

日本版抗コリン薬リスクスケール

作成

一般社団法人日本老年薬学会
Japanese Society of Geriatric Pharmacy : JSGP

協力



版数：第2版

作成日：2024年5月17日

追記日：2024年5月22日

作成者一覧

一般社団法人日本老年薬学会 日本版抗コリン薬リスクスケール作成ワーキンググループ

	氏名	所属施設
代表	秋下 雅弘	東京都健康長寿医療センター
	新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
	亀井 美和子	帝京平成大学薬学部
	小島 太郎	東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座老化制御学
	阪井 丘芳	大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能治療学講座
	柴田 ゆうか	広島大学病院薬剤部
	田口 怜奈	一般財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会医療経済研究機構
	竹屋 泰	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻老年看護学教室
	那須 いずみ	フラットアイアンヘルス株式会社
	東 敬一朗	医療法人社団浅ノ川浅ノ川総合病院薬剤部
	松本 彩加	熊本リハビリテーション病院サルコペニア低栄養研究センター
	水野 智博	藤田医科大学医学部薬物治療情報学
幹事	溝神 文博	国立長寿医療研究センター薬剤部
	茂木 正樹	愛媛大学大学院医学系研究科薬理学
	山田 静雄	静岡県立大学大学院薬学研究院薬食研究推進センター

(五十音順)

目次

1	概要	6
2	はじめに	7
3	作成にあたって	8
3.1	目的と経緯	8
3.2	文献調査に関して	8
3.2.1	抗コリン薬リスクスケールに関する文献調査	8
3.2.2	抗コリン薬の薬物有害事象に関する文献調査	9
3.3	利益相反	11
4	日本版抗コリン薬リスクスケール	12
4.1	対象	12
4.2	使い方	12
4.3	日本版抗コリン薬リスクスケール作成方法	12
4.3.1	スコア作成に関する事前作業	12
4.3.2	スコア決定プロセス	13
4.4	日本版抗コリン薬リスクスケール	14
5	抗コリン薬リスクスケールおよび薬物有害事象に関するスコアピングレビュー	20
5.1	抗コリン薬リスクスケールに関するスコアピングレビュー	20
5.1.1	抗コリン薬リスクスケールの特徴	20
5.1.2	抗コリン薬リスクスケールに関する薬理学的評価	21
5.2	抗コリン薬の薬物有害事象に関するスコアピングレビュー	24
5.2.1	認知機能低下 記憶障害	24
5.2.2	中枢神経作用（眠気、頭痛、めまい、不安、幻覚など）	28
5.2.3	運動機能障害（転倒、筋力低下、手足の震え、歩行障害など）	29
5.2.4	消化器症状（便秘、腹痛、食欲不振、吐き気・嘔吐、腹部膨満感など）	31
5.2.5	口腔機能（口腔乾燥、う蝕、嚥下機能低下など）	32
5.2.6	感覚器障害（視覚障害、眼圧上昇、味覚異常、触覚異常、耳鳴りなど）	33
5.2.7	排尿障害（排尿困難、尿閉、頻尿、尿失禁、尿路感染など）	33
5.2.8	循環器症状（心拍数増加、高血圧、心房細動、心疾患悪化など）	34
5.2.9	その他（死亡、QOL、処方に関連するリスク因子など）	35
6	日本版抗コリン薬リスクスケールの限界点について	37

7	引用文献.....	38
---	-----------	----

抗コリン薬リスクスケールに関する略語一覧

AAS: Anticholinergic Activity Scale
ABC: Anticholinergic Burden Classification
ACB: Anticholinergic Burden
ACoB: Anticholinergic Cognitive Burden
ADS: Anticholinergic Drug Scale
AEC: Anticholinergic effect on cognition
AIS: anticholinergic impregnation scale
ALS: Anticholinergic Loading Scale
ARS: Anticholinergic Risk Scale
BAAS: Brazilian Anticholinergic Activity Scale
Chew-AAS: Chew-Anticholinergic Activity Scale
CrAS: Clinician-rated Anticholinergic Scale
DBI: Drug Burden Index
KABS: Korean Anticholinergic Burden Scale
mARS: modified Anticholinergic Risk Scale
Swe-ABS: Sweden Anticholinergic Burden Scale
Yamada-ABS: Yamada-Anticholinergic Burden Scale

1 概要

目的

医師、歯科医師や薬剤師等が、高齢者に頻用される抗コリン薬のリスクを正確に評価し、抗コリン薬による薬物有害事象や相互作用を減少させることで患者の生活の質（Quality of life: QOL）の向上を目指す。

経緯

日本では、臨床的視点にもとづく独自のリスクスケールが存在しておらず、国内の医療現場において海外のリスクスケールをそのまま適用することには限界がある。そこで、日本老年薬学会では、医師、歯科医師、薬剤師、基礎薬学研究者の合計 15 名からなる「日本版抗コリン薬リスクスケール作成ワーキンググループ」を立ち上げ作成を行った。

作成方法

文献調査を行い、16 文献が該当した。文献中の 286 薬物を出発とし、日本で入手可能な薬物のみ限定することとした。なお、非経口薬で全身作用を期待しない薬物は除外した。その後、文献に記載されている薬物のスコア平均点を算出し、薬理作用評価とエキスパートオピニオンに基づいて評価した。

日本版抗コリン薬リスクスケール

日本で用いられる 158 薬物にスコアを付与した。スコア 3 が 37 薬物、スコア 2 が 27 薬物、スコア 1 が 94 薬物となった。詳細は、P13 を参照。

対象

1. 適用対象
高齢者を主な適用対象とするが、若年者でも基礎疾患によっては薬物有害事象の危険が高まることもあり、適用対象に年齢上の区分は設けない。
2. 利用対象
薬剤師、医師・歯科医師、看護師やその他の医療介護専門職全般である。

使い方

1. 個々の薬物のリスク評価
各薬物が持つ抗コリン作用によるリスクの強さをスコア 3 から 1 で評価を行う。高いスコアの薬物を使用している場合は、より低いスコアの薬物に切り替えるなど検討を行う。
2. 総合的なリスク評価（総抗コリン薬負荷）
高齢者は複数疾患に罹患しており複数の薬物が処方されていることが多く、それぞれの薬物のスコアを合算し、患者の総抗コリン薬負荷を算出する。薬物療法全体の抗コリン作用によるリスクを把握することが可能となる。

2 はじめに

社会の高齢化に伴い、多病を抱えてポリファーマシー状態にある高齢者の増加が著しく、医療介護現場から地方自治体、国レベルまでその対策が求められている。ポリファーマシー対策の指針として、日本老年医学会の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」と厚生労働省の「高齢者の医薬品適正使用の指針」が挙げられ、それぞれで「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」と「薬剤起因性老年症候群」として高齢者では使用を控えるべき薬物 (Potentially Inappropriate Medications, PIMs) をリスト化している。

PIMs の代表的な薬物はベンゾジアゼピン系薬物と抗コリン薬であり、どちらも様々な老年症候群の原因ないし増悪因子となりうる。一方で、ベンゾジアゼピンについては、睡眠導入や抗不安など用途が限定されることもあり、服薬情報から見出すことは難しくない。それに対して、抗コリン薬は、多臓器・多疾患で幅広く使われ、抗コリン作用を主作用とするものから副作用として抗コリン作用をもつものまで多彩であり、見逃されやすい。しかも、ポリファーマシー状態では、抗コリン薬が強弱交えて複数含まれていることもしばしばあり、トータルの抗コリン作用を一目で判断することは容易ではない。海外では、各薬物の抗コリン作用をスコア化し、それらの合計スコアを抗コリン作用の力価として算出するスケールなども数多く開発されている。しかし、スコアの根拠となる薬理作用や臨床効果に関するエビデンスの利用、エキスパートパネルによるコンセンサス形成のプロセスは各スケールでまちまちである。また、当然ながら海外と日本では発売されている薬剤も異なるため、海外のスケールをそのまま日本で使うと漏れが生じるなど課題がある。

以上の背景から、日本独自の抗コリン薬スケールが必要であるという医療現場の声が高まり、日本老年薬学会で2023年6月にワーキンググループを結成して検討と作成作業を開始した。詳細は本編に譲るが、約1年間のスコーピングレビューを含む作業により今般、臨床的視点に基づく日本初の「日本版抗コリン薬リスクスケール」の完成にこぎつけた。多大な尽力をいただいたワーキンググループのメンバーに心からの感謝を申し上げます。また、本スケールの作成に際して確認と承認をいただいた日本老年医学会に対しても深謝申し上げます。尚、本スケールは今後、服薬情報を入力ないし電子的に取り込めばスコアと該当薬のリストが算出されるようなウェブサイトやアプリも作成して利便性を高める予定であり、楽しみにお待ちしております。

薬剤師、医師・歯科医師はもちろん、看護師やその他の医療介護専門職の方々にも利用いただければ幸いです。

2024年5月 日本老年薬学会代表理事 秋下 雅弘

3 作成にあたって

3.1 目的と経緯

本リスクスケールの目的は、第1に高齢者に頻用される抗コリン薬のリスクを正確に評価し、薬物療法の適正化（ポリファーマシー対策を含む）を図ることである。第2に抗コリン薬のリスクに関する具体的なスケールを提供することで、医師、歯科医師や薬剤師等が、特に高齢者への処方・調剤時にリスクをより深く考慮できるようになることを目指す。第3に抗コリン薬による薬物有害事象や相互作用を減少させることにより、患者の生活の質（Quality of life: QOL）の向上を目指す。

本リスクスケールの作成経緯として、海外では各国の状況を踏まえた数多くの抗コリン薬リスクスケールが開発されており、抗コリン性の薬物有害事象のリスク評価に広く利用されている。しかし、日本ではまだ独自のリスクスケールが存在しておらず、国内の医療現場において海外のリスクスケールをそのまま適用することには限界がある。日本独特の医薬品使用状況や医療・社会環境を反映したリスクスケールの開発が求められる。そこで、日本老年薬学会では、医師、歯科医師、薬剤師、基礎薬学研究者の合計15名からなる「日本版抗コリン薬リスクスケール作成ワーキンググループ」を立ち上げ作成を行った。

3.2 文献調査に関して

日本版抗コリン薬リスクスケール作成にあたって、2つの文献調査を行った。1つ目は、抗コリン薬リスクスケールの網羅的調査である。各国で多くのスケールが作成されており、スコアの確定方法が一律ではない。そこで、作成方法に関する現状把握を行い、日本版抗コリン薬リスクスケール作成に向けた参考資料作成を行った。2つ目は、薬物有害事象の評価に関する網羅的調査である。抗コリン薬リスクスケールが薬物有害事象評価にどの程度使用されているのか、および薬物有害事象の種類と頻度を把握することを目的とした。

3.2.1 抗コリン薬リスクスケールに関する文献調査

1) 文献検索方法

抗コリン薬リスクスケールに関する文献調査方法は、システマティックレビューやメタアナリシスなどの国際的な前向き研究プロトコルの登録のためのオンラインデータベースであるPROSPERO (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017076510)に登録された既報に倣い、調査を実施した。Hanlonらの文献(1)では、この方法を用いて2017年9月までの文献を調査しており14文献がリスクスケールの文献として該当していた。そのため、新規の検索期間を2017年10月から2023年3月とし、PubMedにて下記の検索式で検索した。

検索式： anticholinergic [Title/Abstract] AND burden [Title/Abstract] AND scale [Title/Abstract] OR list [Title/Abstract] OR score [Title/Abstract] OR tool [Title/Abstract] AND review

2) 検索結果

検索結果は、25 文献が該当した。そこで、タイトルおよびアブストラクトを 3 名の作成委員で精査した結果、25 文献のうち 5 文献が追加対象となった。さらに、ハンドサーチも実施し、1 文献が追加となった。これら 6 文献を Hanlon らの文献(1)に記載のある 14 文献に追加し、20 文献が調査対象となった。

その後、リスクスケールおよび本文を確認したところ、20 件のうち、3 文献はスケールリストが不完全な形式で掲載されており、加えて言語が英語ではない文献が 1 件該当したため、4 文献を除外とした。最終的に 16 文献を日本版抗コリン薬リスクスケール作成に用いることとした。対象となった 16 文献は表 2（抗コリン薬リスクスケールの一覧、P19）に示す。

3.2.2 抗コリン薬の薬物有害事象に関する文献調査

1) 文献検索方法

対象とした文献データベースは、MEDLINE、Cochrane Library を対象とした。2023 年 11 月までの文献を下記の検索式 PROSPERO の検索方法を使用して検索した。検索式は下記のとおりである。

検索式：(anticholinergic*.mp or anti-cholinergic*.mp or cholinergic antagonist*.mp or antimuscarinic*.mp or antimuscarinic*.mp or muscarinic antagonist*.mp) and AND (scale*.mp or score*.mp or rank*.mp or rating*.mp or grading*.mp or index.mp or classification.mp anticholinergic anti-cholinergic cholinergic antagonist antimuscarinic antimuscarinic muscarinic antagonist)

2) 検索結果

文献検索の結果、6,674 件が検出された。これらのタイトルとアブストラクトを 3 名の作成委員が確認し 1 次採択作業を行った結果、166 件が対象となった。このうちフルテキストにアクセス可能な文献は 124 件であった。構造化抄録を作成し、その内容から抗コリン作用に基づく薬物有害事象に関する情報が記載されている文献に絞り込み、追加でハンドサーチを実施し、2 文献を追加し、最終的に 58 文献を採用とした（表 1）。

なお、本文献調査にあたり、エビデンスレベルの表記については、レベルⅠ：システムティック・レビュー/メタアナリシス、レベルⅡ：1 つ以上のランダム化比較試験、レベルⅢ：非ランダム化比較試験、レベルⅣ a：コホート研究、レベルⅣ b：症例対照研究、横断研究、レベルⅤ：記述研究(症例報告やケースシリーズ)、レベルⅥ：患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見とした。

表1 抗コリン薬リスクスケールおよび薬物有害事象に関する文献調査結果

抗コリン薬の薬物有害事象に関する文献調査	文献数
1. 抗コリン薬リスクスケールに関する文献調査	16
2. 抗コリン薬の薬物有害事象に関する文献調査	58
内訳（重複あり）	
認知機能低下 記憶障害	16
中枢神経作用（眠気、頭痛、めまい、不安、幻覚など）	9
運動機能障害（転倒、筋力低下、手足の震え、歩行障害など）	14
消化器症状（便秘、腹痛、食欲不振、吐き気・嘔吐、腹部膨満感など）	4
口腔機能（嚥下機能低下、口腔乾燥など）	15
感覚器障害（視覚障害、眼圧上昇、味覚異常、触覚異常、耳鳴りなど）	2
排尿障害（排尿困難、尿閉、頻尿、尿失禁、尿路感染など）	3
循環器症状（心拍数増加、高血圧、心房細動、心疾患悪化など）	6
その他（死亡、QOL など）	11

3.3 利益相反

日本版抗コリン薬リスクスケールの策定にかかるすべての経費は、一般社団法人日本老年薬学会から支出され、その他の資金提供は一切受けていない。

作成メンバーのCOIに関しては、日本内科学会および関連学会の「医学系研究の利益相反（COI）に関する共通指針」（2020年4月更新版）に沿って、各メンバーから関与する企業との間の経済的関係につき以下の項目について申告を得た。内容については学会事務局が管理し、利益相反委員会がすべてのメンバーについて本リスクスケールの策定に影響を及ぼすようなCOIはないことを確認した。

- 1) メンバーならびにその配偶者、一親等の親族が個人として定められた基準の報酬を得た企業・営利を目的とした団体
役員報酬など（年間100万円以上）、株式（100万円以上または、当該株式の5%以上保有）、講演料（年間50万円以上）、原稿料（年間50万円以上）、研究費（治験、共同研究、受託研究など、年間100万円以上）、奨学寄附金（年間100万円以上）、企業などが提供する寄附講座（年間100万円以上）、その他（旅行・贈答品など）（5万円以上）
- 1) メンバーの所属部門の長にかかるCOI開示
研究費（年間1000万円以上）、寄付金（年間200万円以上）、その他（株式保有、特許使用料など）

日本版抗コリン薬リスクスケールにおける上記基準に該当するCOIを下記のとおり作成グループとして公開する。対象期間は、発行の前年から過去3年間（2021年1月1日から2023年12月31日）とした。なお、中立の立場にある出版社等の企業・団体は含まない。

- 1) メンバーならびにその配偶者、一親等の親族が個人として定められた基準の報酬を得た企業・営利を目的とした団体
アステラス製薬株式会社、エーザイ株式会社、株式会社EMシステムズ、株式会社ツムラ、クラシエ製薬株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社、トーアエイヨー株式会社、東和薬品株式会社、バイエル薬品株式会社、ファイザー株式会社、フクダライフテック東京株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社
- 2) メンバーの所属部門の長にかかるCOI開示
研究費（年間1000万円以上）、寄付金（年間200万円以上）、その他（株式保有、特許使用料など）
株式会社スギ薬局

4 日本版抗コリン薬リスクスケール

4.1 対象

「日本版抗コリン薬リスクスケール」は、高齢者を主な適用対象とするが、若年者でも基礎疾患によっては薬物有害事象の危険が高まることもあり、適用対象に年齢上の区分は設けない。本スケールは、あらゆる医療介護現場で使用されることを想定して作成されており、利用対象は薬剤師、医師・歯科医師、看護師やその他の医療介護専門職全般である。

4.2 使い方

日本版抗コリン薬リスクスケールは、リスク評価として、2つの側面を評価することを推奨する。1つ目は、個々の薬物のリスク評価である。各薬物が持つ抗コリン作用によるリスクの強さをスコア3から1で評価を行う。高いスコアの薬物を使用している場合は、より低いスコアの薬物に切り替えるなど検討を行う。2つ目は、総合的なリスク評価である。高齢者は複数疾患に罹患しており複数の薬物が処方されていることが多い。それぞれの薬物のリスクスコアを合算し、患者の総抗コリン薬負荷を算出する。これにより、薬物療法全体の抗コリン作用によるリスクを把握することが可能となる。総抗コリン薬負荷は服用期間が長くなるほどそのリスクが増加すること(2)が示されているため、服用期間も含めて確認し、総抗コリン薬負荷を下げるよう介入することが望ましい。また、日本版抗コリン薬リスクスケールには、多くの一般用医薬品も含まれるため、一般用医薬品の使用についても同様に評価することが求められる。なお、薬物の中止に際しては、突然中止すると病状の急激な悪化を招く場合があることに留意し、必要に応じて徐々に減量するなどの対応が望ましい。

4.3 日本版抗コリン薬リスクスケール作成方法

抗コリン薬リスクスケールに関する文献調査から16文献(3-18)、286の薬物に対して以下の方法で日本版抗コリン薬リスクスケールのスコアを確定した。

4.3.1 スコア作成に関する事前作業

1) 評価対象薬物の選定

日本で入手可能な薬物（薬価収載薬、一般用医薬品）のみに限定することとした。対象薬物は、内服薬、全身作用目的の経皮薬のみを対象とし、外用薬、眼科薬（局所）、耳科薬（局所）、経鼻薬（局所）、吸入薬などの非経口薬で全身作用を期待しない薬物は除外した。なお、販売中止医薬品も含まれていたため除外した。その結果、185薬物が評価対象となった。

2) スコアの再評価

日本版抗コリン薬リスクスケールでは、16文献(3-18)を用い、各薬物の掲載スケール数、および平均点を算出し評価することとした。しかし、各文献でスコアリング方法が異なるた

め、スコアの補正作業を行った。16 文献のうち、14 文献(3-7, 9-15, 17, 18)が 1 点から 3 点の評価が行われていたが、Swe-ABS(16) は、0 点から 3 点で評価されていたため、0 点を削除した。また、AAS(8)は、0 点から 4 点で評価されていたため、4 点は 3 点に置き換え、0 点は削除した。その後、薬物ごとの掲載スケール数および平均点を算出した。

4.3.2 スコア決定プロセス

事前作業で算出した、薬物ごとの掲載文献数およびそのスコア平均をアルゴリズム 1 で評価した後、アルゴリズム 2 で評価、その後デルファイ法を用いた専門家の意見でスコアを算出し、最終的にワーキング委員全員で決定した。

1) アルゴリズム 1

2 つ以上の既存スケールで評価されており、完全に一致した点数が与えられている薬物は、一致した点数を付与。

2 つ以上の既存スケールで評価されており、スケール間の点数のずれが 1 点だけのものは、平均点を算出し、0.3 以下および 0.7 以上のスコアは切り捨ておよび繰り上げし点数を確定した。

2) アルゴリズム 2

スコアに 2 点以上バラつきがある薬物で、特定の点数の占める割合が 75%以上となった薬物は該当の点数を採用した。

3) デルファイ法

デルファイ法による投票方法は、1 薬物ごとに議論を行い、投票を行った。6 名の委員のうち、5 名が同じ点数 (8 割以上) の場合、同意とし点数を確定した。なお、1 度の投票で合意に至らなかった場合は、再度議論を行い、投票を繰り返した。

評価対象となった 185 薬物に対して、アルゴリズム 1 を適応した結果、107 薬物のスコアが確定した。残りの 78 薬物についてアルゴリズム 2 を適応した結果、12 薬物のスコアが確定した。残りの 66 薬物は、デルファイ法による投票を行い、スコア確定を試みた。デルファイ法の結果、39 薬物は合意に至ったが、27 薬物は合意に至らなかった。理由として、掲載スケール数が 1 件のみであること、本邦の添付文書内に抗コリン作用を示唆する薬理作用および副作用の表記がないため、掲載に必要なエビデンスが不足していると判断し、除外とした。

最終的に日本版抗コリン薬リスクスケールの掲載は 158 薬物となった。その詳細は、スコア 3 が 37 薬物 (一般用医薬品 : 15 薬物を含む) 、スコア 2 が 27 薬物 (一般用医薬品 : 4 薬物を含む) 、スコア 1 が 94 薬物 (一般用医薬品 : 17 薬物を含む) である。なお、スコア 0 については、既存のスケール内にいくつか記載があるものの、薬理作用評価に基づきスコア 0 を算出しているスケールは、Yamada-ABS(18)のみであった。他のスケールは、薬理作用評価ではなく、エキスパートオピニオン等を根拠にスコア 0 を付与していた。そのため、根拠が十分ではないと判断し、日本版抗コリン薬リスクスケールでは、スコア 0 の薬物リストは公開しないものとした。

4.4 日本版抗コリン薬リスクスケール

薬効群	薬効群中分類	薬物	スコア	一般用医薬品のみ○ 一般用医薬品+医療用医薬品◎ 表記がないものは医療用医薬品のみ
睡眠薬	ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬 (超短時間型)	トリアゾラム	1	
睡眠薬	ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬 (中間型)	エスタゾラム	1	
睡眠薬	ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬 (中間型)	フルニトラゼパム	1	
睡眠薬	ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬 (長時間型)	フルラゼパム	1	
抗不安薬	ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬 (中間型)	アルプラゾラム	1	
抗不安薬	ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬 (長時間型)	クロラゼプ	1	
抗不安薬	ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬 (長時間型)	クロルジアゼポキシド	1	
抗不安薬 抗てんかん薬	ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬 (中間型)	ロラゼパム	1	
抗不安薬 抗てんかん薬	ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬 (長時間型)	ジアゼパム	1	
抗てんかん薬	ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬	クロナゼパム	1	
抗てんかん薬	バルピツール酸系薬	フェノバルビタール	1	
抗てんかん薬	主に Na チャネル阻害薬	カルバマゼピン	2	
抗てんかん薬	複合作用薬	バルプロ酸	1	
パーキンソン病治療薬	レボドパ含有製剤	カルビドパ/レボドパ	1	
パーキンソン病治療薬	レボドパ含有製剤	レボドパ	1	
パーキンソン病治療薬	ドパミン遊離促進薬	アマタジン	2	
パーキンソン病治療薬	ドパミン受容体刺激薬	プラミペキソール	1	
パーキンソン病治療薬	ドパミン受容体刺激薬	プロモクリプチン	1	
パーキンソン病治療薬	ドパミン受容体刺激薬	ロチゴチン	1	
パーキンソン病治療薬	副交感神経遮断 (抗コリン) 薬	トリヘキシフェニジル	3	
パーキンソン病治療薬	副交感神経遮断 (抗コリン) 薬	ビペリデン	3	
パーキンソン病治療薬	モノアミン酸化酵素 (MAO-B) 阻害薬	セレギリン	1	
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	エンタカボン	1	
定型抗精神病薬	フェノチアジン系抗精神病薬	クロルプロマジン	3	
定型抗精神病薬	フェノチアジン系抗精神病薬	プロクロルペラジン	2	
定型抗精神病薬	フェノチアジン系抗精神病薬	プロペリシアジン	2	

薬効群	薬効群中分類	薬物	スコア	一般用医薬品のみ○ 一般用医薬品+医療用医薬品◎ 表記がないものは医療用医薬品のみ
定型抗精神病薬	フェノチアジン系抗精神病薬	フルフェナジン	2	
定型抗精神病薬	フェノチアジン系抗精神病薬	ペルフェナジン	2	
定型抗精神病薬	フェノチアジン系抗精神病薬	レボメプロマジン	2	
定型抗精神病薬	ブチロフェノン系抗精神病薬	ハロペリドール	1	
非定型抗精神病薬	多元受容体作用抗精神病薬 (MARTA)	クロザピン	3	
非定型抗精神病薬	多元受容体作用抗精神病薬 (MARTA)	オランザピン	2	
非定型抗精神病薬	多元受容体作用抗精神病薬 (MARTA)	クエチアピン	2	
非定型抗精神病薬	多元受容体作用抗精神病薬 (MARTA)	アセナピン	1	
非定型抗精神病薬	セロトニン・ドパミン拮抗薬 (SDA)	パリペリドン	1	
非定型抗精神病薬	セロトニン・ドパミン拮抗薬 (SDA)	ブロナンセリン	1	
非定型抗精神病薬	セロトニン・ドパミン拮抗薬 (SDA)	リスペリドン	1	
非定型抗精神病薬	ドパミン D ₂ 受容体部分作動薬 (DPA)	アリピプラゾール	1	
抗精神病薬	その他の抗精神病薬	ゾテピン	2	
気分安定薬	リチウム	リチウム	1	
抗うつ薬	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)	デュロキセチン	1	
抗うつ薬	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	1	
抗うつ薬	選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)	パロキセチン	2	
抗うつ薬	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	1	
抗うつ薬	選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)	セルトラリン	1	
抗うつ薬	選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)	フルボキサミン	1	
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	アミトリプチリン	3	
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	アモキサピン	3	
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	イミプラミン	3	
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	クロミプラミン	3	
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	トリミプラミン	3	
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	ノルトリプチリン	3	
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	ドスレピン	2	
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	ロフェプラミン	2	

薬効群	薬効群中分類	薬物	スコア	一般用医薬品のみ○ 一般用医薬品+医療用医薬品◎ 表記がないものは医療用医薬品のみ
抗うつ薬	四環系抗うつ薬	セチプチリン	2	
抗うつ薬	四環系抗うつ薬	マプロチリン	2	
抗うつ薬	四環系抗うつ薬	ミアンセリン	2	
抗うつ薬	ノルアドレナリン・セロトニン 作動性抗うつ薬 (NaSSA)	ミルタザピン	1	
抗うつ薬	その他の抗うつ薬	トラゾドン	1	
筋弛緩薬	中枢性筋弛緩薬	チザニジン	3	
筋弛緩薬	中枢性筋弛緩薬	エベリゾン	2	
筋弛緩薬	中枢性筋弛緩薬	クロルゾキサゾン	2	○
筋弛緩薬	中枢性筋弛緩薬	バクロフェン	2	
筋弛緩薬	中枢性筋弛緩薬	メトカルバモール	1	◎
制吐薬・鎮暈薬	鎮暈薬	ジフェニドール	3	
制吐薬・鎮暈薬	中枢性制吐薬・鎮暈薬	ジメンヒドリナート	3	
制吐薬・鎮暈薬	ムスカリン性コリン受容体拮抗薬	スコポラミン	3	○
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	1	
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)	ゾルミトリプタン	1	
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)	ナラトリプタン	1	
強心薬	ジギタリス製剤	ジゴキシン	1	
狭心症治療薬	硝酸薬	一硝酸イソソルビド	1	
狭心症治療薬	硝酸薬	硝酸イソソルビド	1	
狭心症治療薬	その他の冠拡張薬	ジピリダモール	1	
抗不整脈薬	Na チャネル遮断薬 (クラス I a 群)	ジソピラミド	2	
抗不整脈薬	Na チャネル遮断薬 (クラス I a 群)	キニジン	1	
抗不整脈薬	クラス III 群	アミオダロン	1	
降圧薬	アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬	カプトプリル	1	
降圧薬	アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬	トランドラプリル	1	
降圧薬	アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬	ベナゼプリル	1	
降圧薬	Ca 拮抗薬	ジルチアゼム	1	
降圧薬	Ca 拮抗薬	ニフェジピン	1	

薬効群	薬効群中分類	薬物	スコア	一般医薬品のみ○ 一般医薬品+医療用医薬品◎ 表記がないものは医療用医薬品のみ
降圧薬	β遮断薬	アテノロール	1	
降圧薬	β遮断薬	ベタキソロール	1	
降圧薬	β遮断薬	メトプロロール	1	
降圧薬	血管拡張薬	ヒドララジン	1	
利尿薬	浸透圧利尿薬	イソソルピド	1	
利尿薬	K 保持性利尿薬	トリアムテレン	1	
利尿薬	ループ利尿薬	フロセミド	1	
鎮咳薬	中枢性非麻薬性鎮咳薬	クロペラスチン	2	
鎮咳薬	中枢性非麻薬性鎮咳薬	デキストロメトルファン	1	◎
鎮咳薬	中枢性麻薬性鎮咳薬	コデイン	1	◎
鎮咳薬	鎮咳去痰薬	グアイフェネシン	1	◎
気管支喘息治療薬	テオフィリン薬 (キサンチン誘導体)	テオフィリン	2	◎
消化管疾患治療薬	攻撃因子抑制薬	アトロピン	3	
消化管疾患治療薬	攻撃因子抑制薬	チキジウム	3	◎
消化管疾患治療薬	攻撃因子抑制薬	ブチルスコポラミン	3	◎
消化管疾患治療薬	攻撃因子抑制薬	プロパンテリン	3	
消化管疾患治療薬	腸管運動抑制薬	ロベラミド	1	◎
消化管疾患治療薬	ヒスタミン (H ₂) 受容体拮抗薬	シメチジン	2	
消化管疾患治療薬	ヒスタミン (H ₂) 受容体拮抗薬	ニザチジン	1	◎
消化管疾患治療薬	ヒスタミン (H ₂) 受容体拮抗薬	ファモチジン	1	◎
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	1	
消化管疾患治療薬	防御因子配合剤	ジサイクロミン	3	◎
消化管運動機能改善薬	オピオイド作動薬	トリメブチン	1	◎
消化管運動機能改善薬	ドパミン受容体拮抗薬	ドンペリドン	1	
消化管運動機能改善薬	ドパミン受容体拮抗薬	メトクロプラミド	1	
副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド	コルチゾン	1	◎
副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド	デキサメタゾン	1	◎
副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド	トリアムシノロン	1	◎
副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド	ヒドロコルチゾン	1	◎

薬効群	薬効群中分類	薬物	スコア	一般用医薬品のみ○ 一般用医薬品+医療用医薬品◎ 表記がないものは医療用医薬品のみ
副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド	プレドニゾン	1	◎
副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド	メチルプレドニゾン	1	
頻尿・ 過活動膀胱治療薬	選択的ムスカリン受容体拮抗薬 (抗コリン薬)	イミダフェナシン	3	
頻尿・ 過活動膀胱治療薬	選択的ムスカリン受容体拮抗薬 (抗コリン薬)	ソリフェナシン	3	
頻尿・ 過活動膀胱治療薬	選択的ムスカリン受容体拮抗薬 (抗コリン薬)	トルテロジン	3	
頻尿・ 過活動膀胱治療薬	選択的ムスカリン受容体拮抗薬 (抗コリン薬)	フェソテロジン	3	
頻尿・ 過活動膀胱治療薬	抗コリン+Ca 拮抗作用薬	オキシブチニン	3	
頻尿・ 過活動膀胱治療薬	抗コリン+Ca 拮抗作用薬	プロピベリン	3	◎
頻尿・ 過活動膀胱治療薬	その他の頻尿・過活動膀胱治療薬	フラボキサート	3	◎
抗血栓薬	クマリン系薬 (ビタミンK拮抗薬)	ワルファリン	1	
痛風発作寛解・ 予防薬	痛風発作寛解・予防薬	コルヒチン	1	
糖尿病治療薬	ビグアナイド (BG) 類	メトホルミン	1	
免疫疾患治療薬	免疫抑制薬	アザチオプリン	1	
免疫疾患治療薬	免疫抑制薬	シクロスポリン	1	
免疫疾患治療薬	免疫抑制薬	メトトレキサート	1	
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第一世代)	カルビノキサミン	3	○
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第一世代)	クレマスチン	3	◎
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第一世代)	クロルフェニラミン	3	◎
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第一世代)	ジフェニルピラリン	3	○
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第一世代)	ジフェンヒドラミン	3	◎
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第一世代)	シプロヘプタジン	3	
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第一世代)	ヒドロキシジン	3	
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第一世代)	フェニラミン	3	○
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第一世代)	プロメタジン	3	◎
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第一世代)	アリメマジン	2	◎
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第二世代)	メキタジン	3	◎
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第二世代)	セチリジン	2	◎

薬効群	薬効群中分類	薬物	スコア	一般用医薬品のみ○ 一般用医薬品+医療用医薬品◎ 表記がないものは医療用医薬品のみ
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第二世代)	エピナスチン	1	◎
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第二世代)	エメダスチン	1	
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第二世代)	オロパタジン	1	
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第二世代)	ケトチフェン	1	◎
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第二世代)	デスロラタジン	1	
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第二世代)	フェキソフェナジン	1	◎
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第二世代)	ルパタジン	1	
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第二世代)	レボセチリジン	1	
アレルギー疾患治療薬	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬 (第二世代)	ロラタジン	1	◎
その他	抗コリン薬	ベラドンナ	3	○
抗菌薬	グリコペプチド系薬	バンコマイシン	1	
抗菌薬	リンコマイシン系薬	クリンダマイシン	1	
抗菌薬	広域ペニシリン系薬	アンピシリン	1	
鎮痛薬	非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	セレコキシブ	1	
麻薬類似薬	その他のオピオイド	トラマドール	2	
麻薬	モルフィナン系オピオイド	オキシコドン	1	
麻薬	モルフィナン系オピオイド	モルヒネ	1	
麻薬	フェニルピペリジン系オピオイド	フェンタニル	1	
麻薬	その他のオピオイド	メサドン	2	
麻薬	その他のオピオイド	タベンタドール	1	

5 抗コリン薬リスクスケールおよび薬物有害事象に関するスコアリングレビュー

5.1 抗コリン薬リスクスケールに関するスコアリングレビュー

5.1.1 抗コリン薬リスクスケールの特徴

これまでに複数の「抗コリン薬リスクスケール」が提案されているが、対象薬物、エビデンス選定方法および対象疾患がスケール毎に異なる。特に、エビデンス選定方法と対象疾患については、「どのスケールを採用すべきか」という臨床疑問に直結するため、既存の抗コリン薬リスクスケールの特徴を比較し、スケール間のギャップを特定することを目的とした。対象となった16文献(表2)は、すべて2006年から2023年に公開されており、14文献が既存の薬理学的活性評価を含む文献レビューおよびエキスパートオピニオンを参照した上で、スケールの作成を行っていた(3-16)。具体的に「National Institute of Mental Health」内の精神作用薬スクリーニングプログラムKi Bank データベース(7)、「British National Formulary」内に掲載されている抗コリン活性(10)を評価対象と明記しているスケールもあった。

16文献のうち、対象薬剤数(スコアが1点以上)が100以上のものは6文献(3, 11, 13-16)であった。認知機能およびアルツハイマー病を対象としたものが3文献(5, 9, 12)、パーキンソン病(8)および精神疾患(11)を対象としたものは各1文献であった。また、高齢者および療養施設入者を対象としたものは3文献であった(3, 6, 7)。2017年以前に公開されたスケールの多くが上記の特定疾患や高齢者を対象としており、2018年以降に公開されたスケールは特定の疾患を対象としていなかった。

レビューの結果、特定の疾患を対象として作成されたスケールと汎用性を持たせたスケールが混在することが明らかとなった。基礎疾患が異なる患者に該当薬物を投与した場合のリスクは異なる可能性がある。これらのスケールを用いて、実臨床における抗コリン作用を評価する場合は、作成時に想定されていた患者背景を考慮した上で、適切なスケールを選択する必要がある。特に、抗コリン作用による有害事象の影響を受けやすい高齢患者や特定疾患を持つ患者群に対しては、配慮する必要がある。スケール毎に、評価した薬剤数も異なることを考慮すべきである。薬剤数の違いは、割り当てられたスコアの相対的評価に影響するため、特定の既存スケールに重み付けを行った上で、薬剤の有益性および利害性を評価する必要がある。加えて、国や地域によって使用可能な薬剤が異なること、人種差による遺伝的背景も存在するため、それらを考慮し、地域毎に抗コリンスケールの作成を行う必要があると考えられる。なお、薬物相互作用や併用薬を考慮したスケールは上記16文献内に含まれておらず、今後の重要な検討課題であるとともに、新薬の上市に合わせた定期的なアップデートも必要となる。

以上の制限は存在するが、今後、実臨床において、日本版抗コリン薬リスクスケールを活用することにより、その有用性を検討していくことが重要となる。

表2 抗コリン薬リスクスケールの一覧

スケール名	出版年	評価方法	対象薬剤数 (スコア0を除く)	疾患特異性の有無
ADS(3)	2006	1	127	無し (療養施設入居者を対象)
ABC(4)	2006	1	27	無し
ACoB(5)	2008	1	88	有(認知症)
CrAS(6)	2008	1	60	無し(65歳以上を対象)
ARS(7)	2008	1	49	無し(65歳以上を対象)
AAS(8)	2010	1	99	有(パーキンソン病)
ALS(9)	2011	1	49	有(アルツハイマー型認知症 もしくは認知機能低下)
mARS(10)	2014	1	61	無し
AIS(11)	2017	1	128	有(精神疾患)
AEC(12)	2017	1	60	有(認知症)
ACB(13)	2018	1	151	無し
BAAS(14)	2019	1	125	無し
KABS(15)	2019	1	138	無し
Swe-ABS(16)	2023	1	104	無し
Chew-AAS(17)	2008	2	22	無し
Yamada-ABS(18)	2023	2	96	無し

評価方法1:既存の薬理的活性評価と文献レビューおよびエキスパートオピニオンで作成

評価方法2:薬理的なコリン活性測定のみで作成

5.1.2 抗コリン薬リスクスケールに関する薬理的評価

抗コリン薬は、コリン作動性神経系機能に重要な役割を果たす神経伝達物質のアセチルコリンのムスカリン受容体を遮断することによりさまざまな生理機能を阻害する。ムスカリン受容体はサブタイプ ($M_1 \sim M_5$) が存在し、自律神経系などの末梢神経支配臓器をはじめ脳・脊髄などの中樞神経系に広汎に分布する(19)。抗コリン作用を示す複数の薬剤を同時に服用すると、ムスカリン受容体が相加的に遮断され抗コリン性の薬物有害事象が発現する。個々の薬剤の抗コリン作用は小さくても、併用された場合には抗コリン作用は相加的となり「抗コリン薬負荷」の増大を引き起こすと考えられる(20-22)。抗コリン薬リスクスケールに関する報告の多くは、薬剤に関する文献的知見や医師などの医療専門家・実践者による実臨床での臨床経験やコンセンサス、さらには服薬患者の血清を用いて測定した抗コリン活性に基づいた評価によるものである。また、薬剤の評価数やスコアなどにおいて文献によるバラツキや不一致(23-25)、また血清による抗コリン活性の評価では個々

の薬剤の抗コリン活性を評価できないことや内因性血清タンパクの影響(26)などが指摘されている。抗コリン作用の薬理学的評価は、薬物のムスカリン受容体結合活性や in vitro と in vivo での薬物反応の測定がある(19)。個々の薬剤の抗コリン作用を薬理学的手法により包括的に評価した抗コリン薬リスクスケールは Chew ら(17)および Yamada ら(18)の2文献のみである。下記にその詳細を示す。

1) Chew-AAS(17)について

高齢者に頻用される 107 種の薬剤を用いて、ラット脳ホモジネートにおけるムスカリン受容体の選択的放射性リガンド： $[^3\text{H}]$ quinclidinyl benzilate (QNB)の結合阻害効力から抗コリン活性(anticholinergic activity: AA)を調べ、服用患者の最高血液中濃度 (C_{max})を考慮した抗コリン作用負荷スコアを定義した。特に、アミトリプチリンやクロザピンなどの向神経性薬剤が高いスコアを示した。

2) Yamada-ABS(18)について

本邦で高齢患者に頻用される 260 薬剤を用いて、薬剤のムスカリン受容体結合活性と薬剤服用後のヒト血液中薬物濃度 (C_{max})に基づく抗コリン薬負荷スコアを開発している。実験方法としては、ラット脳組織細胞膜を用い特異的かつ高比活性放射性標識リガンド： $[^3\text{H}]N$ -methylnscopolamine (NMS)によるムスカリン受容体結合測定法に従い、各薬剤によるムスカリン受容体結合活性を精査した。実際には、薬剤の 50%受容体結合活性を示す濃度と C_{max} を基にスコアを定義した。その結果、低濃度 (nM オーダー) でムスカリン受容体結合活性を示し、概ね C_{max} と近似した薬剤をスコア 3として定義した。過活動膀胱治療薬、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、抗パーキンソン病薬、抗精神病薬、鎮痙薬、気管支拡張薬などの 33 薬剤であった。 C_{max} より 3 倍以上の濃度 (μM オーダー) でムスカリン受容体結合活性を示した 37 薬剤をスコア 2として定義した。以上の薬剤はラット摘出膀胱および回腸平滑筋のカルバコール収縮を濃度依存的に抑制し、その抑制効力 (EC_{50} 値)が受容体結合活性と相関したことから薬理学的に抗コリン作用を確認できた。ムスカリン受容体結合活性が mM オーダーの 26 薬剤をスコア 1として定義し、残りの 164 剤は高濃度においてもムスカリン受容体結合を示さなかったのでスコア 0とした。ラット組織とヒト組織での薬剤のムスカリン受容体結合活性の種差が懸念されたが、過活動膀胱の治療に用いられている 8 種類の抗コリン薬のムスカリン受容体結合活性はラットとヒトの膀胱組織間で良好な相関があった(27)。これよりラット組織での抗コリン薬のムスカリン受容体結合活性はヒト組織に反映できると考えられる。

また、加齢に伴い、体組成の変化、肝・腎機能の低下による全身クリアランスの減少や脂溶性薬物の体内分布容積の増加に加え、受容体密度や感受性などの変動が知られている(28, 29)。分子量が小さく脂溶性が高い薬物は、一般に脳などの組織移行性が高く血液中より組織内濃度が高くなる傾向にある。結果として、高齢者では薬物が組織に蓄積し易く抗コリン作用が増強する傾向にある。薬剤の抗コリン性有害事象や抗コリン薬リスクスケールの評価には、薬物の物理化学的特性や血液脳関門透過性、薬物投与後の生体内薬物濃

度や薬理学的活性代謝産物の生成、ムスカリン受容体を介する作用などの薬物動態学および薬力学的因子を勘案することが重要になる。したがって、薬剤の薬理学的評価と実臨床での臨床知見の両者を考慮した抗コリン薬リスクスケールが抗コリン性有害事象の発現リスク軽減や減薬のためのツールとして有用であると考えられる。

5.2 抗コリン薬の薬物有害事象に関するスコアリングレビュー

5.2.1 認知機能低下 記憶障害

表3に抗コリン薬リスクスケールを用いて認知機能への影響を検討した16文献を示す。抗コリン薬負荷により認知機能の低下が危惧された文献が11件、関連性が薄い、あるいは薬剤変更によっても認知機能への影響が認められなかったなどの文献が4件、認知症の進行には関連していたが、臨床認知症評価とは関連なしとする文献が1件であった。単独のスケールを用いた12文献のうち、ACoBを用いた文献が7件、ADSが4件、CrASが1件であった。

コクランレビュー(30)では、メタ解析に十分なデータを有するスケールはACoBのみとされ、ACoBのスケールにおけるリスクスコアが上がると認知機能低下のodds ratioも上昇していた。結論として「抗コリン薬負荷により、認知機能低下や認知症のリスクが高まる可能性があるという確実性の低いエビデンスがある。」としている(30)。一方で、リスクスケールの比較を行った3文献のうち、AndreらはADS、ACoB、ARS、the Durán list(日本版作成では未使用)のどのリスクスケールを用いても抗コリン薬負荷と認知機能低下との間に関連は認められなかったと報告している(31)。また、Lavradorらは同様にADS、ACoB、ARS、DBI(日本版作成では未使用)の4つのリスクスケールを用いて認知機能との比較を行っている(32)。その中で、ARSとDBIが認知障害との関連性の高いリスクスケールであること、一方でADSは最も関連性が低いリスクスケールであったとしている。その理由としてADSは血清抗コリン活性に対する薬剤の影響に基づいて作成されたためではないかと考察されている。興味深いことに、他の文献で多く用いられているACoBについて認知障害との関連性は低いと報告している。そしてHanlonらは、最も一般的な10種類のリスクスケールを用いて認知障害との関連について検討しているが、どのスケールを用いても抗コリン薬負荷は認知症を予測したが、AECとAICを含むモデルでは、ベースモデルと比較して認知症/せん妄の予測精度が最も高かったと報告している(1)。また、Mateらの報告では、スコア1の抗コリン薬が認知症患者の抗コリン薬負荷の主な原因であるとし、スコアの高い抗コリン薬の使用に留意するだけでなく、低スコアであっても抗コリン作用を持つ薬剤を処方変更することは、高齢者に有用であるとしている(22)。

認知機能の検討で多く用いられた、3つのリスクスケール(ACoB、ADS、ARS)でのスコアと、日本版抗コリン薬リスクスケールのスコアを比較してみると、表4に示す薬剤に関しては、3つのリスクスケールすべてでスコア3かつ日本版抗コリン薬リスクスケールでもスコア3であり、認知機能に関連するリスクが高い薬剤と考えられる。これらの薬剤には抗ヒスタミン薬や三環系抗うつ薬が多い。

一方で、表5に示す薬剤に関しては、日本版リスクスケールではスコア3となっているが、3つのリスクスケールではほとんど評価されていないか、低いスコアとなっている。これらの薬剤は過活動膀胱治療薬や消化管鎮痙薬、抗ヒスタミン薬などの薬効群が多い。実際に認知機能に影響が少ないと言えるのかどうかは定かではない。その理由としては3つのリスクスケール(ACoB、ADS、ARS)が2006年(ADS)あるいは2008年(ACoB、ARS)に報告されたスケールで、米国では当時発売されていない薬剤のため、3つのスケールで評価されていない可能性がある(表5付記参照)。日本版リスクスケールにおいての得点が高いことを考えると、こうした薬剤も認知機能への影響については注意していくべきかもしれない。また、フェノチアジン

系抗精神病薬のペルフェナジンは日本版リスクスケールではスコア2であるが、ACoBとARSではスコア3となっていることには留意したい。

以上のように認知機能に関しては抗コリン薬負荷の高い薬剤は認知機能への影響が危惧されるが、たとえスコア1であっても認知機能への影響があるとの文献もあり、高齢者への投与や長期間の服用には配慮が必要である。

表3 抗コリン薬リスクスケールを用いて認知機能への影響を検討した文献一覧

文献	目的	エビデンス	症例数	抗コリンスケール	認知機能評価項目	結果	認知機能への影響
Taylor-Rowan M et al.(30)	認知機能の低下していない高齢者において、抗コリン薬負荷が、将来の認知機能低下や認知症の予後因子であるかどうかを評価	I	8の研究 320,906名	メタ解析に十分なデータを有するスケールは ACoB のみ (1点: OR 2.18、95%CI 1.11~4.292点: OR 2.71、95%CI 2.01~3.56; 3点: OR 3.27、95%CI 1.41~7.61)	・認知機能低下 ・認知症の危険性	認知障害のない高齢者が抗コリン作用のある薬を服用すると、認知機能低下や認知症のリスクが高まる可能性があるという確実性の低いエビデンスがある	有
Kolanowski A et al.(33)	リハビリテーション中に認知症とせん妄が重なった患者における抗コリン薬曝露とその後の認知機能および身体機能との関連、加えて抗コリン薬投与による入院期間と退院傾向について調査	II	99名	ACoB	・Digit Span; memory, orientation and attention items from the Montreal Cognitive Assessment; ・CLOX; Confusion Assessment Method	脆弱な高齢者にとって、抗コリン薬への曝露は、注意力・作業記憶・身体機能の低下、リハビリテーション中の滞在期間の延長など危険因子となる	有
Tsoutsoulas C et al.(34)	高齢の統合失調症患者において、抗コリン薬の負荷がアルツハイマー型認知症関連および統合失調症関連の認知機能に及ぼす影響を評価	II	60名	ACoB	・Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) ・Alzheimer's Dementia Battery; Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status	高い抗コリン薬負荷は、アルツハイマー型認知症の初期によく観察されるような、高齢の統合失調症患者における特異的な認知障害の一因となる	有
Norling AM et al.(35)	中高年の抗コリン薬負荷と認知機能との関係と、活動レベルの増加が抗コリン薬負荷と認知機能との関係を緩和するかを検討	IVa	20,575名	ACoB	・Telephone-based cognitive assessments including an overall composite score, a memory, and verbal fluency composites	45歳以上の成人における抗コリン薬負荷の認知に及ぼす影響は加齢とともに悪化した。抗コリン薬の使用は多くの認知機能へ影響したが、身体活動はそれを緩和する可能性がある	有
Broder JC et al.(36)	抗コリン薬負荷が、全体的な認知、および処理速度、実行機能、エピソード記憶などの特定の領域における経時的変化と関連するかどうかを明らかにする	IVa	19,114名	ACoB	・Modified Mini-Mental State examination (3MS) ・Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR) delayed recall ・Controlled Oral Word Association Test (COWAT) ・Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	抗コリン薬負荷は、認知症のない高齢者において、特に実行機能(COWAT)とエピソード記憶(HVLTR)において、認知機能の経時的悪化を予測する	有
Joshi YB et al.(37)	統合失調症患者が非学術的な居住型治療プログラムに参加する際、標的認知トレーニング(TCT)の効果に抗コリン薬がどう影響するかを評価	II	46名	ACoB	・Consensus Cognitive Battery Verbal Learning domain scores	試験期間中のACBの増加は、通常治療群では言語学習の悪化と有意に関連していたがTCT群ではみられなかった。TCTは重度統合失調症入院患者における言語学	有

						習の減少に関連する抗コリン薬の負担を減少する可能性がある	
Lyer S et al.(38)	過活動膀胱症候群(OAB)に対する抗コリン薬投与開始から12ヵ月後の女性の認知機能の変化を評価	IVa	106名	ACoB	•Montreal Cognitive Assessment (MOCA) screening score	12ヵ月の追跡調査後、年齢、うつ病、ポリファーマシーをコントロールした結果、OAB薬物療法群とコントロール群との間でMOCAスコアに変化はみられなかった	無
Dyer AH et al.(39)	抗コリン薬の使用が軽度から中等度のアルツハイマー病(AD)患者の認知機能低下の加速と関連しているかどうかを評価	II	498名	ACoB	•12-item Alzheimer Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog) •Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes (CDR-sb) •Disability Assessment for Dementia (DAD) scale	抗コリン薬の継続的な使用は、認知症の進行と関連していたが、臨床認知症評価とは関連がなかった	有/無
Mate KE et al.(22)	オーストラリアの地域在住高齢者で認知症の有無における抗コリン薬の有病率、抗コリン薬負荷およびその予測因子を検討	IVb	1,044名	ADS	•A subsection of the revised Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (CAMCOG-R)	認知症群の約60%、非認知症群の約40%が少なくとも1つの抗コリン薬を服用していた。重要なこととして、スコア1の抗コリン薬が認知症患者の抗コリン薬負荷の主な原因であることが明らかになったことである。故に高齢者、特に認知症患者における処方改善にはかなりの余地がある	有
Haddad C et al.(40)	抗コリン作用と抗精神病薬の用量に注目し、精神分裂病患者において神経心理学的障害・症状に対して使用される薬剤と認知機能との間に関連性があるかどうかを評価	IVb	120名	ADS	•Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) tool	抗コリン薬の負荷が高いほど認知機能が低下した。ADSスコアの重症度と最も関連した領域は運動速度で、注意力、情報処理速度がそれに続いた。慢性統合失調症患者の認知機能が薬物療法や抗コリン薬負荷によって影響を受ける可能性がある。これらの患者では、異なる認知領域が抗コリン薬負荷と逆相関していた	有
Kersten H et al.(41)	フレイル高齢者において抗コリンリスクスコアの低減が認知機能を改善するか検討	II	101名	ADS	•Verbal immediate recall of words, from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERADs) 10-wordlist •Verbal delayed recall and recognition from CERADs •Mini-Mental State Examination score	薬剤師の主導による薬剤変更は、老人ホーム入居者のADSスコアを有意に低下させたが、認知機能は改善しなかった。さらに、薬剤変更によって血清抗コリン活性や口腔乾燥が有意に減少することはなかった	無
Cicero CE et al.(42)	パーキンソン病(PD)の認知機能に対する薬剤の影響を検討するために、PACOS (Parkinson’s disease cognitive impairment study)コホートの横断的サンプルを用いて、認知機能障害と多剤併用療法および抗コリン薬負荷との関連を検討	IVa	238名	ADS	•Basis of at least one impaired test in the memory function domain	多剤併用療法と抗コリン薬の負担の大きさは、PDにおける軽度認知機能障害(MCI)のリスクを修飾しない。降圧薬および胃腸保護薬のPDのMCIリスクへの影響は、さらなる確認が必要	無
Han L et al.(6)	高齢男性における抗コリン薬の累積曝露量と抗コリン薬への累積曝露と記憶・遂行機能との縦断的関係を検討	IVa	544名	CrAS	•Hopkins Verbal Recall Test (HVRT) for short-term memory •Instrumental activity of daily living (IADL) scale	1年間にわたる複数の薬物への抗コリン作用の累積曝露は、高齢男性の言語記憶と遂行機能に悪影響を及ぼす可能性がある。高齢者における抗コリン作用のある薬剤の処方、有害な副作用を避けるために継続的な注意が必要	有
Andre L et al.(31)	3年間にわたる高齢者の抗コリン(アトロピン)負荷と認知機能低下との関連を評価	IVa	1,396名	ACoB ADS ARS the Durán list (今回使用せず)	•Mini-Mental State Examination (MMSE) orientation •Free and Cued Selective Reminding Test •Category Naming Test; Digit Symbol Substitution Test	70歳以上の成人において抗コリン薬曝露と3年間の認知機能低下との間に関連は認められなかった。これらの結果は、4種類の抗コリン薬負荷尺度を用いても一貫していた	無

Lavrador M et al.(32)	高齢者における累積抗コリン薬負荷計のスコアと末梢または中枢抗コリン薬の有害転帰との間の関連性の効果量を評価	IVb	250名	ACoB ADS ARS Drug Burden Index (DBI)今回使用せず?	*Mini-Mental State Examination	抗コリン薬負荷尺度のスコアと有害転帰には有意差が存在する可能性があるが、効果量は十分でなく、抗コリン薬負荷の有害転帰の予防には限界がある。認知機能障害のスケールとしてはARSとDBIでは最も関連性が高く、ADSは最も関連性が低いと考えられた	有
Hanlon P et al.(1)	最も一般的な10種類の抗コリンリスクスケールを用いて大規模コホートにおける抗コリン薬負荷を定量化すること、各スケールと有害転帰との関連を評価すること、および各スケールの評価	IVa	502,538名	AAS, AAS-r, ACoB, ADS, AEC, AIS, ALS, ARS, CrAS, m-ARS,	*Hospital admission with dementia or delirium	抗コリン薬負荷は中高年集団において有害転帰と関連していた。AECを含むモデルは、ベースモデルと比較して認知症/せん妄の予測精度が最も高かった。同定された集団および効果の大きさはスケール間で異なっていた。リスクスケールの選択は、臨床診療または介入試験の評価において影響を与える	有

表4 代表的な3つのリスクスケールのすべての評価でリスクスコア3かつ日本版リスクスケールでもリスクスコア3の薬剤

日本医薬品一般目的名称 (JAN) データベース	日本版点数	ACoB	ARS	ADS
クロルフェニラミン	3	3	3	3
ジフェンヒドรามミン	3	3	3	3
ヒドロキシジン	3	3	3	3
プロメタジン	3	3	3	3
アミトリプチリン	3	3	3	3
イミプラミン	3	3	3	3
クロルプロマジン	3	3	3	3
アトロピン	3	3	3	3
オキシブチニン	3	3	3	3
ジサイクロミン	3	3	3	3

表5 日本版抗コリン薬リスクスケールでスコア3の薬剤、代表的な3つのリスクスケールでは評価対象とされていない、あるいはリスクスコアが3ではない薬剤の一覧

日本医薬品一般目的名称 (JAN) データベース	日本版スコア	ACoB	ARS	ADS	日本の発売年	海外での発売状況 (IFより)	米国添付文書 (FDA ホームページより)	備考
フェソテロジン	3				2013	世界48か国。米国では2008年に承認。	○	リストより後に発売
イミダフェナシン	3				2007	韓国、フィリピン、タイ、インドネシア、ミャンマー、マレーシア、カンボジア、メキシコ、ロシア、台湾、エクアドル、ホンジュラス、ドミニカ共和国、チリ	—	米国での発売なし
プロピベリン	3				1993	ドイツ、イギリス	—	
ソリフェナシン	3				2006	世界93か国	○	米国での発売は2005年1月

ブチルスコポラミン	3				1956	世界 102 か国	—	
チキジウム	3				1984	海外で発売されていない	—	
メキタジン	3				1983	フランス、ドイツ、イギリス、オランダ、ベルギー、韓国、スペイン、モロッコ、ポルトガル、スイス、ジャマイカ	—	米国での発売なし
フェニラミン	3						○ 配合剤	日本：一般用医薬品
ジフェニルピラリン	3						製造中止	日本：一般用医薬品
ペラドナ	3	2					—	日本：一般用医薬品 ペラドナ総アルカロイド
ビベリデン	3				1964	オーストラリア（主な発売状況）	○	
ジフェニドール	3				1974	アメリカ、カナダ、メキシコ、ブラジル	製造中止	

FDA, U. S. Food and Drug Administration; IF, インタビューフォーム； 註：追記情報については現時点での正確な状況を反映していない可能性がある。

5.2.2 中枢神経作用（眠気、頭痛、めまい、不安、幻覚など）

抗コリン薬による中枢神経作用（眠気や頭痛、めまい、不安、幻覚など）に関する報告は、9 文献であった。

1) 中枢神経作用に対する評価

処方の実態として、特にエンド・オブ・ライフの患者に対する処方に関する文献が 2 件検索された。一つ目の研究では、緩和ケアを受けるエンド・オブ・ライフ患者への訪問やケースカンファなどを実施する RCT の患者に対する二次解析で(43)、抗コリン薬負荷の影響を後ろ向きに検討したところ、日常生活動作(Activities of Daily Living; ADL)の低下や QOL の悪化が認められたが、混乱や幻覚などの中枢神経症状に悪影響は認められなかった。本研究では抗コリン薬負荷は CrAS で評価され、ADL や症状の悪影響の評価は Australia-modified Karnofsky Performance Status Scale (AKPS) で検討された。二つ目の研究では、エンド・オブ・ライフの非がん患者での影響を見るため、がん・非がん患者を含む RCT の二次解析で抗コリン作用の影響が検討されたが、がん・非がんに関わらず抗コリン薬負荷の程度は同等であり、前述の研究同様、抗コリン薬負荷の大きい患者では易疲労感や QOL 低下が認められたが、眠気には変化がなかったとされた(44)。なお、抗コリン薬負荷は ADS を基にした独自のスケールにより評価されたが、負荷の影響については症状や AKPS、QOL などにより評価されていた。

抗コリン薬による健康成人への中枢神経作用を見るために、4 種類の抗ヒスタミン薬（第一世代 プロメタジン 25mg、第二世代 ロラタジン 10mg、デスロラタジン 5mg、フェキソフェナジン 180mg）の内服の影響を見た研究では、眠気はプロメタジン、デスロラタジン、およびフェキソフェナジンで増加し、第一世代のプロメタジンにおいて反応時間が第二世代薬よりも延長するなど、特に第一世代薬において運動障害が出やすい可能性が示唆された(45)。同様に、健康成人への抗コリン薬やセロトニン受容体作動薬/阻害薬などによる精神作用を評価した研究では、スコポラミン単独投与（0.4mg 単回静注）の群で他群より投与 70 分後の認知機能の低下が認められた(46)。

2) せん妄に対する評価

入院患者のせん妄発症に対する影響に関する報告が5件検索された。待機的手術が予定された70歳以上の高齢患者におけるRCTの二次解析の検討では、約23%の患者でせん妄が認められたが、ARSおよびABSが多変量解析においてもそれぞれ有意にせん妄発症と関連した(ARS1点あたりOR 1.54, 95%CI 1.15-2.02、ABSのリスト掲載薬1剤あたりOR 2.74, 95%CI 1.55-4.94) (47)。同様に術後せん妄に関して評価した別のRCT参加患者の二次解析の研究では、ADSにより評価された抗コリン薬負荷は、術後せん妄の発症と関連し(+1点あたりOR 1.496; 95% CI 1.09-2.05) していた(48)。回復期病床に入院中にせん妄を合併した認知症患者では、ACBにより評価された抗コリン薬負荷はせん妄の重症度には影響しなかったが、使用翌週の認知機能や身体機能には有意な低下が認められた(33)。一方、股関節手術を実施された後にせん妄を発症した高齢患者での検討では、ADSはせん妄の重症度や遷延日数と関連はしなかった。この研究では術前からのハロペリドールによるせん妄予防投与を行っていた患者もいたが、ADSの低い群(抗コリン薬負荷の小さい群)では予防投与の効果が高かった(49)。脳卒中の急性期の患者でせん妄の有無により層別化した症例対照研究では、22名のせん妄発症者と52名の性・年齢でマッチングされた、せん妄非発症者とが比較され、脳卒中発症前からの抗コリン作用を有する薬剤の使用(OR=17.5; 95% CI 1.00-333.3)や、鎮静目的ではない抗コリン薬の入院中の使用(OR=24.4; 95% CI 2.18-250)がせん妄発症の危険因子であった(50)。

以上より、抗コリン薬による眠気やせん妄の発症、さらには認知機能や身体機能に悪影響を認めるとする報告が得られた。

5.2.3 運動機能障害(転倒、筋力低下、手足の震え、歩行障害など)

運動機能障害の領域において転倒に関する報告が最も多く、9文献あった(表6)。代表的な文献を下記に詳細を示す。ACBと転倒の関連を報告したメタアナリシスでは、ACBの増加と転倒との間に有意な関連が認められたが、ACBのスコアが高い場合($ACB \geq 4$ など)にのみ当てはまると報告されており、中等度から高度のACBと高齢者の転倒リスクとの関連を支持するエビデンスはあるものの、軽度のACBと転倒との関連や、どの抗コリン薬リスクスケールが最も有用であるかについての結論は出されていない(51)。

フィンランドの介護施設20病棟で、平均年齢83歳320名を対象に行われたクラスターランダム化比較試験で、看護師が転倒とARSについての4時間の対面教育を受講した病棟では、受講しなかった病棟と比較し、転倒の発生率が有意に減少していた[OR 0.72, 95% CI 0.59-0.88; $p < 0.001$] (52)。

オーストラリアの高齢者施設では、平均年齢85歳の高齢者に対しDBIと転倒の関連が前向きに調査され、DBIの増加が1年後のバランス能力の低下と関連していた[OR 1.57, 95% CI 1.08-2.27] ことが報告されている。また、本領域において、使用されている抗コリン薬リスクスケールはDBIが7件と最も多く、次いでARS 5件、ACBとACoBが4件、ADSが3件、CrASが2件であった(53)。

その他、運動機能障害に関する報告は、握力に関連した報告が2文献(53, 54)、Short Physical Performance Battery (SPPB)に関連した報告が2文献(54, 55)、Barthel index (BI) (33)、振戦(45)、カルノフスキー指数(43)に関連した報告が1文献ずつあった。

以上より、運動機能障害の領域においては、抗コリン薬リスクスケールの評価方法について、DBI が比較的使用されているが、様々なスケールが幅広く用いられており、どのスケールが優れているかは不明である。また抗コリン薬リスクスケールと潜在的な薬物有害事象の関連について、転倒に関しては地域でのシステマティックレビューも存在し、高齢者施設や病院においても研究が進められているが、転倒以外の運動機能障害については、報告が少ないという結果であった。

表 6 抗コリン薬リスクスケールを用いて転倒への影響を検討した文献一覧

文献	目的	エビデンス	症例数	抗コリンスケール	運動機能障害(転倒、筋力低下、手足の震え、歩行障害など)	結果	転倒への影響
Stewart C et al. (51)	抗コリン薬リスクスケールを用いた高齢者の転倒リスク予測能力に関する比較	I	8 の研究 274,647 名	ACBS ARS	ACB の増加と転倒との間に有意な関連が認められたが、一般にこれは抗コリン薬リスクスケールのスコアが高い場合(ACB が 4 以上など)にのみ当てはまる	中等度から高度の ACB と高齢者の転倒リスクとの関連を支持するエビデンスはあるが、どの ACB 尺度が高齢者の予後予測に最も有用であるかについては、結論を出せない	有
Hanlon P et al. (1)	最も一般的な 10 種類の抗コリン作用 尺度を用いて大規模コホートにおける ACB を定量化すること、各尺度と有害転倒との関連を評価すること、および各尺度で特定される集団における重複を評価すること	IVa	502,538 名	ADS CrAS ARS ACoB AAS AAS-r ALS m-ARS AEC AIS		ACB は中高年集団において有害転倒と関連していた。同定された集団 および効果の大きさは尺度間で異なっていた。尺度の選択は、臨床診療または介入試験において ACB の減少を必要とする可能性があると同定された集団に影響を与えた	有
Akgün Ö et al. (56)	高齢の統合失調症患者において、抗コリン薬の負荷がアルツハイマー型認知症関連および統合失調症関連の認知機能に及ぼす影響を評価	IVa	905 名	ARS ACB Chew-AAS	ARS に従って抗コリン薬を追加使用すること、転倒を増加と関連していた(OR = 1.49, 95%CI:1.06-2.10)	入院時の抗コリン薬曝露は、高齢患者の院内転倒の主な危険因子ではない可能性がある	有/無
Jean-Bart E et al. (57)	薬物負荷指数(DBI)、抗コリン薬スケール(ADS)、および鎮静薬負荷モデル(SLM)を用いて、高齢入院患者集団における抗コリン薬および鎮静薬関連の ADR のリスクを定義すること	IVa	315 名	DBI ADS SLM		リスクの高い処方を選定するためのスケールは、臨床医や薬剤師が高齢者の治療法を最適化するのに役立つ	無
Suehs B T et al. (58)	抗コリン薬への曝露と転倒、骨折、および全死亡との関係を明らかにすること	IVa	113,311 名	ACoB	平均年齢 74.8±6.2 歳が組み入れられた。現在の抗コリン薬曝露は、未曝露の人と比較して転倒/骨折のハザードが 1.28 倍増加すること(95%信頼区間 [CI]1.23-1.32)と関連し、過去の曝露は転倒/骨折のハザードが 1.14 倍増加すること(95%CI1.12-1.17)と関連した。非曝露者時間と比較して、低、中、高強度の抗コリン薬曝露は、それぞれ転倒/骨折のハザードが 1.04 倍(95%CI 1.00-1.07)、1.13 倍(95%CI 1.09-1.17)、1.31 倍(95%CI 1.26-1.36)増加することと関連していた。全	抗コリン薬への曝露は、高齢患者における転倒や骨折のリスク増加と関連しており、そのような OAB 患者の治療選択肢を評価する際に重要な考慮事項である	有

					死亡についても同様のパターンが観察された		
Marcum Z A et al. (59)	市販薬を含む抗コリン薬の使用と、地域在住の高齢女性における再発性転倒との関連性を調査	IVa	61,451名		再発性転倒(OR 1.51, 複数の抗コリン薬使用で OR 2.00) (抗ヒスタミン薬、制吐剤、抗めまい薬(OR 1.21)、抗うつ薬、抗精神病薬(OR 1.81)、鎮痙薬、OAB 治療薬(OR 1.47))	抗コリン薬の使用は、再発性転倒のリスク増加と関連	有
Wilson N M et al. (53)	DBI と、居住型高齢者介護施設(RACF)入居者における転倒との関連を評価すること	IVa	602名	DBI		DBI は、RACF に住む高齢者の転倒と、有意に、独立して関連している	有
Berdot S et al. (60)	潜在的に不適切な薬剤の使用と転倒のリスクとの関連性を評価すること	IVa	9,294名		抗コリン作用のある薬剤を定時使用の転倒リスク (adjusted OR = 1.5 [1.2-1.85], p<0.001)	不適切な向精神薬、特に長時間作用型ベンゾジアゼピンの使用は、65歳以上の人の転倒リスクの増加と関連していることを示した。また、短期作用型または中間作用型のベンゾジアゼピンは転倒のリスクを増加させなかった	有/無
Salonoja M et al. (52)	転倒リスク増加薬(FRID)(向精神薬またはオピオイドまたは強力な抗コリン薬)の中止が、医学的治療を必要とする転倒リスクに及ぼす影響を評価	III	591名		転倒者数は、FRID 使用者、向精神薬使用者、BZD/BZDRD 使用者の 3 群間で差は認められなかった。ベースラインから 3 年間の追跡期間中、FRIDs の使用または向精神薬の使用を中止した群(離脱群 1)は、ベースライン時および 12 カ月間の介入後ともに、薬剤を使用していた通常のケア群(1 群および 2 群)に比べて転倒リスクおよび転倒による医療処置の必要性が小さかった	向精神薬、特に BZDs/BZDRDs の使用は重大な考慮に基づいて行われるべきであり、高齢者の転倒を予防するためにはこれらの薬剤を休薬すべきである	有

5.2.4 消化器症状（便秘、腹痛、食欲不振、吐き気・嘔吐、腹部膨満感など）

抗コリン薬の消化器への影響に関連して、抗コリン薬リスクスケールを用いている文献は 1 件であった。緩和ケアにおける処方薬の抗コリン薬負荷を、CrAS の改変版を用いて評価した結果、スコア 1 単位あたりの odds ratio (95%CI) は、消化器に関する項目で有意な関連を示さなかった（食欲不振 0.97 (0.91-1.03)、便秘 1.05(0.98-1.12)）（エビデンスレベル IV a）(43)。

Cetinel らによる過活動膀胱治療薬のランダム化比較試験では、便秘の発現頻度は 16.0～34.6%と、口腔乾燥について高かった(61)。消化管組織のムスカリンサブタイプは消化管平滑筋・腸液分泌 M3、胃壁細胞・ヒスタミン分泌細胞 M1 であるが、薬剤のムスカリン選択性の違いによる便秘の発現頻度の傾向はみられていない。一方、Bharucha らの研究では、M3 選択的拮抗薬は、非選択的拮抗薬に比べ、大腸通過を遅らせ便の硬さを増強させた(62)。また Yamaguchi らは、便秘は服用初期から発現することを報告している(63)。抗コリン薬の便秘以外の消化器への影響に関しては、三環系抗うつ薬で、吐き気、食欲不振との関連はなかったとするランダム化比較試験がある(64)。

スクリーニングの結果、消化器に関する報告は便秘が主であったが、便秘は普段から誰もが経験する症状であるため、抗コリン薬の影響が見過ごされることのないように配慮が必要である。

5.2.5 口腔機能（口腔乾燥、う蝕、嚥下機能低下など）

抗コリン薬の口腔機能への影響に関連してスクリーニングされた文献は15件(32, 43, 61, 63-74)で、その内訳は、口腔乾燥に着目して検討している文献が12件(32, 43, 61, 63-65, 67, 70-74)、メタアナリシス文献が1件(69)、口腔乾燥から唾液の自浄作用が低下して誘発された可能性のある、う蝕に着目した文献が1件(66)、嚥下障害に関しては1件(68)であった。

口腔乾燥に関する12文献中、厳密に無刺激唾液流量や低刺激唾液流量の低下を確認した文献が1件(67)であり、1文献(61)は口腔乾燥に関して有意差がなかった。また、15文献中、抗コリン薬リスクスケールを用いている文献は5件(32, 43, 66-68)で単独のリスクスケールを用いた検討が4文献(43, 66-68)、複数のリスクスケールを用いた検討が1文献(32)であった。

メタアナリシス文献(69)では、3つのデータベース(CINAHL、Embase、Pubmed)を用いて検索した。抗コリン薬を服用している65歳以上の患者を対象に実施され、抗コリン薬の負荷またはこれらの薬の使用と口腔乾燥および/または眼乾燥の有病率との関連を測定した研究である。使用されたスケールはADSとARSであった。抗コリン薬負荷が高い患者と低い患者、または全く無い患者における口腔乾燥を評価したところ、それらの間に正の相関が認められた。結論として「抗コリン薬の使用または抗コリン薬負荷と口腔乾燥との間に明確な関係があることを示唆していた。眼乾燥との関係は明らかではなかった。」と報告されている。

Tiisanojaらは(67)、フィンランドの地域住民の高齢者における抗コリン薬の負荷と口腔乾燥について検討している。抗コリン薬は口腔乾燥の危険因子であることが報告されているが、抗コリン薬負荷の累積が唾液分泌または口腔乾燥に対する影響についてはほとんど知られていなかった。地域在住、有歯顎（歯を有している）の非喫煙の高齢者152人を対象とした。データはインタビューと臨床検査によって収集され、スケールはADSが使用されていた。抗コリン薬負荷が高い高齢者(ADS ≥ 3)は、口腔乾燥を発症する可能性が高かった(RR:3.17; CI:1.44-6.96)、低非刺激唾液流量(<0.1 mL/min; RR: 2.31, CI: 1.22-4.43)および低刺激唾液流量(<1.0 mL/min; RR: 1.50, CI: 0.80-2.81)を参照群(ADS 0)と比較した。中等度の抗コリン作用負荷(ADSスコアを1点から2点)を有する参加者では、口腔乾燥、非刺激性および刺激性唾液分泌の全てのリスク推定値は0.55~3.13の間で変動した。薬剤、降圧薬、鎮静剤の総数の追加調整により、リスク推定値はわずかに減少した。結論として、高い抗コリン薬負荷は、低刺激の唾液分泌および口腔乾燥と関連していた。

Castejón-Hernándezら(68)によると、嚥下障害はAGU（急性期老人病棟）で頻繁に発生する老人症候群であり、入院患者の4人に1人(25.5%)が罹患し、薬物の副作用など複数の要因が関連することが指摘されている。入院時にACoBが3ポイント以上の抗コリン薬負荷は、入院中の嚥下障害を4倍以上誘発する可能性がある。高齢者の嚥下障害は多因子起源であり、各因子間の直接的な関連を確認できないため、臨床医は抗コリン薬の副作用を認識し、抗コリン薬

のリスクスケールに精通する必要がある。このため、抗コリン薬(スコアが1点のものを含む)を処方する際には、抗コリン薬負荷を日常的に評価し、可能な限り負荷を軽減することを留意すべきであると報告されている。

Agar ら(43)は、緩和ケアで頻繁に遭遇するいくつかの症状や健康への悪影響の原因となる可能性のある薬剤の累積的な副作用を調査した。ランダム化比較試験の参加者 304 名を対象とした解析において、死が近づくにつれて CrAS を用いて抗コリン薬負荷を継続的に計測した。死亡までの平均日数は 107 日で、平均 4.8 回の受診でデータが収集された。死期が近づくにつれて症状をコントロールするための薬の使用量が増加するため、抗コリン薬負荷が増加する。抗コリン作用負荷の増加に有意に関連する症状には、口腔乾燥および集中力の困難が含まれた ($P < 0.05$)。また、抗コリン薬負荷の増加と機能低下(Australia-modified Karnofsky Performance Scale; and quality of life)との有意な関連性も認められた ($P < 0.05$)。

Cetinel ら(61)は、過活動膀胱に使用される様々な抗ムスカリン薬の副作用を解析したが、抗コリン薬負荷と口腔乾燥との間に関連は認められなかったと報告している。抗コリン薬負荷と口腔乾燥との関連で有意差が無かったという文献は、16 件中 1 件のみであった。

以上のように、口腔機能に関しては抗コリン薬負荷の高い薬剤は口腔乾燥、嚥下機能低下、う蝕への影響が危惧されるが、たとえ抗コリン薬負荷が低くても口腔乾燥への影響があるとの文献もあり、高齢者への投与や長期間の服用には配慮が必要である。

5.2.6 感覚器障害 (視覚障害、眼圧上昇、味覚異常、触覚異常、耳鳴りなど)

抗コリン薬の感覚器への影響に関連して、抗コリン薬リスクスケールを用いている文献は 1 件であった。高齢患者 250 人における抗コリン薬負荷とドライアイとの関連性の効果量を、4 つのリスクスケール ADS、ARS、ACoB、DBI (日本版作成では未使用)を用いて評価している (エビデンスレベルIVb) (32)。85 人 (34%) にドライアイがみられ、ドライアイの有無でスコアの差を評価したところ ARS、ACB、DBI で有意な差が認められ、ARS がより一致率が高かった ($P < 0.001$, Cohen's $d = 0.819$)。ARS と日本版リスクスケールを比較してみると、第一世代の抗ヒスタミン薬や三環系抗うつ薬の多くはいずれもスコア 3 であり、ドライアイのリスクが高い薬剤と考えられる。

また、抗コリン薬の感覚器副作用について Cetinel らによる過活動膀胱治療抗コリン薬 7 剤のランダム化比較試験では、かすみ目の発現頻度は、薬剤ごとに差はあるものの 7.7~32.4% であった(61)。眼関連組織のムスカリンサブタイプは瞳孔括約筋 M3、虹彩括約筋 M3、毛様体筋 M3、涙腺 M2、M3 であるが、薬剤のムスカリン選択性の違いによるかすみ目の発現頻度の傾向はみられていない。さらにいずれも日本版抗コリン薬リスクスケールでスコア 3 であり (本邦未発売 2 剤除く)、過活動膀胱治療抗コリン薬は、かすみ目のリスクが高い薬剤といえる。また、今回、抗コリン薬による代表的な副作用の一つである眼圧上昇がスクリーニングされなかったのは、閉塞隅角緑内障になりやすい患者以外では抗コリン薬の使用がほとんど眼圧に影響しないからであり、閉塞隅角緑内障で抗コリン薬の使用が回避された可能性が考えられる。

5.2.7 排尿障害 (排尿困難、尿閉、頻尿、尿失禁、尿路感染など)

排尿障害の領域において、抗コリン薬リスクスケールの評価方法の現状、および抗コリン薬リスクスケールと潜在的な薬物有害事象の関連を把握するために文献検索を行った結果、スクリーニングされた文献は3件であった。

米国の泌尿器科専門施設でウロダイナミクス検査を受けた平均年齢57歳の女性599名を対象に、服用していたすべての薬剤についてARSを用いてスコア化し、低ARS群($ARS \leq 1$)と高ARS群($ARS \geq 2$)の2群に分け、残尿感について調査した。結果は両群間に差を認めず、感度分析を行ったところ $ARS \leq 4$ 群と $ARS \geq 5$ 群で残尿感に差がみられた。本研究では、抗コリン作用を有する薬剤の使用に関連するリスクにも拘わらず、膀胱機能に対する影響は、ARSが5点以上と高い場合にのみ示された(75)。台湾で定期的に神経内科通院中の中樞神経系の障害を有する平均年齢70歳代の患者102名を対象に、様々な過活動膀胱治療薬の有効性と有害事象が評価された。これらの患者において過活動膀胱治療薬は良好な治療効果を示していた。短期間(6ヶ月間)のソリフェナシン単独、ミラベグロン単独、およびそれらの併用による加療は、いずれも認知機能には影響を及ぼさなかった。一方、ソリフェナシン単独、およびソリフェナシンとミラベグロンの併用療法では口腔乾燥や急性尿閉などの副作用が多く認められた(70)。トルコの泌尿器科専門施設において、過活動膀胱(OAB)に使用されるさまざまな抗ムスカリン薬に対する心拍数増加の副作用が調査された。平均年齢51歳のOAB患者250名を対象に抗ムスカリン薬を無作為に割り付け、服用開始前と服用開始1週から4週後の心拍数が調査された。非選択的抗ムスカリン薬で治療されたOAB患者では心拍数が大幅に増加しており、トロスピウム(本邦未発売)、トルテロジン、フェソテロジンおよびプロピペリンは、他の抗ムスカリン薬(ダリフェナシン[本邦未発売]、ソリフェナシン、およびオキシブチニン)と比較し、心拍数が増加していた。尿閉などについては有意差を認めなかった(61)。

今回の検索結果からは、排尿障害の領域において、抗コリン薬リスクスケールに関連した報告は、ARSを用いた1件のみであり、非常に高いコリン負荷で膀胱機能に影響を認めたというものであり、実臨床での有用性は必ずしも高いとは言えない内容であった。また、抗コリン薬リスクスケールと関連して報告されている文献は米国の1件のみであり、単独の抗コリン作用についての報告は多いものの、抗コリン薬負荷についての研究報告はほとんどなく、本領域において、抗コリン作用の蓄積が懸念される病態については、ほぼ未解決であると考えられる。

以上をまとめると、排尿障害の領域においては、抗コリン薬リスクスケールの評価方法、および抗コリン薬リスクスケールと潜在的な薬物有害事象の関連について、ほとんど研究が進んでいないという結果であった。

5.2.8 循環器症状(心拍数増加、高血圧、心房細動、心疾患悪化など)

抗コリン薬の循環器系副作用に関して検討した文献が6件あった。そのうち、2文献(76, 77)でリスクスケールを用いた循環器症状の検討が行われていた。まずHuangらのケース・ケースタイムコントロール研究における台湾からの報告(76)では、データベース解析による、抗コリン薬負荷と高齢者における急性心血管系イベントとのリスクを評価している。ACoBをリスク評価の基となるスケールとして使用し、ADS、ACB、KABS、Modified Anticholinergic Cognitive Burden Scale(今回のスケールでは使用せず)のスケールによる確認も行われた。

この文献では心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中、不整脈、伝導障害、心血管死）の発症直前30日間の抗コリン薬負荷スコアをそれ以前の無作為に抽出した30日間の負荷スコアと比較された。抗コリン薬負荷の増加が心血管系イベントのリスク増加と関連しており、スコア増加度が高いほどリスクが上昇する用量反応関係を認めたことから、因果関係がある可能性が高いと結論付けている。もう一つはMyintらの英国からの報告(77)で、前向きコホート研究の基礎調査から、ACoBを用いて抗コリンリスクスコアを総計し、リスクスコア値の層別に10年間の心血管イベント（心筋梗塞や脳卒中と考えられるが詳細は不明）の発症を検討している。ACoBスコアが0点の群と比較して、スコア総計が上がるごとにイベント発症リスクが増加し、スコアが3を超える群では2倍以上の発症リスクがあると報告している。また用量反応関係だけでなく、クラス効果もあると推察している。

他の4文献(61, 63, 78, 79)に関しては、今回の日本版抗コリン薬リスクスケール作成において参考にしたスケールは使用されていないが、循環器系の副作用として、脈拍上昇(61, 63, 78)、不整脈(79)、心電図異常(63, 79)などの検査値の異常の有無を評価しているものがほとんどであった。一部の文献では循環器系の副作用とともに、口腔乾燥や尿閉、便秘などの抗コリン作用の代表的な副作用を併せて有害事象として比較されているが、その際に特にリスクスケールは使用されていなかった。循環器系の副作用に関して、抗コリンリスクスケールを用いた検討は少なく、抗コリン薬リスクスケールで評価した抗コリン薬負荷の増加は将来の心血管イベントのリスクを予測する可能性がある。

5.2.9 その他（死亡、QOL、処方に関連するリスク因子など）

抗コリン薬による有害事象の中で、他のレビューで扱われなかった事象（死亡、QOL、処方に関連するリスク因子など）に関する11文献があった。以下、検索された文献を以下の1)～5)にまとめた。

1) 抗コリン薬処方のリスク因子

抗コリン薬処方のリスク因子に関して、2件の文献があった。地域在住の認知症患者1044名における横断的検討では、ADSの高さと関連した因子は、5剤以上のポリファーマシー、高齢、認知症の重症度、うつ、低いQOL、であった(22)。一方、療養病床入院の高齢患者466名における横断的検討では、KABSが3点以上の抗コリン薬負荷の高い患者が70.4%と多かったが、ポリファーマシーや肥満、さらにinterRAI (<https://interrai.org/>)で評価される要介護度の低さ、会話能力や認知機能の高さ、QOLの低さ、がリスクであった(80)。

2) 入院日数延長

次に、入院日数延長に関する文献が1件検索され、回復期病床に入院中にせん妄を合併した認知症患者を対象とし、ACBスケールにより評価された抗コリン薬負荷はせん妄の重症度には影響しなかったが、使用翌週の認知機能や身体機能には有意な低下が認められた(33)。

3) QOLへの影響

QOLへの影響については、2件の文献が検索された。がん・非がん患者を含むRCTの二次解析による縦断研究では、がん・非がんに関わらず抗コリン薬負荷の程度（ADSによる評価）は両群で同等であり、抗コリン薬負荷の大きい患者では易疲労感やQOL低下（McGill Quality

of Life Questionnaire による評価) が認められた(44)。もう一方の研究ではエンド・オブ・ライフの非がん患者での影響を見るため、がん・非がん患者を含む RCT の二次解析で抗コリン薬負荷の影響 (ADS を基にした独自のスケールで評価) が検討されたが、がん・非がんに関わらず抗コリン薬負荷の程度は同等であり、前述の研究同様、抗コリン薬負荷の大きい患者では易疲労感や QOL 低下の進行が縦断的に認められた(43)。

4) 死亡率/生存率

最後に死亡率/生存率であるが、抗コリン薬負荷が死亡に影響すると報告している文献が 2 件、影響しないとする文献が 2 件の計 4 件が検索された。まず、影響しないとする文献であるが、高齢者施設入所の高齢者 602 名における検討では、2 年以上の観察期間で DBI による抗コリン・抗鎮静剤負荷が高い群においても総死亡と関連しなかった (HR 1.19, 95%CI 0.82-1.74) (81)。また、緩和ケアを受ける高齢がん患者 112 名の検討でも Clinician Rated Anticholinergic Scale で評価された抗コリン薬負荷は生存率に影響を与えなかった(82)。影響があるとする文献の一つ目は、保険データにて新規に過活動膀胱と診断された患者における抗コリン薬負荷 (ACB スケールを基に日常使用量を独自算出) の影響を評価した研究であり、平均 38.5 カ月の期間で過去より暴露されていた群で非暴露群と比較し有意に死亡率が高かった (HR 1.51, 95%CI 1.45-1.57) (58)。もう一つは急性期病床を退院した高齢患者 620 名における 1 年後の生存率を評価した縦断研究で、ACB スケールで 2 点以上の抗コリン薬負荷は低い生存率と関連したが (HR 2.15, 95%CI 1.09-4.87)、握力低下 (女性<15 kg、男性<20 kg) の有無で層別化した場合、握力が正常な群では ACB の高さに関わらず生存率と関連しなかった(83)。

5) 抗コリン薬の減薬について

では、抗コリン薬の減薬を重点的に行うことは可能であろうか。2 件の文献があるが、医療者側および患者側に別々に注意喚起を行う介入を行ったクラスター RCT では、1 年間の観察期間において 276 件の中間期に対して 13 回 (4.7%) の処方変更しか行われず、非介入群と有意差がなかった (抗コリン薬の定義の記載なし) (84)。もう一件は、地域在住の認知症患者 804 名とその介護者に対する認知症ケアプログラムの有効性を調査した RCT の二次解析で、抗コリン薬に関わらず potentially inappropriate medication (PIM) (Beers 基準による評価) の減薬が達成されたかについて検討されていた。この研究では、非介入群と比較し、介入群では PIM は有意に減少しただけでなく (number-needed to prevent 1 PIM: 3)、ACB により評価された抗コリン薬負荷も減少した(85)。

6 日本版抗コリン薬リスクスケールの限界点について

今回開発を行った日本版抗コリン薬リスクスケールには、以下の点が限界点として考えられる。

1. 対象薬の範囲の制限

本スケールは、内服薬および全身作用を有する貼付剤のみを対象とした。その理由として、局所薬の場合、全身作用は、その投与量によって異なることなどが考えられるためである。また、吸入薬では、吸入手技が不十分なため、全身作用を生じる場合があり、患者の呼吸機能に応じた適切な薬剤選択および吸入指導の実施が必須である。

2. スコア評価に関する限界

AAS(8)は、0点から4点で評価されていた。日本版抗コリンリスクスケールに用いた既存スケールの報告の大半が3段階で評価していたため、AASは3点と4点をスコア3へ統合した。そのため、同一スコア内でも抗コリン作用の強さに差がある可能性が考えられる。エビデンスが不足により、スコア内の作用差を十分に反映できていないため、薬物有害事象の発生頻度や薬理学的評価を行い、評価基準の見直しを行う必要がある。

3. 投与量によるリスクの変動の可能性

日本版抗コリン薬リスクスケールでは、投与量の検討は行っていない。海外では、日本よりも常用量が多いものもあり、投与量によって薬物有害事象の発生頻度なども変化することが予想される。そのため、同じ薬剤でも投与量に応じてスコアの重み付けが必要となる場合が考えられるため、この点については、本邦のデータを用い、さらなる検討が必要である。

4. 未評価の薬剤の存在

現在のリストには漢方薬が含まれておらず、これらの薬剤の抗コリン作用についても今後評価が求められる。また、リストに含まれていないが、同様の作用を持つ薬剤についての評価について検討する必要がある。これらの薬剤も包括的に評価することで、より正確なリスクが可能となる。

このように、日本版抗コリン薬リスクスケールにはいくつかの限界があるが、これらを改善し、より精度の高いスケールを作成することで、高齢者の薬物療法の安全性を向上させることが期待される。

7 引用文献

1. Hanlon P, Quinn TJ, Gallacher KI, Myint PK, Jani BD, Nicholl BI, et al. Assessing risks of polypharmacy involving medications with anticholinergic properties. *The Annals of Family Medicine*. 2020;18(2):148-55.
2. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA internal medicine*. 2015;175(3):401-7.
3. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;46(12):1481-6.
4. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A-M, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *Bmj*. 2006;332(7539):455-9.
5. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. 2008.
6. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2203-10.
7. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(5):508-13.
8. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81(2):160-5.
9. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2011;31(3):173-8.
10. Sumukadas D, McMurdo ME, Mangoni AA, Guthrie B. Temporal trends in anticholinergic medication prescription in older people: repeated cross-sectional analysis of population prescribing data. *Age and ageing*. 2014;43(4):515-21.
11. Briet J, Javelot H, Heitzmann E, Weiner L, Lameira C, D'Athis P, et al. The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings. *Therapie*. 2017;72(4):427-37.
12. Bishara D, Harwood D, Sauer J, Taylor DM. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. *International journal of geriatric psychiatry*. 2017;32(6):650-6.
13. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):239.
14. Nery RT, Reis AMM. Development of a Brazilian anticholinergic activity drug scale. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;17(2):eAO4435.
15. Jun K, Hwang S, Ah YM, Suh Y, Lee JY. Development of an Anticholinergic Burden Scale specific for Korean older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(7):628-34.
16. Rube T, Ecorcheville A, Londos E, Modig S, Johansson P. Development of the Swedish anticholinergic burden scale (Swe-ABS). *BMC geriatrics*. 2023;23(1):518.
17. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(7):1333-41.
18. 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. *Geriatrics & Gerontology International*. 2023;23(7):558-64.

19. Yamada S, Ito Y, Nishijima S, Kadekawa K, Sugaya K. Basic and clinical aspects of antimuscarinic agents used to treat overactive bladder. *Pharmacology & therapeutics*. 2018;189:130-48.
20. Salahudeen Ms DSBNPS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review.
21. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(8):1477-83.
22. Mate KE, Kerr KP, Pond D, Williams EJ, Marley J, Disler P, et al. Impact of multiple low-level anticholinergic medications on anticholinergic load of community-dwelling elderly with and without dementia. *Drugs & aging*. 2015;32:159-67.
23. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69:1485-96.
24. Lozano-Ortega G, Johnston KM, Cheung A, Wagg A, Campbell NL, Dmochowski RR, et al. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2020;87:103885.
25. Al Rihani SB, Deodhar M, Darakjian LI, Dow P, Smith MK, Bikmetov R, et al. Quantifying anticholinergic burden and sedative load in older adults with polypharmacy: a systematic review of risk scales and models. *Drugs & Aging*. 2021:1-18.
26. Nobrega JN, Raymond RJ, Pollock BG. An improved, high-efficiency assay for assessing serum anticholinergic activity using cultured cells stably expressing M1 receptors. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2017;86:28-33.
27. Yamada S, Mochizuki M, Atobe K, Kato Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for the anticholinergic burden scale of drugs. *Geriatrics & Gerontology International*. 2024;24:81-7.
28. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Current drug metabolism*. 2011;12(7):601-10.
29. Pedigo Jr NW. Neurotransmitter receptor plasticity in aging. *Life sciences*. 1994;55(25-26):1985-91.
30. Taylor-Rowan M, Edwards S, Noel-Storr AH, McCleery J, Myint PK, Soiza R, et al. Anticholinergic burden (prognostic factor) for prediction of dementia or cognitive decline in older adults with no known cognitive syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(5).
31. Andre L, Gallini A, Montastruc F, Coley N, Montastruc JL, Vellas B, et al. Anticholinergic exposure and cognitive decline in older adults: effect of anticholinergic exposure definitions in a 3-year analysis of the multidomain Alzheimer preventive trial (MAPT) study. *British journal of clinical pharmacology*. 2019;85(1):71-99.
32. Lavrador M, Cabral AC, Figueiredo IV, Veríssimo MT, Castel-Branco MM, Fernandez-Llimos F. Size of the associations between anticholinergic burden tool scores and adverse outcomes in older patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2021;43(1):128-36.
33. Kolanowski A, Mogle J, Fick DM, Campbell N, Hill N, Mulhall P, et al. Anticholinergic exposure during rehabilitation: cognitive and physical function outcomes in patients with delirium superimposed on dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2015;23(12):1250-8.
34. Tsoutsoulas C MBHKSGZVANMMPBGR TK. Anticholinergic Burden and Cognition in Older Patients With Schizophrenia.
35. Norling AM, Bennett A, Crowe M, Long DL, Nolin SA, Myers T, et al. Longitudinal associations of anticholinergic medications on cognition and possible mitigating role of physical activity. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(6):1937-43.
36. Broder JC, Ryan J, Shah RC, Lockery JE, Orchard SG, Gilmartin-Thomas JFM, et al. Anticholinergic medication burden and cognitive function in participants of the ASPREE study. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;42(2):134-44.

37. Joshi YB, Thomas ML, Hochberger WC, Bismark AW, Treichler EB, Molina J, et al. Verbal learning deficits associated with increased anticholinergic burden are attenuated with targeted cognitive training in treatment refractory schizophrenia patients. *Schizophrenia research*. 2019;208:384-9.
38. Iyer S, Lozo S, Botros C, Wang C, Warren A, Sand P, et al. Cognitive changes in women starting anticholinergic medications for overactive bladder: a prospective study. *International Urogynecology Journal*. 2020;31:2653-60.
39. Dyer AH, Murphy C, Segurado R, Lawlor B, Kennelly SP, Group NS. Is ongoing anticholinergic burden associated with greater cognitive decline and dementia severity in mild to moderate Alzheimer's disease? *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020;75(5):987-94.
40. Haddad C, Salameh P, Sacre H, Clément J-P, Calvet B. Effects of antipsychotic and anticholinergic medications on cognition in chronic patients with schizophrenia. *BMC psychiatry*. 2023;23(1):1-13.
41. Kersten H, Molden E, Tolo IK, Skovlund E, Engedal K, Wyller TB. Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: a randomized controlled trial. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2013;68(3):271-8.
42. Cicero CE, Monastero R, Terravecchia C, Donzuso G, Luca A, Baschi R, et al. Influence of drugs on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Evidence from the PACOS Study. *Current Neuropharmacology*. 2022;20(5):998.
43. Agar M, Currow D, Plummer J, Seidel R, Carnahan R, Abernethy A. Changes in anticholinergic load from regular prescribed medications in palliative care as death approaches. *Palliative medicine*. 2009;23(3):257-65.
44. Hochman MJ, Kamal AH, Wolf SP, Samsa GP, Currow DC, Abernethy AP, et al. Anticholinergic drug burden in noncancer versus cancer patients near the end of life. *Journal of pain and symptom management*. 2016;52(5):737-43. e3.
45. Naicker P, Anoopkumar-Dukie S, Grant GD, Kavanagh JJ. The effects of antihistamines with varying anticholinergic properties on voluntary and involuntary movement. *Clinical Neurophysiology*. 2013;124(9):1840-5.
46. Little J, Broocks A, Martin A, Hill J, Tune L, Mack C, et al. Serotonergic modulation of anticholinergic effects on cognition and behavior in elderly humans. *Psychopharmacology*. 1995;120:280-8.
47. Herrmann ML, Boden C, Maurer C, Kentischer F, Mennig E, Wagner S, et al. Anticholinergic drug exposure increases the risk of delirium in older patients undergoing elective surgery. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:871229.
48. Mueller A, Spies CD, Eckardt R, Weiss B, Pohrt A, Wernecke K-D, et al. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: a clinical trial. *Journal of clinical anesthesia*. 2020;61:109632.
49. Tillemans MP, Butterhoff-Terlingen MH, Stuffken R, Vreeswijk R, Egberts TC, Kalisvaart KJ. The effect of the anticholinergic burden on duration and severity of delirium in older hip-surgery patients with and without haloperidol prophylaxis: A post hoc analysis. *Brain and Behavior*. 2021;11(12):e2404.
50. Caeiro L, Ferro J, Claro M, Coelho J, Albuquerque R, Figueira M. Delirium in acute stroke: a preliminary study of the role of anticholinergic medications. *European Journal of Neurology*. 2004;11(10):699-704.
51. Stewart C, Taylor-Rowan M, Soiza RL, Quinn TJ, Loke YK, Myint PK. Anticholinergic burden measures and older people's falls risk: a systematic prognostic review. *Therapeutic advances in drug safety*. 2021;12:20420986211016645.
52. Salonoja M, Salminen M, Vahlberg T, Aarnio P, Kivelä S-L. Withdrawal of psychotropic drugs decreases the risk of falls requiring treatment. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2012;54(1):160-7.
53. Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Seibel MJ, et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5):875-80.

54. Gnjjidic D, Couteur DGL, Abernethy DR, Hilmer SN. Drug burden index and beers criteria: impact on functional outcomes in older people living in self-care retirement villages. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;52(2):258-65.
55. Landi F, Russo A, Liperoti R, Cesari M, Barillaro C, Pahor M, et al. Anticholinergic drugs and physical function among frail elderly population. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007;81(2):235-41.
56. Akgün Ö, Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, Egberts A. Anticholinergic Drug Use on Admission and the Risk of In-Hospital Falls in Older Hospitalized Patients. *Clinical interventions in aging*. 2022;277-85.
57. Jean-Bart E, Moutet C, Dauphinot V, Krolak-Salmon P, Mouchoux C. Exposure to anticholinergic and sedative medicines as indicators of high-risk prescriptions in the elderly. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2017;39:1237-47.
58. Suehs BT, Caplan EO, Hayden J, Ng DB, Gaddy RR. The relationship between anticholinergic exposure and falls, fractures, and mortality in patients with overactive bladder. *Drugs & Aging*. 2019;36:957-67.
59. Marcum ZA, Wirtz HS, Pettinger M, LaCroix AZ, Carnahan R, Cauley JA, et al. Anticholinergic medication use and falls in postmenopausal women: findings from the women's health initiative cohort study. *BMC geriatrics*. 2016;16:1-9.
60. Berdot S, Bertrand M, Dartigues J-F, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, et al. Inappropriate medication use and risk of falls—a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC geriatrics*. 2009;9:1-10.
61. Cetinel B, Onal B, Gultekin MH, Guzelsoy M, Turegun FA, Dincer M. Which antimuscarinic agents used in the treatment of overactive bladder increase heart rate? a prospective randomized clinical trial. *International Urology and Nephrology*. 2019;51:417-24.
62. Bharucha A, Isowa H, Hiro S, Guan Z. Differential effects of selective and non-selective muscarinic antagonists on gastrointestinal transit and bowel function in healthy women. *Neurogastroenterology & Motility*. 2013;25(1):e35-e43.
63. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, et al. Long-term safety and efficacy of antimuscarinic add-on therapy in patients with overactive bladder who had a suboptimal response to mirabegron monotherapy: a multicenter, randomized study in Japan (MILAI II study). *International Journal of Urology*. 2019;26(3):342-52.
64. Thiwan S, Drossman DA, Morris CB, Dalton C, Toner BB, Diamant NE, et al. Not all side effects associated with tricyclic antidepressant therapy are true side effects. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(4):446-51.
65. Homma Y, Yamaguchi O. Long-term safety, tolerability, and efficacy of the novel anti-muscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *International journal of urology*. 2008;15(11):986-91.
66. Kakkar M, de Souza Valentim EC, Barmak AB, Arany S. Potential association of anticholinergic medication intake and caries experience in young adults with xerostomia. *Journal of Dental Sciences*. 2023;18(4):1693-8.
67. Tiisanoja A, Syrjälä AM, Komulainen K, Lampela P, Hartikainen S, Taipale H, et al. Anticholinergic burden and dry mouth among Finnish, community-dwelling older adults. *Gerodontology*. 2018;35(1):3-10.
68. Castejón-Hernández S, Latorre-Vallbona N, Molist-Brunet N, Cubí-Montanyà D, Espauella-Panicot J. Association between anticholinergic burden and oropharyngeal dysphagia among hospitalized older adults. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2021;33:1981-5.
69. Prado-Mel E, Ciudad-Gutiérrez P, Rodríguez-Ramallo H, Sánchez-Fidalgo S, Santos-Ramos B, Villalba-Moreno A. Association between anticholinergic activity and xerostomia and/or xerophthalmia in the elderly: systematic review. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2022;23(1):94.
70. Chen S-F, Chuang Y-C, Wang C-C, Liao C-H, Kuo H-C. Therapeutic efficacy and cognitive adverse events of overactive bladder medication in patients with central nervous system Disorders—A cohort study. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022;121(10):2101-8.

71. Rafaelsen O, Clemmesen L, Lund H, Mikkelsen P, Bolwig T. Comparison of peripheral anticholinergic effects of antidepressants: dry mouth. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1981;63:364-9.
72. Curran HV, Sakulsriprong M, Lader M. Antidepressants and human memory: an investigation of four drugs with different sedative and anticholinergic profiles. *Psychopharmacology*. 1988;95:520-7.
73. Dash V, Bawa M, Mahajan J, Kanojia RP, Samujh R, Rao K. Role of gabapentin and anticholinergics in management of neurogenic bladder after repair of spina bifida—a randomized controlled study. *Journal of pediatric surgery*. 2016;51(12):2025-9.
74. Kay G, Crook T, Rebeda L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *European urology*. 2006;50(2):317-26.
75. De La Cruz JF, Kisby C, Wu JM, Geller EJ. Impact of anticholinergic load on bladder function. *International Urogynecology Journal*. 2015;26:545-9.
76. Huang W-C, Yang AS-H, Hsiang-Te Tsai D, Shao S-C, Lin S-J, Lai EC-C. Association between recently raised anticholinergic burden and risk of acute cardiovascular events: nationwide case-case-time-control study. *bmj*. 2023;382.
77. Myint PK, Fox C, Kwok CS, Luben RN, Wareham NJ, Khaw K-T. Total anticholinergic burden and risk of mortality and cardiovascular disease over 10 years in 21,636 middle-aged and older men and women of EPIC-Norfolk prospective population study. *Age and ageing*. 2015;44(2):219-25.
78. Wang GS, Baker K, Ng P, Janis GC, Leonard J, Mistry RD, et al. A randomized trial comparing physostigmine vs lorazepam for treatment of antimuscarinic (anticholinergic) toxidrome. *Clinical Toxicology*. 2021;59(8):698-704.
79. Katoh T, Igawa Y, Yamaguchi O, Kato D, Hamada T, Kuroishi K. Cardiovascular safety of antimuscarinic add-on therapy in patients with overactive bladder who had a suboptimal response to mirabegron monotherapy: a post hoc analysis from the Japanese MILAI II study. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*. 2020;12(1):68-80.
80. Choi J-Y, Kim H, Jung Y-i, Chun S, Yoo S, Lim J-Y, et al. Factors associated with anticholinergic burden among older patients in long-term care hospitals in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2022;37(2):468.
81. Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Chen JS, Gnjdic D, Mason RS, et al. Associations between drug burden index and mortality in older people in residential aged care facilities. *Drugs & aging*. 2012;29:157-65.
82. Agar M, To T, Plummer J, Abernethy A, Currow DC. Anti-cholinergic load, health care utilization, and survival in people with advanced cancer: a pilot study. *Journal of Palliative Medicine*. 2010;13(6):745-52.
83. D'Alia S, Guarasci F, Bartucci L, Caloiero R, Guerrieri ML, Soraci L, et al. Hand grip strength may affect the association between anticholinergic burden and mortality among older patients discharged from hospital. *Drugs & Aging*. 2020;37:447-55.
84. Campbell NL, Holden RJ, Tang Q, Boustani MA, Teal E, Hillstrom J, et al. Multicomponent behavioral intervention to reduce exposure to anticholinergics in primary care older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(6):1490-9.
85. Liu AK, Possin KL, Cook KM, Lynch S, Dulaney S, Merrilees JJ, et al. Effect of collaborative dementia care on potentially inappropriate medication use: Outcomes from the Care Ecosystem randomized clinical trial. *Alzheimer's & Dementia*. 2023;19(5):1865-75.