膀胱運動に対するジスチグミンの長時間持続性増強効果の作用機序について

小原 圭将,* 田中 芳夫

Mechanism of the Long-lasting Potentiating Effect of Distigmine on Urinary Bladder Motility

Keisuke Obara* and Yoshio Tanaka

*Department of Chemical Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Toho University; 2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan.*

(Received September 15, 2020; Accepted October 13, 2020)

Distigmine bromide (distigmine) is a carbamate cholinesterase (ChE) inhibitor, which is mainly used for the treatment of myasthenia gravis. Distigmine is also used in Japan for the treatment for underactive bladder and glaucoma. The effectiveness of distigmine for underactive bladder treatment has been confirmed by many clinical reports, and this effect is thought to be caused by potentiating urinary bladder smooth muscle contraction due to inhibition of acetylcholine degradation during micturition. However, the pharmacological effects of distigmine on urinary bladder smooth muscle have not been well studied. The most distinctive pharmacological feature of distigmine is that it shows long-lasting effects than other ChE inhibitors; however, few studies have investigated the persistence of the enhancing effect of distigmine on the contractile function of urinary bladder smooth muscle. Moreover, this mechanism remains unclear. In this review, we present our findings on the mechanism of the potentiating effect of distigmine on isolated guinea pig urinary bladder smooth muscle contraction. We also discuss the long-lasting potentiating effect of distigmine on urinary bladder motility and the mechanism of these effects using guinea pig urinary bladder smooth muscle *in vivo* and *in vitro*. In addition, we present our investigations on the long-lasting mechanism of distigmine using recombinant human acetylcholinesterase.

Key words——distigmine bromide; urinary bladder smooth muscle; cholinesterase; acetylcholine; ATP; cystometry

1. はじめに

ジスチグミン臭化物（ジスチグミン）は、1950年代に Schmid により合成されたカルバメート系コリンエステラーゼ（cholinesterase; ChE）阻害薬であり、¹⁾ ジスチグミンと同様カルバメート系 ChE 阻害薬に分類されるピリドスチグミンをヘキサメチレン基を介して2分子含有する化学構造をとる（Fig. 1）。ジスチグミンの主たる適応は、ピリドスチグミン、ネオスチグミン、アンベノニウムなどの他の ChE 阻害薬（Fig. 1）と同様、重症筋無力症であり、日本国内のほか、アジア、中東、欧州で臨床使用されている。²⁻⁵⁾ また、ジスチグミンは、日本では、緑内障治療薬としても使用されている。⁶⁻⁸⁾ さらに、日本において、ジスチグミンは、1968年の発売以降、尿排出機能障害（低活動膀胱）に対する治

療薬として重要な地位を占めている。具体的には、ジスチグミンは、手術後や糖尿病などの慢性疾患に付随して発症する神経因性の低活動膀胱に伴う尿排出機能障害に対して治療効果を示すことが報告されており、欧州でもその有効性が報告されている。⁹⁻²¹⁾ 薬剤性尿排出機能障害や前立腺肥大による排尿障害に対する使用実績も報告されており、²²⁻²⁶⁾ これらの臨床成績は、ジスチグミンの尿排出機能障害に対する有効性と有用性を示している。

ジスチグミンが尿排出機能障害に対して発揮される有効な治療効果は、膀胱平滑筋の収縮力増強作用によりもたらされると推察されていた。しかし、臨床成績の報告はなされていたものの、その標的となる膀胱平滑筋での薬理作用や作用機序はほとんど検討されていなかった。また、ジスチグミンの薬理作用の最大の特徴として、他の ChE 阻害薬と比較して、その作用が持続的であることが挙げられるが、ジスチグミンによる膀胱平滑筋の収縮力の増強効果に関する持続性については、不明のままであった。

東邦大学薬学部薬理学教室（〒274-8510 千葉県船橋市三山 2-2-1）

*e-mail: keisuke.obara@phar.toho-u.ac.jp

Fig. 1. Structures of Carbamate Cholinesterase Inhibitors (distigmine, pyridostigmine, neostigmine, and ambenonium)

さらに、ジスチグミンの長時間持続性の性質が何によってもたらされるのかという点も未解決のままであった。本総説では、われわれが報告した膀胱平滑筋での副交感神経伝達物質による収縮反応に対するジスチグミンの作用及びその作用機序について概説するとともに、モルモットの摘出膀胱平滑筋標本や生体位膀胱標本に対するジスチグミンの長時間持続性の性質についても紹介する。さらに、その長時間持続性の機序について、リコンビナントヒトアセチルコリンエステラーゼ (recombinant human acetylcholinesterase; rhAChE) を用いて検討した結果もあわせて紹介する。

2. 副交感神経の興奮を介した膀胱平滑筋の収縮反応に対するジスチグミンの影響

排尿時の膀胱では、副交感神経が興奮し、その神経終末よりアセチルコリン (acetylcholine; ACh) と ATP が遊離されることが知られている。²⁷⁾ ジスチグミンは、膀胱平滑筋のアセチルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase; AChE) を阻害することが報告されていたため、²⁸⁾ ジスチグミンが膀胱平滑筋の AChE を阻害することで、副交感神経-排尿筋のシナプス間隙での ACh を増加させることにより膀胱平滑筋の収縮力を増強すると推定されていた。ここでは、この推定を裏付けるために行ったモルモット摘出膀胱平滑筋の経壁電気刺激 (electrical field stimulation; EFS) による副交感神経の興奮を介した収縮反応に対するジスチグミンの効果に関す

るわれわれの検討結果を紹介する。²⁹⁾

ACh 成分と ATP 成分を区別するため、プリン受容体の脱感作薬である α, β -methylene ATP (α, β -mATP) (10^{-4} M) 存在下で ACh を介した収縮成分に対するジスチグミンの影響を検討したところ、ジスチグミン (10^{-6} M) は、 α, β -mATP (10^{-4} M) 存在下で誘発された EFS による収縮反応を非常に強力に増強した [Fig. 2(A)]. この増強された収縮成分は、ムスカリン受容体拮抗薬である atropine (10^{-6} M) の処置によりほぼ完全に消失したことから、ジスチグミンが副交感神経の興奮により遊離された ACh による収縮反応を増強することが示された。²⁹⁾ また、ジスチグミン (3×10^{-8} – 3×10^{-6} M) が外因性 ACh によるモルモット摘出膀胱平滑筋の収縮反応を濃度依存的に増強することも確認した。^{30–32)} さらに、バルーン法を用いて、ACh (1.0 mg/kg) を静脈内投与 (intravenous injection; i.v.) した際の生体位モルモットの膀胱内圧変化を測定し、ジスチグミン非投与下では膀胱内圧に変化を与えないが、ジスチグミン (0.03–1.0 mg/kg, i.v.) 投与下では膀胱内圧を上昇させることも見い出した。³²⁾

一方、ジスチグミンは、ATP を介した収縮成分に対しては影響を与えなかった [Fig. 2(B)].²⁹⁾ さらに、ジスチグミン (10^{-6} M) は、外因性 ATP によるモルモット摘出膀胱平滑筋の収縮反応に対しても影響を与えないことを確認した。³³⁾ なお、マウス

Fig. 2. Effects of Distigmine on Electrical Field Stimulation (EFS)-induced Contractions of Guinea Pig Urinary Bladder Smooth Muscle

(A) Representative traces of the potentiating effects of distigmine (10^{-6} M) on EFS-induced contractions in the presence of α, β -methylene ATP (α, β -mATP, 10^{-4} M). (B) Representative traces of the effects of distigmine (10^{-6} M) on EFS-induced contractions in the presence of atropine (10^{-6} M). All experiments were carried out in the presence of phentolamine (10^{-6} M), propranolol (10^{-6} M), and indomethacin (3×10^{-6} M). These data were reproduced with permission from *Eur. J. Pharmacol.*, **809**, 209–214. Copyright 2017 Elsevier.

膀胱平滑筋でも EFS による収縮反応に対するジスチグミンの効果を検討したが、モルモット膀胱平滑筋と同様に ACh を介した収縮成分を選択的に増強することも確認した。³⁴⁾

したがって、これらの事実から、先ほどの副交感神経-排尿筋のシナプス間隙での ACh を増加させることにより膀胱平滑筋の収縮力を増強するという推定は正しいと考えられた。

3. モルモットの膀胱機能に対するジスチグミンの効果と血漿中濃度との関係性

ジスチグミンによる ChE 阻害作用は可逆的ではあるものの、その作用は長時間にわたり持続することが開発初期から指摘されてきた。この長時間持続性の性質は、ジスチグミンの最も特徴的な薬理学的性質であるが、1968 年の発売から現在に至るまで、本 ChE 阻害薬が臨床で使用され続けている理由の 1 つである可能性がある。実際に、実験動物やヒトにおいて、ジスチグミンの AChE 阻害作用や重症筋無力症に対する治療効果の持続性に関して以下の結果が報告されている：1) ジスチグミンを腹腔内投与したラットでは、抗クラレ作用 (*d*-ツボ

クラリンの筋弛緩作用に対する拮抗作用) が投与 24 時間後まで観察された；³⁵⁾ 2) ジスチグミンを経口投与したラットでは、赤血球、結腸、膀胱及び顎下腺の AChE 活性は、投与 12 時間後においても抑制されたままであった；²⁸⁾ 3) 重症筋無力症患者にジスチグミンを経口投与すると、症状の緩和が 36 時間にわたり認められた；²⁾ 4) ジスチグミンを投与されたヒトの赤血球の AChE 阻害作用を指標とした回復半減期の推定値は約 40 時間であった。³⁶⁾ これに対して、膀胱運動に対する亢進作用や尿排出機能の促進作用についてはジスチグミンの持続性に関する研究報告がほとんどなく、シストメトリー法を用いて麻酔下モルモットの膀胱内圧に対するジスチグミンの作用を報告した当教室からの研究報告のみであった。^{30,31)} これらの報告において、われわれは、ジスチグミンがネオスチグミン (可逆的コリンエステラーゼ阻害薬) やバタネコール (合成コリンエステル) と比較すると作用持続時間が遥かに長いことを見出し、麻酔下モルモットの排尿間隔や蓄尿時最小膀胱内圧には影響を与えずに、排尿時最大膀胱内圧 (maximum intravesical pressure at micturi-

Fig. 3. Effects of Distigmine Bromide on Guinea Pig Intravesical Pressure and Blood/Urinary Bladder Acetylcholinesterase (AChE) Activities, and Time-course for Plasma Distigmine Bromide Concentration

(A) Effects of distigmine (0.01–0.1 mg/kg, intravenous injection; i.v.) and saline on the maximum intravesical pressure at micturition reflexes (IVP_{max}) changes for 12 h after their injection. (B) Blood AChE activity changes for 12 h after distigmine (0.01–0.1 mg/kg, i.v.) and saline injection measured by 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid) (DTNB) method in the presence of a butyrylcholinesterase inhibitor, tetraisopropyl pyrophosphoramidate (iso-OMPA, 10⁻⁶ M). (C) Urinary bladder AChE activity 12 h after distigmine (0.01–0.1 mg/kg, i.v.) and saline injection measured by DTNB method in the presence of iso-OMPA (10⁻⁶ M). (D) Time-course of plasma distigmine bromide concentration measured by LC-MS/MS. Results are presented as mean ± S.E.M. (*n* = 4). **p* < 0.05, ***p* < 0.01 vs. saline. Modified and reproduced with permission from *Biol. Pharm. Bull.* Vol. 40 No. 6 Pages 807–814. Copyright 2017 The Pharmaceutical Society of Japan.

tion reflexes; IVP_{max}) を4時間以上にわたり持続的に増加させることを報告した。しかし、ジスチグミンの膀胱運動増強効果が4時間を超えてさらにどの程度持続するのかという点についてはまだ検討されておらず、ジスチグミンによる持続性の膀胱運動増強効果とその体内動態、特に血漿中濃度やさらにはAChE活性阻害作用との関連性についても不明のままであった。ここでは、シストメトリー法を用いて、ジスチグミンによるモルモットの膀胱内圧増強効果の持続性とChE活性阻害作用及び血漿中濃度との関連性について検討したわれわれの実験結果³⁷⁾について紹介する。

Figure 3(A)は、シストメトリー法を用いて測定した麻酔下モルモットに生理食塩液又はジスチグミン(0.01–0.1 mg/kg, i.v.)を投与した際の膀胱内圧変化について、薬物投与前のIVP_{max}を100%として、薬物投与後のIVP_{max}の変化を薬物投与12時間

後まで示したものである。Figure 3(A)に示すように、0.03 mg/kgの用量では、IVP_{max}の増加が0.01 mg/kgのそれよりも顕著になり、ジスチグミン投与後12時間までIVP_{max}が増加したままであった。0.1 mg/kgの用量では、IVP_{max}の増加がさらに顕著になり、ジスチグミン投与後12時間にわたり統計的な有意差が認められた。この結果は、これまでに長時間持続性の性質が報告されている抗クラレ作用³⁵⁾や赤血球AChE活性阻害作用³⁶⁾と同様に、少なくとも12時間以上にわたるジスチグミンの長時間持続性の性質が膀胱運動増強効果にも及ぶことを明らかにした最初の知見である。また、Fig. 3(B)に示すように、血中AChE活性はジスチグミンの用量に依存して持続的に抑制され、ジスチグミン投与12時間後においても生理食塩液投与群と比較して統計的な有意差が認められた。さらに、Fig. 3(C)に示すように、ジスチグミン投与12時間後に

摘出した膀胱組織の AChE 活性は、ジスチグミン投与群のほうが生理食塩液投与群よりも低かった。なお、ジスチグミン (0.01–0.1 mg/kg, i.v.) は血漿 ChE (ブチリルコリンエステラーゼ) 活性には有意な影響を与えなかった。したがって、ジスチグミンの膀胱運動の増強効果 (IVP_{max} の増加効果) は、本 ChE 阻害薬によりもたらされる膀胱組織の AChE 活性の阻害を反映したものであると考えられた。

Figure 3 (D) は、シストメトリー法による膀胱内圧の測定中にモルモットから採血して得られた血漿を用いて、LC-MS/MS によりジスチグミンの血漿中濃度の経時変化を測定した結果であるが、ジスチグミン (0.01–0.1 mg/kg, i.v.) を投与すると、速やかに血漿中から消失し、投与 3 時間後には、投与 3 分後の濃度と比較すると、血漿中から約 95% のジスチグミンが消失することが明らかとなった。さらに、投与 6 時間後には、投与 3 分後の濃度と比較すると、血漿中から約 99% のジスチグミンが消失することが示された。この結果から、ジスチグミンの膀胱運動増強効果及び AChE 阻害作用はその血漿中濃度とは相関しない、すなわち、長時間持続性の性質を示すジスチグミンの膀胱運動増強効果及び AChE 阻害作用は、血漿中からの供給がなくてもその薬理作用が発揮される可能性が示された。この点に関して、Ito らは、ジスチグミンを経口投与したラットにおいて赤血球 AChE 活性阻害作用と血漿中ジスチグミン濃度に解離が生じることを報告している。²⁸⁾ また、ジスチグミンは腎排泄型薬物であることから、³⁸⁾ ジスチグミンによる長時間持続性の膀胱運動増強効果に対する活性代謝物の影響は考慮しなくてもよいと考えられる。さらに、われわれは 3 つのジスチグミンの分解候補物質がいずれも AChE 阻害作用を示さないことも明らかにしている。³³⁾

以上のことから、ジスチグミンによる膀胱運動増強効果が長時間にわたり持続する (膀胱組織の AChE 活性に対する阻害作用が長時間持続する) 理由として、ジスチグミンが膀胱平滑筋組織内に長時間留まる、あるいは、膀胱組織の AChE と強固に結合する (AChE から解離し難い) などの可能性が考えられた。

4. 膀胱平滑筋の ACh 誘発収縮に対するジスチグミンの増強効果の持続可能性

前項では、ジスチグミンの膀胱運動増強効果と AChE 活性阻害作用が、ジスチグミンが血漿から消失した後も長時間にわたり持続する結果を紹介した。その要因としては、ジスチグミンが膀胱平滑筋細胞の形質膜も含め組織内に長時間留まる可能性やジスチグミンが AChE と強固に結合して安定な複合体を形成する可能性などが考えられたが、ジスチグミンが長時間にわたり膀胱運動の増強と AChE の阻害をもたらす要因を絞り込むためには、摘出した膀胱平滑筋組織を用いた検討が有効であると考えられた。なぜならば、摘出膀胱平滑筋標本を用いた検討を行うことで、血中に存在するジスチグミンの影響を排除できるとともに、代謝物の影響もある程度排除できるからである。ここでは、モルモット摘出膀胱平滑筋標本を用いて、ジスチグミンによる ACh 誘発性収縮反応の増強効果と膀胱組織の ChE 活性阻害作用が、栄養液中からジスチグミンを取り除いた後 (ジスチグミンの洗滌後)、どのくらいの時間持続するのか検討したわれわれの結果³³⁾を紹介する。併せて、他のカルバメート系 ChE 阻害薬 (ピリドスチグミン、ネオスチグミン、アンベノニウム) (Fig. 1) の作用持続性と比較検討した結果も紹介する。

Figures 4 (B)–(D) は、ACh (3×10^{-6} M) によるモルモット膀胱平滑筋標本の収縮反応に対するピリドスチグミン、ネオスチグミン、アンベノニウム (それぞれ 10^{-6} M) の増強効果と薬物洗滌後の増強効果の持続性を 12 時間後まで検討した実験の代表的なトレースである。これら 3 つの ChE 阻害薬は、ACh の投与 30 分前に処置しておくことで ACh による収縮反応を著明に増強したが、これらの増強効果は阻害薬洗滌後 2–3 時間以内に消失した。これに対して、ジスチグミンは洗滌 12 時間後まで ACh による収縮反応を有意に増強したままであることを明らかにしたが、ジスチグミン (10^{-6} M) 洗滌後の増強効果の持続性を洗滌 40 時間後まで検討したところ、洗滌 40 時間後においてもその効果は持続していることを確認することができた [Fig. 4 (A)]。なお、膀胱平滑筋以外の平滑筋組織でもジスチグミンが持続的な効果を発揮するか検討するため、モルモット回腸縦走筋を用いて ACh (10^{-7} M) による

Fig. 4. Effects of Distigmine, Pyridostigmine, Neostigmine, and Ambenonium on 3×10^{-6} M ACh-induced Contraction in Guinea Pig Urinary Bladder Smooth Muscle after Their Washout

(A) A representative trace of the potentiating effects of distigmine (10^{-6} M) on 3×10^{-6} M ACh-induced contraction up to 40 h after its washout. (B)–(D) Representative traces of the potentiating effects of pyridostigmine (B), neostigmine (C), and ambenonium (D) (each 10^{-6} M) on 3×10^{-6} M ACh-induced contraction up to 12 h after their washout. Arrow: administration of 3×10^{-6} M ACh. w: washout. (B)–(D) Modified and reproduced with permission from *Biol. Pharm. Bull.* Vol. 40 No. 7 Pages 1092–1100. Copyright 2017 The Pharmaceutical Society of Japan.

収縮反応に対するジスチグミン、ピリドスチグミン（それぞれ 10^{-6} M）の増強効果と薬物洗滌後の増強効果の持続性を 12 時間後まで検討したが、回腸縦走筋においても膀胱平滑筋と同様に、洗滌後 12 時間後までジスチグミンの増強効果が持続しただであった（Fig. 5）。なお、モルモット膀胱平滑筋標本の ChE 活性に対する各種 ChE 阻害薬の影響も検討したが、ジスチグミンを除く 3 つの ChE 阻害薬（ネオスチグミン、ピリドスチグミン、アンベノニウム）の ChE 阻害作用は、阻害薬洗滌後に時間依存的に回復し、ジスチグミンの ChE 活性阻害作用は洗滌 12 時間後まで持続したままであった。

したがって、ジスチグミンの作用のみが洗滌後も特筆すべき持続性を示した理由として、ジスチグミンが血中に長時間留まるからではなく、本 ChE 阻害薬が ChE に強固に結合して解離し難いジスチグミン-ChE 複合体を形成した可能性が考えられた。

5. rhAChE に対するジスチグミンの阻害効果の持続性

前項ではジスチグミンが長時間にわたり排尿時最大膀胱内圧を増強させる機構として、ジスチグミン

が ChE（AChE）に強固に結合して解離し難い可能性と、ジスチグミンが形質膜に留まり長時間にわたり ChE（AChE）に供給される可能性を想定した。このうち前者の可能性を想定し、摘出膀胱平滑筋標本の ChE 活性を測定したところ、ジスチグミンはその洗滌後でも少なくとも 12 時間にわたり ChE を阻害し続けることを見出した。しかし、この結果は平滑筋組織標本を用いた検討により得られたものであるため、後者の可能性を完全には排除できなかった。ここでは、ジスチグミンが AChE に直接作用することで長時間にわたりその酵素活性を阻害することを示すより直接的な証拠を得る目的で、rhAChE を用いて生化学的な検討（解離半減期の算出）を行ったわれわれの結果³⁹⁾を紹介する。

まず、われわれが行ったジスチグミンの rhAChE に対する解離速度定数の測定法について簡潔に述べる。本測定では、Fig. 6 に示すように、Nanosep[®] 10 K 遠心デバイスを利用することにより、ChE 阻害薬処置後に限外ろ過により rhAChE と未反応の ChE 阻害薬を分離した。すなわち、ろ過膜上に AChE が残り、ろ液中に未反応の ChE 阻害薬が移

Fig. 5. Effects of Distigmine (A), Pyridostigmine (B) on 10^{-7} M ACh-induced Contraction in Guinea Pig Ileal Longitudinal Smooth Muscle up to 12 h after Their Washout

Arrow: administration of 10^{-7} M ACh. w: washout.

Fig. 6. Basic Principle of Measuring Recombinant Human AChE (rhAChE) Activity Using a Nanosep® 10 K Centrifugal Device
Modified and reproduced with permission from *Biol. Pharm. Bull.*, Vol. 40 No. 10, Pages 1739–1746. Copyright 2017 The Pharmaceutical Society of Japan.

Fig. 7. Effects of ChE Inhibitors on Recombinant Human AChE (rhAChE) Activity

(A) Effects of distigmine, and pyridostigmine (each 10⁻⁶ M) on rhAChE activity up to 48 h after their washout (w/o). Results are presented as mean $\pm$ S.E.M. ($n = 3$). ** $p < 0.01$ at 48 h after w/o. (B) Concentration-response curves for inhibitory effects of distigmine, pyridostigmine, neostigmine, and ambenonium on rhAChE activity. Results are presented as mean $\pm$ S.E.M. ($n = 4-5$). Modified and reproduced with permission from *Biol. Pharm. Bull.*, Vol. 40 No. 10, Pages 1739-1746. Copyright 2017 The Pharmaceutical Society of Japan.

行することで結合反応を終了させ、解離反応を選択的に進行させる条件下で測定することで、ジスチグミン及びその他のChE阻害薬のrhAChEからの解離半減期を算出した。Figure 7(A)は、上記の方法を用いて行ったジスチグミン、ピリドスチグミン処置後のrhAChEの活性とこれら阻害薬の洗滌48時間後までのAChEの活性の経時変化を示す。ピリドスチグミン(10⁻⁶ M)の処置により低下したrhAChEの活性は、洗滌後徐々に回復し、6時間後の時点で完全に回復したのに対し、ジスチグミン(10⁻⁶ M)を処置したrhAChEの活性は、ゆっくりと回復はしたものの、洗滌48時間後においてもピリドスチグミンを処置したrhAChEと比較してその活性が有意に阻害されたままであった。なお、本実験結果から算出したジスチグミンのrhAChEからの解離半減期は57.8時間となった。また、ネオスチグミン及びアンベノニウムもピリドスチグミンと同様に、洗滌操作により、AChE活性阻害効果が徐々に消失していくことを確認し、ピリドスチグミン、ネオスチグミン、アンベノニウムのrhAChEからの解離半減期はそれぞれ、1.36時間、1.05時間、0.49時間となった。

これらの結果は、ジスチグミンがAChEに直接作用することで長時間にわたりその酵素活性を阻害し、他のChE阻害薬と比較してAChEから解離し難い(非常にゆっくり解離する)ことを示すものである。この理由としては、ジスチグミンがその構造中に長鎖アルキル基を有すること(Fig. 1)が原因

である可能性が考えられる。この点について Peraltaらは最初に見い出されたChE阻害薬であるフィゾスチグミンに長鎖アルキル基を導入した物質の解離速度定数は、フィゾスチグミン自身の解離速度定数に比べて非常に小さくなることを報告し、この原因を、長鎖アルキル基の導入により脱カルバモイル化を進行させる水分子がAChEの活性部位に近づけなくなったためであると推察している。⁴⁰⁾ よって、ジスチグミンがもつ長鎖アルキル基により水分子を介した解離反応が妨げられる結果、他のChE阻害薬と比較して40-120倍AChEから解離し難い性質を示すようになると推察される。なお、Fig. 7(B)に示すように、pIC₅₀値に基づいた各種ChE阻害薬のAChEに対する親和性の順位は、アンベノニウム>ネオスチグミン>ジスチグミン>ピリドスチグミンの順となったことから、AChEに対するジスチグミンの解離半減期が他のChE阻害薬のそれよりもはるかに大きい理由として、ジスチグミンが他のChE阻害薬よりもAChEに対して高い親和性を有する可能性は排除してよいものと考えられた。

6. まとめ

ジスチグミンは、AChE阻害作用により、膀胱平滑筋での副交感神経伝達物質のうち、ATPによる収縮反応には影響を与えずに、AChによる収縮反応を選択的に増強し、血中から消失した後も極めて長時間にわたり膀胱運動の増強効果と膀胱組織AChEの阻害作用を示す。これらの持続的な作用は、ジスチグミンがAChEから極めて解離し難い

性質により生じ、この性質が低活動膀胱治療薬として長時間にわたり膀胱運動を増強する機序の一端を担い、1968年の発売から現在に至るまで、本ChE阻害薬が臨床で使用され続けている理由の1つであると考えられる。ただし、日本では、低活動膀胱の治療には、1日1回5mgのジスチグミンを経口投与することが一般的であるが、ドイツの添付文書では、最初の数日間は1日1回5mgを経口投与し、その後、2日又は3日毎に5-10mgの経口投与で効果が維持できると記載されている。⁴¹⁾ われわれが算出したジスチグミンの解離半減期が57.8時間であることを考慮すると、後者の使用方法の方が理にかなっており、ジスチグミンの副作用であるコリン作動性クリーゼを回避する観点からも使用方法については一考の余地があると思われる。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Schmid O., U.S. Patent 2789981 (1957).
- 2) Pateisky K., *Wien. Z. Nervenheilkd. Grenzgeb.*, **17**, 53-84 (1959).
- 3) Emeryk E., Wasowicz B., *Neurol. Neurochir. Psychiatr. Pol.*, **13**, 611-617 (1963).
- 4) Ishigaki K., Murakami T., Ito Y., Yanagisawa A., Kodaira K., Shishikura K., Suzuki H., Hirayama Y., Osawa M., *No To Hattatsu*, **41**, 37-42 (2009).
- 5) "Martindale: The Complete Drug Reference, Antimyasthenics," 39th ed., ed. by Brayfield A., Pharmaceutical Press, London, 2017, pp. 694-700.
- 6) Ishikawa S., Tsukahara S., Sato Y., *Ophthalmologica*, **159**, 339-362 (1969).
- 7) Mizukawa T., Azuma I., *Nihon Ganka Kiyō*, **21**, 586-595 (1970).
- 8) Sawada A., Hara K., Futa R., Ogata H., *Nihon Ganka Kiyō*, **22**, 676-682 (1971).
- 9) Cameron M. D., *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, **73**, 847-848 (1966).
- 10) Yeo J., Southwell P., Hindmarsh E., *Med. J. Aust.*, **1**, 116-120 (1973).
- 11) Smith P. H., Cook J. B., Prasad E. W., *Br. J. Urol.*, **46**, 187-192 (1974).
- 12) Yeo J., Southwell P., Rutowski S., Marchant-Williams H., *Med. J. Aust.*, **2**, 201-203 (1974).
- 13) Oka N., Hasegawa S., *Hinyokika Kiyō*, **13**, 42-51 (1967).
- 14) Philp N. H., Thomas D. G., *Br. J. Urol.*, **52**, 492-496 (1980).
- 15) Tanaka Y., Masumori N., Itoh N., Furuya S., Nishizawa O., Tsukamoto T., *Urology*, **57**, 270-274 (2001).
- 16) Bougas D. A., Mitsogiannis I. C., Mitropoulos D. N., Kollaitis G. C., Serafetinides E. N., Giannopoulos A. M., *Int. Urol. Nephrol.*, **36**, 507-512 (2004).
- 17) Yamanishi T., Yasuda K., Kamai T., Tsujii T., Sakakibara R., Uchiyama T., Yoshida K., *Int. J. Urol.*, **11**, 88-96 (2004).
- 18) Tanaka Y., Masumori N., Tsukamoto T., Furuya S., Furuya R., Ogura H., *Adv. Urol.*, 782985 (2009).
- 19) Skolarikos A., Tyritzis S., Stamatiou K., *Minerva Urol. Nefrol.*, **64**, 209-216 (2012).
- 20) Sugaya K., Kadekawa K., Onaga T., Ashitomi K., Mukouyama H., Nakasone K., Shimabukuro H., Shimabukuro S., Matayoshi Y., Hokama S., Touyama Y., Nishijima S., *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, **105**, 10-16 (2014).
- 21) Izumi K., Maolake A., Maeda Y., Shigehara K., Namiki M., *Minerva Urol. Nefrol.*, **66**, 241-247 (2014).
- 22) Eto R., Naganuma H., Fuji I., *Kyushu Neuropsych.*, **34**, 308-311 (1988).
- 23) Tsuno N., Miyata H., Nakayama K., *Brain Sci. Mental Disorders*, **14**, 149-153 (2003).
- 24) Katsumi T., Murayama K., *Hinyokika Kiyō*, **38**, 1089-1092 (1992).
- 25) Shibayama K., Makino T., Machida M., Hatori M., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **20**, 3839-3843 (1992).
- 26) Mikami Y., Araki I., Maezawa H., Takeda M., *Jpn. J. Urol. Surg.*, **20**, 1207-1213 (2007).
- 27) Burnstock G., *Purinergic Signal.*, **10**, 103-155 (2014).
- 28) Ito Y., Harada T., Fushimi K., Kagawa Y., Oka H., Nakazawa H., Homma R., Kato Y., Yamada S., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **25**, 254-261 (2010).
- 29) Obara K., Kobayashi Y., Chino D., Tanaka Y., *Eur. J. Pharmacol.*, **809**, 209-214 (2017).

- 30) Sekiya S., Takahashi H., Seki Y., Teraoka A., Aikawa N., Tanaka Y., Koike K., *Pharmacometrics*, **75**, 85–96 (2008).
- 31) Obara K., Aikawa N., Sato K., Chino D., Tanaka Y., *Pharmacometrics*, **85**, 101–114 (2013).
- 32) Horinouchi T., Aoki T., Akiyama R., Ono T., Shibano M., Tanaka Y., Koike K., *Pharmacometrics*, **64**, 45–52 (2003).
- 33) Obara K., Ogawa T., Chino D., Tanaka Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 1092–1100 (2017).
- 34) Obara K., Kobayashi Y., Chino D., Tanaka Y., *Pharmacology*, **99**, 106–113 (2017).
- 35) Herzfeld E., Kraupp O., Pateisky K., Stumpf C., *Wien. Klin. Wochenschr.*, **69**, 245–248 (1957).
- 36) Breuel H. P., Bohn-Olszewsky W., Engelsen S. J., Samhaber E. M., Niklaus H., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **31**, 230–235 (1993).
- 37) Obara K., Chino D., Tanaka Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 807–814 (2017).
- 38) Vree T. B., Waitzinger J., Hammermaier A., Radhofer-Welte S., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 393–403 (1999).
- 39) Obara K., Chino D., Tanaka Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 1739–1746 (2017).
- 40) Perola E., Cellai L., Lamba D., Filocamo L., Brufani M., *Biochim. Biophys. Acta*, **1343**, 41–50 (1997).
- 41) Fachinformation for Ubretid® tablet provided by Takeda GmbH (Konstanz), 2018.