

임상에서 시간약물학

Chronopharmacology in Clinical Medicine

이 헌 정 · 김 린

Heon-Jeong Lee, Leen Kim

■ ABSTRACT

Circadian rhythm is a global phenomenon, the control mechanisms of which are manifested at every level of biological organization, from genes and intracellular mechanisms to networks of cell populations, and to all central neuronal systems at the organismic level. In pharmacotherapy, the pharmacokinetic parameters such as drug absorption and distribution, drug metabolism, and renal elimination show diurnal variations. The symptoms and signs in diseases like asthma, myocardial infarction, angina pectoris, hypertension and stroke also show diurnal fluctuations. These observations require drug treatment considering the circadian rhythm of body function and disease. Circadian time has to be taken into account as an important variable influencing a drug's pharmacokinetics and/or its effects or side effects in clinical practice. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2004 ; 11(2) : 67-72**

Key words: Chronopharmacology · Circadian rhythm · Pharmacotherapy.

서 론

일주기 리듬(circadian rhythm)은 식물과 동물 여부를 떠나서 모든 진핵세포에서 나타나는 일반적인 현상이다. 일주기 리듬은 내인성(endogenous)으로, 생체시계에 의하여 움직이며 자유로이 진행된다. 많은 종(species)에서 이러한 일주기 리듬을 조절하는 유전자가 발견되었으며(1), 3가지의 period gene(*Per* 1-3), 2개의 cryptochrome 유전자(*Cry* 1, 2), Clock 유전자와 *Bmal1* (brain & muscle ARNT-like1) 유전자, tau 유전자들이 그 예들이다. Konopka와 Benzer(2)는 초파리(*drosophila*)의 X 염색체에서 3가지 변종의 우화(羽化)를 조절하는 유전자 부위(*Per* 1-3)를 확인하였다. Bargiello 등(3)은 돌연변이로 우화의 리듬을 소실한 초파리의 유충에 *Per* gene들을 주사할 경우 리듬을 회복하는 것을 밝혀냈다. 이 실험이 최초로 생

물학적 시계가 실재하는 것이며, 한 생명체로부터 다른 생명체로 이식되어도 리듬을 유도할 수 있다는 사실을 보여 준 것이었다. 최근에 와서는 일주기 리듬 관련 유전자들의 퇴역임 조절기전들이 속속 밝혀지고 있다(4-6).

인간에 있어 생체시계 주기는 정확히 24시간은 아니며, 이보다 약간 느리다. 자유로운 상태에 놓여지면(free-running condition ; 즉, 환경에서 시간정보를 주는 Zeitgeber (빛, 온도)가 존재하지 않을 때), 인간의 체온은 25시간의 주기를 갖는 생물학적 시계에 의하여 조정되게 된다. 빛과 온도 같은 Zeitgeber들에 의하여 25시간의 생체시계를 갖는 인간의 일주기리듬이 24시간에 맞춰지게 되는 것이다(7). 그러므로 생물체들의 유전적으로 타고난 주기성이 24시간의 주기성을 갖는 환경에 좀더 쉽게 적응하도록 만든다고 할 수 있겠으며, 이는 계절의 변화에 대한 적응에서도 마찬가지로 역할을 하는 것으로 생각된다.

그러나 동물실험에서나 인간에서, 대부분의 리듬의 변동이 free-running condition에서 이루어진 것이 아니기 때문에, 그것들이 얼마나 진정한 일주기(circadian) 변동으로 볼 수 있을까 하는 문제는 여전히 남아있다. 순수한 외인성의(exogenous) 리듬은 '24시간', 또는 '매일의(daily)' 리듬이라고 달리 부르는 것이 적당할 것이다. 그러나 일반적으로 넓은 의미에서 일주기 리듬은 이러한 외인성의 리

고려대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding author: Leen Kim, Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Anam-Dong, Sungbuk-Gu, Seoul 136-705, Korea

Tel: 02) 920-5815, 5017, Fax: 02) 927-2836

E-mail: leen54@chollian.net

듬도 포함하여 사용되게 된다.

본 론

1. 시간생물학의 기초

임상 약물학에서 가장 흔한 주제인 약동학적 변수들은 약물을 투여한 일증시간(time of day)에 의하여 별 영향을 받지 않는 것으로 여겨져 왔다. 약물농도-대-시간(drug concentration-versus-time)의 측면에서 '항정 농도'를 도달하게 하는 것이 약물 치료의 목표였다. 그러나 이러한 개념은 현재에 와서는 옳지 않다. 거의 모든 생물체의 기능이 분명한 일주기 리듬을 가지고 있으며, 약동학적 변수들도 마찬가지로 일증변동을 가진다는 사실 때문이다. 일주기 리듬은 심박동수, 체온, 혈압, 혈류, 심박출량, 말초혈관 저항, 심전도 소견, 혈중 호르몬, 신경전달물질 및 이차 전달체, renin-angiotensin-aldosterone계, 혈액의 점성도, 응집도 및 섬유용해도(fibrinolytic activity), 혈중 포도당, 전해질, 단백질 및 요소의 농도, 혈액 내 적혈구, 백혈구와 혈소판 수치 등에서도 나타난다. 또한 위장내 산 분비, 위장관 운동력, 위장배출시간, 위장관 관류도 분명한 일주기 변동을 보인다. 게다가 minute volume, peak flow, FEV1, dynamic compliance와 같은 다양한 폐기능과 대사, 간혈류, 일차통과효과(first pass effect)와 같은 간기능, 사구체투과, 신혈류, pH, 뇨량, 전해질분비와 같은 신장기능도 일증시간에 따른 변화를 가진다(8,9).

인간에 있어서 어떤 질병의 발생과 증상의 발현이 하루 24시간 중에 무작위로 발생하는 것이 아니다. 천식발작은 이미 300여 년 전 John Floyer가 관찰한 바와 같이 하루 중 밤시간에 흔히 발생된다. 이와 마찬가지로 협심증과 심근경색은 아침 일찍 발생하는 경향을 가진다. 심전도상에서 이상 소견도 24시간 중 아침시간에 많이 발견된다. 특히 혈관경축 협심증(vasospastic angina) 또는 안정협심증(stable angina), 일차성 또는 이차성 고혈압과 같이 질병의 유형에 따라 증상의 발생에 있어 시간대에 있어 차이를 보이게 된다(10).

2. 시간 약물학

인간을 비롯한 생명체의 일주기리듬을 염두에 둔다면, 올바른 약물을 올바른 경로와 올바른 용량으로 투여하는 것이 중요하다는 사실 외에도, 올바른 시간에 투여하는 것의 중요성도 쉽게 인식하게 된다. 이는 생물적, 환경적으로 주기성을 갖는 적절한 상태에 약물 투여가 필요한 경우에 특히 중요하게 된다. 그러므로 투여되는 시간에 따라 약물

이 다르게 작용할 수 있다는 사실을 아는 것이 매우 당연하면서도 중요하다고 하겠다. 지난 2~30여 년 동안 동물 실험을 포함한 많은 임상적 연구들이 약동학과 약물 효과, 부작용 등이 일주기 시간과 하루 24시간 중의 약물투여 시간에 의하여 변화되는지를 밝혀내었다(8,9).

3. 기관지 천식의 시간약물학적 치료

FEV1과 같은 폐기능은 밤 시간에 가장 기능이 저하되는 일주기 리듬을 갖는다. 천식 환자에서는 이런 일주기의 변화가 더욱 심하게 나타나서 밤 시간 대의 폐기능이 심하게 떨어진다는 사실은 염두에 두어야 하며, 또한 낮 시간보다는 밤 시간에 폐가 아세틸콜린, 히스타민, 집먼지 진드기, 꽃가루와 같은 기관지수축물질에 대하여 좀더 민감해진다는 사실도 중요하다(11,12). 한 연구 보고에서는 인간의 호흡기 점막의 섬모운동이 정상적으로 밤 시간에 가장 활발하지만, 만성폐쇄성 폐질환 환자에서는 그렇지 않다는 사실이 보고 되었다.

야간 천식발작은 천식환자에 있어서는 흔한 일이므로, 천식 치료약물이 일증시간과 연관되어 연구된 것은 당연한 일이다. Theophylline은 약동학에 있어 일증 변동을 가진다고 보고 된 최초의 약물인데, 많은 연구들이 아침에 theophylline을 경구 투여하는 것보다 저녁에 투여하는 것이 Cmax(최고 약물농도)가 더 낮고, Tmax(Cmax에 이르는 시간)이 더 길어진다는 사실을 보여주었다. 이러한 결과는 낮 시간보다는 밤 동안에 높은 용량을 투여하는 것이 밤 동안의 폐기능의 저하에 적절하게 대처할 수 있음을 보여 준다. 만약 하루 1회 약물 투여를 한다면, 저녁 시간이 좋을 것이다(13). 이러한 연구의 결과에 의하여 국제처방가이드라인(14) 및 다른 치료가이드라인들에서 저녁시간 1회 투여, 또는 저녁시간에 고용량 투여가 야간천식발작 치료에 있어 도움이 된다고 추천하고 있다(15).

앞서 언급한, 약물 농도가 '항정농도에 이르는 것이 좋다'는 약물 농도에 관한 잘못된 믿음보다, 하루 24시간을 통하여 약물농도에 있어 커다란 변동이 있다는 것을 받아들이는 것이 치료 목표를 좀 더 잘 수행하는 데 도움 될 것이다. 천식환자의 치료에서 β_2 -효현제의 사용이 여전히 일차적 선택이다. 임상 연구들은 β_2 -효현제인 terbutaline이 약동학 뿐만 아니라, 이 약물의 peak expiratory flow에 미치는 영향에 있어서도 일주기리듬의 영향이 있음을 보여주었다. 7일간의 terbutaline 경구 투여 후(오전 7시30분과 오후 7시30분에 7.5 mg씩), Cmax는 아침 투여후가 저녁 투여후보다 높게 나타났으며, Tmax도 아침과 저녁이 각각 3.5시간과 6.2시간으로 아침 투여후 더 빨리 최고농

도에 이르는 것으로 나타났다(16). 이는 theophylline에서 관찰되는 일중변동과 비슷한 양상이다. Terbutaline의 경구투여에 관한 좀 더 진행된 연구들은 저녁시간에 2배의 용량을 투여하는 것이 밤 시간의 peak flow의 감소를 조절하는데 좋은 것으로 나타났다(17). 이러한 연구들은 단지 약동학과 경구 terbutaline의 효과에 있어서 일중 변동만을 보여주는 것 뿐 만 아니라, 약물의 용량-반응 관계도 일주기 변동에 영향을 받는다는 것을 보여주었다. Wempe 등(18)은 작용시간이 긴 β -효현제인 bambuterol을 저녁 한차례 투여할 경우(20 mg을 오후 8시에 4주간), 24시간동안 변동 없이 폐기능의 향상을 가져온다는 것을 보여주었다.

항콜린성 제제는 저녁 투여후에 더 효과적인 expiratory flow의 향상을 보이는 것으로 알려져 있다(19). 천식의 초기치료에 있어 glucocorticoid의 흡입의 중요성에 대하여는 이견이 없다(14,15). 한 최근 연구에서, budesonide의 흡입(4주간의 아침과 저녁 8시에 0.4 mg 투여)이 24시간 평균 FEV1의 호전을 가져오며, 밤시간에 보다 현저한 효과를 가지며, FEV1의 변동을 감소시켰다. 그러나 흡입 glucocorticoid의 시간약동학적(chronokinetics) 연구는 아직 시행된 것이 없다. 결론적으로 시간약물학적 연구들은 theophylline과 β_2 -효현제와 같은 천식치료제의 투여가 천식이 밤중에 심하게 나타날 때, 낮 시간보다는 저녁 시간에 고용량의 투여가 필요하다는 사실을 보여준다. 그러나 흡입 스테로이드의 가장 적절한 용량과 투여간격에 대하여는 아직은 분명한 정보가 없다.

4. 소화성 궤양의 시간약물학적 치료

1970년에 Moore와 Englert는 사람에서 위산의 분비에 있어 일중리듬이 있음을 처음으로 기술하였다(20). 시간생물학적 소견들은 H2 차단제(ranitidine, cimetidine, famotidine, roxatidine, nizatidine)의 투여가 약물의 반감기에 무관하게 위산의 분비가 증가하는 오후 늦게나 초저녁에 투여하는 것이 바람직하다는 것에 일치된 결론을 내리고 있다. 최근 약물치료에 있어 또 하나의 패러다임이 허물어졌는데, 이것은 일정한 약물의 정맥주입이 일정한 약물 농도를 유지하게 할 것이고, 이것이 일정한 약물 효과로 이어질 것이라는 가정이다. 연구들은 24시간동안의 ranitidine의 일정한 정맥투여가 일정한 효과를 가져오지 않는다는 사실을 보여주었으며(21), ranitidine에 의한 위내 pH의 증가가 낮 시간보다 밤 시간에 효과가 적다는 사실이 증명되었는데, 이는 야간 중에 H2 수용체 차단에 다소의 저항이 있음을 의미한다. 이 흥미로운 소견은 위산분비의 조절 기전에 대한 연구가 좀 더 필요하다는 사실을 얘기하는 것

뿐만 아니라, 밤중에 H2 길항제에 더하여 다른 작용기전을 갖는 약물의 추가 투여가 필요하다는 것을 보여주는 것이기도 하다.

H2 길항제에 비하여, proton pump 길항제(PPI)는 아침에 투여되어야 한다. 왜냐하면, lansoprazole과 omeprazole에 의한 위내 pH의 증가 효과는 저녁 투여보다는 아침 투여에 의하여 보다 현저하게 나타나기 때문이다. Lansoprazole에 있어서는 저녁 투여 시 약의 흡수도 저하된다는 보고도 있다.

5. 고혈압 치료에 있어 시간약물학

혈압과 심박수에 대한 지속적인 모니터링이 가능한 간단한 기구(ambulatory blood pressure monitoring : ABPM)의 개발은 정상인과 고혈압 환자에 있어 혈압이 하루중 시간에 따라 분명한 변화를 보인다는 사실을 보여줌을 통하여, 시간약물학에 관한 임상가의 눈을 뜨게 하였다. 게다가 다른 유형의 고혈압에서 다른 일주기 리듬이 나타난다는 것이 밝혀졌다. 즉, 일차성 고혈압(primary hypertension) 환자나 정상 혈압을 가진 사람에서는 일반적으로 혈압이 밤에 최저로 나타나게 된다. 그러나 신장질환, 임신, Cushing 병과 같은 이차성 고혈압(secondary hypertension)에서는 70% 정도에서 이런 일주기 리듬이 없거나 밤에 오히려 혈압이 높게 나타난다(22,23).

고혈압의 약물치료는 이노제, 아드레날린 수용체 차단제, 칼슘채널 차단제, ACE 차단제 등과 같이 다양한 작용부위를 갖는 약들이 사용된다. 혈압을 조절하는 기전의 주요단계가 일주기 리듬의 영향을 받기 때문에, 고혈압 치료약물이 그 효과와 약동학에 있어 일주기 리듬을 보인다는 사실은 당연한 것이다. 게다가 이들 약물은 반감기, 제형에 있어서도 다양하기 때문에 투약간격에 있어서도 차이가 있다. 고혈압 치료 약물의 효과를 평가한 많은 연구들이 있지만, 약물 투여 시간에 관한 연구는 드물다.

현재까지 시행된 연구들에서 β 길항제의 효과는 주로 낮 시간대에 나타나는 것으로 밝혀졌으며, 밤 시간과 이른 아침의 혈압 상승에 대하여는 별 효과가 없는 것으로 나타났다(24). 이러한 결과는 혈중 노르아드레날린과 cAMP 농도의 리듬으로 표현되는 교감신경계의 일주기 리듬에 합당한 결과이다(25). 일차성 고혈압 환자에서 verapamil의 하루 3차례 투여할 경우 혈압에 있어 커다란 변동은 보이지 않지만, 밤 시간에 효과가 적게 나타나는 경향을 보인다(26). 서방형의 verapamil의 하루 1회 아침 투여는 좋은 24시간 혈압조절 능력을 보인다. Dihydropyridine 유도체(DHP)들은 약동학에 있어 다양한 결과를 보여주는데, 낮과 밤에

다른 정도로 혈압을 낮추는 작용을 하는데, 약의 제형과 투약방법에 의해서도 영향을 받는다. DHP는 하루 1회 아침, 또는 저녁 투약이 24시간 혈압에 있어 달리 영향을 주는 것은 아니지만, 흥미롭게도 신부전에 의한 이차성 고혈압에서 isradipine의 저녁투여는 치료에 효과적이었지만, 아침 투여는 효과가 없었다는 보고가 있다(27). ACE 억제제는 저녁에 투여하는 것이 밤 시간의 혈압의 저하를 가져온다는 연구들이 있으나, 저녁 투약 후의 지나친 혈압의 강하는 허혈의 발생의 가능성을 높일 수 있다(28). 최근에 다양한 약물들에 대한 이중 맹검 교차연구(cross over study)가 시행되었으며, 이러한 약물들 마다 적절한 투여시간이 있음을 보여주었다(29).

결론적으로 일차성 고혈압에서는 약물의 이른 아침 투여가 바람직하다. 반면에 이차성 고혈압에서는 추가적으로 저녁시간에 투여 또는 저녁 일회 투여가 좀 더 바람직한 것으로 보인다. 또한 심혈관계 작용 약물의 약동학에 있어서도 일주기 리듬이 있으므로, 이에 대한 고려가 필요하며, 약물의 종류와 제형과 반감기 등을 종합적으로 고려해서 약물의 투여시간을 결정하는 것이 바람직하다고 하겠다.

6. 항암제 치료에서 시간약물학

2, 30년 전부터 항암요법에 있어 일주기 리듬을 고려하는 것이 필요하다는 보고들이 있어왔다. 즉, 동물실험에서 백혈병 쥐에서 효과적인 cytosine arabinoside 투여 방법이 매 3시간 간격으로 약물을 투여하는 것이라는 사실이 알려져 있고(30), 일련의 동물 실험들이 항암제를 투여하는 일중 시간이 약물의 독성과 치료 효과에 영향을 미친다고 보고하였다(31-33). 또한 실제 임상 연구들이 진행성 난소암 환자가 doxorubicin/cisplatin 투여의 최적의 시간에 투여로 다량의 약물을 안전하게 투여 받을 수 있으며, 생존률을 크게 향상시킨다는 사실을 보고하였다(34,35). 최근에 fluoropyrimidine antimetabolite인 Fluorodeoxyuridine (FUDR)과 5 Fluorouracil(5FU)의 약물 작용에 시간약력학적(chronopharmacodynamic) 관심들이 기울어지고 있다. 쥐 실험을 통하여 FUDR의 하루 중 최고량 투여 시간을 달리하였을 때, 최고의 치료효과와 최저의 독성을 얻은 시간이 저녁 및 수면 전반부에 투여할 때임이 보고 되었다(36). 실제 임상 실험에서도 지속적인 항암제 투여보다는 비슷한 일주기 리듬을 갖는 약물 투여가 효과적이라는 보고들이 있다(37,38). 일주기 리듬을 고려한 투여는 50% 정도 약물의 독성을 줄이는 것으로 보고 되었으며, 신세포암(renal cell carcinoma)에서도 효과적인 것으로 보고 되었다(38).

또한 5-FU의 대사에 있어 dihydropyridine dehydro-

genase(DPD)가 중요한데, 백혈구의 DPD 활성에 있어 일주기 변화가 있음이 알려져 있으며(39). 일정한 속도로 5-FU를 정주하여도 인체 내 약물농도에 있어 일주기 변동이 있음이 보고 되었다. 낮 시간에 환자의 백혈구 내 DPD 활성이 최하일 때 5-FU 농도는 가장 높게 된다. 몇몇 임상연구들이 저녁 또는 수면 중의 항암제(5-FU, leukovorin)의 투여가 안전성을 증대시킨다는 사실을 보고한 바 있다(40). 인간의 골수세포와 위장관의 내피세포의 DNA 합성은 하루 중에 일정하게 이루어지는 것은 아니다. 대부분의 DNA 합성은 이른 아침과 늦은 오후 사이에 일어난다(41). 게다가 DNA 합성능력의 조정 외에도, fluoropyrimidine 합성과 분해에 관여하는 간기능이나, 부작용과 밀접한 연관성을 갖는 골수나 위장관의 일주기 변동도 중요하게 고려되어야 한다. 최근 항암제의 작용과 연관된 효소들의 일주기 변동에 관한 많은 시간약물학 연구들이 수행되어 왔으며, 이에 대한 연구 성과들이 보고 되고 있고, 임상에 이용되고 있다.

7. 신경정신과 영역에서 시간약물학

대부분의 뇌기능은 24시간 주기의 리듬을 가진 변화를 보인다. 동물과 인간에서 뇌기능의 시간적 변동은 수면-각성주기, 기분, 수행기능과 같은 행동 기능의 수준에서의 변동과 함께 뇌파와 같은 전기 생리적 현상과 신경전달물질의 농도, 대사, 수용체 밀도, 효소활성도와 같은 생화학적 기능의 차원에서도 나타난다(8).

지금까지 신경정신과적 질환 중에서는 양극성정서장애가 시간생물학적 연구의 일차적 대상이 되어왔는데, 이는 양극성 장애의 증상들이 일주기 조절 체계의 장애에서 기인한다는 임상가들의 오랜 경험 때문이다. 일반적으로 우울증이나 양극성 장애 환자에서 보이는 일주기 리듬은 낮-밤 주기의 위상 이상(abnormal phase position)과 동조되어 나타나는 것으로 보인다(42). 정상인과 우울증 환자의 생리적 변인들의 일주기 변동에 관한 연구들은 우울증 환자에서 이러한 리듬에 이상이 있음을 보여주고 있다. 즉, 변동의 진폭이 낮고, 위상의 전진(phase advancement)을 보인다. 이러한 우울증에서의 위상전진은 수면구조에서도 REM 수면의 분포가 전반기 수면에서 많이 나타나는 것으로도 나타난다(42,43).

우울증 환자에서는 코티졸 농도, TSH(thyroid stimulating hormone), 체온, 맥박과 뇌파 주파수와 같은 생리학적 변인들도 역시 일주기 리듬의 시간적 변동을 보인다. 우울증 환자에서 카테콜라민 대사물의 요중 농도의 일주기 리듬이 위상 전진된 소견, 혈중 cyclic adenosine-monophosphate(cAMP) 농도에 있어서의 변동 등이 기분장애 환자

들에서 발견된다. 양극성 환자는 정상인에 비하여 높은 혈중 cAMP 농도를 보이며, 우울증에서는 오히려 낮은 농도를 보인다(42-44).

정신작용 약물에 있어 인체를 대상으로 한 일주기 리듬에 관한 연구는 그리 많지 않다. 삼환계 항우울제(TCAs)의 약동학에 있어 경구투여 후 약물의 흡수가 아침시간보다 저녁시간에 더 천천히 나타나며, 부작용도 아침 투여시 더 많이 나타난다는 보고가 있다(45). 쥐를 대상으로 한 실험에서도 쥐에 있어서 인간의 낮에 해당하는 활동기인 밤 시간에 복강 내로 TCAs를 투여할 경우 휴식기인 낮 시간에 투여 시보다 TCAs의 활성 대사산물의 뇌 내 농도가 높게 나타났다(8). 그러므로 인체에서 TCAs의 처방은 밤 시간에 처방이 바람직하다고 하겠다.

양극성 정서장애의 치료제로 사용되는 리튬(lithium)의 신장 배설은 밤 시간이 낮 시간보다 느리다. 쥐를 대상으로 한 실험에서도 활동기인 밤 시간의 신장배설이 낮보다 높게 나타났다(46). 쥐에서 리튬 독성(lithium intoxication) 실험에서도 휴식기인 낮에 투여할 경우가 심각한 부작용이 나타났다(46). 더욱 재미있는 소견은 리튬이 일주기 리듬에 영향을 미친다는 사실인데, 리튬 치료에 반응이 좋은 양극성 장애 환자의 경우, 리튬 투여 시 인체의 기능에 있어서 일주기 리듬을 느리게 하고, 연장시키는 것으로 나타났다(47). 즉, 정상인에 비하여 빠른 양극성장애 환자의 일주기 리듬을 정상화 시키는 것이 리튬의 작용기전인 것으로 생각된다. 특히 정상인에서 리튬을 투여할 경우에는 오히려 일주기 리듬을 느리게 만든다는 보고도 있다(48).

그 밖에 수면에 영향을 미치는 각종 항우울제, 항정신병 약물, 항불안제 등의 처방에 있어 일중 시간에 대한 고려는 임상에서 당연한 것으로 여겨지나, 이들에 대한 생물학적인 일주기리듬과 관련된 시간약물학적 연구는 부족한 것이 현실이다.

결 론

지금까지 살펴본 바와 같이 많은 실험에서 생명체들은 생물학적인 일주기 리듬의 영향 하에 있다. 그러므로 약물 처방에 있어 역시 일주기 리듬을 고려해야 하는 것은 당연한 것이라 하겠다. 그러나 아직은 시간약물학의 임상적 적용은 시작단계이며, 좀 더 많은 연구가 필요하다고 하겠다. 시간약물학의 발전은 좀 더 효과적이고, 안전한 약물의 개발과 처방에 있어 커다란 기여를 할 것이다. 임상가는 질병의 증상의 발현과 약물의 작용 및 대사에 있어 일주기 변동을 알고 있어야 하며, 실제 약물 처방에서 있어서도 이러

한 일주기 변동의 가능성을 염두에 두어야 한다.

중심 단어 : 시간약물학 · 일주기 리듬 · 약물치료.

REFERENCES

1. Young MW. Molecular Genetics of Biological Rhythms. New York, Marcel Dekker;1993.
2. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. Proc Natl Acad Sci USA 1971;68:2112-2116
3. Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. Nature 1984;312:752-754
4. Reppert SM, Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. Ann Rev Physiol 2001;63:647-676
5. Albrecht U. Regulation of mammalian circadian clock genes. J Appl Physiol 2002;92:1348-1355
6. Gillette MU, Tischkau SA. Suprachiasmatic nucleus: the brain's clock. Recent Prog Horm Res 1999;54:33-59
7. Aschoff J. Circadian Clocks. Amsterdam, North-Holland Publ Comp; 1965.
8. Reinberg A. Clinical Chronopharmacology. New York, Hemisphere Publ Co;1990.
9. Redfern P, Lemmer. Physiology and Pharmacology of Biological Rhythm. Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 125. Berlin, Springer;1997.
10. Willich SN, Muller JE. Triggering of acute coronary syndromes. Implication for prevention. Dordrecht, Kluwer Acad Press;1996.
11. Reinberg A, Ghata J, Sidi E. Nocturnal asthma attacks: Their relationship to the circadian adrenal cycle. J Allergy Clin Immunol 1963;34:323-330
12. Barnes P, FitzGerald G, Brown M, Dollery C. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine, and cortisol. N Engl J Med 1980;303:263-267
13. Neuenkirchen H, Wilkens JH, Oellerich M, Sybrecht GW. Nocturnal asthma: effect of a once per evening dose of sustained release theophylline. Eur J Respir Dis 1985;66:196-204
14. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma[EPR-2]. National Institutes of Health, No.97-4051;1997.
15. Lemmer B. Relevance for chronopharmacology in practical medicine. Semin Perinatol 2000;24:280-290
16. Jonkman JH, Borgstrom L, van der Boon WJ, de Noord OE. Theophylline-terbutaline, a steady state study on possible pharmacokinetic interactions with special reference to chronopharmacokinetic aspects. Br J Clin Pharmacol 1988;26:285-293
17. Postma DS, Koeter GH, vd Mark TW, Reig RP, Sluiter HJ. The effects of oral slow-release terbutaline on the circadian variation in spirometry and arterial blood gas levels in patients with chronic airflow obstruction. Chest 1985;87:653-657
18. Wempe JB, Tammeling EP, Postma DS, Auffarth B, Teengs JP, Koeter GH. Effects of budesonide and bambuterol on circadian variation of airway responsiveness and nocturnal symptoms of asthma. J Allergy Clin Immunol 1992;90:349-357
19. Goldstein MF, Veza BA, Dunskey EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV₁ responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. Chest 2001;119:1001-1010
20. Moore JG, Englert E Jr. Circadian rhythm of gastric acid secretion in man. Nature 1970;226:1261-1262
21. Sanders SW, Bishop AL, Moore JG. Intragastric pH and pharmaco-

- kinetics of intravenous ranitidine during sinusoidal and constant-rate infusions. *Chronobiol Int* 1991;8:267-276
22. Middeke M, Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ* 1994;308:630-632
 23. Cugini P, Kawasaki T, Di Palma L, Antonicoli S, Battisti P, Coppola A, Leone G, Uezono K. Preventive distinction of patients with primary or secondary hypertension by discriminant analysis of chronobiologic parameters estimated on 24-hour blood pressure patterns. *Jpn Circ J* 1989;53:1363-1370
 24. Gould BA, Raftery EB. Twenty-four-hour blood pressure control: an intraarterial review. *Chronobiol Int* 1991;8:495-505
 25. Rabe KF, Jorres R, Nowak D, Behr N, Magnussen H. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1436-1441
 26. Gould BA, Mann S, Kieso H, Subramanian VB, Raftery EB. The 24-hour ambulatory blood pressure profile with verapamil. *Circulation* 1982;65:22-27
 27. Portaluppi F, Vergnani L, Manfredini R, degli Uberti EC, Fersini C. Time-dependent effect of isradipine on the nocturnal hypertension in chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1995;8:719-726
 28. Palatini P, Racioppa A, Raule G, Zaninotto M, Penzo M, Pessina AC. Effect of timing of administration on the plasma ACE inhibitory activity and the antihypertensive effect of quinapril. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:378-383
 29. Morgan TO, Anderson A. Different drug classes have variable effects on blood pressure depending on the time of day. *Am J Hypertens* 2003;16:46-50
 30. Haus E, Halberg F, Pauly JE, Cardoso S, Kuhl JF, Sothorn RB, Shiotsuka RN, Hwang DS. Increased tolerance of leukemic mice to arabinosyl cytosine with schedule adjusted to circadian system. *Science* 1972;177:80-82
 31. Rose WC, Trader MW, Laster WR Jr, Schabel FM Jr. Chronochemotherapy of L1210 leukemic mice with cytosine arabinoside or cyclophosphamide. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1337-1349
 32. Halberg F, Nelson W, Cornelissen G, Haus E, Scheving LE, Good RA. Chronochemotherapy: L 1210 leukemia and beyond. *Chronobiologia* 1979;6:203-211
 33. Scheving LE, Scheving LA, Feuers RJ, Tsai TH, Cope FO. Chronobiology as it relates to toxicology, pharmacology, and chemotherapy. *Regul Toxicol Pharmacol* 1993;17:209-218
 34. Hrushesky WJ. Circadian timing of cancer chemotherapy. *Science* 1985;228:73-75
 35. Levi F, Benavides M, Chevelle C, Le Saunier F, Bailleul F, Misset JL, Regensberg C, Vannetzel JM, Reinberg A, Mathe G. Chemotherapy of advanced ovarian cancer with 4'-O-tetrahydropyranyl doxorubicin and cisplatin: a randomized phase II trial with an evaluation of circadian timing and dose-intensity. *J Clin Oncol* 1990;8:705-714
 36. Zhang R, Lu Z, Liu T, Soong SJ, Diasio RB. Relationship between circadian-dependent toxicity of 5-fluorodeoxyuridine and circadian rhythms of pyrimidine enzymes: possible relevance to fluoropyrimidine chemotherapy. *Cancer Res* 1993;53:2816-2822
 37. Poorter RL, Bakker PJ, Veenhof CH. Continuous infusion of chemotherapy: focus on 5-fluorouracil and fluorodeoxyuridine. *Pharm World Sci.* 1998;20:45-59
 38. Garufi C, Levi F, Giunta S, Aschelter A, Pace R, Nistico C, Terzoli E. Chronomodulated 5-day infusion of floxuridine and L-folinic acid in patients with advanced malignancies: a feasibility and tolerability study. *J Infus Chemother* 1995;5 (Suppl 1):134-137
 39. Milano G, Chamorey AL. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil with consideration of chronopharmacokinetics. *Chronobiol Int* 2002;19:177-189
 40. Bressolle F, Joulia JM, Pinguet F, Ychou M, Astre C, Duffour J, Gomeni R. Circadian rhythm of 5-fluorouracil population pharmacokinetics in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;44:295-302
 41. Barrat MA, Renee N, Mormont MC, Milano G, Levi F. Circadian variations of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity in oral mucosa of healthy volunteers. *Pathol Biol (Paris)* 2003;51:191-193
 42. Wehr TA, Wirz-Justice A. Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiatry* 1982;15:31-39
 43. Wehr TA, Jacobsen FM, Sack DA, Arendt J, Tamarkin L, Rosenthal NE. Phototherapy of seasonal affective disorder. Time of day and suppression of melatonin are not critical for antidepressant effects. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:870-875
 44. Duncan WC Jr. Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacol Ther* 1996;71:253-312
 45. Nakano S, Hollister LE. Chronopharmacology of amitriptyline. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:453-459
 46. Hawkins R, Kripke DF, Janowsky DS. Circadian rhythm of lithium toxicity in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1978;56:113-114
 47. Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson M, Wolf S. Circadian rhythm disorders in manic-depressives. *Biol Psychiatry* 1978;13:335-351
 48. Kripke DF, Judd LL, Hubbard B, Janowsky DS, Huey LY. The effect of lithium carbonate on the circadian rhythm of sleep in normal human subjects. *Biol Psychiatry* 1979;14:545-548