第7章

脳神経蘇生

NR : Neuroresuscitation

作業部会員 (五十音順)

安心院 康彦 帝京大学医学部救急医学講座
岩瀬 正顕 関西医科大学総合医療センター脳神経外科
畝本 恭子 日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野
後藤 淳 済生会横浜市東部病院脳血管・神経内科
小畑 仁司 大阪府三島救急医療センター
近藤 豊 順天堂大学医学部附属浦安病院救急診療科
一二三 享 聖路加国際病院救急部・救命救急センター
星山 栄成 獨協医科大学脳神経内科救命救急センター
本多 満 東邦大学医療センター大森病院救命救急センター

松本 省二 藤田医科大学脳卒中科
三宅 康史 帝京大学医学部救急医学講座
守谷 俊 自治医科大学附属さいたま医療センター救急科
梁 成勲 国際医療福祉大学熱海病院脳神経内科脳卒中・神経センター
横堀 将司 日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野
若杉 雅浩 富山大学医学部救急・災害医学

協力者 (五十音順)

内田 雅敏 獨協医科大学救急医学講座
岡崎 智哉 香川大学医学部附属病院救命救急センター
熊澤 淳史 堺市立総合医療センター集中治療科
志波 大輝 聖路加国際病院救急部・救命救急センター
鈴木 秀鷹 武蔵野赤十字病院救命救急科
曾 充人 聖路加国際病院救急部・救命救急センター
中村健太郎 鹿児島県立大島病院救命救急センター
則末 泰博 東京ベイ・浦安市川医療センター救急・集中治療科集中治療部門

藤本 佳久 TMG あさか医療センター神経集中治療部
三好ゆかり 順天堂大学医学部附属浦安病院救急診療科
安田 英人 自治医科大学附属さいたま医療センター救急科
矢田部智昭 公立西知多総合病院麻酔科
山川 一馬 大阪医科薬科大学救急医学教室

共同座長 (五十音順)

奥寺 敬 国立大学法人富山大学附属病院先端危機管理医学講座

木下 浩作 日本大学医学部救急医学系救急集中治療医学分野

担当編集委員

永山 正雄 国際医療福祉大学大学院医学研究科脳神経内科学

編集協力者

相原 守夫 GRADE methodologist (GRADE working group, 相原内科医院, 弘前大学医学部消化器血液内科非常勤講師)

1 はじめに

JRC 蘇生ガイドライン 2020 における脳神経蘇生の章は、関連学会（日本脳神経外科救急学会・日本神経救急学会・日本集中治療医学会）のメンバーによる合同委員会を組織し、作業部会とした。

本章は、脳を含む全神経系を対象とした neuro-resuscitation や neurocritical care に関するガイドラインであり、心拍再開後の集中治療（Post-Cardiac Arrest Syndrome：PCAS）など、心肺蘇生に関わる脳神経蘇生は成人の二次救命処置で扱うこととした。

脳神経蘇生領域のトピックについては International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation (CPR)

and Emergency Cardiovascular Care (ECC) Science With Treatment Recommendations (CoSTR) 2015 では Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムでは検討されていなかったため、JRC 蘇生ガイドライン 2015 の中では、エビデンスレビューに基づき作成をしていた。今回の JRC 蘇生ガイドライン 2020 より GRADE システムを用いたシステマティックレビュー（Systematic Review：SysRev）をもとに、JRC として独自に各推奨を作成した。

取り上げるべきトピックについてはタスクフォースメンバーが 17 個に及ぶトピック（表 1）をまず作成し、その中での投票にて優先順位をつけ、それぞれの臨床疑問（clinical question：CQ）を作成した。また、議論の

表 1 候補となったトピック一覧

A. 頭部外傷の初期治療	頭部外傷患者に対して、トラネキサム酸を投与すべきか*
	頭部外傷患者において、高張食塩水を投与すべきか*
B. 脳卒中の初期治療	病院前から救急外来において脳卒中が疑われる患者に対して仰臥位と頭部挙上のどちらを行うか*
	病院前で脳卒中を疑う（意識障害）患者に対して（高濃度）酸素投与を行うか
	病院前で脳卒中が疑われ、嘔吐を伴う患者において、回復体位を行うか
	脳動脈瘤根治療までの間に、くも膜下出血あるいは強く疑われる患者において、血圧管理収縮期 160 mmHg と収縮期 120 mmHg 以下のどちらを行うか
	脳動脈瘤根治療までの間に、くも膜下出血あるいは強く疑われる患者において、鎮痛/鎮静を行うか
	病院前で脳卒中を疑うせん妄（軽度意識障害，“不穏”，acute confusional state）患者に対して行動制限を行うか
	病院前で脳卒中を疑う患者に対して（どのようなとき）大動脈解離を疑うか
C. てんかん重積に対する初期治療	ベンゾジアゼピン抵抗性のてんかん重積患者において、推奨される抗てんかん薬は何か*
	成人のてんかん重積患者においてジアゼパムとロラゼパムのどちらを用いるか*
	全身痙攣重積状態に対する病院前治療は転帰を改善させるか
D. 神経筋疾患の初期治療	神経・筋疾患における急性呼吸不全には、非侵襲的換気法と侵襲的換気法のどちらが有効か*
	神経筋疾患による換気不全が疑われる場合、早期からの換気補助はアウトカムを改善するか
	神経筋疾患による換気不全が疑われる場合、呼吸終末二酸化炭素モニタリングはアウトカムを改善するか
E. その他	Coma Scale は意識障害患者の予後指標となるか
	意識障害患者に対して気管挿管を行うか
	偶発性低体温患者に対する病院前復温は転帰を改善するか
	熱中症患者における病院前冷却方法 輸液は転帰を改善するか

経過で生じた新しいトピックもタスクフォースの議論の上で追加し、計6つのCQを作成した(表1, アスタリスク参照)。

本章では、救命救急部門や救急搬送に関わる、頭部外傷、脳卒中、症候性てんかんや、特に気道呼吸管理が重要である重症筋無力症などの神経筋疾患についてのCQを扱うこととした。

また、わが国において頭部外傷に関しては、『頭部外傷治療・管理のガイドライン第4版(2019)』¹が、脳卒中に関しては『脳卒中治療ガイドライン2015[追補2019]』²が公表されているが、主としてその内容は病院内の専門的治療に関するものである。JRC蘇生ガイドライン2020では、同ガイドラインとの整合性に留意しながらも、病院前救護から初期診療、さらにはICU入院までのトピックスや、初期治療・初期蘇生に関わるトピックスを扱うこととした。

それぞれのCQに対するPICOST (Population: 患者(傷病者), Intervention: 介入, Comparator: 比較対照, Outcome: アウトカム, Study Designs: 研究デザイン, Timeframe: 検索期間もしくは検索日)の決定、特にアウトカム(O)の設定についても、複数のアウトカムを用意した。各アウトカムの重要性の評価を、9点満点とした上で、TFメンバーで修正Delphi法により合議し、重大(Critical: 7~9点)であるものを優先的に採用し、議論の上さらに重要なアウトカム(Important: 4~6点)も必要により採用した。

そのうちPICO形式のトピックスに関するキーワードを組み合わせ、検索式を作成した。文献検索には、MEDLINE (PubMed), the Cochrane Central Register of Controlled Trial, 医学中央雑誌 Web データベースの3つのデータベースを用いた。

CochraneのSysRevガイドラインに準拠し、文献検索の後、おもにSysRevを行うメンバーにより合議しつつ、スクリーニングされ採用論文の可否が決定された。採用されたアウトカムごとに収集したエビデンス総体論文ごとに、バイアスのリスク評価を行い、エビデンス総体の確実性をエビデンスプロファイルを使って要約した。推奨の作成にはGRADEシステムを取り入れ、Evidence-to-Decision (EtD) Tableを作成後、修正Delphi法を用いて全委員の投票により80%以上の同意率を得て推奨を決定した。

2 脳神経蘇生への病院前からの介入

1 頭部外傷の初期治療：抗線溶薬

CQ 頭部外傷患者に対して、トラネキサム酸を投与すべきか？

- 全ての頭部外傷患者
- トラネキサム酸
- プラセボ
- 全ての時点の死亡、神経学的転帰 [Glasgow Outcome Scale (GOS) : Good Recovery : GR/Moderate Disability : MD], 出血の拡大, 脳梗塞合併症, 出血の拡大(量)
- 全てのRCT
- データベース内全ての検索しうる論文 (検索日: 2019年10月26日)

推奨と提案

頭部外傷患者に対して、トラネキサム酸を投与することを提案する(弱い推奨, エビデンスの確実性: 非常に低い, Grade 2D)。

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

頭部外傷による凝固線溶系障害(線溶亢進状態)は、頭蓋内出血を増悪させる一因として重要である。トラネキサム酸はプラスミノゲンのフィブリンへの結合およびプラスミノゲンの活性化を阻害することによりフィブリン分解を防ぎ、止血作用を発揮する。抗線溶薬であるトラネキサム酸の早期投与は頭部外傷の出血性病変の進行に対しての抑制効果が期待される反面、血管閉塞性や出血性合併症と死亡率について検証した大規模研究は少なかった。そのため頭部外傷患者に対してトラネキサム酸の投与が効果的かどうかの臨床的疑問に対してエビデンスを評価する重要性は高い。

データベースから640の論文がスクリーニングされ、重大なアウトカムとしての死亡についての6件のRCTがあった³⁻⁸(エビデンスの確実性: 中等度, バイアスのリスクによりグレードダウン)。

この6件を統合したところ($n=10,044$), トラネキサム酸投与群のうち914名(18.0%)が死亡し、対照群では961名(19.3%)が死亡した(RR 0.93 [95%CI: 0.86~1.01, $p=0.09$])。死亡に関する統合効果推定値は絶対効果として、トラネキサム酸投与により1,000名あ

たり死亡14名減少であった(95%CI: 29名減少~2名増加)⁹。

重大なアウトカムとしての転帰不良(GOSにてSevere Disability: SD, Vegetative State: VS,あるいはmOHSのdependency)について4件のRCTがあった^{5,6,8,10}($n=719$)(エビデンスの確実性:非常に低い, バイアスのリスク, 非一貫性, 不精確さによりグレードダウン)。トラネキサム酸投与群368名のうち57名(15.5%)が神経学的転帰不良であり, 一方, プラセボ群351名のうち61名(17.4%)が神経学的転帰不良であった。神経学的転帰不良に関する効果推定値は, 1,000名の傷病者にトラネキサム酸投与が行われることで神経学的転帰不良が19名少ない(95%CI: 78名減少~80名増加)。

重大なアウトカムとしての血栓性・虚血性合併症について3件のRCTがあった^{4,5,8}(エビデンスの確実性:非常に低い, バイアスのリスク, 非一貫性, 不精確さによりグレードダウン)(RR 1.33 [95%CI: -5.04~0.35, $p=0.06$])。血栓性・虚血性合併症の推定値は, 1,000名の傷病者にトラネキサム酸投与が行われることで5名減少した(95%CI: 9名減少~56名増加)であった。

重大なアウトカムとしての出血性合併症について1件のRCTがあった⁴(エビデンスの確実性:低い, 不精確さにより1段階グレードダウン)。合併症のRRは0.68(95%CI: 0.35~5.04)であり, 推定値は, 1,000名の傷病者にトラネキサム酸投与が行われることで1名減少した(95%CI: 3名減少~2名増加)であった。

エビデンスから決断を導くための枠組み(EtD)

重大なアウトカムのうち最も低いエビデンスの確実性を採用とするため, 「非常に低い」とした。望ましい効果と望ましくない効果のバランスは, 死亡や神経学的転帰不良に関するリスク差は出血性・梗塞性合併症のそれらより大きく, 介入による望ましい効果が望ましくない効果を上回るためおそらく介入が優位であると判断した。直接的成本は, トラネキサム酸は1gで約117円とコストに関する容認性は高く, 投与に伴う労務負担も少ないと判断した。

実行可能性は, トラネキサム酸は安価な薬物であり, WHOの指定するEssential Drug Listにも記載されており, 先進国のみならず途上国でも入手可能である。CRASH-3の参加施設が世界各国にあったように, 広くUniversalに施行しうる介入であった。わが国の医療機関どこでも入手可能な薬物であり, 実行可能性は高いと判断した。推奨については, 頭部外傷患者に対する早期トラネキサム酸投与は, 望ましい効果が望ましくない効果を上回り, コスト面で容認され, 実行可能である。

以上の理由から頭部外傷患者において, トラネキサム

酸を投与することを提案する(弱い推奨, エビデンスの確実性:非常に低い)とした。

患者にとっての価値とJRCの見解

本CQにおいては, 頭部外傷患者の急性期治療として, トラネキサム酸を使用した各アウトカムについて合併症が少ないことを重要視した。重症度や病型に関する検討はなされていないので, 実施に関しては症例ごとの判断に委ねられる。今後, 実施された症例において, 介入, 非介入のモニタリングとアウトカムの評価と病型や重症度, 至適投与量, 投与タイミングの検討を要する。

今後の課題

頭部外傷では受傷早期に凝固線溶異常を認め, 転帰の悪化にも関与することが報告されてきた^{11,12}。CRASH-2および3試験^{6,7}では, 受傷後早期のトラネキサム酸投与の有効性が報告された。頭部外傷患者では, D-dimerが転帰予測因子として有用であるという報告が散見される¹²⁻¹⁴。わが国における「外傷急性期凝固線溶動態に関する多施設共同後ろ向き観察研究(J-OCTET)」¹⁵の結果では, D-dimer値40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の患者では生存率に差がなく, 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の患者ではトラネキサム酸投与は生存期間を有意に延長したという。この報告では, 線溶亢進を示唆するD-dimer高値の症例で有効性が示されたことから, 線溶系反応が亢進している症例に対するトラネキサム酸の効果との関連性が指摘されている。CRASH-3試験の結果は, 受傷後3時間以内の頭部外傷患者へのトラネキサム酸投与が頭部外傷関連死を減少させたが, 主要評価項目の全死亡率は差がなく, サブ解析での中等度の重症頭部外傷で死亡リスクの低下を示したことから, 受傷からの時間推移, D-dimer値の違いなどによる病態に対してのトラネキサム酸の効果についての今後の検証の必要性を示唆している。

2 頭部外傷の初期治療: 高張食塩水

CQ 頭部外傷患者において, 高張食塩水を投与すべきか?

- 成人の頭部外傷
- 高張食塩水
- 高張食塩水液以外の浸透圧性利尿薬
- 全ての死亡, 神経学的転帰良好(mRS 0~2もしくはGR+MD), 頭蓋内圧(ICP)低下, 高ナトリウム血症の発生
- 全てのRCT

① データベース内全ての検索しうる論文 (2019年10月1日まで)

推奨と提案

成人頭部外傷患者への高張食塩水の投与について、推奨も提案も行わない。

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

頭部外傷は脳圧が亢進する病態であり、脳神経予後に影響するとともに、脳ヘルニアを起こすと死に至る。そのため頭部外傷で脳圧を下げることは非常に重要であるが、現在までに最適な浸透圧利尿薬は不明である。米国で頻用される高張食塩水は頭蓋内圧を低下させ、頭部外傷以外のショック状態でも使用される。一方わが国でよく使用されるマンニトールは赤血球の可塑性を上昇させ、脳灌流を改善させるといわれている半面、浸透圧利尿作用による血管内脱水をきたしうる。両者の患者の転帰改善効果については明確になっていないため、頭部外傷において最適な脳浮腫改善薬 (浸透圧利尿薬) を明らかにすることは临床上、重要な課題である。

重大なアウトカムとしての90日後死亡についてRCTが2件あった^{16,17} (エビデンスの確実性：非常に低い)。この2件の研究を統合したところ (2 RCT: $n=58$)、高張食塩水投与群はその他の浸透圧性利尿薬投与群と比較して90日死亡率に差はなく (RR 0.54 [95%CI: 0.23~1.27])、効果推定値とそのCIは、1,000名あたり230名の減少 (95%CI: 385名減少~135名増加) であり、有意差はみられなかった。

重大なアウトカムとしての180日後死亡についてRCTが2件あった^{17,18} (エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスク、不精確さ、非直接性によりグレードダウン)。この2件の研究を統合したところ (2 RCT: $n=85$)、高張食塩水投与群はその他の浸透圧性利尿薬投与群と比較して180日死亡率に差はなく (RR 0.82, [95%CI: 0.45~1.52])、効果推定値とそのCIは、1,000名あたり64名の減少 (95%CI: 196名減少~185名増加) であり、有意差はみられなかった。

重大なアウトカムとしての全期間死亡についてRCTが3件あった¹⁶⁻¹⁸ (エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスク、不精確さ、非直接性によりグレードダウン)。この3件の研究を統合したところ (3 RCT: $n=105$)、高張食塩水投与群はその他の浸透圧性利尿薬投与群と比較して全期間の死亡率に差はなく (RR 0.82 [95%CI: 0.49~1.37])、効果推定値とそのCIは、1,000名あたり69名の減少 (95%CI: 195名減少~141名増加) であり、有意差はみられなかった。

重大なアウトカムとしての神経学的転帰について

RCTが3件あった¹⁶⁻¹⁸ (エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスク、不精確さ非直接性によりグレードダウン)。この3件の研究を統合したところ (3 RCT: $n=105$)、高張食塩水投与群はその他の浸透圧性利尿薬投与群と比較して転帰良好率に差はなく (RR 1.06, [95%CI: 0.77~1.47])、効果推定値とそのCIは、1,000名あたり43名の減少 (95%CI: 163名減少~333名増加) であり、有意差はみられなかった。

エビデンスから決断を導くための枠組み (EtD)

マンニトール (D-ソルビトール・D-マンニトール注射液) は薬価480円であり、3%の高張食塩水は市販されていないものの、10%NaCl液と生理食塩水から作製して450円が必要であり、コストに関しても差がない。さらに、院内でこれを作成する作業時間や人員、院内システムの整備などを考慮する必要もあると考えられる。以上のことより、高張食塩水液はその他の浸透圧性利尿薬を投与した場合と比較して有益とは言えず、コスト的にも労力を要して有益ではなく、成人頭部外傷患者における高張食塩水の投与について、推奨も提案も行わない。

患者にとっての価値とJRCの見解

高張食塩水の推奨を行うにあたり、重大なアウトカムとしての死亡、転帰良好を考慮した。しかし高張食塩水が有益であるか有害であるかの検証には、研究の症例数は多くなく、エビデンスが認められなかった。また、わが国では高張食塩水単独の製剤はなく、各施設で作製は可能であるが日常臨床で普及しておらず、コスト的にも有益であるとは言えない。

今後の課題

高張食塩水を頭部外傷に対して投与することが、他の高浸透圧性利尿薬投与の代替となりうるかは不明である。その一方で、わが国の「頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版」では、高張食塩水の急速投与は、頭蓋内圧亢進時に、そのコントロールに有効な報告があるため考慮してもよい (グレードB) と記載されている¹⁹。今までの研究はそのサンプル数も少なく、より大きな研究により評価を行う必要がある。また、頭部外傷はその病態において多様性を有し、損傷脳の分布は均一ではなく局所性かび慢性か、その両者の混合された状態など複雑な病態を呈する。これらのどのタイプに有効であるか、有害であるかも不明であり、今後頭部外傷の重症度および局所性かび慢性か、のタイプ別の有益性を評価する必要がある。

3 脳卒中の初期治療：脳卒中急性期における至適体位

CQ 病院前から救急外来において脳卒中が疑われる患者に対して仰臥位と頭部挙上のどちらを行うか？

- P) 病院前から救急外来において脳卒中が疑われる患者
- I) 仰臥位
- C) 頭部挙上 (30度)
- O) 90日後の modified Rankin Scale (mRS), 90日後死亡, 肺炎, 脳卒中 (脳梗塞または脳出血) 再発
- S) 全てのRCT
- T) データベース内全ての検索しうる論文 (検索日: 2019年9月13日)

推奨と提案

病院前から救急外来において脳卒中が疑われる患者に対して特定の体位 (仰臥位あるいは頭部挙上) について, 推奨も提案も行わない。

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

脳卒中が疑われる患者に対する病院前救護および救急外来の初期診療において, 二次的脳損傷を最小に制御し, 合併症を回避するための介入は必要である。「脳卒中ガイドライン 2015 (追補 2019)」では, 脳卒中の診断がついている患者で低酸素血症, 気道閉塞, 誤嚥という呼吸関連の異常や頭蓋内圧亢進がある場合に 15~30度の頭部挙上を考慮すること, 主幹動脈の閉塞や高度狭窄のある場合は水平仰臥位を取ることを弱く推奨している²。しかし診断がついていない病院前から救急外来での初期治療は, 出血性脳卒中か虚血性脳卒中かの判断は困難である。その状況で, どちらの体位を取るかということを検証することは, メディカルコントロールおよび非専門医による初期診療において, 意義がある。

重大なアウトカムとしての mRS について, RCT が 2 件あった^{20, 21}。90 日後の mRS (2 RCT: $n=9,832$) に対する効果推定値は, 1,000 名あたり 56 名の減少 (95% CI: 174 名減少~127 名増加) であり有意差はみられなかった (エビデンスの確実性: 低い, 非一貫性, 不精確さにより 2 グレードダウン)。

重大なアウトカムとしての死亡について, 90 日後死亡率 (2 RCT: $n=10,945$) に対する効果推定値は 1,000 名あたり 0 名の増減 (95% CI: 10 名減少~10 名増加) であり有意差はみられなかった (エビデンスの確実性: 高い)。

重大なアウトカムとしての肺炎の合併について, 肺炎

(RCT: $n=11,175$) に対する効果推定値は 1,000 名あたり 3 名の減少 (95% CI: 9 名減少~4 名増加) であり, 有意差はなかった (エビデンスの確実性: 中等度, 不精確さにより 1 グレードダウン)。

重大なアウトカムとしての脳梗塞の再発 (1 RCT: $n=91$) については 1,000 名あたり 11 名の減少 (95% CI: 52 名減少~218 名増加) と有意差はみられなかった (エビデンスの確実性: 中等度, 不精確さにより 1 グレードダウン)。1 件は出血性脳卒中を含めている (15%) のに対し²⁰, 他の 1 件は虚血性脳卒中に限定している²¹。また, 体位の設定において, 前者 (Head-PoST) のプロトコルは, 来院後 24 時間まで lying-flat (0度) 対 sitting-up (≥ 30 度) であるのに対し²², 後者は, lying-flat (0度) 群は側臥位可能で 24 時間以降, 最大 15 度まで挙上可能としている。この際 sitting-up 群は最低 30 度 48 時間である。

エビデンスから決断を導くための枠組み (EtD)

1) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は低い。

2) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

本 CQ においては, 全てのアウトカムが体位について有意差がない結果であったため, その効果のバランスは介入あるいは比較対照のいずれも有意ではない。

3) 容認性

いずれの体位を取ることに, 新たなコストは発生しないため, 容認されうる。

4) 実行可能性はあるか

病院前で脳卒中を疑う患者の救急搬送や, 救急外来で脳卒中が疑われる患者に対して仰臥位にするか, 30度頭部挙上とするか, いずれも実行は可能である。

5) 推奨について

以上のことより, 病院前から救急外来において脳卒中を疑う患者に対して特定の体位 (仰臥位あるいは頭部挙上) について, 推奨も提案も行わない。

ただし, Cushing 徴候など頭蓋内圧が亢進していると強く示唆される場合には頭部挙上を考慮してもよいが, 現状ではエビデンスがないため, 推奨も提案も行わない。

患者にとっての価値と JRC の見解

結論として, 脳卒中を疑う患者に対する, 搬送時の頭部挙上か仰臥位かいずれかを取ることにエビデンスは低かった。病院前救護・搬送あるいは初療時にどちらの頭位でも, 患者にとって不利はない。腰痛, 亀背, 心不全など他の基礎疾患, 症状を有する場合は, 患者にとって苦痛が少ない体位を取ることも考慮すべきであろう。

今後の課題

今回の推奨と提案については、病院前から到着後の初期診療までを前提としたため、いくつかの制限がある。まず、脳卒中が疑われる患者のうち、出血性脳卒中か虚血性脳卒中かの鑑別は、病院前、あるいは画像検査以前の初期診療において困難であることは否めない。両者を推定するためにさまざまなスコアリングがあり、わが国でも予測基準²³が検討されている。

また、頭位については、今回の推奨では仰臥位 (lying-flat 0度) か、頭部挙上 (sitting-up 30度以上) であり、両者の間の連続的な角度の変化には言及していない。診断後の虚血性脳卒中に限定した場合、頭部挙上30度挙上に比較し、仰臥位ないし15度挙上のほうが、虚血側の中大脳動脈血流速度が上昇するというメタアナリシスがある²⁴。神経学的予後への影響は今後議論されると考えられる。また、虚血性脳卒中についての進行中のRCTも複数あるため、今後の知見が待たれる。

また、病院前の活動については、わが国における病院前の救急搬送における体位は、メディカルコントロール (MC) 協議会で決定されている。MC協議会は、消防機関だけでなく、地域の医師会・医療機関や救急医療に精通した医師も構成員として決定に加わっており、プロトコルを決定している。実際の運用においては、病院における医師の裁量権と同等ではないが、各地域のMCにおいて実際のプロトコルや細則を検討することも考慮される。

一般に消防による救急車搬送では、頭部が進行方向に向くようにストレッチャーを載せる。その理由は、救急車のタイヤの位置や、サスペンションの配置から頭部の振盪が少ないなど諸説ある。搬送中の患者の体軸の向きによる加速度の影響は、航空機搬送など大きな重力加速度が発生する場合を除き、特に考慮されていないと考えられ、今後の検証を要する。

4 てんかん重積に対する初期治療：ホスフェニトインの使用

CQ ベンゾジアゼピン抵抗性にてんかん重積患者において、推奨される抗てんかん薬は何か？

- 救急部門におけるてんかん重積状態の患者について
- ホスフェニトイン (or ホスフェニトイン+ベンゾジアゼピン) を投与すること
- ホスフェニトイン以外の抗てんかん薬を投与すること
- 発作消失, 退院時死亡, 神経学的転帰
- 全てのRCT
- データベース内全ての検索しうる論文 (検索日: 2019年8月31日)

推奨と提案

ベンゾジアゼピン抵抗性にてんかん重積患者においてホスフェニトインを使用することを提案する (弱い推奨, エビデンスの確実性: 非常に低い, Grade 2D)。

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

てんかん重積状態は、患者の生命予後および神経学的転帰に関わるため、アウトカムは極めて重要である。わが国の「てんかん診療ガイドライン2018」では、第1段階でベンゾジアゼピン系による薬物で停止しない場合のてんかん重積状態の第2段階の治療は、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、ミダゾラム、レベチラセタムの静脈内投与が推奨されている²⁵。しかしながら、海外と日本では承認されている薬物が異なり、どの薬物が最も効果的であるかのエビデンスはない。そのため、これらの問題を検証することは意義がある。

重大なアウトカムとしての神経学的転帰良好についてRCTが2件あった ($n=96$)^{26,27} (エビデンスの確実性: 非常に低い, バイアスのリスク, 非直接性, 不精確さによりグレードダウン)。フェニトイン以外の抗てんかん薬を投与することに比較して、フェニトイン (or フェニトイン+ベンゾジアゼピン) を投与することに優位性はなかった (OR 0.91 [95%CI: 0.72~1.15])。効果推定値は1,000名あたり67名の減少 (95%CI: 210名減少~112名増加) であった。

重大なアウトカムとしての発作消失についてRCTが10件あった ($n=1,012$)²⁶⁻³⁵ (エビデンスの確実性: 低い, バイアスのリスク, 非直接性によりグレードダウン)。フェニトイン (or フェニトイン+ベンゾジアゼピン) はフェニトイン以外の抗てんかん薬を投与することに比較して、発作消失が有意に少なかった (OR 0.89 [95%CI: 0.82~0.97])。効果推定値は1,000名あたり80名の減少 (95%CI: 22~130名減少) であった。

重大なアウトカムとしての退院時死亡について、RCTが4件あった ($n=298$)²⁶⁻²⁹ (エビデンスの確実性: 非常に低い, バイアスのリスク, 非直接性, 不精確さによりグレードダウン)。フェニトイン以外の抗てんかん薬を投与することに比較して、フェニトイン (or フェニトイン+ベンゾジアゼピン) を投与することに、優位性はなかった (OR 1.07 [95%CI: 0.55~1.08])。効果推定値は1,000名あたり7名の増加 (95%CI: 45名減少~109名増加) であった。

エビデンスから決断を導くための枠組み(EtD)**1) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？**

アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低い」である。

2) 望ましい効果と望ましくない効果のバランスはどうか？

発作消失はフェニトイン (or フェニトイン+ベンゾジアゼピン) 群で有意に少ないが、神経学的転帰良好、退院時死亡に関して有意差はなく、望ましい効果は「わずか」と判断した。

3) 直接的コストはどうか？

ホスフェニトインは750 mg 6,445 円/瓶 (ホスフェニトインはフェニトインのプロドラッグであり、フェニトインとして作用する)。バルプロ酸は100 mg : 6.81 \$ (わが国では未発売である²⁸⁻³²)。レベチラセタムは500 mg 1,991 円/瓶 (わが国ではてんかん重積に対して保険適用外^{26, 33})。フェノバルビタール100 mg 72 円/管である。直接的コストは容認できる。

4) 実行可能性はどうか？

ホスフェニトインの投与は救急部門で実行可能である。投与直前に本剤を注射用水、生理食塩水液、5%ブドウ糖注射液で適宜希釈し、シリンジにて投与速度に注意 (22.5 mg/kg で150 mg/min 以下) する。2~8℃で保存し、pHは8.5~9.1であると添付文書にある。気道確保、酸素投与、循環モニタリングの管理を行う。

5) 推奨について

ホスフェニトイン (or ホスフェニトイン+ベンゾジアゼピン) はホスフェニトイン以外の抗てんかん薬より発作消失が有意に少ない。ただし、コスト面で容認され、実行可能であることから、ホスフェニトインの投与を提案する。

患者にとっての価値と JRC の見解

この推奨の作成において、患者にとって発作消失、神経学的転帰良好に加えて死亡が少ないことの有益性に重きを置いて作成した。

今後の課題

最近の1件のRCT³⁶では、成人ベンゾジアゼピン抵抗性てんかん重積状態384例に対するレベチラセタム ($n=145$)、ホスフェニトイン ($n=118$)、バルプロ酸 ($n=121$) の3薬による多施設共同、盲検試験が実施された。発作消失はそれぞれの約半数 (47%, 45%, 46%) に認め、退院時死亡にも有意差は認めなかった。

わが国では救急隊員による抗てんかん薬の病院前使用は実施できないことから、救急部門でベンゾジアゼピン系薬物 (ジアゼパムまたはロラゼパム) がまず使用され

る。そこで停止しないでてんかん重積発作に対する治療薬の選択を確立するためには、抗てんかん薬の投与時期や用量、投与後の評価法を統一した上での知見が待たれる。

5 てんかん重積に対する初期治療：ジアゼパムとロラゼパム**CQ 成人のてんかん重積患者においてジアゼパムとロラゼパムのどちらを用いるか？**

- P 成人のてんかん重積患者
- I ロラゼパム
- C ジアゼパム
- O 死亡、てんかん消失、神経学的転帰不良 (mRS 3~6)、血圧低下、呼吸抑制
- S 全てのRCT
- T データベース内全ての検索しうる論文 (検索日2019年10月24日)

推奨と提案

成人のてんかん重積患者において第一選択薬としてロラゼパムを使用することを提案する (弱い推奨, エビデンスの確実性: 非常に低い, Grade 2D)。

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

てんかん重積状態は、患者の生命予後および神経学的転帰に大きく関わるため、迅速な治療介入が必要である。わが国における「てんかん診療ガイドライン2018」では、第一段階での治療薬として、ベンゾジアゼピン系薬物のジアゼパムないしロラゼパムの静注が推奨されている²⁵。海外ではロラゼパム静注が成人のてんかん重積状態の第一選択薬として推奨されているが³⁷⁻⁴⁰、わが国では前述のガイドライン発行時点では未発売であった。2019年2月、ロラゼパムがわが国で発売され、ジアゼパムとロラゼパムのいずれもが投与可能になった。このため、両者のどちらを用いるかという臨床的疑問の重要性は高い。

今回、RCTとして2論文が検索された。1件は病院前におけるジアゼパム5mgとロラゼパム2mgの静注の比較⁴¹、もう1件はジアゼパム10mgとロラゼパム4mgの静注の比較である⁴²。いずれのRCTにおいても、発作が消失しない場合と再発した場合には、初回投与と同量の薬物を追加投与した。

重大なアウトカムとしてのロラゼパム投与による死亡について、2件のRCTがあった ($n=204$)^{41, 42} (エビデンスの確実性: 低い)。効果推定値は、1,000名あたり32名の増加 (95%CI: 25名減少~260名増加) (RR

1.72 [95%CI: 0.43~6.90]) であった。

重大なアウトカムとしてのてんかん発作消失について、RCTが2件あった ($n=204$)^{41, 42} (エビデンスの確実性: 中等度, 不精確さによりグレードダウン)。効果推定値は1,000名あたり128名の増加 (95%CI: 16~262名増加) (RR 1.24 [95%CI: 1.03~1.49]) で、ロラゼパムがジアゼパムよりも良好であった。

重大なアウトカムとしての神経学的転帰不良 (mRS 3~6) について、RCTが1件あった ($n=134$)⁴¹ (エビデンスの確実性: 低い, 不精確さによりグレードダウン)。効果推定値とそのCIは1,000名あたり22名の増加 (95%CI: 90名減少~229名増加) (RR 1.10 [95%CI: 0.59~20.4]) で有意差はみられなかった。

エビデンスから決断を導くための枠組み(EtD)

1) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか?

アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低い」である。

2) 望ましい効果と望ましくない効果のバランスはどうか?

発作消失はロラゼパム投与群において改善しており、血圧低下や呼吸抑制は両群において同等であることからロラゼパム投与が有用と考えられる。ロラゼパム投与群はジアゼパム投与群と比較すると、死亡についてはわずかに増加しているが、てんかん発作消失率が高く、また血圧低下や呼吸抑制が対照群と同等であることを考慮すると、死亡とてんかん重積状態による直接の関連は強く示唆されない。

3) 直接的コストはどうか?

ロラゼパムは2,229円/瓶 (2mg) (2021年4月1日現在) である。一方、ジアゼパムは57円/管 (5mg) であり、価格差はあるが、容認範囲内である。

4) 実行可能性はどうか?

ロラゼパムの投与は救急外来で実行可能である。ただし、適切なシリンジで本薬の適用量を採取し、同量の注射用水、生理食塩水液または5%ブドウ糖注射液を加え、シリンジ内で希釈 (希釈後の濃度: ロラゼパムとして1mg/mL) して投与することと、2~8℃で保存、遮光保存の記載が添付文書にある。

5) 推奨について

以上のことより、ロラゼパムがジアゼパムより有意にてんかん重積を消失させること、望ましくない効果に有意差はなく、コスト面で容認され、実行可能であることから、ロラゼパムの投与を提案する (RCTが2論文しかなく、投与量が異なること、また容認範囲内ではあるがコストに差があることから推奨ではなく提案とした)。

患者にとっての価値とJRCの見解

重積状態をより早期に停止させることに価値を置き、推奨決定を行った。本CQにおいては、成人てんかん重積患者に対する第一段階の治療として、ロラゼパムとジアゼパムのどちらを使用するか? の各アウトカムについての価値観に関するデータはない。

今後の課題

今回検索されたRCTは、1983年⁴²と2001年⁴¹に報告されたものである。その後、成人に対するエビデンスレベルの高いRCTの報告はない。わが国では本CQに関するRCTはないが、ロラゼパム投与時の有効性と安全性の評価を目的として、てんかん重積状態あるいはてんかん類発状態 (難治例を多く含む) の日本人患者25名に多施設共同、非盲検、無対照試験が実施された。成人 (16歳以上) の10名において、ロラゼパム4mgの静注により66.7%でてんかんが消失し、同量再投与により77.8%で消失した。重篤な有害事象の報告はなかった⁴³。

ロラゼパムは脂溶性が低く、半減期は12時間でジアゼパムの15~30分に比べて長い。抗てんかん作用がより長く持続するとされる⁴⁴。このため、1件のRCTではジアゼパム投与群では引き続いてロラゼパムが投与されたことに注意を要する⁴²。また、ロラゼパムのほうがてんかん消失のために他の抗てんかん薬や全身麻酔を要することが少なかったと報告されている⁴⁰。わが国ではてんかん重積状態に対するロラゼパム静注の承認後まだ日が浅く、日本人に対する効果と有害事象に関する今後の知見の蓄積が待たれる。また、わが国においてもミダゾラムの頬粘膜投与が保険収載された。投与方法を含め、ミダゾラムについても引き続き知見の集積が必要である。

6 神経筋疾患の初期治療

CQ 神経・筋疾患における急性呼吸不全には、非侵襲的換気法と侵襲的換気法のどちらが有効か?

-
- P) 神経・筋疾患による急性呼吸不全患者
 - I) 非侵襲的換気法
 - C) 侵襲的換気法
 - O) 死亡率 (90日以内), ICU滞在期間
 - S) RCTとRCT以外 (非無作為化の比較試験, 分割時系列解析, 前後比較研究, コホート研究) を対象とした。比較群のない研究 (症例集積研究, 横断研究など), およびレビューやプール解析は除外した

Ⓙ データベース内全ての検索しうる論文（検索日：2019年9月25日）

推奨と提案

神経・筋疾患における急性呼吸不全への非侵襲的換気の使用について推奨も提案も行わない。

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

神経・筋疾患において急性呼吸不全は最も多い致死の合併症であり、重症呼吸不全に対する治療として人工呼吸器による機械的換気を選択される。人工呼吸器装着にあたり気管挿管による侵襲的換気法（invasive ventilation）では、確実に気道が確保され十分な換気が保証されるが、鎮静鎮痛剤の使用による意識疎通困難や人工呼吸器関連肺炎のリスクが考えられる。一方、非侵襲的換気法（non-invasive ventilation）では、緊急気管挿管や気管切開術といった侵襲的処置の回避や、人工呼吸器装着期間を短縮できる可能性が示唆されるが、意識障害や咽頭喉頭筋障害、球症状がある症例では誤嚥のリスクが高いと考えられる。神経・筋疾患における急性呼吸不全に対して、非侵襲的換気法と侵襲的換気法のどちらを選択すべきか明確でなく体系的な検証が必要である。

検索の結果、RCTの報告はなく2件の観察研究のみが検討の対象となった。1つは単施設のICUに入室した非連続の神経・筋疾患による急性呼吸不全患者14例を過去の患者とマッチングしたもので⁴⁵、もう1つは単施設での重症筋無力症クリーゼ60例を後ろ向きに解析したもので⁴⁶である。両者に対象疾患の偏りがあるほか、1つでは⁴⁵半数の症例においてMini-Trach IIを用いた輪状甲状軟骨帯穿刺がなされており重大な非直接性がある。また両研究ともに人工呼吸導入時の換気法選択に関して明確な基準は設定されておらず選択バイアスに関して重大な問題がある。

重大なアウトカムとしての院内死亡について、観察研究2件があった（ $n=88$ ）^{45, 46}（エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスクによりグレードダウン）。重篤な球症状の存在が除外された急性高炭酸ガス性換気障害では、非侵襲的換気は侵襲的換気に比較して有意に院内死亡を低下させた（RR 0.22 [95% CI : 0.06 ~ 0.74]）。

重大なアウトカムとしてのICU滞在期間について、観察研究2件があった（ $n=88$ ）^{45, 46}（エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスクによりグレードダウン）。両群には差がなかった（RR 1.00 [95% CI : 0.87 ~ 1.14]）。

非侵襲的換気による望ましくない効果として、球症状に伴う誤嚥性肺炎の併発が考えられるが⁴⁷これを検討

できるだけ十分なデータはなかった。

エビデンスから決断を導くための枠組み(EtD)

1) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は非常に低い。

2) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

望ましくない効果に関するエビデンスがなくバランスは評価できない。

3) 容認性

重篤な球症状のある患者での非侵襲的換気は誤嚥のリスクが高く容認されない。患者によってはマスクのフィッティング、圧迫感が受容できない可能性がある。両者の治療コストに大きな差は発生しないため容認されうる。

4) 実行可能性はあるか

非侵襲的換気は神経・筋疾患の慢性期呼吸管理においては、ガイドラインにも示され⁴⁸日常診療で広く受け入れられている治療である。多くの医療機関が治療装置を有しており、呼吸不全の急性期でも導入が可能である。

5) 推奨について

神経・筋疾患の急性発症または急性増悪による呼吸不全に対して、初期治療として非侵襲的換気を試みることで院内死亡率を低下させる可能性はあるが、現状ではエビデンスの確実性は非常に低く、神経・筋疾患における急性呼吸不全に対する非侵襲的換気法の使用について推奨も提案も行わない。非侵襲的換気法を選択する場合は、個々の患者ごとに臨床症候、呼吸機能、球症状の有無を評価した上で注意深く導入し、その後も厳重な観察を継続することが必要である。

患者にとっての価値とJRCの見解

重大なアウトカムとしての死亡率、ICU滞在期間に加え、慢性進行性疾患における治療選択となることも考慮して本推奨を決定した。十分な病態把握や、治療に対する説明と同意が困難な救急現場において、非侵襲的換気は鎮静を必要とせず意識を清明に保つことができるため、患者の治療意思自己決定権を尊重する上で有効である⁴⁹と考えられるが、これらの価値観に関するエビデンスはない。

今後の課題

神経・筋疾患による急性呼吸不全の原因としては、呼吸筋障害による炭酸ガス貯留（Ⅱ型呼吸不全）のみでなく、球症状から誤嚥・肺炎を併発したことによる低酸素血症（Ⅰ型呼吸不全）も考えられる。また原因となる筋

力低下は可逆的である場合 (Guillain-Barré 症候群^{50, 51}, 重症筋無力症など⁵²), 進行性である場合 (筋萎縮性側索硬化症⁴⁹, 筋ジストロフィーなど) がある。それぞれの病態の違いによる適切な換気法の選択についてのエビデンスはなく今後の検討が必要である。

文献

1. 日本脳神経外科学会・日本脳神経外傷学会(監修), 「頭部外傷治療・管理のガイドライン」作成委員会(編集). 頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版. 東京: 医学書院; 2019.
2. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編集. 脳卒中治療ガイドライン 2015[追補 2019]; 協和企画; 2019.
3. Chakroun-Walha O, Samet A, Jerbi M, et al. Benefits of the tranexamic acid in head trauma with no extracranial bleeding : a prospective follow-up of 180 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2019 ; 45 : 719-26.
4. Fakharian E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Atoof F. Effect of Tranexamic Acid on Prevention of Hemorrhagic Mass Growth in Patients with Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg* 2018 ; 109 : e748-e53.
5. Perel P, Al-Shahi Salman R, Kawahara T, et al. CRASH-2(Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) intracranial bleeding study : the effect of tranexamic acid in traumatic brain injury—a nested randomised, placebo-controlled trial. *Health Technol Assess* 2012 ; 16 : iii-xii, 1-54.
6. collaborators C-t. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury(CRASH-3) : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 ; 394 : 1713-23.
7. collaborators C, Roberts I, Shakur H, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients : an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011 ; 377 : 1096-101, 101 e1-2.
8. Yutthakasemsunt S, Kittiwatanagul W, Piyavechvirat P, Thinkamrop B, Phuenpathom N, Lumbiganon P. Tranexamic acid for patients with traumatic brain injury : a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMC Emerg Med* 2013 ; 13 : 20.
9. Yokobori S, Yatabe T, Kondo Y, Kinoshita K, Japan Resuscitation Council Neuroresuscitation Task F, the Guidelines Editorial C. Efficacy and safety of tranexamic acid administration in traumatic brain injury patients : a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2020 ; 8 : 46.
10. collaborators C-t, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage(CRASH-2) : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 23-32.
11. van der Sande JJ, Veltkamp JJ, Boekhout-Mussert RJ, Vielvoye GJ. Hemostasis and computerized tomography in head injury. Their relationship to clinical features. *J Neurosurg* 1981 ; 55 : 718-24.
12. Juratli TA, Zang B, Litz RJ, et al. Early hemorrhagic progression of traumatic brain contusions : frequency, correlation with coagulation disorders, and patient outcome : a prospective study. *J Neurotrauma* 2014 ; 31 : 1521-7.
13. Nakae R, Takayama Y, Kuwamoto K, Naoe Y, Sato H, Yokota H. Time Course of Coagulation and Fibrinolytic Parameters in Patients with Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2016 ; 33 : 688-95.
14. Tian HL, Chen H, Wu BS, et al. D-dimer as a predictor of progressive hemorrhagic injury in patients with traumatic brain injury : analysis of 194 cases. *Neurosurg Rev* 2010 ; 33 : 359-65 ; discussion 65-6.
15. 植嶋利文, 白石淳, 久志本成樹, et al. 頭部単独外傷におけるトラネキサム酸の生命予後に対する効果の検証 - 傾向スコア解析による検討. *日本外傷学会雑誌* 2016 ; 30 : 405-11.
16. Viallet R, Albanese J, Thomachot L, et al. Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension : 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : 1683-7.
17. Jagannatha AT, Sriganesh K, Devi BI, Rao GS. An equiosmolar study on early intracranial physiology and long term outcome in severe traumatic brain injury comparing mannitol and hypertonic saline. *J Clin Neurosci* 2016 ; 27 : 68-73.
18. Cotteceau V, Masson F, Mahamid E, et al. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011 ; 28 : 2003-12.
19. 日本脳神経外科学会・日本脳神経外傷学会(監修), 「頭部外傷治療・管理のガイドライン」作成委員会(編集). 第4章 ICU管理. 頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版. 東京: 医学書院; 2019 : 76-8.
20. Anderson CS, Arima H, Lavados P, et al. Cluster-Randomized, Crossover Trial of Head Positioning in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 2437-47.
21. Olavarria VV, Lavados PM, Munoz-Venturelli P, et al. Flat-head positioning increases cerebral blood flow in anterior circulation acute ischemic stroke. A cluster randomized phase IIb trial. *Int J Stroke* 2018 ; 13 : 600-11.
22. Munoz-Venturelli P, Arima H, Lavados P, et al. Head Position in Stroke Trial (HeadPoST)-sitting-up vs lying-flat positioning of patients with acute stroke : study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials* 2015 ; 16 : 256.
23. Uchida K, Yoshimura S, Hiyama N, et al. Clinical Prediction Rules to Classify Types of Stroke at Prehospital Stage. *Stroke* 2018 ; 49 : 1820-7.
24. Olavarria VV, Arima H, Anderson CS, et al. Head position and cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke : a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2014 ; 37 : 401-8.
25. 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会(編集). てんかん重積状態. てんかん診療ガイドライン 2018. 東京: 医学書院; 2018 : 76.
26. Chakravarthi S, Goyal MK, Modi M, Bhalla A, Singh P. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci* 2015 ; 22 : 959-63.
27. Gujjar AR, Nandhagopal R, Jacob PC, et al. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures : A prospective, randomized study. *Seizure* 2017 ; 49 : 8-12.
28. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007 ; 16 : 527-32.
29. Amiri-Nikpour MR, Nazarboghi S, Eftekhari P, et al. Sodium valproate compared to phenytoin in treatment of status epilepticus. *Brain Behav* 2018 ; 8 : e00951.
30. Chitsaz A, Mehvari J, Salari M, Gholami F, Najafi MR. A comparative assessment of the efficacy of intravenous infusion of sodium valproate and phenytoin in the treatment of status epilepticus. *Int J Prev Med* 2013 ; 4 : S216-21.
31. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand* 2008 ; 118 : 296-300.
32. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus : a pilot study. *Neurology* 2006 ; 67 : 340-2.
33. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, et al. Management of generalised convulsive status epilepticus(SE) : A prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam-Pilot study. *Epilepsy Res* 2015 ; 114 : 52-8.
34. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 792-8.
35. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus : a prospective comparison of diazepam and

- phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988 ; 38 : 202-7.
36. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 2103-13.
 37. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline : Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults : Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016 ; 16 : 48-61.
 38. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012 ; 17 : 3-23.
 39. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 : 348-55.
 40. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 : CD003723.
 41. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 631-7.
 42. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983 ; 249 : 1452-4.
 43. 大塚頌子, 中里信和, 中水流嘉臣, 寺田道徳. てんかん重積状態あるいはてんかん発作頻発状態の患者を対象としたロラゼパム静脈内投与時の有効性と安全性の検討. *Brain and nerve* 2019 ; 71 : 901-10.
 44. Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus : a critical review. *Epilepsy Behav* 2009 ; 15 : 10-4.
 45. Vianello A, Bevilacqua M, Arcaro G, Gallan F, Serra E. Non-invasive ventilatory approach to treatment of acute respiratory failure in neuromuscular disorders. A comparison with endotracheal intubation. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 384-90.
 46. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008 ; 65 : 54-8.
 47. Rabinstein AA, Wijdicks EF. Warning signs of imminent respiratory failure in neurological patients. *Semin Neurol* 2003 ; 23 : 97-104.
 48. Akashiba T, Ishikawa Y, Ishihara H, et al. The Japanese Respiratory Society Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) Guidelines (second revised edition). *Respir Investig* 2017 ; 55 : 83-92.
 49. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis : a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 140-7.
 50. Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD, Wolter TD, Wijdicks EF. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 2001 ; 58 : 893-8.
 51. Orlikowski D, Prigent H, Sharshar T, Lofaso F, Raphael JC. Respiratory dysfunction in Guillain-Barre Syndrome. *Neurocrit Care* 2004 ; 1 : 415-22.
 52. Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respir Care* 2006 ; 51 : 1016-21 ; discussion 21-3.