

寄稿

“抗コリン様作用”を深堀する② — 「スコア1」の薬剤の抗コリン様作用—

茂木正樹¹, 劉爽¹, 鈴木康之^{2,3}, 柴田ゆうか⁴, 山田静雄⁵¹ 愛媛大学大学院医学系研究科 薬理学, ² 済生会松山病院 麻酔科,³ 済生会 医療・福祉総合研究所 研究部門,⁴ 日本大学薬学部薬剤師教育センター,⁵ 静岡県立大学大学院薬学研究院 薬食研究推進センター

A Deeper Look at ‘Anticholinergic-like Effects’ Version 2: Anticholinergic-like Function in Score 1 Drugs in the Japanese Anticholinergic Risk Scale

Masaki Mogi¹, Shuang Liu¹, Yasuyuki Suzuki^{2,3}, Yuka Shibata⁴ and Shizuo Yamada⁵¹ Department of Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine,² Department of Anesthesiology, Saiseikai Matsuyama Hospital,³ Research Division, Saiseikai Research Institute of Health Care and Welfare,⁴ Center for Pharmacist Education, Nihon University School of Pharmacy,⁵ Center for Pharma-Food Research (CPFR), Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

要旨

「日本版抗コリン薬リスクスケール」が日本老年薬学会より発表されてから1年が経過し、様々な薬剤の持つ抗コリン作用が注目され、臨床や研究に活用されている。以前我々は、*in vitro*でのムスカリン受容体への結合活性を基に作成された「山田分類」と「日本版抗コリン薬リスクスケール」との間で差異のある薬剤に注目して、ムスカリン受容体を直接拮抗する作用のない薬剤のもつ「抗コリン様作用」についての機序を推察する報告をしたが、そこではスコア2以上の薬剤に注目しており、スコア1の薬剤には焦点を当てなかった。しかし、スコア1の薬剤においても、なぜこの薬剤が抗コリン様作用を持つかについて想定が難しい薬剤が数多く存在することから、今回スコア1の抗コリンリスクを持つ薬剤の想定される抗コリン様作用について文献的考察を行った。

Key words: 抗コリン薬リスクスケール, 抗コリン様作用, 受容体阻害, コリン分泌, コリン放出

背景

「日本版抗コリン薬リスクスケール」が日本老年薬学会より発表され¹⁾, 我々は*in vitro*での薬剤のムスカリン受容体との結合による抗コリン作用を検討した結果(山田分類)^{2,3)}との乖離に着目して、ムスカリン受容体に対する結合能力がないものの、「抗コリン様作用」を示すと考えられる薬剤の作用機序を検討した⁴⁾。この検討では、「日本版抗コリン薬リスクスケール」で乖離するスコア1の薬剤については、該当薬剤数が多かったことや、顕著に乖離する薬剤を取り上げた方が作用機序の違いが明らかになるのではと想定したことから、スコア2以上で乖離する薬剤に着目したが、スコア1の薬剤についても、「なぜ抗コリン作用を持つのだろうか?」と疑問を持ち、今回「“抗コリン様作用”を深堀する」の

第2弾として、スコア1の薬剤に着目し、文献的に検討した。

乖離が見られた薬剤を深堀する

表1は「日本版抗コリン薬リスクスケール」でスコア1とされた薬剤の中で、山田分類では*in vitro*の実験でムスカリン受容体(mAChR)に対する結合能力がないとされた薬剤のリストである。このうち、前論文で述べたヒスタミン(H₁)受容体拮抗薬、ヒスタミン(H₂)受容体拮抗薬、中枢性筋弛緩薬、オピオイド薬、ベンゾジアゼピン(BZ)系薬、多元受容体作用抗精神病薬(MARTA)などに関しては作用機序的に重なる点があると考え、前回の論文の機序を想定した。また、セロトニンに関連する抗うつ薬や抗精神病についてはコリン作動性神経伝達がセロトニンによって調節されていること

表1 山田分類で受容体活性が認められなかった日本版抗コリン薬リスクスケールでスコア1点の薬剤

薬効中分類	薬物	薬効中分類	薬物
Ca拮抗薬	ジルチアゼム, ニフェジピン	ビグアナイド (BG) 類	メトホルミン
K保持性利尿薬	トリアムテレン	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬	エメダスチン, ケトチフェン, フェキソフェナジン, レボセチリジン, ニガチジン
β遮断薬	アテノロール, ベタキソロール, メトプロロール	ヒスタミン (H ₂) 受容体拮抗薬	ファモチジン
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	カプトプリル, トランドラプリル, ベナゼプリル	非ステロイド性抗炎症薬	セレコキシブ
オピオイド作動薬	トリメプチン	複合作用薬	バルプロ酸
カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害薬	エンタカボン	副腎皮質ステロイド	コルチゾン, デキサメタゾン, トリアムシノロン, ヒドロコルチゾン, プレドニゾロン, メチルプレドニゾロン
ビタミンK拮抗薬	ワルファリン	プロトンポンプ阻害薬	ランソプラゾール
クラスIII群	アミオダロン	ベンゾジアゼピン系薬	クロナゼパム, アルプラゾラム, エスタゾラム, フルニトラゼパム, ロラゼパム, クロルジアゼポキシド, ジアゼパム, フルラゼパム, トリアゾラム
グリコペプチド系薬	バンコマイシン	免疫抑制薬	アザチオプリン, シクロスポリン, メトトレキサート
血管拡張薬	ヒドララジン	モノアミン酸化酵素 (MAO-B) 阻害薬	セレギリン
広域ペニシリン系薬	アンピシリン	モルフィナン系オピオイド	オキシコドン, モルヒネ
ジギタリス製剤	ジゴキシン	リチウム	リチウム
硝酸薬	一硝酸イソソルビド, 硝酸イソソルビド	リンコマイシン系薬	クリンダマイシン
浸透圧利尿薬	イソソルビド	ループ利尿薬	フロセミド
セロトニン・ドパミン拮抗薬 (SDA)	プロナンセリン	レボドパ含有製剤	カルビドパ/レボドパ, レボドパ
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)	ベンラファキシン	選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)	エスシタロプラム, フルボキサミン
その他のオピオイド	タベンタドール	多元受容体作用抗精神病薬 (MARTA)	アセナピン
その他の冠拡張薬	ジピリダモール		
その他の抗うつ薬	トラゾドン		
中枢性筋弛緩薬	メトカルバモール		
中枢性非麻薬性鎮咳薬	デキストロメトルファン		
中枢性麻薬性鎮咳薬	コデイン		
鎮咳去痰薬	グアイフェネシン		
痛風発作寛解・予防薬	コルヒチン		
ドパミンD ₂ 受容体部分作動薬 (DPA)	アリピプラゾール		
ドパミン受容体拮抗薬	メトクロプラミド		
ドパミン受容体刺激薬	プラミベキソール, プロモクリプチン, ロチゴチン		
トリプタン系薬 (5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬)	スマトリプタン, ゴルミトリプタン, ナラトリプタン		
バルビツール酸系薬	フェノバルビタール		

から⁵⁾, 作用機序が推察されると考え割愛した。また、薬剤数が多く、個別の検討は膨大になるため、今回は主に薬効別の検討を主とした。結果として、表2に挙げる薬剤についての抗コリン様作用を検討した。

乖離が見られた薬剤の作用機序について

抗コリン作用について改めて復習すると、副交感神経作用、すなわち心拍数減少、末梢血管拡張、腸蠕動亢進、気管や子宮収縮、腺分泌亢進、縮瞳、眼圧低下などの症状は、アセチルコリン (ACh) がGタンパク質共役型受容体 (GPCR) であるmAChRに作用する場合であり、副交感神経節後線維刺激作用による。一方で自律神経節前神経、運動神経において、AChはイオンチャネルであるニコチン受容体 (nAChR) に結合して神経細胞の興奮を引き起こす。故に主な抗コリン作用はmAChRの拮抗作用であり、頻脈、動悸、排尿障害、尿

閉、眼圧上昇、眼の乾燥、口渇、便秘、発汗抑制などを起こす薬剤を抗コリン薬と考えるが、神経作動物質として働くアセチルコリンはmAChRおよびnAChRのどちらにも関与することから、記憶や認知機能など脳機能には両受容体の関与が示唆される⁶⁾。またnAChRの抑制は副交感神経節の伝達が阻害されることにより節後ニューロンの活性が抑えられ、副交感神経刺激が抑えられるとも考えられる。したがって中枢系に関連する副作用についてはnAChRに対する抗コリン作用もあると考え、また、mAChRの上流でnAChRへの影響が抗コリン作用に関連する可能性もあり、nAChRについても検討した。

次に、前論文の考察に記載したように、抗コリン様作用として、mAChRへのACh結合の直接阻害作用だけでなく、α₂-アドレナリン受容体作動薬やγ-アミノ酪酸 (GABA) 受容体の活性化、NMDA受容体の抑制な

表2 表1から前回の論文で機序が推定される薬剤を除いた今回検討する日本版抗コリン薬リスクスケールでスコア1点の薬剤

薬効群	薬効群中分類	薬物
降圧薬	Ca拮抗薬	ジルチアゼム, ニフェジピン
	β 遮断薬	アテノロール, ベタキソロール, メトプロロール
	アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬	カプトプリル, トランドラプリル, ベナゼプリル
	血管拡張薬	ヒドララジン
利尿薬	ループ利尿薬	フロセミド
	K保持性利尿薬	トリアムテレン
	浸透圧利尿薬	イソソルビド
狭心症治療薬	硝酸薬	一硝酸イソソルビド, 硝酸イソソルビド
	その他の冠拡張薬	ジピリダモール
強心薬	ジギタリス製剤	ジゴキシン
抗不整脈薬	クラスIII群	アミオダロン
副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド	コルチゾン, デキサメタゾン, トリアムシノロン, ヒドロコルチゾン, プレドニゾン, メチルプレドニゾン
免疫疾患治療薬	免疫抑制薬	アザチオプリン, シクロスポリン, メトトレキサート
片頭痛・慢性頭痛治療薬	トリプタン系薬(5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬)	スマトリプタン, ゴルミトリプタン, ナラトリプタン
パーキンソン病治療薬	カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害薬	エンタカポン
	ドパミンD ₂ 受容体部分作動薬(DPA)	アリピプラゾール
	ドパミン受容体拮抗薬	メトクロプラミド
	ドパミン受容体刺激薬	プラミベキソール, プロモクリプチン, ロチゴチン
	レボドパ含有製剤	カルビドパ/レボドパ, レボドパ
	モノアミン酸化酵素(MAO-B)阻害薬	セレギリン
気分安定薬	リチウム	リチウム
抗てんかん薬	複合作用薬	バルプロ酸
抗菌薬	グリコペプチド系薬	バンコマイシン
	広域ペニシリン系薬	アンピシリン
	リンコマイシン系薬	クリンダマイシン
糖尿病治療薬	ビグアナイド(BG)類	メトホルミン
消化管疾患治療薬	プロトンポンプ阻害薬	ランソプラゾール
鎮痛薬	非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)	セレコキシブ
痛風発作寛解・予防薬	痛風発作寛解・予防薬	コルヒチン
抗血栓薬	クマリン系薬(ビタミンK拮抗薬)	ワルファリン
鎮咳薬	鎮咳去痰薬	ゲアイフェネシン

どの影響によるACh放出に影響を与えてAChの作用量を減らすと考えられる薬剤や、AChエステラーゼ(AChE)やコリンのリサイクルなどに影響を与える薬剤も抗コリン薬となる可能性を示した。そこで、その機序を参考に、抗コリン様作用として図1、図2の可能性を挙げ、今回検討する薬剤にも各機序があるかを検討し、該当すると思われる薬剤を表3にまとめた。

乖離が見られた薬剤の個別の検討

1) 降圧薬

降圧薬には、Ca拮抗薬、K保持性利尿薬、 β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、血管拡張薬などが挙げられているが、クラス別のすべての薬剤が該当する訳ではなく一部の薬剤が挙げられている。例えばCa拮抗薬では非ジヒドロピリジン系のジルチアゼムとジヒドロピリジン系のニフェジピンが挙げられており、他のCa拮抗薬は含まれない。この理由として、薬剤特異的な作用の可能性も否定はできないが、使用頻度

の高い薬剤であるために、臨床的代表薬として前面に出ている可能性が高いとも言える。また、薬物作用の検討実験や臨床研究では、例えばCa拮抗薬であればジルチアゼムやニフェジピンが代表的なCa拮抗薬として使用される面もあり、結果として様々なデータが蓄積された影響もあるだろう。そこで、Ca拮抗薬のCaチャンネルの拮抗作用自体に着目して抗コリン様作用との関連を検討し、例えばCaチャンネル拮抗作用と抗コリン作用との関連性が示されるなら、程度の差こそあれ、抗コリン薬リスクスケールに該当しない同クラスの薬においても、抗コリン様作用が推察されると言えるかもしれない。

A) Ca拮抗薬

AChの放出にカルシウムチャンネルが関与するかを検討した報告があり⁷⁾、L、N、P、またはQタイプではないCaチャンネルがACh放出に関与するとしている。またNとP/Qタイプ(Lタイプではない)チャンネルの両方がACh放出に関与するとの報告もある⁸⁾。しかし、ここからはLタイプCaチャンネル阻害の影響は示唆され

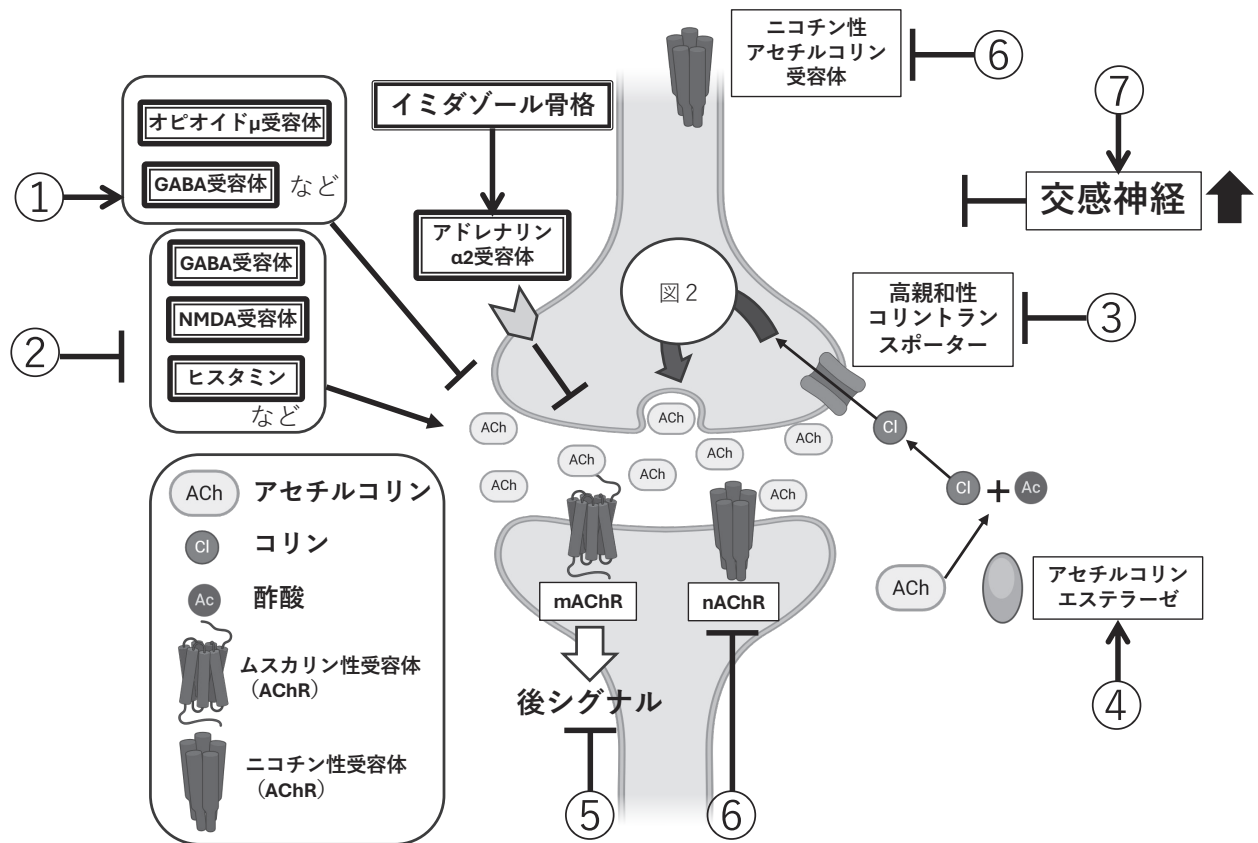


図1 抗コリン様作用として推定される作用機序（神経終末外部）

①～⑦は各受容体や酵素などに影響を与える薬剤を示し、→は対応する受容体や酵素を活性化、増加する作用を、—|は抑制する作用を示す。このような作用を起こす①～⑦の薬剤は抗コリン様作用を起こす可能性がある。図中の図2と書かれた部位は図2を参照。

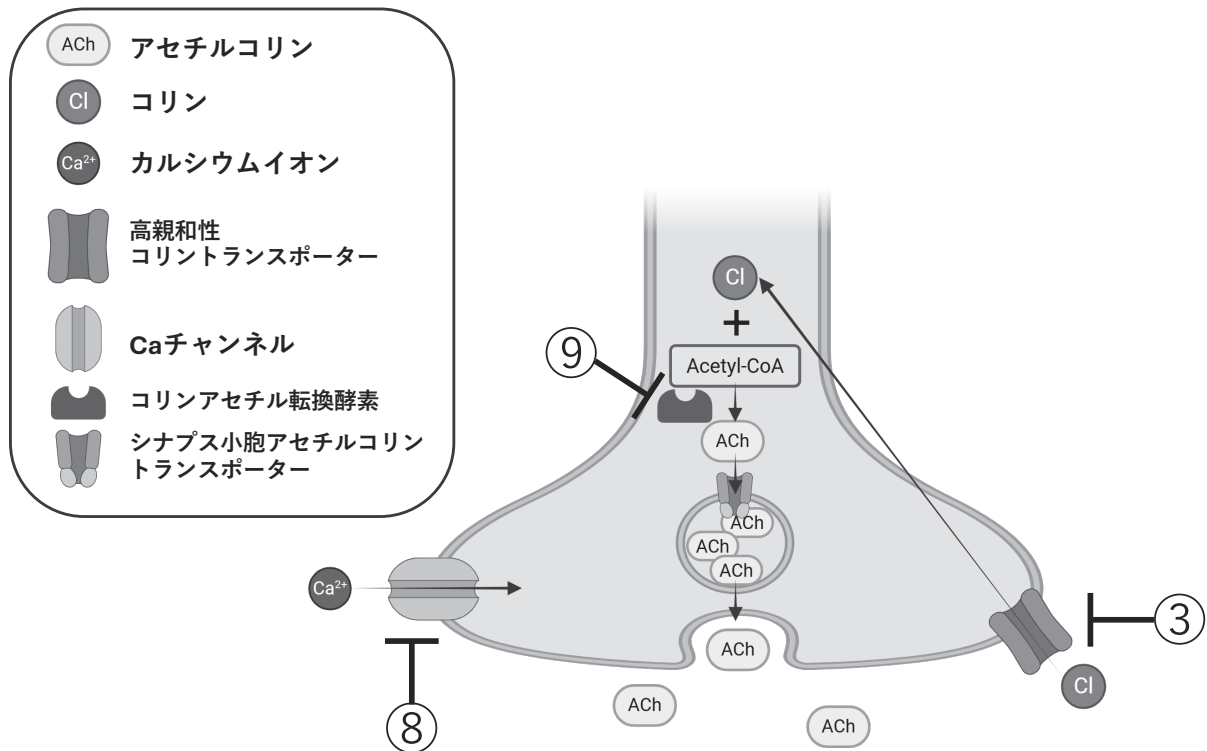


図2 抗コリン様作用として推定される作用機序（神経終末内部）

③、⑧、⑨は抗コリン様作用につながる薬剤の抑制箇所を示す。

表3 図1における推定される機序(A~I)に該当するスコア1点の薬剤の分類表

該当部位	想定機序	薬剤	
①		抑制を促進	バルプロ酸
②	アセチルコリン放出	増加を抑制	フロセミド, 抗パーキンソン病薬, ジビリダモール, ステロイド, トリプタン系薬, グアイフェネシン, コルヒチン
		抑制 (詳細不明)	Ca拮抗薬, ENaC阻害薬
③	高親和性コリントランスポーター抑制	ENaC阻害薬, 免疫抑制薬	
④	アセチルコリンエステラーゼ活性化促進	ENaC阻害薬, 免疫抑制薬, ワルファリン	
⑤	ムスカリン性アセチルコリン受容体後シグナル抑制	アミオダロン?	
⑥	ニコチン性アセチルコリン受容体活性化抑制	Ca拮抗薬, β 遮断薬?, ACE阻害薬 ENaC阻害薬, ジゴキシン, ステロイド, シクロスポリン?, トリプタン系薬, 抗菌薬, セレコキシブ	
⑦	交感神経の活性化による副交感神経抑制	ヒドララジン?, イソソルビド?, 硝酸イソソルビド?, ジゴキシン?	
⑧	コリン作動性神経終末活性化抑制	リチウム?, コルヒチン?	
⑨	コリンアセチル転換酵素阻害作用	ランソプラゾール	

ない。一方で、前論文のテオフィリンの項でも述べたが、ラットの運動板において互いに排他的に働くM1受容体とA2A受容体の競合は、運動ニューロンからのACh放出を促進するために重要であるが、この競合はL型Caチャネルを介したCa²⁺の流入によって起こるとされる⁹⁾。また、ニフェジピンが、AChによって誘発されるカルシウムイオンの増加を約50%減少させたとの報告もある¹⁰⁾。nAChRアゴニストであるジメチルフェニルピペラジニウムの作用を、L型Caチャネル拮抗薬のニフェジピン、ジルチアゼムまたはベラパミルが阻害したという報告があり¹¹⁾、ジルチアゼムは神経細胞のnAChRに直接作用し、イオンの流入、細胞の脱分極、およびその後のCa²⁺の流入とカテコールアミンの放出をブロックするとの報告がある¹²⁾。また、ジルチアゼムには $\alpha 7$ nAChR機能を完全に阻害するという作用も報告されており¹³⁾、以上より、Caチャネル拮抗作用は、AChの放出抑制やnAChR活性の抑制により「抗コリン様作用」を誘導する可能性が示唆される。

B) β 遮断薬

β 遮断薬はアテノロール、ベタキソロール、メトプロロールの3剤が該当するが、3剤に共通するのは $\beta 1$ 選択性で内因性交感神経刺激作用 (ISA) (-) である。Wesslerらはモルモットの摘出器官を用いた検討から、 β アドレナリン受容体の活性化により肺副交感神経の神経効果接合部からのACh放出の阻害が起こること、またこの関連受容体としてラットは $\beta 1$ が、モルモットは $\beta 2$ が関与することを報告している¹⁴⁾。一方でZhangらは馬の気管断片を用いた検討で $\beta 2$ 受容体の活性化がACh放出を増強するとの報告をしており結果が一定しない¹⁵⁾。また、ラット肥満細胞からのACh誘発のヒスタミン分泌をアドレナリンが用量依存的に阻害し、その作用が β 遮断薬で逆転することから、 β 受容体が肥満細

胞からのコリン作動性ヒスタミン放出を阻害すると考えられる¹⁶⁾。ヒスタミンはアセチルコリンの放出を増やすことから、これらの作用からは β 遮断薬の使用はACh放出を増やす方向になってしまう。またアドレナリン β 受容体の作用とアセチルコリン放出との関連は種によっても異なるようで機序の想定は難しい。一方で、2010年頃に β 遮断薬には膀胱がんや卵巣がんなどの進展抑制効果が期待されるとの報告があり、その中に β 遮断薬の使用で、AMP依存性の細胞内シグナル伝達、cAMP依存性の上皮増殖因子の放出、およびPKA依存性の血管内皮増殖因子の放出を遮断することによってがんの進展を抑制する作用が示されている。またcAMP媒介のサブユニット構築を阻害することによって $\alpha 7$ nAChRを下方制御する可能性が示されている¹⁷⁾。また、 $\alpha 7$ nAChR刺激はノルアドレナリンとアドレナリンの放出を誘導し¹⁸⁾、 β 遮断薬によりさらに $\alpha 7$ nAChRが抑制されることが考えられる。一方、認知機能を検討した報告で、アテノロールやプロプラノロールはスコポラミンで低下する放射線迷路のパフォーマンスをさらに悪化させると報告されている¹⁹⁾。このことから、mAChR拮抗作用を β 遮断薬が増強する可能性が示唆され、その作用機序に $\alpha 7$ nAChRの抑制作用も加わり、認知機能低下に関して抗コリン様作用が生じている可能性がある。さらには、 β 遮断薬を用いることにより、他のアドレナリン受容体が相対的に活性化し、あるいは作用が顕在化するなどの可能性もあり、例えば $\alpha 2$ 受容体の相対的活性化が抗コリン様作用に関与することも推察されるが詳細は不明である。

C) ACE阻害薬

ACE阻害薬はレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬の一つであるが、興味深い点として、同系統薬剤であるアンジオテンシン1型受容体 (AT₁) 拮抗薬

(ARB)は抗コリン薬リスクスケールには含まれていない。そのためACEとAChとの関連についてまず検討してみたが、ACE阻害薬によるACh作用を直接抑制する作用の報告はほとんどなかった。むしろ脳血流やAChレベルを上げることにより抗コリン薬によって誘導される記憶障害に抑制的に働くという報告や²⁰⁾、キニンに関連するシグナルもAChの作用を促進するとの報告が主であり、説明できる機序は見つからなかった。また、アンジオテンシンIIはAChの放出や機能を阻害するとの報告も散見し²¹⁻²³⁾、アンジオテンシンIIの産生が抑制されるACE阻害薬よりはARBの方が抗コリン様作用を誘導するのではないかと考えられた。このように作用機序の解明は難航を極めた。1998年にTsudaらがラット線条体を用いた*in vitro*研究より、カプトプリルが中枢神経系においてドパミンとアセチルコリンの両方の放出を阻害することにより、ドパミン作動性およびコリン作動性の両方の神経伝達を阻害する可能性を報告している²⁴⁾。2012年にTsudaは中枢神経における脳内RASと神経伝達物質との関連について総説を報告しているが、その中で、RASのクラシカルアーム(臓器障害性シグナル:ACE/アンジオテンシン/AT₁)がGABAを低下させることを示している。しかし、主にAT₁受容体の関与を提示しており、この点でもACE阻害薬の関与は考えにくい。一方Narayanaswamiらは、視床下部スライスを用いた検討でロサルタンがニコチン誘発性のノルエピネフリン放出を濃度依存的に阻害し、 $\alpha 4\beta 2$ および $\alpha 7nAChR$ の活性化を抑制する可能性を示している²⁵⁾。また、アンジオテンシンIIの作用とコリン作動性伝達の間には正の相互作用があるとの報告があり²⁶⁾、特にアンジオテンシンIIの中枢性昇圧効果がmAChRおよびnAChRを介して部分的に誘導され、バソプレシンV1受容体を介してこの効果に関与するとの報告もある²⁷⁾。こうした報告から、アンジオテンシンIIの産生抑制の影響とも解釈できるかもしれないが、ARBでも同様の作用が得られるのであり、ACE阻害薬の抗コリン様作用の機序想定は今回難しかった。

D) ヒドララジン

ヒドララジンの作用機序は、末梢細動脈の血管平滑筋に直接作用して血管を拡張する降圧作用であるが、実際ヒドララジンの血管平滑筋への作用機序はよくわかっていない。一つの機序として筋小胞体からのIP₃誘発性のCa²⁺イオンの放出を阻害する作用がある²⁸⁾。しかし、この作用がAChの分泌に直接影響を与えることは考えにくい。ヒドララジンは細動脈を拡張させ末梢抵抗を減少させるが、静脈側の拡張効果はないため、圧反射を介した静脈収縮が起こり、その結果、心臓への静脈還流が増加し、カテコールアミンを介した心臓の正の変力性刺激および変時性刺激が直接起こると言われる²⁹⁾。そのため、

交感神経優位な状況となり副交感神経作用が抑制されることで間接的に抗コリン作用が起こるのかもしれない。

2) 利尿薬

A) フロセミド

古くから、活動電位や神経伝達物質に対するフロセミドの効果がアメフラシのニューロンを用いて研究されてきた。ScappaticciらはフロセミドがGABAおよびAChに対する塩化物依存性応答の振幅を大幅に減少させ、脱分極方向にシフトさせることを報告し³⁰⁾、GABA-A受容体の非競合的特異的阻害剤であると報告している³¹⁾。一方、GABAは、摘出されたモルモット回腸からのACh放出を誘発するが³²⁾、KaewsaroらはGABA-A受容体をブロックして誘導される腸管(特に回腸および近位結腸)の収縮をフロセミドが軽減することから、GABA-A受容体の抑制を介してAChの放出を減少させている可能性をマグヌス管による研究成果から報告している³³⁾。GABAとAChに関しては、前回の報告でGABA-Aアゴニストで線条体におけるAChの放出低下が起こるとの論文を紹介しており³⁴⁾、腸管ではGABAはACh放出するとのことで混乱する内容であるが、フロセミドはGABA受容体に影響を与え「抗コリン様作用」を誘導している可能性がある。

B) トリアムテレン

現在日常的に使う機会は少ないが、腎集合管の管腔側にある上皮性ナトリウムチャンネル(ENaC)の阻害薬で、カリウム保持性利尿薬に分類される。トリアムテレンとAChの関連を示す報告は検索できなかったが、ENaC阻害薬であるベンザミルを用いた報告からは、ウサギ腎皮質における内因性AChの放出メカニズムについて微小透析技術を用いて調べたところ、ベンザミル投与により透析液ACh濃度が大幅に減少したとされる³⁵⁾。一方で、ENaC阻害薬であるアミロライドは内側手綱核ニューロのニコチン性ACh受容体に対して阻害効果がある³⁶⁾。また、ACh合成に対する高親和性コリントランスporter(CHT1)とマウスコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)を発現させた細胞株を用いて行った実験より、アミロライドはACh合成を抑制する³⁷⁾。こうしたことから、トリアムテレンの作用とは言い切れないが、ENaCに関連する薬剤がAChの合成と放出、nAChRの阻害効果を持つことで抗コリン様作用を誘導するのかもしれない。

C) イソソルビド

イソソルビドは体内でほとんど代謝を受けないことから、濃厚液を大量に投与した場合に組織中の水分を血液中に移動させる浸透圧利尿薬として使用される。副作用として利尿効果が強く出るため低血圧を来す。イソソルビドをベースに作成したAChE阻害薬³⁸⁾、ブチルコリンエステラーゼ阻害薬が報告されている³⁹⁻⁴¹⁾。これは

イソソルビド化合物がブチルコリン基質と構造的に類似しており、イソソルビドが AChE (特にブチルコリンエステラーゼ) により分解されるため、競合阻害剤としての設計や構造解析のテンプレートとして利用できるためである⁴²⁾。したがって、イソソルビドは AChE 阻害薬的な作用を有しているのではないかと考察される。しかし、この機序からは抗コリン作用とは逆の作用を起こすこととなり説明がつかない。そう考えると、ヒドララジンの項目で示したように、低血圧に伴った相対的交感神経の活性化が副交感神経抑制を誘導しているのではないかと推察する。

3) 心臓関連薬

A) 硝酸薬

ACh 放出が内因性一酸化窒素 (NO) の増強影響下にあり、内皮由来血管弛緩因子として ACh によって放出され、さらに NO 供与体が ACh 放出速度の顕著な増加を引き起こすことが知られていることから⁴³⁾、硝酸薬は内皮細胞の障害がなければ ACh を抑制する方向には働かないと思われる。また、イソソルビドの項目に示したように、イソソルビド自体が AChE の標的となり分解されるような構造上の影響も考えると、やはり抗コリン作用とは逆の影響がありそうである。したがって硝酸薬の抗コリン様作用としては、前述したヒドララジン、イソソルビドの項目で考察したような、血圧の低下に伴う交感神経の活性化の関与を想定する。

B) ジピリダモール

ジピリダモールは血中のアデノシン濃度を上昇させることにより冠血管を拡張する作用がある。前論文において、アデノシン受容体に対する拮抗作用を持つテオフィリンにおける抗コリン作用を検討した。その中で、一部のコリン作動性末端では、アデノシンは ATP の分解産物でアセチルコリンの放出を阻害することが知られており、テオフィリンはアデノシンの作用を拮抗してアセチルコリンの放出を促進する作用の方が強いことに言及し、別の機序の可能性を想定した⁴⁴⁾。したがって、この作用をジピリダモールに当てはめると、ATP の分解産物でアデノシン濃度を上昇させることにより、アセチルコリンの放出を阻害していると考えられる。

C) ジゴキシン

ジギタリス製剤は、 Na^+/K^+ ATPase を阻害することにより、細胞内の Na^+ 濃度を上昇させ、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換系の抑制により、細胞内の Ca^{2+} イオン濃度が増加するために心筋収縮力が増加する。ジゴキシンの副作用として少量投与では迷走神経緊張亢進による徐脈化作用があり、一般的にはコリン作用を誘導するように思われる。しかし、ラットの心筋細胞を用いた検討から、高用量のジゴキシンはラット心臓のノルエピネフリン濃度を増加させる一方で ACh 濃度を減少させ、このメカニズムと

して自律神経系の機能変化の関連性が報告されている⁴⁵⁾。また、nAChR と Na^+/K^+ ATPase が膜関連調節複合体の一部として相互作用する可能性が示されている⁴⁶⁾。このことから、ジギタリスにより nAChR の機能が抑制されると考えられる。また、ジゴキシンについては投与濃度によって影響が異なりそうである。

D) アミオダロン

アミオダロンは心筋の K チャネル遮断作用により活動電位持続時間や有効不応期を延長させるが、Na チャネル、Ca チャネル遮断作用および抗アドレナリン作用など作用機序は複雑である。アミオダロンに関してはアロステリック部位を介してムスカリン (M5) 受容体と相互作用することが報告されている。しかし、これはポジティブアロステリックモジュレーターとして働きコリン作動性である⁴⁷⁾。一方でモルモットの胃腸管を用いた検討ではアミオダロン投与下で、ACh 誘発性の腸管収縮が阻害され、 Ca^{2+} イオンの関与が示唆された⁴⁸⁾。抗不整脈薬では Na チャネル遮断薬であるシベンゾリンとジソピラミドによる抗コリン作用が知られているが、ジソピラミドの効果は主に mAChR の遮断によって起きるのに対し、シベンゾリンはムスカリン性 K チャネル自体および/またはチャネルに結合した GTP 結合タンパク質の阻害によるものと考えられる⁴⁹⁾。アミオダロンにおいても ACh 感受性ムスカリン性 K チャネル自体および/または関連する GTP 結合タンパク質の機能を抑制する作用により心房細動に対する抗不整脈作用が報告されており、シベンゾリンと似た抗コリン作用の可能性がある⁵⁰⁾。すなわち、ムスカリン受容体が活性化した後には効果器で起こる反応としての K チャネルの活性化を低下することによる抗ムスカリン受容体作用と言える。

4) ステロイド

ストレスに伴う視床下部-下垂体-副腎軸の活性化により循環グルココルチコイドが増加する。またストレスに反応して海馬の ACh およびグルココルチコイドの放出が増加することが若いラットで観察されるが、高齢ラットでは観察されないとする報告もある⁵¹⁾。一方で、ラットの海馬細胞株を用いた検討から、海馬コリン作動性神経刺激ペプチド前駆体タンパク質 (HCNP-pp) が合成グルココルチコイドであるデキサメタゾン治療により大幅に減少することが報告されている⁵²⁾。この現象により HCNP レベルの低下をもたらす、ACh 生成の損失に寄与すると考えられる。またステロイドは、nAChR と非競合的に直接相互作用することも知られている^{53,54)}。

5) 免疫抑制薬

免疫抑制薬としては、アザチオプリン、シクロスポリン、メトトレキサートの 3 剤が挙げられている。アザチオプリンは生体内で 6-メルカプトプリンに分解され、核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用を示す。シ

ククロスポリンはカルシニューリンの脱リン酸化酵素活性阻害により、メトトレキサートは葉酸代謝拮抗作用、すなわち細胞増殖抑制作用により抗体産生やリンパ球増殖などを抑制することで免疫抑制作用が誘導される。したがって作用機序は三者三様であり、まず別々に分けて考えてみる。各薬剤とアセチルコリンとの関連を示す文献を検索すると重症筋無力症における治療との関連論文ばかりで目立った抗コリン作用は認められなかった。アザチオプリンについては猫のひらめ筋調整物で検討した結果から、神経筋伝達において運動神経終末におけるホスホジエステラーゼの阻害により、スクシニルコリンによって引き起こされる神経筋遮断を強化したことが報告されていることからニコチン性コリン作用に対してはコリン作動性様作用を示す⁵⁵⁾。シクロスポリンはカルシニューリンに影響を与えるが、カルシニューリンに関連した細胞内シグナルは、筋肉におけるACh受容体の再分布に影響を与える⁵⁶⁾。また、毛様体神経節ニューロンを用いたパッチクランプ法により、 $\alpha 7nAChR$ はニコチンで繰り返し攻撃されると受容体応答が大幅に低下するランダウンが起こるが、シクロスポリンはランダウンを増加させる⁵⁷⁾。また、シクロスポリンはM1 mAChRの活性化が起こす内因性一過性受容体電位標準サブタイプ6 (TRPC6) チャネルとの複合体形成を維持する働きがある⁵⁸⁾。さらにシクロスポリンは自発的ACh放出を高める作用もあるようで⁵⁹⁾、メトトレキサートに関しては、ACh作用に対してはプラスにもマイナスにも作用するようであり、その一部として抗コリン様作用があるかもしれない。メトトレキサートはAChによる唾液分泌を促進する効果があり、 β アドレナリン作動性活性を増加させるためではないかと考察されている⁶⁰⁾。同様にメトトレキサート投与ラットでは血漿中のエピネフリンやノルエピネフリンレベルが対象よりも4~14倍高いことが報告されている⁶¹⁾。メトトレキサートは松果体のジヒドロピオプテリンあるいはピオプテリンを増加させる⁶²⁾。こうしたカテコラミン生合成の補因子を増やす影響などで交感神経活性を増やす影響が抗コリン様作用につながっているかもしれないが、明確な機序にはつながらない。

次に、免疫抑制剤により免疫関連の細胞の機能低下が起きた場合、すなわち免疫抑制剤の使用による免疫細胞の変化に伴ったコリン作動性システムへの影響について考えた。興味深いことに、T細胞、B細胞、マクロファージ、樹状細胞はすべて、機能的なコリン作動性システムに必要な成分のほとんどを発現している。これには、ChAT、ムスカリン性およびニコチン性受容体、およびAChEが含まれ、例えばT細胞の免疫学的活性化は、ChATおよびAChE発現を含むコリン作動性を活性化する⁶³⁾。したがって、免疫抑制剤の投与により免疫

細胞の機能が低下し、コリン作動性の活性化が抑制されることが抗コリン様作用に働いている可能性がある。

6) 片頭痛薬 (トリプタン系薬)

トリプタン製剤はセロトニン5-HT₁受容体、特に5-HT_{1B}、5HT_{1D}受容体に作用して、選択的にセロトニン受容体を作動させ、頭痛発作時に過度に拡張した頭蓋内外の血管を収縮させることにより片頭痛を改善する。海馬レベルでセロトニン作動性とコリン作動性は相互作用して認知機能に影響している⁶⁴⁾。特に5-HT_{1A}受容体刺激は神経の過分極を促し、海馬における神経活動を抑制することが知られている⁶⁵⁾。5-HTは、モルモット筋腸神経叢調製物において [³H]-AChの自発的放出の一時的な増加と電気的に誘発された放出の阻害を誘導したことから⁶⁶⁾、モルモットではコリン作動性神経上に2種類の5-HTが存在し、活性化によりAChの放出を阻害する受容体がある。故にヒトにおいてもトリプタン製剤でAChの放出が阻害される可能性がある。一方で、トリプタン製剤にはnAChRと非競合的に直接相互作用することが知られている^{53,54)}。このための影響も考えられよう。

7) 抗パーキンソン病薬

抗パーキンソン病薬に関しては目的として脳内のドパミンを上昇させることであり、それぞれの薬剤によりドパミンが増加する。例えば消化管においては、副交感神経終末で、ドパミンがドパミン受容体に結合するとAChの放出が抑制され、一方、セロトニン受容体(5-HT₄受容体)が活性化するとAChの放出が促進される。パーキンソン病ではドパミンが不足しAChが過剰になっているため、抗コリン薬を治療に用いることもある。このようにドパミンとAChは逆の動きをすることから、ドパミンを上昇させる薬剤の投与によりAChの作用は低下すると考えられる。前回の論文で記載したアママンタジンは神経細胞からドパミンの遊離を促進してドパミンを増やす薬剤でもあり、こうしたドパミンとAChのアンバランスの解消として抗コリン作用を起こしていた可能性もある。

8) リチウム

リチウムは躁うつ病(双極性障害)の治療に用いられるが、作用機序についてはよくわかっていなかった。しかし、2014年にイノシトール合成酵素であるイノシトールモノフォスファターゼの働きを抑える作用によることが示された⁶⁷⁾。AChはイノシトールリン脂質代謝を亢進させ、Ca²⁺の細胞内流入を起し細胞増殖などが誘導される。しかし、基質としてのイノシトールが減るとすれば、結果的に抗コリン作用が誘導されるのではないかと考えられる。

9) バルプロ酸

バルプロ酸は、GABAトランスアミナーゼを阻害し

てGABAの量を増加させることにより抗痙攣作用を有する。前述したように、GABA-A アゴニストで線条体におけるAChの放出低下が起こることから³⁴⁾、GABAの増加がAChの放出低下につながっている可能性がある。

10) 抗菌薬

ゲンタマイシンやトブラマイシンなどのアミノグリコシド系抗生剤はカルシウムイオンと拮抗してコリン性神経終末からのACh放出を抑制することは教科書的にも示されている。一方、今回スコア1に挙げられている、バンコマイシン⁶⁸⁾、クリンダマイシン⁶⁹⁾にも神経筋遮断が誘発・強化されることが報告されている。al Ahdalら⁶⁹⁾が、アミノグリコシド系薬剤やクリンダマイシン、エリスロマイシン、ペニシリン、テトラサイクリンなどの抗菌薬による神経筋遮断作用を報告しており、その理由としてCa²⁺イオン依存性であったり、ACh依存性であったりとされるが、クリンダマイシンの作用には抗AChE治療では回復しなかったとしている⁶⁹⁾。Konopkaらはクリンダマイシンの神経伝達阻害はnAChRの遮断によるものと報告している⁷⁰⁾。以前、市販されていたテリスロマイシンにはnAChRの阻害作用があり重症筋無力症の悪化や視覚障害、肝不全、意識消失などの副作用などにより現在は使用されていないものの、表2に掲示した抗菌薬においてすべて確認はできていないが、抗菌薬にはnAChRの阻害作用が関連している可能性がある。

11) ランソプラゾール

プロトンポンプ阻害剤(PPI)が認知症のリスクを大幅に増加させることが一時期危惧されたが、明確な結論は出ていない⁷¹⁾。その際に指摘されたのが、抗コリン作用である。Kumarらは*in silico*のドッキング解析により、PPIがChATの阻害薬として働く可能性を報告している⁷²⁾。あくまでも*in silico*の結果ではあるが、こうした作用が影響している可能性がある。

12) セレコキシブ

セレコキシブは炎症部位で誘導されるCOX-2を選択的に阻害して、COX-2由来のプロスタグランジン類の合成を抑制することにより、消炎・鎮痛作用を示す薬剤である。COX-2はAChなどの神経伝達物質と相互作用することが知られており、統合失調症に対する補助療法や抗うつ薬としての効果が期待されている⁷³⁾。一方、スコボラミン誘発性ADモデルにおいてマイクロカプセル化されたセレコキシブの神経保護効果が報告されており、セレコキシブはコリン作動性経路を活性化することが示唆される⁷⁴⁾。別の経路として、 $\alpha 7nAChR$ は、神経系と免疫系を結び付けるコリン作動性抗炎症経路として重要とされており、 $\alpha 7nAChR$ アゴニストは、COX-2の発現を減少させる。さらにモリス水迷路でトレーニング

したマウスの両側海馬にセレコキシブを投与すると空間記憶保持が阻害されるが⁷⁵⁾、ニコチンを海馬内に注入するとこの阻害が防止されると報告されている⁷⁶⁾。推察ではあるが、セレコキシブは $\alpha 7nAChR$ との相互作用があり、その受容体作用を抑制している可能性がある。

13) コルヒチン

コルヒチンは微小管タンパク質(チューブリン)に結合することにより顆粒球等の繊維性微小管の収縮(脱重合)と消滅を起こし、炎症域への顆粒球の遊走阻害と顆粒球の代謝活性、食活性の減少を起こすことで炎症反応を抑制する⁷⁷⁾。一方でコルヒチンは肥満細胞からのヒスタミン含有顆粒遊離を抑制する作用を有する⁷⁷⁾。これは古くLagunoffらが報告しているが、肥満細胞をコルヒチンに暴露することにより、細胞が球状から非常に不規則で、偏心した核を含む細長い形状に変化する。しかし、ポリミキシンBによる刺激時にヒスタミン放出能力の80%を保持していることから、必ずしも微小管の破壊がヒスタミンの分泌阻害に関与しているわけではないとする論文もある⁷⁸⁾。いずれにしても、この抗ヒスタミン的な作用が抗コリン様作用につながっている可能性がある。また、コルヒチンには細胞内へのCa²⁺イオンの流入を減少させる作用(ヘミコリニウム様作用:AChの合成や神経伝達を阻害する作用)があるとされる⁷⁹⁾。またコルヒチンにはマウス脊髄細胞においてChAT活性を増加させ、AChEを抑制することが報告されている⁸⁰⁾。こうした作用はコリン作動性に働くが、これらの様々な影響があるため、抗コリン様作用はあるにしても、そのレベルは高くないのかもしれない。

14) ワルファリン

ワルファリンはビタミンKの作用に拮抗することで、血液凝固因子の産生を抑えて血液凝固を阻害し、抗凝固作用をあらわす。ワルファリンがなぜ抗コリン様作用を示すのか? なかなか難問である。しかし、ビタミンKの作用として、神経保護効果が報告されている⁸¹⁾。塩化アルミニウムにおける神経変性誘導マウスにおいてビタミンK₂を投与すると炎症や酸化ストレスマーカーの増大が軽減し、AChEの低下を抑制してAChのレベルを増加させる。このことから、ACh増加方向に働き神経保護に関与するビタミンKの作用をワルファリンは低下させることにより抗コリン様作用を起こしていると考えられる。

15) グアイフェネシン

グアイフェネシンは明確な機序のわからない鎮咳・去痰作用を持つ呼吸器用の薬剤であるが明確に抗コリン様作用を示す報告はなかった。また、グアイフェネシンはコリン作動性経路を刺激し、気道粘膜下腺からの粘液分泌を増加させる可能性がある⁸²⁾。グアイフェネシンはケタミンやキシラジンと混合して競走馬の静脈麻酔に使わ

れたり、単独でウサギの麻酔に使うことができるという報告があり⁸³⁾、インタビューフォームには筋弛緩作用、気道分泌増加作用、抗痙攣作用、中枢鎮静作用を有すると記載されている。そのため、麻酔薬としての作用に注目して、GABA あるいはNMDA への作用を調べたところ、グアイフェネシンはプロパンジオール系薬剤で、プロパンジオール系薬剤の代表薬であるメフェネシンにはNMDA 遮断作用を持つ可能性が報告されている⁸⁴⁾。そのため構造が似るグアイフェネシンにも同様のNMDA 遮断作用がある可能性が示唆され⁸⁵⁾、別のグループからもグアイフェネシンとアンドログラフォリドの組み合わせが抗痙攣作用に効果があり、その作用機序としてNMDA 受容体に相乗的な影響を与えているためとしている⁸⁶⁾。ここから推察するに、NMDA 受容体への遮断作用が抗コリン様作用につながっているのかもしれない。

副作用から考える

次に、作用機序はわからないがここに挙げた薬剤の副作用から考えてみた。今回明確な抗コリン様作用の機序がわからなかったACE 阻害薬について、カプトプリルを例に挙げて副作用から検討してみる。カプトプリルの副作用として血管浮腫や汎血球減少、高カリウム血症などの主要な副作用以外で抗コリン様作用が疑われる副作用として、食欲不振、悪心・嘔吐、眠気、口渇などがある。この機序から抗コリン様作用を検討してみたところ、嘔吐との関連を調べるうちに、ACE がアンジオテンシンII だけでなく他の神経ペプチドの加水分解に影響を与えており、ACE ノックアウトマウスではドパミン受容体作動薬であるアポモルフィンのプレパルス抑制作用が抑制され、ACE 基質がプレパルス抑制に関与するドパミン作動性機構の調整に重要な役割を果たすとの報告があり⁸⁷⁾、この作用はアンジオテンシン以外のエンケファリンまたはブラジキニン代謝に対する影響から説明できるとしている⁸⁸⁾。また古くからACE と統合失調症との関連も注目されており、Beckmann らは統合失調症患者の髄液中のACE が低く、ドパミンレベルと負の相関を認めたことを報告している⁸⁹⁾。こうしたことから、ACE 阻害剤がRAS 系への影響と独立して抗パーキンソン薬と同様の作用を持つとすれば、抗コリン様作用が説明できるかもしれない。

今回各薬剤とACh, AChE, release などのキーワードでPubMed 検索を行った結果を前述したが、このように各薬剤の副作用の中で抗コリン作用を疑う症状との関連性から抗コリン様作用のメカニズムも見えてくるかもしれない。

考 察

今回、様々な薬物が有する「抗コリン様作用」について作用機序を考察してきた。どの薬剤もすんなりと抗コリン作用が見えるわけではなく、想定される作用機序がやや無理のある薬剤や機序呈示が明確でない薬剤もあった。しかし、図1、図2に示した機序のどれかに当てはまる可能性は高いと思われる。nAChR は、主に自律神経節および運動神経骨格筋の神経筋接合部に局在する。特にnAChR への影響を示唆する薬剤が多く想定されたことから、抗コリン様作用でも、一般的な効果器におけるnAChR 活性抑制による副交感神経抑制作用ではなくその上流への影響から抗コリン作用を誘導している可能性がある。しかし、nAChR 遮断薬は主には筋弛緩薬として使用されており、一般的な抗コリン薬としては違和感がある。ただ、神経性nAChR に対する自己免疫疾患である急性自律神経ニューロパチーは尿閉や便秘、発汗障害が起こるなど抗コリン様の症状が見られることから、nAChR の抑制は程度により抗コリン作用を起こすとも考えていいのではないだろうか。そのため、図1では神経節のnAChR 抑制作用も追加させていただいた。

最後に大きな疑問が残る。例えば図1に記載した作用機序仮説から考えると、例えばアドレナリン α_2 受容体刺激でACh 分泌が抑制されるのであれば、メチルドパやクロニジンのような直接的なアドレナリン α_2 受容体刺激薬はなぜスコアに含まれないのか、という素朴な疑問である。実際には、両者の薬剤にはACh の放出作用による抗コリン様作用があることが報告されている^{90,91)}。したがって、今回示した作用機序からスコアがついていない薬剤についても抗コリン様作用を有する可能性もある。今回調査して実感したことは、抗コリン様作用は様々な受容体や酵素の調節によって間接的に起こり得るということである。我々は各薬剤の作用機序は把握して投薬するが、その作用機序が薬剤の本来の目的とは異なる点に影響しているとはまでは意識しない。実験的に見つかった機序については広くインタビューフォームには反映されないことが多いことから、今回の「日本版抗コリン薬リスクスケール」の公表を契機として、抗コリン作用を多くの薬剤が持っていることを再認識し、長期服薬治療患者、特に高齢者でポリファーマシー患者における抗コリン負荷についての意識を高め、抗コリン負荷の総量を測定する機会を頻回に設けて、長期的な生活の質(QOL)を保つための適切な薬物療法を行っていくことが肝要である。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しません。

引用文献

- 1) 溝神文博, 水野智博, 田口怜奈, 那須いずみ, 新井さやか, 東敬一朗ほか, 日本版抗コリン薬リスクスケール, 日老薬会誌, 2024, 7, S1, 1-26.
- 2) Yamada S, Mochizuki M, Chimoto J, Futokoro R, Kagota S, Shinozuka K, Development of a pharmacological evidence-based anticholinergic burden scale for medications commonly used in older adults, *Geriatr Gerontol Int*, 2023, 23, 558-564.
- 3) 山田静雄, 望月正栄, 多剤併用による抗コリン性有害事象と抗コリン負荷スコア, 日老医誌, 2024, 23, 256-270.
- 4) 茂木正樹, 劉爽, 鈴木康之, 山田静雄, “抗コリン様作用”を深掘する—「日本版抗コリン薬リスクスケール」の発表を受けて改めて考える—, 日老薬会誌, 2024, 69-76.
- 5) Little JT, Brooks A, Martin A, Hill JL, Tune LE, Mack C, et al., Serotonergic modulation of anticholinergic effects on cognition and behavior in elderly humans, *Psychopharmacology (Berl)*, 1995, 120, 280-288.
- 6) Levin ED, Complex relationships of nicotinic receptor actions and cognitive functions, *Biochem Pharmacol*, 2013, 86, 1145-1152.
- 7) Smith AB, Cunnane TC, Calcium channels controlling acetylcholine release in the guinea-pig isolated anterior pelvic ganglion: an electropharmacological study, *Neuroscience*, 1999, 94, 891-896.
- 8) Dolezal V, Tucek S, Calcium channels involved in the inhibition of acetylcholine release by presynaptic muscarinic receptors in rat striatum, *Br J Pharmacol*, 1999, 127, 1627-1632.
- 9) Oliveira L, Correia-de-Sá P, Protein kinase A and Ca_v1 (L-Type) channels are common targets to facilitatory adenosine A_{2A} and muscarinic M₁ receptors on rat motoneurons, *Neurosignals*, 2005, 14, 262-272.
- 10) Letz B, Schomerus C, Maronde E, Korf HW, Korbmayer C, Stimulation of a nicotinic ACh receptor causes depolarization and activation of L-type Ca²⁺ channels in rat pinealocytes, *J Physiol*, 1997, 499 (Pt 2), 329-340.
- 11) Villarroya M, De la Fuente MT, Lopez MG, Gandia L, Garcia AG, Distinct effects of ω -toxins and various groups of Ca²⁺-entry inhibitors on nicotinic acetylcholine receptor and Ca²⁺ channels of chromaffin cells, *Eur J Pharmacol*, 1997, 320, 249-257.
- 12) Gandia L, Villarroya M, Sala F, Reig JA, Viniegra S, Quintanar JL, et al., Inhibition of nicotinic receptor-mediated responses in bovine chromaffin cells by diltiazem, *Br J Pharmacol*, 1996, 118, 1301-1307.
- 13) Houlihan LM, Slater EY, Beadle DJ, Lukas RJ, Bermudez I, Effects of diltiazem on human nicotinic acetylcholine and GABA_A receptors, *Neuropharmacology*, 2000, 39, 2533-2542.
- 14) Wessler I, Reinheimer T, Brunn G, Anderson GP, MacLagan J, Racke K, β -Adrenoceptors mediate inhibition of [³H]-acetylcholine release from the isolated rat and guinea-pig trachea: role of the airway mucosa and prostaglandins, *Br J Pharmacol*, 1994, 113, 1221-1230.
- 15) Zhang XY, Olszewski MA, Robinson NE, Beta 2-adrenoceptor activation augments acetylcholine release from tracheal parasympathetic nerves, *Am J Physiol*, 1995, 268, L950-L956.
- 16) Fantozzi R, Masini E, Blandina P, Bani-Sacchi T, Zilletti L, Mannaioni PF, Inhibition of cholinergic histamine release in rat mast cells, *Agents Actions*, 1980, 10, 139-140.
- 17) Al-Wadei HA, Al-Wadei MH, Schuller HM, Prevention of pancreatic cancer by the beta-blocker propranolol, *Anticancer Drugs*, 2009, 20, 477-482.
- 18) Schuller HM, Al-Wadei HA, Beta-adrenergic signaling in the development and progression of pulmonary and pancreatic adenocarcinoma, *Curr Cancer Ther Rev*, 2012, 8, 116-127.
- 19) Ohta H, Matsumoto K, Watanabe H, The interaction between central cholinergic and peripheral β -adrenergic systems on radial maze performance in rats, *Brain Res*, 1993, 622, 353-356.
- 20) Tota S, Nath C, Najmi AK, Shukla R, Hanif K, Inhibition of central angiotensin converting enzyme ameliorates scopolamine induced memory impairment in mice: role of cholinergic neurotransmission, cerebral blood flow and brain energy metabolism, *Behav Brain Res*, 2012, 232, 66-76.
- 21) Barnes JM, Barnes NM, Costall B, Horovitz ZP, Ironside JW, Naylor RJ, et al., Angiotensin II inhibits acetylcholine release from human temporal cortex: implications for cognition, *Brain Res*, 1990, 507, 341-343.
- 22) Barnes JM, Barnes NM, Costall B, Horovitz ZP, Ironside JW, Naylor RJ, et al., Angiotensin II inhibits cortical cholinergic function: implications for cognition, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990, 16, 234-238.
- 23) Barnes JM, Barnes NM, Costall B, Horovitz ZP, Naylor RJ, Angiotensin II inhibits the release of [³H] acetylcholine from rat entorhinal cortex in vitro, *Brain Res*, 1989, 491, 136-143.
- 24) Tsuda K, Tsuda S, Nishio I, Masuyama Y, Goldstein M, Captopril inhibits both dopaminergic and cholinergic neurotransmission in the central nervous system, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1998, 25, 904-907.
- 25) Narayanaswami V, Somkuwar SS, Horton DB, Cassis LA, Dwoskin LP, Angiotensin AT1 and AT2 receptor antagonists modulate nicotine-evoked [³H] dopamine and [³H] norepinephrine release, *Biochem Pharmacol*, 2013, 86, 656-665.
- 26) de Godoy MA, Accorsi-Mendonca D, de Oliveira AM, Inhibitory effects of atropine and hexamethonium on the angiotensin II-induced contractions of rat anococcygeus smooth muscles, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2003, 367, 176-182.
- 27) Buyukcoskun NI, Gulec G, Ozluk K, A central link between angiotensinergic and cholinergic systems; role of vasopressin, *Peptides*, 2001, 22, 1415-1420.
- 28) Ellershaw DC, Gurney AM, Mechanisms of hydralazine induced vasodilation in rabbit aorta and pulmonary artery, *Br J Pharmacol*, 2001, 134, 621-631.
- 29) Cohn JN, McInnes GT, Shepherd AM, Direct-acting vasodilators, *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011, 13, 690-692.
- 30) Scappaticci KA, Dretchen KL, Carpenter DO, Pellmar TC, Effects of furosemide on neural mechanisms in *Aplysia*, *J Neurobiol*, 1981, 12, 329-341.
- 31) Korpi ER, Luddens H, Furosemide interactions with brain GABA_A receptors, *Br J Pharmacol*, 1997, 120, 741-748.
- 32) Taniyama K, Kusunoki M, Saito N, Tanaka C, GABA evoked ACH release from isolated guinea pig ileum, *Life Sci*, 1983, 32, 2349-2353.
- 33) Kaewsaro K, Nualplub S, Bumrungsri S, Khuituan P, Furosemide suppresses ileal and colonic contractility via interactions with GABA-A receptor in mice, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44, 1155-1165.

- 34) Anderson JJ, Kuo S, Chase TN, Engber TM, GABA_A and GABA_B receptors differentially regulate striatal acetylcholine release in vivo, *Neurosci Lett*, 1993, 160, 126-130.
- 35) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Turner MJ, Fukumitsu M, et al., Sodium ion transport participates in non-neuronal acetylcholine release in the renal cortex of anesthetized rabbits, *J Physiol Sci*, 2017, 67, 587-593.
- 36) Santos-Torres J, Slimak MA, Auer S, Ibanez-Tallon I, Cross-reactivity of acid-sensing ion channel and Na⁺-H⁺ exchanger antagonists with nicotinic acetylcholine receptors, *J Physiol*, 2011, 589, 5109-5123.
- 37) Fujii T, Masai M, Misawa H, Okuda T, Takada-Takatori Y, Moriwaki Y, et al., Acetylcholine synthesis and release in NIH3T3 cells coexpressing the high-affinity choline transporter and choline acetyltransferase, *J Neurosci Res*, 2009, 87, 3024-3032.
- 38) Carolan CG, Gaynor JM, Dillon GP, Khan D, Ryder SA, Reidy S, et al., Novel isosorbide di-ester compounds as inhibitors of acetylcholinesterase, *Chem Biol Interact*, 2008, 175, 293-297.
- 39) Carolan CG, Dillon GP, Gaynor JM, Reidy S, Ryder SA, Khan D, et al., Isosorbide-2-carbamate esters: potent and selective butyrylcholinesterase inhibitors, *J Med Chem*, 2008, 51, 6400-6409.
- 40) Carolan CG, Dillon GP, Khan D, Ryder SA, Gaynor JM, Reidy S, et al., Isosorbide-2-benzyl carbamate-5-salicylate, a peripheral anionic site binding subnanomolar selective butyrylcholinesterase inhibitor, *J Med Chem*, 2010, 53, 1190-1199.
- 41) Dillon GP, Gaynor JM, Khan D, Carolan CG, Ryder SA, Marquez JF, et al., Isosorbide-based cholinesterase inhibitors: replacement of 5-ester groups leading to increased stability, *Bioorg Med Chem*, 2010, 18, 1045-1053.
- 42) Gilmer JF, Lally MN, Gardiner P, Dillon G, Gaynor JM, Reidy S, Novel isosorbide-based substrates for human butyrylcholinesterase, *Chem Biol Interact*, 2005, 157-158, 317-319.
- 43) Prast H, Tran MH, Fischer H, Philippu A, Nitric oxide-induced release of acetylcholine in the nucleus accumbens: role of cyclic GMP, glutamate, and GABA, *J Neurochem*, 1998, 71, 266-273.
- 44) Phillis JWSRK, Siemens RK, Wu PH, Effects of diazepam on adenosine and acetylcholine release from rat cerebral cortex: further evidence for a purinergic mechanism in action of diazepam, *Br J Pharmacol*, 1980, 70, 341-348.
- 45) Watanabe Y, Okumura K, Hashimoto H, Ito T, Ogawa K, Satake T, Effects of digoxin on acetylcholine and norepinephrine concentrations in rat myocardium, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, 13, 702-708.
- 46) Krivoi, II, Drabkina TM, Kravtsova VV, Vasiliev AN, Eaton MJ, Skatchkov SN, et al., On the functional interaction between nicotinic acetylcholine receptor and Na⁺,K⁺-ATPase, *Pflugers Arch*, 2006, 452, 756-765.
- 47) Stahl E, Ellis J, Novel allosteric effects of amiodarone at the muscarinic M5 receptor, *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334, 214-222.
- 48) Gaion RM, Basadonna O, Santostasi G, Fantin M, Maragno I, Dorigo P, Antispasmodic effect of amiodarone on gastrointestinal smooth muscle: possible involvement of calcium, *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1988, 294, 112-124.
- 49) Wu SN, Nakajima T, Yamashita T, Hamada E, Hazama H, Iwasawa K, et al., Molecular mechanism of cibenzoline-induced anticholinergic action in single atrial myocytes: comparison with effect of disopyramide, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994, 23, 618-623.
- 50) Watanabe Y, Hara Y, Tamagawa M, Nakaya H, Inhibitory effect of amiodarone on the muscarinic acetylcholine receptor-operated potassium current in guinea pig atrial cells, *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 279, 617-624.
- 51) Mizuno T, Kimura F, Attenuated stress response of hippocampal acetylcholine release and adrenocortical secretion in aged rats, *Neurosci Lett*, 1997, 222, 49-52.
- 52) Kim HG, Kim KL, Decreased hippocampal cholinergic neurostimulating peptide precursor protein associated with stress exposure in rat brain by proteomic analysis, *J Neurosci Res*, 2007, 85, 2898-2908.
- 53) Arias HR, Noncompetitive inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by endogenous molecules, *J Neurosci Res*, 1998, 52, 369-379.
- 54) Arias HR, Binding sites for exogenous and endogenous non-competitive inhibitors of the nicotinic acetylcholine receptor, *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1376, 173-220.
- 55) Dretchen KL, Morgenroth VH 3rd, Standaert FG, Walts LF, Azathioprine: effects on neuromuscular transmission, *Anesthesiology*, 1976, 45, 604-609.
- 56) Madhavan R, Zhao XT, Chan F, Wu Z, Peng HB, The involvement of calcineurin in acetylcholine receptor redistribution in muscle, *Mol Cell Neurosci*, 2003, 23, 587-599.
- 57) Liu Q, Berg DK, Actin filaments and the opposing actions of CaM kinase II and calcineurin in regulating $\alpha 7$ -containing nicotinic receptors on chick ciliary ganglion neurons, *J Neurosci*, 1999, 19, 10280-10288.
- 58) Kim JY, Saffen D, Activation of M1 muscarinic acetylcholine receptors stimulates the formation of a multiprotein complex centered on TRPC6 channels, *J Biol Chem*, 2005, 280, 32035-32047.
- 59) Lin MJ, Lin-Shiau SY, Enhanced spontaneous transmitter release at murine motor nerve terminals with cyclosporine, *Neuropharmacology*, 1999, 38, 195-198.
- 60) McBride RK, Siegel IA, Effect of methotrexate on protein and amylase secretion by rat parotid and submandibular salivary glands, *Arch Oral Biol*, 1988, 33, 245-249.
- 61) McBride RK, Siegel IA, The influence of plasma catecholamines on methotrexate-enhanced rat salivary gland protein secretion, *Arch Oral Biol*, 1988, 33, 575-578.
- 62) Culvenor AJ, Miller LP, Levine RA, Lovenberg W, Effects of methotrexate on bipterin levels and synthesis in rat cultured pineal glands, *J Neurochem*, 1984, 42, 1707-1714.
- 63) Fujii T, Mashimo M, Moriwaki Y, Misawa H, Ono S, Horiguchi K, et al., Physiological functions of the cholinergic system in immune cells, *J Pharmacol Sci*, 2017, 134, 1-21.
- 64) Steckler T, Sahgal A, The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour, *Behav Brain Res*, 1995, 67, 165-199.
- 65) Pugliese AM, Passani MB, Corradetti R, Effect of the selective 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY 100635 on the inhibition of e.p.s.ps produced by 5-HT in the CA1 region of rat hippocampal slices, *Br J Pharmacol*, 1998, 124, 93-100.
- 66) Kilbinger H, Pfeuffer-Friederich I, Two types of receptors for 5-hydroxytryptamine on the cholinergic nerves of the guinea-pig myenteric plexus, *Br J Pharmacol*, 1985, 85, 529-539.

- 67) Ohnishi T, Murata T, Watanabe A, Hida A, Ohba H, Iwayama Y, et al., Defective craniofacial development and brain function in a mouse model for depletion of intracellular inositol synthesis, *J Biol Chem*, 2014, 289, 10785-10796.
- 68) Huang KC, Heise A, Shrader AK, Tsueda K, Vancomycin enhances the neuromuscular blockade of vecuronium, *Anesth Analg*, 1990, 71, 194-196.
- 69) al Ahdal O, Bevan DR, Clindamycin-induced neuromuscular blockade, *Can J Anaesth*, 1995, 42, 614-617.
- 70) Konopka LM, Neel DS, Parsons RL, Clindamycin-induced alteration of ganglionic function. II. Effect of nicotinic receptor-channel function, *Brain Res*, 1988, 458, 278-284.
- 71) Ahn N, Nolde M, Krause E, Guntner F, Gunter A, Tauscher M, et al., Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? A systematic review, meta-analysis and bias analysis, *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89, 602-616.
- 72) Kumar R, Kumar A, Nordberg A, Langstrom B, Darreh-Shori T, Proton pump inhibitors act with unprecedented potencies as inhibitors of the acetylcholine biosynthesizing enzyme — A plausible missing link for their association with incidence of dementia, *Alzheimers Dement*, 2020, 16, 1031-1042.
- 73) Muller N, Strassnig M, Schwarz MJ, Ulmschneider M, Riedel M, COX-2 inhibitors as adjunctive therapy in schizophrenia, *Expert Opin Investig Drugs*, 2004, 13, 1033-1044.
- 74) Vishnumurthy RH, Priya MGR, Tiwari P, Solomon VR, *In-silico* studies and antioxidant and neuroprotective assessment of microencapsulated celecoxib against scopolamine-induced Alzheimer's disease, *Curr Pharm Des*, 2025, 31, 320-329.
- 75) Sharifzadeh M, Naghdi N, Khosrovani S, Ostad SN, Sharifzadeh K, Roghani A, Post-training intrahippocampal infusion of the COX-2 inhibitor celecoxib impaired spatial memory retention in rats, *Eur J Pharmacol*, 2005, 511, 159-166.
- 76) Sharifzadeh M, Tavasoli M, Naghdi N, Ghanbari A, Amini M, Roghani A, Post-training intrahippocampal infusion of nicotine prevents spatial memory retention deficits induced by the cyclo-oxygenase-2-specific inhibitor celecoxib in rats, *J Neurochem*, 2005, 95, 1078-1090.
- 77) 一般財団法人日本医薬情報センター (JAPIC), コルヒチン, 2023, <<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00058355.pdf>>, cited 20 March, 2025.
- 78) Lagunoff D, Chi EY, Effect of colchicine on rat mast cells, *J Cell Biol*, 1976, 71, 182-195.
- 79) O'Leary ME, Suszkiw JB, Effect of colchicine on ⁴⁵Ca and choline uptake, and acetylcholine release in rat brain synaptosomes, *J Neurochem*, 1983, 40, 1192-1195.
- 80) Ishida I, Deguchi T, Increase of choline acetyltransferase by colchicine in primary cell cultures of spinal cord, *J Neurochem*, 1984, 43, 42-48.
- 81) Chatterjee K, Mazumder PM, Banerjee S, Vitamin K2 protects against aluminium chloride-mediated neurodegeneration, *Inflammopharmacology*, 2023, 31, 2675-2684.
- 82) Balsamo R, Lanata L, Egan CG, Mucoactive drugs, *Eur Respir Rev*, 2010, 19, 127-133.
- 83) Olson ME, McCabe K, Walker RL, Guaifenesin alone or in combination with ketamine or sodium pentobarbital as an anesthetic in rabbits, *Can J Vet Res*, 1987, 51, 383-386.
- 84) Shuker MA, Bowser-Riley F, Davies SN, Possible NMDA antagonist properties of drugs that affect high pressure neurological syndrome, *Br J Pharmacol*, 1994, 111, 951-955.
- 85) Keshavarz M, Showraki A, Emamghoreishi M, Anticonvulsant effect of guaifenesin against pentylenetetrazol-induced seizure in mice, *Iran J Med Sci*, 2013, 38, 116-121.
- 86) Huang Y, Xu H, Wang P, Gu R, Li X, Xu Y, et al., Identification of guaifenesin-andrographolide as a novel combinatorial drug therapy for epilepsy using network virtual screening and experimental validation, *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13, 978-986.
- 87) van den Buuse M, Zheng TW, Walker LL, Denton DA, Angiotensin-converting enzyme (ACE) interacts with dopaminergic mechanisms in the brain to modulate prepulse inhibition in mice, *Neurosci Lett*, 2005, 380, 6-11.
- 88) Martin S, Markus MA, Morris BJ, Davisson RL, Lawrence AJ, van den Buuse M, Does angiotensin interact with dopaminergic mechanisms in the brain to modulate prepulse inhibition in mice? *Neuropharmacology*, 2008, 54, 399-404.
- 89) Beckmann H, Saavedra JM, Gattaz WF, Low angiotensin-converting enzyme activity (kininase II) in cerebrospinal fluid of schizophrenics, *Biol Psychiatry*, 1984, 19, 679-684.
- 90) Buccafusco JJ, Effect of methyl dopa on brain cholinergic neurons involved in cardiovascular regulation. A study in conscious spontaneously hypertensive rats, *Hypertension*, 1984, 6, 614-621.
- 91) Buccafusco JJ, Aronstam RS, Clonidine protection from the toxicity of soman, an organophosphate acetylcholinesterase inhibitor, in the mouse, *J Pharmacol Exp Ther*, 1986, 239, 43-47.