

付録

システムティックレビュー・外部評価



CQ2-1-01 フローダイアグラムと文献検索式

文献検索

PICO

- P：けいれん性 SE の小児患者に
 I：ロラゼパム静脈投与を行うことは
 C：ジアゼパム静脈投与を行う場合に比べて
 O：1)発作停止が得られるか
 2)追加の抗けいれん薬投与が必要か
 3)発作停止までの時間は短いか
 4)呼吸抑制は増えるか
 5)発作再発の頻度は少ないか

文献検索一次スクリーニング結果

- [文献検索 1] データベース：PubMed

期間：1983 年～2021 年

検索日：2021 年 11 月 27 日

検索式：

- #1 "Status Epilepticus/therapy" [Mesh] OR "Seizures/therapy" [Mesh] 20,746
 #2 "Lorazepam" [Mesh] OR "Diazepam" [Mesh] 20,473
 #3 "Injections, Intravenous" [Mesh] 82,272
 #4 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 624,793
 #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 49
 #6 ("status epilepticus*" [TIAB] OR seizure*[TIAB]) AND (intravenous*[TIAB] OR injection*[TIAB]) AND (Lorazepam[TIAB] OR Diazepam[TIAB]) AND (child*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] OR infant*[TIAB]) 228
 #7 #5 OR #6 255
 #8 #7 AND 1983 : 2021[DP] 255
 #9 #8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 202
 #10 #9 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 11
 #11 #9 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 14
 #12 #9 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 13
 #13 #10 OR #11 OR #12 30
 #14 #9 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 43
 #15 #9 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ("clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 52
 #16 (#14 OR #15) NOT #13 48
 #17 #9 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR ((cohort*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "prospective study" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB])) 81
 #18 #17 NOT (#13 OR #16) 34
 該当 112 報告

- [文献検索 2] データベース：Cochrane

期間：1983 年～2021 年

検索日：2021 年 11 月 27 日

検索式：

- #1 "status epilepticus*" : ti OR seizure* : ti 2,780
 #2 intravenous* : ti,ab,kw OR injection* : ti,ab,kw 178,137
 #3 Lorazepam : ti,ab,kw OR Diazepam : ti,ab,kw 5,849
 #4 child* : ti,ab,kw OR pediatric* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw 177,870

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 72
 #6 #5 publication date from 1983 to 2021 72
 #7 #6 CDSR 1
 #8 #6 CCRCT 71
 該当 72 報告

● [文献検索3] データベース：医中誌 Web

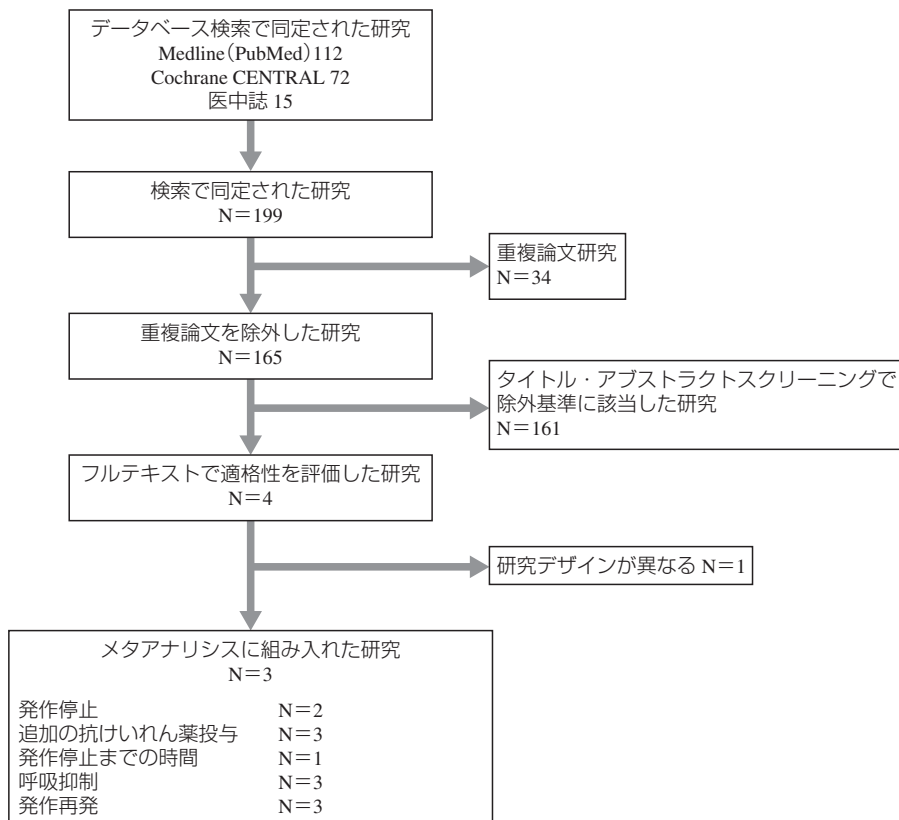
期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

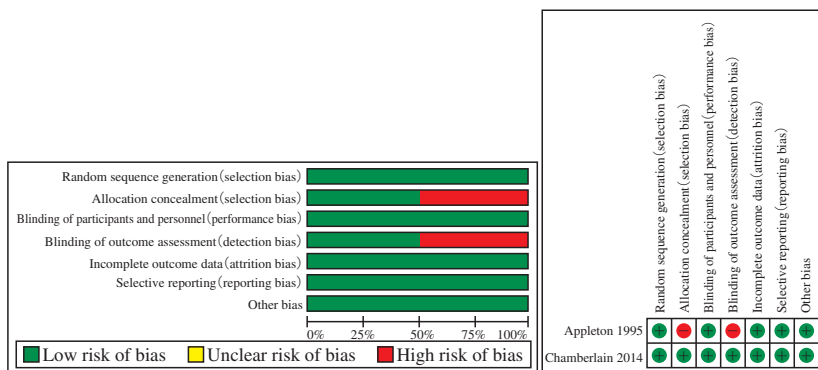
#1 てんかん重積状態 /TH or けいれん性発作 /TH 21,090
 #2 Lorazepam/TH or Diazepam/TH 5,407
 #3 静脈内注射 /TH 4,546
 #4 #1 and #2 and #3 36
 #5 #4 and 小児 /TH 0
 #6 #4 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 16
 #7 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and 重積 /TI and (Lorazepam/TA or ロラゼパム /TA or Diazepam/TA or ジアゼパム /TA) and (静脈内注射 /TA or 静注 /TA) and (小児 /AL or 幼児 /AL or 子供 /AL or 子ども /AL or 児童 /AL) 29
 #8 #5 or #6 or #7 42
 #9 #8 and (DT=1983:2021) 42
 #10 #9 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 8
 #11 #9 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
 #12 #9 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 1
 #13 #10 or #11 or #12 8
 #14 #9 and 介入研究 /TH 1
 #15 #9 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
 #16 #9 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0
 #17 (#14 or #15 or #16) not #13 1
 #18 #9 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 5
 #19 #9 and (RD= 比較研究) 5
 #20 #9 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 0
 #21 (#18 or #19 or #20) not (#13 or #17) 6
 該当 15 報告

文献検索フローダイアグラム (PRISMA2009 改変)

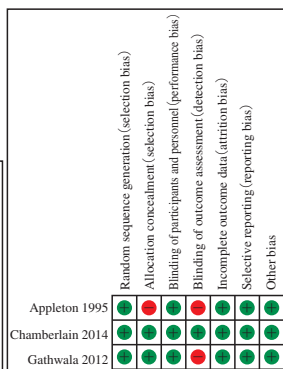
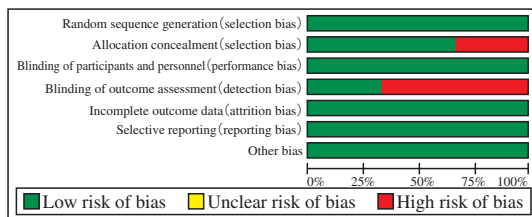


CQ2-1-02, 03 | Risk of bias サマリー・ Risk of bias グラフ

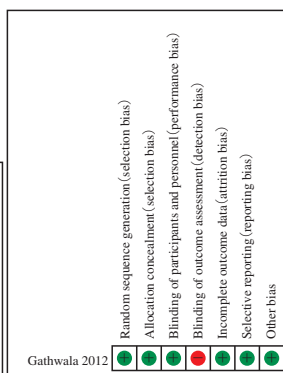
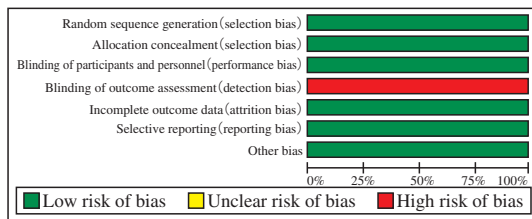
アウトカム 1：発作停止



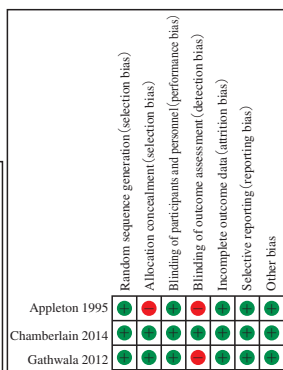
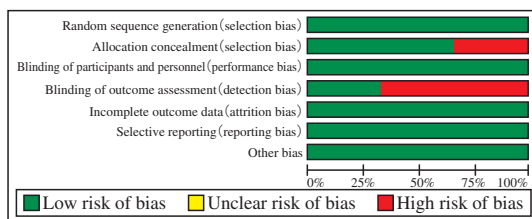
アウトカム 2：追加の抗けいれん薬投与



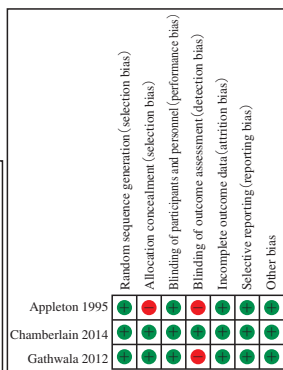
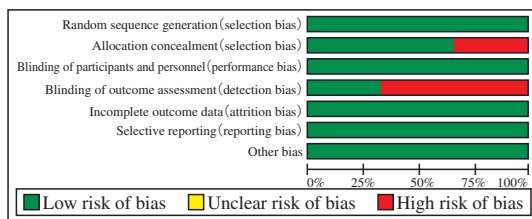
アウトカム 3：発作停止までの時間



アウトカム 4：呼吸抑制



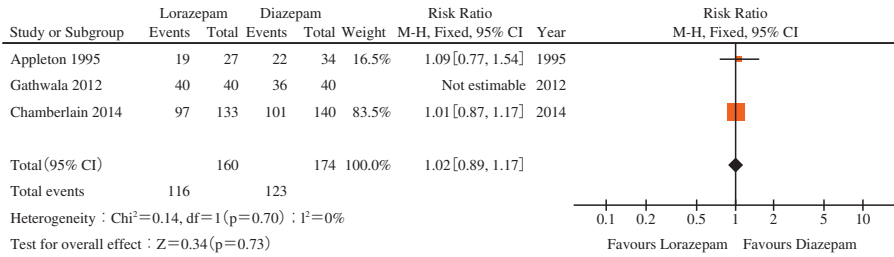
アウトカム 5：発作再発



CQ2-1-04 Forest plot

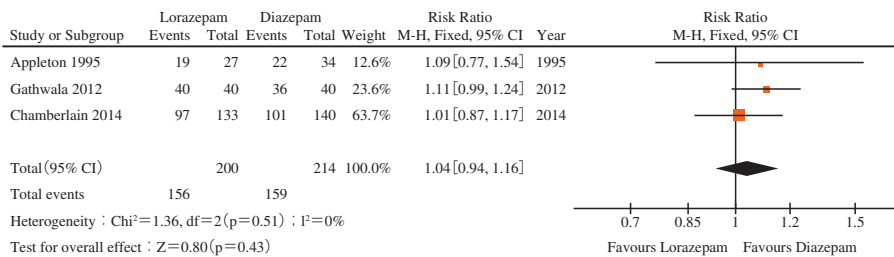
アウトカム 1：発作停止

Analysis 1.1 Comparison1 Lorazepam versus diazepam, Outcome 1 Seizure cessation



アウトカム 2：追加の抗けいれん薬投与

Analysis 1.2 Comparison1 Lorazepam versus diazepam, Outcome 2 Additional anti-epileptic therapy

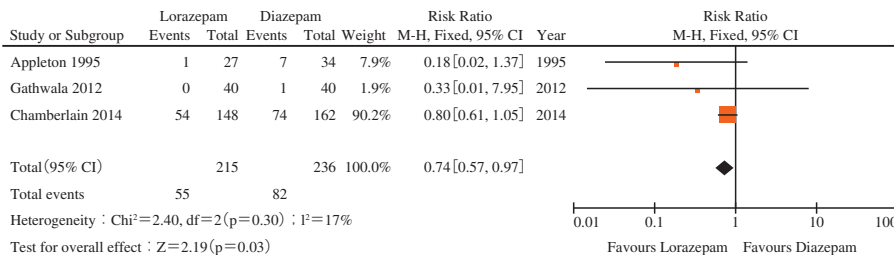


アウトカム 3：発作停止までの時間

対象の一次研究が 1 報であるためにフォレストプロットは記載していない。

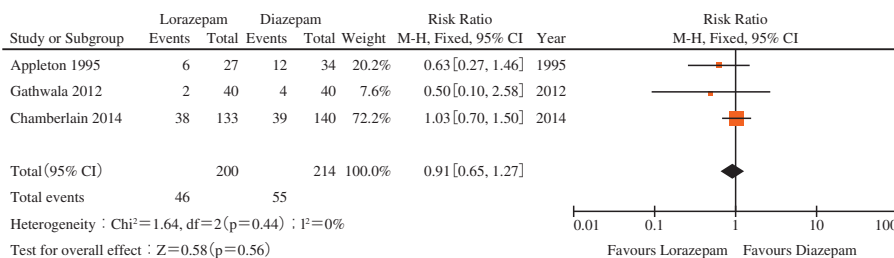
アウトカム 4：呼吸抑制

Analysis 1.4 Comparison1 Lorazepam versus diazepam, Outcome 4 Respiratory depression (any degree)



アウトカム 5：発作再発

Analysis 1.5 Comparison1 Lorazepam versus diazepam, Outcome 5 Seizure recurrence



CQ2-1-05 Summary of findings (SoF) テーブル

【SR-12 結果のまとめ (SoF 表) (ペア比較のメタアナリシス)】

重要臨床課題：けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか？

疾患／対象者：1 か月から 18 歳未満でてんかん重積状態に対する病院初期治療

セッティング：医療体制の確立した地域

介入：ロラゼパム静脈投与

対照：ジアゼパム静脈投与

アウトカム対象者数 (研究数)	相対効果 (95% 信頼区間)	期待される絶対効果 (95% 信頼区間)			エビデンス 確実性	何が 起きるか？
		対照	介入	差		
アウトカム 1：発作停止 (7～10 分以内) 経過観察期間：24 時間 334 名(334 エピソード)(2 件)	RR 1.02 (0.89 to 1.17)	123/174 (70.7%)	116/160 (72.5%)	1.8% 多い(8% 少ない～11% 多い)	⊕⊕⊕○ 中 非直接性に懸 念点がある.	ロラゼパム静脈投与とジアゼパム静脈投与で発作停止の可能性は同等である.
アウトカム 2：追加の抗けいれん薬投与(同薬剤反復投与) 経過観察期間：24 時間 対象者数(研究数)：414 名 (414 エピソード)(3 件)	RR 0.97 (0.71 to 1.33)	58/214 (27.1%)	52/200 (26.0%)	1.1% 少ない (9% 多い～8% 少ない)	⊕⊕⊕○ 中 非直接性に懸 念点がある.	ロラゼパム静脈投与とジアゼパム静脈投与で追加の抗けいれん薬投与の必要性は同等である.
アウトカム 3：発作停止までの時間(秒) 対象者数(研究数)：80 名 (80 エピソード)(1 件)	MD 6.2 (-7.82 to 20.22)	84.9 ± 38.6	91.1 ± 23.6	6.2 秒短い(7.8 秒長い～20.2 秒短い)	⊕⊕⊕○ 中 不精確性に懸 念点がある.	ロラゼパム静脈投与とジアゼパム静脈投与で発作停止までの時間は同等である.
アウトカム 4：呼吸抑制(何らかの呼吸抑制) 経過観察期間：24 時間 対象者数(研究数)：451 名 (451 エピソード)(3 件)	RR 0.74 (0.57 to 0.97)	82/236 (34.7%)	55/215 (25.6%)	9.1% 少ない (1%～17% 少 ない)	⊕⊕⊕○ 中 非直接性に懸 念点がある.	ロラゼパム静脈投与ではジアゼパム静脈投与より 1～17% 程度、呼吸抑制が少ない.
アウトカム 5：発作再発 経過観察期間：4～24 時間 対象者数(研究数)：414 名 (414 エピソード)(3 件)	RR 0.91 (0.65 to 1.27)	55/214 (25.7%)	46/200 (23.0%)	2.7% 少ない (6% 多い ～10% 少ない)	⊕⊕⊕○ 中 非直接性に懸 念点がある.	ロラゼパム静脈投与とジアゼパム静脈投与で発作再発の可能性は同等である.

- 解説
- 1 発作停止の定義の違いは比較的小さいが、投与量が RCT 間で異なるため、非直接性に懸念点がある。
 - 2 初回投与量および追加投与を行うための定義が RCT 間で異なるため、非直接性に懸念点がある。
 - 3 該当する RCT が一つしかなく、イベント数も少ないため、不精確性には懸念点がある。
 - 4 呼吸抑制の定義が RCT 間で異なるため、非直接性に懸念点がある。
 - 5 発作再発の観察期間が RCT 間で異なるため、非直接性に懸念点がある。

[Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; **66**: 158-72 より作成]

CQ2-1-06 Evidence to Decision テーブル

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation : Individual perspective)】

疑問

CQ : けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか	
集団	1 か月から 18 歳未満のてんかん重積状態を呈した患者
介入	ロラゼパム静脈投与
比較対照	ジアゼパム静脈投与
主要なアウトカム	発作停止, 追加の抗けいれん薬投与, 発作停止までの時間, 呼吸抑制, 発作再発
セッティング	医療体制の確立した地域での病院初期治療
視点	individual perspective
背景	小児での静脈ルートによる治療
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？																						
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																				
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく, いいえ <input type="radio"/> おそらく, はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	<p>小児てんかん重積状態に対する静注用抗けいれん薬は 3 種類 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム) があるが, これら 3 剤の薬剤の有用性 (発作停止の有効性や副作用出現頻度など) に関しては一定の見解がなく, 臨床現場ではどの薬剤選択を行うべきかは担当医の裁量に委ねられている. そこで, ロラゼパムとジアゼパムの有用性について調査する必要がある.</p>	<p>わが国でも, 左記の 3 剤が使用できるが, 臨床現場ではどの薬剤選択を行うべきかは担当医の裁量に委ねられており, 臨床的疑問として優先されると考えられる.</p>																				
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？																						
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																				
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	<p>Summary of findings</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>ジアゼパム 静脈投与</th> <th>ロラゼパム 静脈投与</th> <th>差 (95% 信頼区間)</th> <th>相対効果 (95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作停止</td> <td>70.7%</td> <td>72.5%</td> <td>1.8% 多い (8% 少ない ~11% 多い)</td> <td>RR 1.02 (0.89 to 1.17)</td> </tr> <tr> <td>発作停止までの時間</td> <td>84.9 ± 38.6</td> <td>91.1 ± 23.6</td> <td>6.2 秒 短い (7.8 秒 長い ~20.2 秒 短い)</td> <td>MD 6.2 (-7.82 to 20.22)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	ジアゼパム 静脈投与	ロラゼパム 静脈投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)	発作停止	70.7%	72.5%	1.8% 多い (8% 少ない ~11% 多い)	RR 1.02 (0.89 to 1.17)	発作停止までの時間	84.9 ± 38.6	91.1 ± 23.6	6.2 秒 短い (7.8 秒 長い ~20.2 秒 短い)	MD 6.2 (-7.82 to 20.22)	<p>発作停止に関する RCT は二つ, 発作停止までの時間に関する RCT が一つしかないため効果に関する評価は慎重に行う必要がある.</p>					
アウトカム	ジアゼパム 静脈投与	ロラゼパム 静脈投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)																		
発作停止	70.7%	72.5%	1.8% 多い (8% 少ない ~11% 多い)	RR 1.02 (0.89 to 1.17)																		
発作停止までの時間	84.9 ± 38.6	91.1 ± 23.6	6.2 秒 短い (7.8 秒 長い ~20.2 秒 短い)	MD 6.2 (-7.82 to 20.22)																		
基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？																						
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																				
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	<p>Summary of findings</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>ジアゼパム 静脈投与</th> <th>ロラゼパム 静脈投与</th> <th>差 (95% 信頼区間)</th> <th>相対効果 (95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>追加の抗けいれん薬投与</td> <td>27.1%</td> <td>26.0%</td> <td>1.1% 少ない (9% 多い~8% 少ない)</td> <td>RR 0.97 (0.71 to 1.33)</td> </tr> <tr> <td>呼吸抑制</td> <td>34.7%</td> <td>25.6%</td> <td>9.1% 少ない (1%~17% 少ない)</td> <td>RR 0.74 (0.57 to 0.97)</td> </tr> <tr> <td>発作再発</td> <td>25.7%</td> <td>23.0%</td> <td>2.7% 少ない (6% 多い ~10% 少ない)</td> <td>RR 0.91 (0.65 to 1.27)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	ジアゼパム 静脈投与	ロラゼパム 静脈投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)	追加の抗けいれん薬投与	27.1%	26.0%	1.1% 少ない (9% 多い~8% 少ない)	RR 0.97 (0.71 to 1.33)	呼吸抑制	34.7%	25.6%	9.1% 少ない (1%~17% 少ない)	RR 0.74 (0.57 to 0.97)	発作再発	25.7%	23.0%	2.7% 少ない (6% 多い ~10% 少ない)	RR 0.91 (0.65 to 1.27)	<p>呼吸抑制の程度については定義されていない(すべての程度の呼吸抑制を含む)ため, 評価は慎重に行う必要がある.</p>
アウトカム	ジアゼパム 静脈投与	ロラゼパム 静脈投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)																		
追加の抗けいれん薬投与	27.1%	26.0%	1.1% 少ない (9% 多い~8% 少ない)	RR 0.97 (0.71 to 1.33)																		
呼吸抑制	34.7%	25.6%	9.1% 少ない (1%~17% 少ない)	RR 0.74 (0.57 to 0.97)																		
発作再発	25.7%	23.0%	2.7% 少ない (6% 多い ~10% 少ない)	RR 0.91 (0.65 to 1.27)																		

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？																				
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																		
<input type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 (The relative importance or values of the main outcomes of interests)	パネル会議にて相対的に重要なクリニカルクエスションのみをアウトカムとして採用した。アウトカムの定義および薬剤投与量がRCT間で異なるために非直接性に懸念があり、1段階グレードダウンして、エビデンス確実性を中とした。																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンス確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作停止</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>追加の抗けいれん薬投与</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>発作停止までの時間</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>呼吸抑制</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> <tr> <td>発作再発</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕⊕○ 中</td> </tr> </tbody> </table>		アウトカム	相対的な重要性	エビデンス確実性	発作停止	重要	⊕⊕⊕○ 中	追加の抗けいれん薬投与	重要	⊕⊕⊕○ 中	発作停止までの時間	重要	⊕⊕⊕○ 中	呼吸抑制	重要	⊕⊕⊕○ 中	発作再発	重要	⊕⊕⊕○ 中
	アウトカム		相対的な重要性	エビデンス確実性																
	発作停止		重要	⊕⊕⊕○ 中																
	追加の抗けいれん薬投与		重要	⊕⊕⊕○ 中																
	発作停止までの時間		重要	⊕⊕⊕○ 中																
	呼吸抑制		重要	⊕⊕⊕○ 中																
発作再発	重要	⊕⊕⊕○ 中																		
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	ロラゼパムとジアゼパムの投与は急性期に一時的に行われ、長期に行われるものではないため、おそらく価値判断に重要な不確実性や多様性はない。	てんかん重積状態の治療目標は発作停止であることは、医療者のみならず、一般市民も共有できる価値観(希望に一致性がある)であり、ばらつきはないと考えられる。パネル会議においてもこの点を確認できた。																		
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	ロラゼパムはジアゼパムと同等に発作停止が期待できる。ロラゼパムはジアゼパムよりも呼吸抑制が少ない。ロラゼパムはジアゼパムと同等の益があり、害は小さい可能性がある。																			
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？																				
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																		
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> 採用研究なし	ロラゼパムとジアゼパムの投与は急性期に一時的に行われ、長期に行われるものではないため、おそらく価値判断に重要な不確実性や多様性はない。ロラゼパム注射液の薬価は1瓶が2,229円である。ジアゼパム注射液の薬価は1管59円である。ロラゼパムの薬価が高いが、発作持続や呼吸抑制のために集中治療が必要になった場合やさらに神経学的後遺症を残したときのリハビリや療育に要した場合と比較して、コストの差は小さいと考えられる。	パネル会議においてもこの点を確認できた。																		
基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？																				
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																		
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> 採用研究なし	ロラゼパムとジアゼパムの投与は急性期に一時的に行われ、長期に行われるものではないため、おそらく価値判断に重要な不確実性や多様性はない。ロラゼパム注射液の薬価は1瓶が2,229円である。ジアゼパム注射液の薬価は1管59円である。ロラゼパムの薬価が高いが、発作持続や呼吸抑制のために集中治療が必要になった場合やさらに神経学的後遺症を残したときのリハビリや療育に要した場合と比較して、コストの差は小さいと考えられる。	実際に使用されるロラゼパムは1~3瓶、ジアゼパムは1~2瓶と少ないことからコストの差は小さいと考えられる。パネル会議においてもこの点を確認できた。																		

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加 や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> 様々 <input checked="" type="radio"/> わからない	評価未実施.	比較した2剤は、いずれもわが国では保険適用のある治療であり、保険診療で実施できる。
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	患者家族、学校教員、救急医を含む外部評価委員によるパネル会議にて妥当とされた。	比較した2剤は、いずれもわが国では保険適用のある治療であり、保険診療で実施できる点からも、妥当と考えられる。
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	2次医療機関であれば可能である。	比較した2剤は、いずれもわが国では保険適用のある治療であり、保険診療で実施できるため、実行可能である。

判断の要約

問題	判断					様々	わからない
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい			
望ましい効果	わずか	小さい	<input checked="" type="radio"/> 中	大きい		様々	わからない
望ましくない効果	大きい	中	<input checked="" type="radio"/> 小さい	わずか		様々	わからない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	<input checked="" type="radio"/> 中	強			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	<input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている	介入が優れている	様々	わからない
費用対効果	比較対照の費用対効果が良い	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果が良い	様々	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	様々	<input checked="" type="radio"/> わからない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい		様々	わからない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい		様々	わからない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
○	○	○	●	○

結論

推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ジアゼパム静脈投与よりもロラゼパム静脈投与を行うことを弱く推奨する。

(GRADE 2B. 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「中」)

付帯事項：けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ロラゼパム静脈投与とジアゼパム静脈投与の有効性に差はないが、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも呼吸抑制の発生頻度が少ない。益は同等で、害に差があるため、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与に比べて条件付きで弱く推奨される。患者の特性および医療機関の環境に応じて両薬剤の使い分けが許容される。

正当性

疑問 (CQ)：けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか？

患者 (P)：けいれん性てんかん重積状態の小児

介入 (I)：ロラゼパム静脈投与を行う

対照 (C)：ジアゼパム静脈投与を行った場合に比べて

- アウトカム (O)：**
- 1) 発作停止の頻度は多いか
 - 2) 追加の抗けいれん薬投与の頻度は少ないか
 - 3) 発作停止までの時間は短い
 - 4) 呼吸抑制の頻度は少ないか
 - 5) 発作再発の頻度は少ないか

エビデンスの要約：システマティックレビューの結果、3報のRCTが該当した。発作停止について2報が該当し、発作停止を得られたのは、ロラゼパム静脈投与は116/160例(72.5%)、ジアゼパム静脈投与は123/174例(70.7%)で、この差は統計学的に有意ではなかった(1.02, 95% 0.89~1.17, $p = 0.73$)。追加の抗けいれん薬反復投与を要したのは、ロラゼパム静脈投与は52/200例(26.0%)、ジアゼパム静脈投与は58/214例(27.1%)で、この差は統計学的に有意ではなかった(0.97, 95% 0.71~1.33, $p = 0.86$)。発作停止までの時間について1報(80例)が該当し、ロラゼパム静脈投与は91.1 ± 23.6秒、ジアゼパム静脈投与は84.9 ± 38.6秒で、この差は統計学的に有意ではなかった(6.2, 95% -7.82~20.22, $p = 0.39$)。なんらかの呼吸抑制を認めたのは、ロラゼパム静脈投与は55/215例(25.6%)、ジアゼパム静脈投与は82/236例(34.7%)で、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与に比べて呼吸抑制の頻度が少なかった(0.74, 95% 0.57~0.97, $p = 0.03$)。発作再発を認めたのは、ロラゼパム静脈投与は46/200例(23.0%)、ジアゼパム静脈投与は55/214例(25.7%)で、この差は統計学的に有意ではなかった(0.91, 95% 0.65~1.27, $p = 0.56$)。

エビデンスの確実性：該当文献のバイアスのリスクは全体的に低く“深刻でない”と判断した。結果の非一貫性もI²統計量で0~29%と小さいため“深刻ではない”と判断した。非直接性はアウトカムの定義および薬剤投与量がRCT間で異なるため1段階グレードダウンした。不精確性は全体的に低く“深刻でない”と判断した。出版バイアスについては該当文献が少ないため“深刻でない”と判断した。各アウトカムのエビデンスの質は「中」であり、これらを統括してエビデンス総体の確実性は「中」とした。

利益と害、負担、コストの判定：ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与と同等に発作停止が期待できる。ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも呼吸抑制の頻度が少ないことから、両者の益は同等であり、ロラゼパム静脈投与の害が小さいと判断した。

サブグループに関する検討事項

特になし。

実施にかかわる検討事項

静脈投与が正確に行われることを確認する。

監視と評価

ロラゼパム静脈投与およびジアゼパム静脈投与後には、発作停止の有無、呼吸抑制の有無、発作再発の有無を評価する必要があり、バイタルサインのモニタリングが必要である。いずれの薬剤を投与して5分経過しても発作が停止しない場合は、次の治療ステップに進む。医療機関の診療体制によって、数時間の経過観察後に帰宅するか、入院措置を行うかを判断する。

研究上の優先事項

国家、人種、医療体制などの違いにより、静注用抗けいれん薬の有効性や害の発生が異なる可能性がある。わが国でのロラゼパム注射液販売開始は2019年2月であったため、静注用抗けいれん薬としてのロラゼパムのわが国からの報告は乏しい。これからより多数での臨床成績、有害事象のデータが出てくると予想される。これらの結果によっては、今後推奨グレードが変わる可能性がある。

[Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A (eds). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成]



CQ2-2-01 フローダイアグラムと文献検索式

文献検索

PICO

P：けいれん性SEの小児

I：ジアゼパム静脈投与を行うことは

C：ミダゾラム静脈投与を行う場合に比べて

- O：1)発作停止までの時間は短いか
 2)呼吸抑制は増えるか
 3)人工呼吸管理を要する呼吸抑制は増えるか
 4)発作再発の頻度は少ないか

文献検索一次スクリーニング結果

● [文献検索 1] データベース：PubMed

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

- #1 "Status Epilepticus/therapy" [Mesh] OR "Seizures/therapy" [Mesh] 20,746
 #2 "Midazolam" [Mesh] OR "Diazepam" [Mesh] 26,615
 #3 "Injections, Intravenous" [Mesh] 82,272
 #4 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,624,793
 #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 51
 #6 ("status epilepticus*" [TIAB] OR seizure*[TIAB]) AND (intravenous*[TIAB] OR injection*[TIAB]) AND (Midazolam[TIAB] OR Diazepam[TIAB]) AND (child*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] OR infant*[TIAB]) 267
 #7 #5 OR #6 296
 #8 #7 AND 1983 : 2021[DP] 267
 #9 #8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 241
 #10 #9 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 11
 #11 #9 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 14
 #12 #9 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 18
 #13 #10 OR #11 OR #12 35
 #14 #9 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 42
 #15 #9 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ((clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 60
 #16 (#14 OR #15) NOT #13 53
 #17 #9 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR ((cohort*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "prospective study" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB])) 103
 #18 #17 NOT (#13 OR #16) 52
 該当 140 報告

● [文献検索 2] データベース：Cochrane

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

- #1 "status epilepticus*" : ti OR seizure* : ti 2,780
 #2 intravenous* : ti,ab,kw OR injection* : ti,ab,kw 178,137
 #3 Midazolam : ti,ab,kw OR Diazepam : ti,ab,kw 12,780
 #4 child* : ti,ab,kw OR pediatric* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw 177,870
 #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 80

#6 #5 publication date from 1983 to 2021 80
#7 #6 CDSR 1
#8 #6 CCRCT 79
該当 80 報告

● [文献検索3] データベース：医中誌 Web

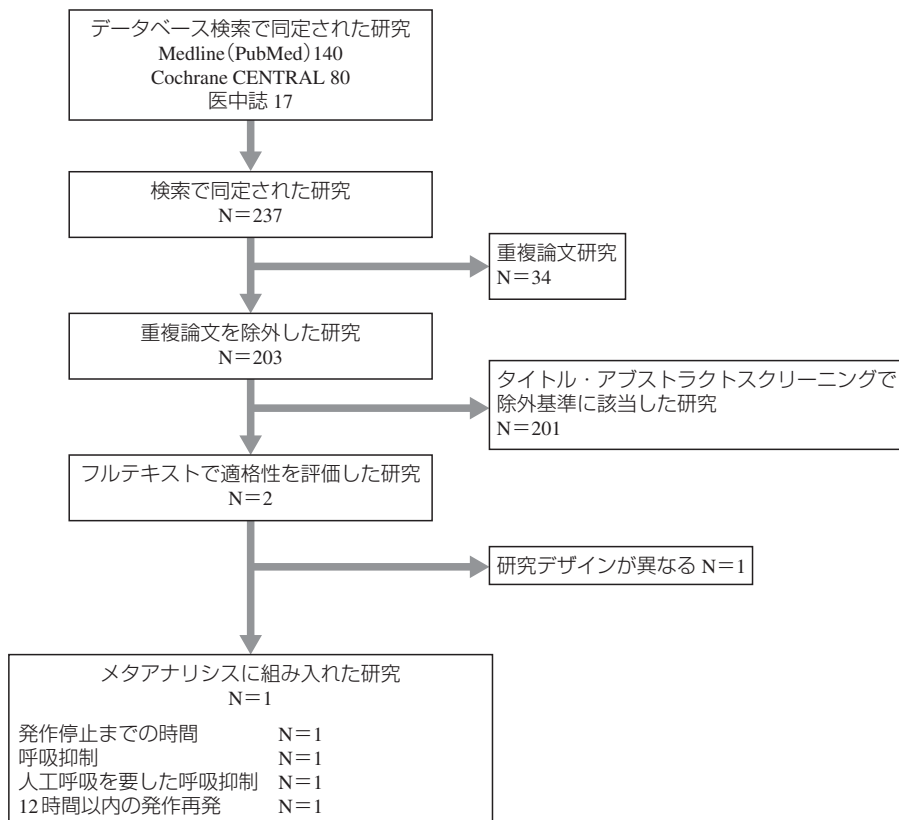
期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

#1 てんかん重積状態 /TH or けいれん性発作 /TH 21,090
#2 Midazolam/TH or Diazepam/TH 9,340
#3 静脈内注射 /TH 4,546
#4 #1 and #2 and #3 44
#5 #4 and 小児 /TH 0
#6 #4 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 22
#7 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and 重積 /TI and (Midazolam/TA or ミダゾラム /TA or Diazepam/TA or ジアゼパム /TA) and (静脈内注射 /TA or 静注 /TA) and (小児 /AL or 幼児 /AL or 子供 /AL or 子ども /AL or 児童 /AL) 60
#8 #5 or #6 or #7 76
#9 #8 and (DT=1983:2021) 76
#10 #9 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 9
#11 #9 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
#12 #9 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 1
#13 #10 or #11 or #12 9
#14 #9 and 介入研究 /TH 1
#15 #9 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
#16 #9 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0
#17 (#14 or #15 or #16) not #13 0
#18 #9 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 7
#19 #9 and (RD= 比較研究) 6
#20 #9 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 0
#21 (#18 or #19 or #20) not (#13 or #17) 8
該当 17 報告

文献検索フローダイアグラム (PRISMA2009 改変)



CQ2-2-02, 03 | Risk of bias サマリー・ Risk of bias グラフ

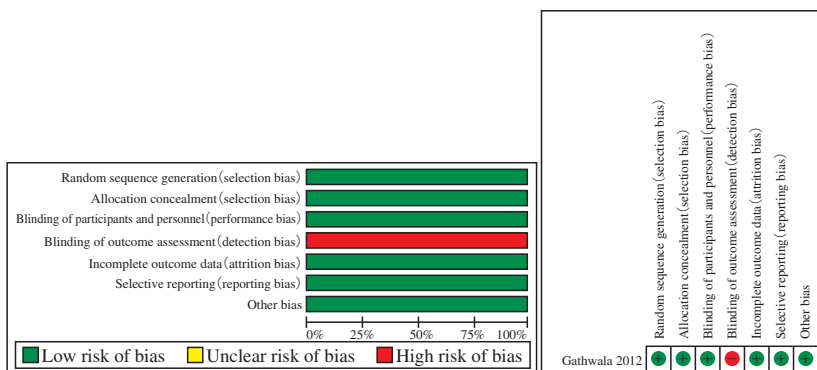
対象の一次研究が 1 報であり、すべてのアウトカムで共通

アウトカム 1：発作停止までの時間

アウトカム 2：呼吸抑制

アウトカム 3：人工呼吸管理を要する呼吸抑制

アウトカム 4：発作再発



CQ2-2-04 Forest plot

- アウトカム 1：発作停止までの時間
- アウトカム 2：呼吸抑制
- アウトカム 3：人工呼吸管理を要する呼吸抑制
- アウトカム 4：発作再発

対象の一次研究が 1 報であるためにフォレストプロットは記載していない。

CQ2-2-05 Summary of findings (SoF) テーブル

【SR-12 結果のまとめ (SoF 表) (ペア比較のメタアナリシス)】

重要臨床課題：けいれん性でんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与よりも推奨されるか？

疾患／対象者：1 か月から 18 歳未満でてんかん重積状態に対する病院初期治療

セッティング：医療体制の確立した地域

介入：ジアゼパム静脈投与

対照：ミダゾラム静脈投与

アウトカム対象者数 (研究数)	相対効果 (95% 信頼区間)	期待される絶対効果 (95% 信頼区間)			エビデンス 確実性	何が 起きるか？
		対照	介入	差		
アウトカム 1：発作停止までの時間 (秒) 対象者数 (研究数)：80 名 (80 エピソード) (1 件)	MD-7.80 (-22.15 to 6.55)	92.69 ± 25.97	84.94 ± 38.56	7.8 秒短い (22.2 秒 短い ~6.6 秒 長い)	⊕⊕○○ 低 不精確性に強い懸念点がある	ジアゼパム静脈投与とミダゾラム静脈投与で発作停止の可能性は同等である。
アウトカム 2：呼吸抑制 (何らかの呼吸抑制) 経過観察期間：12 時間 対象者数 (研究数)：80 名 (80 エピソード) (1 件)	RR 3.00 (0.13 to 71.51)	0/40 (0.0%)	1/40 (2.5%)	2.5% 多い (9% 多い~4% 少ない)	⊕⊕○○ 低 不精確性に強い懸念点がある	ジアゼパム静脈投与とミダゾラム静脈投与で呼吸抑制の発生頻度は同等である。
アウトカム 3：人工呼吸を要した呼吸抑制 経過観察期間：12 時間 対象者数 (研究数)：80 名 (80 エピソード) (1 件)	RR 3.00 (0.13 to 71.51)	0/40 (0.0%)	1/40 (2.5%)	2.5% 多い (9% 多い~4% 少ない)	⊕⊕○○ 低 不精確性に強い懸念点がある	ジアゼパム静脈投与とミダゾラム静脈投与で人工呼吸管理を要する呼吸抑制の発生頻度は同等である。
アウトカム 4：発作再発 経過観察期間：12 時間 対象者数 (研究数)：80 名 (80 エピソード) (1 件)	RR 2.00 (0.39 to 10.31)	2/40 (5.0%)	4/40 (10.0%)	5% 多い (16% 多い~6% 少ない)	⊕⊕○○ 低 不精確性に強い懸念点がある	ジアゼパム静脈投与とミダゾラム静脈投与で発作再発の可能性は同等である。

- 解説
- 1 RCT が 1 報でサンプルサイズが小さいため、不精確性に強い懸念点があり結果の解釈に慎重さが必要である。
 - 2 RCT が 1 報でサンプルサイズが小さく、イベント発生率も低いため、不精確性に強い懸念点がある。
 - 3 RCT が 1 報でサンプルサイズが小さく、イベント発生率も低いため、不精確性に強い懸念点がある。
 - 4 RCT が 1 報でサンプルサイズが小さいため、不精確性に強い懸念点があり結果の解釈に慎重さが必要である。

〔Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013 ; 66 : 158-72. より作成〕

CQ2-2-06 Evidence to Decision テーブル

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation : Individual perspective)】

疑問

CQ : けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与よりも推奨されるか	
集団	1 か月から 18 歳未満のてんかん重積状態を呈した患者
介入	ジアゼパム静脈投与
比較対照	ミダゾラム静脈投与
主要なアウトカム	発作停止までの時間, 呼吸抑制, 人工呼吸を要した呼吸抑制, 発作再発
セッティング	医療体制の確立した地域での病院初期治療
視点	individual perspective
背景	小児での静脈ルートによる治療
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？																						
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																				
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく, いいえ <input type="radio"/> おそらく, はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	小児てんかん重積状態に対する第 1 選択薬は 3 種類のベンゾジアゼピン系薬剤 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム) が推奨されている。これら 3 剤の薬剤の有用性 (発作停止の有効性や副作用出現頻度など) に関しては一定の見解が出ていない。	わが国でも, 左記の 3 剤が使用できるが, 臨床現場ではどの薬剤選択を行うべきかは担当医の裁量に委ねられており, 臨床的疑問として優先されると考えられる。																				
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？																						
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																				
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	Summary of findings <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>ミダゾラム 静脈投与</th> <th>ジアゼパム 静脈投与</th> <th>差 (95% 信頼区間)</th> <th>相対効果 (95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作停止までの時間</td> <td>92.7 ± 26.0</td> <td>84.9 ± 38.6</td> <td>7.8 秒 短い (22.2 秒 短い ~6.6 秒 長い)</td> <td>MD -7.80 (-22.15 to 6.55)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	ミダゾラム 静脈投与	ジアゼパム 静脈投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)	発作停止までの時間	92.7 ± 26.0	84.9 ± 38.6	7.8 秒 短い (22.2 秒 短い ~6.6 秒 長い)	MD -7.80 (-22.15 to 6.55)	システマティックレビューから除外された多くの後方視的研究も同様の結果が多い。										
アウトカム	ミダゾラム 静脈投与	ジアゼパム 静脈投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)																		
発作停止までの時間	92.7 ± 26.0	84.9 ± 38.6	7.8 秒 短い (22.2 秒 短い ~6.6 秒 長い)	MD -7.80 (-22.15 to 6.55)																		
基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？																						
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																				
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	Summary of findings <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>ミダゾラム 静脈投与</th> <th>ジアゼパム 静脈投与</th> <th>差 (95% 信頼区間)</th> <th>相対効果 (95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸抑制</td> <td>0.0%</td> <td>2.5%</td> <td>2.5% 多い (9% 多い~4% 少ない)</td> <td>RR 3.00 (0.13 to 71.51)</td> </tr> <tr> <td>人工呼吸を要した呼吸抑制</td> <td>0.0%</td> <td>2.5%</td> <td>2.5% 多い (9% 多い~4% 少ない)</td> <td>RR 3.00 (0.13 to 71.51)</td> </tr> <tr> <td>発作再発</td> <td>5.0%</td> <td>10.0%</td> <td>5% 多い (16% 多い ~6% 少ない)</td> <td>RR 2.00 (0.39 to 10.31)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	ミダゾラム 静脈投与	ジアゼパム 静脈投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)	呼吸抑制	0.0%	2.5%	2.5% 多い (9% 多い~4% 少ない)	RR 3.00 (0.13 to 71.51)	人工呼吸を要した呼吸抑制	0.0%	2.5%	2.5% 多い (9% 多い~4% 少ない)	RR 3.00 (0.13 to 71.51)	発作再発	5.0%	10.0%	5% 多い (16% 多い ~6% 少ない)	RR 2.00 (0.39 to 10.31)	システマティックレビューから除外された多くの後方視的研究も同様の結果が多い。
アウトカム	ミダゾラム 静脈投与	ジアゼパム 静脈投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)																		
呼吸抑制	0.0%	2.5%	2.5% 多い (9% 多い~4% 少ない)	RR 3.00 (0.13 to 71.51)																		
人工呼吸を要した呼吸抑制	0.0%	2.5%	2.5% 多い (9% 多い~4% 少ない)	RR 3.00 (0.13 to 71.51)																		
発作再発	5.0%	10.0%	5% 多い (16% 多い ~6% 少ない)	RR 2.00 (0.39 to 10.31)																		

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 非常に弱い <input checked="" type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 (The relative importance or values of the main outcomes of interests)	該当研究が一つの RCT であつたため、全体的なエビデンスの確実性が弱いと判断した。将来的に RCT 研究結果が蓄積されることが期待される。															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンス確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作停止までの時間</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>呼吸抑制</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>人工呼吸を要した呼吸抑制</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>発作再発</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> </tbody> </table>		アウトカム	相対的な重要性	エビデンス確実性	発作停止までの時間	重要	⊕⊕○○ 低	呼吸抑制	重要	⊕⊕○○ 低	人工呼吸を要した呼吸抑制	重要	⊕⊕○○ 低	発作再発	重要	⊕⊕○○ 低
	アウトカム		相対的な重要性	エビデンス確実性													
	発作停止までの時間		重要	⊕⊕○○ 低													
	呼吸抑制		重要	⊕⊕○○ 低													
人工呼吸を要した呼吸抑制	重要	⊕⊕○○ 低															
発作再発	重要	⊕⊕○○ 低															
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	ジアゼパムとミダゾラムの投与は急性期に一時的に行われ、長期に行われるものではないため、おそらく価値判断に重要な不確実性や多様性はない。	てんかん重積状態の治療目標は発作停止であることは、医療者のみならず、一般市民も共有できる価値観(希望に一致性がある)であり、ばらつきはないと考えられる。また、パネル会議においてもこの点を確認できた。															
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	ジアゼパムとミダゾラムの発作停止までの時間、呼吸抑制の頻度は同等である。ジアゼパムはミダゾラムと同等の益があり、害も同等である。	介入と比較対照を状況によって使い分けることとなり、様々である。パネル会議においてもこの点を確認できた。															
基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> 採用研究なし	ジアゼパム注射液の薬価は 1 管 59 円、ミダゾラム注射液の薬価は 1 管 3,392 円である。ミダゾラムの薬価が高いが、入院を要することの多いてんかん重積状態の総医療費を勘案すると、このコストの差は小さいと考えられる。	実際に使用されるジアゼパムは 1~2 管、ミダゾラムは 1~2 管と少ないことからコストの差は小さいと考えられる。パネル会議においてもこの点を確認できた。															

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加 や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> 様々 <input checked="" type="radio"/> わからない	評価未実施.	比較した2剤は、いずれもわが国では保険適用のある治療であり、保険診療で実施できる。
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	患者家族、学校教員、救急医を含む外部評価委員によるパネル会議にて妥当とされた。	比較した2剤は、いずれもわが国では保険適用のある治療であり、保険診療で実施できるため、利害関係者も容認できると考えられる。
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	2次医療機関であれば可能である。	比較した2剤は、いずれもわが国では保険適用のある治療であり、保険診療で実施できるため、実行可能である。

判断の要約

問題	判断					
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい		様々 わからない
望ましい効果	わずか	小さい	<input checked="" type="radio"/> 中	大きい		様々 わからない
望ましくない効果	大きい	中	<input checked="" type="radio"/> 小さい	わずか		様々 わからない
エビデンスの確実性	非常に弱い	<input checked="" type="radio"/> 弱	中	強		採用研究 なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし		
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	<input checked="" type="radio"/> 様々 わからない
費用対効果	比較対照の費用対効果が良い	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	様々 採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	様々 <input checked="" type="radio"/> わからない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい		様々 わからない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい		様々 わからない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
○	○	●	○	○

結論

推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与は両者の益と害に差がなく、どちらも同程度に推奨される。

(GRADE 2C. 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

付帯事項：けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与の有効性に差がなく、副作用としての呼吸抑制の出現頻度にも差がないため、両薬剤とも推奨できる。

正当性

疑問(CQ)：けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与よりも推奨されるか？

患者(P)：けいれん性てんかん重積状態の小児

介入(I)：ジアゼパム静脈投与を行うと

対照(C)：ミダゾラム静脈投与を行った場合に比べて

- アウトカム(O)：1)発作停止までの時間は短いか
 2)呼吸抑制の頻度は少ないか
 3)人工呼吸管理を要する呼吸抑制の頻度は少ないか
 4)発作再発の頻度は少ないか

エビデンスの要約：システマティックレビューの結果、1件のRCTが該当した。発作停止までの時間は、ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与と同程度の時間であった(MD-7.80, 95%CI-22.15~6.55, $p = 0.29$)。呼吸抑制は、ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与と同程度に呼吸抑制を認めなかった(RR 3.00, 95%CI 0.13~71.51, $p = 0.50$)。人工呼吸管理を要する呼吸抑制は、ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与と同程度に人工呼吸管理を要する呼吸抑制を認めなかった(RR 3.00, 95%CI 0.13~71.51, $p = 0.50$)。発作再発は、ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与と同程度に発作再発を認めなかった(RR 2.00, 95%CI 0.39~10.31, $p = 0.41$)。

エビデンスの確実性：バイアスリスクに関して、該当文献における選択・施行・検出・症例減少・報告においていずれも低リスクと考えられたため“深刻でない”と判断した。結果の非一貫性に関して、当該文献がひとつのRCT研究であり“評価できない”と判断した。非直接性は本CQで設定したPICOと差異がなく“深刻でない”と判断した。不精確性は、RCTがひとつであり、サンプル数とイベント数が少ないため2段階グレードダウンして“非常に深刻である”と判断した。出版バイアスは該当文献が1件であるため出版バイアスの否定は困難であった。各アウトカムのエビデンスの質は「低」であり、これらを統括してエビデンス総体の確実性は「低」とした。

利益と害、負担、コストの判定：ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与と同等の発作停止効果が期待できる。また人工呼吸管理を含めた呼吸抑制の頻度は同程度に低く、発作再発も同等に低い。ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与と同等の利益と害を有していると判断した。

サブグループに関する検討事項

特になし。

実施にかかわる検討事項

静脈投与が正確に行われることを確認する。

監視と評価

ジアゼパム静脈投与およびミダゾラム静脈投与後には、発作停止の有無、呼吸抑制の有無、発作再発の有無を評価する必要があり、バイタルサインのモニタリングが必要である。いずれの薬剤を投与して5分経過しても発作が停止しない場合は、次の治療ステップに進む。医療機関の診療体制によって、数時間の経過観察後に帰宅するか、入院措置を行うかを判断する。

研究上の優先事項

ジアゼパム静脈投与とミダゾラム静脈投与の有用性に関する研究報告は多数あるものの、両薬剤の有用性の差異を明確に示す報告はない。今後症例数が多いRCTが行われる可能性はあり、その結果によっては推奨の強さやエビデンスの強さも変わる可能性はある。

[Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A (eds). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成]



CQ2-3-01 フローダイアグラムと文献検索式

文献検索

PICO

P：けいれん性SEの小児

I：ミダゾラム静脈投与を行うことは

C：ロラゼパム静脈投与を行う場合に比べて

- O：1)発作停止までの時間は短いか
 2)呼吸抑制は増えるか
 3)人工呼吸管理を要する呼吸抑制は増えるか
 4)発作再発の頻度は少ないか

文献検索一次スクリーニング結果

- [文献検索 1] データベース：PubMed

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

- #1 "Status Epilepticus/therapy" [Mesh] OR "Seizures/therapy" [Mesh] 20,746
 #2 "Midazolam" [Mesh] OR "Lorazepam" [Mesh] 12,082
 #3 "Injections, Intravenous" [Mesh] 82,272
 #4 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,624,793
 #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 30
 #6 ("status epilepticus*" [TIAB] OR seizure*[TIAB]) AND (intravenous*[TIAB] OR injection*[TIAB]) AND (Midazolam[TIAB] OR Lorazepam[TIAB]) AND (child*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] OR infant*[TIAB]) 190
 #7 #5 OR #6 201
 #8 #7 AND 1983 : 2021[DP] 200
 #9 #8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 189
 #10 #9 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 8
 #11 #9 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 9
 #12 #9 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 15
 #13 #10 OR #11 OR #12 27
 #14 #9 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 38
 #15 #9 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ((clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 53
 #16 (#14 OR #15) NOT #13 49
 #17 #9 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR ((cohort*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "prospective study" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB])) 88
 #18 #17 NOT (#13 OR #16) 41
 該当 117 報告

- [文献検索 2] データベース：Cochrane

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

- #1 "status epilepticus*" : ti OR seizure* : ti 2,780
 #2 intravenous* : ti,ab,kw OR injection* : ti,ab,kw 178,137
 #3 Midazolam : ti,ab,kw OR Lorazepam : ti,ab,kw 12,780
 #4 child* : ti,ab,kw OR pediatric* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw 177,870
 #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 73

#6 #5 publication date from 1983 to 2021 73
#7 #6 CDSR 1
#8 #6 CCRCT 72
該当 73 報告

● [文献検索3] データベース：医中誌 Web

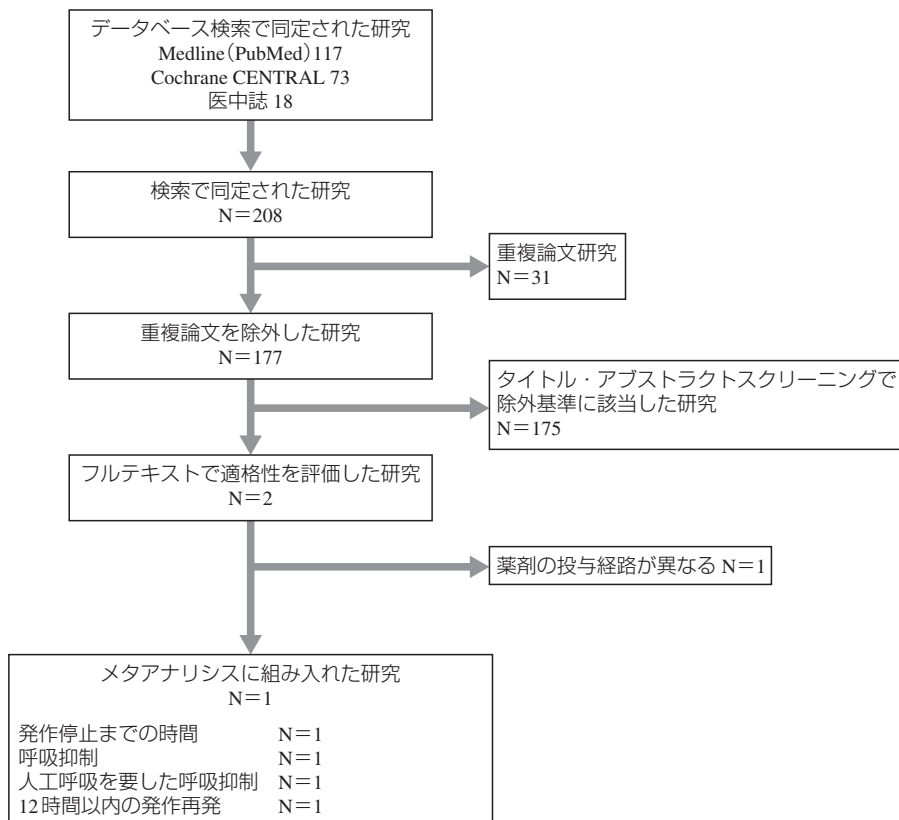
期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

#1 てんかん重積状態 /TH or けいれん性発作 /TH 21,090
#2 Midazolam/TH or Lorazepam/TH 5,476
#3 静脈内注射 /TH 4,546
#4 #1 and #2 and #3 33
#5 #4 and 小児 /TH 0
#6 #4 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 19
#7 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and 重積 /TI and (Midazolam/TA or ミダゾラム /TA or Lorazepam/TA or ロラゼパム /TA) and (静脈内注射 /TA or 静注 /TA) and (小児 /AL or 幼児 /AL or 子供 /AL or 子ども /AL or 児童 /AL) 49
#8 #5 or #6 or #7 63
#9 #8 and (DT=1983:2021) 63
#10 #9 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 9
#11 #9 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
#12 #9 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 1
#13 #10 or #11 or #12 9
#14 #9 and 介入研究 /TH 2
#15 #9 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
#16 #9 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0
#17 (#14 or #15 or #16) not #13 1
#18 #9 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 8
#19 #9 and (RD= 比較研究) 6
#20 #9 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 [TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 0
#21 (#18 or #19 or #20) not (#13 or #17) 8
該当 18 報告

文献検索フローダイアグラム (PRISMA2009 改変)



CQ2-3-02, 03 | Risk of bias サマリー・ Risk of bias グラフ

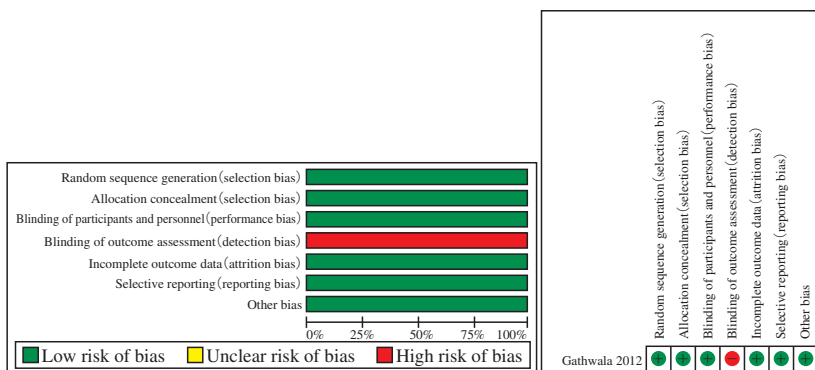
対象の一次研究が 1 報であり、すべてのアウトカムで共通

アウトカム 1：発作停止までの時間

アウトカム 2：呼吸抑制

アウトカム 3：人工呼吸管理を要する呼吸抑制

アウトカム 4：発作再発



CQ2-3-04 Forest plot

アウトカム 1：発作停止までの時間

アウトカム 2：呼吸抑制

アウトカム 3：人工呼吸管理を要する呼吸抑制

アウトカム 4：発作再発

対象の一次研究が 1 報であるためにフォレストプロットは記載していない。

CQ2-3-05 Summary of findings (SoF) テーブル

【SR-12 結果のまとめ (SoF 表) (ペア比較のメタアナリシス)】

重要臨床課題：CQ：けいれん性でてんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与よりも推奨されるか？

疾患／対象者：1 か月から 18 歳未満でてんかん重積状態に対する病院初期治療

セッティング：医療体制の確立した地域

介入：ミダゾラム静脈投与

対照：ロラゼパム静脈投与

アウトカム対象者数 (研究数)	相対効果 (95% 信頼区間)	期待される絶対効果 (95% 信頼区間)			エビデンス 確実性	何が 起きるか？
		対照	介入	差		
アウトカム 1：発作停止までの時間 (秒) 対象者数 (研究数)：80 名 (80 エピソード) (1 件)	MD 1.60 (-9.28 to 12.48)	91.12 ± 23.58	92.69 ± 25.97	1.6 秒長い(9.3 秒 短い~12.5 秒 長い)	⊕⊕○○ 低 不精確性に強い懸念点がある	ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与で発作停止の可能性は同等である。
アウトカム 2：呼吸抑制 (何らかの呼吸抑制) 経過観察期間：12 時間 対象者数 (研究数)：80 名 (80 エピソード) (1 件)	Not estimable	0/40 (0.0%)	0/40 (0.0%)	0.0% 少ない (5% 多い~5% 少ない)	⊕⊕○○ 低 不精確性に強い懸念点がある	ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与で呼吸抑制の発生頻度は同等である。
アウトカム 3：人工呼吸を要した呼吸抑制 経過観察期間：12 時間 対象者数 (研究数)：80 名 (80 エピソード) (1 件)	Not estimable	0/40 (0.0%)	0/40 (0.0%)	0.0% 少ない (5% 多い~5% 少ない)	⊕⊕○○ 低 不精確性に強い懸念点がある	ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与で人工呼吸管理を要する呼吸抑制の発生頻度は同等である。
アウトカム 4：発作再発 経過観察期間：12 時間 対象者数 (研究数)：80 名 (80 エピソード) (1 件)	RR 1.00 (0.15 to 6.76)	2/40 (5.0%)	2/40 (5.0%)	0.0% 少ない (10% 多い ~10% 少ない)	⊕⊕○○ 低 不精確性に強い懸念点がある	ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与で発作再発の可能性は同等である。

- 解説
- 1 RCT が 1 報でサンプルサイズが小さいため、不精確性に強い懸念点があり結果の解釈に慎重さが必要である。
 - 2 RCT が 1 報でサンプルサイズが小さく、イベント発生率も低いいため、不精確性に強い懸念点がある。
 - 3 RCT が 1 報でサンプルサイズが小さく、イベント発生率も低いいため、不精確性に強い懸念点がある。
 - 4 RCT が 1 報でサンプルサイズが小さいため、不精確性に強い懸念点があり結果の解釈に慎重さが必要である。

〔Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013 ; 66 : 158-72. より作成〕

CQ2-3-06 Evidence to Decision テーブル

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation : Individual perspective)】
疑問

CQ：けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与よりも推奨されるか	
集団	1 か月から 18 歳未満のてんかん重積状態を呈した患者
介入	ミダゾラム静脈投与
比較対照	ロラゼパム静脈投与
主要なアウトカム	発作停止までの時間、呼吸抑制、人工呼吸を要した呼吸抑制、発作再発
セッティング	医療体制の確立した地域での病院初期治療
視点	individual perspective
背景	小児での静脈ルートによる治療
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？																											
判断 <input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	リサーチエビデンス 小児てんかん重積状態に対する第一選択薬は 3 種類のベンゾジアゼピン系薬剤 (ロラゼパム、ミダゾラム、ジアゼパム) が推奨されている。これら 3 剤の薬剤の有用性 (発作停止の有効性や副作用出現頻度など) に関しては一定の見解が出ていない。	追加的考察 わが国でも、左記の 3 剤が使用できるが、臨床現場ではどの薬剤選択を行うべきかは担当医の裁量に委ねられており、臨床的疑問として優先されると考えられる。																									
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？																											
判断 <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	リサーチエビデンス <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5">Summary of findings</th> </tr> <tr> <th>アウトカム</th> <th>ロラゼパム静脈投与</th> <th>ミダゾラム静脈投与</th> <th>差 (95% 信頼区間)</th> <th>相対効果 (95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作停止までの時間</td> <td>91.1 ± 23.6</td> <td>92.7 ± 26.0</td> <td>1.6 秒 長い (9.3 秒 短い ~ 12.5 秒 長い)</td> <td>MD 1.60 (-9.28 to 12.48)</td> </tr> </tbody> </table>	Summary of findings					アウトカム	ロラゼパム静脈投与	ミダゾラム静脈投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)	発作停止までの時間	91.1 ± 23.6	92.7 ± 26.0	1.6 秒 長い (9.3 秒 短い ~ 12.5 秒 長い)	MD 1.60 (-9.28 to 12.48)	追加的考察 システマティックレビューから除外された多くの後方視的研究も同様の結果が多い。										
Summary of findings																											
アウトカム	ロラゼパム静脈投与	ミダゾラム静脈投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)																							
発作停止までの時間	91.1 ± 23.6	92.7 ± 26.0	1.6 秒 長い (9.3 秒 短い ~ 12.5 秒 長い)	MD 1.60 (-9.28 to 12.48)																							
基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？																											
判断 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	リサーチエビデンス <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5">Summary of findings</th> </tr> <tr> <th>アウトカム</th> <th>ロラゼパム静脈投与</th> <th>ミダゾラム静脈投与</th> <th>差 (95% 信頼区間)</th> <th>相対効果 (95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸抑制</td> <td>0.0%</td> <td>0.0%</td> <td>0.0% 少ない (5% 多い ~ 5% 少ない)</td> <td>Not estimable</td> </tr> <tr> <td>人工呼吸を要した呼吸抑制</td> <td>0.0%</td> <td>0.0%</td> <td>0.0% 少ない (5% 多い ~ 5% 少ない)</td> <td>Not estimable</td> </tr> <tr> <td>発作再発</td> <td>5.0%</td> <td>5.0%</td> <td>0.0% 少ない (10% 多い ~ 10% 少ない)</td> <td>RR 1.00 (0.15 to 6.76)</td> </tr> </tbody> </table>	Summary of findings					アウトカム	ロラゼパム静脈投与	ミダゾラム静脈投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)	呼吸抑制	0.0%	0.0%	0.0% 少ない (5% 多い ~ 5% 少ない)	Not estimable	人工呼吸を要した呼吸抑制	0.0%	0.0%	0.0% 少ない (5% 多い ~ 5% 少ない)	Not estimable	発作再発	5.0%	5.0%	0.0% 少ない (10% 多い ~ 10% 少ない)	RR 1.00 (0.15 to 6.76)	追加的考察 システマティックレビューから除外された多くの後方視的研究も同様の結果が多い。
Summary of findings																											
アウトカム	ロラゼパム静脈投与	ミダゾラム静脈投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)																							
呼吸抑制	0.0%	0.0%	0.0% 少ない (5% 多い ~ 5% 少ない)	Not estimable																							
人工呼吸を要した呼吸抑制	0.0%	0.0%	0.0% 少ない (5% 多い ~ 5% 少ない)	Not estimable																							
発作再発	5.0%	5.0%	0.0% 少ない (10% 多い ~ 10% 少ない)	RR 1.00 (0.15 to 6.76)																							

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 非常に弱い <input checked="" type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 (The relative importance or values of the main outcomes of interests)	該当研究が一つの RCT であったため、全体的なエビデンスの確実性が弱いと判断した。将来的に RCT 研究結果が蓄積されることが期待される。															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンス確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作停止までの時間</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>呼吸抑制</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>人工呼吸を要した呼吸抑制</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>発作再発</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> </tbody> </table>		アウトカム	相対的な重要性	エビデンス確実性	発作停止までの時間	重要	⊕⊕○○ 低	呼吸抑制	重要	⊕⊕○○ 低	人工呼吸を要した呼吸抑制	重要	⊕⊕○○ 低	発作再発	重要	⊕⊕○○ 低
	アウトカム		相対的な重要性	エビデンス確実性													
	発作停止までの時間		重要	⊕⊕○○ 低													
	呼吸抑制		重要	⊕⊕○○ 低													
人工呼吸を要した呼吸抑制	重要	⊕⊕○○ 低															
発作再発	重要	⊕⊕○○ 低															
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	ミダゾラムとロラゼパムの投与は急性期に一時的に行われ、長期に行われるものではないため、おそらく価値判断に重要な不確実性や多様性はない。	てんかん重積状態の治療目標は発作停止であることは、医療者のみならず、一般市民も共有できる価値観（希望に一致性がある）であり、ばらつきはないと考えられる。また、パネル会議においてもこの点を確認できた。															
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	ミダゾラムとロラゼパムの発作停止までの時間、呼吸抑制の頻度は同等である。ミダゾラムはロラゼパムと同等の益があり、害も同等である。	介入と比較対照を状況によって使い分けることとなり、様々である。パネル会議においてもこの点を確認できた。															
基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> 採用研究なし	ミダゾラム注射液の薬価は 1 管 3,392 円、ロラゼパム注射液の薬価は 1 瓶 2,229 円である。ミダゾラムの薬価が高いが、入院を要することの多いてんかん重積状態の総医療費を勘案すると、このコストの差は小さいと考えられる。	実際に使用されるミダゾラムは 1～2 管、ロラゼパムは 1～3 瓶と少ないことからコストの差は小さいと考えられる。パネル会議においてもこの点を確認できた。															

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加 や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> 様々 <input checked="" type="radio"/> わからない	評価未実施.	比較した2剤は、いずれもわが国では保険適用のある治療であり、保険診療で実施できる。
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	患者家族、学校教員、救急医を含む外部評価委員によるパネル会議にて妥当とされた。	比較した2剤は、いずれもわが国では保険適用のある治療であり、保険診療で実施できるため、利害関係者も容認できると考えられる。
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	2次医療機関であれば可能である。	比較した2剤は、いずれもわが国では保険適用のある治療であり、保険診療で実施できるため、実行可能である。

判断の要約

問題	判断					様々	わからない
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい			
望ましい効果	わずか	小さい	<input checked="" type="radio"/> 中	大きい		様々	わからない
望ましくない効果	大きい	中	<input checked="" type="radio"/> 小さい	わずか		様々	わからない
エビデンスの確実性	非常に弱い	<input checked="" type="radio"/> 弱	中	強			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	<input checked="" type="radio"/> 様々	わからない
費用対効果	比較対照の費用対効果が良い	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	様々	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	様々	<input checked="" type="radio"/> わからない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい		様々	わからない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい		様々	わからない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
○	○	●	○	○

結論

推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与は両者の益と害に差がなく、どちらも同程度に推奨される。

(GRADE 2C. 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

付帯事項：けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与の有効性に差がなく、副作用としての呼吸抑制の出現頻度にも差がないため、両薬剤とも推奨できる。

正当性

疑問(CQ)：けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与よりも推奨されるか？

患者(P)：けいれん性てんかん重積状態の小児

介入(I)：ミダゾラム静脈投与を行うと

対照(C)：ロラゼパム静脈投与を行った場合に比べて

- アウトカム(O)：**
- 1) 発作停止までの時間は短い
 - 2) 呼吸抑制の頻度は少ない
 - 3) 人工呼吸管理を要する呼吸抑制の頻度は少ない
 - 4) 発作再発の頻度は少ない

エビデンスの要約：システマティックレビューの結果、1件のRCTが該当した。発作停止までの時間は、ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与と同程度の時間であった(MD 1.02, 95% CI 0.89~1.02, $P = 0.73$)。呼吸抑制は、ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与と同程度に呼吸抑制を認めなかった(RR 0.97, 95%CI 0.71~1.33, $p = 0.86$)。人工呼吸管理を要する呼吸抑制は、ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与と同程度に人工呼吸管理を要する呼吸抑制を認めなかった(RR 0.97, 95%CI 0.71~1.33, $p = 0.86$)。発作再発は、ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与と同程度に発作再発を認めなかった(RR 0.91, 95%CI 0.65~1.27, $p = 0.56$)。

エビデンスの確実性：バイアスリスクに関して、該当文献における選択・施行・検出・症例減少・報告においていずれも低リスクと考えられたため“深刻でない”と判断した。結果の非一貫性に関して、当該文献がひとつのRCT研究であり“評価できない”と判断した。非直接性は本CQで設定したPICOと差異がなく“深刻でない”と判断した。不精確性は、RCTがひとつであり、サンプル数とイベント数が少ないため2段階グレードダウンして“非常に深刻である”と判断した。出版バイアスは該当文献が1件であるため出版バイアスの否定は困難であった。各アウトカムのエビデンスの質は「低」であり、これらを統括してエビデンス総体の確実性は「低」とした。

利益と害、負担、コストの判定：ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与と同程度の発作停止効果が期待できる。また人工呼吸管理を含めた呼吸抑制の頻度は同程度に低く、発作再発も同等に低い。コストも両材とも同程度であり、ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与と同程度の利益と害を有していると判断した。

サブグループに関する検討事項

特になし。

実施にかかわる検討事項

静脈投与が正確に行われることを確認する。

監視と評価

ミダゾラム静脈投与およびロラゼパム静脈投与後には、発作停止の有無、呼吸抑制の有無、発作再発の有無を評価する必要があり、バイタルサインのモニタリングが必要である。いずれの薬剤を投与して5分経過しても発作が停止しない場合は、次の治療ステップに進む。医療機関の診療体制によって、数時間の経過観察後に帰宅するか、入院措置を行うかを判断する。

研究上の優先事項

ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与の有用性に関する研究報告は多数あるものの、両薬剤の有用性の差異を明確に示す報告はない。今後症例数が多いRCTが行われる可能性はあり、その結果によっては推奨の強さやエビデンスの強さも変わる可能性がある。

[Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A (eds). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成]

CQ3-1-01 フローダイアグラムと文献検索式

文献検索

PICO

P : けいれん性 SE の小児患者に

I : ミダゾラム頬粘膜投与を行うと

C : ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈注射を行った場合に比べて

O : 発作停止が得られるか

呼吸抑制は増えるか

薬剤準備から発作抑制までの時間の短縮が得られるか

文献検索一次スクリーニング結果

● [文献検索 1] データベース : Cochrane

期間 : 1983 年から 2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

#01 "status epilepticus*" : ti OR seizure* : ti OR convulsion* : ti 2,780

#02 buccal : ti,ab,kw 3,971

#03 Midazolam : ti,ab,kw OR Diazepam : ti,ab,kw 12,780

#04 child* : ti,ab,kw OR pediatric* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw 177,870

#05 #1 AND #2 AND #3 AND #4 26

#06 #5 publication date from 1983 to 2021 26

#07 #6 CDSR 1

#08 #6 CCRCT 25

● [文献検索 2] データベース : 医中誌 Web

期間 : 1983 年から 2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

#01 てんかん重積状態 /TH or けいれん性発作 /TH 21,090

#02 Midazolam/TH or Diazepam/TH 9,340

#03 頬側投与 /TH 99

#04 #1 and #2 and #3 5

#05 #4 and 小児 /TH 0

#06 #4 and (CK= 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18)) 5

#07 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and 重積 /TI and (Midazolam/TA or ミダゾラム /TA or Diazepam/TA or ジアゼパム /TA) and (頬側 /TA or 頬粘膜 /TA or 口腔内 /TA or 口腔粘膜 /TA or 経口 /TA) and (小児 /AL or 幼児 /AL or 子供 /AL or 子ども /AL or 児童 /AL) 19

#08 #5 or #6 or #7 23

#09 #8 and (DT=1983 : 2021) 23

#10 #9 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 6

#11 #9 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 1

#12 #9 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 0

#13 #10 or #11 or #12 6

#14 #9 and 介入研究 /TH 2

#15 #9 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 1

#16 #9 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 2

#17 (#14 or #15 or #16) not #13 2

#18 #9 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 3

#19 #9 and (RD= 比較研究) 0

#20 #9 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 0

#21 (#18 or #19 or #20) not (#13 or #17) 0

● [文献検索 3] データベース：PubMed

期間：1983年から2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

#01 "Status Epilepticus/therapy" [Mesh] OR "Seizures/therapy" [Mesh] 20,746

#02 "Midazolam" [Mesh] OR "Diazepam" [Mesh] 26,615

#03 "Administration, Buccal" [Mesh] 1,032

#04 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,624,793

#05 #1 AND #2 AND #3 AND #4 25

#06 ("status epilepticus*" [TIAB] OR seizure*[TIAB] OR convulsion*[TIAB]) AND buccal[TIAB] AND (Midazolam[TIAB] OR Diazepam[TIAB]) AND (child*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] OR infant*[TIAB]) 74

#07 #5 OR #6 82

#08 #7 AND 1983 : 2021[DP] 82

#09 #8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 75

#10 #9 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 7

#11 #9 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 8

#12 #9 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 6

#13 #10 OR #11 OR #12 16

#14 #9 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 14

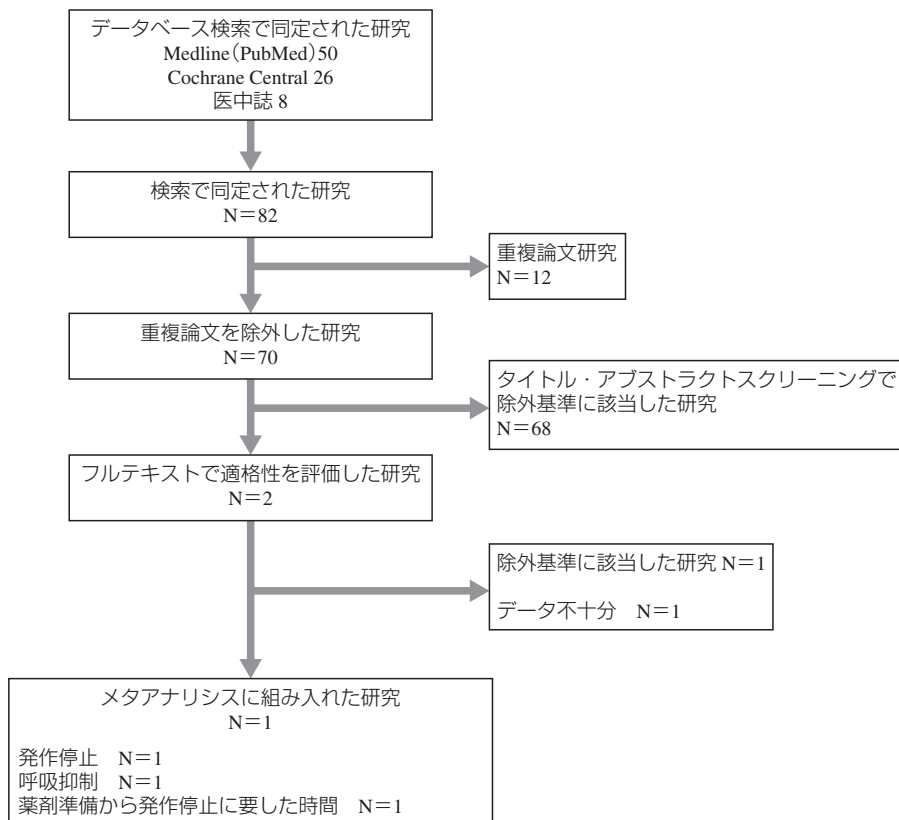
#15 #9 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ((clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 24

#16 (#14 OR #15) NOT #13 18

#17 #9 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR ((cohort*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "prospective study" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB])) 37

#18 #17 NOT (#13 OR #16) 14

文献検索フローダイアグラム (PRISMA2009 改変)



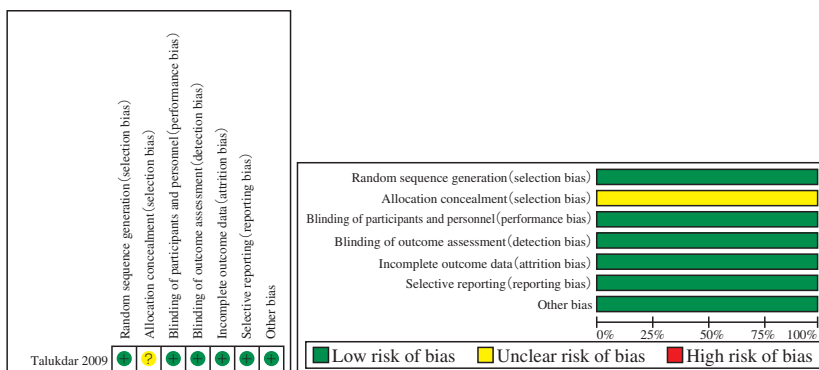
CQ3-1-02, 03 | Risk of bias サマリー・ Risk of bias グラフ

対象の一次研究が 1 報であり、すべてのアウトカムで共通

アウトカム 1：発作停止

アウトカム 2：呼吸抑制

アウトカム 3：薬剤準備から発作停止までの時間



CQ3-1-04 Forest plot

アウトカム 1：発作停止

アウトカム 2：呼吸抑制(両治療ともイベントなし)

アウトカム 3：薬剤準備から発作停止までの時間

対象の一次研究が 1 報であるためにフォレストプロットは記載していない。

CQ3-1-05 Summary of findings(SoF) テーブル

[SR-12 結果のまとめ (SoF 表) (ペア比較のメタアナリシス)]

重要臨床課題:けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか？

疾患/対象者：1 か月から 18 歳未満でてんかん重積状態に対する病院初期治療

セッティング：医療体制の確立した地域

介入：ミダゾラム頬粘膜投与

対照：ジアゼパム静脈投与

アウトカム対象者数 (研究数)	相対効果 (95% 信頼区間)	期待される絶対効果 (95% 信頼区間)			エビデンス 確実性	何が 起きるか？
		対照	介入	差		
アウトカム 1：発作停止 経過観察期間：48 時間 120 名 (120 エピソード) (1 件)	RR 0.91 (0.80 to 1.03)	56/60 (93.3%)	51/60 (85.0%)	8.3% 少ない (-2.8% から 18.7%)	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸 念がある。	ミダゾラム頬 粘膜投与とジ アゼパム静脈 投与の発作停 止効果は同等 である。
アウトカム 2：呼吸抑制 経過観察期間：48 時間 対象者数 (研究数)：120 名 (120 エピソード) (1 件)	Not applicable	0/60 (0%)	0/60 (0%)	差なし	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸 念がある。	ミダゾラム頬 粘膜投与とジ アゼパム静脈 投与では呼吸 抑制は確認さ れず。
アウトカム 3：薬剤準備から 発作停止までに要した時間 経過観察期間：48 時間 対象者数 (研究数)：120 名 (120 エピソード) (1 件)	MD -0.59 (-0.95 to -0.22)	2.982 ± 1.01	2.3922 ± 1.04	0.59 分短い (0.22 ~ 0.95 分短い)	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸 念がある。	ミダゾラム頬 粘膜投与はジ アゼパム静脈 投与と比較し て、薬剤投与 から発作停止 までの時間は 長いですが、薬剤 準備から投与 までの時間は 短く、薬剤準 備から発作停 止までのトー ータル時間が短 い。

- 解説
- 1 RCT が 1 報でサンプルサイズが小さいため、不精確性に強い懸念点があり結果の解釈に慎重さが必要である。
 - 2 RCT が 1 報でサンプルサイズが小さく、両群とも呼吸抑制のイベント数がないため、不精確性に強い懸念点がある。
 - 3 RCT が 1 報でサンプルサイズが小さいため、不精確性に強い懸念点があり結果の解釈に慎重さが必要である。

[Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013 ; 66 : 158-72. より作成]

CQ3-1-06 Evidence to Decision テーブル

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation : Individual perspective)】
疑問

CQ : けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか	
集団	1 か月から 18 歳未満のてんかん重積状態を呈した患者
介入	ミダゾラム頬粘膜投与
比較対照	ジアゼパム静脈投与
主要なアウトカム	発作消失, 呼吸抑制, 発作停止に要した時間
セッティング	医療体制の確立した地域での病院初期治療
視点	individual perspective
背景	小児での病院初期治療
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく, いいえ <input type="radio"/> おそらく, はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	けいれん性てんかん重積状態では、速やかに発作停止を目指す必要がある。CQ2 に記載があるように、静脈ルートが確保できた場合はベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与が推奨される。小児期では静脈ルートが早期に確保できない、あるいは確保できないことが予想される場合が少なくない。その場合、非静脈ルートでの治療が選択肢に挙げられ、静脈ルートがない状況でも薬液が投与でき、発作停止させることが期待できる。ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与とミダゾラム頬粘膜投与のどちらを行うべきか、臨床現場では即断が求められるため、この問題の優先順位は高い。	わが国では、ミダゾラム口腔用液を用いた頬粘膜投与が実施可能で、「てんかん重積状態」に対する使用が承認されている。															
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	Summary of findings <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>ジアゼパム静脈投与</th> <th>ミダゾラム頬粘膜投与</th> <th>差 (95% 信頼区間)</th> <th>相対効果 (95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作停止</td> <td>93.30%</td> <td>85.00%</td> <td>8.3% 少ない (-2.8% から 18.7%)</td> <td>RR 0.91 (0.80 to 1.03)</td> </tr> <tr> <td>薬剤準備から発作停止までに要した時間</td> <td>2.982 ± 1.01</td> <td>2.3922 ± 1.04</td> <td>0.59 分短い (0.22~0.95 分 短い)</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	ジアゼパム静脈投与	ミダゾラム頬粘膜投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)	発作停止	93.30%	85.00%	8.3% 少ない (-2.8% から 18.7%)	RR 0.91 (0.80 to 1.03)	薬剤準備から発作停止までに要した時間	2.982 ± 1.01	2.3922 ± 1.04	0.59 分短い (0.22~0.95 分 短い)	NA	RCT が一つしかないため効果に関する評価は慎重に行う必要がある。
アウトカム	ジアゼパム静脈投与	ミダゾラム頬粘膜投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)													
発作停止	93.30%	85.00%	8.3% 少ない (-2.8% から 18.7%)	RR 0.91 (0.80 to 1.03)													
薬剤準備から発作停止までに要した時間	2.982 ± 1.01	2.3922 ± 1.04	0.59 分短い (0.22~0.95 分 短い)	NA													
基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	Summary of findings <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>ジアゼパム静脈投与</th> <th>ミダゾラム頬粘膜投与</th> <th>差 (95% 信頼区間)</th> <th>相対効果 (95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸抑制</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>差なし</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	ジアゼパム静脈投与	ミダゾラム頬粘膜投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)	呼吸抑制	0%	0%	差なし	NA	RCT が一つしかないため効果に関する評価は慎重に行う必要がある。					
アウトカム	ジアゼパム静脈投与	ミダゾラム頬粘膜投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)													
呼吸抑制	0%	0%	差なし	NA													

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？														
判断	リサーチエビデンス	追加的考察												
<input type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 (The relative importance or values of the main outcomes of interests)	該当研究が一つの RCT であったため、全体的なエビデンスの確実性が弱いと判断した。将来的に RCT 研究結果が蓄積されることが期待される。												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンス確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作停止</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>呼吸抑制</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>薬剤準備から発作停止までに要した時間</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> </tbody> </table>		アウトカム	相対的な重要性	エビデンス確実性	発作停止	重要	⊕⊕○○ 低	呼吸抑制	重要	⊕⊕○○ 低	薬剤準備から発作停止までに要した時間	重要	⊕⊕○○ 低
	アウトカム		相対的な重要性	エビデンス確実性										
	発作停止		重要	⊕⊕○○ 低										
呼吸抑制	重要	⊕⊕○○ 低												
薬剤準備から発作停止までに要した時間	重要	⊕⊕○○ 低												
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？														
判断	リサーチエビデンス	追加的考察												
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム静脈投与は急性期に一時に行われ、長期に行われるものではないため、おそらく価値判断に重要な不確実性や多様性はない。	てんかん重積状態の治療目標は発作停止であることは、医療者のみならず、一般市民も共有できる価値観（希望に一致性がある）であり、ばらつきはないと考えられる。また、パネル会議においてもこの点を確認できた。												
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？														
判断	リサーチエビデンス	追加的考察												
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム静脈投与の発作停止が得られる割合は同程度で、薬剤準備から発作停止までの所要時間はミダゾラム頬粘膜投与のほうが有意に短い。呼吸抑制の両治療で認められず害は同等である。	静脈ルートの確保の有無によって変わる。パネル会議においてもこの点を確認できた。												
基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？														
判断	リサーチエビデンス	追加的考察												
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> 採用研究なし	ミダゾラム口腔用液の薬価はプロラム®口腔用液 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg の各 1 筒は 1,125 円, 1,977 円, 2,750 円, 3,474 円である。ジアゼパム注射液の薬価は 1 管 59 円である。ミダゾラム口腔用液の薬価が高いが、高頻度に入院治療を要するてんかん重積状態の治療の総費用のうちでは、このコストの差は小さいと考えられる。ミダゾラム口腔用液は販売されて間もないため、医療機関の薬剤採用状況により必ずしも実施できるわけではない。	参考に、てんかん重積状態に適応のあるミダゾラム製剤(10 mg/10 mL)は 3,392 円/瓶、ロラゼパム製剤(2 mg/mL)は 2,229 円/瓶である。												

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加 や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> 様々 <input checked="" type="radio"/> わからない	2020年12月に発売されたため、わが国での必要資源量に関するデータに乏しい。	今後の施設ごとの採用状況により変わっていくものと思われる。
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	患者家族、学校教員、救急医を含む外部評価委員によるパネル会議にて妥当とされた。	比較した2剤は、いずれもわが国では保険適用のある治療であり、保険診療で実施できるため、利害関係者も容認できると考えられる。
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	ミダゾラム口腔用液(プロラム®)が市販されているため、購入すれば実施可能である。施設によっては、ミダゾラム口腔用液(プロラム®)以外のミダゾラム製剤を用いて投与する場合が考えられるが、適応外使用となる。	今後の施設ごとの採用状況による。

判断の要約

問題	判断					様々	わからない
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい			
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		様々	わからない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		様々	わからない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	様々	わからない
費用対効果	比較対照の費用対効果が良い	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	様々	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	様々	わからない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		様々	わからない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		様々	わからない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
○	○	○	●	○

結論

推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム静脈投与と同程度に推奨される。静脈ルートが早期に確保できない、あるいは確保できないことが予想される場合、ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム静脈投与よりも推奨される。(GRADE 2C, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

付帯事項: ミダゾラム口腔用液は販売されて間もないため、各医療機関での採用状況により必ずしも実施できるとは限らないことに留意する。静脈ルートがすでにある場合はジアゼパムの静脈投与が推奨される。

正当性

疑問(CQ): けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか?

患者(P): けいれん性てんかん重積状態の小児

介入(I): ミダゾラム頬粘膜投与を行うと

対照(C): ジアゼパム静脈投与を行った場合に比べて

アウトカム(O): 1) 発作停止の頻度は多いか

2) 呼吸抑制の頻度は少ないか

3) 薬剤準備から発作停止までの時間は短い

エビデンスの要約: 小児期のけいれん性てんかん重積状態に対して、2015年に非静脈ルートでの治療に関するメタアナリシスおよびシステムティックレビューが報告された。さらに2018年にコクランレビューで同様の臨床的疑問を含んだ報告があり、それぞれ参考にした。2018年から現在までの研究について、検索式を用いて改めて検索した。検索した論文はprisma2009 flowにしたがってスクリーニングを行ったところ、ミダゾラム頬粘膜投与とベンゾジアゼピン系薬剤静脈投与のRCTは、ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム静脈投与の1報のみであった。他のベンゾジアゼピン系薬剤とのRCTはなかった。ワーキング内でのパネル会議の結果、以下の3項目を重大なアウトカムとして選定し、システムティックレビューを行った。5分以内の発作停止に関して、ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム静脈投与と比較して統計的な有意差は認められなかった(リスク比 0.91, 95%信頼区間 [0.80~1.03], $p=0.124$)。呼吸抑制に関しては、両群で呼吸抑制を含む有害事象は観察されなかった。薬剤準備から発作停止までの時間に関しては、ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム静脈投与の薬剤準備から薬剤投与に至るまでの所要時間(分)はそれぞれ中央値 0.9733(0.23)と 2.07(0.841)で(mean difference -1.09 95%信頼区間 [-1.31~-0.87], $p<0.001$)、薬剤投与から発作停止までの時間は(分)はそれぞれ中央値 1.6902(0.93)と 1.13(0.5)で(mean difference 0.56 95%信頼区間 [0.29~0.83], $p<0.001$)であった。それらのトータル時間(薬剤準備から発作停止)はそれぞれ中央値 2.3922(1.04)と 2.98(1.01)で(mean difference -0.59 95%信頼区間 [-0.96~-0.22], $P=0.004$)であった。

エビデンスの確実性: 該当研究のバイアスのリスクは該当文献がRCTであり、コンシールメントの記載がない以外は問題ないため“なし”と判定した。非一貫性に関しては“なし”と判定した。不精確性は、該当するRCTが1報であること、サンプル数が少なく、呼吸抑制のイベントが両治療で認められなかったため、グレードを1レベル下げて“深刻”と判定した。非直線性は本CQで設定したPICOと差異がなく“なし”と判断した。出版バイアスについてはRCTが1報のみであるため評価が困難と判定した。このため、各アウトカムのエビデンスの質は、すべて「低」であり、全体的なエビデンスの総体の確実性は「低」とした。

利益と害、負担、コストの判定: ミダゾラム口腔用液による頬粘膜投与はジアゼパム静脈投与と同等の発作停止効果が期待できる。特に小児期では静脈ルートが早期に確保できない状況が予想されるため、そのような場合は、ミダゾラム口腔用液を使用できる状況であれば、頬粘膜投与を実施することの益は高い。いずれの治療においても呼吸抑制は観察されなかったことから、害は低い。一方、口腔分泌物が過剰の場合や実施手技に慣れていない場合では、ミダゾラム口腔用液が十分に投与・吸収されない可能性がある。十分に効果が得られず発作が遷延した場合、害が益を上回る可能性がある。

サブグループに関する検討事項

特になし。

実施にかかわる検討事項

ミダゾラム口腔用液の投与法は、原則として年齢に応じた投与量の全量を片側の頬粘膜を緩徐に投与する。体格や併存症により、年齢に応じた投与量よりも低用量の投与を検討することができる。体格や投与量などを考慮し、必要に応じて両側の頬粘膜に投与してもよい。投与に慣れていない場合、投与する者以外に介助者がいない場合では、薬液を頬粘膜下に十分量投与できなったり、投与した薬液の一部が口角から漏れ出てしまったりすることで、十分に効果が得られない可能性がある。そのため、事前にシミュレーションキットなどを用いて、実施する可能性がある医療者への指導が重要である。頬粘膜投与により発作停止が得られない可能性があるため、頬粘膜投与後も静脈ルート確保に努めることが推奨される。

監視と評価

ミダゾラム頬粘膜投与およびジアゼパム静脈投与後は、発作停止の有無、呼吸抑制の有無、発作再発の有無を評価する必要があり、バイタルサインのモニタリングが必要である。いずれの薬剤を投与して5分経過しても発作が停止しない場合は、次の治療ステップに進む。医療機関の診療体制によって、数時間の経過観察後に帰宅するか、入院措置を行うかを判断する。

研究上の優先事項

わが国ではミダゾラム口腔用液が2020年12月に発売されたため、これからより多数での臨床成績、有害事象のデータが出てくると思われる。これらの結果によっては、今後推奨グレードが変わる可能性がある。

[Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A (eds). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成]

CQ3-2-01 フローダイアグラムと文献検索式

文献検索

PICO

- P：けいれん性 SE の患者に
 I：ミダゾラム頬粘膜投与を行うと
 C：ジアゼパム直腸内投与を行った場合に比べて
 O：発作停止が得られるか
 呼吸抑制は増えるか
 追加の薬剤投与が必要になることが増えるか
 発作停止までの時間が短くなるか
 1 時間以内の発作再発率が下がるか

文献検索一次スクリーニング結果

● [文献検索 1] データベース：Cochrane

期間：1983 年から 2021 年

検索日：2021 年 11 月 27 日

検索式：

- #01 "status epilepticus*" : ti,ab,kw OR seizure* : ti,ab,kw OR convulsion* : ti,ab,kw 9,945
 #02 buccal : ti,ab,kw 3,971
 #03 Midazolam : ti,ab,kw 9,093
 #04 child* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw 177,870
 #05 #1 AND #2 AND #3 AND #4 28
 #06 #5 publication date from 1983 to 2021 28
 #07 #6 CDSR 1
 #08 #6 CCRCT 27

● [文献検索 2] データベース：医中誌 Web

期間：1983 年から 2021 年

検索日：2021 年 11 月 27 日

検索式：

- #01 てんかん重積状態 /TH or けいれん性発作 /TH 21,090
 #02 Midazolam/TH 4,896
 #03 頬側投与 /TH 99
 #04 #1 and #2 and #3 5
 #05 #4 and 小児 /TH 0
 #06 #4 and (CK= 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18)) 5
 #07 (てんかん /TA or けいれん /TA or 癲癇 /TA or 痙攣 /TA or 発作 /TA) and 重積 /TA and (Midazolam/TA or ミダゾラム /TA) and (頬側 /TA or 頬粘膜 /TA or 口腔内 /TA or 口腔粘膜 /TA or 経口 /TA) and (小児 /AL or 幼児 /AL or 子供 /AL or 子ども /AL or 児童 /AL) 18
 #08 #5 or #6 or #7 21
 #09 #8 and (DT=1983:2021) 21
 #10 #9 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 6
 #11 #9 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 1
 #12 #9 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 0
 #13 #10 or #11 or #12 6
 #14 #9 and 介入研究 /TH 2
 #15 #9 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 1
 #16 #9 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 2
 #17 (#14 or #15 or #16) not #13 2
 #18 #9 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 3
 #19 #9 and (RD= 比較研究) 0
 #20 #9 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェ

クト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA) 0
#21 (#18 or #19 or #20) not (#13 or #17) 0

● [文献検索 3] データベース：PubMed

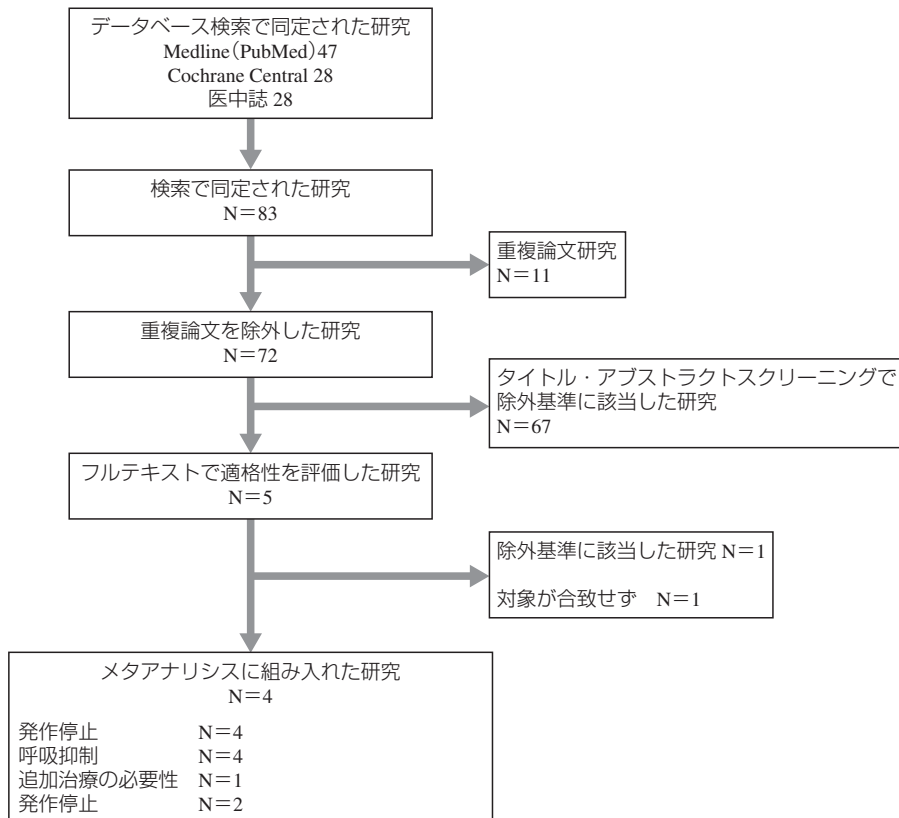
期間：1983年から2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

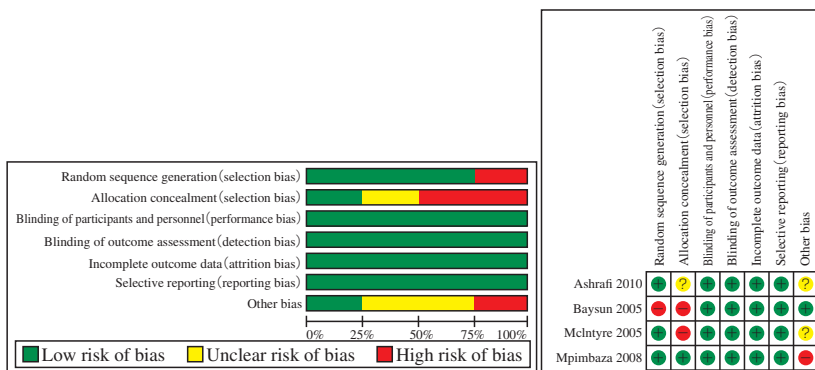
#01 "Status Epilepticus/therapy" [Mesh] OR "Seizures/therapy" [Mesh] 20,746
#02 "Midazolam" [Mesh] 9,283
#03 "Administration, Buccal" [Mesh] 1,032
#04 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,624,793
#05 #1 AND #2 AND #3 AND #4 25
#06 ("status epilepticus*" [TIAB] OR seizure*[TIAB] OR convulsion*[TIAB]) AND buccal[TIAB] AND Midazolam[TIAB] AND (child*[-TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] OR infant*[TIAB]) 70
#07 #5 OR #6 78
#08 #7 AND 1983 : 2021[DP] 78
#09 #8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 72
#10 #9 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 7
#11 #9 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 8
#12 #9 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 6
#13 #10 OR #11 OR #12 16
#14 #9 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 14
#15 #9 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ((("clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 23
#16 (#14 OR #15) NOT #13 17
#17 #9 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR ((cohort*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "prospective study" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB])) 36
#18 #17 NOT (#13 OR #16) 14

文献検索フローダイアグラム (PRISMA2009 改変)

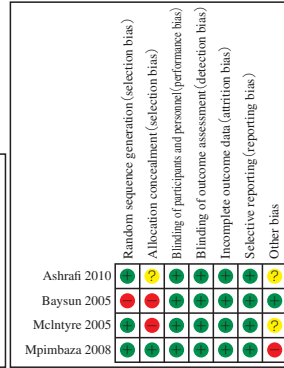
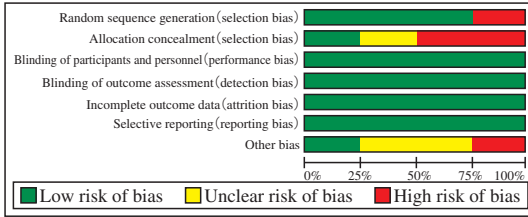


CQ3-2-02, 03 | Risk of bias サマリー・ Risk of bias グラフ

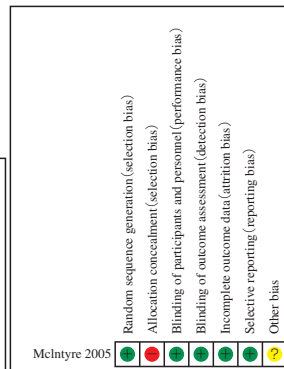
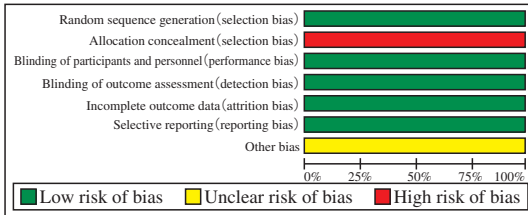
アウトカム 1 : 発作停止



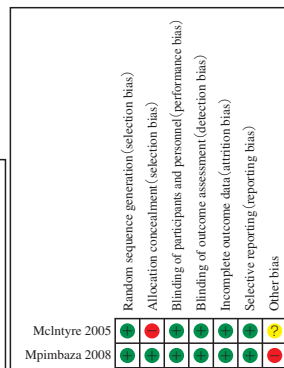
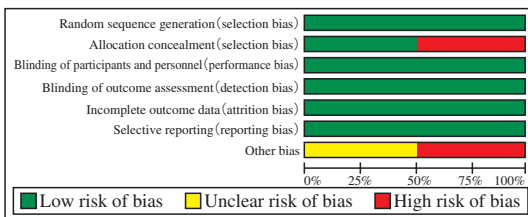
アウトカム 2：呼吸抑制



アウトカム 3：発作停止に要する追加薬剤の必要性

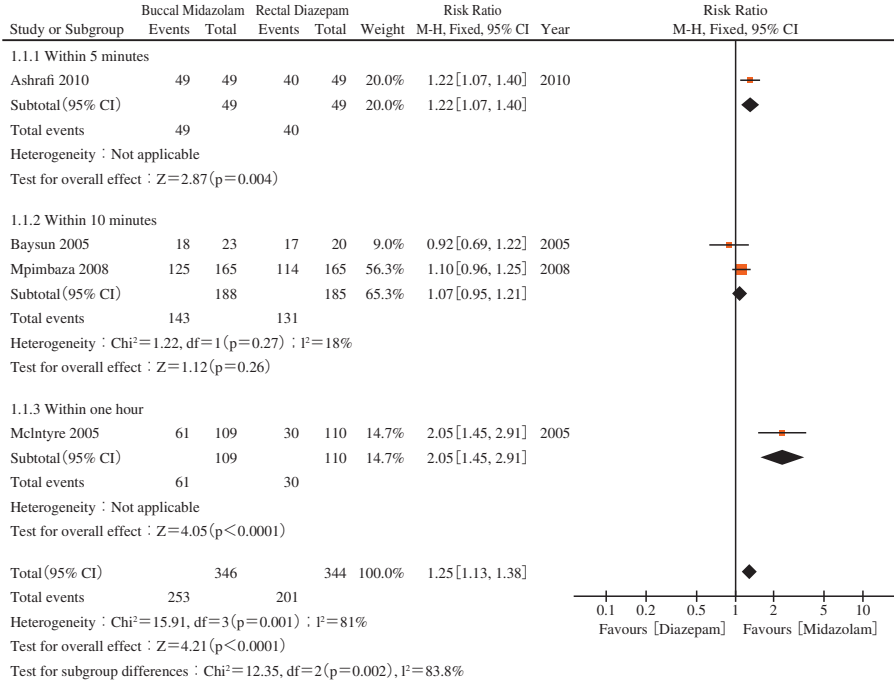


アウトカム 4：1時間以内の発作再発

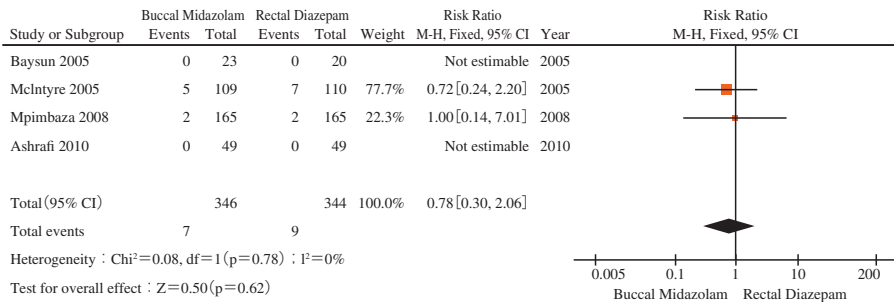


CQ3-2-04 Forest plot

アウトカム 1：発作停止



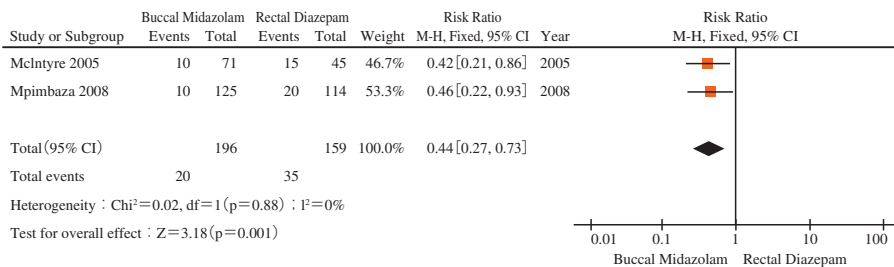
アウトカム 2：呼吸抑制



アウトカム 3：発作停止に要する追加薬剤の必要性

対象の一次研究が 1 報であるためにフォレストプロットは記載していない。

アウトカム 4：1 時間以内の発作再発



CQ3-2-05 Summary of findings (SoF) テーブル

[SR-12 結果のまとめ (SoF 表) (ペア比較のメタアナリシス)]

重要臨床課題：けいれん性てんかん重積状態の小児に対して静脈ルートが確保できない場合において、ミダゾラム類粘膜投与は、ジアゼパム直腸内投与より推奨されるか？

疾患／対象者：1 か月から 18 歳未満でてんかん重積状態に対する病院初期治療

セッティング：医療体制の確立した地域

介入：ミダゾラム類粘膜投与

対照：ジアゼパム直腸内投与

アウトカム対象者数 (研究数)	相対効果 (95% 信頼区間)	期待される絶対効果 (95% 信頼区間)			エビデンス 確実性	何が 起きるか？
		対照	介入	差		
アウトカム 1：発作停止 (5 分～1 時間以内) 経過観察期間：24 時間 648 名(690 エピソード)(4 件)	RR 1.25 (1.13 to 1.38)	201/344 (58.4%)	253/346 (73.1%)	14.7% 多い (13.3% ～22.0%)	⊕○○○ 非常に低 非一貫性・不 精確性・非直 線性に懸念点 がある。	ミダゾラム類 粘膜投与では ジアゼパム直 腸内投与より 13～22% 程 度、発作停止 が得られる。
アウトカム 2：呼吸抑制 経過観察期間：24 時間 対象者数 (研究数)：648 名 (690 エピソード) (4 件)	RR 0.78 (0.30 to 2.06)	9/344 (2.6%)	7/346 (2.0%)	0.6% 少ない (1.8% 多い ～2.8% 少な い)	⊕⊕○○ 低 不精確性・非 直線性に懸念 点がある。	ミダゾラム類 粘膜投与と ジアゼパム直 腸内投与では 呼吸抑制は同 程度である。
アウトカム 3：発作停止に 2 剤目の必要性 経過観察期間：24 時間 対象者数 (研究数)：177 名 (219 エピソード) (1 件)	RR 0.58 (0.42 to 0.79)	63/110 (57.3%)	36/109 (33.0%)	24.3% 少ない (12.0% ～33.2% 少な い)	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸 念点がある。	ミダゾラム類 粘膜投与では ジアゼパム直 腸内投与より 12～33% 程 度、追加治療 が必要になる ことが少ない
アウトカム 4：1 時間以内 の発作再発 経過観察期間：24 時間 対象者数 (研究数)：507 名 (559 エピソード) (2 件)	RR 0.44 (0.27 to 0.73)	35/159 (22.0%)	20/196 (11.2%)	10.8% 少ない (5.9～16.1% 少ない)	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸 念点がある。	ミダゾラム類 粘膜投与では ジアゼパム直 腸内投与より 6～16% 程 度、1 時間以 内の発作再発 が少ない

- 解説
- 1 発作停止のアウトカムではバイアスリスクは比較的少ないが、発作停止の定義が RCT 間で異なるため、非直線性に懸念点がある。
 - 2 呼吸抑制のアウトカムでは、両群ともイベント数が少ないため、不精確性に懸念点が残る。
 - 3 発作停止に 2 剤目が必要であるアウトカムでは、該当する RCT が一つしかなかったため、不精確性に懸念点がある。
 - 4 1 時間以内の発作再発に関するアウトカムでは、該当する RCT が 2 報告のみであり、結果解釈には慎重さが必要である。

[Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013 ; **66** : 158-72. より作成]

CQ3-2-06 Evidence to Decision テーブル

[RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation : Individual perspective)]

疑問

CQ：けいれん性てんかん重積状態の小児に対して静脈ルートが確保できない場合において、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム直腸内投与よりも推奨されるか	
集団	1 か月から 18 歳未満のてんかん重積状態を呈した患者
介入	ミダゾラム頬粘膜投与
比較対照	ジアゼパム直腸内投与
主要なアウトカム	発作停止, 呼吸抑制, 発作停止に 2 剤目の必要性, 1 時間以内の発作再発
セッティング	医療体制の確立した地域での病院初期治療
視点	individual perspective
背景	小児での病院初期治療
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	けいれん性てんかん重積状態では、速やかに発作停止を目指す必要がある。CQ2 に記載があるように、静脈ルートが確保できた場合はベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与が推奨される。小児期では静脈ルートが早期に確保できない、あるいは確保できないことが予想される場合が少なくない。その場合、非静脈ルートでの治療が選択肢に挙げられ、静脈ルートがない状況でも発作停止を期待できる。しかし、非静脈ルートには様々な投与経路および使用薬剤があり、治療選択は医療機関での薬剤採用状況や診療にあたる医師の裁量に委ねられているのが現状である。そのため、非静脈ルートによる治療間での有用性についてあらかじめ検討しておくことが重要である。ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与の益(有効性)と害(副作用)を含めた有用性について解説する。	ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与は海外を中心に使用実績のある治療法であり、前者はわが国でも 2020 年 12 月から使用可能となっている。

基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察										
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	Summary of findings <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="font-size: small;">アウトカム</th> <th style="font-size: small;">ジアゼパム直腸内投与</th> <th style="font-size: small;">ミダゾラム頬粘膜投与</th> <th style="font-size: small;">差 (95% 信頼区間)</th> <th style="font-size: small;">相対効果 (95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作停止</td> <td>58.40%</td> <td>73.10%</td> <td>14.7% 多い (13.3% ~ 22.0%)</td> <td>RR 1.25 (1.13 to 1.38)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	ジアゼパム直腸内投与	ミダゾラム頬粘膜投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)	発作停止	58.40%	73.10%	14.7% 多い (13.3% ~ 22.0%)	RR 1.25 (1.13 to 1.38)	発作停止の定義が研究ごとに異なるため、評価は慎重に行う必要がある。
アウトカム	ジアゼパム直腸内投与	ミダゾラム頬粘膜投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)								
発作停止	58.40%	73.10%	14.7% 多い (13.3% ~ 22.0%)	RR 1.25 (1.13 to 1.38)								

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察																				
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	Summary of findings <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="font-size: small;">アウトカム</th> <th style="font-size: small;">ジアゼパム直腸内投与</th> <th style="font-size: small;">ミダゾラム頬粘膜投与</th> <th style="font-size: small;">差 (95% 信頼区間)</th> <th style="font-size: small;">相対効果 (95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸抑制</td> <td>2.60%</td> <td>2.00%</td> <td>0.6% 少ない (1.8% 多い ~ 2.8% 少ない)</td> <td>RR 0.78 (0.30 to 2.06)</td> </tr> <tr> <td>発作停止に 2 剤目の必要性</td> <td>57.30%</td> <td>33.00%</td> <td>24.3% 少ない (12.0% ~ 33.2% 少ない)</td> <td>RR 0.58 (0.42 to 0.79)</td> </tr> <tr> <td>1 時間以内の発作再発</td> <td>22.00%</td> <td>11.20%</td> <td>10.8% 少ない (5.9 ~ 16.1% 少ない)</td> <td>RR 0.44 (0.27 to 0.73)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	ジアゼパム直腸内投与	ミダゾラム頬粘膜投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)	呼吸抑制	2.60%	2.00%	0.6% 少ない (1.8% 多い ~ 2.8% 少ない)	RR 0.78 (0.30 to 2.06)	発作停止に 2 剤目の必要性	57.30%	33.00%	24.3% 少ない (12.0% ~ 33.2% 少ない)	RR 0.58 (0.42 to 0.79)	1 時間以内の発作再発	22.00%	11.20%	10.8% 少ない (5.9 ~ 16.1% 少ない)	RR 0.44 (0.27 to 0.73)	呼吸抑制の定義が研究ごとに異なるため、評価は慎重に行う必要がある。
アウトカム	ジアゼパム直腸内投与	ミダゾラム頬粘膜投与	差 (95% 信頼区間)	相対効果 (95% 信頼区間)																		
呼吸抑制	2.60%	2.00%	0.6% 少ない (1.8% 多い ~ 2.8% 少ない)	RR 0.78 (0.30 to 2.06)																		
発作停止に 2 剤目の必要性	57.30%	33.00%	24.3% 少ない (12.0% ~ 33.2% 少ない)	RR 0.58 (0.42 to 0.79)																		
1 時間以内の発作再発	22.00%	11.20%	10.8% 少ない (5.9 ~ 16.1% 少ない)	RR 0.44 (0.27 to 0.73)																		

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 非常に弱い <input checked="" type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 (The relative importance or values of the main outcomes of interests)	パネル会議にて相対的に重要なクリニカルレスポンスのみをアウトカムとして採用した。エビデンスの確実性は、発作停止は「非常に低」となり、その他は「低」であることをパネル会議でも情報を共有した。															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作停止</td> <td>重要</td> <td>⊕○○○ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>呼吸抑制</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>発作停止に2剤目の必要性</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> <tr> <td>1時間以内の発作再発</td> <td>重要</td> <td>⊕⊕○○ 低</td> </tr> </tbody> </table>		アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	発作停止	重要	⊕○○○ 非常に低	呼吸抑制	重要	⊕⊕○○ 低	発作停止に2剤目の必要性	重要	⊕⊕○○ 低	1時間以内の発作再発	重要	⊕⊕○○ 低
	アウトカム		相対的な重要性	エビデンスの確実性													
	発作停止		重要	⊕○○○ 非常に低													
	呼吸抑制		重要	⊕⊕○○ 低													
発作停止に2剤目の必要性	重要	⊕⊕○○ 低															
1時間以内の発作再発	重要	⊕⊕○○ 低															
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	ミダゾラム類粘膜投与とジアゼパム静脈投与は急性期に一時に行われ、長期に行われるものではないため、おそらく価値判断に重要な不確実性や多様性はない。	治療目標は発作停止であることは、医療者のみならず、一般市民も共有できる価値観(希望に一致性がある)であり、ばらつきはないと考えられる。パネル会議においてもこの点を確認できた。															
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	ミダゾラム類粘膜投与はジアゼパム直腸内投与より発作停止が得られる割合が高く、益が大きいと判断した。呼吸抑制は両治療とも頻度は少なく同等であり、追加治療の必要性も低く、1時間以内の再発も少ないため害は小さいと判断した。	パネル会議においても益と害のバランスについての情報を共有した。															
基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> 採用研究なし	ミダゾラム口腔用液の薬価について、ブコラム®口腔用液 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg の各1筒は 1,125 円, 1,977 円, 2,750 円, 3,474 円である。ジアゼパム注射液の薬価は1管 59 円である。ミダゾラム口腔用液の薬価が高いが、高頻度入院治療を要するてんかん重積状態の治療の総費用のうちでは、このコストの差は小さいと考えられる。	ミダゾラム類粘膜投与は保険適用の治療であるが、ジアゼパム直腸内投与はわが国では適応外使用である。															

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加 や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> 様々 <input checked="" type="radio"/> わからない	2020年12月に発売されたため、わが国での必要資源量に関するデータに乏しい。	ミダゾラム口腔用液(プロコラム®)は発売されて間もないことから、今後の各施設での採用状況によって必要資源量が変化すると推測される。
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	患者家族、学校教員、救急医を含む外部評価委員によるパネル会議にて妥当とされた。	ミダゾラム頬粘膜投与は保険適用のある治療であり、保険診療で実施できる点からも、妥当と考えられる。
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 様々 <input type="radio"/> わからない	ミダゾラム口腔用液(プロコラム®)が市販されているため、購入すれば実施可能である。施設によっては、ミダゾラム口腔用液(プロコラム®)以外のミダゾラム製剤を用いて投与する場合が考えられるが、適応外使用となる。	ミダゾラム口腔用液(プロコラム®)は発売されて間もないことから、施設の採用状況によって異なり、どの施設でも実施できるわけではないことをパネル会議で確認した。

判断の要約

問題	判断					様々	わからない
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい			
望ましい効果	わずか	小さい	<input checked="" type="radio"/> 中	大きい		様々	わからない
望ましくない効果	大きい	中	<input checked="" type="radio"/> 小さい	わずか		様々	わからない
エビデンスの確実性	非常に弱い	<input checked="" type="radio"/> 弱	中	強			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	<input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている	介入が優れている	様々	わからない
費用対効果	比較対照の費用対効果が良い	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	様々	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	様々	<input checked="" type="radio"/> わからない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい		様々	わからない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい		様々	わからない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
○	○	○	○	●

結論

推奨

推奨：けいれん性てんかん重積状態の小児に対して静脈ルートが確保できない場合は、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム直腸内投与よりも強く推奨される。

(GRADE 2C, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

付帯事項：ミダゾラム頬粘膜投与は期待できる効果が大きく、重篤な有害事象の頻度も低いことから、パネル会議では80%以上の参加者が「強い推奨」とする意見であった。GRADEでは、エビデンスの確実性が「低」であっても、一定の条件を満たせば「強い推奨」とすることができるが、今回はその条件に該当しないため「弱い推奨」とした。ジアゼパム直腸内投与はジアゼパム原液(海外ではゲル状の製剤)を投与する治療であり、わが国では適応外使用となる。わが国で使用されているジアゼパム坐剤とは薬物動態が異なる。ミダゾラム口腔用液は販売されて間もないため、各医療機関での採用状況により必ずしも実施できるとは限らないことに留意する。

正当性

疑問(CQ)：けいれん性てんかん重積状態の小児に対して静脈ルートが確保できない場合において、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム直腸内投与よりも推奨されるか？

患者(P)：けいれん性てんかん重積状態の小児

介入(I)：ミダゾラム頬粘膜投与を行うと

対照(C)：ジアゼパム直腸内投与を行った場合に比べて

アウトカム(O)：1)発作停止の頻度は多いか
2)呼吸抑制の頻度は少ないか
3)発作停止に要する追加薬剤の必要性は少ないか
4)1時間以内の発作再発の頻度は少ないか

エビデンスの要約：小児期のけいれん性てんかん重積状態に対して、2015年に非静脈ルートでの治療に関するメタアナリシスおよびシステマティックレビューが報告され、さらに2018年にコクランレビューと同様の臨床的疑問を含んだ報告があり、それぞれ参考にした。2018年から現在までの研究について、検索式を用いて改めて検索した。検索した論文はprisma2009 flowにしたがってスクリーニングを行ったところ、ジアゼパム直腸内投与とのランダム化比較試験(randomized control trial: RCT)は4報であり、システマティックレビューを行った。ワーキング内でのパネル会議の結果、以下の4項目を重大なアウトカムとして選定し、システマティックレビューを行った。

- 1) 発作停止に関して、システマティックレビューの結果、4報(690例)のRCTが見つかった。ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム直腸内投与よりも統計的に有意に高い効果を示した(リスク比 1.25, 95%信頼区間 [1.13~1.38], $p < 0.001$)。
- 2) 呼吸抑制に関しては、4報(690例)すべてで呼吸抑制の発生率が報告された。ミダゾラム頬粘膜投与群では7/346人(2.0%)が、ジアゼパム直腸内投与群の9/344(2.6%)が呼吸抑制を経験し、この差は統計的に有意ではなかった(リスク比 0.78, 95%信頼区間 [0.30~2.05], $p = 0.62$)。
- 3) 発作停止に要する追加薬剤の必要性に関しては1報(177例, 219エピソード)のRCTが見つかった。ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム直腸内投与よりも統計的に有意に低い割合を示した(リスク比 0.58, 95%信頼区間 [0.42~0.79], $p < 0.001$)。
- 4) 1時間以内の発作再発に関しては2報(507例, 559エピソード)のRCTが見つかった。ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム直腸内投与よりも統計的に有意に低い割合を示した(リスク比 0.44, 95%信頼区間 [0.27~0.73], $p < 0.0001$)。

エビデンスの確実性：該当研究のバイアスのリスクは全体的に高くなく、「深刻でない」とした。非一貫性に関しては、発作停止のアウトカムの I^2 統計量が81%であったため「深刻」と判定したが、その他については「ない」と判定した。不正確さについては、発作停止のアウトカムは2報で信頼区間が臨床判断閾値をまたぐ結果であり、呼吸抑制はイベント数が少ないこと、追加治療の必要性と発作再発はRCTが少ないことにより、それぞれグレードダウンした。非直線性は、発作停止および呼吸抑制のアウトカムについては定義が報告により異なることからグレードダウンした。出版バイアスについてはRCTが4報のみであるため評価が困難と判定した。このため、各アウトカムのエビデンスの質は、発作停止は「非常に低」であるが、呼吸抑制、追加治療の必要性、発作再発は「低」であり、全体的なエビデンスの総体の確実性は「低」とした。

利益と害、負担、コストの判定：ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム直腸内投与より発作停止が得られる割合が高く、益が大きいと判断した。呼吸抑制は両治療とも頻度は少なく同等であり、追加治療の必要性も低く、1時間以内の再発も少ないため害は小さいと判断した。

サブグループに関する検討事項

特になし。

実施にかかわる検討事項

ミダゾラム口腔用液の投与法は、原則として年齢に応じた投与量の全量を片側の頬粘膜を緩徐に投与する。体格や併存症により、年齢に応じた投与量よりも低用量の投与を検討することができる。体格や投与量などを考慮し、必要に応じて両側の頬粘膜に投与してもよい。投与に慣れていない場合、投与する者以外に介助者がいない場合では、薬液を頬粘膜下に十分量投与できなかったり、投与した薬液の一部が口角から漏れ出てしまったりすることで、十分に効果が得られない可能性がある。そのため、事前にシミュレーションキットなどを用いて、実施する可能性がある医療者への指導が重要である。頬粘膜投与により発作停止が得られない可能性があるため、頬粘膜投与後も静脈ルート確保に努めることが推奨される。

監視と評価

ミダゾラム類粘膜投与およびジアゼパム直腸内投与後は、発作停止の有無、呼吸抑制の有無、発作再発の有無を評価する必要がある。バイタルサインのモニタリングが必要である。治療後も静脈ルート確保に努め、発作停止が得られない場合は、次の治療ステップに進む。医療機関の診療体制によって、数時間の経過観察後に帰宅するか、入院措置を行うかを判断する。

研究上の優先事項

わが国ではミダゾラム口腔用液が2020年12月に発売されたため、これからより多数での臨床成績、有害事象のデータが出てくると思われる。これらの結果によっては、今後推奨グレードが変わる可能性がある。

[Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A (eds). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成]

外部評価まとめ

目的	草案段階の診療ガイドラインの作成方法・記載内容の妥当性を確認する	
方法	項目・版：	草案
	期間：	2022年6月22日～2022年7月20日
	評価者：	外部評価者は小児けいれん重積治療ガイドライン2017でも依頼した専門家2名。外部評価は本ガイドラインと関連する7学会と患者家族会2会。また日本小児神経学会ホームページ上の会員向けページに同学会会員に対してパブリックコメントとして公開募集した。
	ツール：	なし(自由記載による評価を依頼した)
	その他：	今回の評価を受けて草案を修正し、作成・記載方法やシステマティックレビューに関する最終評価として日本医療機能評価機構に審査を依頼した。
経過	2022年6月20日に草案完成 2022年6月22日～2022年7月20日までの期間で、外部評価を依頼した。 外部評価では草案に対して自由記載による評価を依頼した。 2022年7月20日から外部評価に対する草案の修正をガイドライン改訂ワーキンググループで行った。 外部評価の結果に対する返答内容をメールで審議し2022年8月3日に終了した。	
結果	全体としておおむね良好であるとの評価結果を得た。 適切な表現への修正および記載不足に対する追記を行った。	

外部評価返答リスト

番号	項目・版	評価内容	返答内容
1	p18. 図3. てんかん重積状態に対する治療戦略のケタミンについて	国内での「けいれん既往のある者に対するケタミン使用禁忌」が問題になるかと考える。ICU管理が整備されていると医療機関でも本治療を選択するのは難しいのではないかと？	総説部分にも記載したが、各医療機関において倫理的配慮を行ったうえで選択しうる治療として記載した。
2	CQ9. 難治性てんかん重積状態に対する昏睡療法について	バルビツレート持続静注療法とミダゾラム持続静注療法を昏睡療法と表現するようになった経緯について読者が正確に理解できるよう「昏睡療法の定義」を本文内に記載すべきではないか？ 昏睡療法の適応をてんかん重積状態とするとミダフレッサ®は該当するが、バルビツレート製剤は該当しない、全身麻酔とするとミダフレッサ®が該当しないということになるため、選択肢となるバルビツレート製剤とミダゾラム製剤の適応を一致させる必要があるのではないかと？	現時点ではミダゾラム、プロポフォール、バルビツレートなどの静脈麻酔薬持続投与による脳機能抑制を目指した難治性てんかん重積状態治療は、幅広く昏睡療法(または麻酔療法)と一般的に呼ばれており、麻酔深度は問わないため厳密に両者を区別することは困難と考える。以上の内容を追記した。
3	CQ9. 難治性てんかん重積状態に対する昏睡療法について	チアミラールとチオペンタールはいずれも全身麻酔剤だが、持続静注投与は適応外使用という問題点がある。難治性てんかん重積状態に対するバルビツレート持続静注投与によるバルビツレート昏睡療法は重要かつ極めて有効な治療法なためバルビツレート持続静注の「全身麻酔の維持」に対する適応取得を切に希望する。	これら薬剤が、難治性てんかん重積状態に対して保険適用が認められるよう本ワーキンググループの活動を継続していくことが重要と考える。

番号	項目・版	評価内容	返答内容
4	CQ9. 難治性てんかん重積状態に対する昏睡療法について	ミダゾラム昏睡療法の投与量に関して、p18の図3ではミダゾラム持続静注投与量 0.05～0.5(最大 2.0)mg/kg/時と記載されているが、p98、p100には必要に応じて0.4 mg/kg/時まで増量すると記載されている。この相違はどうか解釈するのか？	CQ9の要約および解説文の不一致を修正し、図3内のミダゾラム持続静注の投与量を修正した。
5	適応外使用について	ガイドライン記載に効能・効果あるいは用法・用量に関して適応外使用の薬剤がある。適応外使用は患者や保護者の同意や倫理委員会での医学薬学上の知見に基づいた判断の中で適切に使用することは可能であろう。一方で、適正医療や保険医療費担当規則違反、医薬品副作用被害救済制度の不適用という問題がある。適応外使用について新たに説明項目を設け、問題点や対応策を提示するのはどうか？	総論 6. 治療 の部分に適応外使用について追記した。
6	CQ6-1. フェニトイン/ホスフェニトインの記載について	フェニトイン/ホスフェニトインはNaチャンネル遺伝子異常のある患者には発作増悪の可能性があるため、薬剤選択に当たっては疾患特性を見極めて適切に判断をする旨を追記して頂きたい。	フェニトイン/ホスフェニトインの選択の際には、患者の疾患特性や本剤投与歴の有無などを見極めることが望ましい旨を追記した。
7	p18. 図3. てんかん重積状態に対する治療戦略について	病院外発生のおてんかん重積状態の治療戦略なら、救急搬送までの所要時間が40.6分のため実態と時系列の違いに誤解が生じる可能性があるのでは修正を求める。	図3は病院内発生および病院外発生のおてんかん重積状態に対する治療を包含して作成した。今回の評価をもとに、図3の注釈に追記した。
8	CQ1. ミダゾラム類粘膜投与について	「初回使用時を医療機関で行うことを考慮する」という表現を「初回使用時は救急搬送を考慮する(前提とする)」などに変更して頂きたい。	説明不備であったので、表現を修正した。
9	p18. 図3. てんかん重積状態に対する治療戦略について	全体的に小さい印象がある。表紙の後などに折込のページ等で大きく図を載せる必要があるのではないかと？	実際の出版の際には、図3を横にして1ページ表示することとした。
10	CQ6	Q6のSecond lineの治療(薬剤選択)の記載が不十分で理解しがたい。特にPBとfPHTのどちらを選択するかについて、evidenceは不十分でもエキスパートオピニオンとして詳細な記載があると利用者にとって有益と考える。例えば急性脳症でAERRPS(FIRES)も考えられる状況であればPB静注を、年長児のてんかん患者の群発発作であればfPHTを考慮しても良いのではないかと？	新たに『コラム』としてPBとfPHTの選択に関する記載を追加した。
11	全体	「保険適応」という表現は適切ではないかと。「以下の薬剤しか保険適応のものはない」と書きたい場合(おそらく保険収載されているという意味)は、「適応外使用にならないのは以下の薬剤しかない」と記載すべきではないかと？	保険適応は誤記であり、保険適用に修正した。

番号	項目・版	評価内容	返答内容
12	p25. aミダゾラム頬粘膜投与(ミダゾラム口腔用液). line9	MDL 口腔用液について、常温保存可能であるが、使用期限などがあれば記載して欲しい。また使用期限を過ぎた場合の対応などについても記載して頂きたい。	使用期限は、2.5 mg の規格は 18 か月、5 mg/7.5 mg/10 mg の規格はいずれも 24 か月である。本薬剤のケースに使用期限が記載されているので使用する前に確認することが重要である。また使用期限切れの薬剤を使用することがないように適宜本薬剤の処方を受けることを追記した。
13	p25, p27-28	MDL 口腔用液に関して、使用上の重要な情報については、保護者への説明の記載例などがあると臨床現場では有用ではないか？	各医療機関や医療体制の事情に応じて、使用上の留意点や使用説明に関する既存の資料を活用することを追記した。
14	コラムに関して	コラムの内容はいずれも重要な内容であることから、本文中に記載するのはどうか？	エビデンスに基づく記載が難しい内容でも、本ガイドラインの利用者にとって役立つような具体例などを示すことが重要であるとパネル会議参加外部委員からの意見があり、草案通りコラムのまま記載することとした。
15	CQ12	「CQ12 てんかん重積状態で、どのような検査が必要か」の要約 1. に記載があるバイタルサインのモニターに以下を追記してはどうか？ “呼吸数, SpO ₂ , 心拍数, 血圧, モニター心電図, 意識レベル, 体温”	該当箇所を、「バイタルサインのモニター（呼吸数, 経皮的動脈血酸素飽和度, 心拍数, 血圧, モニター心電図, 意識レベル, 体温）」に変更した。
16	CQ9	ドブタミン, アドレナリンの記載について、ドブタミンなど血管拡張作用を有する薬剤よりもノルアドレナリンを選択することが実臨床では多いと思われる。	各医療機関により薬剤選択の考え方の多様性があるため、具体的な薬剤名や投与量の記載は削除した。
17	CQ9	カテコラミン併用下でもバルビツレート治療を継続することの益について知見はあるか？ 医療安全の観点から、副事象が出たら治療を中止するという表現の方が良いのではないか？	バルビツレートによる昏睡療法では、カテコラミンの併用下でも行うことが一般的である。しかしながら、併用するカテコラミンの必要量による層別化された臨床研究の報告はなく、昏睡療法においてどの程度の循環不全を許容するかについては、エビデンスはないため、記載内容は変更しないこととした。
18	全体	略語の使用, 文章の読みにくさ, 費用の表記の不統一を修正すべきである。	指摘頂いた箇所について、修正を行った。
19	作成過程	診療ガイドラインの活用を促進する要因や阻害する要因, コスト情報, 診療ガイドラインの普及および活用状況を評価するためのモニタリングや監査の基準・方法について検討し記載すると良い。	指摘頂いた点を作成過程に加筆した。
20	作成過程(推奨作成)	患者・家族の価値観や希望については、外部評価やパネル会議の詳細や結果について記載し, 診療ガイドラインにどのように反映したか, 具体的に記載することが望まれる。	指摘頂いた点を作成過程に加筆した。
21	第 1 章 総論	診療ガイドラインの目的に関する項目を立てて記載すると良い。	総論 1 の表題にガイドラインの目的を加筆した。
22	作成過程	経済的 COI に加えて, 学術的 COI についても記載すると良い。	指摘頂いた点を作成過程に加筆した。

