第18回 日本臨床薬理学会 1997年12月11~12日 東京
シンポジウム1：時間薬理と治療

4. 精神疾患の時間治療

永山 治 男*

はじめに

従来、薬物は投与時刻とは無関係に常に同一効果をもたらすと考えられてきた。各種の薬理学的実験においても、臨床においても時刻という因子は多くの場合無視に近い扱いを受けてきたといえなくもない。しかし、実際には効果および副作用には投与時刻に依存する24時間周期のリズムが存在し、投与時刻に応じて量的に、場合によっては質的にも、変動することが各種の薬物について明らかにされている¹⁾。

われわれは向精神薬について、動物実験により効果、副作用、毒性におけるリズムの存在およびその発生機序を明らかにし、さらに同現象の臨床応用の可能性を明らかにしてきた。

効果における24時間リズム

ラットに投与時刻を変えて tetrabenazine を投与したところ、その鎮静効果は投与時刻に依存する24時間周期のリズムを示し、異なる投与時刻間の効果差は2倍に達した¹⁾。同様のリズム現象は chlorpromazine および haloperidol の鎮静効果、chlorpromazine²⁾、haloperidol、pimozide および spiperone の抗 apomorphine 効果、さらにドパミンAゴニストの apomorphine、セロトニン1A レセプターAゴニストの 8-OH-DPAT³⁾、セ

ロトニン2A レセプターAゴニストの DOI⁴⁾の行動効果でも確認された。chlorpromazine ではその致死性毒性にも同様のリズムが確認された。

概日リズム（サーカディアンリズム）

一般に、24時間を周期とする周期現象には、内因性リズムである概日リズムと、見かけ上のリズム様現象とがある。薬物の効果におけるリズムは1週間にわたる恒常条件下においても存続するところから、内因性の狭義の概日リズムであると考えられる⁵⁾。

効果における概日リズムの成因

効果におけるリズムの位相は、薬物の種類、投与量、指標によって異なる。血漿中および脳内薬物濃度の時間経過には効果に有意差のある投与時刻間で差が見られず¹²⁾、さらに皮下投与と側脳室内投与で同一位相のリズムが見られた⁸⁾。以上から、薬物効果におけるリズムは薬物のファルマコキネティクスにおけるなんらかのリズムに基づく現象ではなく、脳の薬物感受性のリズムに基づくものと考えられる。

さらに、apomorphine、8-OH-DPAT、DOI の作用、およびセロトニン結合能にもリズムが確認されたことから、向精神薬では薬物ごとに関連のある伝達系、すなわち脳内ドパミン、セロトニン系等の機能における概日リズムに基づいて本現象が惹起されるものと考えられる⁶⁾。

* 大分医科大学精神神経医学

〒879-5593 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1

臨床応用

40 名のうつ病入院患者を 4 群に分け、二重盲検的に clomipramine 150mg/日による治療を連続 4 週間行った⁹⁾。3 群にはそれぞれ投与時刻を違えて、朝、正午、就寝前のいずれかに毎日 1 回、1 日量全量を投与し、残りの 1 群には通常の分 3 投与を行った。その結果、抗うつ効果にも副作用にも投与時刻による差異が見られ、正午の投与が最も好ましいことが明らかになった。本現象は人間においても存在し臨床においても応用が可能であるものと考えられる。

概年リズム (サーカニアルリズム)

8-OH-DPAT を時刻を変えて投与し、それにより誘発されるセロトニン症候群を測定したところ、上記のように 24 時間を周期とするリズムが見出された。その後、同一実験を季節を変えて 3 ヶ月おきに 5 回行ったところ、いずれの季節にも効果における概日リズムが確認された。

8-OH-DPAT により誘発されたセロトニン症候群は、季節により量的に異なり 1 年を周期とするリズムを示した⁹⁾。本実験で用いたラットは、恒温、恒湿でさらに光は 1 年を通して常に明期：暗期 12：12 という条件下で飼育されていることを考えると、このリズムが単に日長時間に基づく光周性、あるいは気温の変動にともなう現象でないことは明らかである。以上から、本現象は季節変動ではなく内因性の概年リズムであることが強く示唆される。

ちなみに、8-OH-DPAT 誘発性のセロトニン症候群は、ラットの場合、脳の後シナップスのセロトニン 1A レセプターを直接刺激することによりもたらされるものと考えられている。このことから、上記の結果は、脳内セロトニン 1A レセプターの機能に 1 日を周期とするリズムと 1 年を周期とするリズムがともに存在することを示唆する。

おわりに

向精神薬は一般にその効果と副作用に 1 日周期の概日リズムと、1 年を周期とする概年リズ

ムを示すことが考えられる。この事実は、生体に薬物を投与するおよそあらゆる実験において、時刻と月をコントロールすることの必要性を強く示唆している。さらに、これらの事実が臨床においても確認されたことから、臨床におけるあらゆる投薬行為において時刻と月を考慮すべきことが示唆される。

文献

- 1) Nagayama, H., Takagi, A., Tateishi, T., et al.: Circadian susceptibility rhythm to neuroleptics: tetrabenazine. *Psychopharmacology*, 55:61-66 (1977).
- 2) Nagayama, H., Takagi, A., Sakurai, Y., et al.: Chronopharmacological study of neuroleptics II. circadian susceptibility rhythm to chlorpromazine. *Psychopharmacology*, 58:49-53 (1978).
- 3) 永山治男: 時間薬理学と治療. 東京; 朝倉書店 (1985).
- 4) Nagayama, H., Takagi, A. and Takahashi, R.: Circadian susceptibility rhythm to haloperidol under constant conditions. *Experientia*, 43:625-626 (1987).
- 5) Nagayama, H., Nagano, K., Ikezaki, A., et al.: Double-blind study of the chronopharmacotherapy of depression. *Chronobiol. Int.*, 8:203-209 (1991).
- 6) Nagayama, H.: Chronopharmacology of psychotropic drugs: circadian rhythms in drug effects and its implications to rhythms in the brain. *Pharmac. Ther.*, 59:31-54 (1993).
- 7) Nagayama, H. and Lu, J-Q.: Circadian rhythm in the responsiveness of central 5-HT_{2A} receptors to DOI in rats. *Psychopharmacology*, 127:113-116 (1996).
- 8) Nagayama, H. and Lu, J.Q.: Circadian rhythm in the response to intracerebroventricular administration of 8-OH-DPAT. *Brain Res.*, 756:92-95 (1997).
- 9) Nagayama, H. and Lu, J.Q.: Circadian and circannual rhythms in the function of central 5-HT_{1A} receptors. *Psychopharmacology* (in press).