

Introduction

ガイドライン作成の経緯

急性脳症は小児の感染症の最も重篤な合併症である。インフルエンザ、突発性発疹、ロタウイルス胃腸炎などありふれた感染症の経過中に、けいれんや意識障害が急に出現する。救急外来や小児病棟、集中治療室における懸命の治療にもかかわらず、死亡や神経学的後遺症に至る例も多い。

急性脳症は日本国内での発症が年に千人弱であり、さほど多くはない。しかし、インフルエンザや出血性大腸炎の流行を契機に多発して、地域の救急医療を危機に陥らせることがあり、医学的、社会的な問題は大きい。日本では欧米に比べ、急性脳症の症例数が断然多い。1980年代から急性脳症が注目され始め、研究が活発になった。1990年代から2000年代にかけて急性壊死性脳症(ANE)、けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)、脳梁膨大部脳症(MERS)などの新しい症候群が日本から相次いで提唱され、確立された。

日本は急性脳症の研究において世界をリードしており、その診療においても先頭を走っている。しかし、何ぶんにも研究の歴史が浅く、患者数も少ないため、エビデンスの蓄積は乏しい。その一方、急激な経過や重篤な症状に対して遅滞なく最良の診療を提供するためのガイドラインを日本から出してほしいという要望は強い。

厚生労働科学研究インフルエンザ脳症研究班(森島班)により、インフルエンザ脳症ガイドラインが策定され、初版が2005年に、改訂版が2009年に発表された。同ガイドラインはインフルエンザ脳症の診療の向上と予後の改善に大きく寄与した。しかし、インフルエンザ以外の感染症に続発した急性脳症に関しては指針が存在しなかったことから、それらを含めた急性脳症全体に関するガイドラインが求められていた。また、2009年以降も急性脳症の研究は進歩を続けたので、新しい内容を取り込んだガイドラインの必要性が次第に増してきた。

このような事情から、日本小児神経学会は今回のガイドライン作成に着手した。近年のガイドライン作成においては医療情報サービス Minds(マインズ)から客観性のあるエビデンスに基づいた作成方法が推奨されており、本ガイドラインも Minds の手法に基づいてガイドライン作成を行った。

ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、小児医療の現場でけいれんや意識障害の診療に従事する医師が急性脳症の急性期診療を行うのに役立つ指針を示すことにある。使用していただく対象は小児科医と救急医、とりわけ小児神経、小児救急、小児感染症、小児集中治療の専門医である。そのため、ガイドラインの内容は主に救急外来、小児病棟、検査室(臨床検査部)、CT/MRI室(放射線部)を備えた二次・三次救急病院における診療に関わるものである。

ガイドライン作成の手順

1. 組織

本ガイドラインの作成は日本小児神経学会のガイドライン統括委員会によって決定され、ガイドライン策定委員会が組織された。ガイドライン策定委員会は主に大学病院、小児病院に勤務する医師によって構成された。ガイドライン作成の方法論の専門家をアドバイザーとして加えることにより、科学的で客観的なガイドラインを作成する組織を構成した。委員長を含む10名の委員がクリニカルクエスチョン(CQ)の選定、文献の一次・二次スクリーニング、推奨文、解説文の案の作成を行った。推奨文、解説文の案を日本集中治療医学会に送付して同学会による査読を受け、指摘に沿って内容に修正を加えた。ガイドライン策定委員会は2014年3月に発足し、約2年間でガイドラインを完成させる計画で活動を行った。

2. ガイドライン作成の資金源と委員の利益相反について

本ガイドラインは日本小児神経学会の経費負担により作成された。ガイドラインの売上げによる利益は作成にかかった経費に充当するものとする。ガイドライン作成に関わる全委員は「役員・委員長・倫理委員・COI委員のCOI自己申告書」を日本小児神経学会理事長に提出した。日本小児神経学会の基準にて経済的COIは、ガイドライン統括委員会、本ガイドライン策定委員会、外部評価委員全員において認められず、推奨決定を含めたガイドライン作成過程において特別の配慮は必要なかった。

3. ガイドラインの作成方法

ガイドライン策定委員会では取り扱うクリニカルクエスチョン(CQ)を決定し、各CQにおいて文献検索するキーワードを検討した。この際、急性脳症の診断や治療に関して蓄積されたエビデンスが乏しいため、例えば「けいれん重積型(二相性)急性脳症に対するステロイドパルス療法は予後を改善するか?」といった明確に的を絞ったCQを立てることはできず、「けいれん重積型(二相性)急性脳症の診断と治療は?」のような幅広い(PICOに必ずしも沿わない)CQとせざるをえなかった。文献検索は日本医学図書館協会に依頼し、2014年5月に検索した。PubMedおよび医学中央雑誌から網羅的、系統的に検索を行った。また、必要に応じてハンドサーチも行った。

検索された文献についての一次スクリーニングは、文献検索においてガイドラインで扱う急性脳症とは無関係の論文が極めて多数紛れ込んだため、その削除が主であった。一次スクリーニングで選択された論文についてはフルテキストを手配し、構造化抄録を作成して二次スクリーニングを行った。ここでは少数例の症例報告や日本で実施できない検査や治療に関する文献の多くが除外された。二次スクリーニングで採用された論文についてエビデンスレベルを評価した。急性脳症は研究の歴史が浅いこと、患者数が少ないこと、病型や重症度が患者間で不均一なこと、重症の急性疾患につき複数の治療が同時に実施されること、プラセボ対照二重盲検比較試験などは倫理的に不可であることのため、高いエビデンスレベルの論文は皆無であった。そのためケースシリーズや少数例の症例報告、エキスパートオピニオンについても内容を委員会で客観的に評価して検討した。そのうえで、各CQを担当した委員が推奨文、解説文の

案を作成した。推奨文はガイドラインを使用する医師がCQについての推奨を短時間でわかるように簡潔に作成し、解説文では推奨文の根拠となる論文の紹介や考察を記載した。急性脳症の診断・治療には現時点で保険適応外とされている検査や治療を用いることがありうるので、それらについては適応外であることを注釈に加えて、それらを用いることの益と害のバランスについて慎重に検討し、記述した。推奨文、解説文の案は、執筆者以外の委員による内部査読および日本集中治療医学会による外部査読(主に第3章に関して)を受けたうえで、修正を加えた。各委員が推奨、解説についてプレゼンテーションを行い、委員会で検討、修正した。

ガイドライン策定委員会による推奨文、推奨グレード、解説文、論文のエビデンスレベルが完成してから、日本小児科学会、日本小児感染症学会、日本小児救急学会および患者保護者の会(小さないのち)に外部評価を依頼した。パブリックコメントを日本小児神経学会ホームページ上で学会員から収集するとともに委員会に属さない評価委員によるエキスパート査読を受けて、ガイドライン案を修正した。AGREE IIに沿った外部評価を依頼し、その結果に基づいて最終的な修正を加えた。

4. エビデンスレベルおよび推奨グレード

急性脳症に関してはエビデンスレベルの高い文献がないことが事前に予想されたため、エビデンスレベルの分類として低いレベルが丁寧に分類されているものを採用した(表1)。

推奨グレードはAHCPR(現AHRQ)によるグレードを基本とした。急性脳症に関しては多くがグレードC(行うよう勧めるだけの根拠が明確でない)であることが事前に予想されたため、このグレードをC1(科学的根拠はないが、行うことを考慮してよい)とC2(科学的根拠がなく、行わないことを考慮してよい)とにさらに分割した(表2)^注。推奨の決定に際しては、検査や治

表1 ガイドラインで用いたエビデンスレベル

エビデンスレベル	内容
レベル1	システムティック・レビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
レベル2	ランダム化比較試験
レベル3	非ランダム化比較試験, 非比較試験(単群の前向き介入試験)
レベル4	コホート研究, 症例対照研究, 横断研究, 比較観察研究, 非比較観察研究
レベル5	記述研究(症例報告, ケースシリーズ)
レベル6	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

表2 ガイドラインで用いた推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり, 行うよう強く勧められる
B	科学的根拠があり, 行うよう勧められる
C1	科学的根拠はないが, 行うことを考慮してよい
C2	科学的根拠がなく, 行わないことを考慮してよい
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり, 行わないよう勧められる

療の益のみならず、それによる患者への害や負担なども考慮して検討した。エビデンスがあっても日本国内では認可されていない剤形、使用法の薬剤については、医学的見地から推奨を決定したうえで、国内での制約に関する注釈を付記した。推奨グレードの決定は、各CQを担当した委員のプレゼンテーションの後にガイドライン策定委員による議論を行って最終案を決定した。この際、グレードについて意見が大きく分かれたCQはなかった。

注：推奨グレードに関して、外部査読を担当した日本集中治療医学会から以下の見解をいただいた。「日本集中治療医学会は、科学的根拠に基づく推奨を重要視する立場から、C項目を推奨/提案(recommendations/suggestions)の対象とし診療の方向性を具体化することには同意しない。C1およびC2は、ともに科学的根拠がないという点で等価であり、患者にとっての価値や診療ガイドライン策定者の見解(values and preferences)の差違であると認識している。これら今後の課題(knowledge gaps)を埋めるためにも、各学会が協力して科学的根拠を生み出す努力が必要であると考える。」

5. ガイドラインの普及、改訂と推奨の実施に向けて

本ガイドラインは策定終了後、直ちに書籍として出版し、その販売を通じて普及に努める。また、日本小児神経学会の学術集会におけるシンポジウムや若手医師を対象とする小児神経学セミナーにおける講演などで本ガイドラインを解説することにより、小児科医、小児神経専門医を対象に内容の普及と啓発を進める。中長期的には本ガイドラインを日本小児神経学会ホームページ上に公開すること、英語版を国際学術誌に投稿、掲載することを予定ないし計画しており、医療者以外の一般市民、日本国外の医療者・市民を含めた広い範囲への普及を目指している。

本ガイドラインの改訂に関しては初版刊行後5年を目標とし、ガイドライン策定委員会を新たに同改訂委員会として組織し直して、準備を進める。また、本ガイドラインが公表された後、同委員会および厚生労働科学研究班が連携して小児の高次救急、集中治療を扱う全国の医療機関にアンケート調査を実施し、過去(2010年)に行った全国調査の結果と比較することにより、ガイドラインの適用状況や推奨の遵守状況を監査するとともに、推奨の導入による影響を評価して、改訂版ガイドラインに反映する。

日本の小児救急医療、小児集中治療の体制については近年、改善が進められてきている。しかし、まだまだこれらの体制が未整備ないし不十分なため、中等症～重症の急性脳症の患者の診療への対応が、現実としては極めて困難な地域も少なくない。この現実には本ガイドライン、とりわけいれん重積・遷延状態への対応(第3章-1)や急性脳症の全身管理(第3章-2)における推奨を実施する際の最大の障害である。このことは本ガイドラインに対するパブリックコメントやエキスパート査読に際して、医療現場に立つ複数の小児科医から強く指摘されたところである。今後、本ガイドラインの推奨に記されたような理想に近い医療をすべての地域の患者に対して実施できるよう、現実の小児医療体制の整備をさらに進めるべきである。

ガイドラインの使い方

急性脳症については前述したとおり、エビデンスレベルの高いデータは現在、ほとんどない。本ガイドラインは作成時点でのエビデンスに基づいたものである。今後、エビデンスの量が増

加し、質が向上することにより、推奨の内容や強さが変化する可能性がある。したがって、本ガイドラインに従った治療がエビデンスに基づいた治療になるとは限らない。

本ガイドラインは画一的な治療法を示したものではなく、遵守しなければならない規則ではない。実際の治療方針は、個々の患者の病状に応じ、医療環境や患者の希望を考慮し、医療者の経験を踏まえて決定することが原則である。本ガイドラインは治療方針を決定する際に、医療者や患者が意思決定に際し参考にするための材料のひとつに過ぎず、医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。

本ガイドラインは急性脳症の急性期における診療に的を絞ったため、グリーフケアやリハビリテーションに触れていない。死亡や重篤な後遺症に至った子どもの親やきょうだいに対するグリーフケアの重要性について、ガイドライン案を査読したインフルエンザ脳症の子どもの家族会(小さないのち)から指摘された。グリーフケアやリハビリテーションに関するガイドライン、およびグリーフケアに用いる「グリーフ・カード」は岡山大学小児科のホームページ(<http://www.okayama-u.ac.jp/user/pedhome>)に置かれている。また、重篤な疾患を持つ子どもの終末期医療についてのガイドライン(重篤な疾患を持つ子どもの医療をめぐる話し合いのガイドライン)は日本小児科学会ホームページ(http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/saisin_120808.pdf)にあるので参照されたい。

急性脳症の患者の様々な状態・所見とそれに応じた診断と治療の大まかな流れ、本ガイドラインで参照すべき章(CQ)については、次ページのフローチャートを参照されたい。

急性脳症の診療フローチャートと本ガイドラインの使い方

