＜シンポジウム　(4)-16-5 ＞パーキンソン病(PD)の自律神経障害～全身とのクロストーク

PD/DLB の抗コリン薬と認知機能

榊原　隆次[1)]

要旨：Overactive bladder (OAB) is a common autonomic disorder due mostly to lesions in the micturition-inhibiting area (D1 dopaminergic pathway in the basal ganglia) in Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB). anticholinergic drugs are the mainstay in the treatment of OAB. However, since 1997, anticholinergic adverse events on the cognitive function have been recognized. Drugs with less lipophilic, less permeable through the blood-brain barrier are the choice in the treatment of OAB in elderly neurologic patients.

（臨床神経 2013;53:1389-1392）

Key words：認知機能，抗コリン薬，過活動膀胱，パーキンソン病，レヴィー小体型認知症

パーキンソン病 / レヴィー小体型認知症患者にみられる過活動膀胱

パーキンソン病（Parkinson's disease)/ レヴィー小体型認知症（dementia with Lewy bodies）は代表的な神経難病の一つであり，運動障害，認知症と共に，尿意切迫 / 頻尿・尿失禁などの自律神経障害がしばしばみられる[1)]．尿意切迫 / 頻尿は，過活動膀胱（overactive bladder; OAB）ともいい，尿失禁の前駆症状として, 生活の質の観点からも注目されている．PD では 70％， DLB では 90％程度の患者に，膀胱の異常収縮（排尿筋過活動）がみとめられ，そのために，患者は頻回にトイレに行くことを余儀なくされてしまう．

健常人の排尿は，機能的脳画像，動物実験での検討から，脳幹部を介する反射によると考えられている（脊髄脳幹脊髄反射）(Fig. 1A)．前頭前野 - 基底核 D1 ドパミン直接経路は，この排尿反射を上位から抑制していると考えられている．一方，PD/DLB では，基底核や前頭葉の病変により，排尿反射に対する抑制が障害され（促進系亢進も指摘されている），排尿筋過活動をきたすものと考えられている（Fig. 1B）．健常人では，蓄尿時に，前頭前野の賦活がみられる（Fig. 1A）．ところが, 特発性OAB, パーキンソン病にともなうOABでは，前頭前野の賦活が低下している．難治性パーキンソン病に対して，深部脳刺激（deep brain stimulation; DBS）がおこなわれている．パーキンソン病の DBS 治療により，OAB が改善するのと同時に，前頭前野の賦活低下が回復することが報告されている．

OAB を有する高齢認知症患者の治療

コリンエステラーゼ阻害薬と認知・排尿機能

コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジルなど）の OAB に対する影響はどうであろうか？ドネペジルの投与初期に，アルツハイマー病（Alzheimer's disease; AD）患者の 7％で尿失禁をきたしたとの報告がある．われわれの経験では，ドネペジル投与後に，排尿筋圧の軽度増加と膀胱容量の増大が，同時に観察された[2)]．その機序として，前者は末梢性コリン作用が，後者は，ドネペジルによる注意力の改善と共に，中枢ムスカリン M2 受容体などを介する排尿反射抑制が推定された[3)]．すなわち，認知症患者にともなう OAB は，コリンエステラーゼ阻害薬のみで，しばらく経過観察することが可能なように思われた．

抗コリン薬と認知・排尿機能

OAB に対する治療の第一選択として，これまで抗コリン薬（ムスカリン性 Ach 受容体遮断薬；トルテロジン，ソリフェナシン，イミダフェナシンなど）が広くもちいられている[4)]．抗コリン薬の副作用として，口渇，便秘が良く知られている．また, OAB 治療薬は残尿をきたすばあいがあるので，随時，エコー残尿測定を行なうことが勧められる．一方，1997 年に Donnellan ら[5)] は，OAB を有する PD 患者 4 名に，抗コリン薬のオキシブチニンを投与したところ，認知症が出現し，休薬により軽快したことを報告し，以来，排尿自律神経治療薬と認知機能との関連が注目されている．

抗コリン薬の中枢作用におよぼす要因として，認知にかかわる中枢ムスカリン M1 受容体に対する親和性が挙げられる. 膀胱にはムスカリン M2, 3 受容体が豊富であることから，M2，3 受容体に選択的な薬剤は，中枢作用が少ない可能性がある．本邦ではまだ使用できないが，ダリフェナシンはムスカリン M3 受容体選択的遮断薬であり，欧州で市販されている．

抗コリン薬の中枢作用におよぼすもう一つの要因として，血液脳関門（blood-brain barrier; BBB）の通過性が挙げられる．

[1)] 東邦大学医療センター佐倉病院神経内科〔〒 285-0814　千葉県佐倉市下志津 564-1〕
（受付日：2013 年 6 月 1 日）

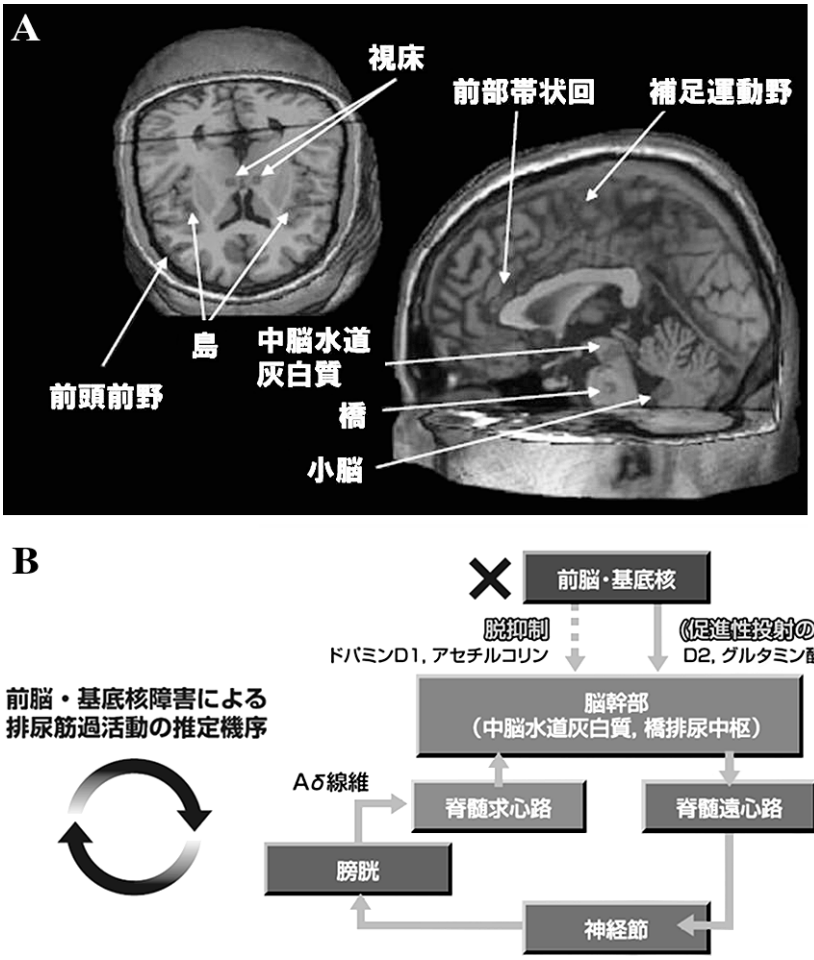

Fig. 1　パーキンソン病・レヴィー小体型認知症の過活動膀胱の機序.
A. 蓄尿で賦活される脳部位（健常ボランティアの PET での検討）. Dasgupta らを改変. B. PD/DLB による過活動膀胱のメカニズム. de Groat, Yokoyama らを改変.

BBB の易通過性を規定する因子として，高脂溶性であること（BBB の主構成成分が脂溶性膜であるため）（水 / 油分離比［LogP］＜ 3；水素基の数＜ 8）；中性で分子極性が少なく，イオン化していないこと（極性分子表面積＜ 90A）；分子が小さいこと（回転基の数＜ 5；分子量＜ 450 ダルトン）（Fig. 2）[6)7)]. このうち分子量についてみると，OAB 治療薬の分子量は 300 ～ 400 ダルトン程度のものが多い. 分子極性についてみると，トロスピウム（本邦適応外）の分子極性が高く，BBB の通過性が低いと考えられる. 抗コリン薬が，万一，BBB を通過して中枢ムスカリン M1 受容体などに結合したばあい，認知機能を悪化させる懸念がある. 抗コリン薬の中でオキシブチニンは，脂溶性が高く，BBB を通過しやすいため，認知症患者には薦められない. 一方，新しい OAB 治療薬は，比較的 BBB を通過しにくいと考えられる. ムスカリン M3 受容体，アドレナリン β3 受容体（共に膀胱に豊富）に選択的な薬剤も，認知機能に影響しにくい可能性がある. われわれの検討では，PD など神経疾患を有する高齢者の OAB に対して，末梢性抗コリン薬の imidafenacin が有用であり，譫妄などの発生はみられず認知機能を悪化させなかった [8)]. さらに抗コリン薬の imidafenacin, tolterodine は，OAB を改善させるのと並行して，前頭前野の賦活低下を改善させる傾向があった [8)9)].

1 人の患者さんに，認知症と OAB とがあるばあい，どう対処したら良いだろうか？著者らが最近，認知症と OAB がある 26 名に対して，ドネペジル 5 mg/ 日に，抗コリン薬であるプロピベリン 20 mg/ 日を追加したところ，MMSE, ADAScog（Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale）の増悪をともなわず，OAB が改善した [10)]. すなわち，コリンエステラーゼ阻害薬を投与中のばあいも，末梢性抗コリン薬の併用がある程度可能と思われ，薬理学的にも両者の相互作用は比較的少ないとされている. しかし治療中は，患者を注意深く観察する必要があると思われる.

※本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません.

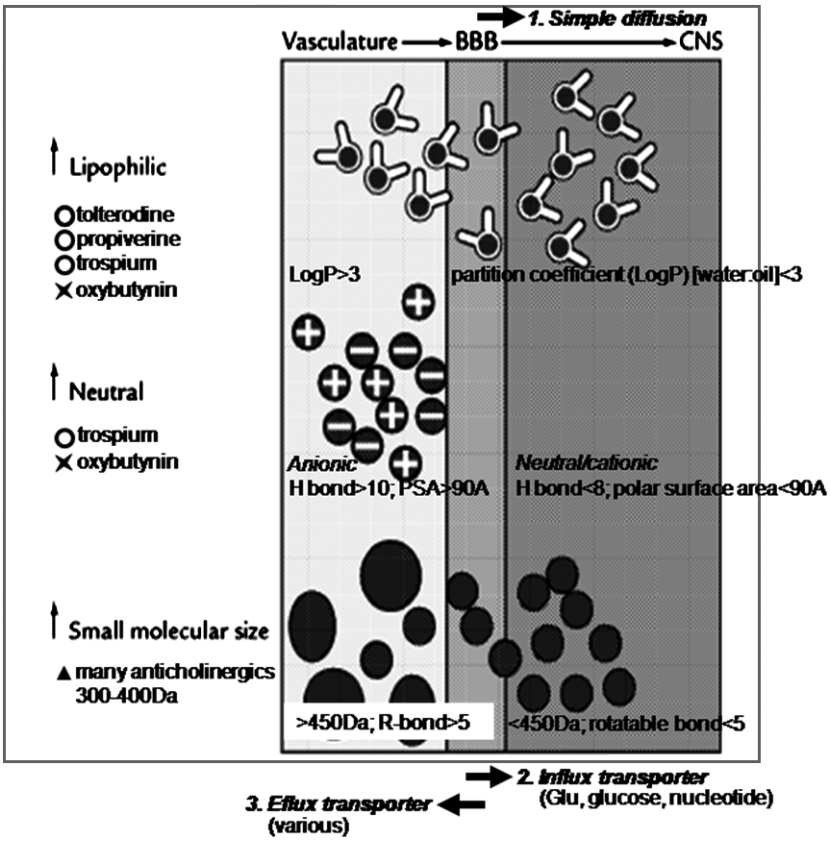

Fig. 2　血液脳関門と分子通過性.

BBB：血液脳関門 blood-brain barrier，CNS：中枢神経系 central nervous system，PSA：極性分子表面積 polar surface area，Da：ダルトン，R：回転性 roratory，Glu：グルタミン酸．文献 6 を改変.

上から，→単純拡散

血管→血液脳関門→中枢神経

脂溶性 LogP > 3　水：油の分離比（logP）<3

中性 陰イオン 中性 / 陽イオン

水素基> 10, 極性分子表面積 >90A（Ongstrom）水素基 >8, 分子の極性表面積 <90A

低分子量

多くの抗コリン薬 >450Dalton, 回転基 >5 <450Dalton, 回転基 <5

300-400Dalton →内向きトランスポーター

グルタミン酸，ブドウ糖，核酸

外向きトランスポーター

（多種）

文　献

1）Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, et al. Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2012;46:565-571.

2）Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M, et al. Preliminary communication: urodynamic assessment of donepezil hydrochloride in patients with Alzheimer's disease. Neurourol Urodynam 2005:24:273-275.

3）Komatsu K, Yokoyama O, Otsuka N, et al. Central muscarinic mechanism of bladder overactivity associated with Alzheimer type senile dementia. Neurourology Urodynamics 2000;4:539-540.

4）過活動膀胱診療ガイドライン. 日本排尿機能学会　編. 東京：Blackwell Publishing；2005.

5）Donnellan CA, Fook L, McDonald P, et al. Oxybutynin and cognitive dysfunction. BMJ 1997; 315:1363–1364.

6）Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. Clin Ther 2005;27:144-153.

7）Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Dementia and lower urinary dysfunction: with a reference to anticholinergic use in elderly population. Int J Urol 2008;15:778-788.

8）Sakakibara R, Tateno F, Yano M, et al. Imidafenacin on bladder

and cognitive function in neurologic OAB patients. Clin Auton Res 2013: in press.
9）Sakakibara R, Tateno F, Yano M, et al. Tolterodine activates the prefrontal cortex during bladder filling in OAB patients: a real-time NIRS urodynamics study. Neurourol Urodynam 2013: in press.
10）Sakakibara R, Ogata T, Uchiyama T, et al. How to manage overactive bladder in elderly individuals with dementia? A combined use of donepezil, a central AChE inhibitor, and propiverine, a peripheral muscarine receptor antagonist. J Am Geri Soc 2009;57:1515-1517.

Abstract

Cognitive adverse effects of anticholinergic medication for overactive bladder in PD/DLB

Ryuji Sakakibara, M.D., Ph.D.[1)]

[1)]Neurology, Sakura Medical Center, Toho University

Overactive bladder (OAB) is a common autonomic disorder due mostly to lesions in the micturition-inhibiting area (D1 dopaminergic pathway in the basal ganglia) in Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB). anticholinergic drugs are the mainstay in the treatment of OAB. However, since 1997, anticholinergic adverse events on the cognitive function have been recognized. Drugs with less lipophilic, less permeable through the blood-brain barrier are the choice in the treatment of OAB in elderly neurologic patients.

(Clin Neurol 2013;53:1389-1392)

Key words: cognitive function, anticholinergic drug, overactive bladder, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies