第 20 回 日本臨床薬理学会年会 1999 年 12 月 3~4 日 横浜

プレドニゾロンの時間薬理学的研究 —投与時刻による毒性および薬効の検討—

富 沢 直 子*¹ 小 林 英 司*¹ 内 田 広 夫*¹
藤 秀 人*¹ Dian Rong Xiu*² 藤 村 昭 夫*¹

【緒言】

ステロイドは、臓器移植時に免疫抑制剤として一日数回等量分割投与されている。維持期には副作用防止のためステロイドの減量が奨められ、一日一回の投与になることがある。このように臨床においてはステロイドの減量の時期とその方法には注意が払われている。一方、ステロイドは、その投与により視床下部からの ACTH 放出因子分泌や下垂体からの ACTH を抑制するネガティブフィードバック機構に基づき、副腎皮質の萎縮をもたらすことがある。このような、ステロイドによる下垂体-副腎皮質機能の抑制は、投与時刻によってその程度が異なることも知られている^{1,2)}。しかしながら、投与時刻を配慮してステロイドが投与されることは殆ど無い。そこで、我々は至適投与時刻の設定を目的としてステロイドの毒性と薬効の面から時間薬理学的検討を行った。

【プレドニゾロンの投与時刻による毒性の違い】

我々は先だってラットを用いたステロイドの連続経口投与による毒性試験を行い、いくつか設定した投与時刻の内、4 時投与、つまり 21HALO (hours after light on) と 16 時投与、つまり 9HALO の間に毒性の違いが見られることを確認している。今回はその再現性の確認のため、4 時 (21HALO)、

及び 16 時 (9HALO) 投与における体重推移、臓器重量について検討を加えた。今回、ステロイドとしてプレドニゾロンを用いた。プレドニゾロン (10mg/kg/day) を 28 日間経口投与した。ラット (Lewis 系、雄性) は 7:00 から 19:00 までを明、19:00 から翌 7:00 までを暗、または明暗逆転の照明条件で、それぞれ 16 時 (9HALO) 投与群、4 時 (21HALO) 投与群を 1 ヶ月の馴化し実験に使用した。その結果、プレドニゾロン 28 日間経口投与時の体重推移は、4 時 (21HALO) 投与においてはコントロールに比較して有意に体重が抑制された。一方、16 時 (9HALO) 投与においては抑制傾向は見られるものの、その度合いは 4 時 (21HALO) に比べて少ないことが明らかになった。

* $p < 0.05$ vs. CNTL (21HALO)
† $p < 0.05$ vs. PSL (9HALO) (Scheffe's test)

*¹ 自治医科大学臨床薬理学

〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1

*² Department of General Surgery, Third Teaching Hospital, Beijing Medical University

プレドニゾロン28日間経口投与後、ラットより各種臓器を摘出し、重量を測定した。その結果、脾臓、胸腺にプレドニゾロン投与による有意な臓器萎縮が見られ、中でも、脾臓は投与時刻による萎縮の度合いに有意な違いが見られた。つまり、21HALOの方が萎縮の度合いが大きいことが明らかになった。

【プレドニゾロンの投与時刻による薬効の違い】
心移植ラット(recipients: Lewis系、雄性、donors: DA系、雄性)における拒絶抑制効果をプレドニゾロンの薬効の指標とした³⁾。つまり、心移植ラットに連日プレドニゾロンを経口投与し、その拍動が停止するまでの日数で評価した。投与時刻は毒性試験と同様に4時(21HALO)、または16時(9HALO)に設定した。その結果、拍動が停止するまでの日数は、何れの投与時刻においてもプレドニゾロン投与によって有意に延長した。しかし、4時(21HALO)と16時(9HALO)投与に有意な違いは見られず、投与時刻による効果の差は見られなかった。

【まとめ】
プレドニゾロンの毒性は投与時刻による違いが見られ、4時(21HALO)の方が16時(9HALO)に比べて毒性は高いことが明らかとなった。一方、心移植における拒絶抑制効果を指標とした薬効は投与時刻による差は見られなかった。従来より臨床においてステロイドを一日一回投与する際は早朝に行うのが副作用軽減につながるということが明らかとなっている。今回夜行性の動物、ラットを用いた実験においては、人における早朝に当たる時刻である16時(9HALO)が副作用が低く、薬効は変わらない時刻であることが示唆された。つまり、これらの結果はより副作用が少なく、効果の高い時刻、つまり至適投与時刻の探索につながるものであると考えられた。

【文献】

- 1) Fukuda, R., Ichikawa, Y., Masumoto, A., et al. : Circadian variation and prednisolone-induced alteration of circulating lymphocyte subsets in man. *Internal Medicine* 33 : 733-738 (1994)
- 2) English, J., Biol, L. I., Mark, V. : Diurnal variation in prednisolone kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 33 : 381-385 (1982)
- 3) Uchida, H., Kobayashi, E., Fujimura, A., et al. : Chronopharmacology for deoxyspergualin -toxicity and efficacy in the rat. *Transplantation* 67 : 1269-1287 (1999).