

アルツハイマー型痴呆患者における血清抗コリン活性測定の意義

堀 宏治¹⁾ 富永 格²⁾ 織田辰郎²⁾
 金 廣一²⁾ 小西公子^{1) 3) 4)}

要旨 アルツハイマー型痴呆 (AD) 患者における血清抗コリン活性 (SAA) 測定の意義とその測定についての実際を総説した。レセプターバインディングアッセイを用いて簡便測定法の報告以後、SAA は血清中の抗コリン機能を持つ薬物およびその代謝産物の抗コリン活性の総和を表したものとされ、主に、薬剤起因性のせん妄との関係あるいは非痴呆症例を対象として認知機能との関係で論ぜられてきた。しかし、白血球の上昇、感染、発熱性疾患で上昇することなどから、SAA は疾患に関する非特異的ストレス反応と関係が示唆されている。AD においては内因性の抗コリン活性が上昇すること、免疫系の異常が示唆されることから、内因性の抗コリン活性がアセチルコリン系の機能低下を引きおこし、AD の認知機能のみならず精神症状、行動症候などの行動心理学的症候と関係していると判断され、AD を対象として SAA を測定することの意義があると考えられる。

(キーワード：アルツハイマー型痴呆，血清抗コリン活性 (SAA)，行動心理学的症候)

IMPORTANCE OF MEASURING SERUM ANTICHOLINERGIC ACTIVITY
 IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

Koji HORI¹⁾, Itaru TOMINAGA²⁾, Kimiko KONISHI^{1) 3) 4)},
 Kim KWANG-IL²⁾ and Tatsuro ODA²⁾

Abstract We review the importance of measuring serum anticholinergic activity (SAA) in patients with Alzheimer's disease (AD). The serum activity of anticholinergic activity is assumed to be the cumulative activity of anticholinergicities of patient's medications which have anticholinergicities and the metabolic product of those medications. Since Tune and Coyle reported the simple method for assessing SAA using radioreceptor-binding assay, SAA's relationship with delirium and cognitive functions has been debated. There is accumulating evidence of these relations. However, SAA was reported to be significant positively with high white blood cell counts, infection and febrile diseases. Moreover, AD is assumed to be an aberration of the immune system. Therefore, SAA might be nonspecific stress reactant. Cholinergic dysfunctions are believed to contribute not only to cognitive dysfunctions but also to behavioral and psychological symptoms. Therefore, it is important to evaluate SAA in patients with AD.

(Key Words : Alzheimer's disease, serum anticholinergic activity (SAA), behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD))

高齢者¹⁾、とくに痴呆性高齢者²⁾は抗コリンの負荷に脆弱であるとされている。このため、高齢者はわずかな量の薬物の服薬、時には市販の薬物の服薬によって霞目、

めまい、尿閉などの末梢抗コリン障害をきたすとされている¹⁾。この他、抗コリンによる中枢神経系の障害として、短期記憶、注意の障害、集中力の障害などの認知機

国立下総療養所 (現：独立行政法人国立病院機構下総精神医療センター) ¹⁾ 臨床研究部 ²⁾ 精神科

³⁾ 鏡戸病院 Kagamido Hospital 薬剤部

⁴⁾ 共立薬科大学大学院 Kyoritsu University of Pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Science
 Address for reprints : Koji Hori, 578 Heta, Midoriku, Chiba-City, Chiba 266-0007 JAPAN

Received March 30, 2004

Accepted May 21, 2004

能障害をもきたすとされている¹⁾。また、痴呆とくにアルツハイマー型痴呆（以下、AD）患者では中枢神経伝達物質であるアセチルコリン系の機能低下がことに病初期に（ドパミン、ノルアドレナリンなどの他の伝達物質と比較し）顕著である³⁾とされており、このことが記憶力障害などの認知機能の低下と関係するとされている。このように高齢者、とくにADなどの痴呆性高齢者はわずかなアセチルコリン系の機能の低下や抗コリン負荷の低下により認知機能障害を示すとされている。最近ではアセチルコリン系の機能低下は認知機能の障害以外にも幻覚、妄想、抑うつ、自発性低下、夜間の不穏（せん妄）などの精神症状や行動症状（以下、行動心理学的症候、BPSD）と関係するとされるようになってきている⁴⁾。また、AD患者の死後脳では対照脳に比較し、高い抗コリン活性を示す内因性のペプチドの存在が報告されている^{5) 6)}。こうした抗コリン活性の上昇は当然のことながらアセチルコリン系の機能低下を引き起こすものと考えられ、これにともなうアセチルコリン系の機能低下は認知機能の低下や行動心理学的症候の出現に関係することが予想されている。以上のことを踏まえ、今回、脳内の抗コリン活性の存在およびアセチルコリン系の機能の低下の指標としての血清抗コリン活性（以下、SAA）の測定意義についてとくに、ADの臨床症状、精神症状や行動症候との関連で総説する。

血清抗コリン活性について

従来、SAAは血清中の抗コリン機能を持つ薬物およびその代謝産物の抗コリン活性の総和をあらわしたものの⁷⁾であるとされていた。個々の薬物の抗コリン活性はex vivoにより標準溶液に薬物を溶解させ、測定されていた。しかし、薬物の吸収、分布、代謝、排泄に関しては個人差が多く認められ、また、投与薬物が複数になる場合は薬物間の相互作用の問題も絡むため、複数の薬物を服用している症例の抗コリン活性の積算は個々の薬物の抗コリン活性を総和するのみでは正確に測定できないことが指摘されていた^{7) 8)}。このため、in vivoにおいてあるいは生体からの検体を用いてin vitroに抗コリン活性の測定がなされる必要性が指摘されていた。このような流れで1980年にTune and Coyleら⁹⁾がレセプターバインディングアッセイを用いて簡便に血清の抗コリン活性を測定する方法を報告した（正確に言えば抗ムスカリン性アセチルコリン受容体活性。このため、SMA, serum antimuscarinic activity⁹⁾と呼ぶ研究者もいる）。彼らはSAAを複数の投与薬物およびその代謝産物の積算としての抗コリン活性を血清中で測定していると報告

している⁹⁾。彼らの方法を簡単に要約すると、ラットの前脳部（基底核と前頭葉部、ムスカリン性アセチルコリン受容体が豊富と言われている）の分画と200 μ lの対象血清と放射性同位元素でラベルされた既知量のQNB（tritiated quinuclidinyl benzilate、ムスカリン性アセチルコリン受容体の非特異的拮抗薬）を混合させ、競合的にムスカリン性アセチルコリン受容体に結合させた後、受容体に結合したQNBの放射線カウント量を測定する。また、別に既知量のアトロピンと既知量のQNBを同様に競合的にラットの前脳部のムスカリン性アセチルコリン受容体に結合させた後、受容体に結合したQNBの放射線カウント量を測定し、投与アトロピン量とQNBのカウント量で標準検量線を作成する。こうして対象血清のSAAをアトロピン換算量で記載する。投与するアトロピンの量が一定以上であれば、検量線は線形である。通常は1検査検体につき、同じ検査血清を2本用意するduplicateの方式をとり、両者の平均値を測定カウントとしている。検量線が曲線になるアトロピン量つまり定量化限界量を測定限界量とし、それ以下のアトロピン換算量を有する検体をSAA陰性としている。ADを対象とする場合このような基準からSAA陰性とするには若干の問題点があると判断される。このため、ADではさらに別の基準を用いてSAA陰性と判断する必要性がある。これについては後述する。

筆者らの施設（独法・下総精神医療センター）ではラジオアイソトープ棟がないため、SAAを熊本にあるパナファームラボラトリーに依頼して測定している。本邦ではSAAを測定している医療関係施設は他にはない。パナファームラボラトリーは筑波にあるエーザイの研究所が以前おこなっていた方法（Tune and Coyle方法と同一）を用いて測定をおこなっている。パナファームラボラトリーはエーザイからtechnology transferを受け、独自にvalidationをおこない（そのvalidationに独法・下総精神医療センターの臨床研究部後期老年痴呆疾患研究室が関与した）、平成15年5月1日より測定を実用化している。なお、パナファームラボラトリーでの定量限界は1.95 picomole atropine equivalent/ml serumである。

血清抗コリン活性測定の意義

SAAはこれまで主に、非痴呆者または非痴呆高齢者を対象にせん妄特に薬剤起因性のせん妄との関係^{10) 14)}あるいは統合失調症⁸⁾（精神分裂病）、うつ病⁹⁾、在宅高齢者¹⁵⁾、施設入居者¹⁶⁾、痴呆高齢者¹⁷⁾対象として認知機能との関係（一部錐体外路症状の副作用との観点⁸⁾で）

で論ぜられてきた。また、正常対照者における術前の認知機能と前投薬の関係を論じる上でSAAは抗コリン負荷の指標として用いられてきた¹⁸⁾。この結果、SAAはせん妄の出現や症状の悪化に関係し、せん妄症状が軽快するとSAAも陰性化ないしは低下するものとされてきた^{10)–14)}。また、SAAは認知機能の低下や日常生活動作の障害度と負の相関を示し^{15)–18)}、血清中のSAAは脳脊髄液中のSAAと正の相関を示すことが報告¹⁸⁾されている。

しかし、SAAは必ずしも投与薬物によって規定されるものではなく、その出現に何らかの内因性の因子が作用していることが示唆されている。Flackerら¹⁹⁾は発熱性疾患において原疾患のいかんに関わらずSAAが上昇し、(投与薬物を変更しなくとも)解熱時にはSAAが低下ないし陰性になることを報告した。また、彼らは抗コリン活性を持つ薬物の投与が直接にSAAを上昇させるのではなく、内因性の機序を介してSAAが上昇すると考察している。

以上をまとめると、SAAの上昇はせん妄特に薬剤起因性のせん妄の出現と相関し、認知機能の低下、日常生活動作の低下とも相関する。しかし、統合失調症や在宅老人などを対象とした研究では一定量のSAAが存在することが逆に抗精神病薬の錐体外路症状の出現を抑え、認知機能の上昇をもたらすことも報告されており、SAAの上昇は必ずしも認知機能の低下させるものではなく、ある面では微量、少量のSAAは症状軽快のために必要なものとされている。さらに、SAAの上昇は薬剤起因性などの外因性のみ帰属するのではなく、発熱性疾患などでは内因性の上昇が示唆されている。

アルツハイマー型痴呆における

血清抗コリン活性測定の実際と期待される知見

SAAの起源については解明されていない。SAAの測定法を開発したTuneはSAAは投与薬剤およびその活性代謝産物の抗コリン活性の総和であると報告しているが、SSAの上昇が白血球の上昇や感染と関係すること、発熱性疾患でSSAが上昇し、解熱するとSAAも下降し、このことは薬剤の変更と無関係であることなどから、前述のFlackerら¹⁹⁾はSAAは疾患に関する非特異的ストレス反応と関係した内因性の由来の可能性を主張している。実際、ADにおいても免疫異常が示唆されており²⁰⁾、内因性のSAAの存在はADにおける免疫系の異常、ストレス反応との関連性が考えられている。ADにおいてはコリン系の機能障害が存在するとともに、ADの死後脳には内因性の抗コリン活性を持つペプチドの

存在が報告されるようになった。こうしたことから、筆者らもSAAは炎症性の反応物質(ペプチド)であると考察し、ADにおいてもSAAが出現する症例があり、何らかの認知機能、行動症候、精神症状と関係するものと判断している。

高齢者は若年者に比較して、抗コリンの負荷に脆弱性を示すとされているが、なかでもADの症例は抗コリンの負荷に対していっそうの脆弱性を示すとされている。抗コリン活性を持つscopolamineを通常の対照高齢者群では認知機能の低下をおこさない程度の少量を投与してもADの症例では認知機能の低下を示すと報告されており、同様に対照高齢者群では変化をおこさない程度のSAAであってもADの症例では認知機能の低下が認められるとされている²⁾。また、低下する認知機能は遅延型の再生課題であるとされている。AD以外の非痴呆精神疾患高齢者群ではSAAによる認知機能の低下より、薬物による原疾患の軽快による認知機能の改善効果の方が上回るとされ、むしろ多少のSAAが存在することが認知機能の維持に必要であると考察されているが、ADの症例においては微量のSAAでも認知機能に負の影響をあたえることが示されている²⁾。さらに、アセチルコリン系機能の低下は認知機能のみだけではなく精神症状、行動症候とも関係するとされている⁴⁾。コリンエステラーゼ阻害薬(抗痴呆薬)であるドネペジルがせん妄に効果が認められること²¹⁾もこのことと関係するとされている。筆者ら²²⁾も痴呆の前駆症状であるCharles Bonnet syndrome(CBS)の幻視症状が抗コリンエステラーゼすなわち抗痴呆薬で軽快した症例の報告をおこなうとともにアセチルコリン系の機能低下は痴呆の前駆段階でもすでに認められ、幻視症状と関連することを報告した。ADの原因はもちろん不明ではあるが、免疫系異常の観点に立つと非特異的反応物質である抗コリン活性が内因性に出現し、これが血清に移行して血清の抗コリン活性として出現することが考えられる。この内因性の抗コリン活性がアセチルコリン系の機能低下を引きおこし、ADの認知機能のみならず精神症状、行動症候などの行動心理学的症候と関係していると判断される。こうしたことに、ADを対象としてSAAを測定することの意義があると考えられる。

理論的には検体血清のQNBカウント量が競合量のアトロピン濃度が0 pico mole/ml serumに相当する時(アトロピンが存在しない時)のQNBカウント量(全ムスカリン性アセチルコリン受容体にQNBが結合した場合)より少ない時に、検体血清中のSAAは陽性と判断される(Fig. 1)。しかし、非痴呆性疾患を対象とす

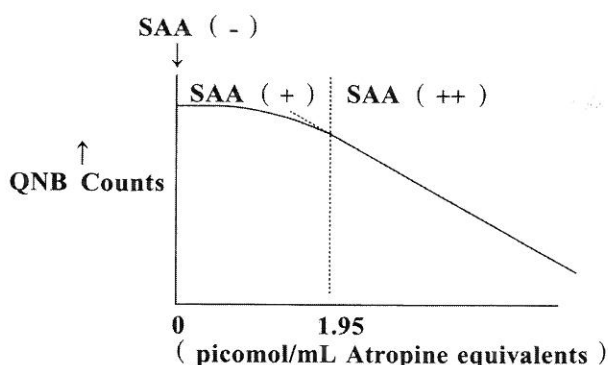


Fig. 1 Relations of QNB (tritiated quinuclidinyl benzilate) counts and serum anticholinergic activity strong positive : SAA (++) , Weak positive : SAA (+) and negative : SAA (-).

る場合、微量の SAA は認知機能に影響を持たないと判断し、定量化限界量以下のアトロピン換算の抗コリン活性を示す場合でも SAA 陰性としているが、前述のように AD の症例は抗コリン負荷に対して脆弱なため、定量化限界以下の微量の SAA でも認知機能低下、行動症候、精神症状に対し、何らかの影響を与えると推測される。Cummings⁴⁾ はアセチルコリン系の機能低下は認知機能の低下よりむしろ行動症候、精神症状により関係すると考察しており、筆者らは SAA は AD の行動症候、精神症状により関係すると考えている。したがって、筆者らは AD の症例を対象とする時、その SAA が存在しない陰性群、定量化限界以下の SAA が存在する弱陽性群、定量化限界以上の SAA が存在する強陽性群に分類し、認知機能、行動症候、精神症状との関係を検討している。実際の測定は duplicate でおこなうため、検体血清の QNB カウント量が競合量のアトロピン濃度が 1.95 pico mole/ml serum 換算量の QNB カウント量より多い場合（従来の検体では陰性とされる）に、(1) 2 本の検体血清の QNB カウント量の最大値が競合量のアトロピン濃度が 0 pico mole/ml serum の時の平均 QNB カウント量を越えず、(2) 2 本の検体血清の QNB カウント量の平均値が競合量のアトロピン濃度が 0 pico mole/ml serum の時の最小 QNB カウン

ト量を越えない場合に、検体血清中の SAA は弱陽性としている (Fig. 2).

現在、AD を対象として SAA を測定し、認知機能、精神症状、行動症候との関連性を検討している段階にあるため、以下、現時点で予想される AD と SAA との関係について報告する。

AD においては免疫系の異常が想定されることから SAA が出現する可能性が想定され、痴呆の初期からの SAA 出現が予想される。しかし、AD 発症の危険因子は多因子性であるため、必ずしも全症例が SAA 陽性とはならないであろう。また、抗コリン活性の出現はアセチルコリン系の機能低下を引き起こすことが予想されるため、アセチルコリン系の機能低下と関係する症状の出現が予想される。また、AD では抗コリンの負荷に脆弱性を示すこと^{2) 17)} から、微量の SAA の出現も何らかの症状を引き起こすことが予想される。こうした機能の中には短期記憶障害を中心とした認知機能の低下が予想されるが、認知機能低下ばかりでなく、アセチルコリン系の機能低下と関係した行動症候、精神症状の出現が十分に予想される。Cummings⁴⁾ はアセチルコリン系の機能低下はアセチルコリン系の機能の低下により認められる行動症候、精神症状は幻視を中心とした幻覚、妄想、自発性の低下、抑うつ症状であるとしている。さらに、近年ではせん妄とアセチルコリン系の機能低下との関係

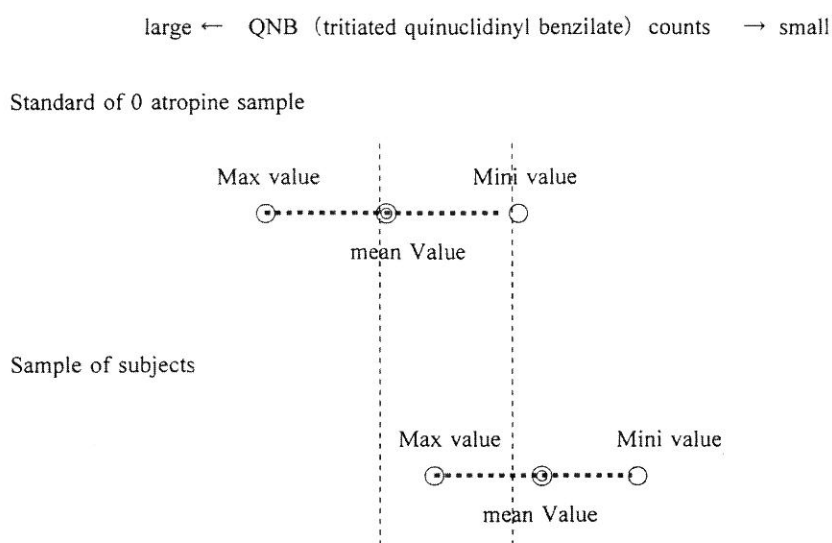


Fig. 2 As we used these assays duplicate samples, Serum anticholinergic levels detectable but unquantitative level under these cases.

- (1) MEAN QNB 0 picomoles of atropine equivalents/ml counts > Max QNB patient serum counts
- (2) Min QNB 0 picomoles of atropine equivalents/ml counts > MEAN QNB patient serum counts

も示唆されており¹⁴⁾, 上記症状のほか夜間の不穏などの症状と SAA の出現との関連性が予想される。また, 発熱性疾患で上昇した SSA が解熱するとともに下降することから, SAA は trait marker であるよりむしろ, state marker であることが予想される。Flacker ら¹⁹⁾ は SAA によるせん妄の出現は薬剤因性のものであっても何らかの内因性の機序が働くことと主張しており, Wengel ら²¹⁾ はこれが正しければコリンエステラーゼ阻害薬である抗痴呆薬の投与が SAA の出現を代償すると報告している。これらのことから抗痴呆薬の投与により SAA が陰性化することが予想され, このことはアセチルコリン系の機能低下は幻覚, 妄想, 夜間の不穏などの精神症状や行動症状と関係し, コリンエステラーゼ阻害薬である抗痴呆薬の投与によりこれらの症状が軽快すると Cummings の報告⁴⁾ の理論的裏付けを示す可能性もある。今後 AD を対象として SAA を測定し, 認知機能, 行動症候, 精神症状との関連性を検討, 報告する予定である。

アルツハイマー型痴呆患者における血清抗コリン活性測定の意味とその測定についての実際を簡単に総説した。

文 献

- 1) Salzman C : A primer on geriatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry* **139** : 67-74, 1982
- 2) Sunderland T, Tariot PN, Cohen RM : Anticholinergic sensitivity in patients with dementia and of Alzheimer's type and age-matched controls. *Arch Gen Psychiatry* **44** : 418-426, 1987
- 3) Whitehouse PJ, Price DR, Clark AW et al : Alzheimer's disease : evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* **10** : 122-126, 1981
- 4) Cummings JL : Cholinesterase inhibitors : a new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* **157** : 4-7, 2000
- 5) Flacker JM, Wei JY : Endogenous anticholinergic substances may exist during acute illness in elderly medical patients. *J Gerontol Medical Sci* **56** : M353-M355, 2001
- 6) Frey WH, Emory CR, Wiebenga ME et al : Inhibitor of antagonist binding to muscarinic receptor is elevated in Alzheimer's brain. *Brain Research* **655** : 153-160, 1994
- 7) Tune L, Carr S, Hoag E et al : Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly : potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* **149** : 1393-1394, 1992
- 8) Tune L, Coyle JT : Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side-effects. *Arch Gen Psychiatry* **37** : 293-297, 1980
- 9) de Leon J, Odom-White A, Josiassen RC et al : Serum antimuscarinic activity during clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* **23** : 336-341, 2003
- 10) Mach JR, Dysken MW, Kuskowski M et al : Serum anticholinergic activity in hospitalized older persons with delirium : a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* **43** : 491-495, 1995
- 11) Flacker JM, Cummings V, Mach JR et al : The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* **6** : 31-41, 1998
- 12) Mussi C, Ferrari R, Ascari S et al : Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **12** : 82-86, 1999
- 13) Trzepacz PT : Is there a final common neural pathway in delirium ? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* **5** : 132-148, 2000
- 14) Tune L : Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Semin Clin Neuropsychiatry* **5** : 149-153, 2000
- 15) Mulsant M, Pollock BG, Kirshner M et al : Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults : relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* **60** : 198-203, 2003
- 16) Tollefson GD, Montague-Clouse J, Lancaster SP : The relationship of serum anticholinergic activity to mental status performance in the elderly nursing home patients. *J Neuro-psychiatr Clin Neurosci* **3** : 314-319, 1991
- 17) Thienhanse OJ, Alleu A, Bennett JA et al : Anticholinergic serum levels and cognitive performance. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **240** : 28-33, 1990
- 18) Miller PS, Richardson S, Jyu CA et al : Association of serum anticholinergic levels and

- cognitive impairment in the elderly presurgical patients. *Am J Psychiatry* **145** : 342-345, 1998
- 19) Flacker JM, Lipsitz LA : Serum anticholinergic activity changes with acute illness in elderly medical patients. *J Gerontol Med A Biol Sci* **54** : M12-M16, 1999
- 20) Mc Geer PL, McGeer PG : The inflammatory response system of brain : implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative disease. *Brain Res Rev* **21** : 195-218, 2000
- 21) Wengel SP, Roccaforte WH, Burke WJ : Donepezil improves symptoms of delirium in dementia : implications for future research. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **11** : 159-161, 1998
- 22) Hori K, Inada T, Sengan S et al : Is Charles Bonnet syndrome an early manifestation of dementia? *Acta Neuropsychiatrica* **15** : 102-102, 2003
- (平成16年 3月30日受付)
(平成16年 5月21日受理)