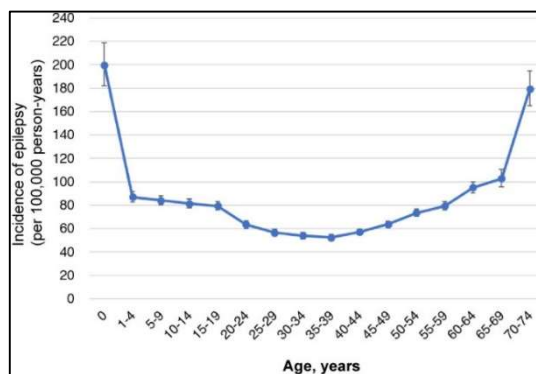


ジアゼパムの抗てんかん薬

先日、日経D I クイズを見ているとてんかんの子供に使う **ジアゼパムの点鼻薬** の話題が出ていました。てんかん利用のジアゼパムでは注射と坐薬しか知らなかったのので今回はこの周辺の話になります。

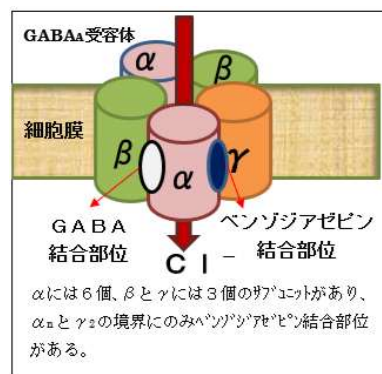
1) てんかんのおおまかな復習

てんかんとは脳の規則正しい神経活動(電気的な活動)に激しい電気的な乱れが起こる発作症状でひきつけ、痙攣、ぼーっとする、体がピクッとする、意識を失ったまま動き回るなどの多彩な症状を示します。意識の無いタイプを全般発作、意識のあるタイプを焦点発作と区別しています。患者数は我が国に約100万人と言われおり、てんかんの発症年齢は脳神経系の未発達な幼児に多く、成長と共に減少しますが、脳梗塞や脳卒中で脳神経に損傷が出てきやすい中高年以降に再び多くなるU字型をとります(右図 PMID:36843107: 2024 年報告)。治療薬は多種類にわたりますがヒダントイン系、バルビツール酸系、トリメタジオン、バルプロ酸、カルバマゼピン、エトスクシミド、アセチルフェネトライド、スルホンアミド系、ゾニサミド、ジアゼパムを含む **ベンゾジアゼピン系**、その他(ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム、ラコサミドなど)がありますが今回はベンゾジアゼピン系の **ジアゼパム** にほぼ絞った話になります。



2) ベンゾジアゼピン系薬がてんかんに有効とされる機序とは

脳内では興奮系神経と抑制系神経がバランス良く活動して健常な状態を維持しているわけですが、興奮系神経が異常に活発となり、抑制系神経がそれを抑えることができない時にてんかん発作が発生します。その興奮系神経は神経伝達物質がグルタミン酸のグルタミン酸神経で、抑制系神経は神経伝達物質がGABA(γアミノ酪酸)のGABA神経になります。ベンゾジアゼピン系薬剤はGABAの作用を増強して興奮した神経系を抑制する薬剤になります。脳内の神経抑制に関するGABA_A受容体(右図)はCl⁻のイオンチャネルを形成しており、ベンゾジアゼピン系薬がベンゾジアゼピン結合部位に結合するとGABAがGABA結合部位に結合しやすくなり、それによる構造変化でCl⁻イオンが細胞内に入りやすくなります。細胞内をより過分極状態(－電位)にして高頻度の活動電位(＋電位)を起こりにくくさせ、てんかん発作を抑制します。



3) ジアゼパムの製剤間でのてんかん適応(*)の違い

①内服薬(錠、散) : ジェネリック錠、セルシン錠・散、ホリゾン錠・散

内服の T_{max} ; 1 時間、T_{1/2} ; 51.7 時間(以上、沢井製薬ジェネリックのセルシデータ)

*** てんかんへの適応はない。** ただし社保と国保も適応外使用として認める見解を示しています。

②注射薬(筋注、静注) : ジェネリック注射、ホリゾン注射

筋注の T_{max} ; 0.95 時間、T_{1/2} ; 38.9 時間、日医工ジェネリックのセルシデータ)

＊**てんかん様重積状態**の痙攣抑制。☛**てんかん様**とは肝性脳症、薬物中毒など脳波でてんかんに似た異常放電が持続する状態。救急現場で原疾患の鑑別が付かなくともてんかんとしての投与で保険請求は通常は通るとされています。

③**坐薬**：ダイアップ®坐剤。直腸内投与の T_{max}；1.2 時間、T_{1/2}；34.9 時間

＊**熱性けいれん**及び**てんかん**のけいれん発作の改善。→重積時には効果発現に時間がかかり不適。

④**点鼻液**：スピジア®点鼻薬

点鼻後 T_{max}；ジアゼパム(1.5～2.0 時間)、代謝活性体デスメチルジアゼパム(96 時間)、T_{1/2}；ジアゼパム(54.8～56.2 時間)、代謝活性体デスメチルジアゼパム(159.4～205.4 時間)

＊**てんかん重積状態**☛スピジア点鼻の資料から上記の活性化体のジアゼパムと活性代謝物デスメチルジアゼパムの薬物動態を示しましたが、この動態は①②③に共通であり**未変化体は急性期の症状改善**に、半減期の長い**活性代謝物は持続効果**に役割を果たすと考えられています。

4) てんかんの重積状態とは

今回話題となったのはスピジア点鼻液でしたから、その適応症をみるとてんかん重積状態(ＳＥ)となっています。「てんかん診療ガイドライン(2018 年)、以下ガイドライン」によるとてんかん重積状態の**早期てんかん重積状態は「全身けいれん発作が５分以上続くか、その後のベンゾジアゼピン系薬の治療でも頓挫せず３０分以上持続する場合」としています**。典型的な初期症状としては「突然意識を失う、全身が硬直する、手足がガクガクと痙攣する、口から泡をふく、舌をかむ、尿失禁など」が上げられます。さらにてんかんの持続状況によって「確定したてんかん重積状態」から「難治てんかん重積状態」へと続き、治療薬も抗てんかん薬から全身麻酔薬へと移っていきます。

5) てんかん重積状態への対応薬

ガイドラインによると早期てんかん重積状態(５分～３０分)でのジアゼパムを含むベンゾジアゼピン系薬の使用は**静脈が確保**できていればジアゼパム(ホリゾン®注射)、ロラゼパム(ロラピタ®静注)、ミダゾラム(ドルミカム®注射：適応外)の静注が行われます。さらに静脈確保が困難な場合の対応も記載されています。静脈確保困難時とはてんかん重積状態で患者が激しく動く、強直状態で筋肉が硬直し静脈への穿刺が困難、交感神経の活性化で末梢血管が収縮し穿刺が困難な状態などで、その場合にはミダゾラムの筋注投与や口腔粘膜投与(ブコラム®口腔用液)投与、ジアゼパムの鼻腔内(スピジア®点鼻液)、ジアゼパム注射液の注腸投与(保険適用外)がガイドラインに示されています。

以上、２０１８年のガイドラインが出た時には適応外だった薬で現在は製品化されている薬は置き換えて書きなおしています。その２０１８年以降発売された薬剤は下記になります。

1. **ロラゼパム(ロラピタ®静注**：２０１９年２月発売)生後３ヶ月以上が対象。

☛未変化体半減期は約１２～１６時間、活性代謝物はない。静注のみの適応なので静注が困難な場合は他の筋注可能な成分、口腔用、点鼻薬への切り替え求められる。

2. **ミダゾラム(ブコラム®口腔用液、シリンジ形式**：２０２０年１２月発売)１８歳未満が対象。

☛未変化体 T_{max}：約２０分、半減期は約２．３時間。活性代謝物はあるものの寄与は少ない。発作時の嘔吐や流涎で薬剤が口腔外へ出てしまう欠点がある。

3. **ジアゼパム(スピジア®点鼻液**：２０２５年１２月発売)２歳以上が対象。薬の吸収を高めるためのドデシルマルトシドを配合しているため静注とのバイオアベイラビリティ比は９７％と高い。

以上のようにベンゾジアゼピン系薬の選択肢が広がってきました。以前私の焦点発作が不安定になった際に主治医がジアゼパム錠を頓服で出してくれましたが、その際に効果があるかは微妙だけどねと説明を受けました。抗てんかん薬が効くか効かないかは例えば血中濃度が治療域(いつ採血したかも重要な評価指標)にあったとしても実際に使ってみないと分からないというのが現状です。(終わり)