

# J-Hospitalist Network

## 痙攣重積発作に対するベンゾジアゼピン投与後の2nd lineに対する薬剤の有効性と安全性の検討

論文：Levetiracetam versus fosphenytoin as a second-line treatment after diazepam for adult convulsive status epilepticus: a multicentre non-inferiority randomised control trial.

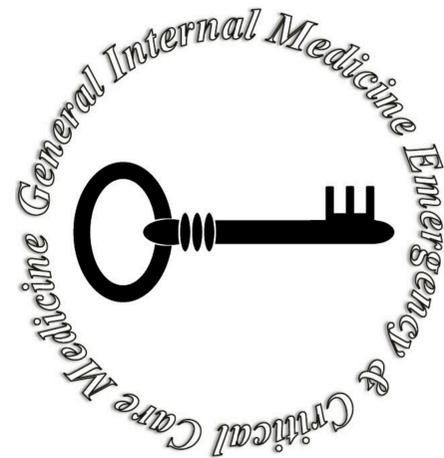
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023 Jan;94(1):42-48.

藤田医科大学病院

救急医学・総合内科学 神田吉統

監修者 日比野将也

2023年12月担当



# 75歳男性

主訴：痙攣

現病歴：駐車場で倒れているところを発見され救急要請となり当院に搬送された。救急車内で、左共同偏視および右上下肢の強直性痙攣を認めた。

既往歴：高血圧症、脂質異常症

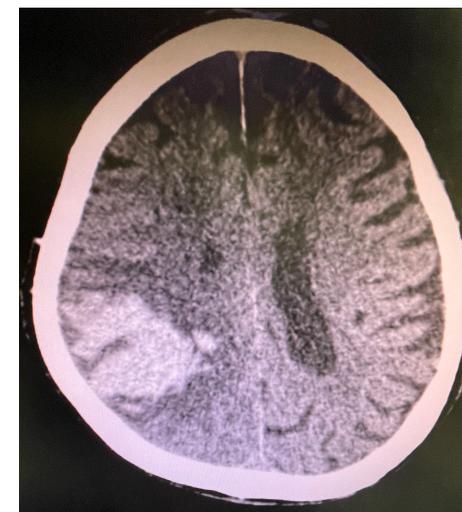
内服歴：アムロジピン5mg/day、アトルバスタチン5mg/day

生活社会歴：喫煙 Past smoker 20本/day 5年前に禁煙

飲酒 日本酒2合/day

# 経過

- ERでジアゼパム 5 mg投与され一時的に改善するが、すぐに左共同偏視および右上下肢の強直性痙攣が出現した。再度ジアゼパム 5 mg投与され痙攣は頓挫した。再発予防目的にFosphenytoin(FPHT) 1500 mgを投与した。
- しかし、意識障害および左共同偏視を認め、プロポフォール50mg投与し、筋弛緩を行い気管挿管、人工呼吸器管理を施行した。
- 頭部CTにて右頭頂葉に皮質下出血を認め、保存的加療の方針であった。Levetiracetam ( LEV )を2000mg投与しICU入室した。
- 第2病日に脳波でspike波は認めず、第3病日に意識レベルの改善を確認した。第5病日に抜管を実施し、ICUを退出した。



# Clinical Question

- 痙攣重積状態において、Benzodiazepines ( BZ ) による初期治療に反応しない痙攣重積発作に2nd lineとしてFPHTとLEVでは効果や有害事象に差はあるのか？

# EBMの実践: 5 Steps

**Step1: 疑問の定式化(PICO)**

**Step2: 論文の検索**

**Step3: 論文の批判的吟味**

**Step4: 症例への適用**

**Step5: Step1-4の見直し**

# Step1: 疑問の定式化(PICO)

**P** : 脳出血による痙攣重積発作の75歳男性

**I** : BZに加えて**LEV**を投与した場合と

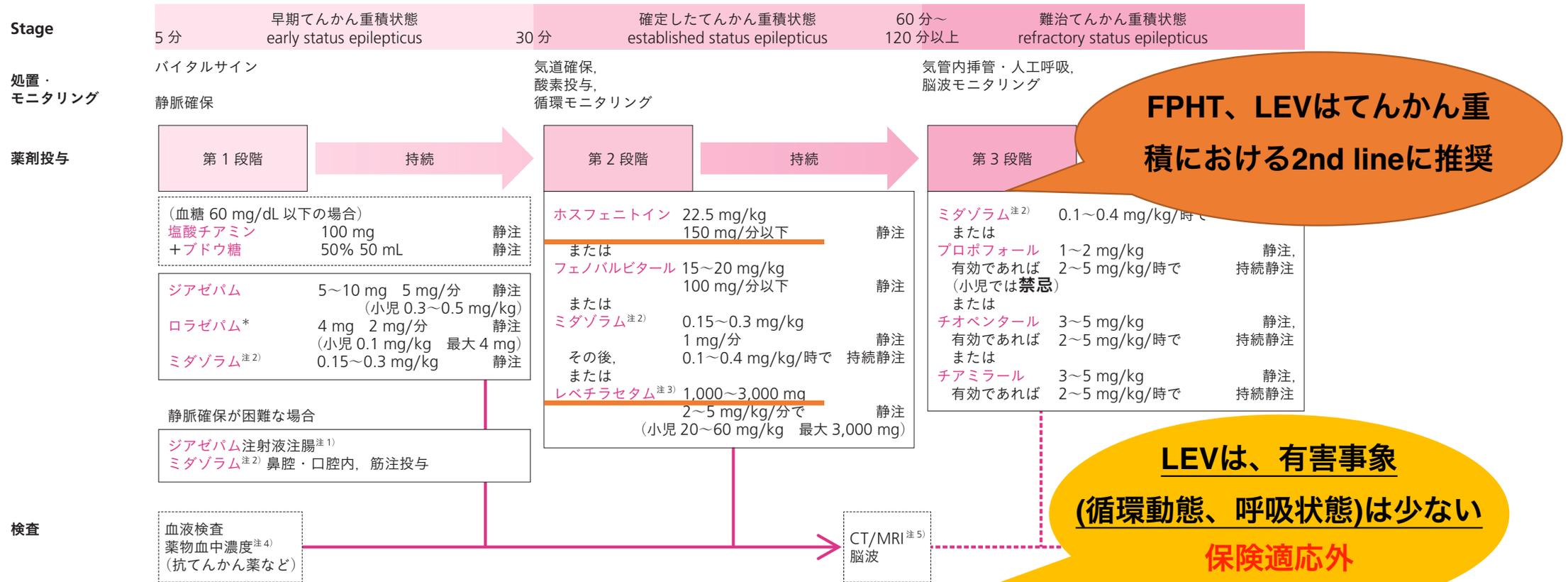
**C** : BZに加えて**FPHT**を投与した場合と比較して

**O** : 発作停止率が改善するのか？

薬剤による有害事象は減るのか？

ガイドラインの推奨

# てんかん診療ガイドライン2018(追補2022)



注1) ジアゼパム注射液注腸の用量は 10~30 mg (小児では 0.2~0.5 mg/kg) (保険適用外)。

注2) ミダゾラムを鼻腔・筋注投与する場合は 0.5% 注射液を 10 mg (小児では 0.3 mg/kg) 使用する (保険適用外)。静注・持続投与する場合は 0.1% 注射剤が保険適用である。ミダゾラム 0.1% 注射剤の添付文書での投与量は、静脈投与 0.15 mg/kg、持続投与 0.1~0.4 mg/kg/時となっている。全身麻酔療法では適宜増減する。

注3) てんかん重積状態には保険適用外である。

注4) てんかん治療中であれば服用中の抗てんかん薬血中濃度を確認する。また、けいれん誘発性薬物 (テオフィリンなど) の過量が疑われる場合は可能であれば血中濃度を確認する。

注5) 必要に応じて頭部 MRI または CT を行い原因を探索する。必要があれば急性症候性発作に準じて治療を開始する。心因性発作の鑑別や治療効果の判定のために持続脳波モニタリングができれば理想的であるが、困難であっても、治療後にてんかん重積状態が終息しているか脳波で確認することが望ましい。

注6) 髄膜炎・脳炎などが疑われる症例は髄液検査を行う。髄液一般、培養、検鏡などのほかに、後に抗神経抗体などの検索ができるように一部を冷凍保存することが望ましい。

図1 | てんかん重積状態の治療フローチャート [文献1)-5)より作成] てんかん診療ガイドライン2018, 日本神経学会 (監) てんかん診療ガイドライン」作成委員会 (編), 医学書院, 東京, 2018

# てんかん診療ガイドライン2018

- 我が国のガイドラインでは、痙攣重積の2nd lineとして、LEV、FPHTいずれも有効であり推奨されている。
- フェニトイン/FPHTは、低血圧、不整脈を生じうる。
- LEVに関しては、薬剤相互作用が少なく、有害事象も少ないが  
**我が国では急性期てんかん重積発作に対する保険適応はない。**

# Up to date(最終閲覧2023年10月25日)

Convulsive status epilepticus in adults: Management >  
EMERGENCY ANTISEIZURE TREATMENT >  
Generalized convulsive status epilepticus (GCSE) >

## 成人における痙攣重積に対するアルゴリズム

### • 第一選択薬：BZ

ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム

### • 第二選択薬：

ベンゾジアゼピン投与後、投与経路確保後

FPHT/フェニトイン、LEV、バルプロ酸 (VAP)

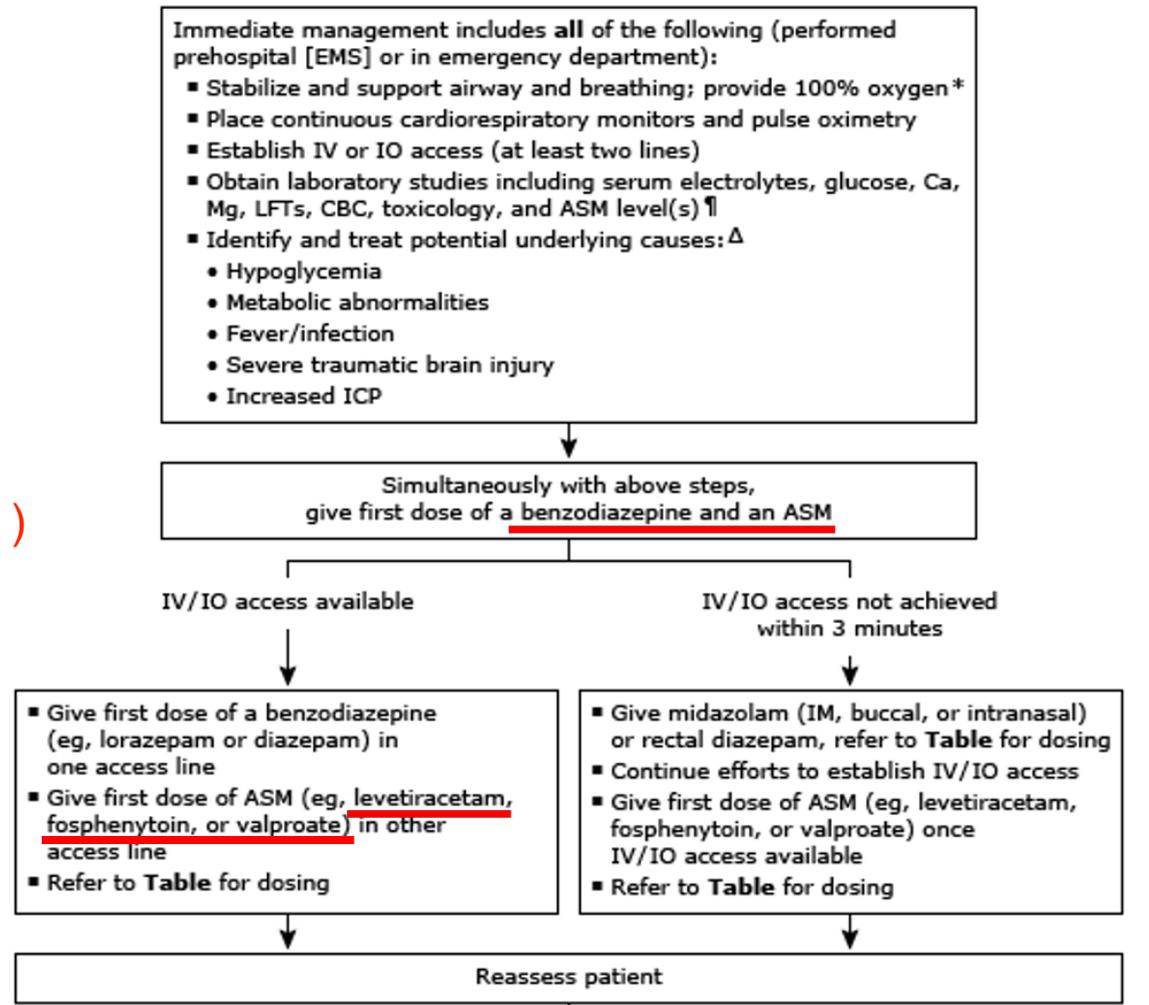
の投与

### 上記の治療後も発作が継続している場合

• フェノバルビタール、ラコサミドを考慮

30分以上痙攣継続→難治性てんかん重積と判断

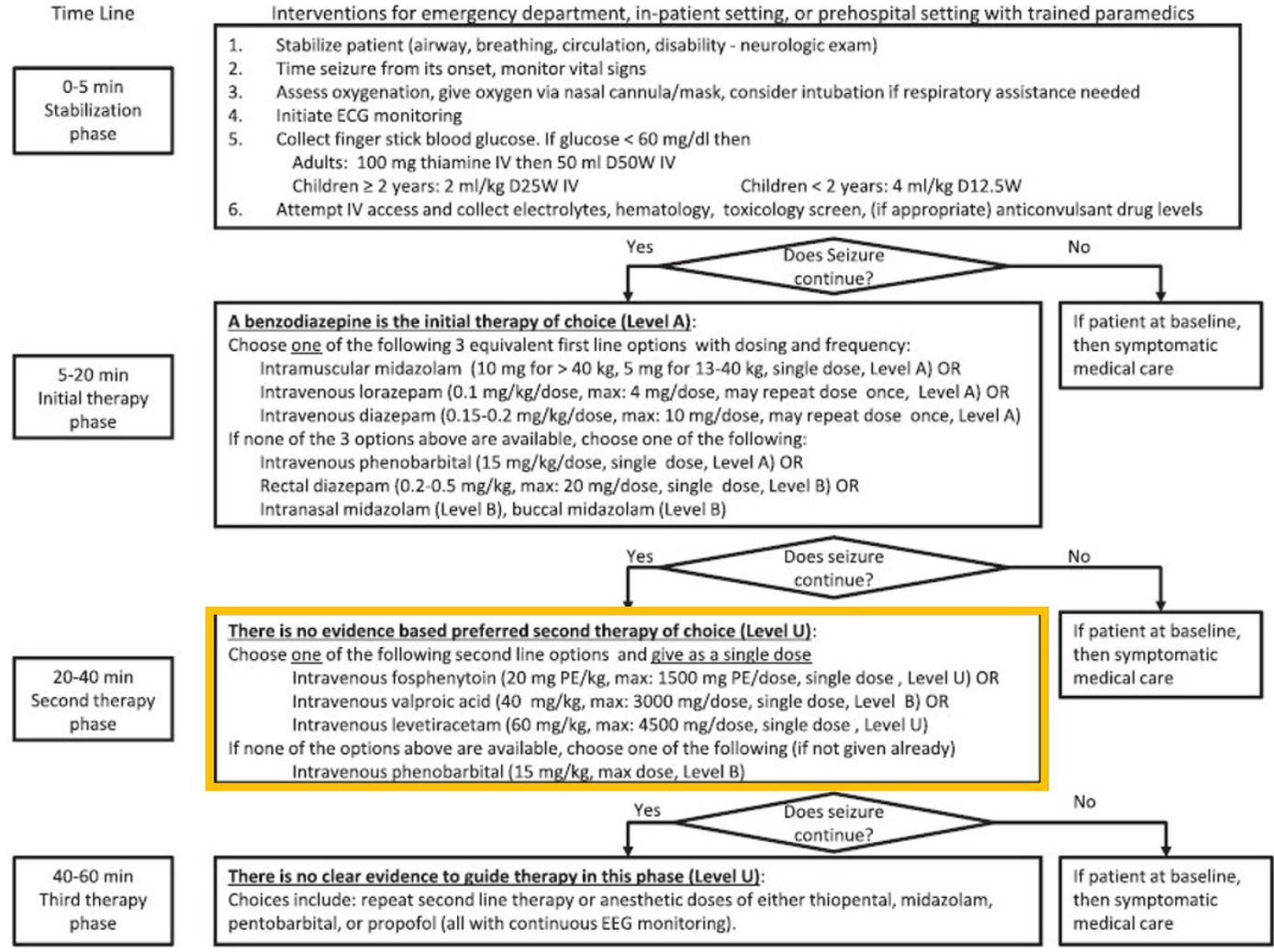
ミダゾラム、プロポフォール、ペントバルビタールの使用を考慮する。



# American Epilepsy Society 2016の推奨

38件のRCTよりガイドラインを作成

成人、小児合わせた治療アルゴリズム  
成人、小児を合わせたRCTは3件のみ

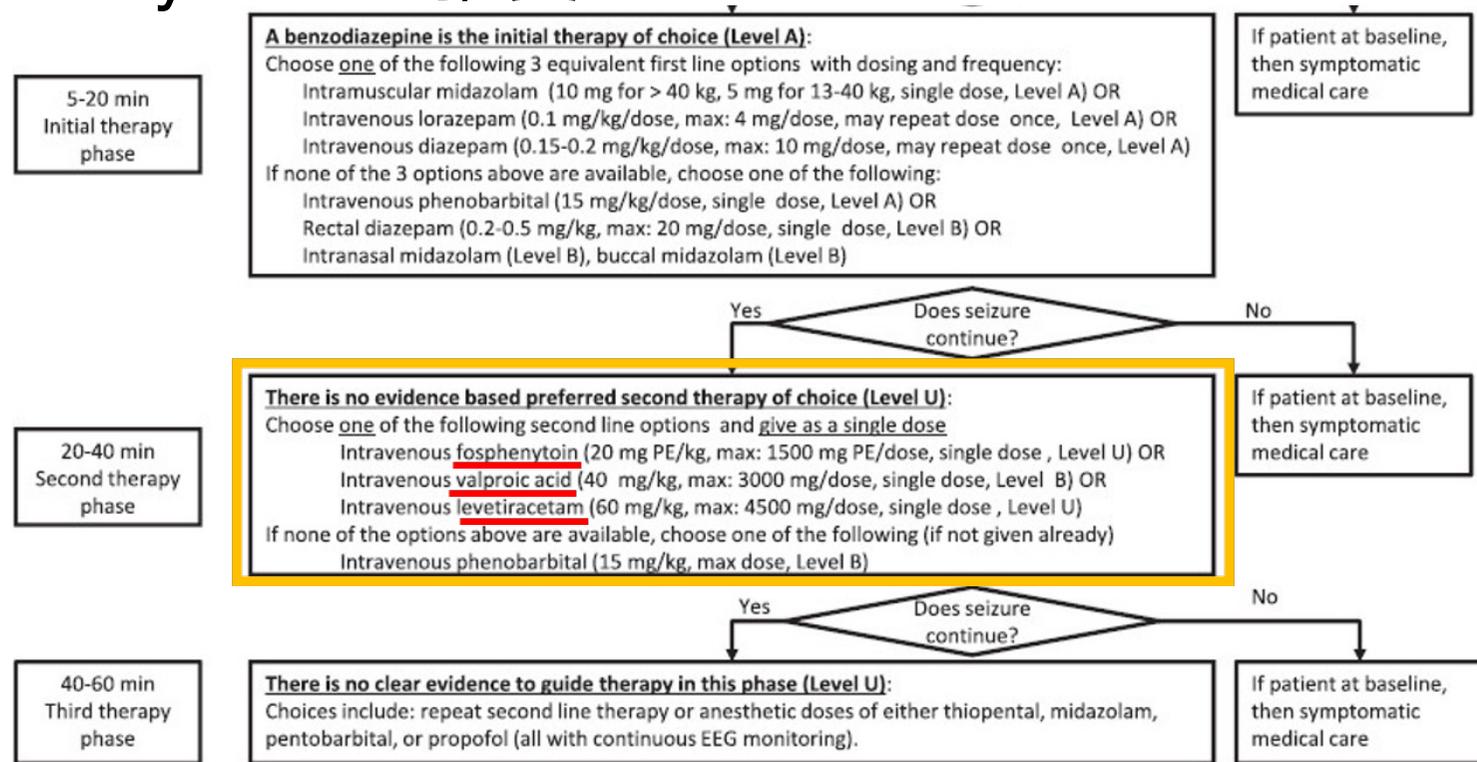


# American Epilepsy Society 2016の推奨

- First line  
ジアゼパム静注、ロラゼパム静注、ミダゾラム筋注の使用の言及
- 上記ができない場合  
フェノバルビタール静注、経直腸的ジアゼパム、ミダゾラム点鼻

↓ 発作が継続した場合

- Second line (薬剤に優劣はなし)
    - FPHT静注 (レベルU)
    - VAPの静注 (レベルB)
    - LEV静注 (レベルU)
  - 上記ができない場合  
フェノバルビタール静注
- の推奨である。



エビデンスレベル  
 レベルB：1つ以上のClass II または3つ以上のClass III 研究  
 レベルU：研究が不十分  
 VAPの場合は、ClassIIの研究

# American Epilepsy Society 2016の推奨

- second lineの治療（BZ投与しても発作持続時間が20分以上継続）  
FPHT（レベルU）、VAP（レベルB）、LEV（レベルU）は同程度の効果で優劣はつけられないという評価

VAPのみ、レベルBのエビデンス  
Class IIのエビデンスとして、  
イランの2施設による2歳以上の小児60人対象  
のフェノバルビタール vs VAPの  
前向きRCTで77%vs90%で発作停止

Eur J Paediatr Neurol. 2012 Sep;16(5):536-41.

Class I: Prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment in a representative population. The following are also required:

a. No more than two primary outcomes specified

b. Concealed allocation

c. Exclusion/inclusion criteria clearly defined

d. Relevant baseline characteristics presented and substantially equivalent between treatment groups, or appropriate statistical adjustment for differences

e. Adequate accounting for dropouts (with at least 80% of enrolled subjects completing the study) with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias

f. Demonstration of superiority in a superiority study design or demonstration of noninferiority using a 10% margin in a noninferiority design

**Class II:** A prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment that lacks one or two criteria a–e (see class I) or a prospective matched group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets criteria a–e

Class III: All other controlled trials in a representative population, where outcome is independently assessed, or independently derived by objective outcome measurements

Class IV: Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion

Epilepsy Curr. 2016 Jan-Feb;16(1):48-61.

# 各ガイドラインにおける推奨 まとめ

## てんかん診療ガイドライン2018

- 2nd line : FPHTまたは、フェノバルビタールまたはミダゾラム、またはLEVで、有効性は同等とされている。
- LEVは、てんかん重積の急性期に保険適応がないが、副作用は少ない。

てんかん診療ガイドライン2018, 日本神経学会 (監)

「てんかん診療ガイドライン」作成委員会 (編), 医学書院, 東京, 2018

## Up to date

- 2nd lineは、FPHT、LEV、VAPで効果は同等

## American Epilepsy Society2016

- second lineの治療に関して、発作持続時間が20分以上の場合) FPHT ( レベルU )、VAP ( レベルB )、LEV ( レベルU ) は同程度の効果で優劣はつけられないという評価

Epilepsy Curr. 2016 Jan-Feb;16(1):48-61.

# 最近の質の高いRCT

Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial.

2020年に米国からの多施設前向きRCT

**P** : 2歳以上のBZ抵抗生のSE患者462人

**I** : FPHT ( 20 mg/kg、最大投与量 1,500 mg) 118人

**C** : LEV ( 60 mg/kg, 最大投与量 4,500 mg) 145人

**O** : 60分後の発作停止率

結果 : LEV 47% ( 68/145 )、FPHT 45% ( 53/118 ) であった。

薬剤による有意差はなく、safety outcome : 有意差なし(低血圧、呼吸抑制など)

## 他の文献やガイドライン

各ガイドラインの推奨やsystematic review、RCTでは優劣は明らかでない。

# EBMの実践: 5 Steps

**Step1: 疑問の定式化(PICO)**

**Step2: 論文の検索**

**Step3: 論文の批判的吟味**

**Step4: 症例への適用**

**Step5: Step1-4の見直し**

# 文献の検索

NIH National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

PubMed®

convulsive status epilepticus treatment

Advanced Create alert Create RSS

Log in

Search

User Guide

Save Email Send to

Sort by: Most recent

Display options

- Pubmedで検索
- 成人（18歳以上）
- RCTで絞り検索

→ RCTがヒットするが  
本症例と状況が異なる

PCAS : post cardiac arrest syndrome

EEG : Electroencephalogram

GCSE : generalized convulsive status epilepticus

フェノバルビタール、バルプロ酸の  
長期的な転帰の  
RCT

PCAS後のミオク  
ローヌスに対する  
EEGや治療効果に  
関連

GCSEにおける3rd  
line(補助療法)にお  
けるバルプロ酸VS  
プラセボRCT

1  [Long-term follow-up of phenobarbital versus valproate for generalized convulsive status epilepticus in adults: A randomized clinical trial.](#)  
Cite Liu G, Wang Y, Tian F, Jiang M, Huang H, Chen W, Zhang Y, Su Y.  
Share Epilepsy Res. 2023 Sep;195:107187. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2023.107187. Epub 2023 Jul 8.  
PMID: 37467704 **Free article.** Clinical Trial.  
OBJECTIVE: Intravenous phenobarbital is frequently offered to patients with generalized **convulsive status epilepticus** (GCSE) in China, but its long-term benefits are unclear. ...METHODS: This randomized clinical trial with a 12-month follow-up was performed i...

2  [Myoclonus in comatose patients with electrographic status epilepticus after cardiac arrest: Corresponding EEG patterns, effects of treatment and outcomes.](#)  
Cite Nutma S, Ruijter BJ, Beishuizen A, Tromp SC, Scholten E, Horn J, van den Bergh WM, van Kranen-  
Share Mastenbroek VH, Thomeer EC, Moudroux W, Aries M, van Putten MJ, Hofmeijer J; TELSTAR Investigators.  
Resuscitation. 2023 May;186:109745. doi: 10.1016/j.resuscitation.2023.109745. Epub 2023 Feb 22.  
PMID: 36822459 Clinical Trial.  
OBJECTIVE: To clarify the significance of any form of myoclonus in comatose patients after cardiac arrest with rhythmic and periodic EEG patterns (RPPs) by analyzing associations between myoclonus and EEG pattern, response to anti-seizure medication and neurological outcome. DESI ...

3  [Valproic acid as adjuvant treatment for convulsive status epilepticus: a randomised clinical trial.](#)  
Cite Sharshar T, Porcher R, Asfar P, Grimaldi L, Jabot J, Argaud L, Lebert C, Bollaert PE, Harlay ML,  
Share Chillet P, Maury E, Santoli F, Blanc P, Sonneviller R, Vu DC, Rohaut B, Mazeraud A, Alvarez JC, Navarro V, Clair B, Outin H; Valse investigators and for the Groupe d'Explorations Neurologiques en Reanimation (GENER).  
Crit Care. 2023 Jan 9;27(1):8. doi: 10.1186/s13054-022-04292-7.  
PMID: 36624526 **Free PMC article.** Clinical Trial.  
BACKGROUND: Generalised **convulsive status epilepticus** (GCSE) is a medical emergency.

# 文献の検索

NIH National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

PubMed®

convulsive status epilepticus levetiracetam fosphenytoin

Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sort by: Most recent Display options

Filters applied: Randomized Controlled Trial, Adult: 19+ years. [Clear all](#)

1 **Levetiracetam versus fosphenytoin as a second-line treatment after diazepam for adult convulsive status epilepticus: a multicentre non-inferiority randomised control trial.**

Cite Share  
Nakamura K, Marushima A, Takahashi Y, Mochizuki M, Kimura A, Fukuda Y, Asami M, Nakamoto H, Egawa S, Kaneko J, Unemoto K, Kondo Y, Yonekawa C, Uchida M, Hoshiyama E, Yamada T, Maruo K, Ishikawa E, Matsumaru Y, Inoue Y; IENE ECT with the LIFE study group.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023 Jan;94(1):42-48. doi: 10.1136/jnnp-2022-329485. Epub 2022 Oct 7.  
PMID: 36207063 **Free PMC article.** Clinical Trial.  
OBJECTIVE: **Status epilepticus** (SE) is an emergency condition for which rapid and secured cessation is crucial. Although **fosphenytoin** (FPHT) is recommended as a second-line treatment, **levetiracetam** (LEV) reportedly has similar efficacy, but higher safet ...

2 **Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial.**

Cite  
Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, Rogers A, Barsan W, Cloyd J,

•Pubmedで今回症例を通して  
使用したLEV、FPHTを含んで  
検索（2023年10月25日時点）

条件

•成人（18歳以上）

•RCT

今回これを選択

# 取り上げた論文

**IENE ECT with the LIFE study group.**

**Levetiracetam versus fosphenytoin as a second-line treatment after diazepam for adult convulsive status epilepticus: a multicentre non-inferiority randomised control trial.**

**成人における痙攣重積発作に対するBZ投与後の2nd line  
の治療として、LEVとFPHTを比較した  
日本の多施設前向き無作為化非劣勢試験**

# EBMの実践: 5 Steps

**Step1: 疑問の定式化(PICO)**

**Step2: 論文の検索**

**Step3: 論文の批判的吟味**

**Step4: 症例への適用**

**Step5: Step1-4の見直し**

## Step3：論文の批判的吟味

### 論文の背景：分かっていること

- FPHT、LEVはてんかん重積状態の二次治療として推奨され、効果も優劣はないとされている。しかしフェニトイン/FPHTは、重篤な副作用が高齢者に特に多いという報告もある。一方LEVは急性のてんかん重積発作に対して保険適応がない。

### 論文の背景：分からないこと

- LEVとFPHTについては質の高い研究が少ないため、有効性や安全性については明確な結論が出ていない。

# 既存治療は確立されているか？

- 痙攣重積の2nd lineの治療薬としてフェニトインが使用され、有効性は認められている。  
Neurol Clin. 1995 Aug;13(3):529-48.
- そのプロドラックであるFPHTは副作用が少なく、ガイドラインでも推奨されている。  
Lancet. 2020 Apr 11;395(10231):1217-1224.  
Neurocrit Care. 2012 Aug;17(1):3-23.

→ 確立していると言える

# 非劣性試験を行うのに適しているか？

- 特にフェニトインに関しては心血管系イベント（低血圧）などの有害事象は報告されており、FPHTも同様に生じうると考えられる。

Neurol Res. 2002 Dec;24(8):842-8.

- LEVとFPHTを比較した研究では、FPHTの方が昇圧剤が多く必要であったという観察研究もあるが、RCTでは副作用は有意差ないという結果も出ている。

Front Neurol. 2020 Jul 2;11:615.

Lancet. 2020 Apr 11;395(10231):1217-1224.

- 我が国ではてんかん重積の急性期ではLEVの保険適応はなく、効果が同等であれば、副作用の低い薬剤を選択する有益性を尊重すると考えられ、この試験を行う意義がある。

# 論文のPICO

**P** : 5分以上の痙攣発作または2分以上の意識障害を伴う間代性痙攣で  
ジアゼパム 1-20 mg 静脈内投与された患者

**I** : LEVを投与した群 ( 1000-3000 mgの 2~5 mg/kg/min )

**C** : FPHTを投与した群 ( 22.5 mg/kgを 3 mg/kg/min  
または 150 mg/minを超えない投与速度で静脈内投与した )

**O** : 治験薬の投与開始後 30 分以内の発作停止率

# Step3 : 論文の批判的吟味

## Inclusion criteria

日本の一般的な救急救命センターに搬送された患者  
(難治性てんかん患者専門ではない)

以下のいずれかを満たすてんかん重積状態を伴う。

- ・ **意識障害を伴う 5分以上の連続発作**
- ・ **2 分以上の断続的な発作**

# Step3 : 論文の批判的吟味

## Exclusion criteria

- 20歳未満
- 以前に本試験に登録された患者
- 治療前に気管挿管された患者
- LEV、FPHTにアレルギーがある
- 妊娠
- 心因性痙攣
- Non-Convulsive Seizures
- 参加の同意が得られない
- 医師が不適と判断  
(明確な判断基準の明記はなし)

# Patient characteristics

中高年-高齢者が対象  
男性が多い

薬剤の副作用を加味されている。

ほとんど強直間代性  
発作次いで、複雑部分発作

SE の主な原因は、  
過去の脳卒中が多く、特発性、脳腫瘍、  
急性期脳卒中と続く。

## Basic characteristics

Group	FPHT	LEV	P value
<b>n</b>	<b>80</b>	<b>93</b>	
Age, year	65±19	67±16	0.51
Male sex, (%)	57 (71.3)	60 (64.5)	0.32
Height, cm	163.0±9.1	161.5±9.7	0.32
Body weight, kg	60.3±13.1	57.9±12.5	0.22
Previous history of liver disease	3 (3.7)	3 (3.2)	0.87
Serum creatinine level on admission, mg/dL	0.87 (0.7, 1.1)	0.86 (0.6, 1.1)	0.48
Type of status epilepticus			0.48
Tonic clonic seizure	57 (71.3)	72 (77.4)	
Tonic seizure	0 (0)	1 (1.1)	
Repeated partial seizures	10 (12.5)	10 (10.8)	
Absence of seizures	0 (0)	1 (1.1)	
Complex partial seizure	13 (16.3)	9 (9.7)	
Cause of status epilepticus			0.37
Idiopathic seizure	19 (23.8)	15 (16.1)	
Acute stroke	6 (7.5)	12 (12.9)	
Old stroke	22 (27.5)	31 (33.3)	
Acute trauma	2 (2.5)	2 (2.2)	
Old trauma	5 (6.3)	1 (1.1)	
Brain neoplasm	11 (13.8)	12 (12.9)	

# Primary outcome

治験薬の投与開始後 30 分以内の発作停止率

以下を**失敗**と判断

- 痙攣の継続
- 痙攣が 30 分以内に再発
- 第三選択治療（ミダゾラム、プロポフォール、チオペンタール、チアミラール）が 30 分以内に導入された場合

# Secondary outcome

- **24時間以内の発作再発率**

脳波によって検出された明らかな痙攣発作または非痙攣発作によって確認される。

挿管や集中治療を含むその他の治療は、プロトコールでは規定はない。

- **重篤な有害事象の発生率**

試験薬によって誘発される可能性のある、心停止、生命を脅かす不整脈、呼吸停止、低血圧など

- **24時間以内の挿管率**

## Step3：論文の批判的吟味

### ランダム割り付けの仕方は？

- 登録されたデータをEDC：electronic data capturingを使用し、ランダムにFPHTグループとLEVグループへ割り付けされた。

### Baselineは同等か？

- 強直間代性痙攣はFPHT群では71.3%、LEV群では77.4%
- SEの主な原因は、過去の脳卒中による症候性てんかんが多いが、P値  $> 0.05$  で両群で偏りは見られない。
- BMI、身長、体重、年齢も同様に両群で偏りはない。

# 全ての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？

- FPHT群の2名とLEV群の1名は、心因性てんかん発作と診断、対象から除外したFPHT群80人、LEV群93人の計173名  
→ **FAS ( Full Analysis Set** : 研究の途中で追跡不能となった者や研究参加を撤回した者などを含めず解析したもの) である。
- PPS ( Per Protocol Set : 計画どおりに治療を完了した被検だけを対象に解析) ではない。  
→ プロトコール違反は8名 (LEV群 7名 500 mg、FPHT群1名120 mg)  
解析→FPHT、LEVの投与量が少ない人数が多く、過小評価される可能性があるが、LEVの非劣性に関して影響は少ない。

## Step3 : 論文の批判的吟味

盲検化されているか？

**非盲検化**

(治験参加者、治療者、評価者、分析者は盲検化されていない)

# 解析手法

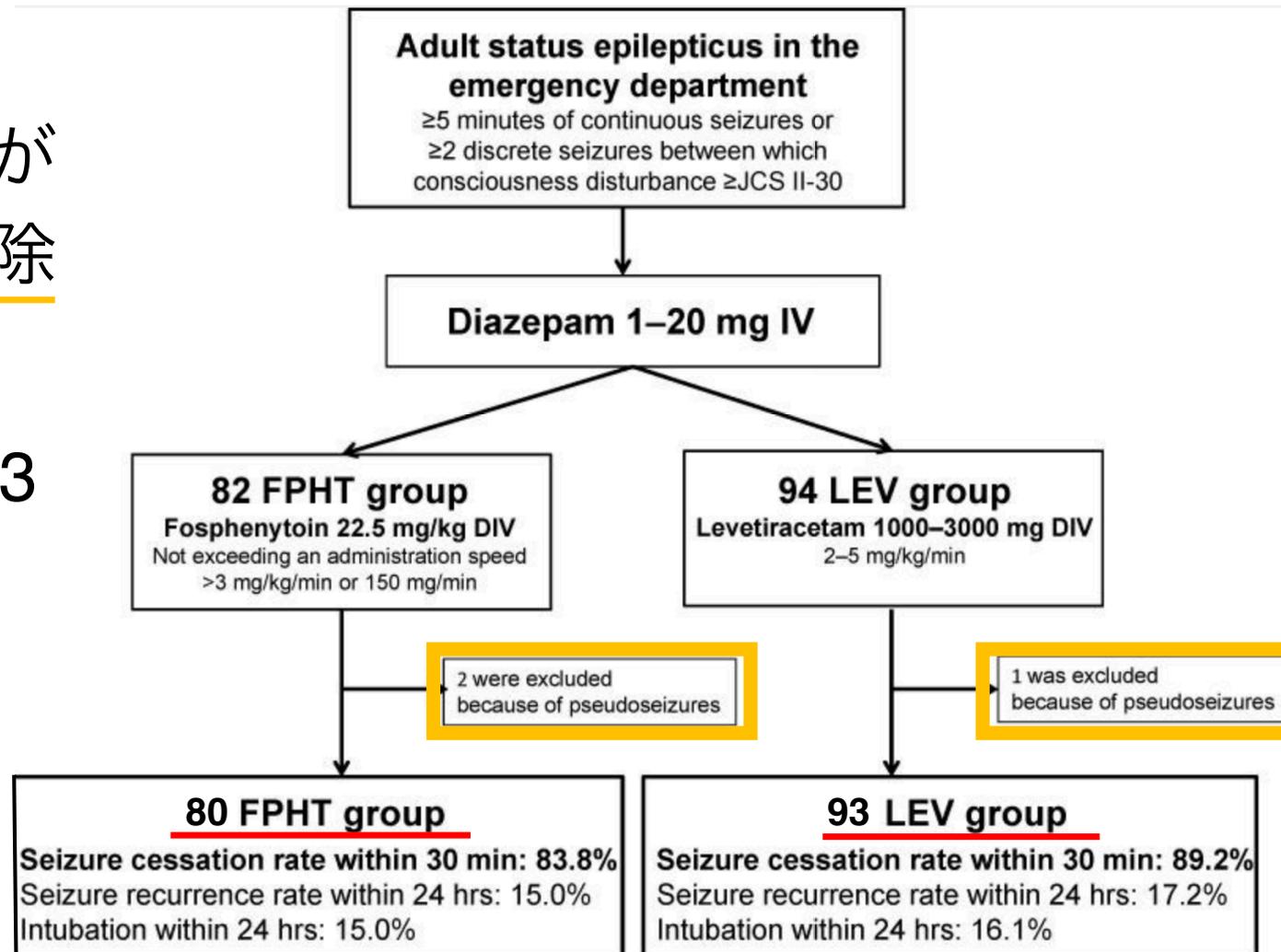
- Primary outcome : ファリントン・マニング検定  
非劣性マージン 絶対差 20%
- Secondary outcome :  $\chi^2$  検定
- その他の解析 : Studentのt検定、 Mann-Whitney U 検定
- 統計分析は、 SAS V.9.4  
(SAS Institute、米国ノースカロライナ州ケアリー) を使用
- P 値 :  $< 0.05$  を有意と評価

# 結果

## ・症例数は十分か？

実際は、症例数は 3名が心因性痙攣と判断され除外された。

FPHT群80人、LEV群93人の計173名



# 症例数は十分か？

- BZ単独だと50-65%の有効性の報告がある。N Engl J Med. 1998 Sep 17;339(12):792-8.
- BZ+FPHTの有効性は、治験薬投与後30分後の発作停止率の報告であることも考慮し65%と見積もる。Lancet Neurol. 2016 Jan;15(1):47-55.
- 発作停止率に関して、フェニトインの最低有効率が45%である。N Engl J Med. 1998 Sep 17;339(12):792-8.



**本研究ではFPHTの最低有効率が同程度と考え、絶対差非劣性マージンを20%と設定した。**

# 症例数は十分か？

非劣性マージン：20%

第1種の過誤確率 ( $\alpha$ エラー) = 0.05

第2種の過誤確率 ( $\beta$ エラー) = 0.2

の場合においては、

サンプル サイズは各グループ88人の合計176 人

→ 実際は173人で下回っている。

# 結果の評価：Primary outcome

- 治験薬投与後 30 分以内の発作停止率  
FPHT 群で 83.8% (67/80)  
LEV 群で 89.2% (83/93)  
発作停止率は差が 5.5% (95%CI -4.7 ~ 15.7、 $p=0.29$ )
- 有意差はないが、Farrington-Manning検定で  $p < 0.001$  (非劣性マージン20%) と 非劣性が証明された。

Group	FPHT	LEV	P value
n	80	93	
Primary outcome			
Seizure cessation within 30 min, n (%)	67 (83.8)	83 (89.2)	0.29

# 結果の評価：Secondary outcome

- 24時間以内の発作再発率：FPHT群で15%、LEV群で17.2% (p=0.70)
- 24時間以内の挿管率：FPHT群で15.0%、LEV群で16.1% (p=0.84) 有意差なし。

Group	FPHT	LEV	P value
n	80	93	
Primary outcome			
Seizure cessation within 30 min, n (%)	67 (83.8)	83 (89.2)	0.29
Secondary outcome			
<u>Seizure recurrence rate within 24 hours, n (%)</u>	<u>12 (15.0)</u>	<u>16 (17.2)</u>	<u>0.70</u>
<u>Intubation within 24 hours, (%)</u>	<u>12 (15.0)</u>	<u>15 (16.1)</u>	<u>0.84</u>

# 各群の結果

- 入院7日後のModified Rankin Scale 0および1  
→FPHT群の46.3%、LEV群の42.0%
- 死亡：FPHT群 3名、LEV群 2名

## Modified Rankin Scale

0：全く症状なし	自覚症状、他覚症状はない
1：症候あるが明らかな障害はなし	自覚・他覚症状あるが、活動制限なし
2：軽度の障害	活動制限はあるが、日常生活は自立
3：中等度の障害	外出に介助必要
4：中等度-重度の障害	歩行、食事、トイレなど介助必要
5：重度の障害	常に介助が必要
6：死亡	

Group	FPHT	LEV	P value
<b>n</b>	<b>80</b>	<b>93</b>	
Other outcomes			
Modified Rankin Scale 7 days after admission			0.74
0 (no symptoms)	21 (26.3)	26 (28.0)	
1 (no significant disability)	16 (20.0)	13 (14.0)	
2 (slight disability)	8 (10.0)	6 (6.5)	
3 (moderate disability)	7 (8.8)	8 (8.6)	
4 (moderately severe disability)	14 (17.5)	18 (19.4)	
5 (severe disability)	11 (13.8)	20 (21.5)	
6 (dead)	3 (3.8)	2 (2.2)	

(旧版) 脳卒中ガイドライン2009年第2版 付録 表9を参考に作成

# 治療薬に関連した有害事象

- 治療後1時間以内に重篤な有害事象が発生したのは、FPHT群で3例（心停止、呼吸停止、低血圧イベント）有害事象が報告された。
- LEVではなし。
- 副作用における両群の有意差はなし。

Serious adverse events related to study drugs			
Group	FPHT	LEV	P value
<b>n</b>	<b>82</b>	<b>94</b>	
Serious adverse event within 1 hour, n (%)	3 (3.7)	0 (0)	0.061
<u>Cardiac arrest</u>	1 (1.2)	0 (0)	
<u>Respiratory arrest</u>	1 (1.2)	0 (0)	
<u>Hypertension</u>	1 (1.2)	0 (0)	
Serious adverse event within 24 hours, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Serious adverse event within 7 days, n (%)	0 (0)	0 (0)	

# Step3 : 論文の批判的吟味

## 結果の解釈

- 本研究ではprimary outcomeにおける統計学的に有意差はないが、**非劣性マージン20%**で非劣性と判断された。
- しかし非劣性マージン研究の設計によって異なり、本研究では予定していたサンプル数を届かなかった。
- さらにジアゼパムによる発作停止とは無関係に第二選択薬を投与し、さらにジアゼパムの投与量は、医師の裁量により各症例で異なるため、primary outcomeに影響を与える恐れがある。

# Step3 : 論文の批判的吟味

## 結果の解釈

- Secondary outcomeは、特に治療薬の影響を見ている可能性が高いと考えるが有意差はない。
- LEVの投与量は1000-3000mgと臨床医の判断により投与量が異なるため、発作停止率に影響が出る可能性がある。
- **非盲検**で行われているため、**意識的または無意識のバイアス**の可能性  
がある。

# Step3 : 論文の批判的吟味

## 結果の解釈

- 有害事象に関しては、両群で有意差はなかった。
- しかしサンプル数が少なく、ジアゼパムの投与量、LEVの投与量が各症例で異なる可能性があり、**治療薬の有害事象を正確に評価しているとは言い難い。**

# 論文をまとめると

- 非盲検であることや薬剤の投与量が各症例で異なり、バイアスが生じやすい試験であり、正確な比較にならない可能性がある。
- 今回のRCTでは、n数も少ないため非劣性でない可能性がある。

# EBMの実践: 5 Steps

**Step1: 疑問の定式化(PICO)**

**Step2: 論文の検索**

**Step3: 論文の批判的吟味**

**Step4: 症例への適用**

**Step5: Step1-4の見直し**

# 患者への適応

- **目の前の患者のPICOを確認**
- 今回の論文のエビデンス
- ガイドラインの推奨や他の文献エビデンス  
(大きなRCT、メタアナリシスなど)
- 患者の病状と周囲を取り巻く環境はどのようなものか？
- 医療者の臨床経験はどのようなものか？
- 目の前の患者に対してどうするか？

# Step1: 疑問の定式化(PICO)

**P** : 脳出血による痙攣重積発作の75歳男性

**I** : BZに加えて**LEV**を投与した場合と

**C** : BZに加えて**FPHT**を投与した場合と比較して

**O** : 発作停止率が改善するのか？

薬剤による有害事象は減るのか？

## Step4：症例への適応

### 目の前の患者と研究対象の比較（症例/論文）

- 年齢：75歳→論文では比較的高齢者
  - 併存疾患：脳腫瘍/論文では脳卒中が最多
  - セッティングも難治性てんかんを扱う専門機関ではなく、一般的な救命救急センター
- 症例の背景としては、合致することが多い。**

# 患者への適応

- 目の前の患者のPICOを確認
- **今回の論文のエビデンス**
- ガイドラインの推奨や他の文献エビデンス  
(大きなRCT、メタアナリシスなど)
- 患者の病状と周囲を取り巻く環境はどのようなものか？
- 医療者の臨床経験はどのようなものか？
- 目の前の患者に対してどうするか？

# 今回の論文

- inclusion criteriaは全て満たしている。
  - ✓ 日本の一般的な救急救命センターに搬送された患者  
(難治性てんかん患者専門ではない)
  - ✓ 意識障害を伴う 5 分以上の連続発作
- エビデンス
  - 非劣性の可能性があるが、当初設計よりもサンプルが少なく、非劣性マージンの影響も受けるため、更なる研究が必要である。

# 患者への適応

- 目の前の患者のPICOを確認
- 今回の論文のエビデンス
- **ガイドラインの推奨や他の文献エビデンス  
(大きなRCT、メタアナリシスなど)**
- 患者の病状と周囲を取り巻く環境はどのようなものか？
- 医療者の臨床経験はどのようなものか？
- 目の前の患者に対してどうするか？

# ガイドラインの推奨

American Epilepsy Society2016や日本のガイドラインでは  
LEV、FPHTの有効性、安全性において優劣に大きな差はない

# 他のエビデンス

- BZ抵抗性の SE 患者における**60分後の発作停止率**は、LEV 47%、FPHT 45%で 有効性や有害事象に有意差はなし

Lancet. 2020 Apr 11;395(10231):1217-1224.

- 最新のネットワークメタアナリシスの薬剤間比較  
成人におけるLEV vs FPHTの**60分間の発作停止率**では優劣は言えない。

(4 件の研究; リスク比 1.05、95% CI 0.94 - 1.17、 $I^2 = 36$  ;  $p = 0.42$ )

有害事象に関しては、3件の研究の比較

FPHTよりもLEVの方が心血管系のイベントが少ない可能性があるが、研究間の異質性が大きく、エビデンスとしては低-中程度の報告

(リスク比 0.62、95% CI 0.42 - 0.91、 $I^2 = 0$ 、 $p = 0.01$ )

Seizure. 2022 Nov;102:74-82.

# 患者への適応

- 目の前の患者のPICOを確認
- 今回の論文のエビデンス
- ガイドラインの推奨や他の文献エビデンス  
(大きなRCT、メタアナリシスなど)
- **患者の病状と周囲を取り巻く環境はどのようなものか？**
- **医療者の臨床経験はどのようなものか？**
- **目の前の患者に対してどうするか？**

# 患者への適応

## 患者の病状と周囲を取り巻く環境はどのようなものか？

- 高齢者の脳出血による痙攣重積であり、治療薬も同様であり論文と症例の背景も同様である。

## 医療者の臨床経験はどのようなものか？

- 当院ではいずれの薬剤もERですぐに使用することは可能である。臨床経験としてはどちらも使用経験あるが、最近はLEVを取り扱うことが多くなった。当院では成人に対して経験的にLEVあるいはFPHTを使用し、VAPなどは使用することが少ない。
- 薬価としては、コスト：FPHT 750 mg 1A 6419円 LEV500 mg 1A 731 - 1484円  
→LEVがコストとしては安い。
- **目の前の患者に対してどうするか？**  
→どちらがより推奨できるという根拠は現状なく、使用者の範疇で選択することになる。コストとしてはLEVの方が安いですが、SE急性期には我が国では保険適応なし

# EBMの実践: 5 Steps

**Step1: 疑問の定式化(PICO)**

**Step2: 論文の検索**

**Step3: 論文の批判的吟味**

**Step4: 症例への適用**

**Step5: Step1-4の見直し**

# Step5 : Step1-4の見直し

## Step1 疑問の定式化

- 痙攣に対する薬剤選択で適切なものは？

## Step2 情報の収集

- ガイドラインや他の文献において、痙攣重積に対する2nd lineの推奨はあるが優劣はない。

## Step3 情報の批判的吟味

- 今回のRCTでは非劣性の可能性もあるが、論文のn数やデザインによって異なる可能性があり更なる研究が必要である。

## Step4 患者への適応

- 現状投与に優先順位をつけることは難しく、現場で使用に慣れていたり、すぐ使用できる薬剤を使用するのが現実的である。