

CQ10-2 詳細版

CQ10-2：薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合、高レベル刺激と低レベル刺激のどちらを用いるべきか？

推奨：薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合、高レベル刺激を低レベル刺激よりも行うことを推奨する

(GRADE 1C, 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「低」)

●付帯事項：刺激レベルの調整は、植え込み実施施設ないし指導管理施設で行う。

1. 背景、この問題の優先度

迷走神経刺激は、刺激条件により効果が異なることが知られており、効果や副作用をモニタリングしながら、刺激の強度を調整する。そのため、高レベル刺激と低レベル刺激のどちらが優れるかは刺激を行う上で明らかにしておく必要がある。

また、研究遂行上の問題で、CQ10-1「薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激を薬物療法に加えて行うべきか？」のように迷走神経刺激を行う/行わないの比較が実現しにくいので、低レベル刺激を sham 刺激（プラセボ刺激、偽刺激）として扱い、高レベル刺激と低レベル刺激を比較したランダム化比較試験（randomized controlled trial; RCT）も多くなっている。

同様の臨床的疑問について、1 件のコクラン・レビュー¹⁾が存在する。高レベル刺激の方が効果は優れ、高レベル刺激、低レベル刺激とも治療中断は稀であるとしている。

2. 解説

エビデンスの要約

薬剤抵抗性てんかんを対象として迷走神経刺激の有効性を検討した RCT が 4 件²⁻⁵⁾あった。

効果について、発作頻度 50%以下に対する相対リスクは 1.74 (95%信頼区間 1.14~2.65) であり、NNT (Number needed to treat の略で、1 人のアウトカムを達成するために何人が治療を受ける必要があるかという指標) は 10 であった。有害事象では、発声障害・嗄声 (相対リスク 2.06, 95%信頼区間 1.34~3.17)、呼吸困難 (相対リスク 2.43, 95%信頼区間 1.29~4.57) において、低レベル刺激が有意に優れていた。治療中断、咳、疼痛は、高レベル刺激と低レベル刺激で有意差はなかった。

3. パネル会議

3-1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

集まった研究はバイアスのリスクが全体的に低く、すべてのアウトカムにおいてグレードダウンしなかった。結果の非一貫性は発声障害・嘔声のみ $I^2=32\%$ であり、研究間の効果推定値にも違いがあり異質性は高いと考えられたため、serious として 1 段階グレードダウンした。非直接性は問題なく not serious とした。不精確さはいずれの検討においても信頼区間が臨床判断閾値をまたぐものが多く、1 段階または 2 段階グレードダウンすることにした。出版バイアスについては、研究が 4 件しかなかったため、グレードダウンしなかった。このため、各アウトカムのエビデンスの確実性は、発作頻度 50%以下と咳、呼吸困難が「中」、治療中断、発声障害・嘔声、疼痛が「低」であり、全体的なエビデンスの確実性は、「低」とした。

3-2. 利益と害のバランスはどうか？

高レベル刺激は発作頻度 50%以下のアウトカムにおいて低レベル刺激より優れる。有害事象のうち発声障害・嘔声、呼吸困難については、低レベル刺激が優れるが、治療中断に両群で有意差がないことから、治療中断に至る程度の有害事象は少ないものと推測できる。専門家の意見では、有害事象の多くは可逆的であり、電流値の調整でコントロール可能である。これらをあわせて、利益と害のバランスはおそらく高レベル刺激が優れると判断した。

3-3. 患者の価値観や好みはどうか？

高レベル刺激の方が効果は期待でき、高レベル刺激に多い傾向のある有害事象も可逆的で、電流値の調整でコントロール可能なことから、患者の価値観や好みにおそらく重要な不確実性や多様性はないと判断した。

3-4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

刺激強度の調整は、皮下に植え込んだジェネレーターの上から programming wand を当てることにより行うことが可能であり、リソース（資源）やコストは無視できる程度である。ただし、バッテリー消費に伴うジェネレーターの交換が数年に一度必要であり、再手術を要する。高レベル刺激の方が、低レベル刺激よりもバッテリーの消費は早い。これらから、高レベル刺激は低レベル刺激よりも中程度のコストがかかると判断した。

3-5. 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、効果については高レベル刺激が優れ、有害事象については多くは治療中断に至らない程度と推測され、許容できるものであった。負担、コストについては、高レベル刺激の方がバッテリー消費は早く、ジェネレーター交換の頻度が高くなることが見込まれる。以上を勘案すると、治療中断には至らない程度の有害事象と負担、コストは増加する可能性はあるが、発作の抑制を期待して高レベル刺激を試みることを推奨することに、全会一致で決定した。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

本邦では、2012年に日本てんかん学会から「てんかんに対する迷走神経刺激療法の実施ガイドライン」⁶⁾が公表され、「VNSは、原則として植込手術の2週間後から開始する。弱い刺激強度から開始し、副作用の発現に注意しながら徐々に刺激強度を上げる。【推奨度C】」とされている。

2013年、米国神経学会から「てんかん治療のための迷走神経刺激」⁷⁾と題されたガイドライン・アップデート（更新版）が公開された。高レベル刺激と低レベル刺激に関する推奨はないが、通常の刺激と比較して高頻度の刺激が発作を減少させるかどうかは不明である旨が記載されている。

5. 治療のモニタリングと評価

刺激強度の調整に際しては、合併症への対応、機器トラブルへの対処ができる態勢が必要である。

6. 今後の研究の可能性

刺激の至適強度については、さらなる研究が必要である。また、マグネット刺激など、刺激強度以外の補助的な手技についてはRCTが存在せず、今後の研究課題である。有効性の高いサブグループの解明、それを拾い上げるための評価法の開発も望まれる。

7. 本CQで対象としたRCT論文

Michael 1993²⁾, VNS study Group 1995³⁾, Handforth 1998⁴⁾, Klinkenberg 2012⁵⁾

8. 資料一覧 後出

資料 CQ10-2-01 フローダイアグラムと文献検索式

資料 CQ10-2-02 アブストラクトテーブル

資料 CQ10-2-03 Risk of bias テーブル

資料 CQ10-2-04 Risk of bias サマリー

資料 CQ10-2-05 Risk of bias グラフ

資料 CQ10-2-06 Forest plot

資料 CQ10-2-07 Summary of findings (SoF) テーブル

資料 CQ10-2-08 エビデンスプロファイル

資料 CQ10-2-09 Evidence-to-Decision テーブル

参考文献

1. Panebianco M, Rigby A, Weston J, et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Database Syst Rev. 2015 ; 3(4) : CD002896.

2. Michael JE, Wegener K, Barnes. Vagus nerve stimulation for intractable seizures: one year follow-up. J Neurosci Nurs. 1993 ; 25(6) : 362-366.
3. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. Neurology. 1995 ; 45(2) : 224-230.
4. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. Neurology. 1998 ; 51(1) : 48-55.
5. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. Dev Med Child Neurol. 2012 ; 54(9) : 855-861.
6. 川合謙介, 須貝研司, 赤松直樹, 他 (日本てんかん学会ガイドライン作成委員会). てんかんに対する迷走神経刺激療法の実施ガイドライン. てんかん研. 2012 ; 30(1) : 68-72.
7. Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2013 ; 81(16) : 1453-9.

資料 CQ10-2-01:フローダイアグラムと文献検索式

文献検索

PICO

P: 薬剤抵抗性てんかん患者 (subgroupとして小児) に

I: 迷走神経刺激高レベル刺激を行うと

C: 迷走神経刺激低レベル刺激を行った場合に比べて

O: 発作は抑制されるか (25, 50, 75%)

治療継続率は低下するか

発声障害・嘔声は増えるか/咳は増えるか

呼吸困難は増えるか

疼痛は増えるか

検索式

PubMed 検索:2016 年 9 月 28 日

#1 Search (("drug resistant epilepsy"[mesh] OR ((epilepsy OR seizures OR convulsions) AND (intractable OR refractory))))

#2 Search ("vagus nerve stimulation"[mesh] OR ("vagal nerve" AND stimulation) OR ("vagus nerve" AND "electric stimulation therapy"))

#3 Search (randomized controlled trial[pt] OR meta-analysis[pt] OR randomized OR blind OR observation* OR cohort OR "follow-up" OR cross OR case OR series OR prospective OR retrospective OR placebo OR trial)

#4 (#1 AND #2 AND #3)

Cochrane CENTRAL:2016 年 9 月 28 日

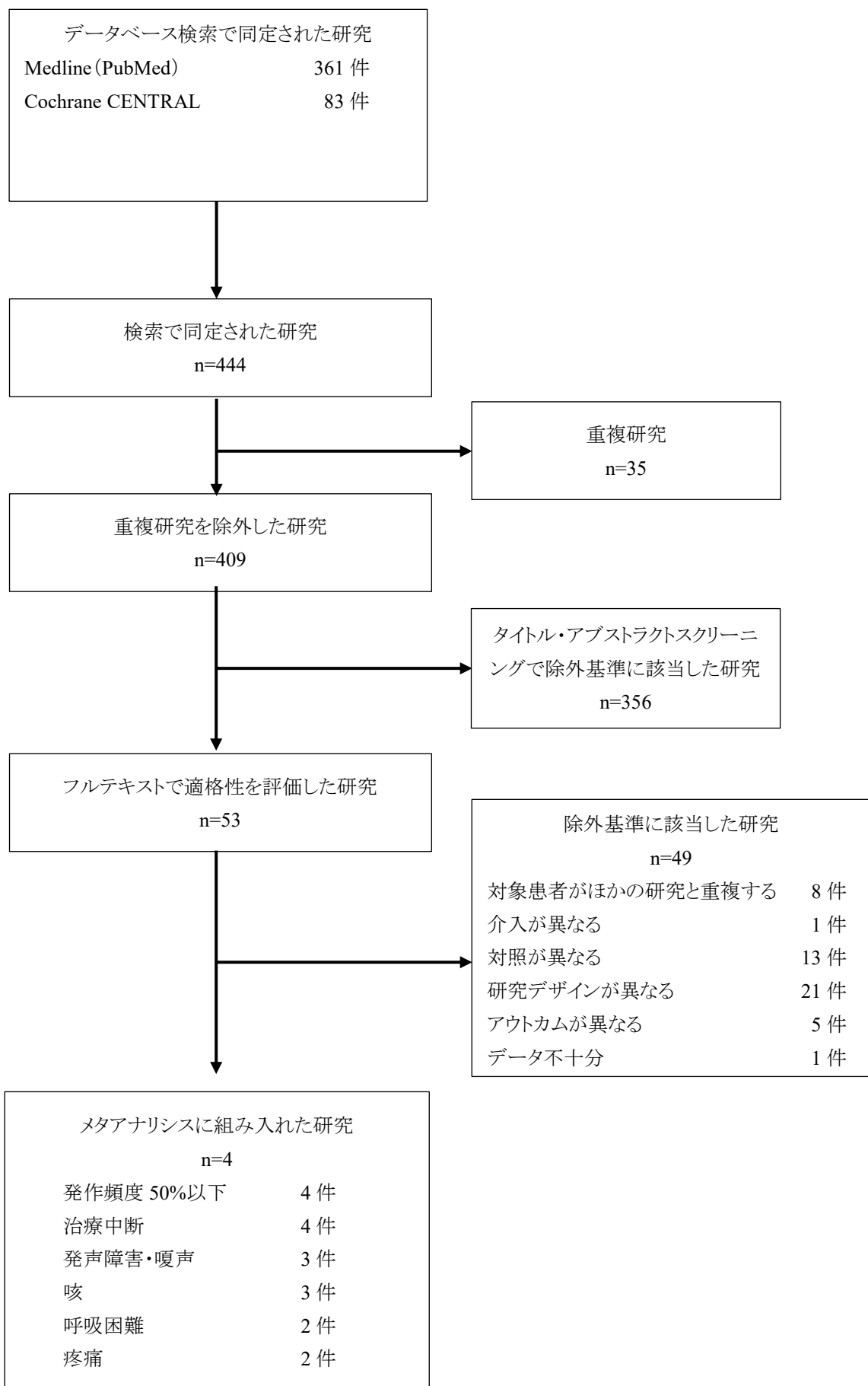
(epilepsy OR seizures) AND vagus nerve stimulation

司
定

ス
ク
リ
ー
ン
グ

適
格
性

組
み
入
れ



著者名 発表年 (Forest plot表示)		Michael 1993
著者名		Michael JE, Wegener K, Barnes
タイトル		Vagus nerve stimulation for intractable seizures: one year follow-up.
書誌情報 citation		J Neurosci Nurs. 1993 ; 25(6) : 362-366.
PMID		8106830
研究デザイン study design		randomized trial
患者 Patients (Participants, Problems)	国	アメリカ
	人数	22名:高レベル刺激 10名: 低レベル刺激 12名
	年齢	平均 32歳
	組み入れ基準 inclusion criteria	てんかんで迷走神経刺激装置を植え込みされた 113名の患者
	除外基準 exclusion criteria	記載なし
	組み入れ期間	記載なし
	その他	
介入／比較 Interventions /Comparisons (Exposure/Contol s/Comparators)	介入1 intervention1	高レベル刺激
	介入2 intervention2	低レベル刺激
	介入3 intervention3	
	介入4 intervention4	
	比較 comparison	高レベル刺激と低レベル刺激
	観察期間	ベースライン期間 12週間, 無作為化介入期間 14週間
アウトカム Outcomes	outcome1	発作頻度50%以下
	outcome2	治療中断
	outcome3	嘔声
	outcome4	咳
	outcome5	
	outcome6	
	outcome7	
結論 Conclusion		難治性部分てんかんに対して, 迷走神経刺激は安全であり, 効果的なようだ.

著者名 発表年 (Forest plot表示)		VNS Study Group 1995
著者名	The Vagus Nerve Stimulation Study Group	
タイトル	A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group.	
書誌情報 citation	Neurology. 1995; 45(2) : 224-230.	
PMID	7854516	
研究デザイン study design	randomized trial	
患者 Patients (Participants, Problems)	国	北米とヨーロッパ (アメリカ, カナダ, スウェーデン, ドイツ)
	人数	114名: 高レベル刺激 54名, 低レベル刺激 60名
	年齢	高レベル刺激: 33.1歳, 低レベル刺激 33.5歳
	組み入れ基準 inclusion criteria	(1) 発作頻度6回/月以上で定義される難治性てんかん, (2) 発作型の大部分が ILAE分類での部分てんかん (部分発作, 複雑発作ないしは二次性全般化), (3) 12歳以上
	除外基準 exclusion criteria	(1) 進行性あるいは安定しないてんかん以外の神経疾患, (2) 病状不安定, (3) 妊娠, (4) 研究参加時に3剤以上の抗てんかん薬内服, (5) 研究参加時に治験の抗てんかん薬を使用
	組み入れ期間	記載なし
	その他	
介入／比較 Interventions /Comparisons (Exposure/Contols/ Comparators)	介入1 intervention1	高レベル刺激
	介入2 intervention2	低レベル刺激
	介入3 intervention3	
	介入4 intervention4	
	比較 comparison	高レベル刺激と低レベル刺激
	観察期間	ベースライン期間 12週間, 無作為化介入期間 12週間
アウトカム Outcomes	outcome1	発作頻度50%以下
	outcome2	治療中断
	outcome3	発声障害／嚙声
	outcome4	咳
	outcome5	呼吸困難
	outcome6	疼痛
	outcome7	麻痺
結論 Conclusion		迷走神経刺激は, 薬剤抵抗性てんかんで外科手術の最適な適応ではない患者にとって, 有効な代替療法となるかもしれない.

著者名 発表年 (Forest plot表示)		Handforth 1998
著者名	Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC, Labar DR, Morris GL 3rd, Salinsky MC, Osorio I, Ristanovic RK, Labiner DM, Jones JC, Murphy JV, Ney GC, Wheless	
タイトル	Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial.	
書誌情報 citation	Neurology. 1998 ; 51(1) : 48-55.	
PMID	9674777	
研究デザイン study design	randomized trial	
患者 Patients (Participants, Problems)	国	アメリカ
	人数	198名:高レベル刺激 95名: 低レベル刺激 103名
	年齢	高レベル刺激 32.1歳, 低レベル刺激 34.2歳
	組み入れ基準 inclusion criteria	薬物療法抵抗性のもてんかん. 30日を超えて意識障害を伴う部分発作 (複雑部分発作ないしは二次性全般化発作) を 6回以上おこし, かつ発作間隔が 21日を超えない. 他の発作型はあってもよい. 介護者の力を借りずに発作回数を数えられる. 年齢は 12~65歳である. 妊娠可能であれば避妊を受け入れられる. 試験参加前 1ヶ月ないし薬剤の半減期の 5倍の期間+2週間以上, 用量固定した抗てんかん薬を 1~3種類内服している.
	除外基準 exclusion criteria	神経学的または病状の悪化, 妊娠, 心疾患または呼吸器疾患, 活動性の消化管潰瘍, 非てんかん性発作の既往, 12ヶ月以内のもてんかん重積の既往, 頸部迷走神経切断術, 同意が得られない, 過去の迷走神経刺激, 過去の脳刺激, 切除的てんかん手術, 呼吸機能検査不能, 来院に応じない症例.
	組み入れ期間	1995年1月31日~1996年8月29日
	その他	
介入/比較 Interventions /Comparisons (Exposure/Control s/Comparators)	介入1 intervention1	高レベル刺激
	介入2 intervention2	低レベル刺激
	介入3 intervention3	
	介入4 intervention4	
	比較 comparison	高レベル刺激と低レベル刺激
	観察期間	ベースライン期間 12~16週間, 無作為化介入期間 16週間
アウトカム Outcomes	outcome1	発作頻度50%以下
	outcome2	治療中断
	outcome3	発声障害
	outcome4	咳
	outcome5	呼吸困難
	outcome6	疼痛
	outcome7	
結論 Conclusion		迷走神経刺激は難治性部分てんかんに対して効果的であり, 安全な補助療法である.

著者名 発表年 (Forest plot表示)		Klinkenberg 2012
著者名		Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, Cornips EM, Rijkers K, Leenen L, Kessels FG, Aldenkamp AP, Majoie
タイトル		Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial.
書誌情報 citation		Dev Med Child Neurol. 2012 ; 54(9) : 855-861.
PMID		22540141
研究デザイン study design		randomized trial
患者 Patients (Participants, Problems)	国	オランダ
	人数	41名:高レベル刺激 21名: 低レベル刺激 20名
	年齢	高レベル刺激 10歳, 低レベル刺激 11歳
	組み入れ基準 inclusion criteria	難治性てんかんで脳外科手術の適応がない 4~18歳の症例. 保護者から文書での同意が得られる.
	除外基準 exclusion criteria	非てんかん性発作, 過去3ヶ月以内の全般化てんかん重積, 進行性脳病変, 変性疾患, 過去5年以内の悪性腫瘍, 過去2年以内の安定しない内科疾患, 統合失調症やあらゆる症候性精神疾患, 合併症の高リスク, アルコールないし薬物中毒, 過去6ヶ月以内に電気けいれん療法やメジャートランキライザーを要した精神疾患, 抗ヒスタミン・メクロプラミド・中枢神経刺激薬の常用, 過去30日以内の実験的薬剤の内服.
	組み入れ期間	記載なし
	その他	
介入／比較 Interventions /Comparisons (Exposure/Contol s/Comparators)	介入1 intervention1	高レベル刺激
	介入2 intervention2	低レベル刺激
	介入3 intervention3	
	介入4 intervention4	
	比較 comparison	高レベル刺激と低レベル刺激
	観察期間	ベースライン期間 12週間, 無作為化介入期間 14週間
アウトカム Outcomes	outcome1	発作頻度50%以下
	outcome2	治療中断
	outcome3	
	outcome4	
	outcome5	
	outcome6	
	outcome7	
結論 Conclusion		迷走神経刺激は小児において, 安全で忍容性の良い補助療法である. 今回の知見からは, 小児での迷走神経刺激の発作頻度に対する効果は限られたものであった. しかし, 発作の重症度を軽減したり, 生活の質を改善する可能性があるため, この治療を難治性てんかんの小児におこなうことを検討する価値がある.

資料 CQ10-2-03: Risk of biasテーブル

Outcome		発作頻度50%以下		risk of bias判定		not serious (0)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Handforth 1998	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
2	Klinkenberg 2012	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
3	Michael 1993	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
4	VNS Study Group 1995	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Handforth 1998	統計学者が作成した乱数表を用いた	されている	盲検化されている	盲検化されている	欠損したデータは適切な方法を用いて解釈されている	論文のMethodsにあるアウトカムはすべて結果で報告されている。プロトコルがないため、予め設定されていた他のアウトカムがあるかは不明。	機器のメーカーが資金提供している	
2	Klinkenberg 2012	コンピュータープログラムで使用	コンピュータープログラムを用いて試験担当看護師が割り付け	治療神経内科医、患者、両親には盲検化されている	盲検化された治療神経内科医が評価	アウトカム欠損の理由（発作日記が不正確）が明らかにされており、両群で同一の理由である。	論文のMethodsにあるアウトカムはすべて結果で報告されている。プロトコルがないため、予め設定されていた他のアウトカムがあるかは不明。	機器のメーカーが資金提供している	
3	Michael 1993	ランダム化の方法が書かれていない	記載されていない	細不明	詳細不明	アウトカムデータは欠損していない	論文のMethodsにあるアウトカムはすべて結果で報告されている。プロトコルがないため、予め設定されていた他のアウトカムがあるかは不明。	機器のメーカーが資金提供している	
4	VNS Study Group 1995	コンピューターが生成した乱数を用いた。	されている	盲検化されている	盲検化されている	機器トラブルにより3名の刺激に不備があった	論文のMethodsにあるアウトカムはすべて結果で報告されている。プロトコルがないため、予め設定されていた他のアウトカムがあるかは不明。	機器のメーカーが資金提供している	

資料 CQ10-2-03: Risk of biasテーブル

Outcome		治療中断	risk of bias判定			not serious (0)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番 の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカ ムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカ ムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療 提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Handforth 1998	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
2	Klinkenberg 2012	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
3	Michael 1993	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
4	VNS Study Group 1995	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Handforth 1998	統計学者が作成した乱数表を用いた	されている	盲検化されている	盲検化されている	欠損したデータは適切な方法を用いて解釈されている	論文のMethodsにあるアウトカムはすべて結果で報告されている。プロトコルがないため、予め設定されていた他のアウトカムがあるかは不明。	機器のメーカーが資金提供している	
2	Klinkenberg 2012	コンピュータープログラムで使用	コンピュータープログラムを用いて試験担当看護師が割り付け	治療神経内科医、患者、両親には盲検化されている	盲検化された治療神経内科医が評価	アウトカム欠損の理由（発作日記が不正確）が明らかにされており、両群で同一の理由である。	論文のMethodsにあるアウトカムはすべて結果で報告されている。プロトコルがないため、予め設定されていた他のアウトカムがあるかは不明。	機器のメーカーが資金提供している	
3	Michael 1993	ランダム化の方法が書かれていない	記載されていない	細不明	詳細不明	アウトカムデータは欠損していない	論文のMethodsにあるアウトカムはすべて結果で報告されている。プロトコルがないため、予め設定されていた他のアウトカムがあるかは不明。	機器のメーカーが資金提供している	
4	VNS Study Group 1995	コンピューターが生成した乱数を用いた。	されている	盲検化されている	盲検化されている	機器トラブルにより3名の刺激に不備があった	論文のMethodsにあるアウトカムはすべて結果で報告されている。プロトコルがないため、予め設定されていた他のアウトカムがあるかは不明。	機器のメーカーが資金提供している	

CQ10-2-03: Risk of biasテーブル

Outcome		発声障害・嘔声		risk of bias判定		not serious (0)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番 の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカ ムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカ ムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療 提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Handforth 1998	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
2	Michael 1993	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
3	VNS Study Group 1995	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Handforth 1998	統計学者が作成した乱数 表を用いた	されている	盲検化されている	盲検化されている	欠損したデータは適切な 方法を用いて解釈されて いる	論文のMethodsにあるアウ トカムはすべて結果で報 告されている。プロトコ ルがないため、予め設定 されていた他のアウトカム があるかは不明.	機器のメーカーが資金提 供している	
2	Michael 1993	ランダム化の方法が書か れていない	記載されていない	細不明	詳細不明	アウトカムデータは欠損し ていない	論文のMethodsにあるアウ トカムはすべて結果で報 告されている。プロトコ ルがないため、予め設定 されていた他のアウトカム があるかは不明.	機器のメーカーが資金提 供している	
3	VNS Study Group 1995	コンピューターが生成した 乱数を用いた.	されている	盲検化されている	盲検化されている	機器トラブルにより3名の 刺激に不備があった	論文のMethodsにあるアウ トカムはすべて結果で報 告されている。プロトコ ルがないため、予め設定 されていた他のアウトカム があるかは不明.	機器のメーカーが資金提 供している	

資料 CQ10-2-03: Risk of biasテーブル

Outcome		咳	risk of bias判定			not serious (0)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番 の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカ ムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカ ムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療 提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Handforth 1998	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
2	Michael 1993	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
3	VNS Study Group 1995	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Handforth 1998	統計学者が作成した乱数 表を用いた	されている	盲検化されている	盲検化されている	欠損したデータは適切な 方法を用いて解釈されて いる	論文のMethodsにあるアウ トカムはすべて結果で報 告されている。プロトコ ルがないため、予め設定 されていた他のアウトカム があるかは不明.	機器のメーカーが資金提 供している	
2	Michael 1993	ランダム化の方法が書か れていない	記載されていない	細不明	詳細不明	アウトカムデータは欠損し ていない	論文のMethodsにあるアウ トカムはすべて結果で報 告されている。プロトコ ルがないため、予め設定 されていた他のアウトカム があるかは不明.	機器のメーカーが資金提 供している	
3	VNS Study Group 1995	コンピューターが生成した 乱数を用いた.	されている	盲検化されている	盲検化されている	機器トラブルにより3名の 刺激に不備があった	論文のMethodsにあるアウ トカムはすべて結果で報 告されている。プロトコ ルがないため、予め設定 されていた他のアウトカム があるかは不明.	機器のメーカーが資金提 供している	

資料 CQ10-2-03: Risk of biasテーブル

Outcome		呼吸困難		risk of bias判定		not serious (0)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番 の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカ ムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカ ムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療 提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Handforth 1998	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
2	VNS Study Group 1995	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Handforth 1998	統計学者が作成した乱数 表を用いた	されている	盲検化されている	盲検化されている	欠損したデータは適切な 方法を用いて解釈されて いる	論文のMethodsにあるアウ トカムはすべて結果で報 告されている。プロトコー ルがないため、予め設定 されていた他のアウトカム があるかは不明。	機器のメーカーが資金提 供している	
2	VNS Study Group 1995	コンピューターが生成した 乱数を用いた。	されている	盲検化されている	盲検化されている	機器トラブルにより3名の 刺激に不備があった	論文のMethodsにあるアウ トカムはすべて結果で報 告されている。プロトコー ルがないため、予め設定 されていた他のアウトカム があるかは不明。	機器のメーカーが資金提 供している	

資料 CQ10-2-03: Risk of biasテーブル

Outcome		疼痛	risk of bias判定			not serious (0)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番 の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカ ムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカ ムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療 提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Handforth 1998	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
2	VNS Study Group 1995	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Handforth 1998	統計学者が作成した乱数 表を用いた	されている	盲検化されている	盲検化されている	欠損したデータは適切な 方法を用いて解釈されて いる	論文のMethodsにあるアウ トカムはすべて結果で報 告されている。プロトコ ールがないため、予め設定 されていた他のアウトカム があるかは不明.	機器のメーカーが資金提 供している	
2	VNS Study Group 1995	コンピューターが生成した 乱数を用いた.	されている	盲検化されている	盲検化されている	機器トラブルにより3名の 刺激に不備があった	論文のMethodsにあるアウ トカムはすべて結果で報 告されている。プロトコ ールがないため、予め設定 されていた他のアウトカム があるかは不明.	機器のメーカーが資金提 供している	

資料 CQ10-2-04,05 Risk of bias サマリー, Risk of bias グラフ

発作頻度50%以下

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Handforth 1998	+	+	+	+	+	?	-
Klinkenberg 2012	+	+	+	+	+	?	-
Michael 1993	?	?	?	?	+	?	-
VNS Study Group 1995	+	+	+	+	-	?	-

Random sequence generation (selection bias)：ランダム割り付け順番の生成 (選択バイアス)

Allocation concealment (selection bias)：割り付けの隠蔽化 (選択バイアス)

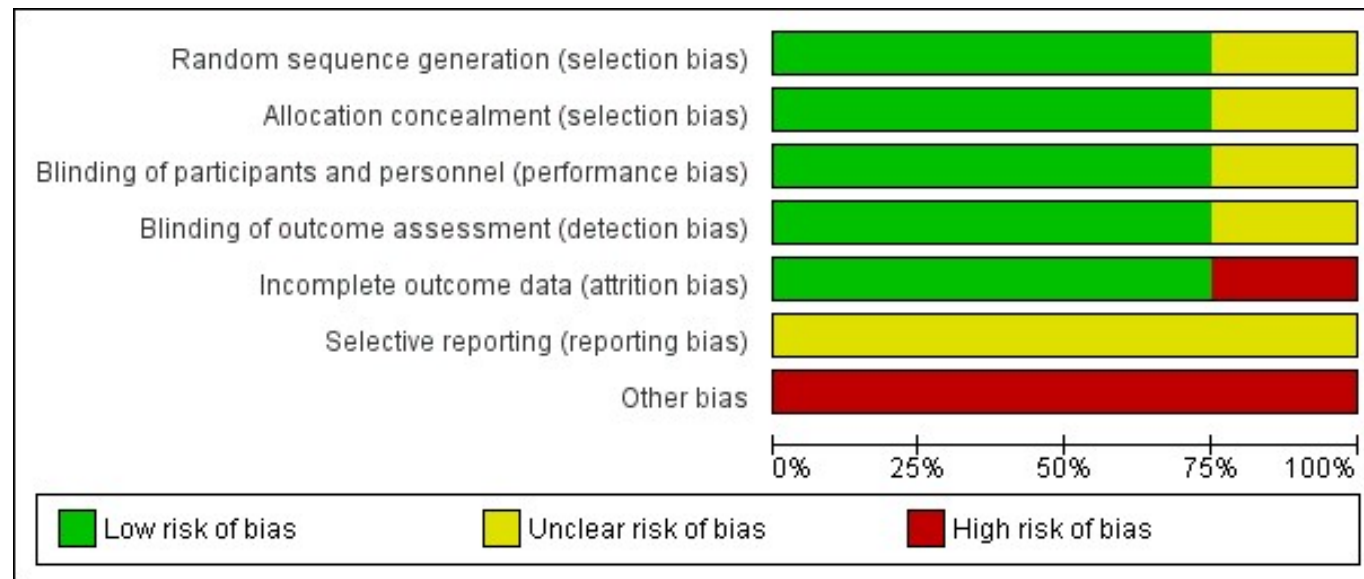
Blinding of participants and personnel (performance bias)：研究参加者と治療提供者のマスクング (施行バイアス)

Blinding of outcome assessment (detection bias)：アウトカム評価者のマスクング (検出バイアス)

Incomplete outcome data (attrition bias)：不完全なアウトカムデータ (症例減少バイアス)

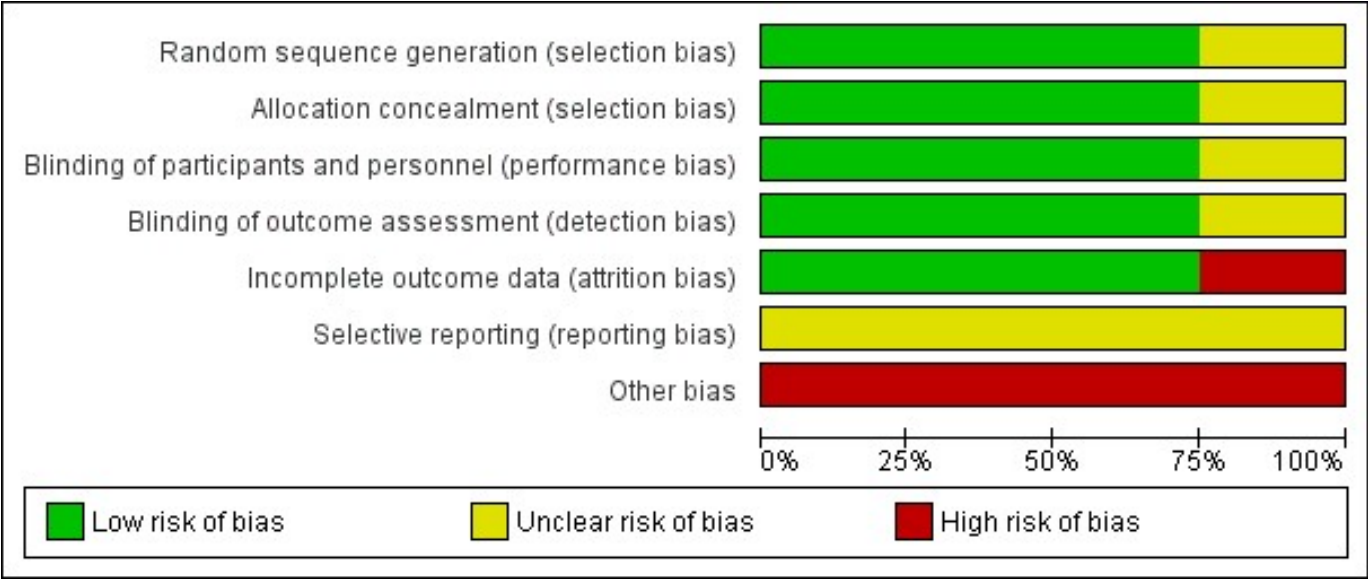
Selective reporting (reporting bias)：選択されたアウトカムの報告 (報告バイアス)

Other bias：その他のバイアス



治療中断

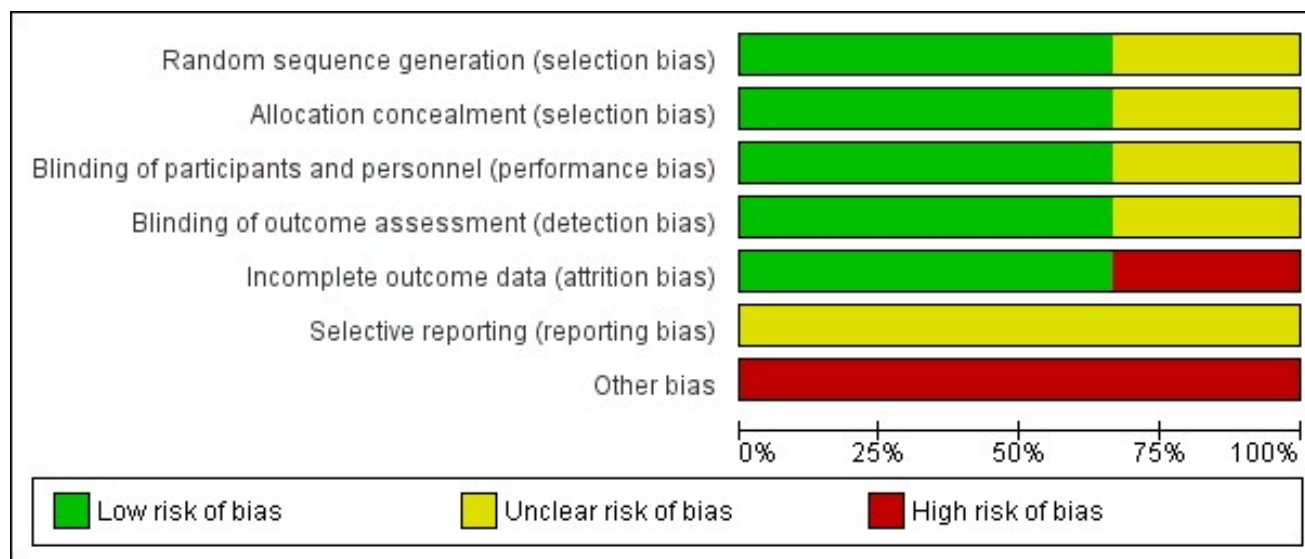
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Handforth 1998	+	+	+	+	+	?	-
Klinkenberg 2012	+	+	+	+	+	?	-
Michael 1993	?	?	?	?	+	?	-
VNS Study Group 1995	+	+	+	+	-	?	-



資料 CQ10-2-04,05 Risk of bias サマリー, Risk of bias グラフ

発声障害・嘔声

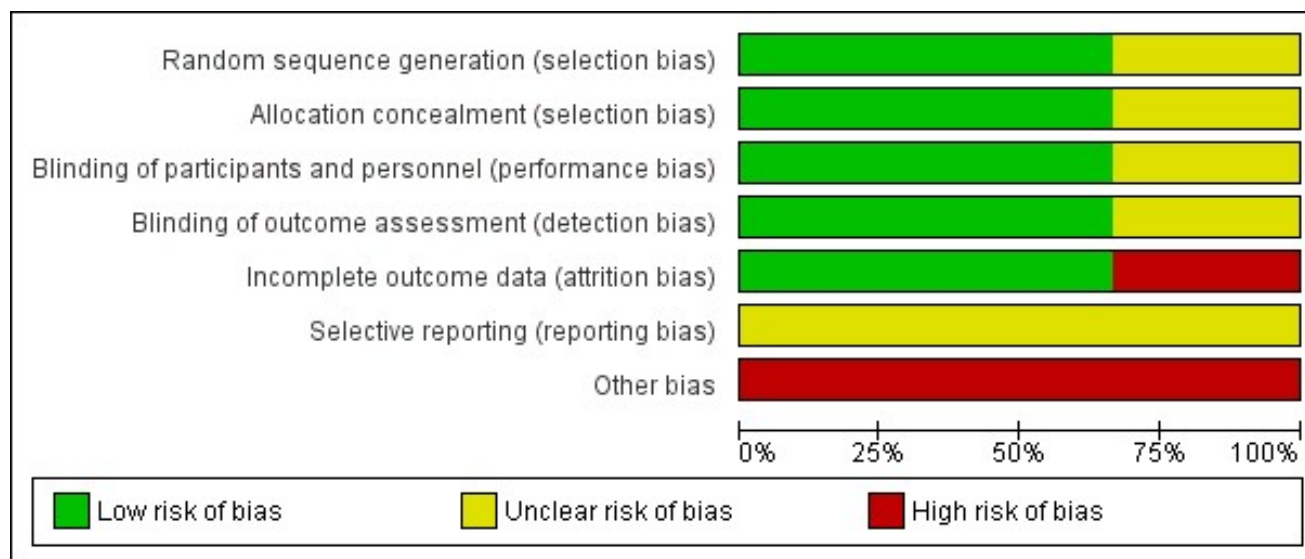
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Handforth 1998	+	+	+	+	+	?	-
Michael 1993	?	?	?	?	+	?	-
VNS Study Group 1995	+	+	+	+	-	?	-



資料 CQ10-2-04,05 Risk of bias サマリー, Risk of bias グラフ

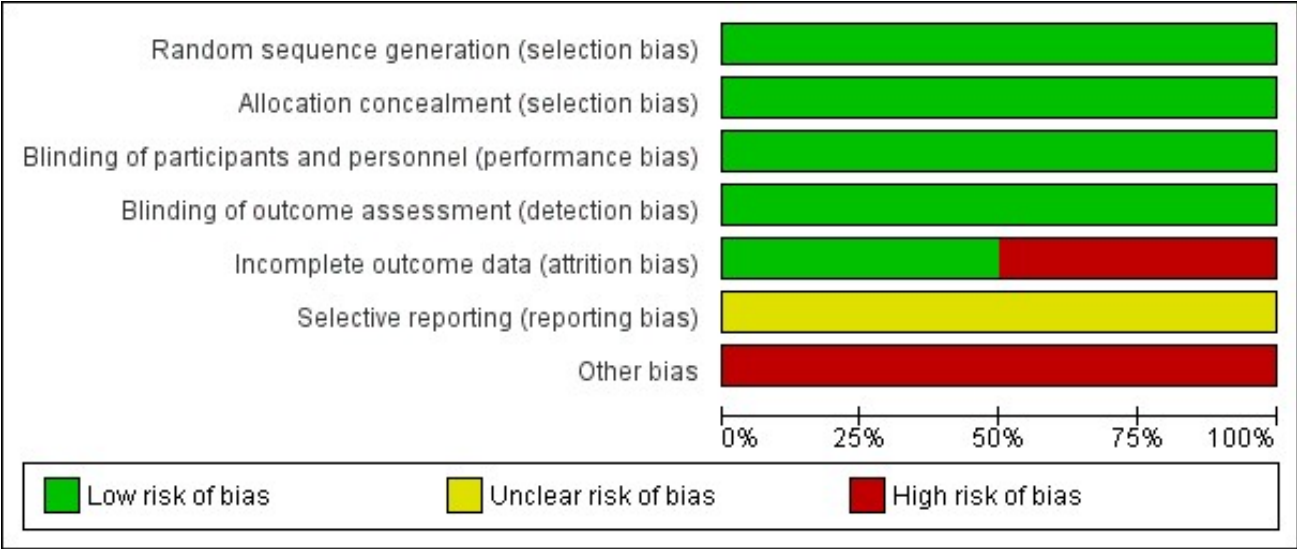
咳

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Handforth 1998	+	+	+	+	+	?	-
Michael 1993	?	?	?	?	+	?	-
VNS Study Group 1995	+	+	+	+	-	?	-



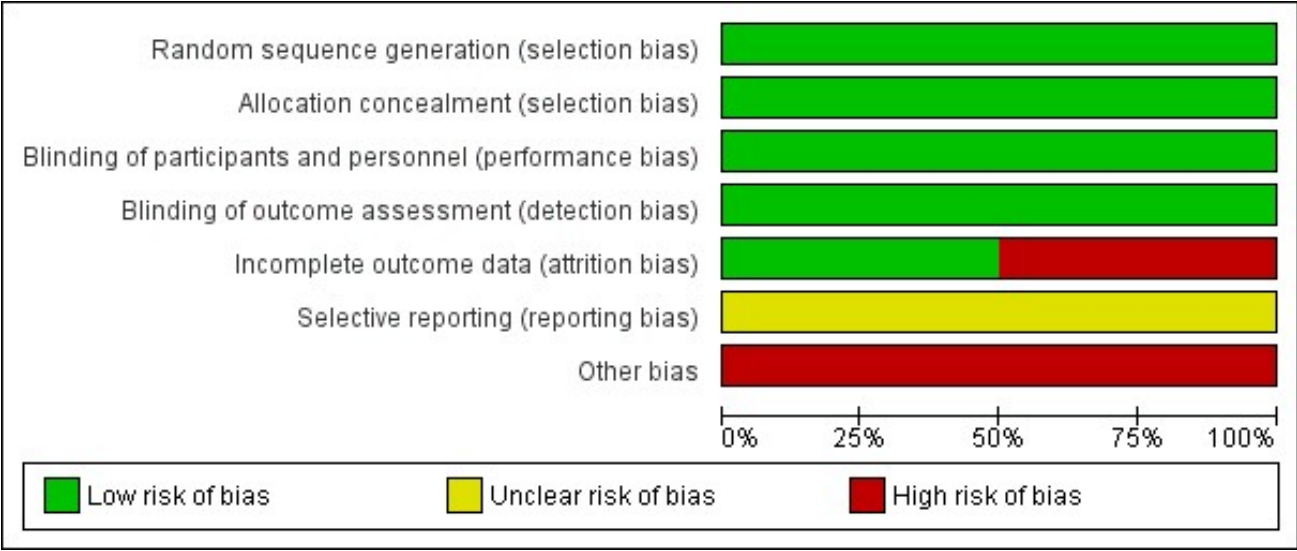
呼吸困難

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Handforth 1998	+	+	+	+	+	?	-
VNS Study Group 1995	+	+	+	+	-	?	-



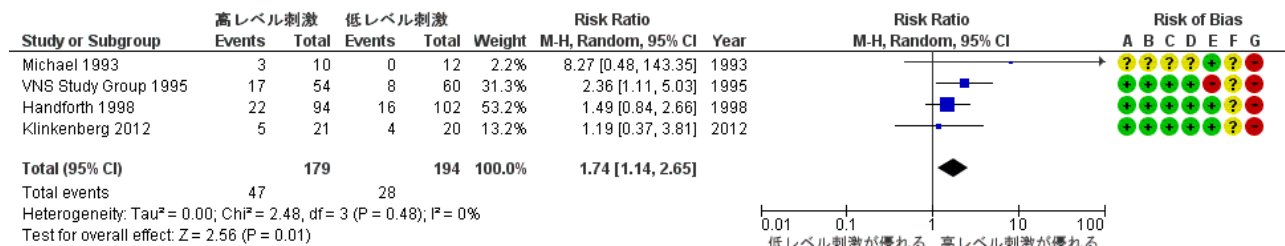
疼痛

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Handforth 1998	+	+	+	+	+	?	-
VNS Study Group 1995	+	+	+	+	-	?	-



資料 CQ10-2-06: Forest plot

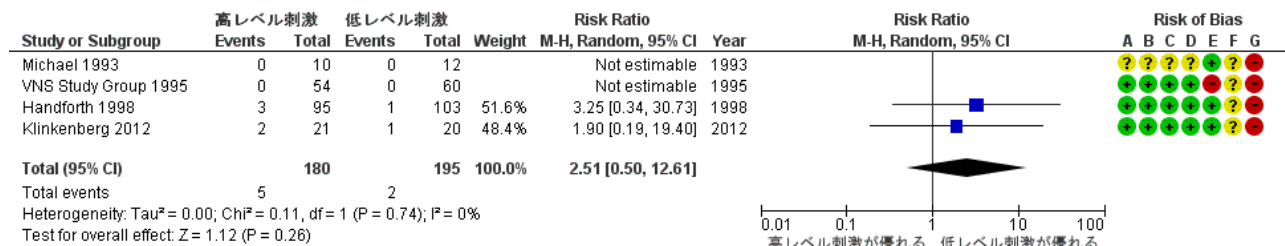
アウトカム 10-2-1 : 発作頻度 50%以下



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

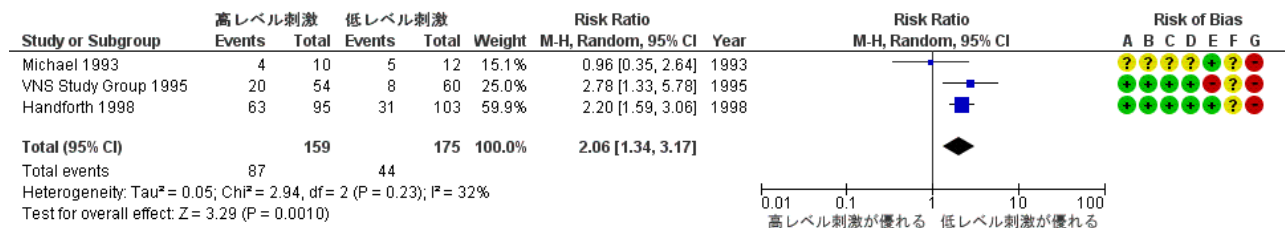
アウトカム 10-2-2 : 治療中断



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

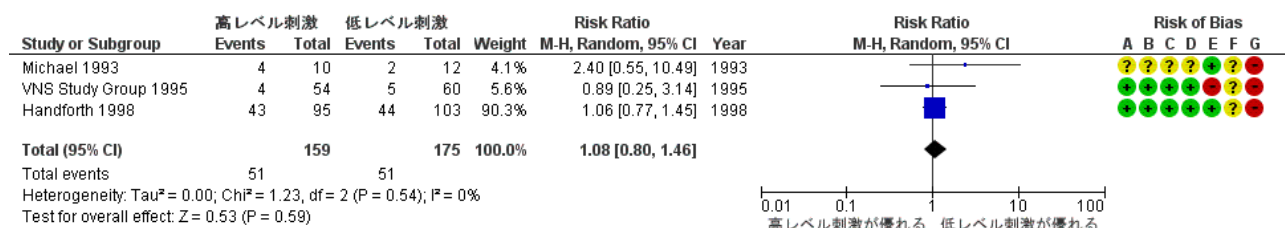
アウトカム 10-2-3 : 発声障害・嘔声



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

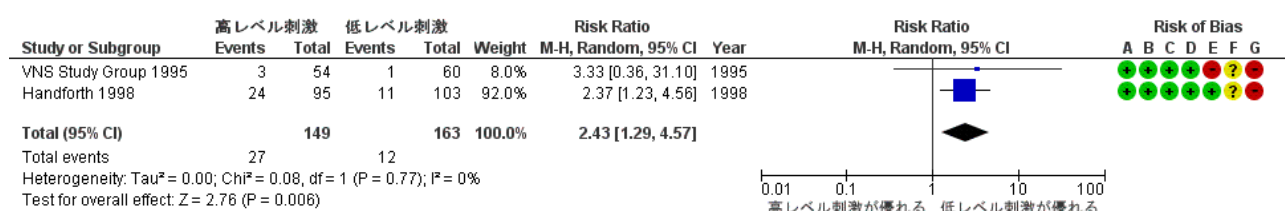
アウトカム 10-2-4 : 咳



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

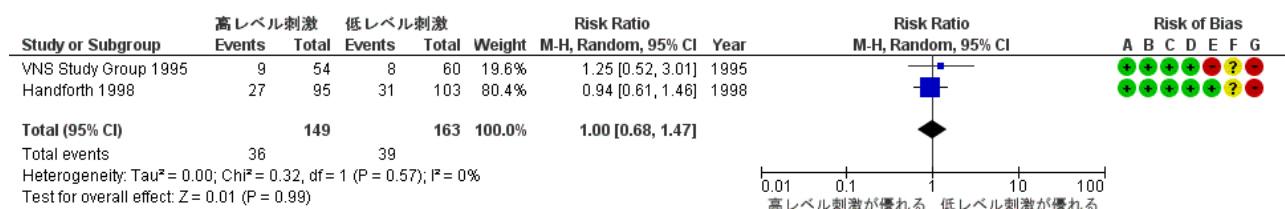
アウトカム 10-2-5 : 呼吸困難



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

アウトカム 10-2-6 : 疼痛



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ10-2-07 Summary of findings (SoF) table:

CQ10-2 薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合、高レベル刺激と低レベル刺激のどちらを用いるべきか？

患者: 薬剤抵抗性てんかん
介入: 高レベル刺激
比較: 低レベル刺激

アウトカム	期待される絶対効果* (95%信頼区間)		相対効果: リスク比 RR (95%信頼区間)	患者数 (研究数)	エビデンスの質 (GRADE)	コメント
	低レベル刺激のリスク	高レベル刺激のリスク				
発作頻度 50%以下	144 (1,000 人中)	251 (1,000 人中) (165~382)	RR 1.74 (1.14~2.65)	373 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ 中 ^a	
治療中断	10 (1,000 人中)	26 (1,000 人中) (5~129)	RR 2.51 (0.50~12.61)	375 (4 RCTs)	⊕⊕○○ 低 ^b	
発声障害・嘔声	251 (1,000 人中)	518 (1,000 人中) (337~797)	RR 2.06 (1.34~3.17)	334 (3 RCTs)	⊕⊕○○ 低 ^{cd}	
咳	291 (1,000 人中)	315 (1,000 人中) (233~425)	RR 1.08 (0.80~1.46)	334 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ 中 ^d	
呼吸困難	74 (1,000 人中)	179 (1,000 人中) (95~336)	RR 2.43 (1.29~4.57)	312 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ 中 ^d	
疼痛	239 (1,000 人中)	239 (1,000 人中) (163~352)	RR 1.00 (0.68~1.47)	312 (2 RCTs)	⊕⊕○○ 低 ^b	

*介入群のリスク (およびその 95%信頼区間) は、コントロール群におけるリスクと介入による効果 (およびその 95%信頼区間) にもとづいて推定した。

GRADE ワーキンググループによるエビデンスの質のグレード

- 高: 効果推定値の確信性が高く、真の効果は効果推定値の近くにある。
中: 効果推定値の確信性が中程度である。効果推定値は真の効果に近いと思われるが、今後の研究によって効果推定値が変わる可能性がある。
低: 効果推定値の確信性には限界がある。効果推定値は真の効果に近いが、今後の研究によって効果推定値が変わる可能性が非常に高い。
非常に低: 効果推定値の確信性は非常に低い。真の効果は効果推定値と異なる可能性が高い。

- a. 効果推定値の信頼区間が相当な利益の閾値をまたぐため
b. 効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の閾値の双方をまたぐため
c. $I^2=32\%$ であり、研究間の効果推定値にも違いがあり異質性は高いと考えられる
d. 効果推定値の信頼区間が相当な害の閾値をまたぐため

資料 CQ10-2-08 エビデンスプロファイル

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	高レベル刺激	低レベル刺激	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
発作頻度 50%以下												
4	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	45/179 (25.1%)	28/194 (14.4%)	RR 1.74 (1.14 to 2.65)	107 more per 1,000 (from 20 more to 238 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	重大
治療中断												
4	randomized trials	not serious	not serious	not serious	very serious ²	none	3/180 (1.7%)	2/195 (1.0%)	RR 2.51 (0.50 to 12.61)	15 more per 1,000 (from 5 fewer to 119 more)	⊕⊕○○ LOW	重大
発声障害・嘔声												
3	randomized trials	not serious	serious ³	not serious	serious ⁴	none	87/159 (54.7%)	44/175 (25.1%)	RR 2.06 (1.34 to 3.17)	267 more per 1,000 (from 85 more to 546 more)	⊕⊕○○ LOW	重大
咳												
3	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁴	none	51/159 (32.1%)	51/175 (29.1%)	RR 1.08 (0.80 to 1.46)	23 more per 1,000 (from 58 fewer to 134 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	重大
呼吸困難												
2	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁴	none	27/149 (18.1%)	12/163 (7.4%)	RR 2.43 (1.29 to 4.57)	105 more per 1,000 (from 21 more to 263 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	重大
疼痛												
2	randomized trials	not serious	not serious	not serious	very serious ²	none	36/149 (24.2%)	39/163 (23.9%)	RR 1.00 (0.68 to 1.47)	0 fewer per 1,000 (from 77 fewer to 112 more)	⊕⊕○○ LOW	重大

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

1. 効果推定値の信頼区間が相当な利益の閾値をまたぐため
2. 効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の閾値の双方をまたぐため
3. I²=32%であり、研究間の効果推定値にも違いがあり異質性は高いと考えられる。
4. 効果推定値の信頼区間が相当な害の閾値をまたぐため

資料 CQ10-2-09: Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

CQ10-2: 薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合、高レベル刺激と低レベル刺激のどちらを用いるべきか？

集団: 薬剤抵抗性てんかん

介入: 迷走神経刺激（高レベル刺激 vs 低レベル刺激）

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS																														
問題 PROBLEM	その問題は優先 順位が高いです か？ Is the problem a priority? より重篤な問題 や緊急性のある 問題は、より優先 順位が高くなる	○いいえ ○おそらくいいえ ●おそらくはい ○はい ----- ○一概には言えない ○わからない	迷走神経刺激は、刺激条件により効果が異なることが知られており、効果や副 作用をモニタリングしながら、刺激の強度を調整する。	高レベルと低レベ ルの比較は、研究 遂行上の問題で、 行うと行わないの 比較が実現しにく いのでこの比較に なっている																														
	望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS	○ささいな ○小さい ●中程度 ○大きい ----- ○一概には言えない ○わからない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値（The relative importance or values of the main outcomes of interest): <table><tr><th>Outcome</th><th>Relative importance</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr><tr><td>発作頻度 50%以下</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕⊕○ MODERATE</td></tr><tr><td>治療中断</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕○○ LOW</td></tr><tr><td>発声障害・嚔声</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕○○ LOW</td></tr><tr><td>咳</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕⊕○ MODERATE</td></tr><tr><td>呼吸困難</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕⊕○ MODERATE</td></tr><tr><td>疼痛</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕○○ LOW</td></tr></table>	Outcome	Relative importance	Certainty of the evidence (GRADE)	発作頻度 50%以下	CRITICAL	⊕⊕⊕○ MODERATE	治療中断	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW	発声障害・嚔声	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW	咳	CRITICAL	⊕⊕⊕○ MODERATE	呼吸困難	CRITICAL	⊕⊕⊕○ MODERATE	疼痛	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW	高レベル刺激の発 作頻度 50%以下 に対する相対リスク は 1.74 (1.14 ～ 2.65) と有意に優 れる。									
Outcome	Relative importance	Certainty of the evidence (GRADE)																																
発作頻度 50%以下	CRITICAL	⊕⊕⊕○ MODERATE																																
治療中断	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW																																
発声障害・嚔声	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW																																
咳	CRITICAL	⊕⊕⊕○ MODERATE																																
呼吸困難	CRITICAL	⊕⊕⊕○ MODERATE																																
疼痛	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW																																
望ましくない効果 UNDESIRABLE EFFECTS	○大きい ○中程度 ●小さい ○ささいな ----- ○一概には言えない ○わからない	○大きい ○中程度 ●小さい ○ささいな ----- ○一概には言えない ○わからない	Summary of findings: <table><tr><th>Outcome</th><th>低レベル刺 激</th><th>高レベル刺激</th><th>Difference (95% CI)</th><th>Relative effect (RR) (95% CI)</th></tr><tr><td>発作頻度 50%以下</td><td>144 per 1,000</td><td>251 per 1,000 (165 to 382)</td><td>107 more per 1,000 (from 20 more to 238 more)</td><td>RR 1.74 (1.14 to 2.65)</td></tr><tr><td>治療中断</td><td>10 per 1,000</td><td>26 per 1,000 (5 to 129)</td><td>15 more per 1,000 (from 5 fewer to 119 more)</td><td>RR 2.51 (0.50 to 12.61)</td></tr><tr><td>発声障 害・嚔声</td><td>251 per 1,000</td><td>518 per 1,000 (337 to 797)</td><td>267 more per 1,000 (from 85 more to 546 more)</td><td>RR 2.06 (1.34 to 3.17)</td></tr><tr><td>咳</td><td>291 per 1,000</td><td>315 per 1,000 (233 to 425)</td><td>23 more per 1,000 (from 58 fewer to 134 more)</td><td>RR 1.08 (0.80 to 1.46)</td></tr><tr><td>呼吸困難</td><td>74 per 1,000</td><td>179 per 1,000 (95 to 336)</td><td>105 more per 1,000 (from 21 more to 263 more)</td><td>RR 2.43 (1.29 to 4.57)</td></tr></table>	Outcome	低レベル刺 激	高レベル刺激	Difference (95% CI)	Relative effect (RR) (95% CI)	発作頻度 50%以下	144 per 1,000	251 per 1,000 (165 to 382)	107 more per 1,000 (from 20 more to 238 more)	RR 1.74 (1.14 to 2.65)	治療中断	10 per 1,000	26 per 1,000 (5 to 129)	15 more per 1,000 (from 5 fewer to 119 more)	RR 2.51 (0.50 to 12.61)	発声障 害・嚔声	251 per 1,000	518 per 1,000 (337 to 797)	267 more per 1,000 (from 85 more to 546 more)	RR 2.06 (1.34 to 3.17)	咳	291 per 1,000	315 per 1,000 (233 to 425)	23 more per 1,000 (from 58 fewer to 134 more)	RR 1.08 (0.80 to 1.46)	呼吸困難	74 per 1,000	179 per 1,000 (95 to 336)	105 more per 1,000 (from 21 more to 263 more)	RR 2.43 (1.29 to 4.57)	高レベル刺激と低 レベル刺激で有意 な差があったの は、発声障害・嚔声 (相対リスク 2.06, 1.34～3.17), 呼 吸 困難 (相対リスク 2.43, 1.29～4.57) であった。一方で、 治療中断の相対リ スクは 2.51 (0.50 ～12.61) であり、 高レベル刺激群と 低レベル刺激群で 有意差はなかつた。 治療中断に至 る程度の有害事象 は少ないと推測で きる。 副作用は電流値に よってコントロール 可能、可逆的であ る。
Outcome	低レベル刺 激	高レベル刺激	Difference (95% CI)	Relative effect (RR) (95% CI)																														
発作頻度 50%以下	144 per 1,000	251 per 1,000 (165 to 382)	107 more per 1,000 (from 20 more to 238 more)	RR 1.74 (1.14 to 2.65)																														
治療中断	10 per 1,000	26 per 1,000 (5 to 129)	15 more per 1,000 (from 5 fewer to 119 more)	RR 2.51 (0.50 to 12.61)																														
発声障 害・嚔声	251 per 1,000	518 per 1,000 (337 to 797)	267 more per 1,000 (from 85 more to 546 more)	RR 2.06 (1.34 to 3.17)																														
咳	291 per 1,000	315 per 1,000 (233 to 425)	23 more per 1,000 (from 58 fewer to 134 more)	RR 1.08 (0.80 to 1.46)																														
呼吸困難	74 per 1,000	179 per 1,000 (95 to 336)	105 more per 1,000 (from 21 more to 263 more)	RR 2.43 (1.29 to 4.57)																														
エビデンスの確実性 CERTAINTY OF THE EVIDENCE	全体的なエビデ ンスの確実性は どれですか？ What is the overall certainty of the evidence of effects?	○非常に低 ●低 ○中 ○高 ----- ○研究がない																																

価値 VALUES	主要なアウトカムにどれだけの人が価値を置くか、大きな不確実性や多様性がありますか？ Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?	○重要な不確実性や多様性がある ○たぶん重要な不確実性や多様性がある ●たぶん重要な不確実性や多様性がない ○重要な不確実性や多様性がない	<table><tr><td>疼痛</td><td>239 per 1,000</td><td>239 per 1,000 (163 to 352)</td><td>0 fewer per 1,000 (from 77 fewer to 112 more)</td><td>RR 1.00 (0.68 to 1.47)</td></tr></table> 要約：発作頻度 50%以下のアウトカムでは高頻度刺激が有意に優れる（相対リスク 1.74，1.14～2.65). 有害事象では，発声障害・嘔声（相対リスク 2.06，1.34～3.17），呼吸困難（相対リスク 2.43，1.29～4.57）において，低レベル刺激が有意に優れていた。治療中断，咳，疼痛は両群間で有意差はなかった。	疼痛	239 per 1,000	239 per 1,000 (163 to 352)	0 fewer per 1,000 (from 77 fewer to 112 more)	RR 1.00 (0.68 to 1.47)	
疼痛	239 per 1,000	239 per 1,000 (163 to 352)	0 fewer per 1,000 (from 77 fewer to 112 more)	RR 1.00 (0.68 to 1.47)					
効果のバランス BALANCE OF EFFECTS	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入と対照のどちらで優れますか？ Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?	○対照のほうが優れる ○たぶん対照のほうが優れる ○介入と対照のどちらも優れていない ●たぶん介入のほうが優れる ○介入のほうが優れる ○一概には言えない ○わからない							
コストとリソース COST AND RESOURCE	必要とされるリソースやコストはどれくらい大きいのですか？ How large are the resource requirements (cost)?	○大きなコスト ●中程度のコスト ○無視できる程度 ○中程度の節約 ○大きな節約 ○一概には言えない ○わからない	刺激強度の調整は，皮下に植え込んだジェネレーターの上から programming wand を当てることにより行うことが可能であり，リソースやコストは無視できる程度である。ただし，バッテリー消費に伴うジェネレーターの交換が数年に一度必要であり，再手術を要する。交換に要するコストは約 200 万円（保険適用）である。高レベル刺激のほうが，低レベル刺激よりもバッテリーの消費は早い。						
受け入れ ACCEPTABILITY	その選択肢は主要なステークホルダーに受け入れられますか？ Is the option acceptable to key stakeholders?	○いいえ ○たぶんいいえ ●たぶんはい ○はい ○一概には言えない ○わからない							
実現可能性 FEASIBILITY	その選択肢をとることは現実的に可能ですか？ Is the option feasible to implement?	○いいえ ○たぶんいいえ ●たぶんはい ○はい ○一概には言えない ○わからない	かつては迷走神経刺激装置の植え込み可能施設や指導管理施設がない都道府県が複数あり，地域によってはアクセスが不良であった。しかし現在では，調節医の基準が緩和され，アクセスは改善されている。 迷走神経刺激装置の植え込み可能施設や指導管理施設へのアクセスが容易な環境であれば，刺激条件の調整は可能である。	施行可能な施設の一覧を学会サイトに掲載する					

推奨の結論テーブル

CQ10-2: 薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合、高レベル刺激と低レベル刺激のどちらを用いるべきか？

推奨のタイプ Type of recommendation	介入をしないことを強く推奨する Strong recommendation against the intervention	条件付きで介入をしないことを推奨する Conditional recommendation against the intervention	条件付きで介入も対照も推奨する Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	条件付きで介入をすることを推奨する Conditional recommendation for the intervention	介入をすることを強く推奨する Strong recommendation for the intervention
判定欄	○	○	○	○	●
推奨文草案 Recommendation	薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合、高レベル刺激を低レベル刺激よりも行うことを推奨する (GRADE1C, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「低」)				
理由 Justification	疑問 (CQ): 薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合、高レベル刺激と低レベル刺激のどちらを用いるべきか？ 患者 (P): 薬剤抵抗性てんかんで迷走神経刺激装置が植え込まれた患者 介入 (I): 高レベル刺激 対照 (C): 低レベル刺激 アウトカム (O): 発作頻度 50%以下, 治療中断, 発声障害・嚔声, 咳, 呼吸困難, 疼痛 エビデンスの要約: システマティックレビューの結果, 4 件 (375 人) の RCT が見つかった。発作頻度 50%以下については, 高レベル刺激が有意に優れていた (相対リスク 1.74, 1.14~2.65) (NNT 10)。有害事象の中で有意差があったのは, 発声障害・嚔声 (相対リスク 2.06, 1.34~3.17), 呼吸困難 (相対リスク 2.43, 1.29~4.57) である。治療中断の相対リスクは 2.51 (0.50~12.61) であり, 高レベル刺激群と低レベル刺激群で有意差はなかった。 エビデンスの確実性: 集まった研究はバイアスのリスクが全体的に低く, 全てのアウトカムにおいてグレードダウンしなかった。結果の非一貫性は発声障害・嚔声のみ $I^2=32\%$ であり, 研究間の効果推定値にも違いがあり異質性は高いと考えられたため, serious として 1 段階グレードダウンした。非直接性は問題なく not serious とした。不精確さはいずれの検討においても信頼区間が臨床判断閾値をまたぐものが多く, 1 段階または 2 段階グレードダウンすることにした。出版バイアスについては, 研究が 4 件しかなかったため, グレードダウンしなかった。このため, 各アウトカムのエビデンスの確実性は, 発作頻度 50%以下と咳, 呼吸困難が「中」, 治療中断, 発声障害・嚔声, 疼痛が「低」であり, 全体的なエビデンスの確実性は, 「低」とした。 利益と害, 負担, コストの判定: 4 件の RCT では, 発作頻度 50%以下のアウトカムにおいて, 高レベル刺激は有意に優れていた。有害事象では, 発声障害・嚔声 (相対リスク 2.06, 1.34~3.17), 呼吸困難 (相対リスク 2.43, 1.29~4.57) で, 高レベル刺激が有意に多かったが, いずれも一過性のものであった。治療中断には両群間で有意差はなかった (相対リスクは 2.51, 0.50~12.61)。負担, コストについては, 高レベル刺激のほうがバッテリー消費は早く, ジェネレーター交換の頻度が高くなることが見込まれる。以上を勘案すると, 治療中断には至らない程度の有害事象と負担, コストは増加する可能性はあるが, 発作の抑制を期待して高レベル刺激を試みる価値はある。 推奨: 薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合, 高レベル刺激を低レベル刺激よりも行うことを推奨する (推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「低」) 付加的な考慮事項: 研究遂行上の問題で, 迷走神経刺激を行う/行わないの比較が実現しにくいので, 高レベル刺激と低レベル刺激を比較した RCT が多くなっている。低レベル刺激は一般的には sham 刺激 (プラセボ群) として扱われる。一方で, 低レベル刺激が有害であるため, 高レベル刺激との間で効果に差が出ているとする意見が理論上は存在する。				
サブグループの検討事項 Subgroup considerations	小児での RCT は Klinkenberg 2012 の 1 件であった。高レベル刺激の発作頻度 50%減少に対する相対リスクは 1.19 (0.94~1.44) であり, 低レベル刺激と比較して有意差はなかった。一方, 治療中断に対する相対リスクは 1.90 (1.75~2.06) と有意に高かった。しかし, 同 RCT での観察期間は 20 週間に過ぎず, 長期に治療することで効果が得られることも予想されるため, これのみをもって治療を控える根拠にすることはできない。				
実施上の考慮事項 Implementation considerations	高レベル刺激とは通常, 治療として用いられる刺激条件による刺激を指す。また, 低レベル刺激とは刺激周波数, パルス幅, 刺激頻度を低く設定したコントロール刺激 (いわゆる sham 刺激) のことである。転居等で迷走神経刺激装置の実施施設や指導管理施設へのアクセスが不良となった場合に, 問題となりうる。				
モニタリングと評価 Monitoring and evaluation	刺激強度の調整に際しては, 合併症への対応, 機器トラブルへの対処ができる態勢が必要である。術後の通院頻度は, 1 か月に 1 回, 落ちついたら 3 か月に 1 回程度が目安である。				
研究の可能性 Research possibilities	刺激の至適強度, 有効性の高いサブグループの解明, それを拾い上げるための評価法について, さらなる研究が必要である。また, マグネット刺激など, 刺激強度以外の補助的な手技については RCT が存在せず, 今後の課題である。				