

第 6 章 抗コリン薬

抗コリン薬のパーキンソン病治療への歴史は古く、19世紀にはベラドンナに由来する天然アルカロイドが用いられていた。しかし、臨床効果が一定せず、中毒作用もあるため、効果は不十分であった。1949年、Cunninghamは合成抗コリン薬であるトリヘキシフェニジルにアトロピン類似の薬理作用があり、かつ中毒作用が少ないことを報告した。以後パーキンソン病患者への臨床使用が始まり、今日に至っている。ビペリデンも使用可能であり、主に向精神薬投与によるパーキンソニズムの治療に用いられている。その作用であるが、線条体にはコリン系の介在ニューロンがあり、ドパミン受容体をもつシナプス後膜側の細胞の働きを、ムスカリンM₁受容体を介して活性化する。これら細胞の一部は、パーキンソン病に伴うドパミンの減少で抑制が減り、過活動となっている。抗コリン薬はこの受容体を遮断し、アセチルコリン性介在ニューロンによる刺激を抑制して過活動状態を是正する。

2008年10月以降のエビデンス

検索した範囲で新しい報告はない。

ガイドライン作成委員会の結論

1. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する有効性

おそらく有効（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

L-ドパ単剤、アマンタジンとほぼ同等の効果が期待できる。振戦に対してはL-ドパと同等、アマンタジンよりも有効率が高いとの報告^{1,2)}がある。L-ドパ非反応の振戦にも有効例がある²⁾。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する有効性

不明（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

十分なエビデンスがなく、判定不能。

2. 安全性

おそらく安全（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

一般的な急性の副作用として口渇、目のかすみ、悪心、食欲不振、便秘、排尿障害などがあり、長期投与では閉塞隅角緑内障を誘発することがある。Cochraneのシステマティックレビュー³⁾では20週間程度の臨床試験期間中にも認知機能の低下、精神症状の誘発が報告され、治験脱落の主要因にも挙げられている。改善には投薬を中止する。このメタ解析報告後も認知機能低下、せん妄誘発、転倒の増加が報告されている⁴⁾。

パーキンソン病では早期から、中枢のドパミンニューロンのみならずアセチルコリン系ニューロンも変性、脱落することが知られている⁵⁾。これがパーキンソン病患者に生じるうつ、アパシー、幻覚・妄想や認知機能低下の背景となる。抗コリン薬以外にも、抗うつ薬（三環系、SSRIなど）、抗精神病薬（クロザピン、オランザピン、クエチアピンなど）、頻尿治療薬の一部

にも抗コリン作用がある。このような薬物を服用しているパーキンソン病患者の認知機能を経過観察すると、8年後には有意な認知機能低下を生じることが報告されている⁶⁾。長期服用者の病理学的検討では、アルツハイマー病理が出現、拡大する可能性が指摘されている⁷⁾。これらの理由で、認知症のある患者、および高齢者では使用を控えたほうがよい。なお、本邦でよく用いられるトリヘキシフェニジルは、緑内障患者、重症筋無力症患者で使用禁忌である。

3. 臨床への応用

抗コリン薬は早期パーキンソン病の振戦を含めた全般的症状を改善しうる。一方で、認知機能障害、せん妄、幻覚、便秘、排尿障害、口渴、場合によっては転倒などの運動障害を生じることが報告されており、高齢患者や認知機能が低下している患者では使用を控える。

4. 今後検討されるべき事項

若年で認知機能低下を認めない症例では有用と考えられ、そのエビデンスの確立が求められる。通常のドパミン補充療法薬で効果不十分な振戦などの症状に、有効かどうかの検討も望まれる。また、末梢への抗コリン作用 (M_3 受容体遮断) による流涎改善効果も検討が期待される。認知症発病誘発の可能性についても検証が必要である。

文献

- 1) 安藤一也, 祖父江逸郎, 河野慶三. Parkinson 病に対する L-DOPA の効果—二重盲検法に由る Trihexyphenidyl との比較実験を中心として—. 医学のあゆみ 1970 ; 75(2) : 95-105.
- 2) Koller WC. Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. Arch Neurol. 1986 ; 43(2) : 126-127.
- 3) Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, et al. Anticholinergics for symptomatic management of parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003 ; (2) : CD003735.
- 4) Landi F, Dell'Aquila G, Collamati A, et al. Anticholinergic drug use and negative outcomes among the frail elderly population living in a nursing home. J Am Med Dir Assoc. 2014 ; 15(11) : 825-829.
- 5) Perry EK, Smith CJ, Court JA, et al. Cholinergic nicotinic and muscarinic receptors in dementia of Alzheimer, Parkinson and Lewy body types. J Neural Transm Park Dis Dement Sect. 1990 ; 2(3) : 149-158.
- 6) Ehrh U, Broich K, Larsen JP, et al. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease : a cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 ; 81(2) : 160-165.
- 7) Perry EK, Kilford L, Lees AJ, et al. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. Ann Neurol. 2003 ; 54(2) : 235-238.