第8回 日本臨床薬理学会 1987年11月19~20日 松江

時間薬理学研究における摂食条件の意義—実験的検討—

中野重行* 大戸茂弘* 小川暢也

生体現象には種々のリズムが認められ、したがって種々の薬物でその効果にも薬物を投与する時刻（正確に言えば生体の有するリズムの中でしめる位相）により差違が認められる。このような研究分野は「時間薬理学 chronopharmacology」と呼ばれ、近年種々の領域で注目を集めている。薬効の日周リズムは、薬物動態学的側面と薬力学的側面から検討される必要があるが、ヒトを対象とした臨床薬理学の研究領域では、薬物が経口投与されることが多く、また、消化管からの薬物の吸収は消化管内における食事量により影響を受けることが多いために、摂食条件の設定のし方は時間薬理学研究において重要な課題である。すでにわれわれが報告¹⁻⁴⁾しているように、朝と晩の摂食条件を等しくするとき、投与時刻としての朝と晩の間の薬物動態の差が消失する場合もあるし（たとえば、経口投与バルプロ酸）、消失しない場合もある（たとえば、経口投与および静脈内投与 diazepam）。そこで、時間薬理学研究における摂食条件の意義を明らかにするために、マウスを対象にし、薬効の日周リズムの著明に認められる barbiturates を使用して実験的検討を行った。

方法：自由摂食摂水・明暗周期（明期：06：00～18：00）条件下（ad lib feeding：ALF）で飼育した ICR 雄性マウスを使用し、摂食条件を絶食（fasting）または時間制限摂食（time-restricted feeding：TRF、摂食時間：08：00～16：00）に変更することにより、ALF 条件下で認められる pentobarbital-Na（50 mg/kg, ip）による睡眠持続時間と phenobarbital（185 mg/kg, ip）による急性毒性（死亡

率）の日周リズムがどのように変容するかを検討した。薬物投与後、正向反射が消失した後再び出現するまでの時間を pentobarbital による睡眠持続時間とした。

結果：ALF 条件下では、barbiturates による睡眠持続時間・急性毒性ともに明期（摂食をあまりしていない時間帯）の中間に peak を有する日周リズムを認め、明期に制限した摂食（TRF）を2週間行うとこのリズムの位相は約12時間シフトした。しかし、摂食条件を絶食または時間制限摂食（TRF）に変更した後しばらくの間は、ALF 条件下と同様の薬物の日周リズムが持続していた（Fig.）。

LD schedule : 12:12 (L: 0600-1800)
ALF : Ad lib feeding schedule

Fig. Duration of pentobarbital-induced sleep in mice injected at midlight or at mid-dark in the ad lib feeding (ALF) condition and shortly after changing to the fasting condition from the ALF condition in mice (pentobarbital-Na 50 mg/kg, ip).

* 愛媛大学医学部薬理学

〒791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川

考察：平素の食事条件下において朝（9：00）と夜（21：00）に diazepam 5 mg を内服すると、朝内服時には C_{max} が有意に高く、 t_{max} が有意に短い¹⁾。このとき、diazepam による鎮静作用は朝内服時に強い。われわれ平均的日本人の平素の食事は、朝より夜に多く、食事は経口投与薬物の消化管から吸収（とくにその速度）に影響を与えるので、消化管内に存在する食物の量の朝と夜における差が経口投与薬物の動態と薬理作用の朝と夜の差の原因であると一般に考えがちであるが、diazepam の場合には、吸収の要因の関与を除く目的で朝と夜に静脈内投与しても、血中 diazepam 濃度の差は完全には消失しないし、鎮静作用の強さの差も依然として残る³⁾。また、絶食条件下に diazepam を朝と夜に経口投与しても、静脈内投与しても、朝と夜の間の薬物動態の差は消失しない¹⁾。そこで、diazepam の場合には、服薬時点で摂食をしているか否かだけでなく、その個体の生体リズムの中のどの時間帯で投薬されるかがより重要な要因と考えられる。マウスにおける pentobarbital の睡眠持続時間の日周リズムに関する本実験の結果は、この考え方を支持している。なお、夜行性のマウスの摂食時間を昼間に設定する TRF 条件下に2週間以上飼育すると pentobarbital の薬理活性にみられる日内リズムの位相もほぼ12時間シフトするが、この新しく形成されたリズムも絶食条件に変えた直後には持続するとの所見をわれわれは得ている。Valproic acid の薬物動態にも、朝と夜という投与時点により差違が認められるが、この差は、朝と夜の食事量を等しくするとき消失するので、主として消化管内に存在する食事量の影響であると考えられる。このように、薬物には大きな個性が存在することがわかる。

時間薬理学の知見を、臨床における治療に応用してより合理的な薬物治療を指向する「臨床時間薬理学」の研究においては、Tab. に示すように、アプローチAとアプローチBの二つの方法が考えられる。いずれの方法を採用するにしてもT条件

Tab. 臨床時間薬理学の立場からみた研究のアプローチ法

	T	I	F
実験条件	平素の日常生活における食事条件	同一食事条件 (Identical meal) 又は Fasting	一日の中の同一時刻
比較すべき薬物投与条件	いくつかの時点で薬物投与	いくつかの時点で薬物投与	いくつかの食事条件下で薬物投与
比較薬物動態 (and/or 薬理作用)	各時点間	各時点間	各食事条件間

Approach A : T → I → F Approach B : F → I → T

(すなわち平素の日常生活における食事条件)において、いくつかの時点の薬物投与を行い、各時点間における薬物動態と薬理作用の比較が必要となる。なお、この Tab. の中のI条件はアプローチBの場合にF条件下の試験により各食事条件間に差が認められない場合には、省略できるであろう。

結論：薬物活性の日周リズムに及ぼす摂食の影響は、たんに投薬する時点における摂食の有無という条件の差だけではなく、摂食を1日の中の一定の時間帯に繰り返して行うことが、種々の生体機能のリズム、さらには薬効のリズムに影響を与えている点が重要である。したがって、時間薬理学の研究においては、摂食条件をも含めたその個体の生体リズムの中のどの時間帯（位相）における投薬であるかを明確にしておくことが重要であろう。

文 献

- 1) Nakano, S., Watanabe, H., Nagai, K. et al. : Circadian stage-dependent changes in diazepam kinetics. Clin. Pharmacol. Ther., **36** : 271-277 (1984).
- 2) Nakano, S., Watanabe, H., Ohdo, S. et al. : Circadian stage-dependent changes in diazepam and valproate kinetics in man: A single and repetitive administration study. Ann. Rev. Chronopharmacol., **3** : 421-424 (1986).
- 3) 長井啓介, 渡部博和, 中野重行 : Diazepam 静注時の薬理作用に及ぼす投与時刻の影響. 臨床薬理, **15** : 307-315 (1984).
- 4) 大戸茂弘, 中野重行, 小川暢也 : Valproic acid の時間薬物動態学的研究 : 連続投与時の血中濃度予測法に関する検討. 臨床薬理, **17** : 215-216 (1986).