

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

薬理と治療 (1992.02) 20巻2号:619～624.

脳出血後遺症における塩酸テラゾシン(バソメット(R))の舌下投与時の血漿中薬物動態

佐古和廣、渡辺一哉、岡崎慎哉、吉田克成、米増祐吉

脳出血後遺症における 塩酸テラゾシン (バソメット®) の 舌下投与時の血漿中薬物動態

旭川医科大学 脳神経外科学教室

佐古和廣 渡辺一哉 岡崎慎哉
吉田克成 米増祐吉

はじめに

脳出血の急性期には、急激な血圧の上昇を伴うことが多く、再出血の予防や血腫の増大を防ぐ目的で適当な降圧薬を用い、血圧をコントロールすることが必要とされる^{1,2)}。一方、脳出血急性期には、意識障害や嚥下障害を伴っていることも多く、降圧薬の経口投与が困難な場合もあり、こうした場合には、トリメタファンやヒドララジンの静脈内投与やニフェジピンの舌下投与が用いられる。

塩酸テラゾシン (バソメット) は新しく開発された α_1 遮断薬であり図 1 に示す構造を有する。本薬は経口投与による消化管吸収が速やかで、かつ血漿中の半減期が10~18時間と長く、効果が持続的である³⁾。また、従来の α_1 遮断薬に比べ、めまい、立ちくらみ等の副作用が少ないことが報告されている⁴⁾。今回、われわれは、脳出血後遺症の症例について、本薬の舌下投与時の血漿中薬物動態を検討したので、報告する。

I 対象と方法

1 対象

脳出血発症後、症状が安定した入院患者を対象とした。ただし、年齢は30歳以上74歳以下とし、また、脳梗塞発症後6ヵ月以内のもの、脳出血急性期の症状の不安定なもの、重症の心不全や狭心症を有するもの、心筋梗塞発症後6ヵ月以内のもの、重篤な不整脈を有するもの、肝機能障害や消化性潰瘍を合併するもの、起立性低血圧や薬物過敏症の既往を有するもの、妊婦、授乳婦、妊娠の疑いのあるものは対象より除外した。対象とされた4例の背景を表1に示した。なお、試験に先立ち、患者本人もしくは家族に本試験の内容を十分に説明し、同意を得た。

2 方法

1) 試験スケジュール

試験は図2に示す計画に従って実施した。試験日午前9時ごろ塩酸テラゾシン 0.5 mg 錠1

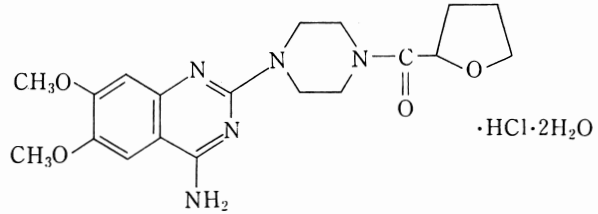
Pharmacokinetics of Terazosin (Vasomet®) after Sublingual Administration in Patients with Intracerebral Hemorrhage

Kazuhiro Sako: Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical College, et al.

一般名 : Terazosin · HCl

化学名 : (±)-4-amino-2-[4-(tetrahydro-2-furoyl)-1-piperazinyl]-6,7-dimethoxyquinazoline hydrochloride dihydrate

構造式 :



分子式 : C₁₉H₂₅N₅O₄ · HCl · 2H₂O

分子量 : 459.93

図 1 塩酸テラゾシンの化学構造と性状

表 1 患者背景

| 症例番号 | 性別 | 年齢(歳) | 診断名 | 罹病期間 | CT 所見 | | |
|-------|----|-------|-----------------|-------|------------------|------|------|
| | | | | | 病変部位 | 脳質拡大 | 脳溝拡大 |
| No. 1 | 男 | 73 | 脳出血 (右皮質下出血) | 2年8ヵ月 | 皮質枝領域 中大脳動脈領域 | 中等度 | 中等度 |
| No. 2 | 女 | 60 | 脳出血 (右視床部出血) | 10年 | 穿通枝領域 中大脳動脈領域 | なし | なし |
| No. 3 | 男 | 47 | 脳出血 (左被殻部出血) | 2年5ヵ月 | 穿通枝領域 中大脳動脈領域 | なし | なし |
| No. 4 | 女 | 64 | 脳出血 (右尾状核出血) | 1ヵ月 | 穿通枝領域 中大脳動脈領域 | なし | なし |

| 項目 | 投与後時間 (hr) | | | | | | | | | |
|-------|------------|-----|---|---|---|---|---|---|----|----|
| | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 10 | 24 |
| 服薬 | ↑ | | | | | | | | | |
| 採血 | | ↑ | ↑ | | | ↑ | | ↑ | ↑ | ↑ |
| 血圧・脈拍 | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | | ↑ | | ↑ | ↑ | ↑ |
| 臨床検査 | ↑ | | | | | | | | | ↑ |

図 2 試験日スケジュール

表 2 テラゾシン 0.5 mg 錠舌下投与時の血漿中濃度推移

(ng/ml)

| 症例番号 | 投与後時間 (hr) | | | | | | |
|---------|------------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|
| | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 | 10 | 24 |
| No. 1 | 4.2 | 25.0 | 24.0 | 20.9 | 13.8 | 11.7 | 7.0 |
| No. 2 | 3.6 | 4.5 | 12.4 | 17.4 | 15.1 | 10.1 | 4.9 |
| No. 3 | 4.4 | 10.9 | 7.9 | 7.3 | 6.1 | 3.8 | 1.9 |
| No. 4 | 1.1 | 5.8 | 21.9 | 15.6 | 12.5 | 8.7 | 4.1 |
| 平均±S.E. | 3.3±0.8 | 11.6±4.7 | 16.6±3.8 | 15.3±2.9 | 11.9±2.0 | 8.6±1.7 | 4.5±1.1 |

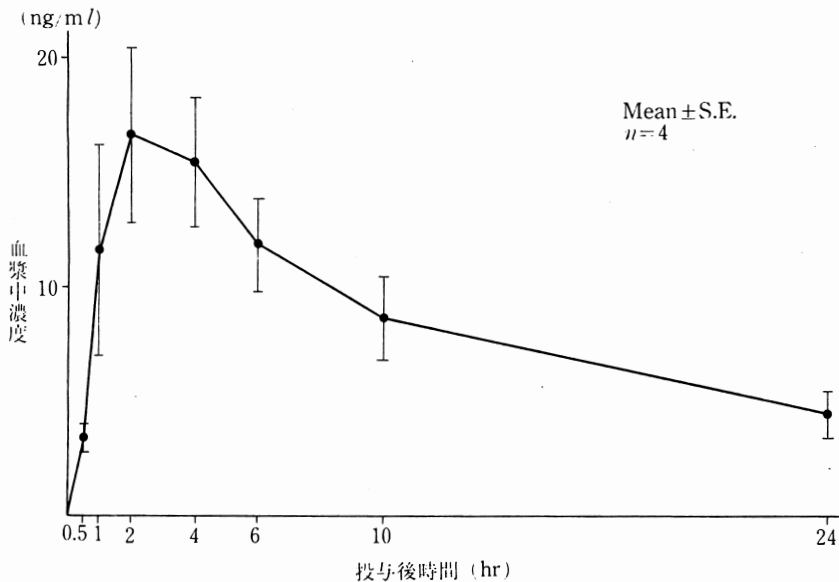


図 3 テラゾシン 0.5 mg 錠舌下投与時の血漿中濃度推移

1) 錠を単回舌下にて投与した。

2) テラゾシン血漿中濃度

テラゾシン投与30分後, 1, 2, 4, 6, 10, 24時間後, 上腕静脈よりヘパリン加採血管にて血液 5 ml を採血し, 遠心分離 (3000 r.p.m., 10分間) を施行し, 血漿を分離, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 蛍光法にて, テラゾシン未変化体血漿中濃度を定量した。

3) 血圧・脈拍

テラゾシン投与前, 投与 30 分後, 1, 2, 4, 6, 10, 24時間後採血前に臥位にて測定した。

4) 臨床検査

テラゾシン投与前, 投与24時間後に, 血液一般検査 (赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数), 血液生化学検査 (総蛋白, GOT, GPT, ALP, BUN, クレアチニン, 総コレステロール, 尿酸, 電解質 (Na, K, Cl)), 心電図 (投与前のみ) を実施した。

5) 副作用

自覚症状については, 採血時毎回問診をし, 調査した。副作用の認められた場合は, 発現時期, 内容, 薬剤との関連性について調査し, さらにその後の処置経過を調査した。

II 結 果

1 テラゾシン未変化体血漿中濃度

4 症例個々の未変化体血漿中濃度を表 2 に、それらの平均値の推移を図 3 に示した。投与 2 時間後に最高血漿中濃度に達し、その後徐々に消失し、投与 10 時間後に 8.6 ± 1.7 ng/ml, 投与 24 時間後に 4.5 ± 1.1 ng/ml となった。2-compartment model により解析した薬物動態パラメータは、 T_{max} 2.0 時間, C_{max} 16.6 ng/ml, $t_{1/2\alpha}$ 1.5 時間, $t_{1/2\beta}$ 14.9 時間であった。

2 血圧・脈拍数

テラゾシン 0.5 mg 錠舌下投与後の臥位血圧・脈拍数の推移を図 4 に示した。投与前の収縮期血圧の平均値は 127.0 ± 6.6 mmHg, 拡張期血圧の平均値は 90.5 ± 3.9 mmHg, 脈拍数の平均値は 71.0 ± 5.7 拍/分であった。テラゾシン投与後、収縮期血圧には有意な変動は認められなかった。拡張期血圧は投与 30 分後、10, 24 時

間後に有意な下降 ($p < 0.05$) を、投与 1, 2 時間後に下降傾向 ($p < 0.10$) が認められた。脈拍数には特に有意な変動は認められなかった。

3 臨床検査成績および副作用

投与前および投与後の臨床検査値の変動を表 3 に示した。投与前後で有意な変動は認められず、個々の症例においても異常値の出現はみられなかった。また、副作用と思われる自覚症状の訴えも特に認められなかった。

III 考 察

脳出血の急性期には、脳梗塞に比べ血圧値が上昇していることが多く、収縮期血圧が 200 mmHg をこえることもよく認める²⁾。かかる場合に放置をすると、出血巣の拡大や再出血を招くことがあり、適当な降圧療法を必要とするが、一方、過度の降圧は脳循環の悪化を導く可能性があり、降圧目標は投与前値の約 20% を指標にするとされる⁵⁾。また、降圧薬の選択にあ

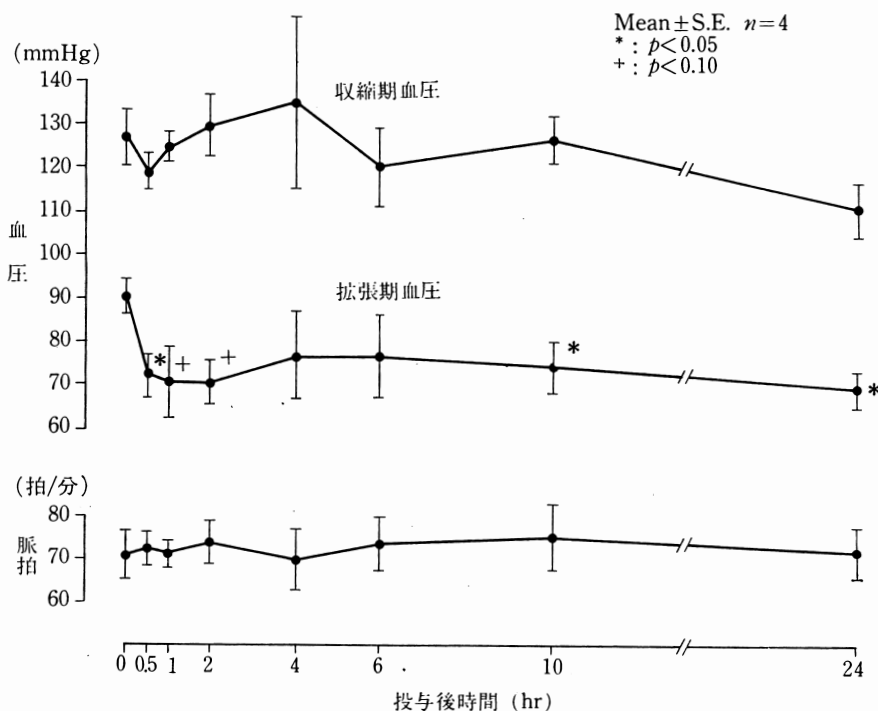


図 4 血圧・脈拍数の推移

表 3 臨床検査値

| 症例番号 項 目 | No. 1 | | No. 2 | | No. 3 | | No. 4 | |
|------------------------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 |
| 赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | 427 | 426 | 444 | 431 | 475 | 423 | 445 | 409 |
| 白血球数 ($/\text{mm}^3$) | 7500 | 7900 | 4700 | 5700 | 3900 | 4500 | 5900 | 5500 |
| ヘモグロビン (g/dl) | 13.5 | 14.4 | 12.7 | 12.8 | 14.1 | 13.6 | 13.1 | 12.6 |
| ヘマトクリット (%) | 41.6 | 42.2 | 39.9 | 38.4 | 42.7 | 38.7 | 39.3 | 36.9 |
| 血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | 31.9 | 27.3 | 16.6 | 26.4 | 20.9 | 22.0 | 27.4 | 36.9 |
| 総蛋白 (g/dl) | | 7.0 | 7.4 | 8.0 | 7.4 | 7.4 | 7.1 | 8.1 |
| GOT (U) | 30 | 16 | 22 | 23 | 17 | 19 | 23 | 29 |
| GPT (U) | 16 | 13 | 10 | 12 | 24 | 18 | 18 | 21 |
| BUN (mg/dl) | 15.5 | 11.0 | 17.0 | 14.0 | 16.8 | 13.0 | 16.6 | 18.0 |
| クレアチニン (mg/dl) | 0.7 | 1.0 | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.7 | 1.0 |
| 総コレステロール (mg/dl) | 140 | 124 | 165 | 168 | 160 | 147 | 200 | 199 |
| Na (mEq/l) | 139 | 137 | 143 | 140 | 140 | 138 | 145 | 142 |
| K (mEq/l) | 4.0 | 4.1 | 4.5 | 4.3 | 4.3 | 4.4 | 4.3 | 4.1 |
| Cl (mEq/l) | 106 | 99 | 104 | 99 | | 98 | 110 | 103 |

たつては、脳血流量や脳血流自動調節能に与える影響を考慮することも重要である⁶⁾。一方、急性期の症例では、意識障害や嚥下障害を伴うことが多く、経口投与が不可能な場合があり、トリメタフェンの静脈内投与やあるいはCa拮抗薬であるニフェジピンの舌下投与が用いられることが多い。

α_1 遮断薬は一般に脳血流に与える影響が少ないとされている。Rutlandら⁷⁾は塩酸プラゾシンについて検討し、高血圧患者の降圧時にむしろ脳血流量は増加したことを報告している。また、Siokawaら⁸⁾はSHRを用い、脳血流自動調節能に及ぼす降圧薬の影響を検討し、 α_1 遮断薬は自動調節能を下限域を低いほうへ偏位させることを報告している。

塩酸テラゾシン(バソメット)は新しく開発された α_1 遮断薬であり、経口投与による消化管吸収が85~90%と高く、また、血漿中薬物半減期が10~18時間と長い特長をもつ。本薬の製

表 4 テラゾシン 0.5 mg 錠経口投与時と舌下投与時の薬物動態値

| 薬物動態値 | 経口投与 | 舌下投与 |
|-------------------------------|-------|-------|
| T_{\max} (hr) | 1.0 | 2.0 |
| C_{\max} (ng/ml) | 16.4 | 16.6 |
| α (hr^{-1}) | 0.357 | 0.470 |
| β (hr^{-1}) | 0.062 | 0.046 |
| $t_{1/2\alpha}$ (hr) | 2.0 | 1.5 |
| $t_{1/2\beta}$ (hr) | 12.8 | 14.9 |

剤は、フィルムコートや糖衣のされていない素錠であり、また、崩壊時間が1~2分と短いことから、舌下投与により吸収され得る可能性が考えられ、今回われわれは、塩酸テラゾシン舌下投与時の血漿中薬物動態の検討を試みた。

塩酸テラゾシンは舌下投与により速やかに吸収され投与2時間後に最高血漿中濃度16.6ng/mlに達した。日本人健常成人経口投与におけ

る塩酸テラゾシンの薬物動態の成績³⁾と比較すると(表4), 最高血漿中濃度は経口投与の場合16.4 ng/ml とほぼ同等であった。一方, 最高血漿中濃度到達時間は, 経口投与で約1時間とやや差異がみられたが, 今回舌下投与の症例のうち2例が1時間であり, 1例が2時間, 他の1例のみが4時間であり, 最後の1例がやや遅い以外ほぼ経口投与と同等と考えてよいと思われる。血漿薬物消失半減期は, $t_{1/2\alpha}$ は経口投与2.0時間, 舌下投与1.5時間, $t_{1/2\beta}$ は, 経口投与12.8時間, 舌下投与14.9時間とほぼ同等であり, 塩酸テラゾシンは舌下投与においても十分吸収され経口投与時とほぼ等しい血漿中薬物動態を示すと考えられた。

降圧効果は, 拡張期血圧については投与30分後より認められた。一方, 収縮期血圧については, 有意の変動はみられなかったが, これは投与前値が127.0 mmHg と正常血圧であったためと思われ, 本薬は正常血圧に与える影響は少ないものと考えられる。脈拍数には特に影響は認められず, また, 動悸等の自覚症状もみられなかった。また, 起立性低血圧や, 臨床検査値異常, その他の副作用も特に認められなかった。

結 語

脳出血後遺症の患者4例に塩酸テラゾシン0.5 mg 錠の舌下投与を行い, 薬物動態, 血圧・脈拍数ならびに安全性について検討した。

1) 塩酸テラゾシンは舌下投与により, 速やかに吸収され, 投与2時間後に最高血漿中濃度に達した。血漿中半減期は $t_{1/2\alpha}$ 1.5時間, $t_{1/2\beta}$ 14.9時間であり, 経口投与とほぼ同等であっ

た。

2) 血圧は拡張期血圧の有意な下降が認められた。

3) 副作用, 臨床検査値異常は特に認められなかった。

以上の結果から塩酸テラゾシンは, 舌下投与にて使用しうる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 佐渡島省三: 脳出血と血圧管理; 発症後の血圧管理を中心に. 臨床成人病 **19**(1): 65, 1989
- 2) 井林雪郎ほか: 脳出血, 脳梗塞後の高血圧. 治療 **71**(5): 11, 1989
- 3) 海老原昭夫ほか: 新しい α_1 遮断薬塩酸 terazosin の薬物動態と薬理作用. 臨床医薬 **3**(6): 15, 1987
- 4) 金子好宏ほか: 本態性高血圧症に対する塩酸テラゾシン単独投与および利尿薬併用投与の臨床的有用性の検討. 臨床と研究 **65**(1): 242, 1988
- 5) 亀山正邦ほか: 脳卒中治療マニュアル. p 182, 医学書院, 1991
- 6) 藤島正敏: 高血圧診断と治療の進歩. 日内会誌 **79**(1): 65, 1990
- 7) Rutland MD *et al*: Measurement of the effects of a single dose of prazosin on the cerebral blood flow in hypertensive patients. *Postgraduate Medical Journal* **56**: 818, 1980
- 8) Shiokawa O *et al*: Alpha- and beta-adrenergic receptors of noradrenergic innervation modulate the lower limits of cerebral and cerebellar blood flow autoregulation in spontaneously hypertensive rats. *Gerontology* **35**: 106, 1989

* * *