

Comparison of intranasal versus intravenous midazolam for management of status epilepticus in dogs: A multi-center randomized parallel group clinical study

2020.1.25 松井

Introduction

薬剤の鼻腔内投与(IN)は脳に素早く薬剤を供給できる投与方法として注目されており、脳疾患に対して様々な薬剤の効果が研究されている。

以前筆者らは、重積発作を起こした犬に対するミダゾラムのINとジアゼパムの直腸内投与を比較し、ミダゾラムINの方が効果発現が早く、治療成功率が高いことを報告した。

本研究では重積発作を起こした犬に対する、ミダゾラムINと静脈内投与(IV)の効果を比較した。

Materials and methods

- 重積発作の定義 : 痙攣発作が5分以上継続 or 痙攣発作から完全に回復する前に次の発作が発生
 除外基準 : 代謝性疾患・中毒に伴う重積発作
 投与方法 : IN、IVどちらの投与方法にするかはランダムに決定
 ミダゾラムの投与量は両群共0.2 mg/kg
 IV群で静脈内カテーテルが入っていない症例はカテーテルを挿入してから投与
 IN群はmucosal atomization device(MAD)を用いて投与
- 調査項目 :
 ・治療成功したかどうか(定義: 薬剤投与後5分以内に発作収束かつ10分以上再発無し)
 ・薬剤投与から重積発作停止までの時間
 ・獣医師が薬剤を準備してから投与するまでの時間
 (IV群では留置針装着、IN群ではMAD準備の時間を含む)
 ・獣医師が薬剤を準備してから重積発作停止までの時間
 ・副作用の有無
 ・投与困難な症例がいたかどうか

Results

症例数	: IN n=21	IV n=23	
重積発作の治療成功率	: IN 76%	IV 61%	p=0.34
薬剤投与から重積発作停止までの時間	: IN 33秒	IV 64.5秒	p=0.63
処置開始から重積発作停止までの時間	: IN 100秒	IV 270秒	p=0.04

両投与群共に鎮静、運動失調以外の重大な副作用は認められなかった。

Discussion

有意差は出なかったものの、INは治療成功率、効果発現までの時間共にIVよりも優れていた。鼻腔内に投与された薬剤は鼻粘膜から吸収され、肝臓による初回通過効果を受けることなく直接BBBに到達する。このため、INの方がIVより早く、多くの薬剤が脳に到達すると考えられる。

近年、鼻腔内投与された薬剤がBBBを介さず直接脳内に到達する経路が存在することが示唆されている。抗けいれん薬に対する抵抗性の発現にはBBBを介した薬剤の排泄促進が関わっていることが示されており、INは抗けいれん薬抵抗性の痙攣発作に対して有効な投与経路になる可能性がある。今後のさらなる研究に期待される。

Conclusion

重積発作を起こした犬に対するミダゾラムのIV、INは共に効果的で、即効性が高く、安全性の高い治療であった。

静脈ラインが確保されていない時は、INの方がより素早くミダゾラムを投与することができた。

批評

INがIVと同等の即効性、効果があったという事実は非常に興味深い。緊急時の治療オプションは多いに越したことはないので、INはIVと同程度の効果があることを知っておくと良い。

現状犬用の噴霧器は存在しないとのことであり、人用のやや大型のデバイスを使う必要がある。今後犬用の投薬デバイスが開発されることが期待される。

TABLE 2 Summary of the primary and secondary outcomes

治療成功率	ミダゾラム鼻腔内投与				ミダゾラム静脈内投与				P values
	Total	特発性てんかん	構造的てんかん	起源不明のてんかん	Total	特発性てんかん	構造的てんかん	起源不明のてんかん	
	16/21 (76%)	10/12 (83%—out of total number of IE cases; 7/12 dogs, 58% tier I; 5/12 dogs, 42% tier II)	3/6 (50%—MUO, 0/3 dogs, 0%; neoplasia, 1/1 dog, 100%; ischemic, 1/1 dog, 100%; hematoma, 1/1 dog, 100%; out of total number of SE cases)	3/3 (100%—out of total number of EUO cases)	14/23 (61%)	9/13 (69%—out of total number of IE cases; 5/13, 38% tier I; 8/13 dogs, 62% tier II)	3/8 (37%—MUO, 0/4 dogs, 0%; hippocampal malformation, 0/1 dog, 0%; trauma, 1/1 dog, 100%; neoplasia, 2/2 dogs, 100%; out of total number of SE cases)	2/2 (100%—out of total number of EUO cases)	
	Total: 95% CI, 50%-90%				Total: 95% CI, 40%-80%				.34
	IE: 95% CI, 55%-95%		特発性てんかん		IE: 95% CI, 42%-87%		特発性てんかん		.64
	SE: 95% CI, 50%-90%		構造的てんかん		SE: 95% CI, 50%-90%		構造的てんかん		NA
	EUO: 95% CI, 44%-100%		起源不明のてんかん		EUO: 95% CI, 34%-100%		起源不明のてんかん		NA
薬剤投与から発作停止までの時間(秒)	All cases: 33 (12-294)		全症例		All cases: 64.5 (8-300)		全症例		.63
	IE cases: 27 (12-280)		特発性てんかん		IE cases: 78 (10-300)		特発性てんかん		.07
獣医師が薬剤を投与するまでの時間(秒)	All cases: 29 (9-102)		全症例		All cases: 186 (24-822)		全症例		.002
	IE cases: 42 (9-102)		特発性てんかん		IE cases: 196 (29-822)		特発性てんかん		.005
獣医師が薬剤を準備し始めてから発作停止までの時間(秒)	All cases: 100.5 (26-350)		全症例		All cases: 270 (32-1122)		全症例		.04
	IE cases: 66 (26-350)		特発性てんかん		IE cases: 314 (41-1122)		特発性てんかん		.02
発作が再発するまでの時間(秒)	825 (610-1962) No relapse (5 dogs; 31%)				766 (628-1728) No relapse (2 dogs; 14%)				NA
薬剤投与後60分以内に発生した有害反応	重度の鎮静と運動失調 (14/16 dogs; 88%) 不快感 (2/16 dogs; 12%) 短期間かつ一過性のくしゃみ (1/16 dog; 6%)				重度の鎮静と運動失調 (11/14 dogs; 79%)				NA
投与が困難だったかどうか	MADの準備 or 挿入が困難 (5/21 dogs; 24%)				静脈内カテーテル設置困難 (9/23 dogs; 39%); 6/23(26%)で重積発作発生時に静脈内カテーテルが既に入っていた				NA

Abbreviations: CI, confidence interval; EUO, epilepsy of unknown origin; IE, idiopathic epilepsy; IN, intranasal; MDZ, midazolam; NA, not assessed/applicable; SE, structural epilepsy.