敗血症患者においては、自発的な運動を十分に行うことが難しく、早期リハビリテーション介入が困難な場合には、神経筋電気刺激が筋の不動化に対するほとんど唯一の介入手段になり得る。また通常の運動療法に比べて患者に努力を強いる必要がない神経筋電気刺激では、患者と治療者双方の負担も軽減され、普及に寄与するとも考えられる。

サブグループに関する検討事項

敗血症患者のみを対象とした研究と重症患者を対象とした研究に分けてサブグループ解析を行った。短期死亡に関してのみサブグループ解析が実施でき、敗血症患者のみを対象とした研究[9,14]と重症患者を対象とした研究[1-8,10-13]のサブグループ間に有意差を認めなかった。

実施に関わる検討事項

神経筋電気刺激を所有する施設においては神経筋電気刺激を行うことが望まれるが、各施設の人員配置や構造に適した基準やプロトコルを作成して行うことを考慮する必要がある。また、敗血症や昇圧剤の使用は ICU-AW 発症のリスク因子であるが、神経筋電気刺激による大腿四頭筋の収縮反応不良とも関連している[16]。神経筋電気刺激により ICU-AW 予防の効果を得るためには、介入により筋収縮が得られていることを確認し

た上で導入を検討する必要がある。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

以下の内容に関するさらなる検討が求められるだろう。

- ・敗血症患者に限定した研究
- ・神経筋電気刺激の開始時期や継続期間による有効性
- ・神経筋電気刺激の設定や治療時間、頻度による有効性
- ・対象者の特徴（重症度、疾患、年齢、栄養状態、従前のADL等）に対する神経筋電気刺激の有効性

文献の要約

- 1) Campos DR, Bueno TBC, Anjos JSGG, et al. Early Neuromuscular Electrical Stimulation in Addition to Early Mobilization Improves Functional Status and Decreases Hospitalization Days of Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2022; 50: 1116-26.
- 2) Kho ME, Truong AD, Zanni JM, et al. Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: a randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. *J Crit Care.* 2015; 30: 32-9.
- 3) Koutsoumpa E, Makris D, Theochari A, et al. Effect of Transcutaneous Electrical Neuromuscular Stimulation on Myopathy in Intensive Care Patients. *Am J Crit Care.* 2018; 27: 495-503.
- 4) Nakanishi N, Oto J, Tsutsumi R, et al. Effect of Electrical Muscle Stimulation on Upper and Lower Limb Muscles in Critically Ill Patients: A Two-Center Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2020; 48: e997-e1003.
- 5) Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care.* 2010; 14: R74.
- 6) Silva PE, de Cássia Marqueti R, Livino-de-Carvalho K, et al. Neuromuscular electrical stimulation in critically ill traumatic brain injury patients attenuates muscle atrophy, neurophysiological disorders, and weakness: a randomized controlled trial. *J Intensive Care.* 2019; 7: 59.
- 7) Abu-Khaber HA, Abouelela AMZ, Abdelkarim EM. Effect of electrical muscle stimulation on prevention of ICU acquired muscle weakness and facilitating weaning from mechanical ventilation. *Alexandria Journal of Medicine.* 2013; 39: 309-15.
- 8) Baron MV, Silva PE, Koepp J, et al. Efficacy and safety of neuromuscular electrical stimulation in the prevention of pressure injuries in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care.* 2022; 12: 53.
- 9) Cebeci GC, Cebeci H, Kucuk MP, et al. Neuromuscular Electrical Stimulator as a Protective Treatment against Intensive Care Unit Muscle Wasting in Sepsis/Septic Shock Patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022; 32: 1300-7.
- 10) Chen YH, Hsiao HF, Li LF, et al. Effects of Electrical Muscle Stimulation in Subjects Undergoing Prolonged Mechanical Ventilation. *Respir Care.* 2019; 64: 262-71.
- 11) Nakamura K, Kihata A, Naraba H, et al. Efficacy of belt electrode skeletal muscle electrical stimulation on reducing the rate of muscle volume loss in critically ill patients: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2019; 51: 705-11.
- 12) Ojima M, Takegawa R, Hirose T, et al. Hemodynamic effects of electrical muscle stimulation in the prophylaxis of deep vein thrombosis for intensive care unit patients: a randomized trial. *J Intensive Care.* 2017; 5: 9.
- 13) Dos Santos FV, Cipriano G Jr, Vieira L, et al. Neuromuscular electrical stimulation combined with exercise decreases duration of mechanical ventilation in ICU patients: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract.* 2020; 36: 580-8.
- 14) Shen SY, Lee CH, Lin RL, et al. Electric Muscle Stimulation for Weaning from Mechanical Ventilation in Elder Patients with Severe Sepsis and Acute Respiratory Failure - A Pilot Study. *Int J Gerontol.* 2017
- 15) Bao W, Yang J, Li M, et al. Prevention of muscle atrophy in ICU patients without nerve injury by neuromuscular electrical stimulation: a randomized controlled study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022; 23: 780.
- 16) Segers J, Hermans G, Bruyninckx F, et al. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients. *J Crit Care.* 2014; 29: 1082-8.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK 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

CQ7-3: ICU退室後に身体機能・認知機能・精神機能改善のためのフォローアップを行うか？

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	退院以降の身体機能	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Physical impairment												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	112	107	-	MD 15.0より低 (25.41より低 to 4.59より低)	⊕⊕○○ 低	重大
Cognitive impairment												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	111	106	-	MD 0.30より低 (1.35より低 to 0.75より高)	⊕⊕○○ 低	重大
Mental impairment (PTSD)												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	かなり深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^b	なし	296	305	-	SMD 0.1より高 (0.42より低 to 0.62より高)	⊕○○○ かなり低	重大
Mental impairment (Depression)												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	217	222	-	SMD 0.00 (0.19より低 to 0.19より高)	⊕⊕○○ 低	重大
Adverse events												
0												重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; SMD: 標準化平均差

Explanations

- データ欠損によるバイアスリスクが高いため1段階ダウングレード
- サンプルサイズが小さいため1段階ダウングレード
- 95%信頼区間の重複がなくI²=90%であるため2段階ダウングレード

疑問

CQ 7-3: ICU 退室後に身体機能・認知機能・精神機能改善のためのフォローアップを行うか？

集団	重症患者 (critically ill patients)
介入	ICU 退室後の一般病棟訪問、PICS 外来、クリニックのフォローアップ
比較対照	通常ケアもしくは介入なし
主要なアウトカム	退院以降の身体機能 (Peak VO ₂ 、AT、6MWT or 3MWT、ISWT、TUG、Berg Balance Test、Extra Short Musculoskeletal Function Assessment、Rivermead Mobility Index の順に抽出)、退院以降の認知機能 (MMSE、TICS-M、Tower Test の順に抽出)、退院以降の精神機能 : PTSD (IES-R、PTSS、Davidson Trauma Score の順に抽出)、退院以降の精神機能 : うつ (HADS-D、PHQ-9、BDI、MDI の順に抽出)、あらゆる有害事象
セッティング	ICU 退室後 (一般病棟、外来)
視点	個人の視点
背景	ICU に長期間入室した生存者の多くは集中治療後症候群 (PICS) を生じ、ICU 退室後も長期間に及ぶ身体機能障害や認知機能障害、精神機能障害のため社会・職場復帰が困難となっている。ICU 退室後の PICS 症状の診療を目的としたフォローアップラウンド (PICS ラウンド) や退院後の PICS 症状の診療を目的としたフォローアップ外来により、身体機能や認知機能、精神機能の改善が期待されている。しかしながら敗血症患者に対する ICU 退室後のフォローアップの有効性・有害性の評価は定まっていない。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

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	ICU 退室後も身体機能障害、認知機能障害、精神機能障害が問題となることが多い。ICU 退室後のフォローアップによる身体機能、精神機能、認知機能への改善効果を検証することは優先すべき問題であると考えます。	

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
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中	退院以降の身体機能 (1RCT : n=219) [1]に対する効果推定値とその信頼区間は MD 15 の減少 (25.41 減少から 4.59 減少)、退院以降の精神機能 : うつ (2RCT : n=438) [1,2]に対する効	退院以降の身体機能は the Extra Short Musculoskeletal Function Assessment regarding physical

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>果推定値とその信頼区間は SMD 0 の増加 (0.19 減少から 0.19 増加) であった。以上より、望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>	<p>function (XSFMA-F)で測定されている。このスコアは 0 から 100 の範囲で表示され、スコアが高いほど ADL 障害が大きいことを示す。</p>
--	--	--

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
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>あらゆる有害事象を報告している研究はなかった。退院以降の認知機能 (1RCT : n=217) [1]に対する効果推定値とその信頼区間は MD 0.3 の減少 (1.35 減少から 0.75 増加)、退院以降の精神機能 : PTSD (3RCT : n=601) [1-3]に対する効果推定値とその信頼区間は SMD 0.1 の増加 (0.42 減少から 0.62 増加) であり、望ましくない効果と考えた。したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>	

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

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
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>ICU 退室後のフォローアップ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。一般的に身体機能、認知機能、精神機能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>	

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
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	ICU 退室後のフォローアップは、退院以降の身体機能の改善を認めた。一方で、ICU 退室後のフォローアップは、退院後の認知機能と精神機能：PTSD をわずかに増悪させる傾向を示した。以上により、介入優位であるが、退院後の認知機能と精神機能の結果を考慮し、効果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
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	同定された研究エビデンスはない。	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	本 CQ における ICU 退室後のフォローアップにおいて新たに購入が必要な医療器具等は少ないが、ICU 退室後のフォローアップの実施によって医療者の仕事量が増えることが予測される。	

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

<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>患者が追加して負担する費用はない。また、必要資源量は中等度の増加であるが、各施設の状況に応じた ICU 退室後のフォローアップを行うという選択肢は患者や医療従事者にとっておそらく妥当と判断した。</p>	
--	--	--

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>医療従事者によって実行可能であるが、転棟後のフォローアップや PICS 外来などのフォローアップは施設によっては難しい可能性もある。各施設の状況に応じて ICU 退室後のフォローアップの開始時期や継続期間、頻度、フォローアップに参加する職種、フォローアップで評価する項目などを規定する必要がある。</p>	

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	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	中程度の増加	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

		判断					
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

ICU 退室後に身体機能・認知機能・精神機能改善のためのフォローアップを行うことを弱く推奨する (GRADE 2D)

正当性

望ましい効果は小さく、望ましくない効果はわずかであり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。ICU 退室後のフォローアップによる身体機能・認知機能・精神機能に対して置く人々の相対的価値は高く、ICU 退室後の患者においてフォローアップを実施することが好ましいと判断した。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施に関わる検討事項

ICU 退室後のフォローアップを行うことが望まれるが、重症患者全般における標準的治療として ICU 退室後のフォローアップを実施する場合、医療者の仕事量が増えることが予測される。各施設の状況に応じて ICU 退室後のフォローアップの方法について検討が必要であり、対象の選定基準を設けることも考慮する。実施にあたっては、開始時期や継続期間、頻度、フォローアップに参加する職種、フォローアップで評価する項目などを規定する必要がある。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・敗血症に限定した研究
- ・認知機能や精神機能を改善のするためのフォローアップ方法の構築
- ・フォローアップの開始時期や継続期間による有効性
- ・フォローアップの頻度による有効性

文献の要約

- 1) Schmidt K, Worrack S, Von Korff M, et al. Effect of a Primary Care Management Intervention on Mental Health-Related Quality of Life Among Survivors of Sepsis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 315: 2703-11.
- 2) Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK, et al. The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. BMJ. 2009; 339: b3723.
- 3) Valsø Å, Rustøen T, Småstuen M, et al. Effect of Nurse-Led Consultations on Post-Traumatic Stress and Sense of Coherence in Discharged ICU Patients With Clinically Relevant Post-Traumatic Stress Symptoms-A Randomized Controlled Trial. Crit Care Med. 2020; 48: e1218-25.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK 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

CQ7-4: 退院後に身体機能・認知機能・精神機能改善のためのリハビリテーションを行うか？

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	退院後のリハビリテーション	通常ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
退院以降の身体機能												
4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	65	66	-	SMD 0.17 より高 (0.17 より低 to 0.52 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
退院以降の認知機能												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	7	8	-	MD 3.5 より高 (1.56 より高 to 5.44 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
退院以降の精神機能：うつ												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^b	なし	30	27	-	MD 0.24 より低 (3.53 より低 to 3.05 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
あらゆる有害事象												
9	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	13/282 (4.6%)	3/276 (1.1%)	RR 3.66 (1.23 to 10.82)	29 more per 1,000 (から 2 more to 107 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; SMD:標準化平均差

説明

- a. コクランリスクオブバイアス 2.0 の様々なドメインでバイアスを認めるため、一段階ダウングレードする
 b. サンプルサイズが不十分なため、一段階ダウングレードする
 c. 中等度の非一貫性・不均一性を認めるため、一段階ダウングレードする

疑問

CQ 7-4: 退院後に身体機能・認知機能・精神機能改善のためのリハビリテーションを行うか？

集団	重症患者（critically ill patients）
介入	退院後に強化リハビリテーションを実施（介入する職種は問わない）。対照群よりも強度が強い、時間が長い、頻度が多い介入とする。内容は問わない。
比較対照	通常リハビリテーション、通常ケアもしくは介入なし
主要なアウトカム	退院以降の身体機能（Peak VO ₂ 、AT、6MWT or 3MWT、ISWT、TUG、Berg Balance Test、Extra Short Musculoskeletal Function Assessment、Rivermead Mobility Index の順に抽出）、退院以降の認知機能（MMSE、TICS-M、Tower Test の順に抽出）、退院以降の精神機能：PTSD（IES-R、PTSS、Davidson Trauma Score の順に抽出）、退院以降の精神機能：うつ（HADS-D、PHQ-9、BDI、MDI の順に抽出）、あらゆる有害事象
セッティング	退院後
視点	個人の視点
背景	ICU に長期間入室した生存者の多くは集中治療後症候群（PICS）を生じ、退院後も長期間に及ぶ身体機能障害や認知機能障害、精神機能障害のため QOL が低下することや長期予後不良となることが問題となっている。退院後に強化リハビリテーションを行うことで、身体機能や認知機能、精神機能の改善が期待されている。しかしながら敗血症患者に対する退院後のリハビリテーションの有効性・有害性の評価は定まっていない。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

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	退院後も身体機能障害、認知機能障害、精神機能障害が問題となることが多い。退院後の強化リハビリテーションによる身体機能、認知機能、精神機能への改善効果を検証することは優先すべき問題であると考えます。	

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
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい	退院以降の身体機能（4RCT：n=131）[1-4]に対する効果推定値とその信頼区間は SMD 0.17 の増加（0.17 減少から 0.52 増	

<input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	加)、退院以降の認知機能 (1RCT : n=15) [1]に対する効果推定値とその信頼区間は MD 3.5 の増加(1.56 増加から 5.44 増加)、退院以降の精神機能：うつ (2RCT : n=57) [2,4]に対する効果推定値とその信頼区間は MD 0.24 の減少 (3.53 減少から 3.05 増加であった。以上より、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
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	あらゆる有害事象 (9RCT : n=558) [1-9]に対する効果推定値とその信頼区間は 1000 人あたり 29 人の増加 (2 人増加から 107 人増加) である。	

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

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
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	退院後の強化リハビリテーションにおける各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に身体機能、認知機能、精神機能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。	

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
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>退院後の強化リハビリテーションは、退院以降の身体機能、認知機能の改善を認めた。一方で、退院後の強化リハビリテーションは、あらゆる有害事象をわずかに増加させる傾向を示した。以上により、介入優位であるが、あらゆる有害事象の結果を考慮し、効果バランスはおそらく介入が優れていると判断した。</p>	

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
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>同定された研究エビデンスはない。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>本 CQ における退院後の強化リハビリテーションにおいて新たに購入が必要な医療器具等は少ないが、外来リハビリテーション実施の際には医師の診察が必要となり、リハビリテーションの頻度によっては理学療法士・作業療法士・言語聴覚士の増員が必要になる可能性もある。退院後の強化リハビリテーションの実施するためには PICS に関する知識を有する医療従事者と、リハビリテーションの基準やプロトコル等の整備された状況であっても、必要資源量は施設状況に応じてさまざまであると判断した。</p>	

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>患者が負担する費用は、疾患別リハビリテーション料で算定した場合は1単位(20分)あたり「疾患別リハビリテーション料 200点前後」である。病院での外来リハビリテーション実施の場合は通院のため交通費や時間の捻出、患者の状況によっては介助者が必要な場合があり、容認性は患者によっては異なる可能性がある。リハビリテーションの頻度や方法によっても異なる場合があり、介護保険でのリハビリテーションを利用している患者もいるため、退院後の強化リハビリテーションという選択肢は患者や医療従事者にとって“さまざま”と判断した。</p>	

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>医師または医師の指示のもとで看護師や理学療法士・作業療法士・言語聴覚士によって実行可能であるが、安全性や実践内容を担保するための基準やプロトコル等を各施設で整備する必要がある。</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

		判断					
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	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

退院後に身体機能・認知機能・精神機能改善のためのリハビリテーションを行うことを弱く推奨する（GRADE 2C）

正当性

望ましい効果は小さく、望ましくない効果はわずかであり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「低」である。退院後の強化リハビリテーションによる身体機能、認知機能、精神機能改善に対して置く人々の相対的価値は高く、退院した患者において強化リハビリテーションを実施することが好ましいと判断した。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施に関わる検討事項

退院後に強化リハビリテーションを行うことが望まれるが、重症患者全般における標準的治療として退院後に強化リハビリテーションを実施する場合、医療者の仕事量が増えることが予測される。各施設の状況に応じて退院後の強化リハビリテーションの対象の選定基準を設けることも考慮する。患者にとっては、外来リハビリテーションを実施するために交通費や時間の捻出、患者の状況によっては介助者が必要な場合がある。介護保険でのリハビリテーションを利用している患者もいるため、実施にあたっては、患者の状況に応じて開始時期や継続期間、リハビリテーションの強度や時間、頻度などを規定する必要がある。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・敗血症に限定した研究
- ・強化リハビリテーションの開始時期や継続時間による有効性
- ・強化リハビリテーションの強度、時間、頻度による有効性

文献の要約

- 1) Jackson JC, Ely EW, Morey MC, et al. Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med.* 2012; 40: 1088-97
- 2) Connolly B, Thompson A, Douiri A, et al. Exercise-based rehabilitation after hospital discharge for survivors of critical illness with intensive care unit-acquired weakness: A pilot feasibility trial. *J Crit Care.* 2015; 30: 589-98.
- 3) McWilliams DJ, Benington S, Atkinson D. Outpatient-based physical rehabilitation for survivors of prolonged critical illness: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract.* 2016; 32: 179-90.
- 4) Battle C, James K, Temblett P, et al. Supervised exercise rehabilitation in survivors of critical illness: A randomised controlled trial. *J Intensive Care Soc.* 2019; 20: 18-26.
- 5) Elliott D, McKinley S, Alison J, et al. Health-related quality of life and physical recovery after a critical illness: a multi-centre randomised controlled trial of a home-based physical rehabilitation program. *Crit Care.* 2011; 15: R142.
- 6) Batterham AM, Bonner S, Wright J, et al. Effect of supervised aerobic exercise rehabilitation on physical fitness and quality-of-life in survivors of critical illness: an exploratory minimized controlled trial (PIX study). *Br J Anaesth.* 2014; 113: 130-7.
- 7) Vitacca M, Barbano L, Vanoglio F, et al. Does 6-Month Home Caregiver-Supervised Physiotherapy Improve Post-Critical Care Outcomes?: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016; 95: 571-9.
- 8) McDowell K, O'Neill B, Blackwood B, et al. Effectiveness of an exercise programme on physical function in patients discharged from hospital following critical illness: a randomised controlled trial (the REVIVE trial). *Thorax.* 2017; 72: 600-9
- 9) Shelly AG, Prabhu NS, Jirange P, et al. Quality of Life Improves with Individualized Home-based Exercises in Critical Care Survivors. *Indian J Crit Care Med.* 2017; 21: 89-93.

出典：SCHÜNEMANN H, BROŹEK 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

CQ8-1: 重症患者の家族に対して、文書等による情報提供を行うか？

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	written information provision	Usual care	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Anxiety and Depression												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	96	97	-	MD 4.52 より低 (6.71 より低 to 2.33 より低)	⊕⊕○○ 低	重大
Anxiety subscale												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	79	80	-	SMD 0.27 より低 (0.68 より低 to 0.13 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
Depression subscale												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	79	80	-	SMD 0.23 より低 (0.54 より低 to 0.08 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
PTSD												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	96	97	-	MD 9.39 より低 (13.47 より低 to 5.3 より低)	⊕⊕○○ 低	重大
Satisfaction												
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	227	237	-	MD 1.26 より低 (2.35 より低 to 0.17 より低)	⊕⊕○○ 低	重大
Comprehension												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	77/87 (88.5%)	52/88 (59.1%)	RR 1.50 (1.24 to 1.81)	295 more per 1,000 (から 142 more to 479 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; SMD:標準化平均差

説明

- a. データ欠如がある
- b. サンプルサイズが小さい

疑問

CQ 8-1: 重症患者の家族に対して、文書等による情報提供を行うか？

集団	成人患者（18歳以上の患者）の家族
介入	<p>文書等による情報提供</p> <p>※提供する情報内容は、ICUでの入院に関することや患者の状態、PICSやPICS-F、退院後の生活やケアに関するいずれかまたは複数の内容を含むこと</p> <p>※情報提供方法について、書面や電子媒体等を用いた説明とし、口頭説明のみは含まない</p> <p>※情報提供の開始時期について、ICU在室中とし、ICU退室後から開始される情報提供は除外する</p>
比較対照	通常ケアまたは介入なし
主要なアウトカム	家族の不安、うつ、ストレス障害、満足度、理解度、あらゆる有害事象
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	<p>ICUで診療を受ける重症患者の家族の多くは、情報の非対称性や医療者とのコミュニケーション不足等の理由から、患者の状態等について十分に理解できていない状況にある。重症患者の家族に対して、医療者が口頭での説明だけではなく、文書等による情報提供を行うことは家族の精神的症状の軽減、満足度や理解度の向上等と関連することが複数の研究によって示唆されているが、その効果や有害事象について一定の見解は得られていない。以上により、重症患者の家族に対して、文書等による情報提供を行うことの有用性について検討する臨床的意義は大きく、本ガイドラインにおいて扱うべき重要な臨床課題であると判断した。</p>

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>ICUで診療を受ける重症患者の家族の多くは、情報の非対称性や医療者とのコミュニケーション不足等の理由から、患者の状態等について十分に理解できていない状況にある。重症患者の家族に対して、医療者が口頭での説明だけではなく、文書等による情報提供を行うことは家族の精神的症状の軽減、満足度や理解度の向上等と関連する可能性が示されている。文書等による情報提供の有効性を明確にすることは、敗血症患者に対する診療計画を考える上で重要である。</p>	

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

<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>6件のRCT [1-6] を評価した。家族の不安(2RCT, n=159) [2,4] に関する効果推定値は標準化平均値差 (standardized mean difference, SMD) 0.27 低い (95% CI : 0.68 低い~0.13 高い)、家族のうつ(2RCT, n=159) [2,4] に関する効果推定値はSMD 0.23 低い (95% CI : 0.54 低い~0.08 高い)、家族のストレス障害(2RCT, n=193) [1,2] に関する効果推定値は平均値差 (mean difference, MD) 9.39 低い (95% CI : 13.47 低い~5.3 低い)、家族の満足度(3RCT, n=464) [3,5,6] に関する効果推定値 (低い方が満足度が高い) はMD 1.26 低い (95% CI : 2.35 低い~0.17 低い)、家族の理解度(1RCT, n=175) [5] に関する効果推定値は1000人あたり295人増加 (95% CI : 142人増加~479人増加) であった。</p>	<p>すべてのアウトカムにおいて介入が優位であり、臨床上の望ましい効果も十分と考えられることから、介入による望ましい効果は「中」とした。</p> <p>なお、家族の不安、うつ、ストレス障害、満足度に関する効果推定量は低い方が良いアウトカムを示す。</p>
--	--	---

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
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	<p>有害事象について報告したRCTはなかったため、介入による望ましくない効果は「分からない」とした。</p>	

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
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>全てのアウトカムが同じ方向を示しているため、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も高いグレードである「低」を全体的なエビデンスの確実性とした。</p>	

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
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり	<p>アウトカムに関する家族の価値観についてのデータはない。</p>	<p>一般的にストレス障害や不安、う</p>

<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし		つの軽減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。
---	--	--------------------------------------

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
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	望ましい効果は「中」、望ましくない効果は「分からない」であったことから、「介入が優れている」と考えられる。	対象研究が無いため望ましくない効果は「分からない」としているが、文書は通常ケアで行われる口頭でのコミュニケーションを補助するものであり、家族が個人の意思で廃棄することも可能なため、バランスとしては「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
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	介入にあたっての費用対効果について検証した研究はなかった。	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	現時点では診療報酬における特定集中治療室管理料等の入院料に包含された診療の中で行われるものであり、介入によって家族が新たに自己負担する費用はない。	
---	---	--

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	介入にあたっての家族の自己負担はないことから、家族の視点から許容可能である。介入内容によっては医療従事者の労働量が増加することが予測されるが、その労働負担の程度は大きくなく、現行の診療体制において許容できると考えられる。また、介入のために新たに必要となる医療機器等はなく、医療機関の経営者の視点からも許容できると考えられる。以上により、容認性は「はい」とした。	家族の理解が良好となり、口頭や電話による繰り返しの説明が減る可能性もある。

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	介入のために新たに必要となる医療機器等はなく、医療従事者の労働負担の程度も大きくないことから、実行可能性は「はい」とした。	

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

		判断					
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	中程度の増加	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

重症患者の家族に対して、文書等による集中治療に関連する情報を提供することを弱く推奨する（GARDE 2C）。

正当性

望ましい効果は「中」、望ましくない効果は「分からない」、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。精神障害の軽減に対する人々の相対的価値、介入に必要な資源量はおそらく問題なく、家族の視点、医療従事者や経営者の視点からの容認性と実行可能性も十分と考える。以上により、重症患者の家族に対して文書等による情報提供を行うことが望ましいと判断した。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施に関わる検討事項

統合の結果からは効果のバランスとして介入が優れていることが示唆されたが、今回組み入れた一次研究では患者の重症度が多様（数日以内の死亡が予測される患者も含まれる）であった。また、情報提供の方法も様々であり、介入にあたっては事前に患者や家族の意向を確認する等、適切な対象や情報提供の方法について検討する必要がある。

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。

- ・対象を敗血症患者やその家族とした介入の効果検証
- ・年齢や性別、患者との関係、患者の重症度等、介入が有効な家族の特性に関する検討
- ・情報提供のツールやタイミング等、最適な介入方法の検討

文献の要約

1. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, Joly LM, Chevret S, Adrie C, Barnoud D, Bleichner G, Bruel C, Choukroun G, Curtis JR, Fieux F, Galliot R, Garrouste-Orgeas M, Georges H, Goldgran-Toledano D, Jourdain M, Loubert G, Reignier J, Saidi F, Souweine B, Vincent F, Barnes NK, Pochard F, Schlemmer B, Azoulay E. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med*. 2007;356:469-78. doi: 10.1056/NEJMoa063446. PMID: 17267907.
2. Robin S, Labarriere C, Sechaud G, Dessertaine G, Bosson JL, Payen JF. Information Pamphlet Given to Relatives During the End-of-Life Decision in the ICU: An Assessor-Blinded, Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2021;159:2301-2308. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.072. PMID: 33549600.
3. Greenberg JA, Basapur S, Quinn TV, Bulger JL, Schwartz NH, Oh SK, Ritz EM, Glover CM, Shah RC. Daily Written Care Summaries for Families of Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2022;50:1296-1305. doi: 10.1097/CCM.0000000000005583. PMID: 35607975.
4. Chiang VCL, Lee RLP, Ho MF, Leung CK, Tang PY, Wong SW, Ho SY, Tung WY, Louie LH. Fulfilling the psychological and information need of the family members of critically ill patients using interactive mobile technology: A randomised controlled trial. *Intensive Crit Care Nurs*. 2017;41:77-83. doi: 10.1016/j.iccn.2017.03.006. PMID: 28438476.
5. Azoulay E, Pochard F, Chevret S, Jourdain M, Bornstain C, Wernet A, Cattaneo I, Annane D, Brun F, Bollaert PE, Zahar JR, Goldgran-Toledano D, Adrie C, Joly LM, Tayoro J, Desmettre T, Pigne E, Parrot A, Sanchez O, Poisson C, Le Gall JR, Schlemmer B, Lemaire F. Impact of a family information leaflet on effectiveness of information provided to family members of intensive care unit patients: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:438-42. doi: 10.1164/ajrccm.165.4.200108-006oc. PMID: 11850333.
6. Rodríguez-Huerta MD, Álvarez-Pol M, Fernández-Catalán ML, Fernández-Vadillo R, Martín-Rodríguez M, Quicios-Dorado B, Díez-Fernández

A. An informative nursing intervention for families of patients admitted to the intensive care unit regarding the satisfaction of their needs: The INFOUCI study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2019;55:102755. doi: 10.1016/j.iccn.2019.102755. PMID: 31515006.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŹEK 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

CQ8-4: 重症患者に対して、ICU 日記をつけるか？

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ICU 日記	通常ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Patient ASD/PTSD												
4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	241	254	-	SMD 0.13 より低 (0.32 より低 to 0.06 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
Family ASD/PTSD												
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	343	352	-	SMD 0.09 より低 (0.29 より低 to 0.11 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
Patient anxiety												
4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	227	237	-	MD 1.15 より低 (2.59 より低 to 0.28 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
Family anxiety												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	64/144 (44.4%)	45/125 (36.0%)	RR 1.16 (0.88 to 1.53)	58 more per 1,000 (から 43 fewer to 191 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Patient depression												
4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	227	235	-	MD 0.39 より低 (1.06 より低 to 0.28 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
Family depression												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	71/144 (49.3%)	59/125 (47.2%)	RR 0.96 (0.78 to 1.17)	19 fewer per 1,000 (から 104 fewer to 80 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Any adverse events												
1	ランダム化試験						0/332 (0.0%)	0/325 (0.0%)	推定不可		-	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; SMD:標準化平均差

説明

- バイアスリスクがある
- サンプルサイズが小さい

疑問

CQ 8-4: 重症患者に対して、ICU 日記をつけるか？

集団	成人患者（18 歳以上）と家族
介入	ICU 日記をつける
比較対照	通常ケアまたは介入なし ※「ICU 日記をつけているが患者の回復後に日記をわたさない」とする RCT は除外する（すべての患者に日記をつけた上で日記をわたすか否かで割付した RCT は除外する）
主要なアウトカム	患者のストレス障害、患者の不安、患者のうつ、家族のストレス障害、家族の不安、家族のうつ、あらゆる有害事象
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	ICU で診療を受ける重症患者は、重症病態に伴う意識障害や深鎮静管理下等にあることが多く、ICU での記憶の一部または全部が欠損したり、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を持っている。ICU 日記とは、ICU での患者の日々の状況等について医療者や家族等が日記に記載し、患者の回復後にその日記をわたすことによって、患者の記憶を正しく整理・再構築することを支援するための介入である。ICU 日記は、重症患者と家族におけるストレス障害や不安、うつ症状の軽減等と関連することが複数の研究によって示唆されているが、その効果や有害事象について一定の見解は得られていない。以上により、重症患者に対して、ICU 日記をつけることの有用性について検討する臨床的意義は大きく、本ガイドラインにおいて扱うべき重要な臨床課題であると判断した。

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	ICU で診療を受ける多くの重症患者と家族には精神障害が生じ、その障害は患者の退院後も長期にわたり継続することが明らかになっている。ICU 日記は、患者の記憶の正しい整理・再構築、家族のエンゲージメント/エンパワメントの向上等を通して、患者と家族の精神障害を軽減させる可能性が示されている。ICU 日記をつけることの有効性を明確にすることは、敗血症患者に対する診療計画を考える上で重要である。	

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
<input type="radio"/> わずか	6 件の RCT (n=患者 976、家族 814) [1-6] を評価した。患者の	ほとんどのアウトカムにおいて介

<ul style="list-style-type: none"> ● 小さい ○ 中 ○ 大きい ○ さまざま ○ 分からない 	<p>ストレス障害（4RCT, n=495）[2-5]に関する効果推定値は標準化平均値差（standardized mean difference, SMD）0.13 低い（95% CI : 0.32 低い～0.06 高い）、患者の不安（4RCT, n=464）[1,3-5]に関する効果推定値は平均値差（mean difference, MD）1.15 低い（95% CI : 2.59 低い～0.28 高い）、患者のうつ（4RCT, n=462）[1,3-5]に関する効果推定値は MD 0.39 低い（95% CI : 1.06 低い～0.28 高い）であった。家族のストレス障害（3RCT, n=695）[2,3,6]に関する効果推定値は SMD 0.09 低い（95% CI : 0.29 低い～0.11 高い）、家族のうつ（2RCT, n=269）[2,3]に関する効果推定値は 1000 人あたり 19 人減少（95% CI : 104 人減少～80 人増加）であった。</p>	<p>入が優位であったが、統合の結果として得られた効果推定値はいずれもわずかな差であり、臨床上の望ましい効果は少ない可能性が考えられる。したがって、介入による望ましい効果は「小さい」とした。</p> <p>なお、不安、うつ、ストレス障害に関する効果推定量は低い方が良いアウトカムを示す。</p>
--	--	---

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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 大きい ○ 中 ○ 小さい ● わずか ○ さまざま ○ 分からない 	<p>患者や家族の有害事象（1RCT, n=患者 657、家族 657）[3]について、介入群と比較対照群ともに研究に関連した有害事象はなかった。家族の不安（2RCT, n=269）[2,3]に関する効果推定値は 1000 人あたり 58 人増加（95% CI : 43 人減少～191 人増加）であった。</p>	<p>介入による有害事象の報告はないが、家族の不安が対照で優位であったことから、介入による望ましくない効果は「わずか」とした。</p>

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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 非常に低 ● 低 ○ 中 ○ 高 ○ 採用研究なし 	<p>各アウトカムが異なる方向性を示しているが、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性はすべてのアウトカムにおいて「低」である。</p>	<p>各アウトカムが異なる方向性を示しているため、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も低いグレードである「低」を全体的なエビデンスの確実性とした。</p>

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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 重要な不確実性またはばらつきあり 	<p>アウトカムに関する患者と家族の価値観についてのデータはな</p>	<p>一般的にストレス障害や不安、う</p>

<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	い。	つの軽減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。
---	----	--------------------------------------

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
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	望ましい効果は「小さい」、望ましくない効果は「わずか」であったことから、「おそらく介入が優れている」と考えられる。	

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
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	介入にあたっての費用対効果について検証した研究はなかった。	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	現時点では診療報酬における特定集中治療室管理料等の入院料に包含された診療の中で行われるものであり、介入によって患者や家族が新たに自己負担する費用はない。	

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>介入にあたっての患者や家族の自己負担はないことから、患者と家族の視点から許容可能である。介入によって医療従事者の労働量が増加することが予測されるが、その労働負担の程度は大きくなく、現行の診療体制において許容できると考えられる。また、介入のために新たに必要となる医療機器等はなく、医療機関の経営者の視点からも許容できると考えられる。以上により、容認性は「はい」とした。</p>	<p>ICU 日記に係る労働負担について検証した RCT [1] では、負担の程度を 10 段階評価して、全く面倒でない場合を 0、最も面倒である場合を 10 として測定し、家族 (n=78) では平均 (標準偏差) 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) という結果が報告されている。そのため、ICU 日記はあまり負担ではないことが考えられる。</p>

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>介入のために新たに必要となる医療機器等はなく、医療従事者の労働負担の程度も大きくないことから、実行可能性は「はい」とした。</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

判断							
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	中程度の増加	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 <input type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="radio"/>	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="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
--	---	---	--	------------------------------------

結論

推奨

重症患者に対して、ICU 日記をつけることを弱く推奨する（GARDE 2C）。

正当性

望ましい効果は「小さく」、望ましくない効果は「わずか」、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。精神障害の軽減に対する人々の相対的価値、介入に必要な資源量はおそらく問題なく、患者と家族の視点、医療従事者や経営者の視点からの容認性と実行可能性も十分と考える。以上により、重症患者に対して ICU 日記をつけることが望ましいと判断した。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施に関わる検討事項

統合の結果からは効果のバランスとしておそらく介入が優れていることが示唆されたが、今回組み入れた一次研究では対象患者や家族が多様であり、介入によって精神障害が増悪する患者や家族が存在する可能性があることに注意を要する。また、ICU 日記の記載者や記載方法（記載頻度や写真を掲載するのかも含む）、開始期間や継続期間等の方法も多様である。介入にあたっては事前に患者や家族の意向を確認する等、実施の有無や方法について検討する必要がある。

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。

- ・ 対象を敗血症患者やその家族とした介入の効果検証
- ・ 年齢や性別、患者の重症度等、介入が有効な患者や家族の特性に関する検討
- ・ ICU 日記の記載者や記載方法、開始期間や継続期間、患者や家族に日記をわたす時期等、最適な介入方法の検討

文献の要約

1. Kredentser MS, Blouw M, Marten N, Sareen J, Bienvenu OJ, Ryu J, et al. Preventing Posttraumatic Stress in ICU Survivors: A Single-Center Pilot Randomized Controlled Trial of ICU Diaries and Psychoeducation. *Crit Care Med*. 2018;46:1914-1922. doi: 10.1097/CCM.0000000000003367. PMID: 30119073.
2. Nielsen AH, Angel S, Egerod I, Lund TH, Renberg M, Hansen TB. The effect of family-authored diaries on posttraumatic stress disorder in intensive care unit patients and their relatives: A randomised controlled trial (DRIP-study). *Aust Crit Care*. 2020;33:123-129. doi: 10.1016/j.aucc.2019.01.004. PMID: 30795978.
3. Garrouste-Orgeas M, Flahault C, Vinatier I, Rigaud JP, Thieulot-Rolin N, Mercier E, et al. Effect of an ICU Diary on Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Among Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:229-239. doi: 10.1001/jama.2019.9058. PMID: 31310299.
4. Sayde GE, Stefanescu A, Conrad E, Nielsen N, Hammer R. Implementing an intensive care unit (ICU) diary program at a large academic medical center: Results from a randomized control trial evaluating psychological morbidity associated with critical illness. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;66:96-102. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2020.06.017. PMID: 32763640.
5. Wang S, Xin HN, Chung Lim Vico C, Liao JH, Li SL, Xie NM, et al. Effect of an ICU diary on psychiatric disorders, quality of life, and sleep quality among adult cardiac surgical ICU survivors: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2020;24:81. doi: 10.1186/s13054-020-2797-7. PMID: 32143655.
6. Rice RN, Qualls BW, Carey MG. Use of Diaries for Family Members of Intensive Care Unit Patients to Reduce Long-Term PTSD: A Pilot Study. *J Patient Exp*. 2022;9:23743735221105681. doi: 10.1177/23743735221105681. PMID: 35677228.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŹEK 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

CQ8-5: 重症患者の家族に対して、メンタルヘルスの改善に ICU 退室後のフォローアップ等の新たな介入を行うか？

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザインの	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	Follow-up intervention	Control	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Anxiety												
5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	447	653	-	SMD 0.03 より低 (0.15 より低 to 0.09 より高)	⊕⊕○○ 低	
Depression												
5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	447	653	-	SMD 0.03 より高 (0.09 より低 to 0.15 より高)	⊕⊕○○ 低	
PTSD												
5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	441	646	-	SMD 0.01 より低 (0.14 より低 to 0.11 より高)	⊕⊕○○ 低	
Psychological QOL												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	126	143	-	SMD 0.06 より低 (0.3 より低 to 0.18 より高)	⊕⊕○○ 低	
Health related QOL												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	126	143	-	SMD 0.11 より低 (0.35 より低 to 0.13 より高)	⊕⊕○○ 低	

CI: 信頼区間; SMD:標準化平均差

説明

- 割付方法に問題がある。2群間に差がある。
- 各研究毎に対象患者、介入方法、介入時期、フォローアップ期間が異なる。
- n が少なく、益と害の閾値を跨いでいる

疑問

CQ 8-5: 重症患者の家族に対して、メンタルヘルスの改善に ICU 退室後のフォローアップ等の新たな介入を行うか？

集団	成人患者（18歳以上の患者）の家族
介入	ICU 退室後のフォローアップ等の新たな介入 ※ここでいうフォローアップとは、ICU 退室以降に行う対面や電話、オンライン等でのフォローアッププログラムの実施または新規の介入とする
比較対照	通常ケアまたは介入なし
主要なアウトカム	家族の不安、家族のうつ、家族のストレス障害、家族の精神関連 QOL、家族の全体的健康関連 QOL、あらゆる有害事象
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	Post Intensive Care Syndrome-Family (PICS-F) とは、重症患者の家族の精神障害であり、患者が ICU 在室中や退室後、または逝去した場合に生じ、その有病率は 20~40%程度とされている。重症患者の家族に対して、患者が ICU を退室した後にフォローアップ等の新たな介入を行うことは、家族の精神的症状の軽減や QOL の向上等と関連することが複数の研究によって示唆されているが、その効果や有害事象について一定の見解は得られていない。以上により、重症患者の家族に対して、ICU 退室後のフォローアップ等の新たな介入を行うことの有用性について検討する臨床的意義は大きく、本ガイドラインにおいて扱うべき重要な臨床課題であると判断した。

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	重症患者の家族に対して、患者が ICU を退室した後にフォローアップ等の新たな介入を行うことは、家族の精神的症状の軽減や QOL の向上等と関連する可能性が示されている。ICU 退室後のフォローアップ等の新たな介入を行うことの有効性を明確にすることは、敗血症患者に対する診療計画を考える上で重要である。	

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
<input checked="" type="radio"/> わずか	8 件の RCT [1-8] を評価した。家族の不安 (5RCT, n=1100) [1-5]	家族の不安とストレス障害は介入

<input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>に関する効果推定値は標準化平均値差 (standardized mean difference, SMD) 0.03 低い (95% CI : 0.15 低い~0.09 高い)、家族のストレス障害 (5RCT, n=1087) [1,3-5,8] に関する効果推定値は SMD 0.01 低い (95% CI : 0.14 低い~0.11 高い) であった。</p>	<p>が優位であったが、統合の結果として得られた効果推定値はいずれもわずかな差であり、臨床上の望ましい効果は少ない可能性が考えられる。したがって、介入による望ましい効果は「わずか」とした。</p> <p>なお、家族の不安、ストレス障害に関する効果推定量は低い方が良いアウトカムを示す。</p>
--	--	--

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
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>有害事象について報告した RCT はなかった。家族のうつ (5RCT, n=1100) [1-5] に関する効果推定値は SMD 0.03 高い (95% CI : 0.09 低い~0.15 高い)、家族の精神関連 QOL (5RCT, n=269) [3,4,6-8] に関する効果推定値は SMD 0.06 低い (95% CI : 0.3 低い~0.18 高い)、家族の全体的健康関連 QOL (5RCT, n=269) [3,4,6-8] に関する効果推定値は SMD 0.11 低い (95% CI : 0.35 低い~0.13 高い) であった。</p>	<p>介入による有害事象の報告はない。家族のうつ、精神関連 QOL、全体的健康関連 QOL は対照が優位であったが、統合の結果として得られた効果推定値はいずれもわずかな差であり、臨床上の望ましい効果は少ない可能性が考えられる。したがって、介入による望ましくない効果は「わずか」とした。</p> <p>なお、家族のうつに関する効果推定量は低い方が良いアウトカムを示し、精神関連 QOL と全体的健康関連 QOL に関する効果推定量は高い方が良いアウトカムを示す。</p>

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
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>各アウトカムが異なる方向性を示しているが、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性はすべてのアウトカムにおいて「低」である。</p>	<p>各アウトカムが異なる方向性を示しているため、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も低いグレードである「低」を全体的なエビデンスの確実性とした。</p>

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
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	アウトカムに関する家族の価値観についてのデータはない。	一般的に不安やうつ、ストレス障害、QOL 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。

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
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	望ましい効果は「わずか」、望ましくない効果は「わずか」であった。PICO 設定の段階において家族の不安、うつ、ストレス障害に最も高い価値観の重みづけをしたことから、全体的には介入が優位と判断し、「おそらく介入が優れている」とした。	

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
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	介入にあたっての費用対効果について検証した研究はなかった。	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>現時点では多くの介入が診療報酬に含まれた費用の中で行われるものであり、介入によって患者や家族が新たに自己負担する費用はないが、介入に要する家族の時間や手間は増える。また、介入にはICU退室後の対面や電話、オンラインでの面談によるものが多かったが、PICS 外来等の退院後の外来受診によって介入を行う場合には新たな保険診療に係る費用を家族が負担する必要がある。以上により、必要資源量は「中等度の増加」とした。</p>	
---	--	--

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>介入にはICU退室後の対面や電話、オンラインでの面談によるものが多く、家族の自己負担は生じないため、家族の容認性は問題ないと考えられる。しかし、退院後の外来受診等の介入を行う場合には家族の自己負担が生じることから、介入内容や家族の希望によっては容認できない可能性が考えられる。介入のために新たに必要となる医療機器等はないが、介入によって医療従事者の労働量が増加すると予測される。ICUの人員等の体制が整っている医療機関では容認できる可能性があるが、そうではない医療機関では容認が難しい可能性が考えられる。一方で、厚生労働省の令和4年度入院・外来医療等における実態調査によると、令和4年11月1日時点で約半数のICUにおいて重症患者対応メディエーターが配置されており、このような人員を活用しながら現にフォローアップを実施している医療機関もある。高度急性期等の同じ医療機能を有する医療機関であっても人員の加配の程度は大きく異なるため、医療従事者や経営者の視点からの許容の程度も医療機関によって異なると考えられる。以上により、容認性は「さまざま」とした。</p>	

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>介入によって家族の自己負担が生じる場合であっても、介入を希望する家族については実行可能である。介入のために新たに必要となる医療機器等はない。介入によって医療従事者の労働量が増加すると予測されるため、医療機関の人員配置によって実行可能性は異なると考えられる。以上により、実行可能性は「さまざま」とした。</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	中程度の増加	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

重症患者の家族のメンタルヘルスの改善に、体制が整っている施設においては、ICU退室後の対面や電話、オンラインでの面談等のフォローアップを行うことを弱く推奨する（GARDE 2C）。

正当性

介入による望ましい効果は「わずか」で、有害事象の報告はなく、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。精神障害の軽減に対する人々の相対的価値については重要な不確実性またはばらつきはおそらくない。介入にはICU退室後の対面や電話、オンラインでの面談によるものが多く、家族の自己負担は生じないため、家族の視点からの容認性は問題ないとする。しかし、介入によっては必要資源量が増加するものがあり、その場合に対する家族の視点からの容認性には懸念がある。また、介入によって医療従事者の労働量が増加すると予測されるため、医療従事者や経営者の視点からの容認性や実行可能性に懸念があるが、人員等の体制が整っている施設では介入が容認および実行できる可能性があると考えられる。効果のバランスはおそらく介入が優位であることから、重症患者の家族のメンタルヘルスの改善に、体制が整っている施設においては、ICU退室後の対面や電話、オンラインでの面談等のフォローアップを行うことが望ましいと判断した。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施に関わる検討事項

統合の結果からは効果のバランスとしておそらく介入が優れていることが示唆されたが、今回組み入れた一次研究では対象や介入方法が多様であり、介入によって精神障害が増悪する家族が存在する可能性があることに注意を要する。実施にあたっては、事前に家族の意向を確認するとともに、フォローアップの内容や実施期間、介入を担当する医療従事者への教育のあり方等について検討する必要がある。

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。

- ・ 対象を敗血症患者の家族とした介入の効果検証
- ・ 家族の年齢や性別、患者との関係、患者の重症度等、介入が有効な家族の特性に関する検討
- ・ フォローアップの内容や実施期間、介入を担当する医療従事者への教育のあり方等、最適な介入方法の検討

文献の要約

1. Jones C, Skirrow P, Griffiths RD, Humphris G, Ingleby S, Eddleston J, Waldmann C, Gager M. Post-traumatic stress disorder-related symptoms in relatives of patients following intensive care. *Intensive Care Med.* 2004;30:456-60. doi: 10.1007/s00134-003-2149-5. Epub 2004 Feb 4. PMID: 14767589.
2. Torke AM, Wocial LD, Johns SA, Sachs GA, Callahan CM, Bosslet GT, Slaven JE, Perkins SM, Hickman SE, Montz K, Burke ES. The Family Navigator: A Pilot Intervention to Support Intensive Care Unit Family Surrogates. *Am J Crit Care.* 2016;25:498-507. doi: 10.4037/ajcc2016730. PMID: 27802950.
3. Bohart S, Egerod I, Bestle MH, Overgaard D, Christensen DF, Jensen JF. Recovery programme for ICU survivors has no effect on relatives' quality

- of life: Secondary analysis of the RAPIT-study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2018;47:39-45. doi: 10.1016/j.iccn.2018.03.002. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29606480.
4. Cox CE, Hough CL, Carson SS, White DB, Kahn JM, Olsen MK, Jones DM, Somers TJ, Kelleher SA, Porter LS. Effects of a Telephone- and Web-based Coping Skills Training Program Compared with an Education Program for Survivors of Critical Illness and Their Family Members. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:66-78. doi: 10.1164/rccm.201704-0720OC. PMID: 28872898.
 5. White DB, Angus DC, Shields AM, Buddadhumaruk P, Pidro C, Paner C, Chaitin E, Chang CH, Pike F, Weissfeld L, Kahn JM, Darby JM, Kowinsky A, Martin S, Arnold RM; PARTNER Investigators. A Randomized Trial of a Family-Support Intervention in Intensive Care Units. *N Engl J Med.* 2018;378:2365-2375. doi: 10.1056/NEJMoa1802637. Epub 2018 May 23. PMID: 29791247.
 6. Ågren S, Eriksson A, Fredrikson M, Hollman-Frisman G, Orwelius L. The health promoting conversations intervention for families with a critically ill relative: A pilot study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2019;50:103-110. doi: 10.1016/j.iccn.2018.04.007. Epub 2018 May 3. PMID: 29731406.
 7. Lester EG, Mace RA, Bannon SM, Popok PJ, Gates MV, Meyers E, Tehan T, Sagueiro D, Rosand J, Macklin EA, Vranceanu AM. Can a Dyadic Resiliency Program Improve Quality of Life in Cognitively Intact Dyads of Neuro-ICU Survivors and Informal Caregivers? Results from a Pilot RCT. *Neurocrit Care.* 2021;35:756-766. doi: 10.1007/s12028-021-01222-3. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33880701.
 8. Gawlytta R, Kesselmeier M, Scherag A, Niemeyer H, Böttche M, Knaevelsrud C, Rosendahl J. Internet-based cognitive-behavioural writing therapy for reducing post-traumatic stress after severe sepsis in patients and their spouses (REPAIR): results of a randomised-controlled trial. *BMJ Open.* 2022;12:e050305. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050305. PMID: 35264337.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK 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

CQ9-5: 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？

確実性評価							患者数		効果		確実性	重要性
No 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	介入群	コントロール群	相対 (95%信頼区間)	絶対 (95%信頼区間)		
死亡率												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	22/74 (29.7%)	29/81 (35.8%)	リスク比 0.84 (0.55 to 1.28)	1000 人あたり 57 人 減少 (161 人減少～100 人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
感染性合併症												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	7/42 (16.7%)	6/45 (13.3%)	リスク比 1.30 (0.49 to 3.46)	1000 人あたり 40 人 増加 (68 人減少～328 人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
病院滞在日数												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	32	36	-	平均差 3.2 日増加 (-0.13 日減少～6.53 日増加)	⊕⊕○○ 低	重大
ショック離脱までの日数												
1	RCT	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	32	36	-	平均差 3.3 日減少 (3.97 日減少～2.63 日減少)	⊕○○○ 非常に低	重大

* 死亡率について、Valoor 2009 は全死亡, Menon 2017 は PICU 死亡率, EI-Nawawy 2017 は 30 日死亡率を採用している。

- 95%信頼区間が 1.0 を跨いでおり、かつ CI 幅も広い。
- EI-Nawawy 2017 は GroupC と GroupD の比較のみアウトカムが提示されている。つまりランダム化ののち、グループ A と B の患者の中でステロイドを実際に投与された人だけが母数になっている。すなわち、グループ D はそもそも患者背景が RCT の通常仮説 counterfactual の主体 principal を満たさない、すでにかなりバイアスのかかったコホートということになってしまう。
- サンプル数が OIS を満たさない。

疑問:

CQ 9-5: 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	新生児を除くすべての小児（18歳未満）、Goldstein 定義での敗血症性ショック、かつ、初期輸液と循環作動薬に不応である
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）なステロイドの投与を行わない。なおルーチン以外、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	死亡率、病院滞在日数、ショック離脱までの日数、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	集中治療室
視点	個人の視点
背景	これ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。日本版敗血症ガイドライン 2020 においても、同様の CQ を取り扱い、「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」という推奨が示されている。二次感染症の合併症を増やす可能性など望ましくない効果も予想されることから、利益と害のバランスの判断が重要となる。よって引き続き、重要臨床課題として取り上げ、エビデンスの最新化を図るべきであると考え。なお、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

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>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。日本版敗血症ガイドライン 2020 においても、同 CQ を取り扱い、「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」という意見が示されている。二次感染症の合併症を増やす可能性など望ましくない効果も予想されることから、利益と害のバランスの判断が重要となる。よって引き続き、重要臨床課題として取り上げ、エビデンスの最新化を図るべきであると考え。</p>	

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
<input type="radio"/> わずか	システマティックレビューの結果、3 件の RCT ¹⁻³ が採用され、メタ解析を実施した。益の	

<ul style="list-style-type: none"> ● 小さい ○ 中 ○ 大きい ○ さまざま ○ 分からない 	<p>アウトカムとして、死亡 (3RCT¹⁻³, n=155) は 1,000 人あたり 57 人減少 (95%CI : 161 人減少~100 人増加)、ショック離脱までの日数 (1RCT¹, n=68) は平均 3.3 日短い (95%CI : 3.97 日短い~2.67 日短い) という結果になった。したがって、望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>	
--	--	--

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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 大きい ○ 中 ● 小さい ○ わずか ○ さまざま ○ 分からない 	<p>害のアウトカムとして、病院滞在日数 (1RCT¹, n=68) は平均 3.2 日長い (95%CI : 0.13 日短い~6.53 日長い)、感染性合併症 (2RCT^{2,3}, n=87) は 1,000 人あたり 40 人増加 (95%CI : 68 人減少~328 人増加) した。したがって、望ましくない影響は「小さい」と判断した。</p>	

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
<ul style="list-style-type: none"> ● 非常に低 ○ 低 ○ 中 ○ 高 ○ 採用研究なし 	<p>*人工呼吸期間については、採択された文献内にアウトカム報告がなかった。 望ましい効果の結果は死亡で 1,000 人あたり 57 人減少、病院滞在日数 (平均 3.2 日増加、ショック離脱までの日数は平均 3.3 日減少) した。エビデンスの確実性はそれぞれ「低」、「低」「非常に低」であった。一方望ましくない効果は、感染性合併症 で 1,000 人あたり 40 人増加し、エビデンスの確実性は「低」であった。以上より、全ての望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一致せず、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は、最も低いエビデンスの確実性を採用し「非常に低」と判断した。</p>	

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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<p>死亡は一般的に重大なアウトカムであり、これに対する価値観の重要な不確実性、またはばらつきはおそらくないと考えられた。</p>	

らつきはなし		
<h2>基準 6. 効果のバランス</h2> <p>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？</p>		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>望ましい効果の結果は死亡で 1,000 人あたり 57 人減少、病院滞在日数 は平均 3.2 日増加、ショック離脱までの日数は平均 3.3 日減少した。一方望ましくない効果は、感染性合併症 で 1,000 人あたり 40 人増加した。以上より、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、「介入も比較対照もいずれも支持しない」と判断した。</p>	
<h2>基準 7. 費用対効果</h2> <p>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？</p>		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>費用対効果に関する検討を行っている研究が存在しないため、「採用研究なし」とした。</p>	
<h2>基準 8. 必要資源量</h2> <p>資源利用はどの程度大きいのか？</p>		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加 や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	本介入に伴うコストは、ヒドロコルチゾン 1mg / kg を 4 回 / 日投与した場合、100mg (瓶) が 200~400 円であることから 1 日あたり約 800~1,600 円となる。コストとして、「無視できるほどの増加や減少」と判断した。	
---	---	--

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	ステロイド投与は通常の診療範囲内と考えられる。患者・家族の個人の視点からおそらく許容できると考えられ、また、ステロイド投与に際しての医療者の労力もわずかであることから、「おそらく、はい」と判断した。	

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	ステロイド投与はどの病院においても可能と考えられるため、「はい」と判断した。	

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

判断							
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	中程度の増加	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

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（GRADE2D）。

正当性

望ましい効果と望ましくない効果はともに小さく、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。小児敗血症患者に対し標準的治療と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

年齢(1歳未満など)や、副腎不全の患者のサブグループ解析が可能であれば望ましい。

実施に関わる検討事項

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

2023年現在 28日死亡率をプライマリ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

採用された研究数および患者数が少なく、今後、大規模で質の高い研究結果の報告が待たれる。

文献の要約

1. El-Nawawy A, Khater D, Omar H and Wali Y. Evaluation of Early Corticosteroid Therapy in Management of Pediatric Septic Shock in Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Clinical Study. The Pediatric infectious disease journal. 2017;36:155-159.
2. Valoor HT, Singhi S and Jayashree M. Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: an exploratory study in a third world setting. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2009;10:121-5.
3. Menon K, McNally D, O'Hearn K, Acharya A, Wong HR, Lawson M, Ramsay T, McIntyre L, Gilfoyle E, Tucci M, Wensley D, Gottesman R, Morrison G and Choong K. A Randomized Controlled Trial of Corticosteroids in Pediatric Septic Shock: A Pilot Feasibility Study. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2017;18:505-512.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK 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

CQ9-6: 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どのような閾値で開始するか？

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	介入群	Control 群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		
ICU 死亡率												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{ab}	なし	11/320 (3.4%)	8/317 (2.5%)	RR 1.37 (0.56 to 3.27)	1000 人あたり 9 人増加 (11 人減少～57 人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
病院死亡率												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{cd}	なし	12/105 (11.4%)	27/122 (22.1%)	RR 0.47 (0.23 to 0.90)	1000 人あたり 117 人減少 (170 人減少～22 人減少)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU 入室期間												
3	RCT	深刻でない	深刻 ^e	深刻でない	深刻 ^{fg}	なし	425	439		平均 1.78 日短縮 (2.7 日短縮～0.86 日短縮)	⊕⊕○○ 低	重大
病院入院期間												
0												重大
人工呼吸期間												
3	RCT	深刻でない	深刻 ^h	深刻でない	深刻 ^{ij}	なし	425	439		平均 1.02 日短縮 (1.77 日短縮～0.27 日短縮)	⊕⊕○○ 低	重大
赤血球輸血合併症												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{kl}	なし	97/320 (30.3%)	90/317 (28.4%)	RR 1.07 (0.83 to 1.34)	1000 人あたり 20 人 (48 人減少～97 人増加)	⊕⊕○○ 低	重大
新規または進行性 多臓器不全症候群												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{mn}	なし	38/320 (11.9%)	39/317 (12.3%)	RR 0.96 (0.63 to 1.45)	1000 人あたり 5 人減少 (46 人減少～55 人増加)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

- 1RCT のみで、95%信頼区間が 1 をまたぎ、効果はオッズ比 1.38 で大きくはない
- ICU 死亡率におけるサンプルサイズが最適情報量 17,000 に及ばない
- サンプルサイズ計算された、ウェイト 47%の#2 において、信頼区間が 1 をまたいでいる
- 病院死亡率におけるサンプルサイズが最適情報量 1,600 に及ばない
- 95%信頼区間が重なっているように見えるが、 $P < 0.05$, $I^2 = 85$
- 95%信頼区間が 0 をまたぐ #1、#3 でウェイト 66%を占めている。
- PICU 在室日数におけるサンプルサイズが 400 以上
- 95%信頼区間の重なりが少ない、 $I^2 = 94\%$
- 95%信頼区間が 0 をまたぐ #1、#3 で、ウェイト合計 80%を占めている
- 人工呼吸日数におけるサンプルサイズが 400 以上
- 95%信頼区間が 1 をまたぐ
- 輸血合併症におけるサンプルサイズが最適情報量 1,160 に及ばない
- 95%信頼区間が 1 をまたぐ
- 多臓器不全症候群 におけるサンプルサイズが最適情報量 3,000 に及ばない

疑問

CQ 9-6: 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どのような閾値で開始するか？

集団	敗血症に限らず重篤な疾患により集中治療室で管理されている小児患者(新生児領域除く)
介入	低めのヘモグロビン (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	ICU 死亡率、病院死亡率、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、新規または進行性 MODS
セッティング	集中治療室入室中
視点	個人の視点
背景	日本版敗血症ガイドライン 2020 では、「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？」という CQ に対し、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 7.0g/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」という意見が示された。小児敗血症においては、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、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。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開始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、最新化しておくことは有益であると考えられる。そのためガイドライン 2024 においても重要臨床課題として取り上げることとした。

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>重篤な疾患により集中治療室での治療を要する小児では、様々な要因による造血能異常や頻回の採血検査によって、貧血をきたすことも多い。また、酸素運搬における Hb の意義は大きく、輸血療法は強力な治療手段の一つと考えられる。一方、予備力の無さや、急性期治療後の長期的な人生を考慮すると、心不全や感染、アレルギー等の重篤な合併症をきたした場合の影響は大きい。年齢による Hb 濃度の基準も異なり、どのレベルに Hb 濃度を維持すべきかのコンセンサスは得られていない。必要以上の輸血暴露を避けつつ、患者にとって有効な治療をするため、本問題について最新のエビデンスを整理しておくことは有益であると考えられる。</p>	

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
<input type="radio"/> わずか	<p>システマティックレビューの結果、3 件の RCT¹⁻³ が採用され、メ</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>タ解析を実施した。病院死亡率 (2 RCT^{2,3}: n=227)に対する効果推定値とその信頼区間は1,000人あたり117人少ない(170人少ない~22人少ない)、新規または進行性 MODS (1 RCT¹: n=637)は1000人あたり5人少ない(95% CI: 46人少ない~55人多い)。また、ICU入室期間 (3 RCT¹⁻³: n=864) は平均 (MD) 1.78日短い(2.7日短い~0.86日短い)、人工呼吸期間 (3 RCT¹⁻³: n=864) はMD 1.02日短い(1.77日短い~0.27日短い)であった。したがって、望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>	
---	---	--

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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>ICU 死亡率 (1 RCT¹: n=637)に対する効果推定値とその信頼区間は1,000人あたり9人多い(11人少ない~57人多い)。赤血球輸血合併症のアウトカム (1 RCT¹: n=637) に関しては、介入の効果推定値は1,000人あたり20人多い(48人少ない~97人多い)。したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>	

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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし 	<p>今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致していないため、一番低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。</p>	

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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそ 	<p>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にくい。</p>	

らくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし		
-----------------------------	--	--

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
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>本 CQ では、赤血球輸血を開始する Hb 閾値を低めに設定すると病院死亡率は減少し、ICU 入室期間および人工呼吸期間が短縮するという結果であり、望ましくない効果は「わずか」と判断したため、おそらく介入が優れている。</p>	

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
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>輸血を制限する介入の方が、赤血球液の使用頻度が低下し、費用対効果は優れていると考えられるが、一方で総輸血量に関する検討は行われておらず一定の見解は得られていない。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>新たに機器などを導入する必要がないため、「無視できるほどの増加や減少」と判断した。</p>	

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>本邦における輸血のコストは約 17,000 円（赤血球液 2 単位）である。介入により赤血球輸血、その手技に関わる労力や医療費は軽減する。したがって、本介入は許容できる。</p>	

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>輸血を制限する介入の方がほとんどの医療施設において実行が容易である。</p>	

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	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

	判断						
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	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

循環動態の安定している重篤な小児敗血症において、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)

正当性

望ましい効果と望ましくない効果はともに小さく、またアウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は弱い。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 (Hb) 値 7.0 g/dL を閾値として赤血球輸血をルーチンで開始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

本 CQ で採用された 3 つの RCT のうち 1 つで、診断、年齢、重症度、国籍、一時的な試験からの離脱等の状況等で、貧血の副作用のリスクがある患者を分類し、サブグループ解析が行われたが、各アウトカムについて、有意差は認めなかった。

実施に関わる検討事項

本 CQ で採用された 3 つの RCT からは、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、Hb 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

なし

文献の要約

1. Jacques Lacroix, Paul C. Hébert, James S. Hutchison, et al. Transfusion Strategies for Patients in Pediatric Intensive Care Units. *N Engl J Med.* 2007;356:1609-19. doi: 10.1056/NEJMoa066240.
2. Basak Akyildiz, Nazan Ulgen Tekerek, Ozge Pamukcu, et al. Comprehensive Analysis of Liberal and Restrictive Transfusion Strategies in Pediatric Intensive Care Unit. *J Trop Pediatr.* 2018;64:118-125. doi; 10.1093/tropej/fmx037.
3. Elshinawy M, Kamal M, Nazir H et al. Sepsis-related anemia in a pediatric intensive care unit: transfusion-associated outcomes. *Transfusion.* 2020;60 Suppl 1:S4-S9. doi: 10.1111/trf.15688.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŹEK 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

CQ9-7: 小児敗血症に対して、厳密な血糖管理を行うか？

確実性評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	介入群	コントロール群	相対 (95%信頼区間)	絶対 (95%信頼区間)		
短期死亡												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	95/1879 (5.1%)	90/1858 (4.8%)	オッズ比 1.05 (0.78~1.41)	1000人あたり2人増加 (10減少~19増加)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU入室期間												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	なし	1533	1516	-	平均差 0.51 日短縮 (0.53 日短縮~0.49 日短縮)	⊕⊕⊕○ 中	重大
人工呼吸期間												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	1533	1516	-	平均差 0.3 日短縮 (0.32 日短縮~0.28 日短縮)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
低血糖												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	なし	382/1931 (19.8%)	141/2002 (7.0%)	リスク比 3.08 (2.54~3.72)	1000人あたり146増加 (108増加~192増加)	⊕⊕⊕○ 中	重大
感染性合併症												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^c	なし	180/1931 (9.3%)	231/2002 (11.5%)	リスク比 0.84 (0.70~1.00)	1000人あたり18減少 (35減少~0人減少)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; OR: オッズ比; RR: リスク比

説明

- a. I²=56%であり、中等度以上の異質性がある
- b. 信頼区間が1と1.25の閾値をまたぐ
- c. I²=91%であり、無視できない異質性がある
- d. I²=89%であり、無視できない異質性がある
- e. I²=52%であり、中等度以上の異質性がある
- f. 信頼区間が0.75と1の閾値をまたぐ

疑問

CQ 9-7: 小児敗血症に対して、厳密な血糖管理を行うか？

集団	敗血症あるいは集中治療を要する小児患者
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	短期死亡、ICU 入室期間、人工呼吸期間、低血糖、感染性合併症
セッティング	集中治療室
視点	個人の視点
背景	高血糖の発生は、重篤な状態にある小児患者においても、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る。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、低血糖の発生は重症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 2024 においても最新のエビデンスを整理すべき重要臨床課題であると考えた。

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 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は多様性がある。	

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
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	システマティックレビューの結果、5 件の RCT ¹⁻⁵ が採用されメタ解析を行った。ICU 入室期間の効果推定値とその信頼区間は平均 0.51 日短い (0.53 日短い~0.49 日短い)、人工呼吸期間についても平均 0.30 日短い (0.32 日短い~0.28 日短い)、感染性発生頻度は 1000 人あたり 18 人減少 (95%CI : 35 人減少~0 人減少) であった。したがって、望ましい効果は「わずか」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
<input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	短期死亡に対する効果推定値とその信頼区間は1000人あたり2人増加（95%CI：10人減少～19人増加）、低血糖は1000人あたり146人増加（95%CI：108人増加～192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
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	望ましい効果における短期死亡、ICU入室期間、人工呼吸期間のエビデンスの確実性はそれぞれ「低」「中」「高」であり、望ましくない効果における低血糖、感染性合併症のエビデンスの確実性はそれぞれ「中」「低」であった。以上よりすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致しないため、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「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
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 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おける、主要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。	

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

<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 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、重要度の最も高い短期死亡において厳密な血糖管理の効果なしを示す結果であった。さらに、低血糖において望ましくない効果が予期されたため、その効果のバランスは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
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	費用対効果に関する検討を行った研究が存在しないため、「採用研究なし」とした。	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	いずれの血糖測定方法においても単回使用の資源（血液ガスシリンジ、血糖測定チップなど）を要する。また、高血糖に対する降下療法で使用されるインスリンは持続静脈注射が頻用されるため、薬液を充填するシリンジやチューブのほか、薬液を微量調整しながら持続投与するシリンジポンプを要する。さらに、血糖測定に際し人員が少なくとも 1 名必要であるが、いずれも新規医療機器購入は要さず新規人材雇用を必要とはしないため、必要資源量は「無視できるほどの増加や減少」と判断した。	

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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい	高血糖に対する降下療法として頻用されるインスリンで、インスリン ヒト（遺伝子組み換え）注射液（100 単位/mL）はコスト 257 円/mL で個人負担額を考えると患者・家族の個人の視点から許容できる可能性がある。	

○ さまざま ○ 分からない		
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	介入は集中治療を行うことのできる、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	中程度の増加	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

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）。

正当性

望ましい効果はわずか、望ましくない効果は中であり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「低」である。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 件だったが、小児敗血症患者だけを対象としたサブグループ解析は実施できなかった。

実施に関わる検討事項

厳密な血糖管理は行わないことが望まれるが、行う際には低血糖の発生に十分留意する必要がある。また、今回の推奨は、浸透圧利尿をきたすとされる 180mg/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望ましい。

文献の要約

1. Michael S.D. Agus, Garry M. Steil, David Wypij. Tight glyceimic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:1208-19.
2. Agus MS, Wypij D, Hirshberg EL. Tight Glyceimic Control in Critically Ill Children. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:729-741.
3. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182:351-9.

4. Duncan Macrae, Richard Grieve, Elizabeth Allen. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:107-18.
5. Dirk Vlasselaers, Ilse Milants, Lars Desmet. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet*. 2009;373:547-56.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK 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