

第1章

クリニカル
クエスチョン

CQ 1

体温管理療法(脳平温療法：目標体温 36℃)を実施可能な施設において、急性脳症を疑う患児に対する本療法の実施は AESD への進展、後遺症、重篤な有害事象を考慮した場合有用か？

推奨文

発熱に伴い下記を満たす症例に対し 36℃を目標体温とした早期(24 時間以内)の体温管理療法の、AESD への進展、後遺症リスクを低下させるため、実施することを弱く推奨する

1) または 2)、かつ 3) を満たす

- 1) 難治けいれん性てんかん重積状態
- 2) 6 時間以上続く意識障害
- 3) 多臓器障害を疑わない(例：神経症状出現 6 時間以内の AST < 90 U/L)

推奨度 2(弱い推奨) / エビデンスの確実性(強さ) D(とても弱い)

解説

けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)は late seizure, MRI での bright tree appearance(BTA)出現後でないとは診断が確定せず、早期治療が困難である。一方で体温管理療法(脳平温療法；目標体温 36℃)、以下「体温管理療法(目標体温 36℃)」は発症早期に実施することで AESD への進展を予防する可能性が示されている。

CQ に対するシステマティックレビュー(体温管理療法〈目標体温 36℃〉を実施例、非実施例で比較した研究)で後ろ向きコホート研究 2 論文が検索された(文献 1・2)。2 研究に共通する発熱に伴う、①難治けいれん性てんかん重積状態(2 剤以上に抵抗性の重積状態)、または② 6 時間以上続く意識障害、かつ③多臓器障害を疑わない(例：神経症状出現 6 時間以内の AST < 90 U/L)症例を、体温管理療法(目標体温 36℃)実施対象とした。2 研究ともに神経症状(推奨文 1 または 2)出現後 24 時間以内に体温管理療法(目標体温 36℃)を実施しており、AESD への進展は体温管理療法(目標体温 36℃)実施群で 0/26=0%、非実施群で 11/44=25%であった。体温管理療法実施群は全例後遺症を認めず、重篤な有害事象は両群ともに認められなかった。上記条件で体温管理療法(目標体温 36℃)を行うことのエビデンスレベルは D(とても弱い)とされた。なお、2 研究ともに急性脳症の診断が確定する発症 24 時間以前(多くは発症 12 時間以内)にリスクが高い症例を対象として体温管理療法(目標体温 36℃)を導入していることに留意する必要がある。

これらの結果から体温管理療法(目標体温 36℃)を早期に実施することで、AESD への進展・後遺症リスクを低下させると考えられる。また、体温管理療法(目標体温 36℃)に伴う有害事象がなかったことから益が害に勝ると考えられた。

現状、体温管理療法(目標体温 36℃)は挿管管理下、筋弛緩併用で実施する施設と、挿管管理なしで実施する施設が存在する。ガイドライン改訂ワーキンググループ(以下、改訂 WG)ではいずれも許容する意見が大半を占めた。一方で、体温管理療法(目標体温 36℃)目的のみで筋弛緩・気管内挿管を勧めることはコンセンサスを得にくいとの意見が多数を占めた。また体温管理療法(目標

体温 36℃)はシバリングなどの合併症の対応や呼吸・循環管理を適切に実施しうる施設において実施することが望ましい。

推奨の投票結果は「実施することを強く推奨」11%(1/9),「実施することを弱く推奨」89%(8/9),「実施しないことを強く推奨」0%,「実施しないことを弱く推奨」0%であった。

推奨決定の過程(表 1, 2)

背景と CQ の重要度

急性脳症は小児の感染症に伴い急性に発症する非炎症性の脳浮腫に基づく脳機能障害である。意識障害・けいれん・異常言動を主徴とする。急性脳症は異なる病態に基づく複数の症候群(サブタイプ)からなり、代謝異常、サイトカインストーム(急性壊死性脳症〈ANE〉、出血性ショック脳症症候群〈HSES〉)、興奮毒性(AESD)、その他(可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症〈MERS〉)が想定されている。「インフルエンザ脳症の診療戦略」、脳症 GL 2016 により、急性脳症に対する治療として Pediatric advanced life support(PALS)に準拠した全身管理に加えて、ANE に対するステロイドパルス療法が推奨された。

しかしながら、小児急性脳症のなかで最も高頻度(約 1/3)である「AESD」に対する治療法は確立されていない。ステロイドパルス療法など「インフルエンザ脳症の診療戦略」、脳症 GL 2016 で記載された特異的治療、特殊治療を各施設、主治医の判断により実施されている現状がある。早期の体温管理療法(目標体温 36℃)が AESD 発症を予防するか、後遺症を減らしうるかも不明確である。

AESD の死亡率は 2% と低いが、60% 以上に神経学的後遺症が残存する重篤な疾患である。その発症を予防し、後遺症を軽減しうる治療法の確立が急務であることから、本 CQ は重要度の高いものと考えられる。

PICO

P(患者)：急性脳症の想定される患者

I(介入)：体温管理療法(目標体温 36℃)を実施する

C(対照)：体温管理療法(目標体温 36℃)を実施しない

O(アウトカム)：AESD への進展、神経後遺症、あらゆる重篤な副作用

エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した 2 つの観察研究(後ろ向きコホート研究)が検出された。これらを用いて定性的評価を実施した。

定性的システマティックレビューのまとめ

P(患者)は文献 1 で、興奮毒性脳症のクライテリア① 38.0℃ 以上の発熱に伴う発作、② 難治けいれん性てんかん重積状態(60 分以上)or 発症 6 時間後 GCS < 15 or 片麻痺、③ 6 時間以内の最大 AST < 90 U/L を満たす症例、文献 2 では 38℃ 以上の発熱に伴うけいれん性てんかん重積状態、① 6 時間以上続く意識障害、② 難治けいれん性てんかん重積状態、③ 刺激に反応しない脳波上の高振幅徐波、のいずれかを満たす症例であった。文献 1 は I(介入)：体温管理療法(目標体温 36℃)実施群(以下、実施群)16 例(神経症状発現後 24 時間以内、静脈麻酔下で挿管管理)、C(対照)：体温管理療法(目標体温 36℃)非実施群(以下、非実施群)34 例であった。文献 2 は I(介入)：実施群 10 例(神経症状発症 8 時間以内、36℃、非挿管管理)+mPSL パルス、C(対照)：非実施群 10 例(mPSL パルス)であり、両群ともに AST < 60 U/L であった。O(アウトカム)に関して文献 1 は非実施群 10/34 例で後遺症あり(うち 8 例が AESD 発症)、実施群 16 例全例後遺症なし(AESD 0 例)であった。

文献2の非実施群4/10例で後遺症あり(うち3例がAESD発症), 実施群10例全例後遺症なし(AESD 0例)であった。文献1, 2ともに体温管理療法(目標体温36℃)に関連した有害事象を認めていない(実施群, 非実施群ともに0)。

なお, 文献1では医師の判断で重篤例を実施群に組み入れており(たとえば, けいれん持続時間, 実施群=160分, 非実施群=77.5分), 実施群が非実施群より重症例であると想定される。

望ましい効果

2研究ともに神経症状(推奨文1または2)出現後24時間以内に体温管理療法(目標体温36℃)を実施しており, AESDへの進展は実施群(目標体温36℃)で0/26=0%, 非実施群で11/44=25%であった。実施群は全例後遺症を認めなかった。

望ましくない効果

重篤な有害事象は実施群, 非実施群ともに認められなかった。

益と害のバランス

本CQにおいて早期の体温管理療法(目標体温36℃)によりAESDへの進展ならびに後遺症の発生が予防され, かつ有害事象の発生が認められなかった。患者・家族の視点からその効果のバランスは, おそらく介入が優位とした。

アウトカム全体に関するエビデンスの確実性

2件の観察研究のみであり, いずれのアウトカムに対してもバイアスリスク, 不精確性, 非直接性が認められる。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性(強さ)については「とても弱い」とした。

価値観

急性脳症を疑う患児に対する早期の体温管理療法(目標体温36℃)において, 各アウトカムにおける患児・家族の価値観に関するデータはない。一般的にAESDへの進展, 後遺症アウトカムに対して置く相対的価値観は高く, そのばらつきは少ないことが予想される。

費用対効果

わが国の小児医療費助成を考えると, 患児・家族の費用負担の増加はない。AESDへの進展ならびに後遺症の発生が予防されることは将来発生する医療費を大きく軽減しうると考えられる。

必要資源量

体温管理システム(Arctic Sun™ など)と呼吸・循環を管理・監視するシステムが必要である。

容認性

望ましくない効果のエビデンスは少ない。平温保持のため使用する体温管理システム(Arctic Sun™ など)の「使用目的又は効果」として「患者の体を冷却又は加温するために使用する」とされ, 熱中症や偶発的低体温症などにおいても体温管理(平温保持)目的で臨床使用されている。急性脳症に対する体温管理療法に保険適用はないため, 十分なインフォームド・コンセントを得ることが必要である。わが国の小児医療費助成を考えると, 費用に関して患児・家族の個人の視点からおそらく容認できるであろう。道義的・倫理的な観点からも許容されるものとする。

実行可能性

体温管理療法(目標体温 36℃)は挿管管理下, 筋弛緩併用で実施する施設と, 挿管管理なしで実施する施設が存在し, いずれも許容することとした. このため必ずしも小児集中治療室を有さない施設でも実行可能と考えられる.

一方で, 地域によっては小児救急医療, 小児集中治療の体制が未整備ないし不十分なため, 体温管理療法(目標体温 36℃)の実施が困難なことはあり得る.

推奨度の決定

小児急性脳症診療ガイドライン改訂ワーキンググループにおける投票は「実施することを強く推奨」「実施することを弱く推奨」「実施しないことを強く推奨」「実施しないことを弱く推奨」の4段階で行った. 投票結果は「実施することを強く推奨」11%(1/9), 「実施することを弱く推奨」89%(8/9), 「実施しないことを強く推奨」0%, 「実施しないことを弱く推奨」0%であり, 「実施することを弱く推奨」することが採択された. その後の外部評価結果を踏まえ改訂WGで協議し, 最終的な推奨とした.

今後の研究の可能性

本CQに対するRCTがないことは明らかであり, 今後も実施は困難と思われる. 患者レジストリーから体温管理療法(目標体温 36℃)の有効性を検討する必要がある.

文献検索式

- ▶ 小児急性脳症診療ガイドライン 2016, 第6章1「けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)の診断と治療」で使用した文献に加えて, PubMed, 医学中央雑誌で2014年5月から2021年1月まで文献検索した.
- ▶ また, 重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.
- ▶ 検索語としては acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, targeted temperature management, normothermia, hypothermia(PubMed), けいれん重積型(二相性)急性脳症, 体温管理療法, 脳低温, 脳平温(医学中央雑誌)とした.

文献

- 1) Nishiyama M, Tanaka T, Fujita K, et al. Targeted temperature management of acute encephalopathy without AST elevation. *Brain Dev* 2015; **37**: 328-33.
- 2) Murata S, Kashiwagi M, Tanabe T, et al. Targeted temperature management for acute encephalopathy in a Japanese secondary emergency medical care hospital. *Brain Dev* 2016; **38**: 317-23.

表1 エビデンスプロファイル

アウトカム	研究数	確実性の評価					
		研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討
AESDへの進展	2	観察研究	中等度	低い	中等度	中等度	低い
重篤な有害事象	2	観察研究	中等度	低い	中等度	中等度	低い

アウトカム	リスク人数(アウトカム率)					効果指標	効果指標統合値	95%信頼区間	エビデンスの強さ	重要性
	介入群分母	介入群分子	%	対照群分母	対照群分子					
AESDへの進展	44	11	25	26	0	NA	NA	NA	とても弱い(D)	9(10段階評価)
重篤な有害事象	44	0	0	26	0	NA	NA	NA	とても弱い(D)	8(10段階評価)

表2 判断の要約

問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	わからない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	わからない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	わからない
エビデンスの確実性(強さ)	非常に弱い	弱	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
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はおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果はおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	わからない
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	わからない
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	わからない