



Special Article

Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient

聖マリアンナ医科大学 救急医学

藤井修一

Neuromuscular-Blocking Agents (NMBA)ガイドラインの変遷



2002年のガイドラインでは、

- 1) **NMBA**sの適応
- 2) 薬剤の推奨
- 3) 合併症および副作用

2016年のガイドライン

- 低体温治療中のシバリングの抑制やARDSへの応用などNMBAsの新しい適応がでてきた。
- 今回のガイドラインでは、the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) を使用して、データの要約、エビデンスの質の評価、推奨の程度を決めている。
- 文献は2001年から2012年11月までを検索した。

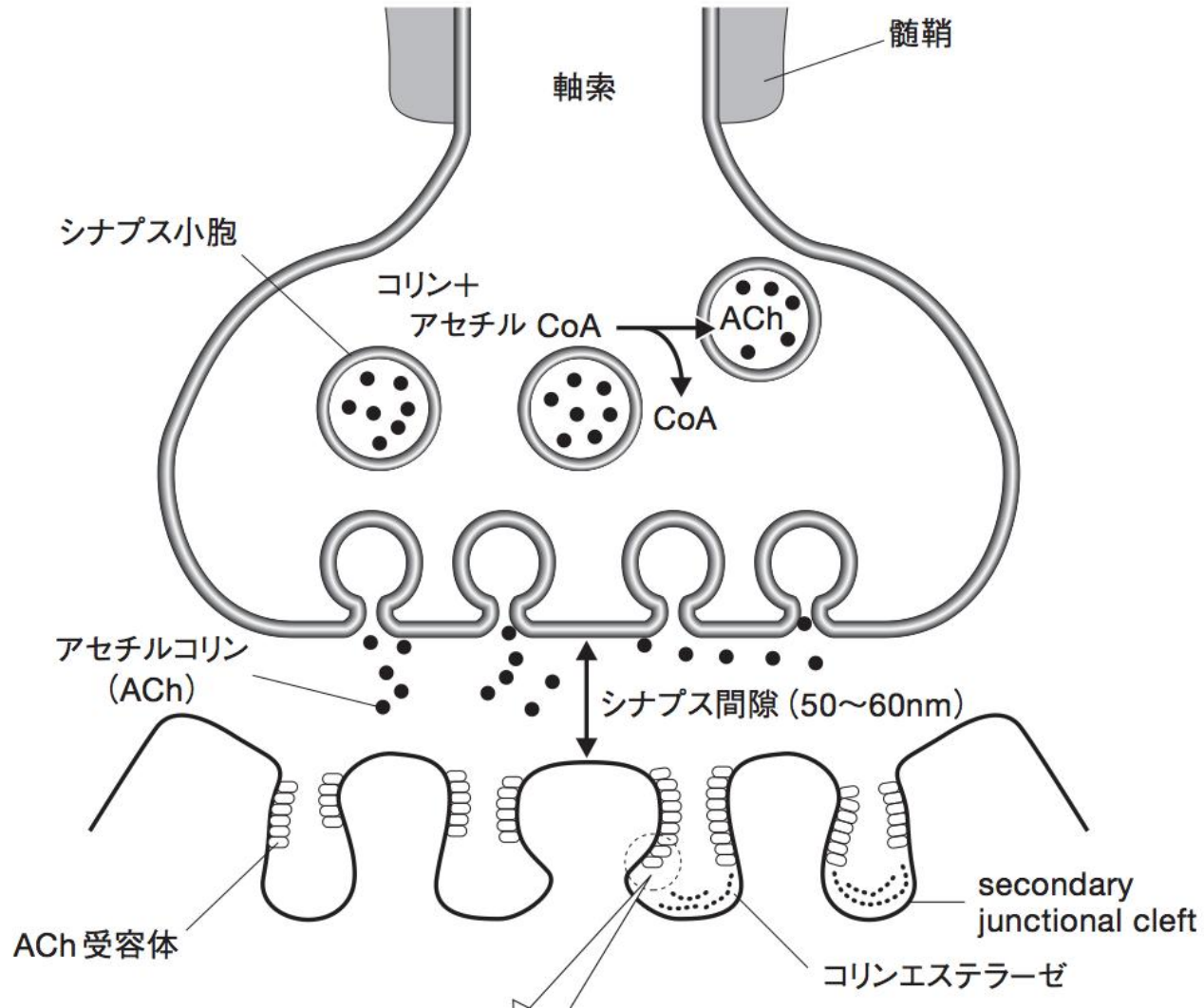
2016年のガイドライン

ICUにおける重症成人患者のNMBAsに関するclinical Questions を5つの領域で収集した。

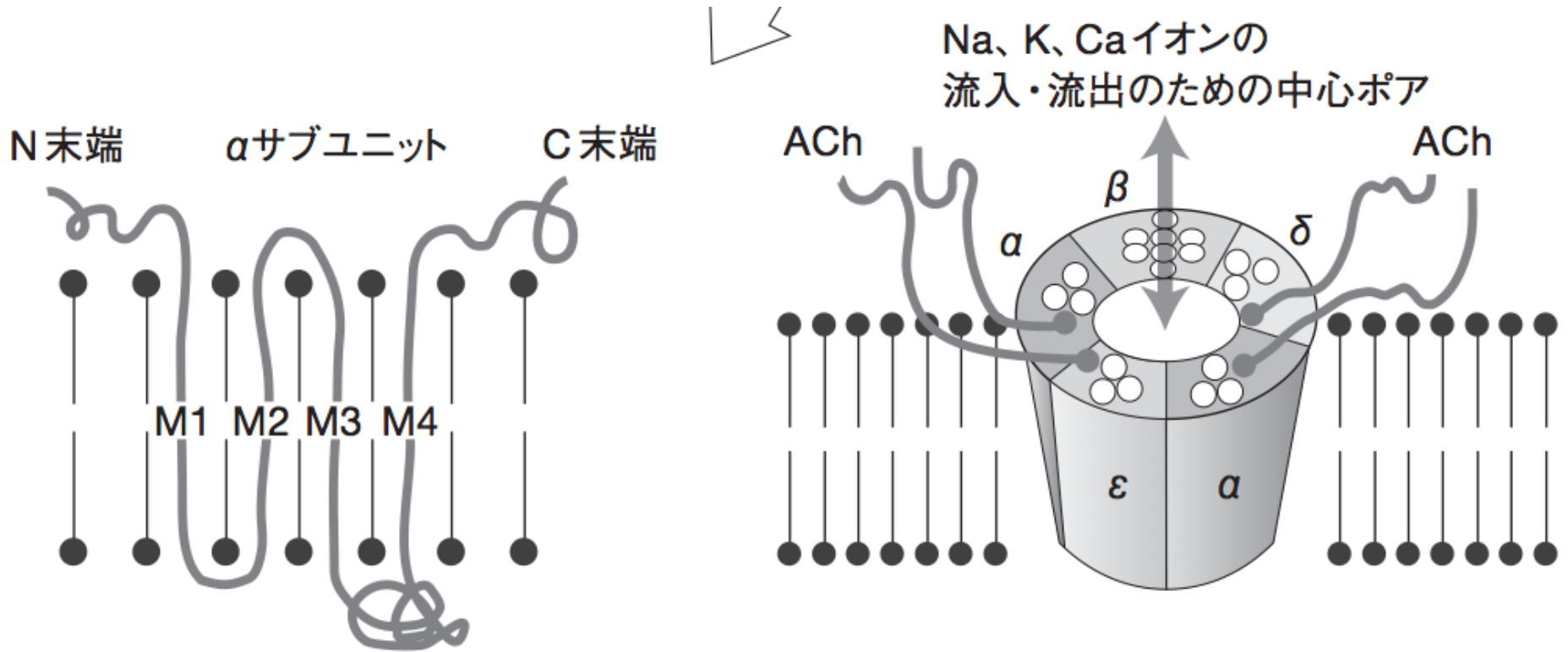
- 1) NMBAsの適応と管理
- 2) NMBAsと鎮静のモニタリング
- 3) NMBAsを使用中の患者の看護管理
- 4) NMBAsの副反応
- 5) 特別な患者群における考慮

→ 最終的に21のClinical Questionsについて評価した。

神経筋接合部



アセチルコリン受容体



成人型(junctional)ACh受容体は、2つの α と β 、 δ 、 ϵ の5つのサブユニットから成る。AChは α - β 、 α - ϵ サブユニットに結合する。両者にAChが結合するとサブユニットで囲まれたcentral coreを通じてNa、Kの流入、その後にCaの流出が起こる。

NMBAsのモニタリング

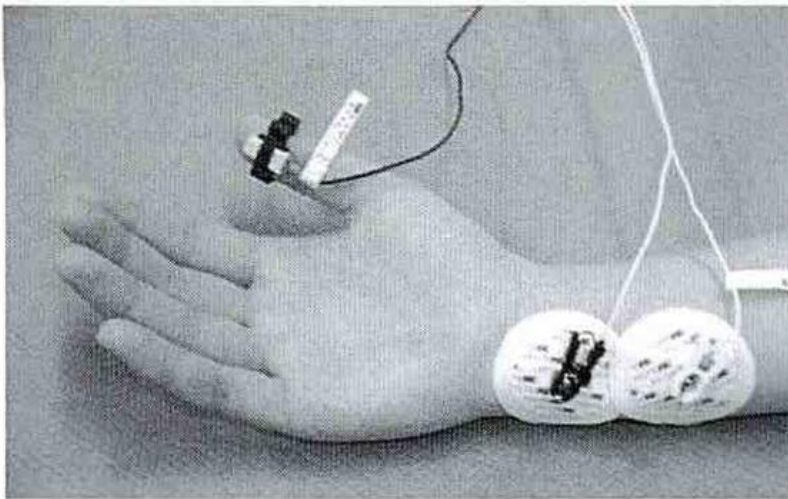
筋弛緩のモニタリングとして、**Peripheral Nerve Stimulation (PNS)** が用いられる。通常は、尺骨神経を刺激し母指内転筋の反応を記録する。

- 1) 四連刺激法 (train of four: TOF)
- 2) 単収縮 (single twitch)
- 3) テタヌス刺激 (tetanus)
- 4) post-tetanic count (PTC)
- 5) double-burst stimulation (DBS)

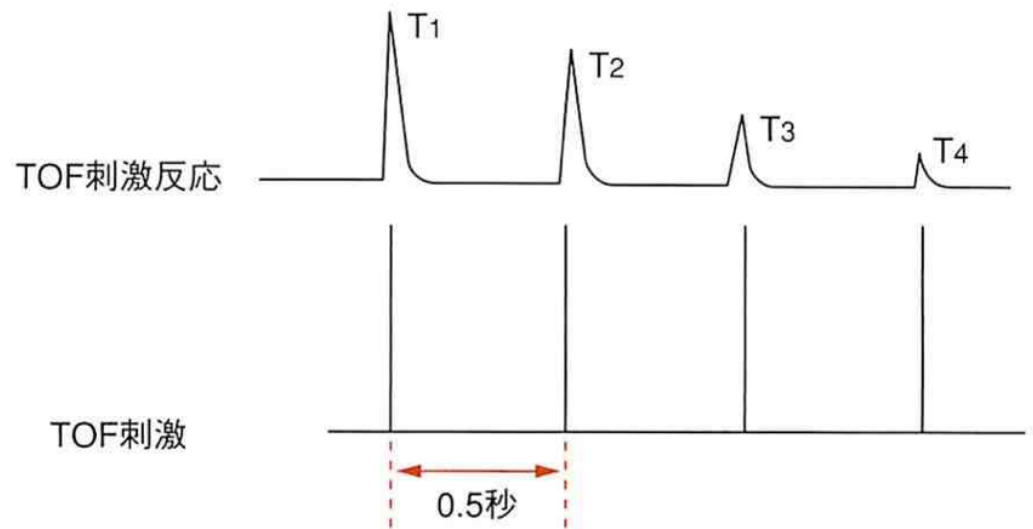
※TOFが代表的ではあるが、PNS=TOFではない。

NMBA_sのモニタリング

四連刺激法 (train of four: TOF)



T₄/T₁の比がTOFR



四連反応比(TOF ratio)
= T₄の振幅 / T₁の振幅

NMBAsのモニタリング

		TOF カウント	TOF %
気管挿管時 (麻酔導入時)		0/4	0 %
麻酔維持中		1/4 ~ 3/4	0 %
筋弛緩薬の追加*	通常	4/4	0 %
	開腹 頸部手術など	2/4	
筋弛緩薬の 拮抗開始	(アトワゴリバース) (ブリディオン)	4/4 2/4	40 %以上
抜管時あるいは帰室時		4/4	90 %以上

TOF カウントの4発目が出なければ TOF %は 0 %.

非脱分極性NMBA_sの特徴

	ベクロニウム	パンクロニウム	ロクロニウム	アトラクリウム	シスアトラクリウム
迷走神経遮断: 頻脈	なし	+	高用量で軽度増加	なし	なし
筋弛緩作用のある代謝産物	あり	あり	なし	なし	なし
代謝・排泄	腎10~20% 胆汁排泄80%	腎70~80%	主に尿中排泄	Hoffmann反応、エステル加水分解	Hoffmann反応、エステル加水分解
腎不全の影響	代謝産物の作用が著明延長	パンクロニウムとその代謝産物の作用延長	わずかに作用延長	なし	なし
肝不全の影響	中等度作用延長	中等度作用延長	作用延長	なし	なし

※アトラクリウム、シスアトラクリウムは日本では未発売。

Indications for the Use of NMBA's

Q1. ARDSの成人患者において、NMBA_sは生存率を改善させるために投与すべきか？

PF ratio 150以下の患者では、ARDS早期にNMBA_sの持続投与をする。

**Weak
recommenda
tion**

- 過去の3つの研究では、ARDSの患者において早期の48時間のシスアトラクリウムの投与は、死亡率、圧損傷のリスクを下げ、**ICU-acquired weakness**を増加しない。
- シスアトラクリウム以外の研究がないので、他のNMBA_sで同様の結果になるのか、シスアトラクリウムのみの効果なのかは不明である。

Crit Care Med 2006; 34: 2749–2757

Crit Care Med 2004; 32: 113–119

N Engl J Med 2010; 363: 1107-1116

TABLE 1. Evidence Profile: Neuromuscular-Blocking Agent for Acute Respiratory Distress Syndrome Patients

Quality Assessment						
No. of Studies	Study Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations
Mortality (follow-up: 90 d)						
3	Randomized trials	Not serious ^a	Not serious ^b	Not serious	Not serious	None
Mortality (follow-up: 28 d)						
3	Randomized trials	Not serious ^a	Not serious	Not serious	Not serious	None
ICU mortality						
3	Randomized trials	Not serious ^a	Not serious	Not serious	Not serious	None
Barotrauma (assessed with new pneumothorax, pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, or pneumatocele)						
3	Randomized trials	Serious ^c	Not serious	Not serious	Not serious	None
ICU-acquired weakness (assessed with Medical Research Council scale)						
3	Randomized trials	Very serious ^d	Not serious	Not serious	Serious ^e	None
Duration of mechanical ventilation						
3	Randomized trials	Serious ^c	Not serious	Not serious	Serious ^e	None

RR = relative risk.

^aBlinding was incomplete; however, this was not considered a source of bias for the outcome of mortality.

^b*P* was 0% and results were robust in sensitivity analysis.

^cIncomplete blinding in included trials.

^dRated down two levels for incomplete blinding and ascertainment bias (limited assessment in two of the included trials).

^eWide CIs.

No. of Patients		Effect			
NMBA Administration	Not Administering NMBA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Quality	Importance
76/223 (34.1%)	98/208 (47.1%)	RR, 0.72 (0.58–0.91)	132 fewer per 1,000 (from 42 fewer to 198 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	Critical
57/223 (25.6%)	81/208 (38.9%)	RR, 0.66 (0.5–0.87)	132 fewer per 1,000 (from 51 fewer to 195 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	Critical
70/223 (31.4%)	93/208 (44.7%)	RR, 0.7 (0.55–0.89)	134 fewer per 1,000 (from 49 fewer to 201 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	Critical
9/223 (4.0%)	20/208 (9.6%)	RR, 0.43 (0.2–0.9)	55 fewer per 1,000 (from 10 fewer to 77 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	Important
73/223 (32.7%)	62/208 (29.8%)	RR, 1.08 (0.83–1.41)	24 more per 1,000 (from 51 fewer to 122 more)	⊕○○○ Very low	Important
223	208	–	Mean difference, 1.21 lower (4.23 lower to 1.81 higher)	⊕⊕○○ Low	Important

Q2. 気管挿管、人工呼吸器管理を要する喘息重積患者において、NMBA投与は生存率や低酸素を改善させるのか？

喘息重積での人工呼吸器管理にルーチンにNMBA投与しない。

**Weak
recommenda
tion**

重篤な低酸素、呼吸性アシドーシス、深い鎮静などで管理できない血行動態破綻のとき、NMBAを試しても良い。

**Weak
recommenda
tion**

- 喘息重積の患者がICU入室後に死亡する率は非常に低いので、死亡率での検討は困難である。
- NMBAの使用は、ICU-acquired weaknessと人工呼吸器管理の時間が長くなることに関連している。

Intensive Care Med 2001; 27: 1729-1736

Intensive Care Med 2009; 35: 157-160

Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1686-1690

TABLE 2. Evidence Profile: Neuromuscular-Blocking Agent for Asthma Patients

Quality Assessment						
No. of Studies	Study Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations
Mortality						
1	Observational study	Very serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^b	None
Clinically significant weakness (assessed with clinical examination, EMG, or both)						
4	Observational studies	Very serious ^c	Serious ^d	Serious ^e	Not serious	None

NMBA = neuromuscular-blocking agent, RR = relative risk.

^aRetrospective observational study.

^bVery wide CIs that cross unity. Low number of events.

^cAll three studies were retrospective observational studies.

^d $I^2 = 70\%$.

^eOne of the studies (Kesler) the control group received some NMBA but much less and for a much shorter duration.

No. of Patients		Effect			
NMBA Administration	Not Administering NMBA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Quality	Importance
4/55 (7.3%)	2/46 (4.3%)	RR, 1.67 (0.32–8.72)	29 more per 1000 (from 30 fewer to 336 more)	⊕○○○ Very low	Critical
59/250 (23.6%)	11/214 (5.1%)	RR, 4.81 (2.52–9.17)	196 more per 1000 (from 78 more to 420 more)	⊕○○○ Very low	Critical

Q3. 急性脳障害や頭蓋内亢進患者において、NMBA_sは生存率を改善させるために投与すべきか？

NMBA_s投与がメリットがあるのか害をもたらすか、わかっていない。

**Insufficient
evidence**

- 現時点では、頭蓋内圧亢進した患者にNMBA_sを使用して転帰が改善したという研究はない。

Crit Care Med 1994; 22:1471–1476

Acta Neurochir Suppl 2000; 76:467–470

Q4. 心停止後などの低体温治療において、NMBA_sは生存率やoutcomeを改善させるか？

心停止後の低体温治療において、ルーチンのNMBA_sの使用を推奨しない。

**Insufficient
evidence**

明らかなシバリングを呈したときには、NMBA_sを使用する。

**Weak
recommenda
tion**

- NMBA_sはシバリングを減少させ、酸素消費量を減少し、目標温度に達するまでの時間を短くする。一方、てんかん発作を隠してしまうというデメリットもある。
- 低体温治療中にNMBA_s投与群が非投与群に比べて院内生存率が高かったと報告されている。しかし登録数が少なく、選択バイアスや他の介入にバイアスがある。

Q5. 低体温治療中にNMBA_sを使用するときに、遮断レベルをモニタリングするために末梢神経刺激(PNS)をすべきか？

低体温治療中にPNSを推奨はしない。

**Insufficient
evidence**

PNSを使用するなら、呼吸器のトリガーやシバリ
ングの程度など他の評価と併せて使用する。

**Good
practice
statement**

- 低体温治療中にPNSによるモニタリングにより転帰が改善するというエビデンスはない。
- 母指内転筋を冷やすことで刺激による誘発がでにくくなるという研究もある。

Anesthesiology 2006; 104: 1070–1080

TABLE 3. Evidence Profile: Peripheral Nerve Stimulation Monitoring Versus Clinical Assessment for Continuous Neuromuscular-Blocking Agent Infusions

Quality Assessment						
No. of Studies	Study Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations
Paralysis recovery time (higher worse) (assessed with minutes)						
1	Randomized trial	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	Serious ^c	None
Mean total paralysis time (higher worse) (assessed with minutes)						
1	Randomized trial	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	Serious ^c	None
Mean paralytic dose (higher worse) (assessed with μ g/kg/min)						
1	Randomized trial	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	Serious ^c	None

MD = mean difference.

^aStudy intervention was unblinded.

^bUnclear how important recovery time is to patient important outcomes in generalized ICU population.

^cLow number of patients included in study ($n = 30$).

No. of Patients		Effect		Quality	Importance
Peripheral Nerve Stimulation Assessment With Train of Four	Clinical Assessment Alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
16	14	-	MD, 7 higher (0.48 higher to 13.52 higher)	⊕○○○ Very low	Important
16	14	-	MD, 930 higher (311.72 higher to 1548.28 higher)	⊕○○○ Very low	Important
16	14	-	MD, 0.6 lower (0.74 lower to 0.46 lower)	⊕○○○ Very low	Important

Q6. 低体温治療中に、NMBAs投与の手順書を含むプロトコールを使用すべきか？

低体温治療中には、NMBAs使用のプロトコールを用いるべきである。

**good
practice
statement**

- 低体温治療中には不適切な管理によって致死的な合併症（循環不安定、血栓、電解質異常、感染症、薬剤動態の変化）を予防するために、プロトコールを使用すべきである。

Q7. 人工呼吸器管理中に、NMBA_sは血管内ボリュームの評価を正確にすることができるか？

血管内ボリューム評価を正確にするためのNMBA_sの使用を推奨しない。

**Insufficient
evidence**

- NMBA_sを使用することで呼吸努力を抑制し輸液反応性を評価するプロトコールは報告されているが、NMBA_sを使用する群としない群で測定の妥当性を評価した研究は見つからなかった。

Q8. NMBA_sを使用している患者に鎮静や鎮痛は必要か？

深鎮静を得るために、NMBA_s使用中はそれに先立って鎮静薬と鎮痛薬を使用すべきである。

**Good
practice
statement**

- NMBA_sを使用している患者における疼痛や不安の評価は、バイタルサインや発汗・流涙によるが、それは信頼できず、特異性に欠ける。

Crit Care Med 2013; 41:263–306

Q9. NMBA_sを使用している場合、脳波を使用した検査 (Bispectral Index[BIS]など)は鎮静の評価を改善するのか？

NMBA_s使用中の鎮静の評価として脳波を使用した検査 (BISなど)を推奨しない。

**Insufficient
evidence**

- 鎮静薬やオピオイドを投与していない覚醒した人にNMBA_sを投与すると、BIS値が有意に低下した。完全麻痺の場合にはBIS値は覚醒を評価できない。

Anesth Analg 2003; 97: 488–491

General Care and Monitoring

Q10. 臨床所見のみの評価よりも、NMBA_s使用中はTOFを使用したモニタリングを行うべきか？

NMBA_sの遮断度をモニタリングするためにTOFのみで評価しない。

**weak
recommenda
tion**

TOFは筋弛緩の度をモニタリングするのには有用だが、臨床所見と併せて評価する

**weak
recommenda
tion**

- **臨床所見の群とTOFモニタリングの群を比較すると、回復時間、総麻痺時間、NMBA_sの総量に違いはなかった。**

Chest 2004; 126: 1267-1273

Q11. NMBA_sを使用している場合、理学療法は死亡率、QOL、運動耐性を改善することはできるのか？

NMBA_s使用中には、理学療法を行う。

**weak
recommenda
tion**

- **NMBA_sと理学療法については限られた研究しかないが、鎮静中や人工呼吸器管理の場合の研究を援用できる。**
- **鎮静中の患者でも、早期の運動によって機能的運動量、QOL、退院時の筋力が向上する。**

Crit Care Med 2009; 37: 2499–2505

TABLE 4. Evidence Profile: Physiotherapy for Patients Receiving Neuromuscular-Blocking Agents

No. of Studies	Study Design	Quality Assessment				Other Considerations
		Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	
Mortality (follow-up: 1 yr)						
1	Randomized trial	Not serious ^a	Not serious	Very serious ^b	Very serious ^c	None
Hospital mortality						
1	Randomized trial	Not serious ^a	Not serious	Very serious ^b	Serious ^c	None
Quality of life (higher number is better) (assessed with Short Form-36 questionnaire)						
1	Randomized trial	Serious ^d	Not serious	Very serious ^b	Not serious	None
ICU length of stay						
1	Randomized trial	Serious ^d	Not serious	Very serious ^b	Serious ^c	None
6-minute walk distance at hospital discharge (higher number is better) (assessed with meters)						
1	Randomized trial	Serious ^d	Not serious	Very serious ^b	Not serious	None

MD = mean difference.

^aInterventions could not be blinded but felt to be less important for the outcome of mortality.

^bOnly 22% of control patients and 35% of treatment patients were on continuous infusions of neuromuscular-blocking agents.

^cWide CIs.

^dBlinding not possible with intervention.

No. of Patients		Effect			
Regular Physical Therapy	Standard of Care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Quality	Importance
3/31 (9.7%)	3/36 (8.3%)	Relative risk, 1.18 (0.22–6.31)	15 more per 1000 (from 65 fewer to 442 more)	⊕○○○ Very low	Critical
0/31 (0.0%)	0/36 (0.0%)	Not estimable	Not estimable	⊕○○○ Very low	Critical
31	36	–	MD, 6 higher (3.84 higher to 8.16 higher)	⊕○○○ Very low	Critical
31	36	–	MD, 2 lower (6.2 lower to 2.2 higher)	⊕○○○ Very low	Important
31	36	–	MD, 53 higher (13.37 higher to 92.63 higher)	⊕○○○ Very low	Important

Q12. NMBA_sを使用している場合、目の湿潤や保護、角膜摩耗を防ぐべきか？

NMBA_s使用中は、ジェルなどの眼球湿潤や眼瞼閉鎖などの計画的な眼保護をすべきである。

**strong
recommenda
tion**

- **NMBA_s使用中は眼保護機能（眼瞼閉鎖や角膜反射の消失）によって角膜障害のリスクが上昇している。**
- **NMBA_sまたはプロポフォルを使用している患者で、人工涙薬と受動的な眼瞼閉鎖を比較すると、人工涙薬によって有意に角膜炎を防ぐことができた。**

Am J Crit Care 2000; 9: 188-191

TABLE 5. Evidence Profile: Lubricating Drops/Gel for Patients Receiving Neuromuscular-Blocking Agent

Quality assessment						
No. of Studies	Study Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations
Corneal abrasions						
1	Randomized trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None

^aIntervention in this study was unblinded, no mention of randomization procedure. However, each patient acted as own control (one eye intervention, one eye control).

^bLow number of events, single study.

No. of Patients		Effect		Quality	Importance
Scheduled Eye Care	Standard of Care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2/50 (4.0%)	11/50 (22.0%)	Relative risk 0.15 (0.03 to 0.71)	187 fewer per 1000 (from 64 fewer to 213 fewer)	⊕⊕○○ Low	Important

Q13. NMBA_sを使用している場合、特別な栄養投与を検討すべきか？

NMBA_s使用中は、特別な栄養投与を検討しなくてもよい。

**insufficient
evidence**

- オピオイドを使用した状態で、シスアトラクリウムを使用した群としない群にわけてパラセタモール(アセトアミノフェン)の吸収率を評価したところ、吸収率に差はなかった。

Intensive Care Med 2003; 29: 1717-1722

Adverse Events

Q14. NMBA_sを使用している場合、予期せぬ抜管を避けるために追加の安全策を行うべきか？

NMBA_s使用中は、予期せぬ抜管のリスクを低減するための手段を講じる。

**good
practice
statement**

- 予期せぬ抜管のリスク因子は、男性、若年、敗血症、不穩、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用、身体抑制の使用、スタッフの比率、スタッフの経験が検証されている。

Int J Trauma Nurs 2001; 7: 93–99
Heart Lung 2007; 36: 270–276

Q15. NMBA_sを使用している場合、筋力低下延長のリスクを低減するために血糖管理の目標があるか？

NMBA_s使用中は、180mg/dL以下に血糖を管理する。

**weak
recommenda
tion**

- **Surgical ICU**において、厳格な血糖管理は人工呼吸器管理からの離脱を遅延させる **critical illness polyneuromyopathy** の発生を抑える独立した因子だった。

Neurology 2005; 64: 1348–1353

TABLE 6. Evidence Profile: Intensive Insulin Therapy for Patients Receiving Neuromuscular-Blocking Agent

Quality Assessment						
No. of Studies	Study Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations
Clinically significant weakness (assessed with clinical examination ± EMG)						
2	Randomized trials	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	Not serious	None
Hypoglycemia						
2	Randomized trials	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	Not serious	None

OR = odds ratio.

^aIntervention was unblinded in these studies.

^bNot all patients were receiving neuromuscular-blocking agent. Only 36% in one of the studies and 63% in the other. No subgroup outcome data were provided.

No. of Patients		Effect			Quality	Importance
Intensive Insulin Therapy	Liberal Strategy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
127/389 (32.6%)	216/436 (49.5%)	OR, 0.49 (0.37–0.65)	171 fewer per 1000 (from 106 fewer to 229 fewer)	⊕⊕○○ Low	Important	
154/1360 (11.3%)	25/1388 (1.8%)	OR, 6.96 (4.53–10.7)	95 more per 1000 (from 59 more to 146 more)	⊕⊕○○ Low	Important	

Q16. Myasthenic gravis (MG) の患者では、NMBAsの用量を検討したほうがよいか？

MGの患者では、NMBAsの用量を少なくすべきで、TOFモニタリングを指標にする。

**weak
recommenda
tion**

- **MG**はニコチン受容体への自己抗体ができる疾患であり、ニコチン受容体の数が減少する。
- **MG**患者における**NMBAs**の反応は個々人で大きくことなるため、それぞれに評価が必要である。

Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56: 17–22

Q17. Myasthenic gravis (MG) の患者において、NMBAsを投与中によりよいモニタリング方法はあるのか？

MGの患者では、どの筋肉のモニタリングがよりよいか推奨はない。

**insufficient
evidence**

- **眼筋型と全身型のMG患者において、母指内転筋のTOFモニタリングをすると、眼筋型でより多くのNMBAsが必要だった。この試験では母指内転筋と眼輪筋のモニタリングの比較をしていない。**

Br J Anaesth 2001; 87: 885–889

Q18. 肥満患者(30kg/m²)では、理想体重よりも実測体重に合わせてNMBA_sの用量を決めるべきか？

実測体重ではなく、理想体重でNMBA_sの用量を決める。

**weak
recommenda
tion**

理想体重の計算方法がある1つの方法のみを使用することは推奨しない。

**insufficient
evidence**

- 手術室で検討された研究はあるが、ICUでの研究はない。
- アトラクリウムを使用した研究では、実測体重よりも理想体重で計算されたNMBA_sの用量のほうがTOFモニタリングによる回復が早かった。

Br J Clin Pharmacol 2011; 71: 34-40

Q19. 気管挿管、人工呼吸器管理をしている妊娠した患者に NMBA_sを持続投与することはできるのか？

妊娠している患者では、NMBA_sを使用しない。

**insufficient
evidence**

- 妊娠した重症患者における二重盲検や無作為化試験はない。
- シスアトラクリウムとロクロニウムのみ、pregnancy category Bである。

Q20. NMBAを投与中の患者に脳死を診断することができるのか？

脳死を診断する前に、NMBAを中止すべきである。

good
practice
statement

- この質問に対して、盲検試験はできない。
- **Expert opinion**として**the American Academy of Neurology**では、中枢神経を抑制する薬剤やNMBAが使用されていない状態で、不可逆的で直接的な昏睡の原因が確立した場合に脳死と診断する、としている。

Neurology 2008; 70: 1234-1237

Q21. End of lifeの状態では、NMBA_sを中止すべきか？

End of lifeのときには、NMBA_sを中止する。

**weak
recommenda
tion**

- NMBA_sは死への過程における疼痛や苦しみの症状や徴候を覆い隠してしまうため、使用をしない。

BMC Med Ethics 2002; 3: E3



Neuromuscular Blocking Agents and Neuromuscular Dysfunction Acquired in Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis

David R. Price, MD^{1,3}; Mark E. Mikkelsen, MD, MSCE^{2,3}; Craig A. Umscheid, MD, MSCE^{1,3}; Ehrin J. Armstrong, MD, MSc^{4,5}

NMBAsと神経筋障害の関連について、RCTでは示されなかったが、他の研究データを合わせると弱い関連を認めた。

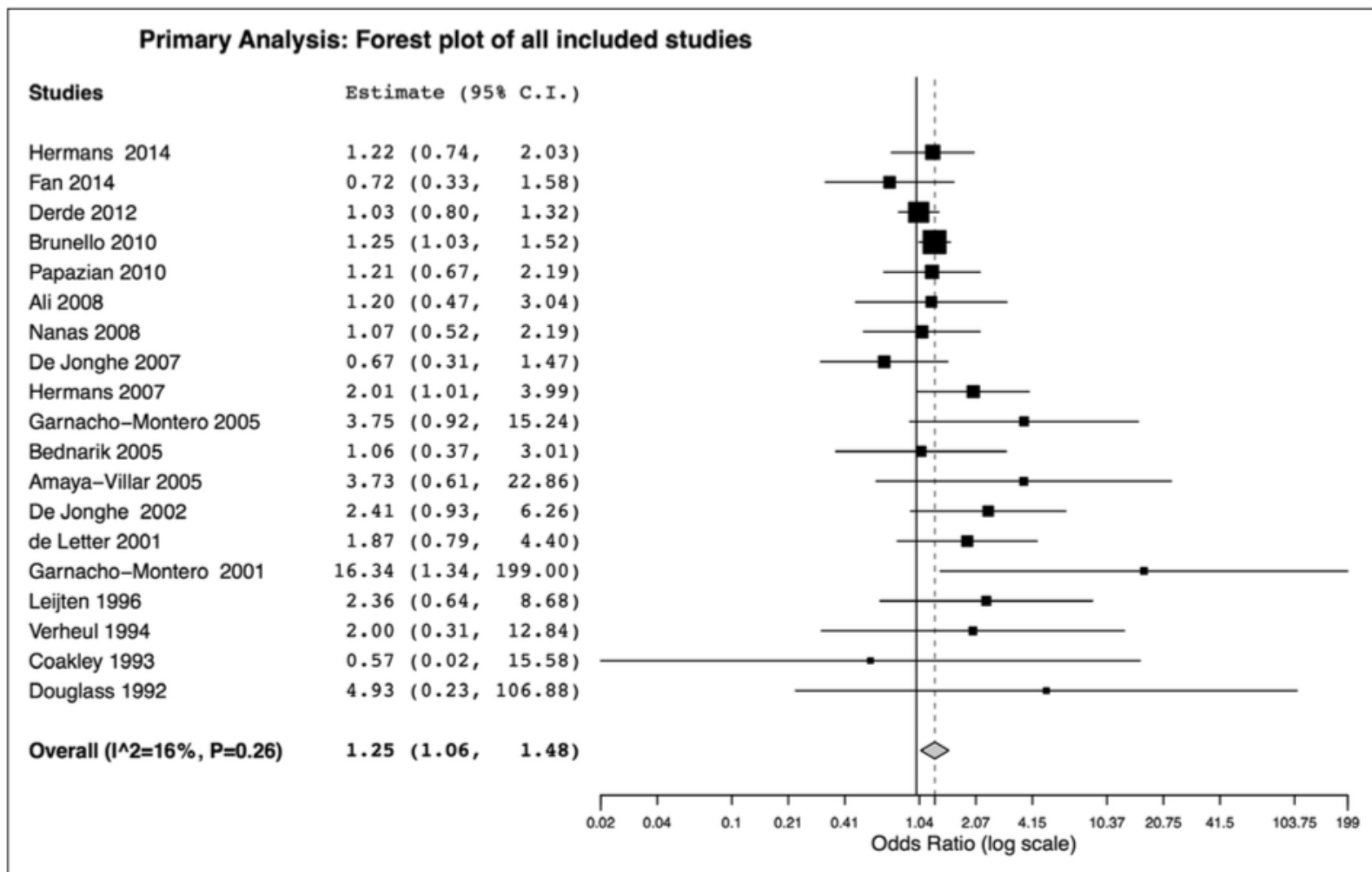


Figure 2. Primary analysis: Forest plot of all included studies.

NMBAsと神経筋障害の関連について、出版バイアスがあることがわかった。

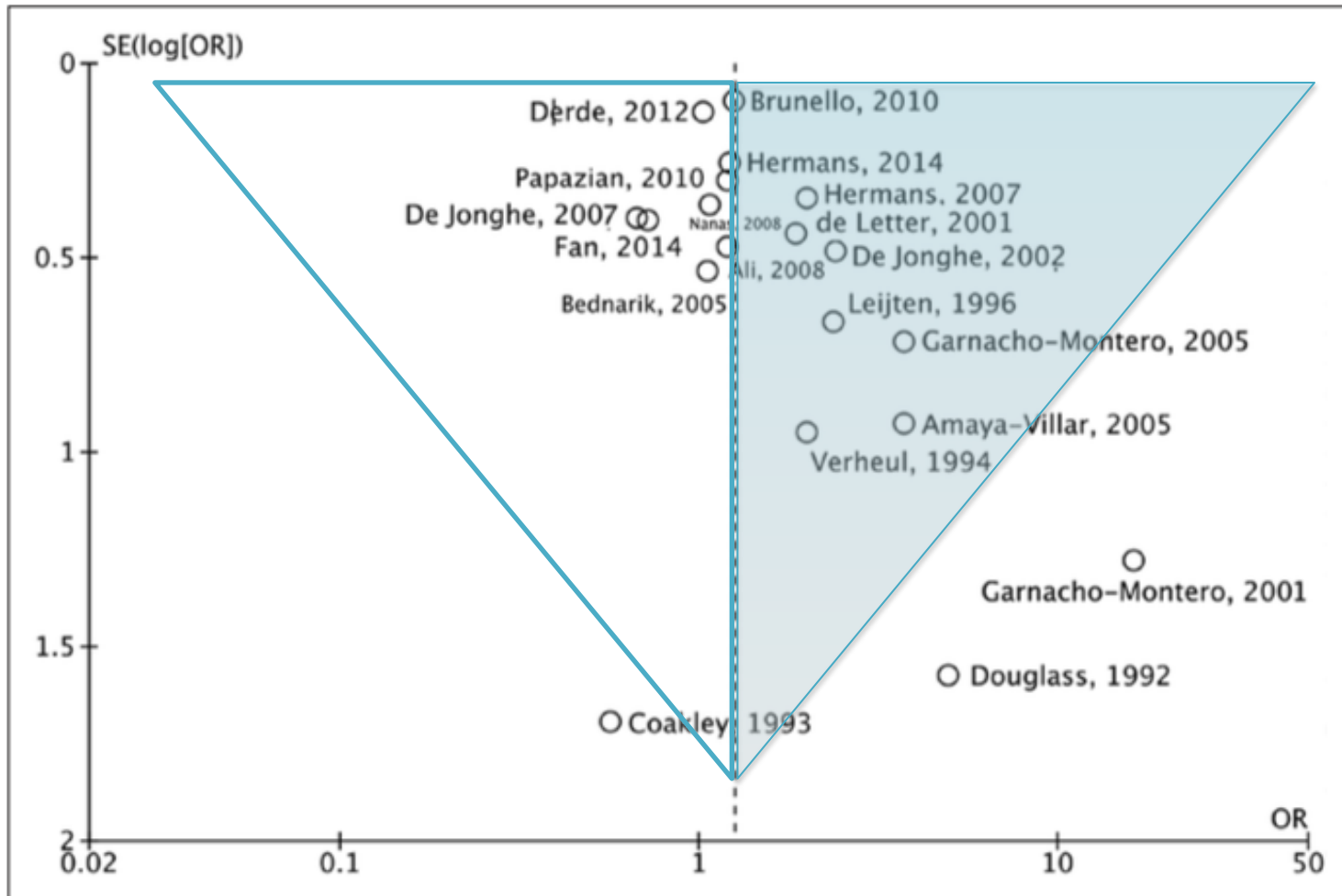


Figure 3. Primary analysis: Funnel plot of all included studies. OR = odds ratio.

感度分析では、**severe sepsis/septic shock**を含んだ研究では神経筋障害の発生率が高かった。

TABLE 2. Sensitivity Analyses

Analyses	RCT	Observational Studies	n	Event Rate, ^a Neuromuscular Blocking Agents (%)	Event Rate, ^a Control (%)	OR	95% CI	P ² (%)
Primary analysis	1	18	2,254	51	39	1.25	1.06–1.48	16%
Randomized controlled trial	1	0	201	27	26	1.21	0.67–2.19	
RCT and studies with the lowest risk of bias	1	4	1,320	54	41	1.31	0.92–1.86	48
RCT and studies with multivariate data	1	5	1,359	54	40	1.24	0.99–1.54	38
Observational studies with multivariate data	0	5	1,158	60	41	1.26	0.98–1.64	50
ICU-acquired weakness	1	9	1,404	48	35	1.21	1.03–1.41	0
CIP	0	6	744	61	45	2.03	1.33–3.09	0
CIM	0	3	106	48	43	1.07	0.77–1.49	2
CIP or CIM	0	9	850	58	45	1.73	1.11–2.69	43
Severe sepsis or septic shock	0	2	139	83	57	5.36	1.56–18.46	1

CIM = critical illness myopathy, CIP = critical illness polyneuropathy, OR = odds ratio, RCT = randomized controlled trial.

^aEvent rates are unadjusted. ORs reflect adjusted data when available as outlines in the *Methods* section of the article.