

無断転載禁

診療ガイドライン-アップデート：意識障害(2018)

(AAN, ACRM, NIDILRR による共同策定)

本文は American Academy of Neurology (AAN)、American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM)、National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research (NIDILRR)により共同策定された著作、"Practice guideline recommendations: Disorders of consciousness"のサマリーである。この論文は2018年8月8日にオンラインで、同年9月4日に出版物として、Neurology と Archives of Physical Medicine and Rehabilitation に発表された¹。

エビデンスの分類過程の記述、結論の導出、そして推奨の策定についての更なる情報と推奨の程度の昇格・降格に関する詳細などの情報については AAN.com/guidelines を参照されたい。

意識障害診療への推奨

特に注釈がない場合、すべての推奨はこのガイドラインが取り組んでいる患者群(28日以上継続する意識障害で定義される、遷延性意識障害の患者)に特定して適用される。

成人症例群への推奨

推奨 1

推奨の論拠(以下「論拠」)

我々の系統的レビューは、診断、予後、治療を含むそれぞれのステージにおける(28日以上続く)遷延性意識障害患者の管理の複雑さを浮き彫りにした。このような患者は、込み入った神経学的欠損症状により²、あるいはかすかな意識兆候しか示さない患者の診察経験の不足により³、誤った診断を受けがちである。正確な診断は、家族へ患者の意識や機能のレベルを説明したり、予後相談の情報を提供したり、治療決断を導いたりする上で重要となる。知識の欠如は、しばしば非専門医による予後の過大/過少評価の原因となる⁴。さらに、遷延性意識障害患者は、しばしば回復の遅れや治療介入の妨げとなる影響力の大きな医学的合併症を併発する⁵。その危機の観点から、意識障害に関連したリスクに精通し、機を逃さず治療にかかれる臨床医が管理する専門環境下に施療されるならば、患者の回復のチャンスをより大きくできる。このことは、大規模な後ろ向き外傷登録によっても裏打ちされており、退院後3年の累積死亡率は、共変量の補正の後でも、skilled nursing facility(高度看護施設: 訳者注; 米国、州管轄の介護施設、最低一人の看護師が24時間常駐)に退院した人たちより自宅退院またはリハビリテーション施設へ転院した人たちの方が有意に低くなっている⁶。このような診

断、予後、治療を熟慮した背景から、神経専門医、心理学者、神経心理学者、リハビリテーション医、理学療法士、作業療法士、言語療法士、看護師、栄養士、内科医、社会福祉士から構成される総合的なリハビリテーション専門家チームは遷延性意識障害の管理に有益であると推察される。

Level B 臨床医は、医学的な安定が得られた遷延性意識障害患者は、有効な医療モニタリングとリハビリテーション治療を有し、診断的評価、予後予測とこれに続く医学管理を最適に行える専門訓練を積んだ総合的リハビリテーションチームが配置された環境に委ねるべきである。

推奨 2

論拠

個々の重症意識障害患者で経験される身体と認知の機能障害は多様であるため、正確な診断は困難となり、意識覚醒を示唆する動作は不規則で無目的なそれと区別することが難しくなる。一貫性のない行動や単純な運動反応の解釈は特に難解である。覚醒度と命令動作は変動し、臨床評価への信頼性はさらに乱される^{7,8}。失語、神経筋異常、感覚障害のような、潜在する中枢や末梢神経障害も意識覚醒を分かりにくいものにする⁹⁻¹¹。非標準化診察法への臨床医の過信は、経験豊富な臨床医により診察が行われたとしても、40%前後の誤診率を招く^{2,12,13}。診断の誤りは、(意識が完全に保たれている)locked-in syndrome できさえ vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS)や minimally conscious state (MCS)と誤診するまでに及ぶ^{14,15}。意識レベルの正確な診断は、予後や患者管理と密接な関連があり、重要である。

追加の論拠 2a, 標準化と特殊化動作評価

正確で信頼できる意識障害診断への臨床的挑戦という枠内から考えると、重症意識障害患者の評価法の標準化は、即興的な診察では見逃されるであろう、カギとなる診断的特徴認識の手助けとなる^{12,16}。意識障害のサブタイプの診断に関する標準化神経動作評価スケールの妥当性と信頼性についてはすでにレビューされてきている¹⁷。これら以外の Individualized Quantitative Behavioral Assessment のような手法は特定の目的を持った反応を全身性の、無目的で、反射的な反応から区別する際に有用となる¹⁸。これらの所見の基礎の上に、遷延性意識障害患者に対する標準化神経動作評価測定法を用いることで、ベッドサイドでの定性的診察単独の場合に比べ、診断の正確さを更に強化できる。標準化評価法を用いれば、最も質の高いエビデンスを伴った評価を加えることが可能となる。ARCM により行われた系統的レビューでは(測定法間で信頼度のレベルに高低はあるが)臨床の実践での使用には、Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)¹⁶、Wessex Head Injury Matrix¹⁹、Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique²⁰、Western NeuroSensory Stimulation Protocol²¹、Disorders of Consciousness Scale²²、Sensory Stimulation Assessment Measure²³が推奨されている¹⁷。

2a: 標準化と特殊化動作評価

Level B 臨床医は、(ARCM が推奨するような)根拠がしっかりした信頼のおける標準化神経動作評価法を用いて、意図する目的のために診断の正確性を高めるべきである。

追加の論拠 2b, 連続評価

意識障害患者における診断の感度と特異度を上げるために連続評価の採用の推奨に値する質の高いエビデンスは不十分であるが、遷延性意識障害患者は動作反応が定まらず変動することが特徴的であるので、単回の診察を信用してしまうことは誤診のリスクをより大きくする可能性が生じる。経時的な多数回の動作評価は単回評価より診断の信頼性と正確性を高めるであろう。標準化かつ認証された神経動作評価手段を用い、訓練を受けた臨床医の指揮下に行われる連続評価は診断の信頼性と有効性をさらに向上する可能性を有する。評価期間の最小間隔や一連の診察を行うべき頻度については、推奨するに十分なデータは得られなかった。一連の標準化神経動作診察の頻度は、報告されてくる覚醒度と反応の変化、診断混乱因子の終了除去、直前の評価からの時間経過などを考慮した臨床判断に基づくべきである。

2b: 連続評価

Level B 外傷後の遷延性意識障害患者個々における誤診を減らすために、それぞれの臨床的環境を考慮した間隔を設けて、連続標準化神経動作評価を行うべきである。

追加の論拠 2c と 2d, 覚醒度の評価と増強

遷延性意識障害患者は、覚醒レベルの変動や全身の医学的問題(感染、代謝障害など)、二次的な神経合併症(けいれん、脳卒中、水頭症、慢性硬膜下液貯留など)やほかの有害事象(薬物治療の副作用など)により、一貫しない、あるいは抑制された動作反応を示すことがある。覚醒度の低い状態では意識レベルの正確な評価はできない。覚醒状態の変動を呈する患者においては、意識レベルの判定の前にこの目的のためにデザインされたプロトコル(Arousal Facilitation Protocol, CRS-R Administration and Scoring Manual 参照)を用いて覚醒レベルを上昇させる努力をすべきである。神経機能を衰弱させる病態を察知し治療することも覚醒状態と意識レベルを改善しうる。

2c と 2d: 覚醒度の評価と増強

Level B 臨床医は、意識レベルの評価を行う前に、覚醒度の減損が観察されたり疑われたりするときはいつでも覚醒度の上昇を試みるべきである。

臨床医は、確定診断の前に意識障害の正確な診断を妨げるような状態を察知し、治療すべきである。

追加の論拠 2e と 2f, 多様な評価法の利用

我々の系統的レビューでは、ある種の電気生理学的手法(特に、動作命令への反応を検知する EMG 閾値、[感覚刺激に対する]脳波の反応、LEP[レーザー励起脳波電位]反応、TMS-induced PCI[経頭蓋磁気刺激により惹起される脳波上の共振電位の測定値]など)が、概ね mildly important までのレベルで、VS/UWS から MCS を鑑別するのに有用である可能性が示された。VS/UWS と診断された患者の意識覚醒度をつかむための臨床的に有用な動作評価法の補助手段として、(fMRI や PET などの)機能的神経画像検査や脳波または励起反応電位をルーチンに行うことを肯定や否定をするだけの十分なエビデンスは今のところ示されていない。加えて、機能的画像検査はあまねく普及はしておらず、臨床的に大勢の患者への施行も難しいと考えられる。しかしながら、今回レビューの2つの研究^{24,25}で、CRS-R で VS/UWS と診断された患者に word-counting task と incorrect-minus-correct activation protocol への反応で fMRI 上の変化が同定された(それぞれ、38%で 95%CI は 14%-

69%、38%で95%CIは23%-56%)。このガイドラインの症例と重なるような意識障害患者の研究(28日以上続く意識障害があるが厳密には遷延性意識障害と確診されてはいない患者も含まれる前向き研究)からは動作評価では覚醒の兆しがない患者でも、fMRIやPET scan、神経生理学的検査のような、他の手段では陽性所見が得られることがあることが示されている。もう一つの研究²⁶では標準化神経動作評価に基づくVS/UWSの症例が、受傷後様々な時点(受傷後少なくとも1か月から受傷後1年以上まで)に施行された(¹⁸F-FDG PETとactive fMRIによる)機能的神経画像検査で悪くともMCSと脳の活動が一致する兆候が、¹⁸F-FDG PETまたはmental imagery MRIまたはその両方を用いた症例では32%(41例中13例、95%CIは20%-47%)、CRS-RでVS/UWSと診断された症例のうち¹⁸F-FDG PETでMCSとして矛盾がないのは33%(36例中12例、95%CIは20%から50%)、mental imagery MRではMCSとして矛盾がないのが11%(28例中3例、95%CIは4%から27%)であったことが示された。高密度(256電極)脳波記録を、このガイドラインの対象と重なる群の、低周波電位の混入や、脳波の複雑性、情報のやり取りなどの評価に用いたところ、VS/UWSの患者75例中25例(33%、95%CIは24%から45%)はMCSの可能性ありと分類され、脳波上MCSと分類された症例はVS/UWSより意識回復率が高かった(VSでは50例中11例、対、MCSでは23例中11例、risk differenceは26%、95%CIは3%から47%)²⁷。

多様な評価により意識の覚醒度検知の感受性を上げる見込みがあるものの、(前出の様に)動作評価の上でVS/UWSと診断された症例の多くは陰性所見に戻り、これらの所見と意識とのはっきりした繋がりには明らかになっていない。このように、多様な画像検査の普及によってもVS/UWSと診断された症例のほとんどはその診断を変えられるまでには至っていない。同時に、(重症の痙縮など)外傷の後遺症は動作評価を混乱させ診断の正確さを損なわせる。更に、動作の兆候の不一致性や稀薄性により連続的評価をもってしても診断に用いられる所見はあいまいさが残る可能性がある。今日までで最も大きな意識障害患者の機能的神経画像検査の研究では、126例中33例(27%)が不明瞭あるいは間違った所見で臨床診断が損なわれていたと報告している²⁶。

2e と 2f: 多様な評価法の利用

Level C 複数回の神経動作評価にも関わらず意識覚醒の兆候が曖昧であったり、正確な臨床診断評価を混乱させる因子が認識されるような状況では、臨床医は、神経動作評価では識別できない診断変更を考慮するに足る覚醒の兆しを評価するため、特定の機能神経画像や電気生理学的検査を取り入れた多様な評価法を用いることが薦められる。

臨床的診察において動作上意識の兆候はないが機能的神経画像検査や電気生理学的検査で意識覚醒が残っている可能性が示唆されるような状況においては、意識覚醒の兆候の現れを察知するために頻回の神経動作の再評価の施行が薦められ、積極的なリハビリテーション管理が行われている患者のリハビリテーション療法縮減の決定は、治療医と、与えられた助言にはエビデンスがないという情報を与えられた医療委任代理人、との間で合意が成されるまでの間、遅らせることが薦められる。

推奨 3

論拠

大多数が意識障害を伴う重症の外傷性脳損傷(traumatic brain injury: TBI)の患者において、ある報告では病院

での死亡率が 31.7%(95%CI は 28.4%から 35.2%)で、この死亡の 70.2%(95%CI は 63.9%から 75.7%)が延命措置の中止と相関することが指摘された⁴。いくつかの臨床的特徴が予後不良の予測因子とされる一方で、この研究では延命措置の中止は、年齢、性別、瞳孔反応や Glasgow Coma Scale の motor score などの固有特性より、治療を受けた施設との関連が最も密接であることが示された⁴。この TBI 群における延命措置の中止は高率であった一方、今回の系統的レビューでは受傷後 1 か月以上生存した意識障害患者は受傷 1 年を経過した時点でも機能的に有意な回復を獲得する可能性があることが明らかにされた。この系統的レビューで調べられた集団と重なる集団での追加研究では遷延性意識障害患者は、長期のフォローアップの間にはなにがしかの機能的独立は果たすことができることが証明されている。例えば、ある研究では入院リハビリテーション施設に入院した外傷性意識障害の VS/UWS の患者の 1 回またはそれ以上のフォローアップ(1 年、2 年、5 年)時には、およそ 20%が機能的に独立し仕事に戻ることが可能になっていたことが報告されている²⁸。他の外傷性、非外傷性の意識障害患者を含んだ長期的研究からはほぼ半数の被検者が、少なくとも日中は自活でき、22%が学校や仕事に戻れたと報告されている²⁹。これらの研究は特殊なリハビリテーションセンターで行われており、すべてを一般化することはできないであろうが、このような患者群が回復のポテンシャルを持っていることを示唆し、予後の議論と密接な関わりを有する。

Level A 受傷後 28 日間以内の意識障害患者の医療スタッフと予後について議論する場合**、臨床医はこれらの患者は例外なく予後不良であるとほめかすような発言を行ってはならない。

**これはこのガイドラインにおける 28 日以内の意識障害患者に関連する一つの推奨である。急性期の意識障害患者たちはこのガイドラインの及ぶ直接的な患者群ではないが、系統的レビューの結果と 28 日以上続く意識障害患者の長期回復で見られた関連のエビデンスのレビューから受傷 28 日以内の患者の家族へのカウンセリングにも応用される。

推奨 4

論拠

意識障害、特に非外傷性の意識障害群、の自然歴はよく解明されておらず、その診断と予後は課題とされるところである。意識障害を伴った個々の患者は VS と MCS のような異なる診断カテゴリーの間を行き来する可能性がある。その意識変動は特に回復過程の初期によくみられ³、ある研究では、VS/UWS と診断された患者のうち 30%(95%CI は 0%から 55%)に午前中に意識評価を行えば MCS を疑わせる動作を観察する可能性があることが示されている⁷。VS の患者も時間がたつにつれて MCS まで改善する可能性がある。MCS は VS に比べ高い確率で、より良好な予後と相関している。診断と予後の関連の観点からすると、前出の診断の正確さの改善が示唆されている連続神経動作評価は、予後をも支える可能性がある。

Level B 遷延性意識障害患者を管理する臨床医は予後予測に重要となる回復の方向性を見極めるために、連続標準化動作評価を施行すべきである。

推奨 5

論拠

1 か月以上外傷性 VS/UWS と診断された患者群では、受傷後 2 から 3 か月の時点における、Disability Rating Scale (DRS)スコアが 26 未満、P300 が検出可能、脳波上の高い反応性、そして blood-oxygen-level-dependent (BOLD) contrast fMRI を用いた(受傷後 1 から 60 か月で施行された)患者の名前をよぶ近親者の声に応答した聴覚関連皮質の高レベルの活性化といった検査結果は、12 か月以内に意識を回復する見込みが高いことを示唆し、おそらく予後予測としての実用性を有する。この患者群では、受傷後 1 から 2 か月の正常な SPECT 画像、受傷後 2 から 3 か月の全般的に低目の DRS、受傷後 DRS と脳波電位がコントロールされた症例における 2 から 3 か月後の感知可能な P300 は、意識回復しやすさの上昇と(後遺障害が少ない)より望ましい転帰、の双方と相関している可能性があり、一方、受傷 6 から 8 か月後の MRI で脳梁の病巣、上位脳幹の背側および外側損傷、そして放線冠の傷害の存在は、12 か月後のより悪い転帰(persistent VS[PVS]の残存)と相関している可能性がある。非外傷性の VS/UWS、その中でも特に低酸素後 VS/UWS、においては、(発病後 1 か月以上の)研究登録時点で 6 以上の CRS-R スコアと両側の正中神経刺激で通常の方法で感知された somatosensory evoked potentials (SEPs; 障害後 4.6 か月[±3.8 か月]に施行され、少なくとも 1 側で N20 反応が存在したと分類された)のそれぞれは、独立した回復の予測因子として予後予測の実用性を有し、受傷 24 か月後の反応性の回復しやすさの上昇を示唆する。長期転帰を予測する構成要素としてこれらの因子を用いた予後モデルは、まだ開発されていない。

Level B 臨床医は外傷性の VS/UWS と診断された患者に対し、受傷 2 から 3 か月後の DRS を測定し、12 か月目の意識回復の予測の一助とすべきである。

臨床医は外傷性の VS/UWS と診断された患者に対し、受傷 6 から 8 週目に、脳梁病変、上位脳幹背外側損傷、放線冠障害の有無を評価するための MRI を施行し、12 か月目に PVS のままかどうかの予測の一助とすべきである。

臨床医は外傷性の VS/UWS と診断された患者に対し、受傷 1 から 2 か月後の SPECT を施行し 12 か月目の意識回復と身体障害/回復の程度の予測の一助とすべきである。

Level C 臨床医は外傷性の VS/UWS と診断された患者に対し、受傷 2 から 3 か月後の P300 の存在または脳波の反応性の評価を、12 か月目の意識回復の予測の一助とすることができる。

臨床医は受傷 1 から 60 か月後の外傷性の VS/UWS と診断された患者に対し、BOLD fMRI を用いた患者の名前を話す近親者の声に反応する聴覚関連皮質の高レベルの活性化の存在の評価を、(スキャン後)12 か月目の意識回復の予測の一助とすることができる。

推奨 6

論拠

非外傷性の低酸素後 VS/UWS と診断された患者では、発症 1 か月以降に観察された 6 以上の CRS-R スコア、および両側正中神経刺激による SEPs の感知は、それぞれ回復への独立した予測因子として実用的な予後予測

能を有し、損傷後 24 か月における反応の回復性を向上する。

Level B 臨床医は非外傷性の低酸素後 VS/UWS と診断された患者に対し、CRS-R スコアを施行し、24 か月目の意識回復の予測の一助とすべきである。

Level C 臨床医は非外傷性の低酸素後 VS/UWS と診断された患者に対し、SEPs を評価し、24 か月目の意識回復の予測の一助とすることができる。

推奨 7

論拠

1994 AAN Multi-Society Task Force では、非外傷性損傷後 3 か月、外傷性損傷後 12 か月の VS を、この期間を過ぎてから予想外の回復を見せるとしてもそれらは稀であろうし、通例、重度の障害を伴うことから、“permanent (永続性)”と定義した³¹。この決定に関与しなかった著者らに行われた Task Force データの再解析では、見積もられた外傷性並びに非外傷性 VS の遅発性回復の割合には、一貫性の欠如(12 か月後の有効な追跡調査は 27 例のみであった)、信憑性の薄い報告(追跡調査が“個人的な交流”を通して行われた例もあった)、診断の正確性の疑わしさ、が存在し、信頼性を欠くものと結論付けられた³²。この Task Force のデータのうち(25 例について適正に VS と鑑別し 12 か月後までフォローを報告した)Traumatic Coma Data Bank³³から抽出された部分のみを信頼すると、6 例(24%)が受傷後 1 から 3 年のうちに意識を回復していた。この回復率は Task Force Report で報告された 1.6%より相当高く、“permanent VS”という用語の適正さについて疑問が提起された。

今回の系統的レビューでは、採択基準を満たす受傷 12 か月後の外傷性 VS/UWS 症例の予後評価の研究は得られず、個別の症例報告はバイアスがかかるリスクが高く 12 か月後の回復の頻度を計算することが困難であるため考慮に加えなかった。外傷性と非外傷性 VS/UWS が混在した Class II 研究が一つ、発症 12 か月後の VS/UWS 症例は障害後 2、3、4、5 年に評価を行っても改善した例はなかった(1 例はフォローアップから漏れ、9 例は死亡、2 例は VS/UWS のままであった)としているが、サンプルサイズが小さく、一症例が改善する可能性に対する信用区間(CI)は広い(0%、95%CI は 0%から 24%)³⁴。

1 か月以上経過した非外傷性 VS/UWS に関しては、複数の研究で 3 か月後にも進行中の回復を経験する症例があることが最近示された。この系統的レビューで多変量解析を行ったところ 6 か月の時点で 17%(95%CI は 5%から 30%)意識を回復(VS/UWS から脱却)、6 か月以降もおおよそ 7.5%(95%CI は 0%から 24%)が非外傷性 VS/UWS から意識を回復しうることが示された。この系統的レビューに含まれているある遷延性の低酸素後 VS についての研究では、全 43 例中、意識を回復したのは 9 例で、このうち 2 例は 3 から 6 か月の間、3 例は 6 から 12 か月の間、4 例は 12 から 24 か月の間に回復、しかも MCS からも脱却し得た 2 例はこの遅い方の期間(一例は 16 か月で意識を回復し MCS を脱却したのは 18 か月、そしてもう一例は 22 か月で意識を回復し MCS を脱却したのは 25 か月; いずれも重症の身体障害は残存)に集中していた。置き換えれば、6 か月の時点で VS/UWS のままであった 41 例のうち、24 か月が過ぎる前に追加で 7 例(17%、95%CI は 9%から 31%)が意識を回復したことになる³⁵。非外傷性 VS/UWS の自然歴は原因病理と関りを持っており、(無酸素障害、虚血など)限局された損傷に起因する非外傷性 VS/UWS は、発表論文のすべてではないがほとんどを

占めている進行性神経変性疾患によるものとは異なってくる。

追加のエビデンスからは、VS/UWS から MCS への遅発性の移行はそれほど稀ではなく、永続基準を満たすものが患者の 20%にも及ぶことがあることも示されている。ある外傷及び非外傷性意識障害後平均 11.1(±4.8) か月間意識障害が続いていた 50 例についての転帰に関する長期フォローの研究では 10 例(外傷 7 例、非外傷 3 例)が障害後 14 から 28 か月の間に意識を回復したと報告している³⁶。もう一つの研究では、入院リハビリテーションの治療期間中には命令に対する追従の回復が認められなかった TBI 全例 108 例が 5 年間にわたってフォローされた。受傷 12 か月目で命令への追従がまだできなかった 17 例のうち、8 例(47.0%)が受傷 1 から 5 年の間にこの能力を再び獲得した²⁸。

損傷直後(非外傷性で)3 か月と(外傷性では)12 か月にわたって VS/UWS のままであった患者の多くは永久にこの状態が遺残するわけだが、少数ではあるがかなりの人数がこの時間的枠組みを超えて意識を回復する可能性がある。これらの患者の多くが重度の障害を残すとしても、機能的転帰評価は、信頼しうる意思表示、自己管理動作の遂行、社会的交流が可能などの能力を再獲得する患者もいることを示している³⁷。

Multi-Society Task Force Report のデータの再解析、さらに最近の長期転帰研究の結果のからは“permanent VS”という名称を継続使用することの正当性は示せなかった。この言葉の使用は“irreversibility(不可逆性)”を暗示することになり、これは最近の調査では裏付けられていないうえに、家族とのカウンセリング、方針決定、この分野の倫理的問題にも影響を有している。ガイドライン委員会は“permanent VS”に代わって(慢性期を有するほかの疾患と足並みを揃えて)状態の安定化を指し示すところの“chronic VS”という用語の使用を提案する。エビデンスからは無反応の期間が長くなるほど回復しやすさが低下していくということが示されており、この用語は継続中の VS/UWS の期間についての表現も付加できるであろう。遅発性意識回復患者のほとんどは日々の生命活動のすべてまたは一部を他者に依存していくことになり、予後に関するカウンセリングにおいては長期の療養の必要性の強調と必要とされる支援介護の種類を明確に述べるべきである。

Level B 非外傷性 VS/UWS 患者の 3 か月後、(MCS からも脱却することもある)外傷性 VS/UWS 患者の 12 か月後の意識回復の頻度を考慮すると、“permanent VS”という用語の使用は廃止すべきと考える。これ以降、VS/UWS の継続時間を加味した用語“chronic VS”を充てるべきである。

推奨 8

論拠

遷延性意識障害患者の中で、受傷 5 か月以内に MCS と診断されたものは VS/UWS と診断されたものより機能的回復の点でより好ましい長期予後となることが、この系統的レビューの予後の項のエビデンスで示された。長期予後は非外傷性に比べ外傷性脳損傷における MCS の患者たちで、より良好であった³⁸。年齢と受傷後時間はしばしば予後評価で考察されるが、今回のレビューではこれらが予後予測を特徴づけるとするには肯定否定とも明らかなエビデンスは得られなかった。

推奨 3 の論拠として論じたように、この系統的レビューの自然歴の項におけるエビデンスでは受傷後 1 か月の意識障害患者それぞれは受傷 1 年後の有意な機能的回復の可能性を有しており、さらに長期の研究ではおよそ 20%の患者が仕事や学校に復帰できるレベルまで回復することが示されている^{28,29}。

Level B 臨床医は家族に対し、外傷性で5か月以内にMCSと診断されることはより良好な転帰と相関すること、VS/UWSと非外傷性の意識障害はより不良な転帰と関連するが、個々の患者の予後は多様であり予後は必ずしも不良ということではないことを告げるべきである。

推奨 9

論拠

28日以上経過した意識障害患者は数か月から数年以上遅れて回復を示すことがあるものの、その大多数は重篤な障害を残す可能性がある。短期、長期ともに、職や個人資産は明らかな影響を受け、それは家族にも波及が予測される。患者および家族は前もって遅発性の回復も予期して計画を立てることが必要になる。

Level A 遷延性意識障害患者において、一旦予後が確定することは長期間に及ぶ重篤な障害を意味することになるので、臨床医は家族に、介護のゴールを確立したり、州ごとの医学的意思決定に関する書類(延命治療に関する医学的意思伝達要項: medical orders for life-sustaining treatment [MOLST] forms)を仕上げたりするために、もしまだ利用がなければ、高度障害給付金の申し込み、不動産、介護人、長期介護の計画作成開始などの助力を求めることについて、助言しなければならない。

推奨 10

論拠

推奨7の論拠参照。

Level B 患者がVS/UWSの慢性期(非外傷性は3か月以降と外傷性は12か月以降)に入った時には、予後に関する助言を行い、永続的な重度障害の可能性と長期支援介護の必要性を強調すべきである。

推奨 11

論拠

遷延性意識障害患者本人の事前の意思表示と遷延性意識障害となった患者家族の価値観は非常に多様である。価値観は症状経過によっても変化する可能性がある。それぞれの価値観は早期に確認するべきで、遷延性意識障害患者の治療介護に関する事項の決定のたびに再評価が必要となる。

Level A 臨床医は遷延性意識障害患者の治療方針決定過程のガイドとするために発病早期と継続経過中の療養に対する準備についての患者と家族の優先事項を確認しなければならない。

推奨 12

論拠

遷延性意識障害患者では合併症発生率が高くなっており、障害率と死亡率に負の影響を与えている^{5,39,40,e1}。臨床医は短期的な合併症の早期発見に努め、長期的な転帰をより良いものにするため、医学的合併症に対する緊張感を維持し続けることが需要である。遷延性意識障害患者によくみられる合併症としては興奮/攻撃性、筋緊張亢進、睡眠障害、尿路感染症などがあげられる³⁷。他の、水頭症、肺炎、発作性交感神経過活動のような、より重篤な合併症は、しばしば再入院の必要が生じ、リハビリテーションの取り組みを中断させることになる³⁷。合併症に対する早期発見と早急な管理に関する戦略としては、臨床医による日々の巡視、専門医による24時間対応、施設内での利用が可能な診断機材、機に応じた専門医への相談などが挙げられる³⁷。

Level B 臨床医は、通常意識障害患者の受傷 2、3 か月の間に発症する医学的合併症に警戒を怠らず、予防、早期発見、治療を促進するために組織的評価の取り組みを活用すべきである。

推奨 13

論拠

意識障害患者が痛みや苦しみを感している可能性は、治療、倫理、そして法的な疑問の観点から頻回に取り上げられる問題である。いくつかの機能的画像診断を用いた研究では MCS や沈静下の患者と比べると VS と診断された症例では脳の痛覚認知を支えるネットワークの活性は低くなっていることが示されており、VS 患者では痛覚認知は最大知覚より減損していることが示唆されている^{e2,e3}。意識レベルと痛覚認知の関係は不明確であるとする研究もある^{e4,e5}。その意識レベルにより正確に痛覚を診断することの困難さ、痛みや苦しみを受ける VS または MCS 患者の潜在能力によってもエビデンスに矛盾が生じることなどから、これまでのところ個々の意識障害患者における痛みや苦しみの正確な評価には限界がある。臨床医は個々の意識障害患者の痛みや苦しみについて最終的に結論づけるには慎重になるべきである。

Level B 臨床医は個々の意識障害患者に痛みや苦しみの兆候を評価し、その意識レベルに関係なく、患者に苦痛を生じさせていることを疑わせる要因があれば対処すべきである。

臨床医は意識障害患者が受けているであろう苦痛の程度は確認できないことを家族に告げるべきである。

推奨 14

論拠

受傷 4 から 16 週間の期間の年齢 16 歳から 65 歳の間の外傷性意識障害患者に対し 4 週間以上の投与が行われた場合、アマンタジン(100 から 200 mg を 1 日 2 回)は初期の段階で機能回復を加速しうる。より早期の回復は障害の重荷、医療費を減らし、患者と施療者双方の精神的ストレス要因を最小にしてくれる。

Level B 受傷から 4 から 16 週の間にある外傷性 VS/UWS または MCS の患者に治療を行っている臨床医は、その使用に際し医学的禁忌並びに他の症例に特異的なリスクがないか確認したのちに、機能回復を

加速し初期の機能障害の程度を軽減するために1日2回100から200mgのアマンタジンを処方すべきである。

推奨 15

論拠

意識障害患者に対する処方として提案されてきたほとんどの治療法(高気圧酸素治療、nutraceuticals[高栄養価薬剤]、幹細胞治療、月見草オイルなど)には、用いるにあたっての肯定否定双方のエビデンスが不十分であり、多くはこれに関連したリスクを伴う。愛するものを救う方法を渴望する家族は、信頼性の高いエビデンスに裏打ちされた治療介入法が少ないため、たとえエビデンスがないとしても、このような治療を追い求めがちになることがしばしばである。回復初期に観察された改善は介入した治療に関連したものか自然回復によるものかを特定することに一定の困難さがあり、患者家族に治療の有効性について説明することはさらに込み入ったものになる。

Level B 臨床医は治療の有効性に関する現存のエビデンスには限界があり、エビデンスに裏打ちされない治療介入が及ぼす危険と害の可能性について家族に助言すべきである。

妥当性が立証されていない治療について話し合う場合、臨床医は、患者や介護者がしばしば極度の不安と脆弱の中にあることを心に留めつつ、個別の治療についての予測される利益とリスク、そして提示された治療介入に関する不確かさのレベルなどについて、エビデンスに基づいた情報を提供すべきである。

臨床医は、回復の早期に観察される改善は特定の治療介入によるものか自然回復によるものかの判別をつけるのは、多くの場合困難であることを家族に告げるべきである。

小児患者群への推奨

推奨 16

論拠

遷延性意識障害の成人例に適応されたものと同じ採用基準では、エビデンスを有する小児の遷延性意識障害の診断についての研究は確認できなかった。小児特有のエビデンスが存在しない中、外傷性または低酸素/虚血性意識障害の小児例に対しても、成人患者群への診断における推奨を適応し、診断向上のための混乱した状態の治療、診断評価を行うに先んじて覚醒度を上げることの重要性、正当性が高く信用のおける標準化動作評価、継続的評価の実行、などに取り組むことは合理的であろう。

Level B 臨床医は、遷延性意識障害の小児への診断の正確さを高めるために、混乱した状態を治療し、診断評

価を行う前に覚醒状態を上げ、(小児に標的を特化した)正当性が高く信頼のおける標準化動作評価を用い、継続的評価を実行すべきである。

推奨 17

論拠

小児における意識障害の自然歴は明確にされてない。遷延性意識障害の小児においては、外傷に起因する場合、回復のチャンスはより高い可能性があるとされているが、それは外傷後自律神経障害を伴わない場合で、外傷後過高熱を伴った場合は予後不良となり得る。小児の意識障害群の予後に関するそのほかのエビデンスは渉猟範囲では得られなかった。

Level B 臨床医は遷延性意識障害の小児の自然歴と予後はまだ不明確であり、これまでのところ、この群の患者をより正確に診断するような評価法は確立されていないことを、家族に告知しなければならない。

推奨 18

論拠

この系統的レビューには治療に関して小児群を登録した研究は認められず、治療介入で効果が指摘できたのは成人(16歳から65歳)意識障害に対するアマンタジンのみであった。ある一つの頭部外傷症例に対するアマンタジン使用の後ろ向き症例対照研究ではこの治療を受けた小児例の9%で副作用を生じたと報告されているが、この研究では方法論的事項が治療結果に制限を与えている。

Level B 臨床医は遷延性意識障害の小児においては確立された治療が存在しないことを家族に伝えるべきである。

References

1. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al; for the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology* 2018 Epub 2018 Aug 8.
2. Andrews K, Murphy L, Munday R, Littlewood C. Misdiagnosis of the vegetative state: Retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ* 1996;313:13–16.
3. Lovstad M, Frosli KF, Giacino JT, Skandsen T, Anke A, Schanke AK. Reliability and diagnostic characteristics of the JFK coma recovery scale-revised: exploring the influence of rater's level of experience. *J Head Trauma Rehab* 2010;25:349–356.
4. Turgeon AF, Lauzier F, Simard JF, et al; for the Canadian Critical Care Trials Group. Mortality associated with withdrawal of life-sustaining therapy for patients with severe traumatic brain injury: a Canadian multicentre cohort study. *Can Med Assoc J* 2011;183:1581–1588.
5. Whyte J, Nordenbo AM, Kalmár K, et al. Medical complications during inpatient rehabilitation among patients with traumatic disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1877–1883.

6. Davidson GH, Hamlat CA, Rivara FP, Koepsell TD, Jurkovich GJ, Arbabi S. Long-term survival of adult trauma patients. *JAMA* 2011;305:1001–1007.
7. Cortese MD, Riganello F, Arcuri F, et al. Coma recovery scale-r: variability in the disorder of consciousness. *BMC Neurol* 2015;15:186.
8. Candelieri A, Cortese MD, Dolce G, Riganello F, Sannita WG. Visual pursuit: within-day variability in the severe disorder of consciousness. *J Neurotrauma* 2011;28:2013–2017.
9. Bardin JC, Fins JJ, Katz DI, et al. Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain* 2011;134:769–782.
10. Schnakers C, Zasler N. Assessment and management of pain in patients with disorders of consciousness. *PM R* 2015;7(11 Suppl):S270–S277.
11. Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K, Laureys S. Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Prog Brain Res* 2005;150:397–413.
12. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009;9:35.
13. Childs NL, Mercer WN, Childs HW. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology* 1993;43:1465–1467.
14. Smart CM, Giacino JT, Cullen T, et al. A case of locked-in syndrome complicated by central deafness. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:448–453.
15. Laureys S, Pellas F, Van Eeckhout P, et al. The locked-in syndrome: what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res* 2005;150:495–511.
16. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:2020–2029.
17. Seel RT, Sherer M, Whyte J, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1795–1813.
18. Whyte J, DiPasquale MC, Vaccaro M. Assessment of command-following in minimally conscious brain injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:653–660.
19. Shiel A, Horn SA, Wilson BA, Watson MJ, Campbell MJ, McLellan DL. The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury. *Clin Rehabil* 2000;14:408–416.
20. Gill-Thwaites H, Munday R. The Sensory Modality Assessment Rehabilitation Technique (SMART): a valid and reliable assessment for the vegetative and minimally conscious state patient. *Brain Inj* 2004;18:1255–1269.
21. Ansell BJ, Keenan JE. The Western Neuro Sensory Stimulation Profile: a tool for assessing slow-to-recover head-injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:104–108.
22. Pape TL, Heinemann AW, Kelly JP, Hurder AG, Lundgren S. A measure of neurobehavioral functioning after coma. Part I: Theory, reliability, and validity of Disorders of Consciousness Scale. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:1–17.
23. Rader MA, Ellis DW. The Sensory Stimulation Assessment Measure (SSAM): a tool for early evaluation of severely brain-injured patients. *Brain Inj* 1994;8:309–321.
24. Monti MM, Rosenberg M, Finoia P, Kamau E, Pickard JD, Owen AM. Thalamo-frontal connectivity mediates top-down cognitive functions in disorders of consciousness. *Neurology* 2015;84:167–173.
25. Kotchoubey B, Yu T, Mueller F, Vogel D, Veser S, Lang S. True or false? Activations of language-related areas in patients with disorders of consciousness. *Curr Pharm Des* 2014;20:4239–4247.

26. Stender J, Gosseries O, Bruno MA, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet* 2014;384:514–522.
27. Sitt JD, King JR, El Karoui I, et al. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain* 2014;137:2258–2270.
28. Nakase-Richardson R, Whyte J, Giacino JT, et al. Longitudinal outcome of patients with disordered consciousness in the NIDRR TBI Model Systems Programs. *J Neurotrauma* 2012;29:59–65.
29. Katz DI, Polyak M, Coughlan D, Nichols M, Roche A. Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1-4 year follow-up. *Prog Brain Res* 2009;177:73–88.
30. Riganello F, Cortese MD, Dolce G, Lucca LF, Sannita WG. The autonomic system functional state predicts responsiveness in disorder of consciousness. *J Neurotrauma* 2015;32:1071–1077.
31. Ashwal S, Cranford R, Bernat JL, et al. Medical aspects of the persistent vegetative state: (First of two parts). *N Engl J Med* 1994;330:1499–1508.
32. Childs NL, Mercer WN. Brief report: Late improvement in consciousness after post-traumatic vegetative state. *N Engl J Med* 1996;334:24–25.
33. Marshall LF, Becker DP, Bowers SA, et al. The National Traumatic Coma Data Bank. Part 1: Design, purpose, goals, and results. *J Neurosurg* 1983;59:276–284.
34. Luaute J, Maucort-Boulch D, Tell L, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010;75:246–252.
35. Estraneo A, Moretta P, Loreto V, et al. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state. *Neurology* 2013;80:464–470.
36. Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Lanzillo B, Santoro L, Trojano L. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology* 2010;75:239–245.
37. Whyte J, Nakase-Richardson R. Disorders of consciousness: Outcomes, co-morbidities and care needs. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1851–1854.
38. Giacino JT, Kalmar K. The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome. *J Head Trauma Rehabil* 1997;12:36–51.
39. Ganesh S, Guernon A, Chalcraft L, Harton B, Smith B, Louise-Bender Pape T. Medical comorbidities in disorders of consciousness patients and their association with functional outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1899–1907.
40. Nakase-Richardson R, McNamee S, Howe LL, et al. Descriptive characteristics and rehabilitation outcomes in active duty military personnel and veterans with disorders of consciousness with combat- and noncombat-related brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1861–1869.
- e1. Nakase-Richardson R, Tran J, Cifu D, et al. Do rehospitalization rates differ among injury severity levels in the NIDRR Traumatic Brain Injury Model Systems program? *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1884–1890.
- e2. Boly M, Faymonville M-E, Peigneux P, et al. Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: Differences between VS and MCS. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15:283–289.
- e3. Boly M, Faymonville M-E, Schnakers C, et al. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol* 2008;7:1013–1020.
- e4. Chatelle C, Thibaut A, Whyte J, De Val MD, Laureys S, Schnakers C. Pain issues in disorders of consciousness. *Brain Inj* 2014;28:1202–1208.

[http://www.touhoku-ryougo.com/information2/file/SinryoGuideLineUpdate_Ichikisyougai\(2018\).pdf](http://www.touhoku-ryougo.com/information2/file/SinryoGuideLineUpdate_Ichikisyougai(2018).pdf)

e5. Yu T, Lang S, Vogel D, Markl A, Muller F, Kotchoubey B. Patients with unresponsive wakefulness syndrome respond to the pain cries of other people. *Neurology* 2013;80:345–352.