

テルネリン®(チザニジン塩酸塩)を考える

ある薬局でテルネリンの話題が出ていたので、改めて調べてみました。テルネリン錠は1988年5月に発売された筋緊張緩和剤で、来年で実に発売40周年を迎える薬です。

1) 適応症は以下のとおりで、主に整形外科、神経内科、脳外科領域で処方される薬です。

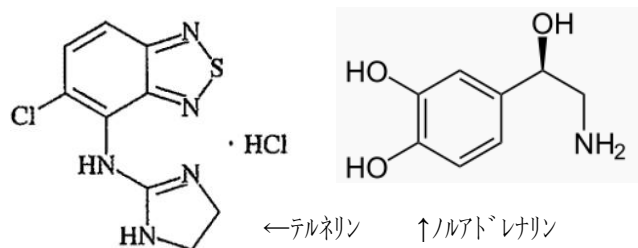
1. 下記疾患による筋緊張状態の改善：頸肩腕症候群、腰痛症
2. 下記疾患による痙性麻痺：脳血管障害、痙性脊髄麻痺、頸部脊椎症、脳性（小児）麻痺、外傷後遺症（脊髄損傷、頭部外傷）、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症

2) 作用機序

脊髄ならびに脊髄上位中枢における**アドレナリン α 2受容体刺激**による筋固縮の是正。

ノルアドレナリン等と受容体で拮抗するはずなので構造は似ているはず。と思いきや、あまり似ていません。

しかし、体内の刺激物質ノルアドレナリン等と比べると受容体への結合力は強いはずですが、そうでなければ薬の意味がないからです。



- 副次的な作用として、血圧に関係する中枢の α 2受容体も刺激するため、**急激な血圧低下**の副作用が存在しています(重大な副作用の扱い)

3) 物性について

分配係数PはpH1.2で0.06、pH7.5で8.4となっています。Pはオクタノール(油相)に溶け込む量と緩衝液(水相)に溶け込む量の比なので、テルネリンは胃液付近では水溶性、吸収されて血液に入ると脂溶性の形をとっていると考えられます。血液脳関門の存在にも関わらず、脂溶性かつ低分子(約500前後まで)であれば単純拡散で脳内に移行できます(例外もある)。テルネリンは血中では脂溶性状態、分子量は290でその条件に合っているのが容易に脳内の標的部へ移行する薬といえます。

4) 体内動態

①未変化体のまま血中へどれだけ入ってくるか

外国人のデータで吸収率は70%以上とあります。通常、吸収率は肝臓で初回通過効果を受けた薬も含めての値になるので、薬理活性体がどれだけ血中へ移行したかは反映されません。外人データで初回通過効果が80%とあります。これは吸収された薬のうち80%が代謝を受けて薬理活性が無くなることを意味しています。投与された薬の70%が体内に入り、その内の80%が代謝を受けるわけですから、投与された未変化体量の14%(70%×0.2)程度しか活性を持った形で体内に入らない薬と言えます。●ちなみにテルネリンは代謝されると薬理活性をほとんど失います。

②どの代謝酵素で代謝されるのか

テルネリンの代謝酵素は主にCYP1A2とされています。従ってCYP1A2を強く阻害する薬は血圧を下げるため禁忌となっています(フルボキサミンやシプロフロキサシン)。

- いつぞやの薬系学会大会の添付文書改訂に携わった人の話では「フルボキサミンとの併用は禁忌にまではする必要はなかった」との講演がありましたが、真偽のほどは分かりません。

逆にCYP1A2を誘導する薬は代謝を促進するため効果減弱につながります(リファンピシンや喫煙)。

- 普段からテルネリンを服用している喫煙者が心機一転、禁煙を決意したらどうなるのでしょうか？

それまで誘導されていた CYP1A2 が徐々に少なくなり、テルネリンの代謝が遅れ、テルネリンの血中濃度が通常より上がり、血圧低下となりふらついて転ぶ。なんてことも起こりえるでしょう。

③テルネリンが体内から消えゆく時間は

添付文書を見ますと**最高血中濃度到達時間が1時間、血中濃度半減期が1.58時間**とあります。一般に4～5半減期経過すると血中からテルネリンは無くなると考えてよいので服用してから6.4～8時間後には血中からなくなり、効果も期待できないという計算になります(血中濃度÷薬効の時)。テルネリンは1日3回(単純計算で8時間ごととする)の服用ですから、**血中濃度が下がりきった後で次の服用が開始される**タイプの薬だと分かります。従って、人によっては服用前に痙性の痛みが発生するかもしれません。

- ☛定常状態の無い薬なので飲み始めた当日から薬効が期待できる薬になります。しかし、対応する疾患が頑固そう(痙性麻痺は頑固そう?)であれば連射的に服用を続けて初めて効果が出るかもしれません。

④本当に効果は断続的なのか

前項の結論は血中濃度と薬効が比例(相関)する場合に成り立ちます。テルネリンはその例外的な薬なのでしょうか?という問題です。ヒントは**分布容積**です。

分布容積は体内組織への移行しやすさの目安になります。テルネリンでは960Lという値がインタビューフォームに記載されています。通常、体重1kgあたりのLで表現され、一般的に60Kgで割る手法が用いられるので、それを使うと**16L/kg**になります。通常、**1L/kgを越えると組織移行性の高い薬、2桁L/kg以上では特定の組織に集中する**と考えても良い薬とされています。

テルネリン(16L/kg)は**かなり組織移行性が高い薬**と判断できます。半減期から見ると血中に存在する期間は短いですが、脂溶性に富む脳内への移行は良く、かついったん取り込まれたら外へ出にくいタイプの薬かもしれません。血中にほとんど薬がなくても作用現場に少しでも存在し続けていれば効果の持続は期待できることになります。もしテルネリンが次の服用時間まで効果があるという患者さんが多いのなら脂溶性と組織移行性の良さが効いているのかもしれません。

もう一つ持続性を規定する要因としては $\alpha 2$ 受容体との結合の強さがありますが、結合力に関する知見はインタビューフォームには掲載されていませんでした。

⑤腎障害、肝障害患者への注意事項(添付文書の使用上の注意から)

テルネリンは代謝酵素 CYP1A 2により代謝され、糞中や尿中では未変化体がほとんど見られない薬のため**肝消失型**の薬になります。肝消失型の薬は腎機能が悪くても血中濃度が高くならず、肝機能が悪いと血中濃度が高くなりがちになる薬です。そこで添付文書の注意を見えます。

1. 肝機能障害患者：血中濃度上昇、肝への障害があるため慎重投与。

- ☛これは肝消失型薬剤なので理論上、当然の対応法になります。

2. 腎不全患者：血中濃度上昇のため、慎重投与。[Ccr \leq 25mL/分の患者では腎正常者のAUCで6.5倍、Cmaxで2.0倍上昇する]

- ☛これはおかしな話です。肝消失型薬であれば腎不全であっても血中濃度は上昇しないはずですから。他剤でよく言われるのが、腎不全時にたまってくる様々な**尿毒素**の一部(どの成分か不明)が**代謝酵素の発現や作用を減弱**するという機序です。テルネリンでの報告は調べていませんが、尿毒素の影響も大いに示唆されるところです。

5) 他の筋緊張緩和薬との比較

私の近辺に存在する同系統の薬剤での比較になりますが・・・

- | | |
|--------------------|---------------------|
| ①比較的マイルドな作用 | ムスカウム錠、ミオナール錠、アロフト錠 |
| ②他剤より強い作用 | テルネリン錠 |
| ③他剤より効果強く、かつ副作用も強い | リオレサル錠 |

- ☛おおむね、症状の度合いに応じて上記の順番で処方されているのではないのでしょうか?

以上