

痙攣重責における 低体温療法は脳保護に有効か

Journal Club 2017/01/31

東京ベイ・浦安市川医療センター

浦添総合病院 救急集中治療部

高橋公子

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus

N Engl J Med. 2016 Dec 22;375(25):2457-2467

背景

BRAIN

A JOURNAL OF NEUROLOGY

REVIEW ARTICLE

The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol

Simon Shorvon and Monica Ferlisi

**Stage 1:
First 30
minutes**



**Stage 2:
30-120
minutes**



**Stage 3:
>120
minutes**



**After 24
hours**

Stage 1 - Early Status Epilepticus

Treat with benzodiazepines - for instance IV lorazepam, buccal midazolam, IV or rectal diazepam



Stage 2 - Established Status Epilepticus

Treat with IV antiepileptic drugs – for instance, phenytoin, phenobarbital or valproate



Stage 3 - Refractory Status Epilepticus

Treat with general anaesthesia – for instance, propofol, midazolam, or thiopental/pentobarbital



Super-refractory Status Epilepticus: Status epilepticus which has continued or recurred despite therapy with general anaesthesia for 24 hours or more

難治性痙攣重責

Refractory status epilepticus (RSE)

- 痙攣重責がベンゾジアゼピンをはじめ、抗痙攣薬を投与しても再発、持続する状態
- RSEの治療は臨床的に緊急かつ重要であるが、ほとんどエビデンスはない。

超難治性痙攣重責

super-refractory status epilepticus

- 痙攣重責の持続、麻酔をつかって24時間以上たっても再発する。
(麻酔を漸減してきているときの再発も含む)
- 痙攣重責のうち12-43%が難治性に、さらに15%程度が超難治性になるとかんがえられているがあまり報告ない
- エビデンスに基づいた治療がない。

痙攣重責の神経障害 excitotoxicity

Gluレセプターの過活動
= 痙攣の原因

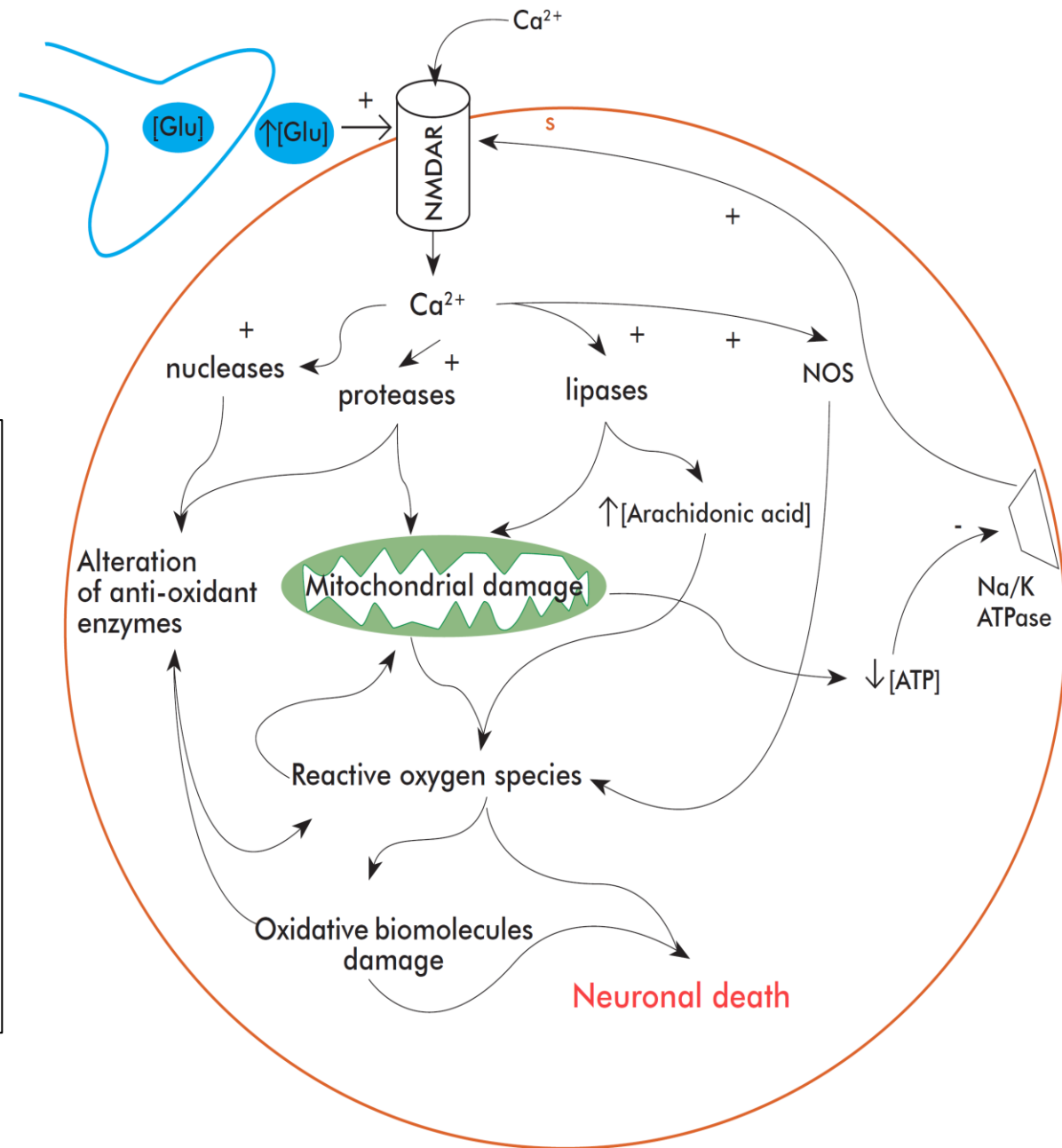


Ca^{2+} の細胞内への流入



ネクローシスやアポトーシス。

このカスケードのこと



カスケード開始

👉 1-2時間で誘導



ミトコンドリア機能不全
フリーラジカル

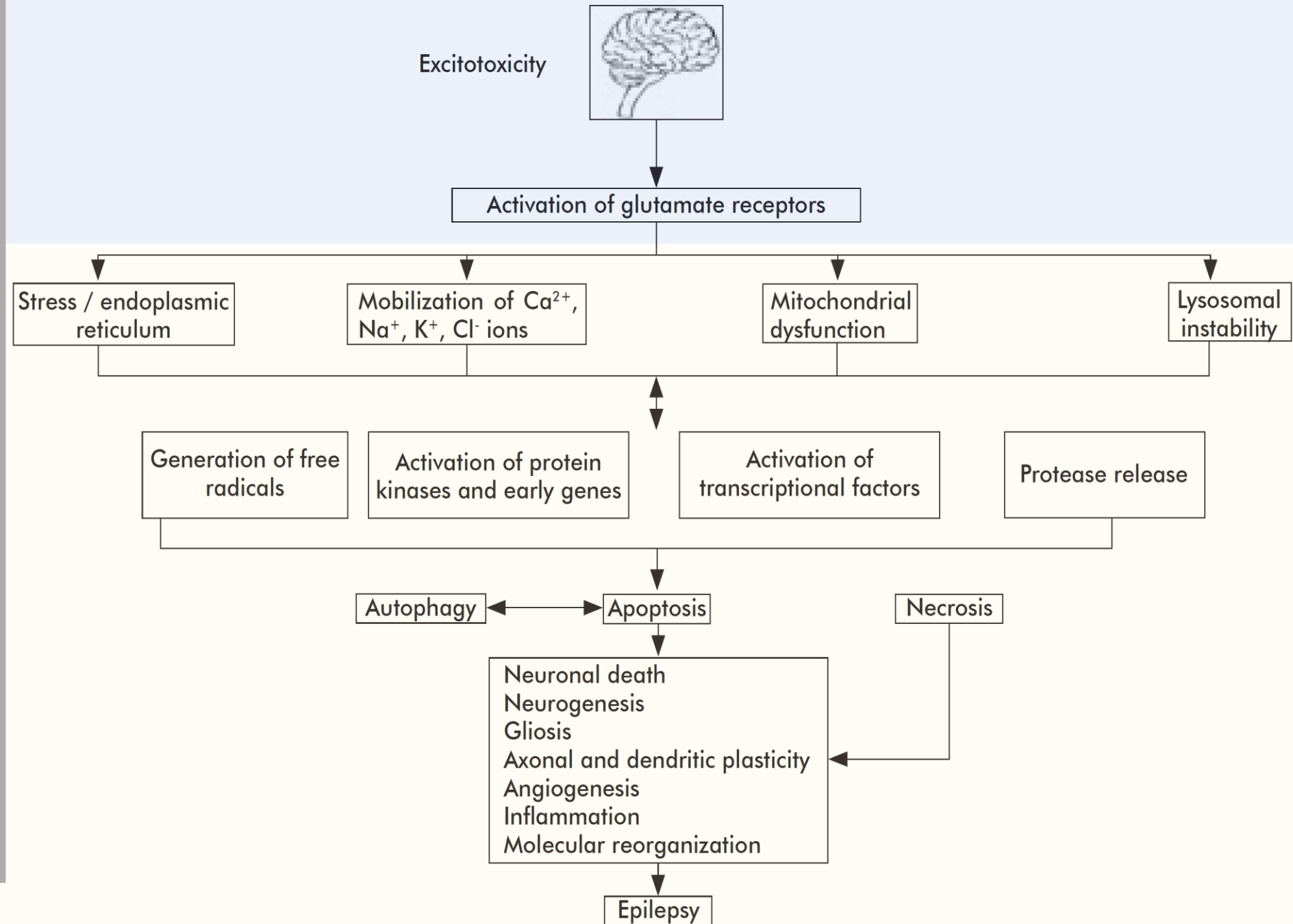
炎症反応

dendritic remodeling

アポトーシスなど

👉 数週間単位

👉 組織学的に変化
してしまう



カスケード開始

☞ 1-2時間で誘導

**Stage 1:
First 30
minutes**



**Stage 2:
30-120
minutes**



**Stage 3:
>120
minutes**



**After 24
hours**

Stage 1 - Early Status Epilepticus

Treat with benzodiazepines - for instance IV lorazepam, buccal midazolam, IV or rectal diazepam



Stage 2 - Established Status Epilepticus

Treat with IV antiepileptic drugs – for instance, phenytoin, phenobarbital or valproate



Stage 3 - Refractory Status Epilepticus

Treat with general anaesthesia – for instance, propofol, midazolam, or thiopental/pentobarbital



Super-refractory Status Epilepticus: Status epilepticus which has continued or recurred despite therapy with general anaesthesia for 24 hours or more

☞ 1-2時間で止まらなければ麻酔まで使う。

EEGで burst suppressionになるまで

☞ 組織学的な変化の開始

痙攣重責は重大な神経救急疾患

- **死亡率20%**

- 治療抵抗性であれば**40%**とさらに高い。

さらに生存した患者の

- **機能障害50%**

(多施設前向き研究で痙攣重責でICUに入院した患者の90日後)

Neurology 2002; 58:139-42.
Crit Care 2016; 20: 46.ほか

痙攣重責は致死率も高く、 生存しても機能障害が残る

- 機能障害

てんかんによるニューロンや脳へのダメージが機能的な障害をのこすとされる。

予後不良因子：より高齢であること、痙攣の持続時間、発症時神経学的に巣症状がある、発作を繰り返す。（STESS, EMSE, END-IT scoreなど）

Crit Care Med 2010 Vol. 38, No. 12

- 神経保護的治療戦略がもとめられる！

Neurocrit Care (2012) 17:3–23

痙攣重責の神経保護戦略 不明点

- 24時間（神経障害の始まり）以降の痙攣コントロールが神経障害を予防するのか不明。
- 麻酔を使用しても痙攣が止まらない場合に、カスケードをおさえるために**低体温**、バルビツレート、ステロイド、免疫グロブリン、マグネシウム、ケタミン、電気療法などが提案されているが、効果があるかは明らかではない。

低体温療法の痙攣抑制の作用機序

- 脳代謝の抑制
- 酸素消費の抑制
- フリーラジカル産生抑制
- アポトーシス抑制
- 活動電位の伝導を緩徐にする

Neurotherapeutics. 2012 Jan;9(1):73-86.
PMID: 22173727

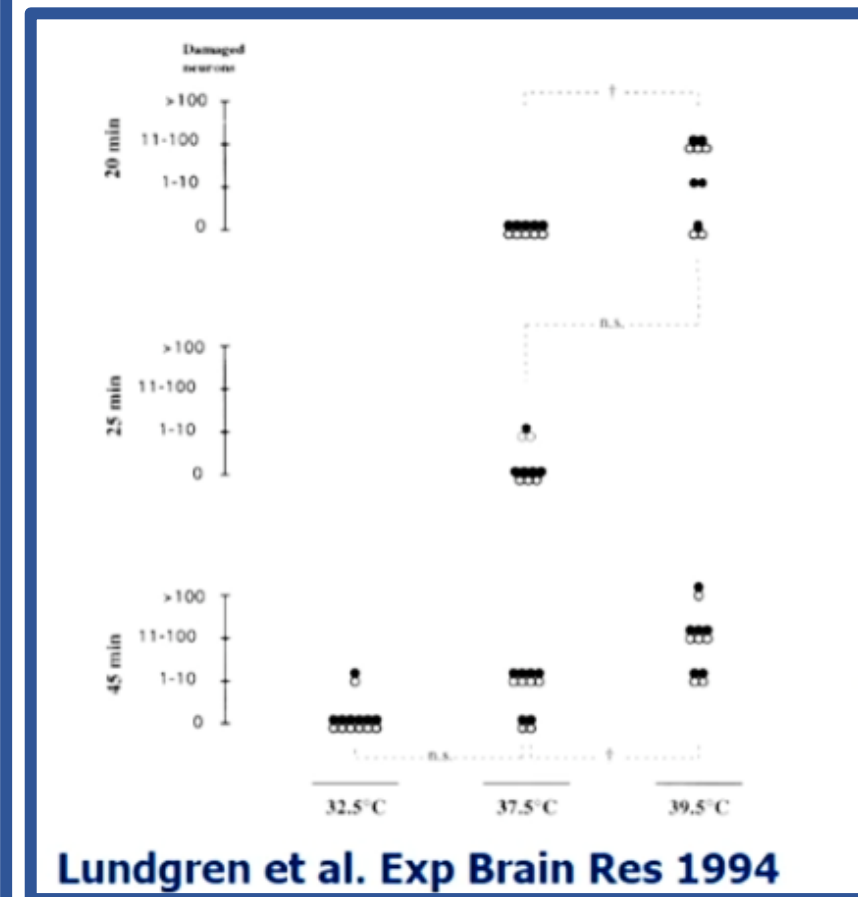
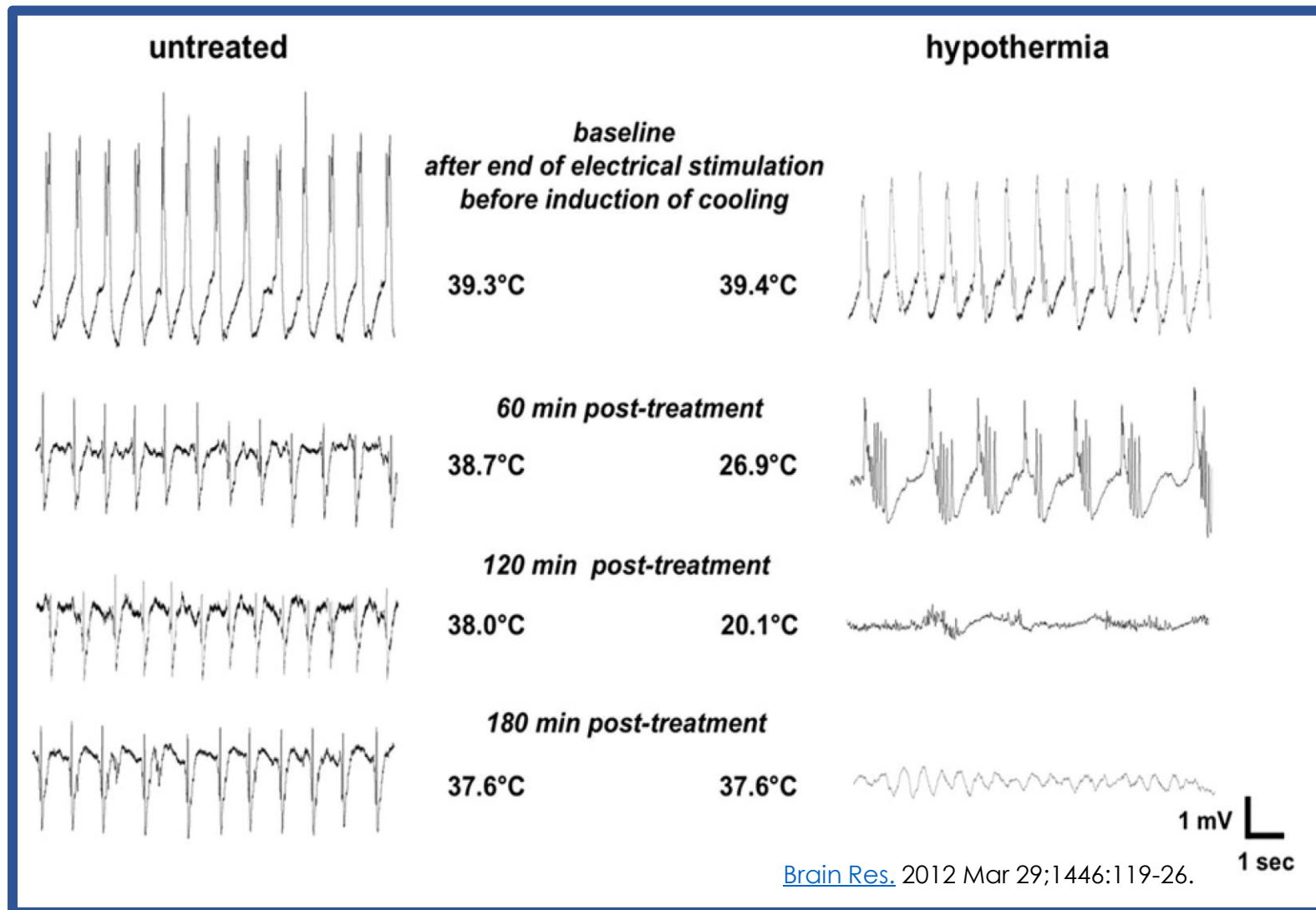
Epilepsia. 2013 Jun;54(6):959-70.
PMID: 23551057

痙攣に対する低体温療法

- 動物では抗痙攣、脳保護目的に研究されている
(抗痙攣効果はないが、脳保護効果はあり？)
- 人間でも症例報告はあり。

Clinical Neurology and Neurosurgery 131 (2015) 86–91

低体温療法の抗痙攣作用、脳保護作用





Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus

**Gretchen M. Brophy · Rodney Bell · Jan Claassen · Brian Alldredge ·
Thomas P. Bleck · Tracy Glauser · Suzette M. LaRoche · James J. Riviello Jr. ·
Lori Shutter · Michael R. Sperling · David M. Treiman · Paul M. Vespa ·
Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee**

Alternative Therapies for Refractory SE

ケタミンや低体温などの治療

→安全性やRSEへの効果は限定的

→抗痙攣薬抵抗性のRSEの患者にも控えたほうが良い。

痙攣重責の患者に低体温療法は有効か？

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus

N Engl J Med. 2016 Dec 22;375(25):2457-2467

PICO

- **P**atient 人工呼吸管理されている痙攣重責患者
- **I**ntervention 低体温療法（深部体温32-34°Cを24h）
- **C**omparison 標準治療のみ
- **O**utcome 90日後の機能予後

デザイン

- 多施設ランダム化比較試験
 - フランスの11施設のICU
 - 2011年3月から2015年1月まで

- HYBERNATUS trial

Hypothermia for Brain Enhancement Recovery by Neuroprotective and Anticonvulsivant Action after Convulsive Status Epilepticus trialの略

criteria

- 18歳以上 ICUに入院した痙攣重責の患者
- 適正はICUの医者が判断
- 痙攣重責の定義
 - 5分以上続く痙攣発作、意識がもとに戻らない状態で次の発作がおきる
- 発症8時間以内の入院
- 人工呼吸管理がされている

Exclusion criteria

- もとの意識状態まで改善している。
- 低体温の前に緊急手術が必要である
- 低酸素後の痙攣
- 瀕死の状態
- DNAR
- 細菌性髄膜炎（2013年1月から。多施設RCTにて低体温療法による予後悪化が認められたため）

JAMA 2013; 310: 2174-83.

ランダム化のふりわけ

- 施設
- 年齢 (≤ 65 , or < 65)
- 痙攣持続時間 (≤ 60 分, < 60 分)

で層別化し置換ブロック法でふりわけ。

- ふりわけの隠蔽化は、各施設からアクセスできる相互性のないセキュリティのついたwebシステムにより行われる。
- Webシステムは、Saint Louis University Hospital (パリ) の生物統計部門（患者の割り振り以外の役割はない）が管理している。

Intervention

- 低体温群
 - 深部体温32-34°Cで24時間維持。
 - 冷やし方：4°Cの冷補液と、鼠径と頸部をアイスパックで冷やし、患者の周りに冷気がでる筒を置く。
 - 鎮静：プロポフォールと筋弛緩薬。
- コントロール群
 - 医師が必要だと判断したら低体温群と同じレジメで鎮静。
- 深部体温は食道内プローベで測定し、4時間おきに測定。

両群の標準治療

振り分け

抗痙攣薬①

(フランスのガイドラインの第一選択：クロナゼパム、ジアゼパム)

痙攣が持続している

抗痙攣薬②

(フランスのガイドラインの第二選択：ホスフェニトイン、フェニトイン、フェノバルビタール、バルプロ酸)

②投与後60分たっても痙攣持続

- ・プロポフォール2mg/kgボース、1mg/kg5分おきに追加をとまるまで+2-5mg/kg/h持続。
- ・それでもとまらないなら、ミダゾラムやチオペンタール。

両群の痙攣重責の管理

- ふりわけられて2時間以内にcEEGを開始。
- cEEG
 - 低体温群→平温にもどるまで継続
 - コントロール群→48時間継続
- 持続脳波を始めて2時間以内に30分間のEEGがセンターに送られて神経内科医が読む。
- 痙攣重責状態と判断→5分おきにプロポフォール2mg/kgボーラスし、2-5mg/kg/hでburst-suppression EEGが24時間持続するように維持する。
- 48時間の間、患者は8時間おきにプロポフォール注入症候群がないか確認（動脈ガス、乳酸、TG、CKの測定）。

Outcome and assessment

- **Primary outcome**

- 痙攣後90日後の機能障害の有無
- GOS5であること
- スコアは独立した人が90+/- 7 日につける

GOS

1	Dead	死亡
2	Vegetative state	植物状態
3	Severely disabled	身体的、精神的障害のため、日常生活に介助を要する
4	Moderately disabled	ある程度の神経学的、知的障害があるが、日常瀬克を自立しておくことができる
5	Good recovery	後遺症がないか、わずかに障害をのこすが元の生活にもどれている

- [Lancet](#). 1975 Mar 1;1(7905):480-4.

Outcome and assessment

- **Secondary outcome**

- ICU、院内、90日の死亡率
- ふりわけ6-12時間以内に痙攣重責が続いているか。
- ふりわけ24-48時間でも難治性痙攣状態か。
- ふりわけ24-48時間での超痙攣重責状態
- 痙攣持続時間の合計
- ICU/病院 の入院期間
- 90日後の障害（新規てんかん発作、退院後の痙攣重責の再発、抗てんかん薬の数、MMSE）

- アウトカムを判断する医師、trialの管理者、解析者は盲検化されている。
- 270人中60人が90+/-7日時点で盲検化されている神経内科による追加評価を受け入れた。（問診、GOS,MMSE その前にMRIとc EEG）

解析

- 先行研究により、対象群のGOS 5 の患者が40%と予想され、介入により20%改善するとみこみ、検出力90%、 α エラー0.05と設定すると、サンプルsizeは各群135人と算出された。

Crit Care 2016; 20: 46

Crit Care Med 2010; 38:2295-303.

- P値<0.05を統計学的有意とした
- ITT解析である
- Primary outcome : wald検定を用いてランダム化の際の層別化した変数を用いて、logistic modelにより二群間を比較。
- Secondary outcome : 二群間の90日間の生存率はKaplan Meier法を使用し、logrank検定で比較した。

Result

803 adult ICU patients with clinical seizure(s) assessed for eligibility

533 excluded

409 did not meet eligibility criteriae

106 fewer than two clinical seizures

Or seizure duration <5 min

68 recovered before inclusion

45 did not require mechanical ventilation

63 seen >8 h after seizure

15 needed emergent surgery

54 postanoxic status epilepticus

49 dying or treatment-limitation decision

7 bacterial meningitis

2 pregnant

13 pseudo-status epilepticus

23 next of kin declined to participate

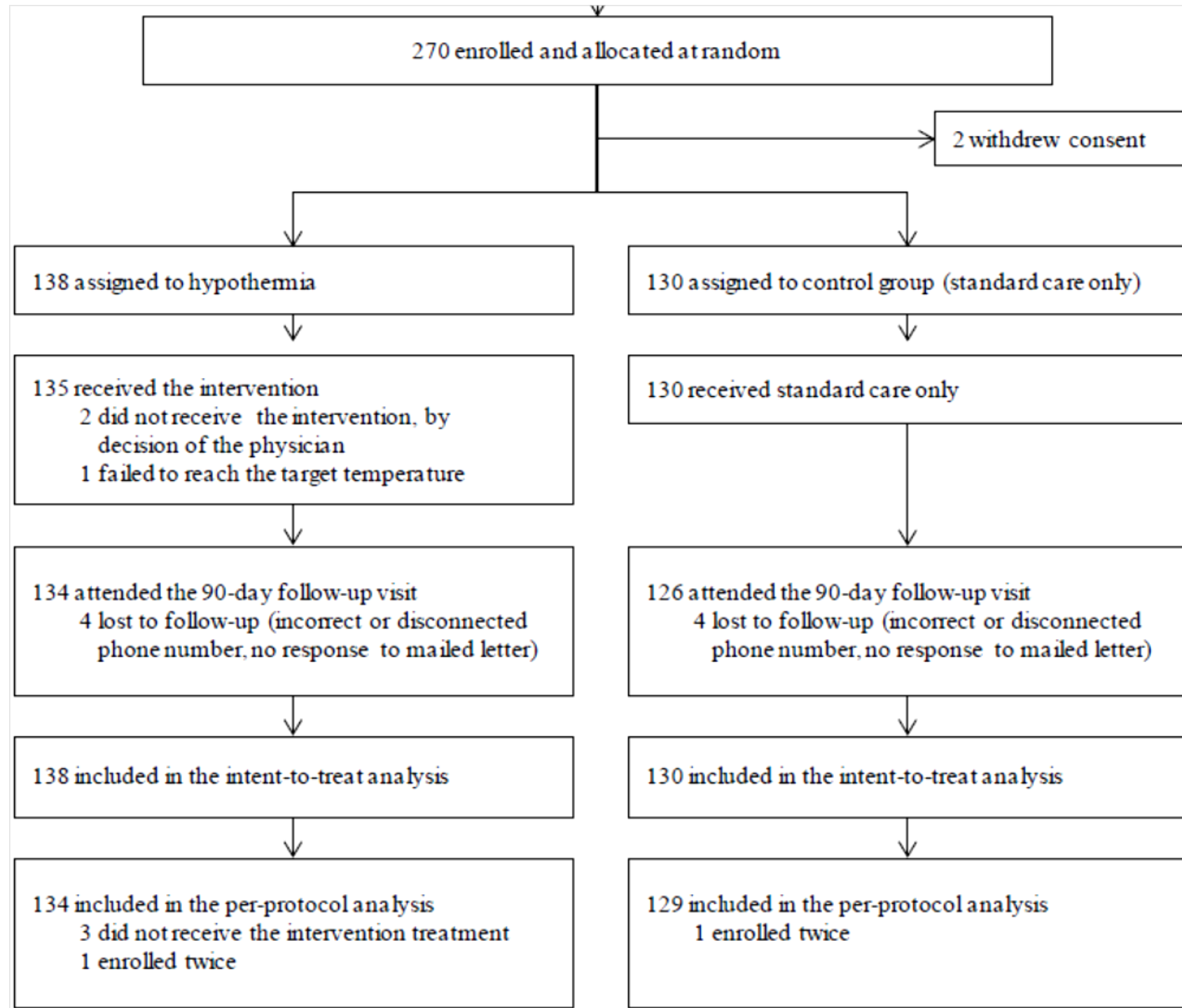
11 physicians forgot to enroll

11 enrolled previously

66 other reasons (under guardianship, not covered by statutory healthcare insurance, or enrolled in another study)

Result

- 270人登録
- 2人同意得られず。
- 268人
 - 138人が低体温
 - 130人がコントロール



Characteristics

- 両群差はない
- 平均年齢57歳
- 65%が男性
- 49%の患者はてんかんの既往あり。
- 65%は院外で発症
- 発症から抗痙攣薬を投与するまでの平均は40分
- 難治性痙攣重責になった割合は低体温療法で23%、コントロール群で27%

Table 1. Baseline Characteristics.*

Characteristic	Hypothermia (N= 138)	Control (N= 130)
Demographic characteristics		
Age — yr		
Median	57	57
Interquartile range	44–67	42–71
Age > 65 yr — no. (%)	40 (29)	43 (33)
Male sex — no. (%)	95 (69)	78 (60)
Medical history		
History of epilepsy — no./total no. (%)	71/138 (51)	59/129 (46)
Use of long-term antiepileptic therapy — no./total no. (%)	55/71 (77)	46/59 (78)
Characteristics of the status epilepticus at randomization		
Out-of-hospital onset — no. (%)	90 (65)	83 (64)
Bystander-witnessed onset — no. (%)	120 (87)	113 (87)
Seizure type — no. (%)		
Primary or secondary generalized seizures	124 (90)	110 (85)
Partial motor seizures	14 (10)	20 (15)
Tonic-clonic motor manifestations — no./total no. (%)	109/135 (81)	105/130 (81)
Continuous seizures — no. (%)	63 (46)	72 (55)
Focal neurologic signs at the scene — no. (%)†	47 (34)	40 (31)
Time from seizure onset to initiation of antiepileptic drug — min		
Median	40	40
Interquartile range	7–85	10–72
Refractory status epilepticus — no. (%)‡	32 (23)	35 (27)

Characteristics

- 痙攣をコントロールするまでに平均2剤の抗痙攣薬が投与
- 電氣的に痙攣がコントロールされるまで平均80分
- ふりわけ中に25%の患者が繰り返し痙攣。
- 最初のEEGをよむまで平均6.6時間

Glasgow Coma Scale score		
Median	4	4
Interquartile range	3–7	3–7
Core temperature — °C		
Median	37.0	37.0
Interquartile range	36.4–37.7	36.1–37.7
First-line antiepileptic drug — no. (%)	138 (100)	130 (100)
Benzodiazepine alone	115 (83)	108 (83)
Phenobarbital, fosphenytoin, phenytoin, valproate sodium, or levetiracetam	6 (4)	11 (8)
Midazolam, propofol, or thiopental	16 (12)	9 (7)
Second-line antiepileptic drug — no. (%)	84 (61)	71 (55)
Etiologic category of status epilepticus — no. (%)		
Acute symptomatic	98 (71)	85 (65)
Remote symptomatic	6 (4)	8 (6)
Progressive symptomatic	4 (3)	5 (4)
Unknown	30 (22)	32 (25)

原因

No(%)	低体温	コントロール
Stroke	11(8)	16(12)
Alcohol related	26(19)	20(15)
Antiepileptic drug withdrawal	24(10)	20(15)
Metabolic disorder	19(14)	11(8)
Cancer-related	4(3)	5(4)
Central nervous system infection	10(7)	2(2)
Drug oisoning	24(17)	10(8)
Traumatic brain injury	25(18)	18(14)
Other	18(13)	28(22)

体温管理

- 振り分け時の食道温は平均37.0℃
- 低体温療法は発作発症から平均5.8時間後から開始。
- 32-34℃には平均5.2時間で達成
- コントロール群でも平温は維持

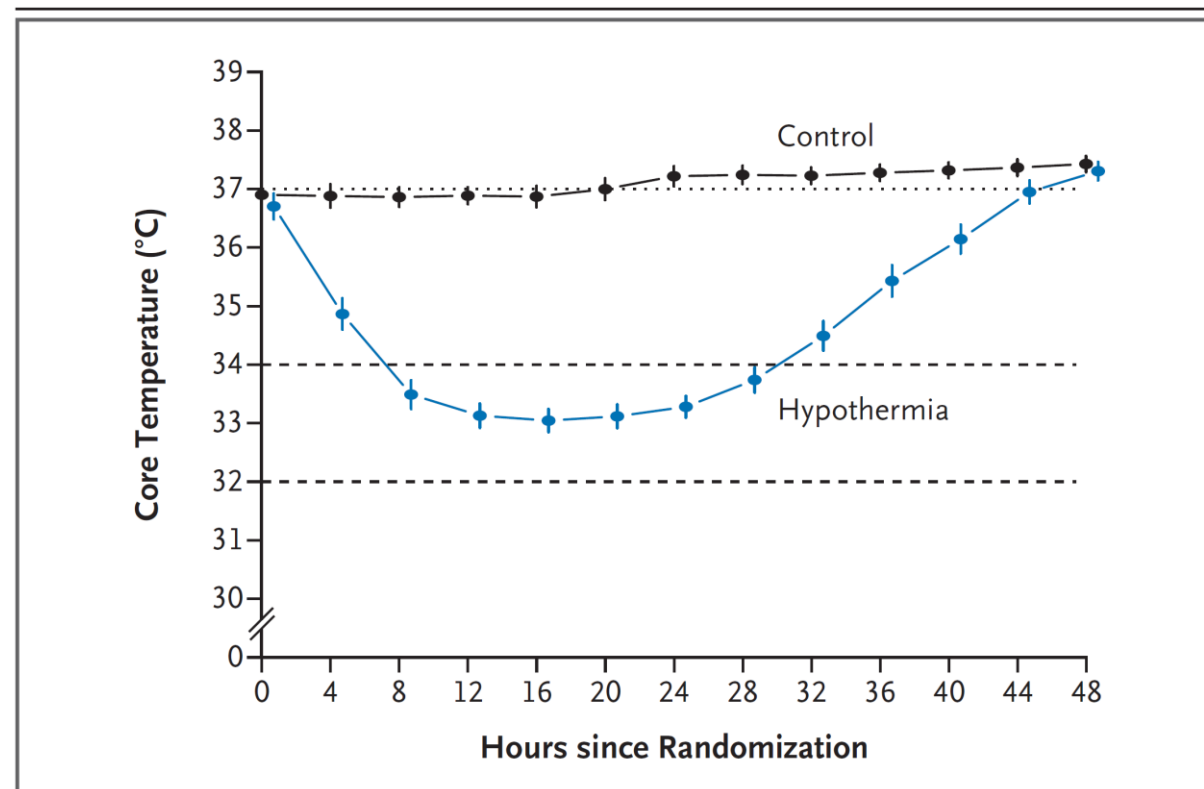


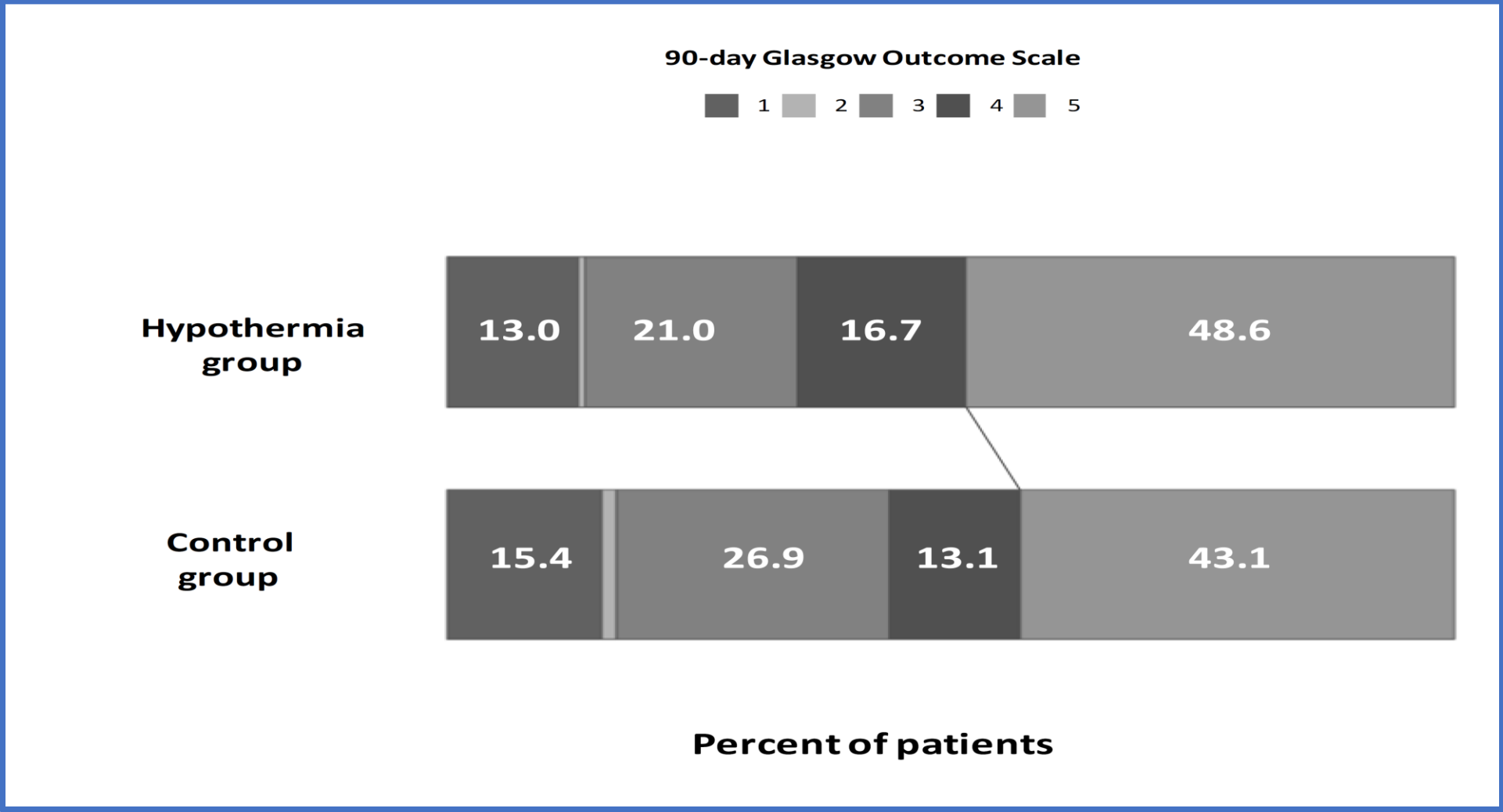
Figure 1. Body Temperature during the Intervention Period.

Primary outcome

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Hypothermia (N = 138)	Control (N = 130)	Odds Ratio (95% CI) [†]	P Value
Primary outcome: GOS score of 5 at day 90 — no. (%) [‡]	67 (49)	56 (43)	1.22 (0.75–1.99)	0.43

90日後のGOS5の割合に有意差なし

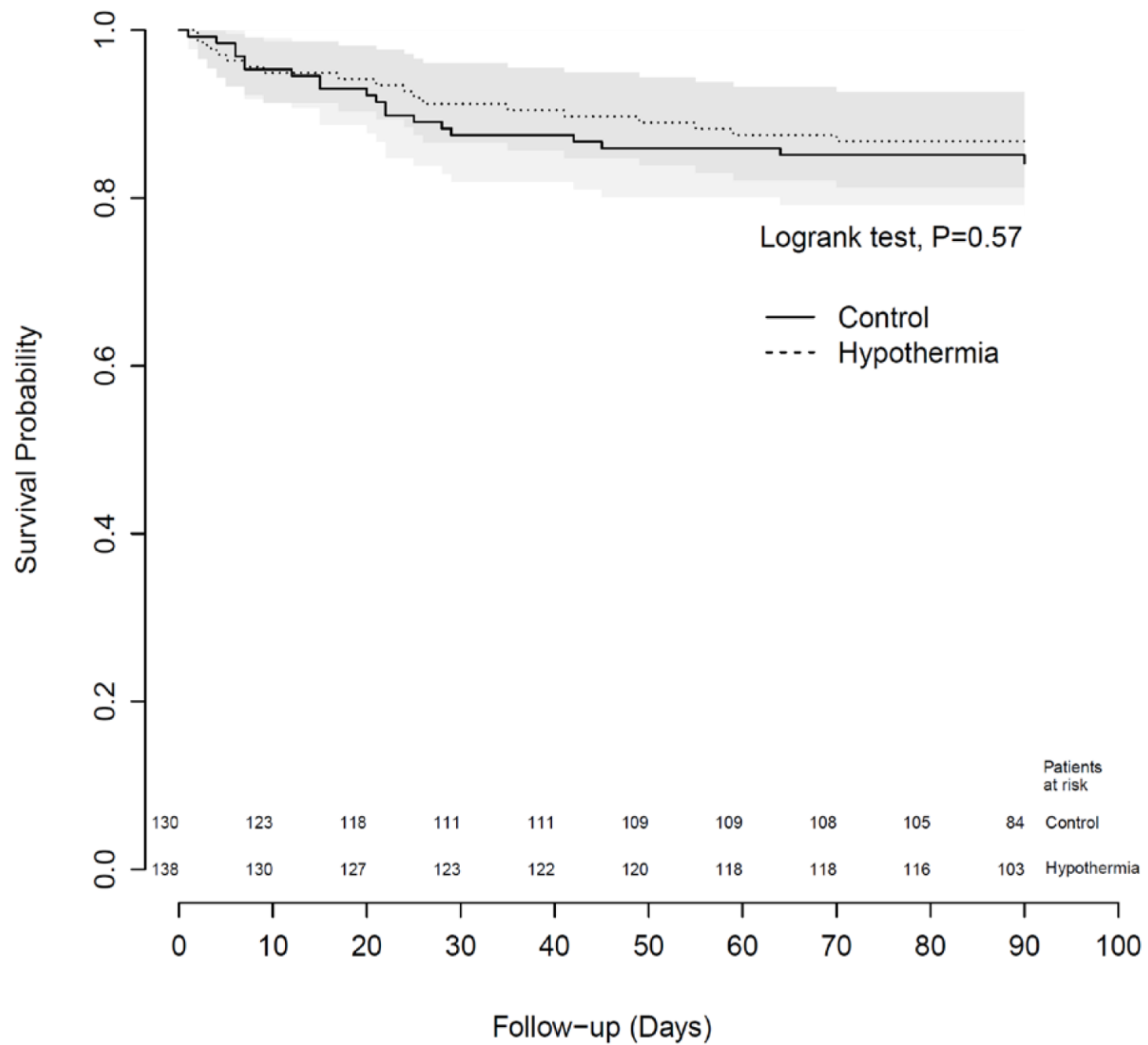


Primary endpoint – GOS as a quantitative variable	Hypothermia group	Control group		
GOS 1 at day 90 – no. (%)	18/138 (13.0)	20/130 (15.4)		0.23
GOS 2 at day 90 – no. (%)	1/138 (0.7)	2/130 (1.5)		
GOS 3 at day 90 – no. (%)	29/138 (21.0)	35/130 (26.9)		
GOS 4 at day 90 – no. (%)	23/138 (16.7)	17/130 (13.1)		
GOS 5 at day 90 – no. (%)	67/138 (48.6)	56/130 (43.1)		

Secondary outcome

Outcome	Hypothermia (N = 138)	Control (N = 130)	Odds Ratio (95% CI) [†]	P Value
Length of ICU stay — days				
Median	8	7	—	0.44
Interquartile range	5–14	3–16		
Length of hospital stay — days				
Median	21	19	—	0.89
Interquartile range	10–38	10–40		
Death in ICU — no. (%)	13 (9)	15 (12)	0.83 (0.38–1.82)	0.64
Death in hospital, including in ICU — no. (%)	17 (12)	20 (15)	0.81 (0.40–1.64)	0.55
Death between randomization and 90 days after discharge — no. (%)	18 (13)	20 (15)	0.86 (0.43–1.72)	0.67

ICU,院内死亡率、90日死亡率は両群間に差はなかった。



Secondary outcome

Outcome	Hypothermia (N = 138)	Control (N = 130)	Odds Ratio (95% CI) [†]	P Value
Secondary outcomes				
Total seizure duration — min				
Median	75	90	—	0.26
Interquartile range	37–180	45–255		
Progression to EEG-confirmed status epilepticus — no. (%) [§]	15 (11)	29 (22)	0.40 (0.20–0.79)	0.009
Refractory status epilepticus from day 1 to day 3 — no. (%)				
Refractory status epilepticus on day 1 [¶]	43 (31)	50 (38)	0.68 (0.40–1.15)	0.15
Super-refractory status epilepticus	23 (17)	30 (23)	0.64 (0.34–1.19)	0.16

Secondary outcome

Outcome	Hypothermia (N = 138)	Control (N = 130)	Odds Ratio (95% CI) [†]	P Value
Secondary outcomes				
Total seizure duration — min				
Median	75	90	—	0.26
Interquartile range	37–180	45–255		
Progression to EEG-confirmed status epilepticus — no. (%) [§]	15 (11)	29 (22)	0.40 (0.20–0.79)	0.009
Refractory status epilepticus from day 1 to day 3 — no. (%)				
Refractory status epilepticus on day 1 [¶]	43 (31)	50 (38)	0.68 (0.40–1.15)	0.15
Super-refractory status epilepticus	23 (17)	30 (23)	0.64 (0.34–1.19)	0.16

- 全体中44人（低体温15人、コントロール29人）がEEGで痙攣重責持続。Odds ratio0.4、p値0.009

Secondary outcome

Outcome	Hypothermia (N = 138)	Control (N = 130)	Odds Ratio (95% CI) [†]	P Value
Functional impairments within 90 days				
No. of antiepileptic drugs on day 90 ^{**}				
Median	1	1	—	0.63
Interquartile range	0–1	0–1		
Seizure recurrence within 90 days — no./total no. (%)	5/45 (11)	1/34 (3)	—	0.22
Status epilepticus recurrence within 90 days — no./total no. (%)	4/44 (9)	1/34 (3)	—	0.38
MMSE score on day 90 ^{††}				
Median	26	25	—	0.27
Interquartile range	24–29	21–28		

• 他のセカンダリーアウトカムは有意差なし

サブグループ解析

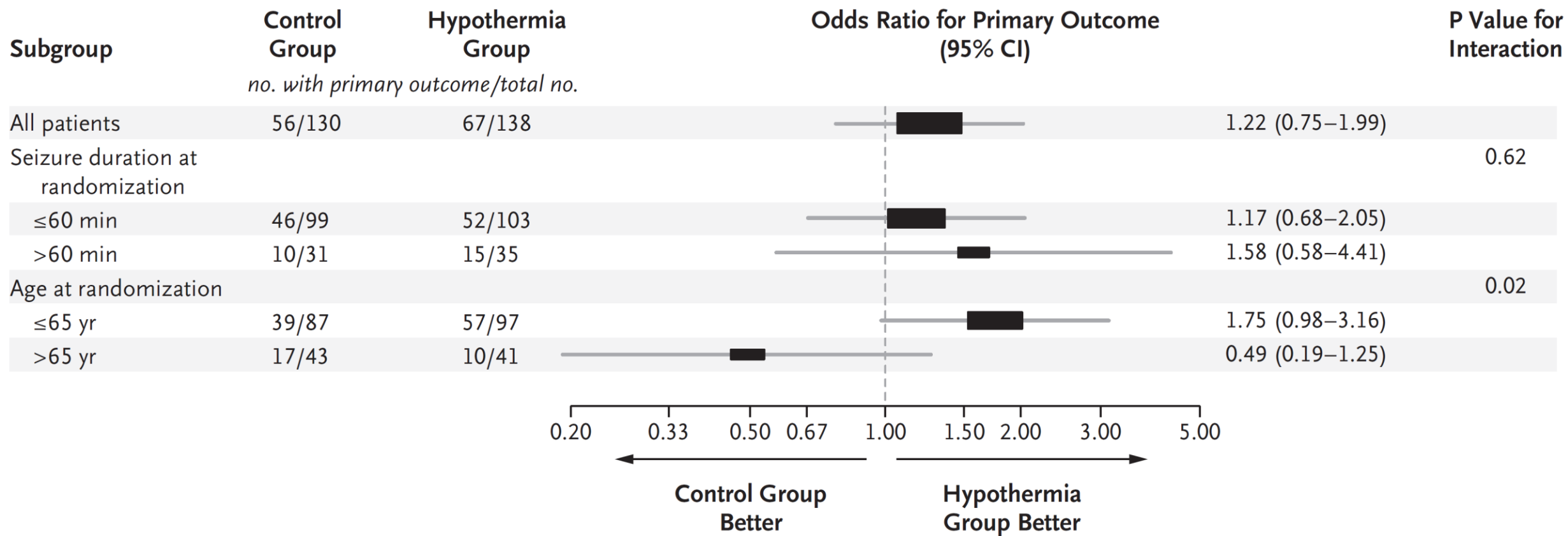


Figure 2. Prespecified Subgroup Analyses.

サブグループ解析

有意差はないが、
65歳以下の患者は低体温群でGOS5が多い

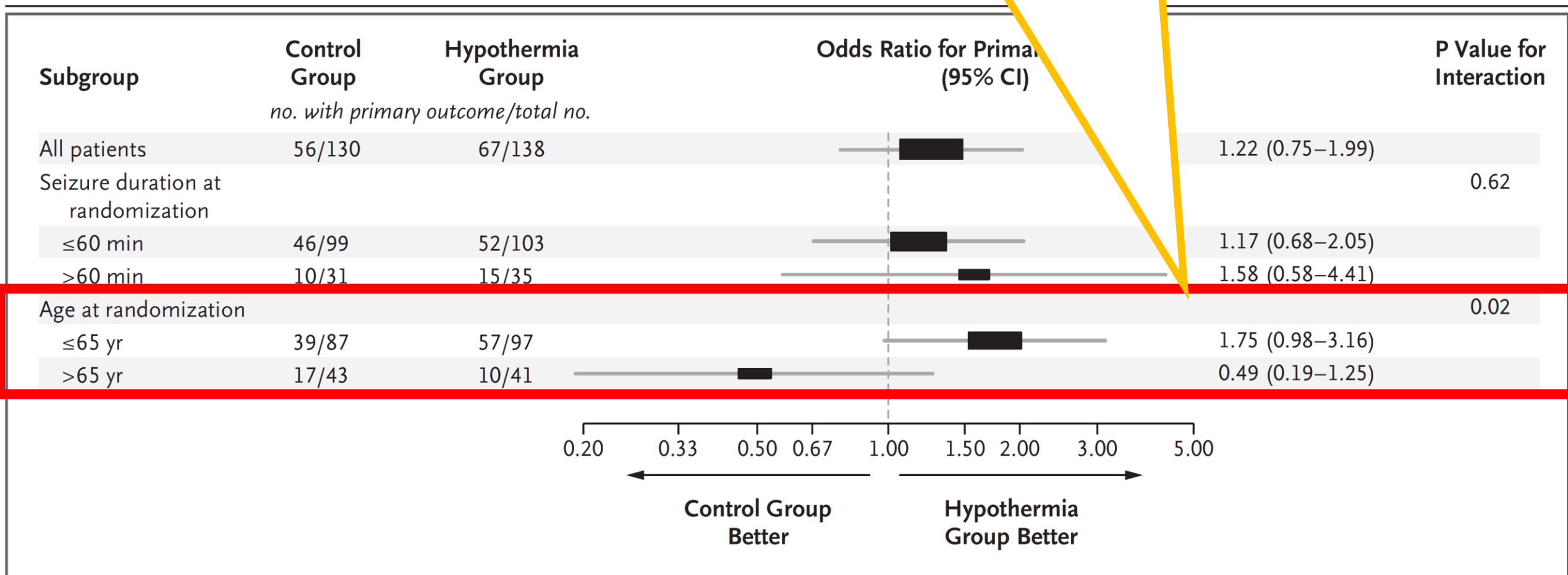


Figure 2. Prespecified Subgroup Analyses.

合併症

	Hypothermia N=138	Control N=130
	n (%) or Medial (IQR)	
Patient with one or more reported AE	117 (85)	100 (77)
Total number of reported AE	273	258
Total number of reported serious AE (§)	32	38
Aspiration pneumonia	71	58
ICU-acquired pneumonia (>48 hours)	34	34
Brain death§	1	2
Cardiac arrest§	1	2
Hypovolemic shock	18	29
Arrhythmia or conduction disturbance§	9	12
ICU-acquired weakness	6	3
Hemorrhagic shock§	1	0
Propofol related infusion syndrome (n=261)	1	0

§ Serious adverse events

合併症

- 低体温の85%、コントロール群では77%に合併症
- 各群51%、45%に肺炎
- プロポフォール使用患者261人のうち1人にプロポフォール注入症候群が発症
- 両群に差はなく、入院期間や死亡率も差はなかった。

結果のまとめ

- 本研究では両群におけるGOS5の患者の割合をはじめ、GOSの分布を含めて有意差はなく、標準治療と比較して、低体温療法の追加は有効とはいえない結果となった。
- 90日死亡率、機能障害、ICU滞在期間に2群間に有意差なし。
- 初日のEEGにおいて痙攣が持続している患者は低体温療法において少なかった（Oddsratio0.4、p値0.009）。
- RSEやsuperRSEの発症率も有意差はなかった。
- 65歳以下の患者においてGOS5の患者は低体温療法群において多い傾向があった。

Discussion

Discussion

- コントロール群GOS 5 の患者が43%は先行研究と比べて妥当。
- 低体温療法患者のほうが肺炎が多かった（ほかの疾患に対する低体温療法でも肺炎は増加するとされている）。ただし、septic shockがふえたりすることはなかった。
- Hypovolemic shockはコントロール群にくらべて低体温療法群のほうが低かった。これは冷水を補液するためと考えられる

Crit Care Med 2005; 33: 2744-51.

Discussion

- 年齢によってGOS5の患者数に差がでたのは、
高齢者に低体温の効果がでなかったのはもともと高齢者の痙攣
重責の予後がわるいことが関与していると思われる。

J ClinMed 2016; 5: 5.

- 若年者への低体温療法はさらなる研究が必要。

Discussion

- 抗痙攣薬2剤使用してもEEGでてんかん波がみられるような1日目の難治性痙攣重責は低体温療法群のほうがすくなかった。
- 有意差はないが、発作時間は低体温群のほうが短い傾向があった。
- 超難治性痙攣重責も一般的には低体温群のほうが少ないが有意ではない。
- これらの知見が臨床経験上、データー的にもでているが、本研究では有意差なかった。

Brain 2011;134: 2802-18.

Limitation

- 痙攣重責患者全体に結果が適応されるか不正確。
低体温療法前に挿管されていることが必須。
痙攣重責の1/3ほどが挿管せずに管理されている。

Intensive Care Med 2014; 40: 1359-62.

Limitation

- 低体温を維持するのに体表冷却法を使用したか、血管内冷却法ではよりはやい低体温達成することで予後が変わるかもしれない
- GOS4は予後良好ととらえられるが、臨床的な意味としては機能障害となってしまう。
今回は予後良好は5としている。
- プロポフォールや抗痙攣薬の選択は危険で、低体温療法の効果を打ち消すかもしれない。
しかし、どの薬も特別なエビデンスもなく、プロポフォールは介入後すぐ覚醒するので選択された。

Conclusion

- 人工呼吸管理を受けている重症痙攣重責患者に対する低体温療法はGOS5を達成する機能予後改善に寄与しない

私見

- 本研究の結果を受けて、痙攣重責患者に対して低体温療法は施行しない
- 本研究では機能予後に関しての有効性は示されていないが、若年者や痙攣を止めるまでの時間を減らすことができる傾向はあるので、個人的見解としては若年者で難治性の痙攣重責患者には施行を検討してもいいのではないかと考える
- 痙攣の原因に脳卒中や頭部外傷が含まれていたこと、低酸素が除外されていて心停止後は含まれていないことが予後改善に寄与しない結果につながった可能性も考え、今後疾患ごとの痙攣重責に対する低体温療法の機能予後を検討する余地はあるかもしれない