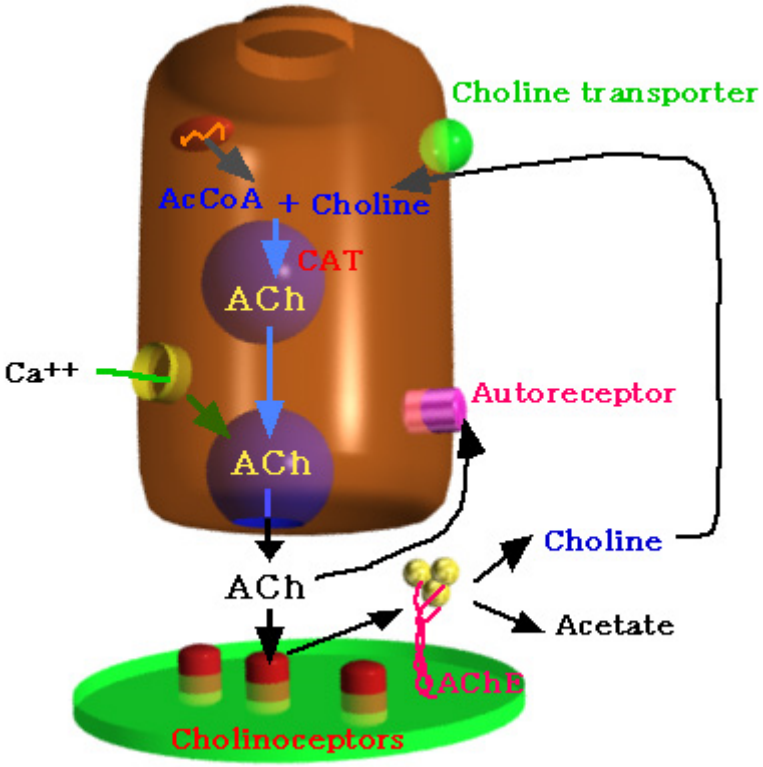
Cholinergic Drugs

1、Cholinergic Synapse



Acetylcholine(ACh) は、choline と AcetylCoA から、Choline acetyltransferase(CAT)により合成され、transporter により vesicle に取り込まれる。刺激が終末に到達すると電位 依存性 Ca チャネルが開き、Ca イオンが流入する。Ca イオンが vesicle に結合し、vesicle はシナプス前膜に融合し、Ach が放出される。 ACh は後シナプス膜のムスカリン性あるいはニコチン性受容体と結合し、情報を伝える。
一方、ACh はシナプス前膜にある autoreceptor（M2−receptor）に結合し、ACh の遊離や合成を抑制する。不用となった Ach は、 cholinesterase(AChE)により急速に分解される。

2、アセチルコリン受容体と薬理作用

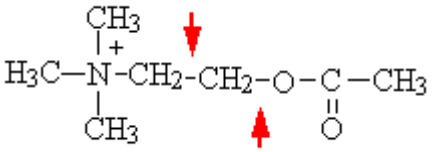
受容体	組織	作用	セカンドメッセンジャー
M1	胃、脳	胃酸分泌亢進	IP3, DAG
M2	心臓	収縮力と心拍数の減少	cAMP 産生阻害、 K チャネル活性化
	平滑筋、血管	収縮	
	神経系	autoreceptor	
M3	唾液腺	分泌亢進	PLC β 活性化
	平滑筋	収縮	
	血管上皮細胞	血管拡張	NO 産生
NM	神経筋接合部	筋収縮	Na チャネル
NN	神経節、副腎	神経伝達	Na チャネル

3、副交感神経に働く薬

1)コリン作動薬およびムスカリン受容体遮断薬

agonists	antagonists (antimuscarinic drugs)
ムスカリ受容体とニコチン受容体の両方に働く: acetylcholine carbachol	atropine(3級) scopolamine(3級) butylscopolamine(4級、消化管の鎮痙、分泌抑制)
ムスカリン受容体にのみ働く: bethanechol pilocarpine muscarine	ipratropium(4級、M3 に働く、吸入薬として気管支喘息に使用) tiotropium(4級、M3 に働く長期持続型で、吸入薬として COPD に用いられる) propantheline(4級、消化管の運動と分泌抑制に使用) homatropine(3級) benztropine(3級、中枢に入る)

a. Acetylcholine (ACh)

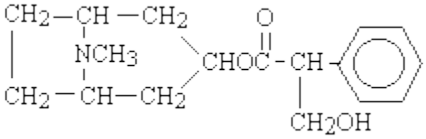


ACh は、flexible molecule で、赤矢印で示すところで回転するために、
ムスカリンとニコチ受容体の両方に作用する。muscarine や nicotine は、
分子が拘束されているので、一方の受容体にしか働かない。

臓器・動態	薬理作用
循環器	陰性変時作用が強く、徐脈や心拍数の減少がおこる。末梢血管の拡張により血圧は下降する。大量の ACh では、交感神経節や副腎髄質の刺激作用により、血圧が上昇する。
平滑筋	収縮する。
分泌腺	汗腺や唾液腺などの腺分泌を亢進する。
眼	縮瞳が起こる。毛様体筋が痙攣し調節障害が生じる。

分解が速く、臨床では用いられない。

b. Atropine



臓器	薬理作用
消化管	緊張と運動の抑制作用がある(鎮痙作用)。唾液分泌を抑制する。
膀胱	膀胱括約筋が収縮するので、排尿困難となる。
気管支	気管支拡張と粘液分泌抑制があるが、atropine は神経終末の M2 autoreceptor を抑制するので、ACh が遊離され、気管支拡張効果が減弱される。
眼	散瞳と毛様体筋弛緩による調節障害。
循環器	少量では迷走神経中枢刺激による徐脈がでるが、ついで頻脈となる。
汗腺	交感神経支配であるが、コリン作動性であるので、発汗が抑制される。皮膚の乾燥と皮膚血管拡張による紅潮がみられる。
中枢神経	少量では作用なし。中毒量で、運動失調、興奮、幻覚、せん妄などがでる。

atropine に対する臓器の感受性:唾液分泌抑制＞排尿障害＞頻脈＞視力調節障害
乳幼児は、atropine に対して感受性が高いので注意が必要。

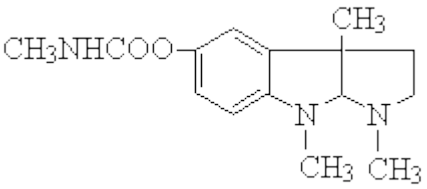
薬物	散瞳回復までの時間
atropine	7－10日
scopolamine	3－5日
homatropine	1－2日
eucatropine	6－12時間

2)コリンエステラーゼ阻害薬 (cholinesterase inhibitors)

i) 可逆的	physostigmine (eserine)
	neostigmine
ii) 非可逆的	DFP
	parathion
iii) 再賦活薬	PAM(pralidoxime)
iv) Alzheimer 病治療薬	donepezil

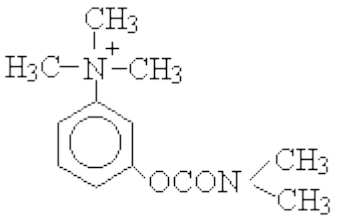
i) 可逆性阻害薬

a.physostigmine

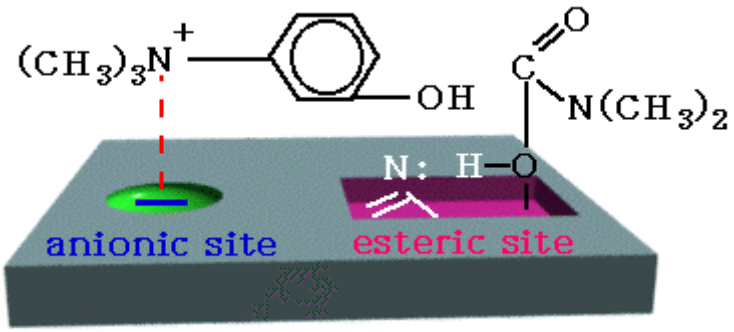


臓器・状態	薬理作用
循環器	心拍数減少、徐脈
眼	縮瞳、眼圧低下
中枢神経	3 級アミンであるので B.B.B.を通り。振戦などの中枢神経症状がでる。
平滑筋	消化管や膀胱平滑筋を収縮させ、蠕動運動を亢進させる。
分泌腺	唾液腺、消化腺、気管支からの分泌亢進

b. neostigmine の阻害機構



neostigmine の作用時間は 1.5-2.0 時間である。4級アミンであるので中枢作用が少ない以外は、physostigmine と作用はほぼ同じである。競合的筋弛緩薬の弛緩作用と拮抗する。また、高濃度では、脱分極性の神経筋遮断を引き起こす。



エステル部位のカルバミル化により酵素活性が阻害される。可逆性である。

c. edrophonium

作用時間が短いので、myasthenia gravis（重症筋無力症）の診断に用いる。

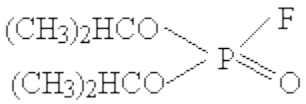
ii) 非可逆性阻害薬（有機リン化合物）と再賦活薬

a. DFP

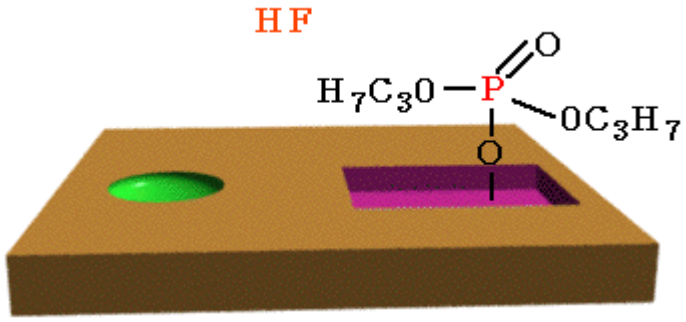
b. sarin（毒ガス）

c. parathion（殺虫薬）

作用部位	中毒症状
ムスカリン受容体	縮瞳、発汗、流涎、気管支収縮、気管支分泌、嘔吐、下痢
ニコチン受容体	骨格筋の収縮、続いて脱分極性遮断により筋力の低下や呼吸筋麻痺、副腎からの epinephrine の分泌
中枢神経	痙攣、意識混濁、昏睡、呼吸麻痺



DFP



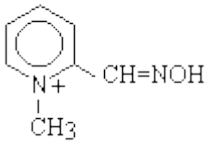
DFP により acetylcholinesterase がリン酸化され、酵素が非可逆的に不活性化される。

iii) 再賦活薬

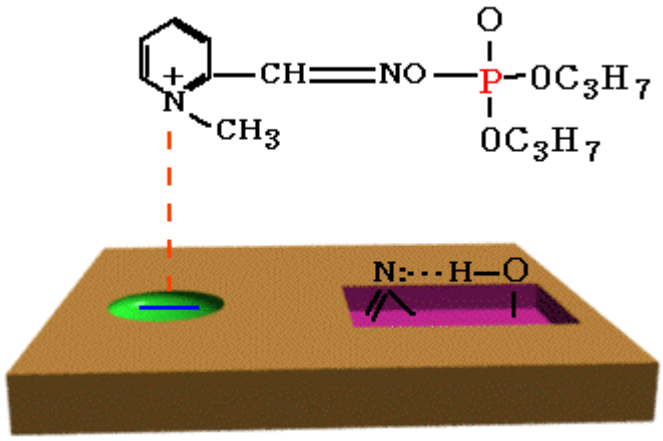
有機リン化合物の治療薬として、PAM（pralidoxime）がある。

atropine と併用される。atropine で拮抗できない神経筋麻痺に有効である。

しかし、4級アンモニウムであるので、中枢に入りにくく中枢神経症状を回復させない。



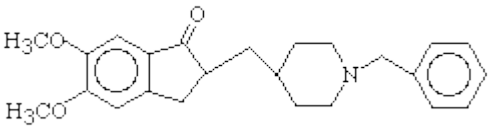
PAM



PAM は、リン酸と強く結合し、esterase に結合したリン酸基を酵素から引き離す。

iv) アルツハイマー型認知症治療薬

a) donepezil



donepezil は、アリセプトとして、1999 年に認可されたアルツハイマー型認知症治療薬である。
Alzheimer 病では、前脳基底野コリン作動性ニューロンの選択的変性がみられ Ach 量が
減少していることが知られている。そこで、脳内 ACh 量を増やすために、
中枢 cholinesterase を選択的に阻害する薬が開発され、その中でも臨床効果の見られる
薬物が donepezil である。
Cholinesterase の阻害活性は、IC_{50}=6.7nM である。0.625mg/Kg よりラット脳 ACh を
増加させる。0.5mg/Kg で、学習効果を改善した。臨床試験でも、認知機能検査で改善や
症状の軽減が見られている。ただし、Donepezil は、Alzheimer 病の進行は抑制しない。
（小倉ら、日薬理誌、115, 45-51, 2000）

b) galantamine

アセチルコリンエステラーゼ阻害作用とニコチン受容体に対する増強作用がある。

4)コリン作動および遮断薬の臨床応用

薬物の分類	疾患への適応
ムスカリン作動薬	緑内障、手術後の腸管麻痺、尿閉
コリンエステラーゼ阻害薬	緑内障、手術後の腸管麻痺、尿閉、 重症筋無力症の診断・治療、Alzheimer 病
ムスカリン受容体遮断薬	鎮痙薬（消化管、胆管、尿路など）、 胃・十二指腸潰瘍、散瞳薬、Parkinson 病、 麻酔前投与（気道分泌抑制など）

（三木、久野）

（2011/1/27）