

Introduction

ガイドライン作成の経緯

熱性けいれんは小児によくみられる疾患で、一般小児科医、内科医、救急医、研修医などが診療する機会が多い。基本的には予後良好なことが多い疾患である一方で、初期対応、再発予防法、検査の必要性、家族の不安に対する対応、予防接種など医師がとまどうことも多い。そのため、標準化された適切な診療を行うための指針、ガイドラインが求められる。

それに答えるため、熱性けいれん懇話会が1988年に「熱性けいれんの治療指針」を提示し、1996年に「熱性けいれんの指導ガイドライン」として改訂がなされている。このガイドラインは長年多くの医師の診療の助けとなってきた。

海外では、米国小児科学会(American Academy of Pediatrics : AAP)の分科会が1996年に初発の単純型熱性けいれんにおける腰椎穿刺や脳波検査の適応などの指針を雑誌 *Pediatrics* に掲載し、2011年にはそれを改訂したガイドラインを掲載している。1996年の指針では髄液検査を比較的強く推奨していたのに対して、2011年の改訂では髄膜刺激症状や中枢神経感染症が疑われる症状があるものに限定するなど、大きな内容の修正がみられた。

日本においても最近の臨床研究・報告を加味した新しいガイドラインが必要と考え、今回のガイドライン作成を行った。また、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ことが1988年、1996年の「熱性けいれんの指導ガイドライン」と異なるところである。

ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、広く一般診療に従事する医師が熱性けいれんの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、一般の小児科医、内科医、開業医、救急医などである。そのため、ガイドラインの内容は初期対応や一般診療にかかわることに絞っており、難治性発作の治療や特殊検査など専門性の高い課題は取り扱っていないことに留意いただきたい。

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大学病院、小児病院のほか小児の発達支援センターや個人医院で働いている医師など幅広い立場の医師によって構成された。委員長を含む9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。ガイドライン作成の方法論の専門家を策定委員

に加え、ガイドライン作成経験の豊富なアドバイザー3名からも支援を受ける体制とし、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。ガイドライン策定委員会は2012年10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。ガイドラインの売り上げによる利益は作成にかかった経費として充当するものとする。ガイドライン作成にかかわる全委員は「役員・委員長・倫理委員・COI委員のCOI自己申告書」(<http://child-neuro-jp.org/guideline/kihan.html> 参照)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、アカデミック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ず、推奨決定を含めたガイドライン作成過程において特に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ション(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。文献検索は日本医学図書館協会に依頼し、原則として2013年1月に検索し、追加検索を行ったCQについてはCQごとに記載した。PubMedおよび医学中央雑誌、Cochrane Library Systematic Reviewから網羅的、系統的に検索を行った。検索期間は1983年以降、言語は英語と日本語に絞り込んだ。また1996年に熱性けいれん懇話会で策定された「熱性けいれんの指導ガイドライン」、米国におけるAAP分科会が策定したガイドラインなども参考とし、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、CQに関連の低い文献の削除を目的として、動物実験、熱性けいれん以外のけいれん発作についての論文などを除外した。

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、複数の委員で二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングでは少数の症例報告や日本では使用できない薬剤など、CQに対するエビデンスとならない文献を除外した。

二次スクリーニングで採用された論文について委員会でエビデンスレベルの評価を行った。熱性けいれんは良性の経過をたどることが多い疾患のため、大規模なランダム化比較試験や高いエビデンスレベルの文献が少ないCQもみられた。その場合はエキスパートオピニオンとして推奨されている内容についても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。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、修正を行った。

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の案が完成してから、日本小児科学会、日本小児科医会、日本小児保健協会、日本小児アレルギー学会、日本小児感染症学会、日本小児救急医学会、日本外来小児科学会、清原康介先生および患者保護者に外部評価を依頼した。パブリックコメントは第56回日本小児神経学会学術集会におけるワークショップおよび日本小児神経学会ホームページ上で学会員から収集し、ガイド

ライン案の修正を行った。熱性けいれんは患者数が多い一方で、多くの患者で経過が良好なため本ガイドラインの外部評価を依頼するのに適切な患者団体をみつけられなかったが、熱性けいれんを起こしたことがある小児のご家族に協力いただき、本ガイドライン案に対する意見、要望をうかがい、最終案に反映させた。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行った。

4. エビデンスレベルおよび推奨グレード

エビデンスレベルの評価は、Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011におけるエビデンスレベル(表1)を用い、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会で作成された日本語訳を活用した。

推奨グレードはAHCPR(現AHRQ)によるグレードを採用し、表2のように分類した。Minds2014によるグレードを採用すべきか委員会で検討も行った。両者ではグレードCを「勧めるだけの根拠が明確でない」(AHCPR)および「行わないことを弱く勧める」(Minds2014)とするなどの違いがあり、最近のガイドライン作成においては後者のように行うか行わないかを明確にする方向性がある。しかし、熱性けいれんの診療においてはエビデンスが低い文献しかなく推奨を明確にできないCQもあること、ガイドライン作成の指針が移行期であることなどを踏まえて前者を採用した。推奨の決定に際しては、検査や治療などの益のみならず、それによる患者への害や負担なども考慮して検討した。またエビデンスレベルが高い報告でも日本では認可されていない剤形、使用法の薬剤、およびガイドライン策定の最終段階においててんかん重積状態に対する適応が認可されたミダゾラム静注薬などがあり、日本における適用性を重視して推奨の決定を行った。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投票を行い一部の意見に偏らないように配慮した。投票で過半数の委員の支持を得た推奨グレードを最終案としたが、意見が大きくわかれたグレードについてはさらに議論を行って最終案を決定した。

今後の課題

臨床的には重要なCQでもエビデンスの高い文献が少ないものがみられ、良性な経過をたどることが多いとされる熱性けいれんの診療にも解決されるべき多くの課題があることが明らかになった。これらについては今後のさらなる臨床研究によって明らかにされるべきであり、本ガイドラインがそのきっかけとなることを期待している。今後は本ガイドラインの効果的な普及のために、日本小児神経学会の学会誌やホームページでの告知、関連学会や地域の研究会での講演を行う予定である。熱性けいれんの診療には多くの一般診療医がかかわることから、本ガイドラインの診療への影響は大きいと考えられるため、ガイドライン公開後の熱性けいれんの検査、治療選択の変化などについて熱性けいれん診療ガイドライン改訂委員会(仮称)において調査、モニタリングを行う予定である。そしてモニタリング、新しい臨床研究の成果や医療状況の変化を踏まえて、ガイドライン改訂委員会(仮称)やガイドライン統括委員会で継続的に検討し、5年後をめどにガイドラインの改訂を行う。

表1 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 におけるエビデンスレベル

質問	ステップ1 (レベル1*)	ステップ2 (レベル2*)	ステップ3 (レベル3*)	ステップ4 (レベル4*)	ステップ5 (レベル5)
その問題ほどの程度よくなるのか?	特定の地域かつ最新のランダム化サンプル調査(または全数調査)	特定の地域での照合が担保された調査のシステムティックレビュー**	特定の地域での非ランダム化サンプル**	症例集積**	該当なし
この診断検査またはモニタリング検査は正確か?(診断)	一貫した参照基準と盲検化を適用した横断研究のシステムティックレビュー	一貫した参照基準と盲検化を適用した個別の横断的研究	非連続的研究, または一貫した参照基準を適用していない研究**	症例対照研究, または質の低いあるいは非独立な参照基準**	メカニズムに基づく推論
治療を追加しなければどうなるのか?(予後)	発端コホート研究のシステムティックレビュー	発端コホート研究	コホート研究またはランダム化試験の比較対照群*	症例集積研究または症例対照研究, または質の低い予後コホート研究**	該当なし
この介入は役に立つのか?(治療利益)	ランダム化試験またはn-of-1試験のシステムティックレビュー	ランダム化試験または劇的な効果のある観察研究	非ランダム化比較コホート/追跡研究**	症例集積研究, 症例対照研究, またはヒストリカルコントロール研究**	メカニズムに基づく推論
よくある被害はどのようなものか?(治療被害)	ランダム化試験のシステムティックレビュー, ネスティッド・ケース・コントロール研究のシステムティックレビュー, 問題が提起されている患者でのn-of-1試験, または劇的な効果のある観察研究	個別のランダム化試験または(例外的に)劇的な効果のある観察研究	一般にみられる被害を特定するのに十分な症例数がある場合, 非ランダム化比較コホート/追跡研究(市販後調査)(長期的被害については, 追跡期間が十分でなければならない)**	症例集積研究, 症例対照研究, またはヒストリカルコントロール研究**	メカニズムに基づく推論
まれにある被害はどのようなものか?(治療被害)	ランダム化試験またはn-of-1試験のシステムティックレビュー	ランダム化試験または(例外的に)劇的な効果のある観察研究			
この(早期発見)試験は価値があるか?(スクリーニング)	ランダム化試験のシステムティックレビュー	ランダム化試験	非ランダム化比較コホート/追跡研究**	症例集積研究, 症例対照研究, またはヒストリカルコントロール研究**	メカニズムに基づく推論

*試験間での不一致, または絶対的な効果量が極めて小さいと, レベルは試験の質, 不正確さ, 間接性(試験のPICOが質問のPICOに合致していない)に基づいて下がることもある。効果量が大きいか, または極めて大きい場合には, レベルは上がることがある。

**従来通り, 一般にシステムティックレビューのほうが個別試験よりも好ましい。
エビデンスレベル一覧表の引用方法

OCEBM エビデンスレベル作業部会*, [The Oxford 2011 Levels of Evidence]

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

OCEBM エビデンスレベル作業部会 =Jeremy Howie, Ian Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard, Mary Hodkinson
(デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014 より), <http://www.cebm.net/ocbmb-levels-of-evidence/>

表2 AHCPR(現AHRQ)による推奨グレード

推奨グレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C	行うよう勧めるだけの根拠が明確でない
D	行わないよう勧められる

(Minds診療ガイドライン作成の手引き 2007. p43(1)AHCPR(現AHRQ)より)