

時間治療の現状

安藤 仁¹⁾・藤村昭夫²⁾

自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門

時間治療とは、病態の日内リズムや薬の時間薬理学的特徴を考慮に入れて用法、用量を決定することにより、薬の有用性（効果・安全性）を高める治療法である。例えば、気管支喘息や消化性潰瘍など夜間に病態が悪化する疾患に対しては、治療効果が夜間に高まるように薬を夜に投与することが広く行われている。近年、時間生物学の進歩に伴い、時間薬理学・時間治療学の基礎データが集積してきたが、これらの知見が実際の診療に活かされることはまだ少ない。時間治療は薬の適正使用には必須であり、国民の健康向上や医療費の削減にもつながるために、時間治療を普及させることは極めて重要な課題である。

1. はじめに

生体リズムを考慮して薬を投与することにより薬物療法の効果や安全性を向上させようという試みは、比較的古くから行われてきた。近年、時間生物学の進歩に伴い、時間薬理学・時間治療学の基礎データが集積してきたが、これらの知見が実際の診療に活かされることはまだ少ない。そこで本稿では、時間治療について紹介するとともに、現状における時間治療の問題点について述べる。

2. 時間治療とは

疾患の発症頻度や症状の強さには日内リズムを認めることが少なくない。また、薬を投与する時刻により、薬の体内動態や組織における感受性が異なることも多い。そこで、こうした病態の日内リズムや薬の時間薬理学的特徴を考慮に入れて用法、用量を決定することにより、薬の有用性（効果・安全性）を高める治療法が「時間治療」である（図1）。例えば、1日1回朝に内服していた薬を夜に内服するように変更しただけで薬の効きがよくなる、あるいは有害反応（いわゆる副作用）のリスクが軽減することがあり、時間治療は概して実施が容易で、かつ医療経済的にも優れた治療法であることが多い。

3. 投与時刻による薬物動態の変化

時間治療の有用性は、病態に日内リズムを認める疾患を中心にこれまで検討されてきた。しかし、ほ

とんどの薬では投与時刻により薬物動態（薬の体内動態）が変化するために、本来はすべての薬について時間治療の必要性の有無を評価すべきである。

一般的な内服薬の場合には、口から入った薬は胃を通過した後小腸で吸収され、門脈を通過して肝臓に至り、肝臓で代謝（解毒）され、代謝物および代謝されずに残った薬（未変化体）は全身の血液巾に行きわたる（図2）。血中では、薬はアルブミンなどの蛋白と可逆的に結合して存在しており、蛋白と結合していない遊離型の薬のみが標的臓器をはじめとする全身の組織へ移行（分布）することができ

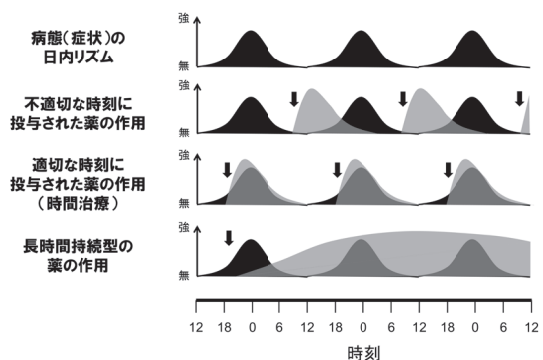


図1 病態の日内リズムと薬の作用動態
薬の作用（灰色）が病態（黒）の日内リズムに合うように薬を投与するのが時間治療である。薬が不適切な時刻に投与されると、十分な薬効が得られない場合がある。縦軸は症状および薬の作用の強さ、矢印は薬の投与時刻を示す。

1) h-ando@jichi.ac.jp 2) akiofuji@jichi.ac.jp

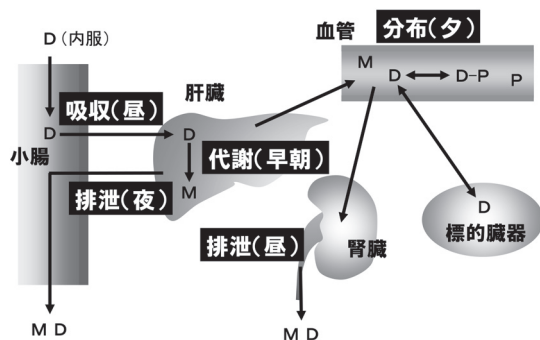


図2 薬物動態の日内リズムの一例
内服薬の体内動態（吸収、代謝、分布、排泄）とそれらの活性が亢進する時間帯を示す。これはあくまで一例であり、実際には個々の薬により日内リズムは異なる。D、薬物（薬理活性あり）；M、代謝物（薬理活性なし）；P、血中蛋白。

る。同時に、蛋白と結合していない薬は腎臓や肝臓の働きにより体外に排泄される。したがって、実際に薬効をもたらすのは内服した薬のごく一部であるが、こうした薬の吸収、代謝、分布、排泄には日内リズムがあるため、標的臓器に到達する薬の量は投与時刻により異なってくる（図2）[1]。

小腸の蠕動や腸管血流量は夜間よりも昼間のほうが大であるため、薬、特に脂溶性の高い薬物は一般的に夕投与時よりも朝投与時のほうが吸収されやすい。肝臓における薬物代謝は肝血流量と薬物代謝酵素活性に依存するが、肝血流量は早朝に最大となり夕方最小となるために、代謝が肝血流依存性の薬では投与時刻の影響を受けやすい。また、蛋白結合率にも日内リズムを認めることがあるが、そのリズムは薬により大きく異なる。蛋白結合率が高い（80%以上）薬の場合には、蛋白結合率の変動は薬物動態や薬効に大きな影響をおよぼすことがあり注意が必要である。薬の腎から尿中への排泄は糸球体濾過および尿細管分泌によって行われるが、糸球体濾過量は昼間が大である一方、尿細管分泌は夜間に亢進する[2]。薬の肝臓から胆汁中への排泄におよぼす投与時刻の影響はほとんど検討されていないが、抗菌薬であるフロモキシセフの胆汁中排泄量は夜間の方が昼間よりも大であることが報告されている[3]。なお、薬物動態の日内リズムには、関与するトランスポーターや薬物代謝酵素（どちらも薬によって分子種がそれぞれ異なる）の活性の日内リズムが寄与することもある。このように薬物動態の日内リズムは複雑な要因により形成されており、さらに、薬に対する組織感受性にも日内リズムを認める

ことがあるために、時間治療の必要性の有無は個々の薬について検討する必要がある。

4. 時間治療の具体例

次に、わが国で実践されている代表的な時間治療を紹介する。これらはいずれも病態の日内リズムを考慮した時間治療である。

(1) 高血圧

血圧を自由行動下血圧測定法（ambulatory blood pressure monitoring; ABPM）を用いて24時間モニターすると、約40%の高血圧患者では血圧は夜間に昼間よりも10～20%低下し、起床後は速やかに上昇する日内リズム（dipper型）を呈する。一方、夜間の降圧が昼間の10%以下である場合（non-dipper型）や夜間がむしろ高くなる場合（riser型）も多く、これらの夜間における降圧が十分でないケースは、一般住民の30%以上[4]、高血圧患者の40%以上[5]に認められる。

non-dipper型やriser型では、高血圧による臓器障害（脳卒中、心不全、腎不全）の発症リスクがdipper型より高く[5]、たとえ血圧が正常域内であっても心血管死を来しやすいことが報告されている[4]。そのため、高血圧治療においては夜間の血圧を十分にコントロールすることが重要と考えられる。そこで、Hermidaらは2,156名の高血圧患者を無作為に2群に分け、一方には降圧薬をすべて朝に投与し、もう一方には少なくとも1種類の降圧薬を就寝前に投与して、イベント（心血管疾患および死亡）発症リスクを前向きに比較した[6]。多くの降圧薬は十分な降圧効果が半日程度しか持続しないために、就寝前投与群では朝投与群と比べて夜間血圧が低くなり、non-dipper・riser型の割合も有意に少なくなった（34.4% vs. 61.6%）。この状態で5.6年間（中央値）追跡したところ、就寝前投与群におけるイベント発症の相対リスクは朝投与群の0.39倍に低下した（図3）。この結果は、血圧日内リズムの正常化が高血圧患者の予後を改善することを明らかにするとともに、そのための方法として時間治療が極めて有効であることを明確に示している。

現在、ABPMは保険診療で実施可能だが、ABPMが実施できない場合でも早朝の家庭血圧が高い場合にはnon-dipper型やriser型を疑うことが可能である。早朝高血圧にはdipper型で早朝に急激に血圧が上昇するタイプも含まれるが、この血圧日内

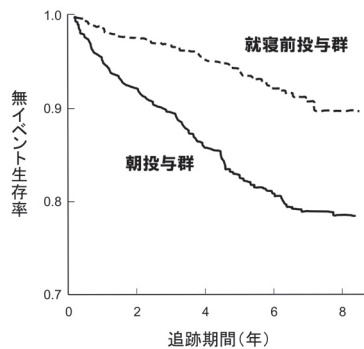


図3 降圧薬の時間治療（就寝前投与）のイベント発症抑制効果 [5]

少なくとも1種類の降圧薬を就寝前に投与した群（就寝前投与群）では、降圧薬をすべて朝に投与した群（朝投与群）に比べ、イベント（心血管疾患および死亡）発症が有意に抑制された（Kaplan-Meier曲線；Log-rank = 54.0, $P < 0.001$ ）。

リズムも心血管病リスクであることが知られており、また、早朝には前日朝に服用した降圧薬の効果が減弱してしまうこともその一因となる事から、早朝高血圧が認められた場合には降圧薬を夕食後や就寝前に追加（あるいは分割）投与することが一般的となっている。

(2)気管支喘息

気管支喘息は発作性の咳、喘鳴、呼吸困難を繰り返す疾患で、慢性的な炎症が気道に起こり、気道の過敏性亢進や可逆性気道狭窄がもたらされて発症する。気管支喘息の症状は深夜から早朝に悪化することが知られており、その機序としては、抗炎症作用を有するホルモン（コルチゾール）や気道平滑筋の拡張作用を持つホルモン（アドレナリン）の分泌低下、気道における炎症性細胞の集積、副交感神経活動亢進に伴う気道収縮傾向など、様々な因子の日内リズムの関与が推察されている [7]。

気管支拡張薬であるテオフィリンは血中濃度が長時間持続するように製剤が作られているが、どの製剤にも血中薬物濃度（≒作用）がピークとなる時間帯がある。そのため、十分な治療効果を期待するためには、深夜から早朝にかけて血中薬物濃度が高まるようにテオフィリンを内服する必要がある。具体的には、血中薬物濃度が内服10～12時間後に最大となる製剤では「1日1回夕食後に」、内服7～9時間後に最大となる製剤では「1日1回投与の場合には就寝前に」投与するように、添付文書上にも投与タイミングが明記されている。

(3)消化性潰瘍

消化性潰瘍（胃潰瘍・十二指腸潰瘍）は、主に胃酸によって粘膜が傷害され生じる疾患であり、薬物療法は酸分泌抑制薬が中心となる。胃酸の分泌量には明確な日内リズムがあり、昼間は少なく夜間は多いことから、消化性潰瘍を効果的に治療するためには特に夜間の胃酸分泌を抑制することが重要と考えられる。実際に、Jonesらは7種類の酸分泌抑制薬を様々な用法・用量で投与した際の胃酸分泌抑制効果の日内リズムと潰瘍治癒率との関連を解析し、治療が成功するか否かの78.2%は夜間の酸分泌抑制効果で説明できる一方、昼間の酸分泌抑制効果の関与は12.6%にすぎないことを明らかにした [8]。酸分泌抑制薬であるH₂受容体拮抗薬は、1日1回投与する場合には夜間の血中薬物濃度を高めるために就寝前に投与するのが一般的であり、添付文書にもその旨が記載されている。

(4)高コレステロール血症

血中の低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール濃度が高い状態のことを高コレステロール血症と呼ぶ。この状態が持続すると、脳や心臓などを栄養する比較的太い動脈の内膜にコレステロールなどの脂肪からなる粥腫（いわゆる動脈硬化）が生じる。これが増大したり破裂することにより血栓が生じ、血流が障害されると、脳梗塞や心筋梗塞などの心血管病がもたらされる。高コレステロール血症は食生活が原因とはなるものの、体質が要因である場合が少なくなく、治療に薬物療法が必要であることが多い。

HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）は、安全性が高く、コレステロール低下作用と心血管病の発症予防に優れることから、現在、高コレステロール血症に対する第一選択薬として広く用いられている。スタチンは肝細胞内におけるHMG-CoA還元酵素（コレステロール合成の律速酵素）の阻害作用を介して、血中LDLコレステロール低下作用を発揮する。HMG-CoA還元酵素をはじめとするコレステロール合成経路の関連分子は時計遺伝子による間接的な発現制御を受けており、その結果としてコレステロール合成能には昼間は低く、夜間は高い日内リズムが認められる。そのため、スタチンは夜間に作用が強くなるように内服するのが効果的と考えられる。実際に、シンバスタチン [9] やフルバスタチン [10] の血中LDLコレステロール低下作用は、朝に投与した場合よりも夕に投与した場合の方が強

いことが報告されており、これらのスタチンでは夕食後投与が推奨されている。

5. 時間治療の現状と問題点

上記以外にも、時間治療の有用性を示唆する臨床データはこれまでにかなり蓄積されてきた（詳細は[1]などの他書を参照されたい）。しかし、残念ながら、それらの時間治療の大部分は実臨床ではほとんど実践されていない。その理由としては、次のようなことが考えられる。

まず第一に、時間治療の有用性を示す臨床データが不十分であることがあげられる。近年、薬物療法をはじめとする治療法の選択は、根拠（エビデンス）に基づいて行われることが基本となっている。エビデンスには症例報告や観察研究のような比較的得られやすいデータから、被験者を無作為に2群に分けて異なる治療の有用性を比較する無作為化比較試験のように実施が容易ではない試験のデータまで様々なものがある。一般的にエビデンスの水準が十分に高いと見なされるのは、十分な症例数（一般的には400例以上）で実施した無作為化比較試験結果であり、それが複数存在し、有用性が一致して認められた場合に確固たるエビデンスとなる。現在のところ、時間治療の有用性を検討した臨床試験は小規模なものが多く、複数の試験が実施されているものも非常に少ない。

次に、時間治療の実施が必ずしも容易でないことがある。例えば、就寝時刻が早い高齢者などでは、朝食後ではなく、夕食後に薬を内服しようとするとき飲み忘れが多くなってしまふことがある。また、一部の抗癌薬では昼間ではなく夜間に投与したほうが有効性と安全性が高まることが報告されているが、医療機関の診療体制の問題もあり、夜間に抗癌薬を投与できる施設は限定的である。そこで近年は、こうした問題を解決するために、薬の体内動態を制御する薬物送達システムや静脈内投与量を時刻制御できるプログラム内蔵ポンプが開発されている。前者では、例えば、薬の消化管吸収を遅らせることにより、朝に内服しても夜に血中薬物濃度が高まるような製剤の開発が試みられている。後者に関してはすでに実用化されているが、本邦では未承認であり、通常の保険診療では使用することができない。

最後に、強力な効果が長時間持続する薬を高く評価する最近の時流があげられる。添付文書上に薬の投与タイミングを明記した場合には、前述のように服薬時刻が生活スタイルに適合しない患者では服薬

コンプライアンスが不良になりかねない。そのため、投与タイミングが指定されていない薬は、患者本人はもちろんのこと、処方する医師にも好まれる可能性がある。そこで近年、製薬企業は強力な作用が長時間持続する商品の開発に注力しており、例えばスタチンであれば、1日1回、どのタイミングで服用しても強力な血中LDLコレステロール低下作用が得られる商品が現在の主流となっている（ある商品は発売当初の用法は夕食後投与であったが、朝投与でも十分な効果が得られることから、その後、投与タイミングの記載を削除している）。さらに最近になり、糖尿病治療薬など週1回投与の製剤も使用され始めている。こうした長時間作用型の薬剤は一般的に患者の利便性が向上するため、販売促進につながる事が期待できる。一方、病態や生理機能の日内リズムから考えると、本来は薬の作用がそれほど必要でない時間帯にも薬が強く効いてしまい、有害反応のリスクが増加する可能性もある（図1）。現在のところ、こうした危険性（少なくとも長期的なもの）についてはよくわかっておらず、長時間作用型の薬による治療と従来薬を用いた時間治療のどちらの有用性が最終的に高いのかを今後検討していく必要がある。

6. おわりに ～時間治療の普及に向けて～

では、時間治療を普及させるためにはどうしたらよいただろうか。基礎研究のデータを蓄積し、それを臨床応用するための橋渡し研究を充実させることはもちろん重要だが、本来、薬の最適な投与時刻を検討することは新薬開発時に必須な事項と思われる。しかし、治験、特に大規模無作為化比較試験の実施には多大な費用と労力が必要であり、また、前述のようなマーケティングとの兼ね合いもあるため、投与時刻の検討がおざなりになっているように感じられる。さらにこの要因としては、時間治療の費用対効果や医療経済的効果が検討されていないことがある。

近年、消化性潰瘍治療薬のH₂受容体拮抗薬は一般用医薬品として市販されるようになったが、興味深いことに医師が処方する医療用医薬品の添付文書の用法には投与時刻（就寝前）が明記されているにもかかわらず、同じ薬の市販薬の添付文書にはその記載がない。市販薬は処方薬よりも用量が少ないため、本来は処方薬以上に時間治療の有用性が期待できるはずだが、やはりここでも「いつでも服用できます」が製品の売りになっている。これは「薬には

適切な使用時刻がある」ことが、ほとんどの人に知らされていない結果でもあると考えられる。

したがって、時間治療の全般的な普及のためには、医学・薬学者や時間生物学者のみならず、医療経済学者も含めた集学的なアプローチにより、製薬企業や規制当局を動かしていく必要がある。同時に、時間治療の有用性を一般人に広く啓発することも極めて重要である。日本時間生物学会は様々な分野の研究者が参加する学会であり、学会がこれらの方策の推進にも寄与することを期待したい。

引用文献

- 1) 藤村昭夫：時間治療学 第2版，藤村昭夫（編著），pp 6-15，日本医事新報社，東京(2014)
- 2) Tateishi T, Fujimura A, Miura T, Ebihara A: *Int J Clin Pharmacol Res* 8:401-407(1988)
- 3) Hishikawa S, Kobayashi E, Sugimoto K, Miyata M, Fujimura A: *Br J Clin Pharmacol* 52:65-68(2001)
- 4) Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y: *J Hypertens* 20:2183-2189(2002)
- 5) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K: *Hypertension* 27:130-135(1996)
- 6) Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR: *Chronobiol Int* 27:1629-165(2010)
- 7) Burioka N, Fukuoka Y, Koyanagi S, Miyata M, Takata M, Chikumi H, Takane H, Watanabe M, Endo M, Sako T, Suyama H, Ohdo S, Shimizu E: *Adv Drug Deliv Rev* 62:946-955(2010)
- 8) Jones DB, Howden CW, Burget DW, Kerr GD, Hunt RH: *Gut* 28:1120-1127(1987)
- 9) Saito Y, Yoshida S, Nakaya N, Hata Y, Goto Y: *Arterioscler Thromb* 11:816-826(1991)
- 10) 中谷矩章, 五島雄一郎, 井上忠夫：臨床医薬 11:131-151(1995)