chronopharmacodynamics と DDS

本 橋 豊*

Chronopharmacodynamics and DDS

The understanding of periodic and predictable changes in drug effects is a goal of chronopharmacology. To better understand chronopharmacologic rhythms, chronopharmacokinetics, chronesthesia (chronopharmacodynamics) and chronergy are the essential concepts. Both chronopharmacokinetic and chronopharmacodynamic circadian changes are known in many drugs. The role of circadian changes in hepatic cytochrome P-450 isozymes and activities were explained as one of the important chronopharmacodynamic mechanism. The other example of chronesthesia was circadian variation of blood pressure in a patient after subarachnoid hemorrhage. The desynchronization of blood pressure circadian rhythm observed in this patient suggested the importance of synchronization in the treatment of severely affected neurological disorders, and thus the importance of chronotherapy. Rational chronotherapy for the optimization of drug administration timing is possible when considering all these basic concepts. The programmable-in-time pumps as device for clocking intravenous infusion and the sustained-release drug form would be useful from the practical point of view. Further widespread diffusion of chronopharmacological knowledge in clinical medicine is indispensable for optimization of drug administration timing.

Yutaka Motohashi*

key words : chronopharmacokinetics, chronesthesia,
chronergy, circadian rhythm, DDS

時間薬理学の基礎となる考えかた

時間生物学の研究の進展は、体温やホルモンをはじめとする生体リズムのさまざまな生理機能が、概日リズムや概年リズムを代表とする予測可能な周期性変動を示すことを明らかにしてきた¹⁾。そして、このような生体リズムの研究は、ヒトの健康の維持、病気の診断、薬物治療のような医学の応用的分野において、大きな役割を果たしていることが注目されるようになってきたのである²⁾。時間生物学は、その発展の初期において学者の道楽的研究とみなされて、なかなか医学界で正当な評価が得られなかった時代もあったが、多くの偉大な先達が努力を重ねて、今日の時間生物学・時間薬理学の興隆を導いた。時間薬理学は、

生物リズム研究の学問である時間生物学が応用分野である臨床医学において、きわめて実用的意義のある学問であることを世に知らしめることになった大きな里程標の一つといえよう。

時間薬理学は、薬物の吸収・血中動態・分布排泄および効果の時刻依存性を明らかにし、投与時刻を考慮して、薬物の効果を最大にし副作用を最小にするような合理的薬物投与計画を可能にしようとする学問である^{3,4)}。現在までに多くの薬剤の動態、効果の時刻依存性が示されている。たとえば、気管支喘息治療薬であるテオフィン⁵⁾、消炎鎮痛薬であるインドメタシン⁶⁾、抗ヒスタミン薬であるメキタジン⁷⁾、抗生物質であるセフォザチム⁸⁾、向精神薬であるディアゼパム⁹⁾、抗癌薬であるシスプラスチン¹⁰⁾などがあげられる。これらの多くの薬剤においては、薬物投与後の血中動態にサーカディアン時刻依存性が認められ、薬効にも

*Department of Public Health and Environmental Science, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University 東京医科歯科大学医学部公衆衛生学教室

表 1 時間薬理学(chronopharmacology)で使われる
三つの重要な概念の定義(Reinberg, 1983)

- (1) chronopharmacokinetics(chronos+pharmacum+kinesis; 時間+薬剤+動き)
時間薬理動態: 薬物の薬理動態の解析に用いられるパラメーターの時刻依存性を有する予測可能なリズム性変動
- (2) chronesthesia(chronos+nescio+thesis; 時間+無感覚+問題)
時間感受性: 標的システムの感受性または敏感度の予測可能なリズム性変動
- (3) chronergy(chronos+ergon; 時間+仕事)
時間効果: 生体の個体全体に対する薬物の効果の予測可能なリズム性変動

注: 語源の注は筆者

サーカディアン時刻依存性が認められる。

このような薬物の血中動態, 効果の時刻依存性を分析するに当たって, chronopharmacokinetics, chronesthesia(chronopharmacodynamics), chronergy(chronoeffectiveness, chronotoxicity)という三つの概念が提唱されている¹¹⁾(表1)。

chronopharmacokinetics は, 薬物の血中動態の時刻依存性のことである。血中動態の時刻依存性には消化管での吸収, 肝臓での代謝, 生体内分布, 排泄などのさまざまな要因の関与が考えられ, 薬物によってその機序は必ずしも一様ではない。たとえば, テオフィリン, アミトリプチン, ハロペリドールの単回経口投与時に認められる朝投与時と夜投与時の血中薬物濃度の時間的推移の差異は, 主として消化管での吸収の違いによることが明らかにされている¹²⁾。これに対し, ディアゼパムの単回経口投与時に認められる朝と夜の血中薬物濃度の動態の違いは, 消化管での吸収の違いではなく, 薬物と結合する血清中蛋白濃度のサーカディアン変動を反映している可能性が指摘されている¹²⁾。

chronesthesia とは, 薬物の時間感受性であり, 薬物が作用する臓器レベル, 細胞レベルでの薬理学 pharmacodynamics のリズム性変動を意味する。ただし, この用語は薬理学で用いられるような受容体, 細胞膜構造, 酵素系などの分子レベルでの変動の時刻依存性変化(いわゆる pharmacodynamics)のみを意味するだけでなく, 標的

図 1 トリクロロエチレンのラット肝臓に対する時間毒性

トリクロロエチレン 1.2 g/kg 体重をラット腹腔内に投与し, 二時間後に血清中の GPT 濃度, BUN 濃度, 総コレステロール濃度, 中性脂肪濃度を測定し急性毒性の判定を行った。12 時間交代の明暗サイクル下(明期 6~18 時)では, 朝 9 時の毒性がもっとも強い。恒常暗条件下では毒性のリズムは認められたが, 毒性のピークとなる時刻は異なっていた。(文献¹⁵⁾より引用)

生体システムの定量可能な現象(たとえば, 体温や血圧などのリズムの振幅や周期などの変化: 後述)をも意味している³⁾。脳や心臓や末梢血の受容体のサーカディアンリズム変動が報告されているほか³⁾, 肝細胞中のチトクローム P-450 分子種のサーカディアンリズム変動¹³⁾ が報告されており, これらは chronesthesia の具体例である。

chronergy とは, chronoeffectiveness(時間効果)と chronotoxicity(時間毒性)を合わせたものであり, 生体全体としての薬物の効果発現のリズム性(予測可能な)変動である。たとえば, 長時間作用性のテオフィリンの効果は, 夜 9 時投与のほ

うが気管支喘息の発作の予防に効果的であることが知られている⁹⁾。また、副腎皮質ステロイドの投与は、朝の投与のほうが夜の投与時にくらべて副作用の発現が少なく、効果が高いことが知られている¹⁴⁾。抗癌薬のシスプラスチンの投与は、夜の投与のほうが朝の投与より副作用が少ないことが知られている¹⁰⁾。図1は、トリクロロエチレンという肝毒性を有する有機溶剤を投与したときの肝臓における時間毒性を示したものである。GPTの上昇を指標に毒性評価を行った場合、9時の投与時にこの化学物質の肝毒性がもっとも強いことを示している¹⁵⁾。

以上の三つの概念は、時間薬理学を理論的に組み立てていくうえで不可欠の概念である。

chronesthesis (chronopharmacodynamics) の具体的研究例—肝臓薬物代謝酵素系のサーカディアンリズムの研究

肝臓での薬物代謝酵素系は脂溶性薬物の代謝に重要な役割を果たしており、この酵素系のサーカディアンリズム変動は chronopharmacokinetics の発現機序の一つとして重要であると考えられる。特に、肝臓の薬物代謝酵素系のなかで中心的役割を果たすチトクローム P-450 にサーカディアンリズム変動があるとすれば、このような変動は chronopharmacokinetics および chronergy を説明する機構の一つとなる。ヒトでの実験は困難であることから、主として動物実験の結果から、上記の仮説が立てられている。

宮崎ら¹³⁾は、ラット肝臓のチトクローム P-450 のサーカディアンリズム変動を分子種ごとに測定し、従来の欧米の研究者の報告では必ずしも一致のみられなかったチトクローム P-450 の分子種の含量と活性のサーカディアンリズムを明らかにし、分子種ごとの特徴を認めた(図2)。図中、PB-1 という分子種はフェノバルビタールで誘導される主要なチトクローム P-450 分子種に対応しており、その活性は休息期にもっとも高いことがわかる。このことから、フェノバルビタール誘導型のチトクローム P-450 で代謝される薬物の血中濃度は、チトクローム PB-P-450 分子種のサーカディアンリズム変動により影響を受けることが予測される。たとえば、アセトアミノフェンなどは

図2 ラット肝臓のチトクローム P-450 分子種のサーカディアンリズム

チトクローム P-450 の総含量および P-450 UT-2, PB-1, PB4/5(a)とテストステロンの 2 α , 16 α -, 2 β , 6 β -, 16 β -水酸化(b)の活性のサーカディアン変動を示した。各基質に応じたチトクローム P-450 分子種がそれぞれ独自の変動を示していた。PB-1 および PB4/5 はフェノバルビタールで誘導される分子種である。(文献¹³⁾より引用)

この例である。

また、副作用として肝毒性を有する薬物や、肝臓の薬物代謝酵素系により代謝されることにより肝毒性を持つようになる化学物質の時間毒性の発現において、薬物代謝酵素系のサーカディアンリズム変動は、きわめて重要な役割を果たすものと考えられる。

図1は筆者らの研究を示す¹⁵⁾。現在、工業用脱脂洗浄剤として広く使用されているトリクロロエチレンの肝毒性の時刻依存性は、トリクロロエチレンの代謝産物であるトリクロロエタノールの肝臓での産生と高い相関を示しており、チトクローム P-450 の酵素活性のサーカディアンリズム変動と密接な関連を有しているものと推察された。トリクロロエチレンの肝臓での代謝は、チトクローム PB-P-450 によるものと推察され、同分子種の活性の高い休息期にもっとも高い肝毒性を示してい

考えられ、投与時刻と副作用発現についても考慮を払うことが必要ではないかと考えられる。

肝臓でのチトクローム P-450 の酵素活性以外に、精巣のライディッヒ細胞中のチトクローム P-450 分子種の含量もサーカディアンリズム変動を示すことが免疫組織学的手法を用いた研究で明らかにされており¹⁶⁾、その生理学的意義、中毒学的意義が注目されている。

健常人およびクモ膜下出血患者の血圧のサーカディアンリズム—時間治療におけるサーカディアンリズムの同調状態の重要性

chronesthesia は、いわゆる pharmacodynamics だけでなく、リズムの振幅や周期などのリズム特性の変化も意味していることはすでに述べた。ここでは、血圧のサーカディアンリズム変動を例にとって、chronesthesia が治療学上もきわめて重要であることを明らかにする。健常成人の血圧が、サーカディアンリズム変動を示すことは周知の事実である。これまでの研究によれば、血圧のサーカディアンリズム変動では、睡眠の役割が大きいようである。睡眠位相を数時間変位させたとき¹⁷⁾や断眠条件下では、血圧のサーカディアンリズムは消失傾向を示し、約 8 時間のウルトラディアンリズムが目立ってくるがこのことを裏付けている。また、交代制勤務者の血圧変動が、夜勤勤務後速やかに位相変位を示すこと¹⁸⁾なども、血圧のサーカディアンリズム変動において、睡眠のマスキング効果が大きいことを示している。

それでは、意識のレベルが低下した患者において、血圧のサーカディアンリズム変動はどうなっているのだろうか。図 3 上は、クモ膜下出血発症直後の急性期の患者の血圧と体温のサーカディアンリズムをクロノグラムで示したものである。睡眠・覚醒サイクルが消失していても、血圧のサーカディアンリズムが存在することがわかる。しかし、血圧リズムの優位な周期は、パワースペクトル分析によって、収縮期血圧 27 時間、拡張期血圧 20.8 時間と、24 時間とは異なるフリーランニング状態を呈していることが判明した¹⁹⁾。

図 3 下はこの患者の血圧・体温のサーカディアンリズムの頂点位相図を示す(リズムのピークの時刻をコサイン法により一日ごとに推定し、図

図 3 52 歳の男性、クモ膜下出血発症直後より 10 日間の血圧および体温のサーカディアンリズム変動のクロノグラムとパワースペクトル

(上): 収縮期血圧の優位な周期は 27 時間、拡張期血圧の優位な周期は 20.8 時間であった。これに対して体温リズムは 24 時間周期を示し、これらのリズム間に内的脱同調が認められた。

(下): 頂点位相図分析の結果を示した。収縮期・拡張期の血圧の頂点位相は 24 時間とは異なる周期で変動していることが再確認された。(文献¹⁹⁾より一部引用)

る。臨床的にチトクローム P-450 による代謝を介して肝毒性を示す多くの薬物の毒性発現においても、おそらく同様の時間毒性の機序が働くものと

表 2 代表的薬物のヒトでの時間薬理動態と時間効果のまとめ

薬物名	時間薬理動態 (chronopharmacokinetics)			時間効果/毒性 (chroneffectiveness or chronotoxicity)	文献 番号
	試料	時刻	所見		
indomethacin	血漿中濃度	7, 11, 15, 19, 23	7時と11時投与で Cmax が最高(経口)	夜間投与のほうが関節痛・関節のこわばりの自覚的改善度が大きい(リウマチ患者)	6
mequitazine	尿中濃度	7, 19	朝7時投与では二相性ピーク、夜19時投与では単相性ピーク(経口)	夜7時のほうが皮内反応による抗ヒスタミン効果は大きい	7
theophylline (長時間作用性)	血漿中濃度	8, 20	朝8時投与で Tmax がはやく、Cmax が大きい(経口)	夜間の気管支喘息発作のコントロールには夜8時の投与のほうがよい	5
prednisolone	血漿中濃度	6, 12, 18, 24	12時の投与で Cmax が最高(経口)	午前～午後早目の投与が夜間投与より効果的	14
cisplatin	尿中濃度	6, 18	朝6時と夜18時の投与の比較では朝6時の最高尿中濃度のほうが高い	朝6時投与群のほうがクレアチニンクリアランスの低下が大きい	10

Cmax: 最高血漿中濃度

Tmax: 最高血漿中濃度到達時間

示したもの)、パワースペクトルの結果を裏付ける頂点位相のドリフトが血圧について認められた。体温のサーカディアンリズムの優位な周期は発熱によるリズム平均(メッサー)の変動にもかかわらず、24時間とスリーランニングを示していない点も注目すべきである。

以上の結果は Zeitgeber の失われた(あるいは弱まった)状態の意識レベル低下患者においては、血圧のサーカディアンリズムはフリーランニング状態を示すというきわめて興味ある事実を示している。この事実、血圧のサーカディアンリズムを支配する振動子が、体温リズムなどと同様に存在するかもしれないという可能性と、臨床的に高血圧を治療する際に時間治療の考えかたが必要であることを示すものである。

クモ膜下出血患者のような意識レベルの低下した患者の血圧のコントロールは、血圧のリズムのフリーランニングを呈している可能性があり、このような同調状態の乱された状態では、個々の患者のサーカディアンリズムの同調状態を十分にモニターしながら、治療計画を立てる必要がある。

臨床の現場ではパワースペクトル分析などの手法を用いることは困難であろうから、とりあえず、患者の血圧・体温のリズムのクロノグラム(図3上)を作成して、患者のこれらのリズムの同調状態を判定して、治療計画を作成するような地道な努力が必要であろう。

時間療法(chronotherapy)と DDS—chronesthesia と chronergy を考慮した合理的治療法の可能性

chronopharmacokinetics, chronesthesia および chronergy が知られている薬物については、時間薬理学の立場から薬物の効果を最大にし、副作用を最小にするような合理的な薬物投与計画(すなわち時間治療)の作成が可能となるであろう。時間療法の基本は、時間効果/時間毒性の比を最大にするような投与時刻を見出し、合理的な投与方法(クロノポンプのような CPU 内臓自動注入装置など)、剤型(長時間作用性薬剤など)の工夫を駆使して治療効果が最大になるような薬物治療を開発することである。

表2は、これまでの文献のなかから代表的な薬物について、最適の投与時刻に関する知見を簡単にまとめたものである。ここで注意すべき点は、chronopharmacokinetics と chronesthesia, chronergy は、必ずしも一致した結果を示していないことである。すなわち、インドメタシンの時間薬理動態をみると、朝から午前中のほうが血中濃度の最高濃度が高いにもかかわらず、効果は夜のほうが大きいというような解離が認められることである。

このような時間薬理動態と時間効果の関係を説明するものとして、時間感受性という概念が生まれてきたともいえる。治療としては時間効果を指

や、副腎皮質ステロイド療法や、抗癌薬治療などにおいて、時間療法は特に威力を発揮することが知られている³⁾。わが国においては、いまだに積極的に臨床の場で時間療法が取り組まれているようではないが、今後は広く啓蒙されてしかるべきであろう。

時間薬理学の立場から、特に注目すべきは、chronesthesia を考慮に入れた自動的連続薬物注入装置(クロノポンプ)の開発であろう。たとえば、薬物に対する生体の感受性が正弦曲線に沿った変動を示すならば、クリアランスの大きい薬物であれば、薬物の注入速度は位相が180度だけ異なるような投与速度曲線を設定すればよい²⁰⁾。クリアランスの小さい薬物では、一日の後半で投与速度が急減するようなやや歪んだ投与速度曲線を設定するようにする²⁰⁾。厳密な数学的解析は、時刻を考慮に入れたワンコンパートメントモデル、またはツーコンパートメントモデルを用いて行うことにより可能である²⁰⁾。

このようなクロノポンプを用いた時間療法は、理論的にはすぐれたものであるが、いまだに臨床の現場では一般化していないようである。抗癌薬治療などでの副作用軽減の方法として本法は検討の余地が残されているものと思われるので、臨床的応用の可能性を今後とも探るようにしていただきたい。

おわりに

時間薬理学とその応用である時間療法に関する知見は近年急速に拡大してきており、生体リズムの変動を考慮に入れた薬物治療、drug delivery system の開発は不可欠のものとなりつつある。今後の研究の一層の進展と時間薬理学の知識の普及が望まれる。

文 献

- 1) Reinberg, A. : Clinical Chronopharmacology. An Experimental Basis for Chronopharmacology. Biological Rhythms and Medicine. Cellular, Metabolic, Physiologic and Pharmacologic Aspects. (ed. Reinberg, A., Smolensky, M. H.), Springer-Verlag, 1983, p 211-263.
- 2) 永山治男 : 時間薬理学と治療。生体リズムに基づく新たな治療へのアプローチ。朝倉書店, 1985, p 110-114.
- 3) Reinberg, A. : New concepts in chronopharmacology. News in Physiol. Sci. 3 : 84-88, 1988.
- 4) Lemmer, B., Labrecque, G. : Chronopharmacology and chronotherapeutics : definitions and concepts. Chronobiol. Int. 4 : 319-329, 1987.
- 5) Smolensky, M. H. : The chronopharmacology and chronotherapy of asthma. Ann. Rev. Chronopharmacol. 2 : 229-273, 1986.
- 6) Clench, J., Reinberg, A., Dziewanowska, Z., Ghata, J., Smolensky, M. : Circadian changes in the bioavailability and effects of indomethacin in healthy subjects. Eur. J. Clin. Pharmacol. 20 : 359-369, 1981.
- 7) Reinberg, A., Levi, F., Fourtillan, J. P., Pfeiffer, C., Bicaova-Rocher, A., Nicolai, A. : Antihistamine and other effects of 5 mg mequitazine vary between morning and evening acute administration. Ann. Rev. Chronopharmacol. 1 : 57-60, 1984.
- 8) Jonkman, J. H. G., Reinberg, A., Oosterius, B., Noord, O., Kerkhof, F., Motohashi, Y., Levi, F., Dammacco, F. : Dosing time and sex-related differences in the pharmacokinetics of cefodizime and in the circadian cortisol rhythm. Chronobiologia 15 : 89-102, 1988.
- 9) Nakano, S. : Temporal aspects of the pharmacokinetics and effects of psychotropic drugs in humans. Chronopharmacology. Cellular and Biochemical Interactions. (ed. Lemmer, B.), Marcel Dekker, New York and Basel, 1989, p 267-280.
- 10) Mormont, C., Boughattas, N., Levi, F. : Mechanism of circadian rhythms in the toxicity and efficacy of anticancer drugs : relevance for the development of new drugs. Chronopharmacology. Cellular and Biochemical Interactions. (ed. Lemmer, B.), Marcel Dekker, New York and Basel, 1989, p 395-437.
- 11) Reinberg, A., Clench, J., Aymard, N., Gaillot, M., Bourdan, R., Gervais, P., Abulker, C., Dupont, J. : Variations circadiennes des effets de l' ethanol et de l' ethanolemie chez l' homme adulte sain (etude chronopharmacologie). J. Physiol. Paris 70 : 435-456, 1975.
- 12) 中野重行 : 時間薬理学と時間治療学。臨床薬理瀬戸内カンファレンス・第2号・生体リズムと疾病 : 時間治療学へ向けて。愛媛大学薬理学教室, 松山, 1988, p 33-54.
- 13) Miyazaki, Y., Imaoka, S., Yatagai, M., Motohashi, Y., Kobayashi, Y., Funae, Y. : Temporal variations in hepatic cytochrome P-450 isozymes in rats. Ann. Rev. Chronopharmacol. 7 : 149-152, 1990.
- 14) Reinberg, A. : Chronopharmacology of corticosteroid and ACTH. Chronopharmacology. Cellular and Biochemical Interactions. (ed. Lemmer, B.), Marcel Dekker, New York and Basel, 1989, p 137-167.
- 15) Motohashi, Y., Kawakami, T., Miyazaki, Y., Takano, T., Wichai, E. : Circadian variations in trichloroethylene toxicity under a 12 : 12hr light-dark cycle and their alterations under constant darkness in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 104 : 139-148,

- 1990.
- 16) Kobayashi, Y., Motohashi, Y., Miyazaki, Y., Yatagai, M., Takano, T. : Immunohistochemical study of temporal variations in cytochrome P-450 isozymes in rat testis and their modifications by the inductive effects of cadinenns. *Int. J. Biometeorol.* 35 : 234-238, 1991.
 - 17) Motohashi, Y., Takano, T. : Alteration of circadian rhythms of blood pressure by delayed bed-time sleep schedule. *Ann. Rev. Chronopharmacol.* 5 : 453-456, 1988.
 - 18) Baumgart, P., Walger, P., Fuchs, G., Eiff, M. v., Vetter, H., Rahn, K. H. : Diurnal variations of blood pressure in shift workers during day and night shifts. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 61 : 463-466, 1989.
 - 19) Fujishima, I., Motohashi, Y. : Desynchronization of body temperature and blood pressure circadian rhythms in patients after subarachnoid hemorrhage. *Jpn. J. Psychiat.* 45 : 159-160, 1990.
 - 20) Hecquet, B. : Constant pharmacologic effect and chronopharmacology : theoretical aspects. *Chronobiol. Int* 149-154, 1986.