

寄 稿

“抗コリン様作用”を深堀する —「日本版抗コリン薬リスクスケール」の 発表を受けて改めて考える—

茂木正樹¹, 劉 爽¹, 鈴木康之^{2,3}, 山田静雄⁴

¹愛媛大学大学院医学系研究科 薬理学, ²済生会松山病院 麻酔科,
³済生会 医療・福祉総合研究所 研究部門,
⁴静岡県立大学大学院薬学研究院 薬食研究推進センター

A Deeper Look at ‘Anticholinergic-like Effects’: Thinking Again Following the Release of the Japanese Anticholinergic Risk Scale

Masaki Mogi¹, Shuang Liu¹, Yasuyuki Suzuki^{2,3} and Shizuo Yamada⁴¹Department of Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine,²Department of Anesthesiology, Saiseikai Matsuyama Hospital,³Research Division, Saiseikai Research Institute of Health Care and Welfare,⁴Center for Pharma-Food Research (CPFR), Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
University of Shizuoka

要約

「日本版抗コリン薬リスクスケール」が日本老年薬学会より発表され、薬剤の持つ抗コリン作用に改めて注目が集まっている。高齢者においては抗コリン負荷の増大は、老年症候群の発症を増長したり、認知機能障害に関連するなど、ポリファーマシー問題とも関係して注意しなくてはならない。抗コリン作用は必ずしもムスカリン受容体への結合と拮抗作用のみではなく、さまざまな作用の複合として誘導される。本稿では、*in vitro*でのムスカリン受容体への結合活性を基に作成された「山田分類」と「日本版抗コリン薬リスクスケール」との間で差異のある薬剤に注目し、抗コリン作用を改めて考え直し、受容体の直接拮抗作用ではない「抗コリン様作用」についても改めて注意喚起したい。

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

背 景

「日本版抗コリン薬リスクスケール」が開発され、日本老年薬学会より発表された¹⁾。日本ではこれまで山田らが報告した抗コリン薬リスクスケール（以下山田分類）があり^{2,3)}、*in vitro*でのムスカリン受容体への結合活性から、各薬剤が持つ直接的抗コリン作用について広く分析した内容が報告されていた。今回の日本版抗コリン薬リスクスケールにおいては、主に臨床的な視点を含めて2008年前後に海外でまとめられた抗コリン薬リスクスケールを広く参照して作成されたものであるが、山田分類の*in vitro*での結果についても加味された内容となっている。

興味深いことに、日本版抗コリン薬リスクスケールで

臨床的な視点を加味したりリスクスコアと山田分類の*in vitro*でのスコアが異なる薬剤がいくつか存在する。表1に示す薬剤は、特に日本版抗コリン薬リスクスケールでスコア2あるいはスコア3となった薬剤であるが、山田分類のスコアでは記載なしとなっている薬剤をまとめたものである。この物質を基に、さらに山田分類では検討されていない薬剤を除外し、山田分類の中で実際にムスカリン受容体との結合活性を検討したが、高濃度で受容体活性のない薬剤のみを抽出すると表2のようになった。

これらの薬剤は、要約すれば、ムスカリン受容体に対する結合能力がないが、抗コリン作用を示すと考えられる薬剤になる。つまり、ムスカリン受容体には直接影響せず、抗コリン作用を示す薬剤であり、各薬剤につい

表1 日本版抗コリン薬リスクスケールと山田分類の間でスコアに差異のある薬剤

薬効群	薬効群中分類	薬物	スコア
その他	抗コリン薬	ベラドンナ	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)	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)	ジフェニルピラリン	3
筋弛緩薬	中枢性筋弛緩薬	チザニジン	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
パーキンソン病治療薬	ドパミン遊離促進薬	アマンタジン	2
筋弛緩薬	中枢性筋弛緩薬	バクロフェン	2
抗てんかん薬	主に Na チャネル阻害薬	カルバマゼピン	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)	セチリジン	2
筋弛緩薬	中枢性筋弛緩薬	クロルゾキサゾン	2
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
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
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
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
麻薬類似薬	その他のオピオイド	トラマドール	2

表2 山田分類で受容体活性を認めなかった日本版抗コリン薬リスクスケールでスコア2点以上の薬剤

薬効群	薬効群中分類	薬物	スコア
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	バクロフェン	2
麻薬類似薬	その他のオピオイド	トラマドール	2
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
パーキンソン病治療薬	ドパミン遊離促進薬	アマンタジン	2
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
抗てんかん薬	主に Na チャネル阻害薬	カルバマゼピン	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)	セチリジン	2

て、なぜ「抗コリン様作用」が誘導されるかについて改めて検討してみることにした。

解離が見られた薬剤を深堀する

表2で挙げられた薬剤のうち、チザニジンとバクロフェンは共に中枢性の筋弛緩薬に属し、脊髄の単および多シナプス反射を抑制することで骨格筋を弛緩させる薬剤であるが、その他の薬剤の薬効は様々である。また、表2で挙げた薬剤の構造式を図1に示す。各構造式を眺めると、チザニジンとシメチジン、テオフィリンにはイミダゾール構造が認められる。イミダゾール骨格を持つ化合物の共通の作用として、①抗酸化作用、②細胞内外における Ca²⁺、Zn²⁺、Cu²⁺などの金属キレート作用、③pH 緩衝作用、④ヒスタミン神経活性化作用などが挙げられるが⁴⁾、こうした作用とは別に、イミダゾリン様構造を有する化合物はα₂-アドレナリン受容体と相互作用

することによりモルモット回腸のコリン作動性運動活性に影響を及ぼすことが報告されている⁵⁾。関連があるかはわからないが、こうした特異的構造がアドレナリン受容体を介してアセチルコリンの放出を抑制することにより「抗コリン様作用」を起こしている可能性があるかもしれない。

解離が見られた薬剤とムスカリン受容体 M2 との結合を *in silico* で検討する

表2で挙げられた薬剤に関してデータベース上からムスカリン受容体との直接的な結合を示す報告は検索できなかった。次の構造式からアセチルコリン受容体への親和性について、*in silico* で解析を行った。解析方法としては「計算による低分子ドッキング」を利用した。

受容体タンパク質と薬物分子間には静電的力が働く。ドッキングソフトは、受容体3次元構造を読み込

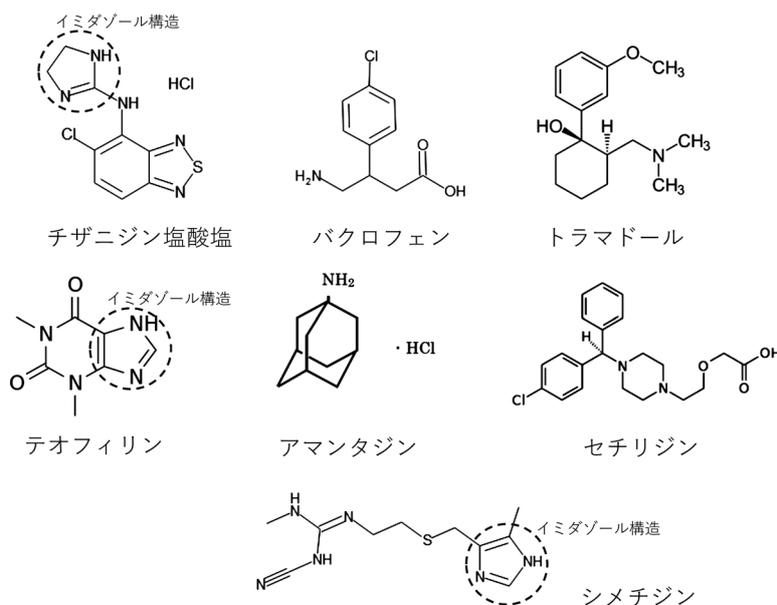


図1 各薬剤の構造式

表2の薬剤の構造式を示す。一部の薬剤にはイミダゾール構造が存在する。

み、その表面上に薬物分子を動かしていき、静電気力も考慮してタンパク質と薬物分子が密着した複合体構造を列挙することができる。その結果、2分子間の接触表面積と静電気力の合計をドッキングスコアとして算出した。受容体は細胞膜上で常に揺らいでおり、分子動学的シミュレーションを行うのが精度上望ましいが、動きを考慮しないドッキング解析は計算が簡易であり、一般的なスペックのPCで解析可能である。必要な情報は、受容体タンパク質の構造をPDBファイルで、薬物はPubChemからSDF形式で入手した。ChimeraにはDock Prepという、ドッキング計算のために必要な水素原子や電荷の付加を簡便に行う機能があり、これを用いてPDBファイル、SDFファイル、それぞれを前処理し、mol2形式で保存した。今回のドッキングには無償で使用できるAutoDock VinaがChimeraと連携して簡便に使うことができるため使用した。ドッキングを行うにあたり、受容体タンパク質のどの部分でドッキング計算を行うか、ボックスで範囲を指定した。通常、薬剤が結合する部位は疎水性残基が多いポケット部分であり、この範囲のみを指定する。広範囲を指定すると計算量が増える以外にも、ポケット外の部分を結合部位として上位ランキングに算出するため、求めたい解析結果が得られないことがある。また、逆の見方をするとポケット周囲のみのスクリーニングのため、ポケットに薬剤があったときにどの程度結合しやすいかを計算しているに過ぎないのがリミテーションである。

表2の各薬剤におけるドッキングスコアを表3に示す。また、「日本版抗コリン薬リスクスケール」で2~3点となっているアトロピンやその他の薬効の薬剤におけ

るドッキングスコアも併せて示している。このスコアは相対的結合自由エネルギーを表し、この値がより小さい負の値であるほど結合親和性が高いと考察される。代表的な抗コリン薬は-8.4よりも低い値が多いが、クロルゾキサゾン-6.2と高い。一方で表2の薬剤は全般的に-6~-7台が多いが、カルバマゼピンのようにアトロピンよりもスコアが低めに出る薬剤もあり、*in silico*での解析からは全般的には表2の薬剤はムスカリンM2受容体との結合親和性は高くないと言えそうであるが、結合能が疑われる薬剤も存在する。しかし、実際の*in vitro*での実証実験(山田分類)が受容体との結合能をリアルに示していると考えられることから、以下のように考察される。

生体内では受容体周囲に水分子が多数存在しており、静電気力的な観点から見ると、水分子は薬剤が受容体に近づくのを妨げる。また様々な電解質がリガンド結合に影響を与えることも既知の事実であり、血液などで運ばれた薬剤が細胞膜に存在する受容体に結合するかの評価は非常に多くの因子を考慮する必要がある、それらを省いたドッキング解析の精度は決して高いとは言えない。今回のドッキング実験結果も、臨床像から予想される結合能とは異なる点が多数ある。そうした点を考えると*in silico*でのドッキングスコアの結果には限界があるのかもしれない。最終的なアゴニスト・アンタゴニストの結合に関する評価は、古典的なラジオアイソトープを用いた結合実験などが必要である。

解離が見られた薬剤を個別に検討する

表2に示した各薬剤における抗コリン作用が誘導されるメカニズムについて以下に考察を行った。

表3 ドッキングソフトにより得られた、ムスカリン M2 受容体と表2の薬剤およびアトロピン等の2分子間の接触面積と静電気力の合計を示すドッキングスコア（値が小さいほど結合親和性が大きいことを示すとされる）

PubChem ID	薬物	ドッキングスコア	薬効群中分類
5487	チザニジン	-7.599	中枢性筋弛緩薬
2284	バクロフェン	-6.829	中枢性筋弛緩薬
33741	トラマドール	-8.699	その他のオピオイド
2153	テオフィリン	-6.072	テオフィリン薬（キサンチン誘導体）
2130	アマンタジン	-6.968	ドパミン遊離促進薬
2756	シメチジン	-7.04	ヒスタミン (H ₂) 受容体拮抗薬
2554	カルバマゼピン	-9.845	主に Na チャネル阻害薬
2678	セチリジン	-9.136	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬（第二世代）
174174	ベラドンナ（アトロピン）	-9.368	抗コリン薬
4747	プロペリシアジン	-9.226	フェノチアジン系抗精神病薬
3947	ロフェプラミン	-9.180	三環系抗うつ薬
3100	ジフェニルピラリン	-8.807	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬（第一世代）
5574	アリメマジン	-8.726	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬（第一世代）
5284550	ドスレピン	-8.490	三環系抗うつ薬
2564	カルビノキサミン	-8.427	ヒスタミン (H ₁) 受容体拮抗薬（第一世代）
2733	クロルゾキサゾン	-6.192	中枢性筋弛緩薬

表2
薬剤

1. チザニジン

チザニジンは中枢性筋弛緩薬に分類される医薬品で、作用機序としては中枢性 α_2 -アドレナリン受容体作動薬に分類される。データシートからは、薬理作用として、脊髄および上位中枢に作用して、脊髄多シナプス反射を抑制することによって骨格筋の弛緩をもたらすとされる⁶⁾。副作用には口渇や腹部症状、尿閉などの抗コリン様作用が記載されているが、特に抗コリン作用との記載はない。交感神経と副交感神経との相互作用（拮抗作用）は互いに生理学的アンタゴニストとして作用する事象であり、副交感神経のシナプス前膜には α_2 -アドレナリン受容体が存在し、交感神経の活性化で放出されたノルアドレナリンが作用して副交感神経からのアセチルコリン放出を抑制する⁷⁾。したがってチザニジンの抗コリン作用は α_2 -アドレナリン受容体活性化を介したアセチルコリンの放出抑制を介している可能性がある。さらにアドレナリンによるカルシウムイオンの流入抑制がアセチルコリンの放出抑制につながるメカニズムも考えられる⁸⁾。一方で、脳内青斑核に分布する α_2 -アドレナリン受容体作動薬である鎮静薬のデクスメトミジンにおいては、M3受容体の抑制作用や⁹⁾、 α_2 -アドレナリン受容体活性化に伴った口渇を誘導するとの情報もあるが、一方でアセチルコリンを増加させる作用が報告されている¹⁰⁾。これは矛盾した結果であるが、デクスメトミジンにまだ明確にわかっていない作用があるためではないかと考えられる。

2. バクロフェン

バクロフェンはデータシートの薬理作用からは、 γ -アミノ酪酸（GABA）の誘導体で、脊髄の単シナプスおよび多シナプス反射の両方を抑制し、 γ -運動ニューロンの活性を低下させる抗痙縮剤である。副作用には口渇や腹部症状、徐脈などの抗コリン様作用が記載されているが、特に抗コリン作用との記載はない¹¹⁾。GABA-AおよびGABA-B受容体を活性化することでアセチルコリンの放出が抑制されるとの報告がある^{12,13)}。したがって、ムスカリン受容体を介さず、GABAの活性化を介してアセチルコリンの放出を抑制することによる抗コリン様作用である可能性がある。

3. トラマドール

トラマドールのデータシートからは、トラマドール塩酸塩および活性代謝物 M1 は、オピオイド μ 受容体の作動作用に加え、ノルアドレナリンおよびセロトニンの再取り込み阻害作用を併せ持つことで、侵害受容性疼痛および神経障害性疼痛を抑制するがん疼痛・慢性疼痛治療剤である。副作用には口渇や悪心などの腹部症状などの抗コリン様作用が疑われる症状が多く出現すると記載されているが、特に抗コリン作用との記載はない¹⁴⁾。オピオイド μ 受容体のアゴニストを投与するとアセチルコリンの放出が抑制されることが古くから報告されている^{15,16)}。このことから、ムスカリン受容体を介さず、オピオイド μ 受容体の活性化を介してアセチルコリンの放出を抑制することによる抗コリン作用である可能性

がある。

4. テオフィリン

テオフィリンの作用機序は、気管支喘息などで用いられる気管支拡張薬であるが、データシートからはホスホジエステラーゼの作用を阻害して細胞内 cyclic 3',5'-AMP 濃度を高めることによるとされ、ほかにも、アデノシン受容体に対する拮抗作用、細胞内カルシウムイオンの分布調節作用、内因性カテコールアミンの遊離促進作用およびプロスタグランジンに対する拮抗作用等が報告されており、詳細な作用機序についてはいまだ不明な点が多い¹⁷⁾。副作用として、口渇などはなく腹部症状はあるものの、抗コリン様作用は比較的少ない。興味深いことに1976年の論文にコリン作動性神経からのアセチルコリン分泌がテオフィリンにより抑制されることが報告されている。テオフィリン高濃度(2.5mM)の投与でモルモット腸管神経叢縦走筋におけるアセチルコリン誘導性の筋収縮が抑制された¹⁸⁾。一方で、ジアゼパムにはGABA受容体の活性化に伴うアセチルコリン分泌抑制作用の報告が多いが、テオフィリンはジアゼパムによるアセチルコリン分泌抑制作用を阻害するとの報告がある¹⁹⁾。またこの論文ではラットの大脳皮質においてテオフィリンがアセチルコリンの分泌を促進したとし、このメカニズムとしてベンゾジアゼピン系薬剤がアデノシンの取り込みを抑制して細胞外アデノシンの量を増やしたからであるとしている。一部のコリン作動性末端では、アデノシンはATPの分解産物でアセチルコリンの放出を阻害することが知られている。したがって、テオフィリンはアデノシンの作用を拮抗してアセチルコリンの放出を促進する作用の方が強いのであろう。一方でテオフィリンは交感神経末端からのノルアドレナリンの放出作用もあることから、前述した交感神経の活性化で放出されたノルアドレナリンの作用による副交感神経からのアセチルコリン放出抑制作用が抗コリン様作用として影響を与えている可能性がある。このようにテオフィリンのアセチルコリンへの作用は複雑であり、濃度や作用部位により抗コリン様作用の度合いが異なる可能性がある。

5. アマンタジン

アマンタジンは、精神活動改善剤、パーキンソン症候群治療剤、抗A型インフルエンザウイルス剤として使用される薬剤で、薬理作用としてはドパミン作動性神経終末でのドパミンの遊離促進や再取り込みの抑制であり、これによりドパミン作動性神経を活性化させる²⁰⁾。副作用としては口渇や腹部症状、排尿障害など抗コリン様作用が疑われる。アマンタジンには様々な作用が報告されている²¹⁾。その中にムスカリン受容体抑制作用もあるが目立ったものではなく、抗ムスカリン作用のエビデンスはないとする論文がある²²⁾。アマンタジンは

NMDA受容体の阻害作用があり、NMDA受容体によって誘導されるアセチルコリンの放出抑制に働くと考えられる²³⁾。

6. シメチジン

シメチジンは胃粘膜壁細胞のヒスタミンH₂受容体を遮断し、持続的に胃酸分泌を抑制する胃潰瘍・慢性胃炎改善薬である²⁴⁾。副作用には口渇などはなく、便秘や腹部症状などの抗コリン様作用が疑われる症状の記載はあるが、特に抗コリン作用との記載はない。ヒスタミンによるアセチルコリン放出が報告されており²⁵⁾、シメチジンには海馬におけるアセチルコリン放出抑制作用が報告されている²⁶⁾。

7. カルバマゼピン

カルバマゼピンは、神経細胞の電位依存性ナトリウムチャネルの活動を制限し、その過剰な興奮を抑制することにより抗てんかん作用を現すと考えられている²⁷⁾。副作用としては口渇や腹部症状など抗コリン様作用が疑われる。カルバマゼピンについては興味深い論文が報告されている²⁸⁾。Mizunoらはラットの線条体および海馬におけるアセチルコリン放出および代謝に対するカルバマゼピンの作用を検討した。有効量のカルバマゼピン(25mg/kg)の急性投与でアセチルコリンの放出量は増加したが、超有効量(50mg/kg)では放出量に影響を与えず、毒性量(100mg/kg)では放出量が低下した。有効濃度のカルバマゼピンはコリンエステラーゼ活性に影響を与えなかったが、超有効濃度はコリンエステラーゼ活性を弱く低下させた。こうした結果からカルバマゼピンはアセチルコリンの放出と合成に対して二相性の作用を持つことが報告されている。これは古くから報告されている現象であり²⁹⁾、この作用の一部に、電位感受性Ca²⁺チャネル(VSCC)のN型とP型の活性のバランスが影響することが報告されている³⁰⁾。

8. セチリジン

セチリジンはヒスタミンH₁受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する第二世代の抗アレルギー薬である³¹⁾。副作用としては口渇や腹部症状、健忘など抗コリン様作用が疑われる。ヒスタミンH₁受容体とアセチルコリン受容体であるムスカリン受容体は同じアミン受容体でありある程度の相同性があると言われている。そのため、抗ヒスタミン薬はムスカリン受容体とある程度の親和性を有するため抗コリン作用を示すことが報告されている。しかし、セチリジンはヒスタミンH₁受容体により親和性が高まった第二世代の抗ヒスタミン薬である。また、セチリジンは他のヒスタミンH₁受容体アンタゴニストと比べてもフェキソフェナジンと共に、コリン作動性反応を拮抗しないと報告されている^{32,33)}。ではなぜ抗コリン様作用を起こすのか？推測ではあるが、セチリジンでは神経障害性疼痛に対し

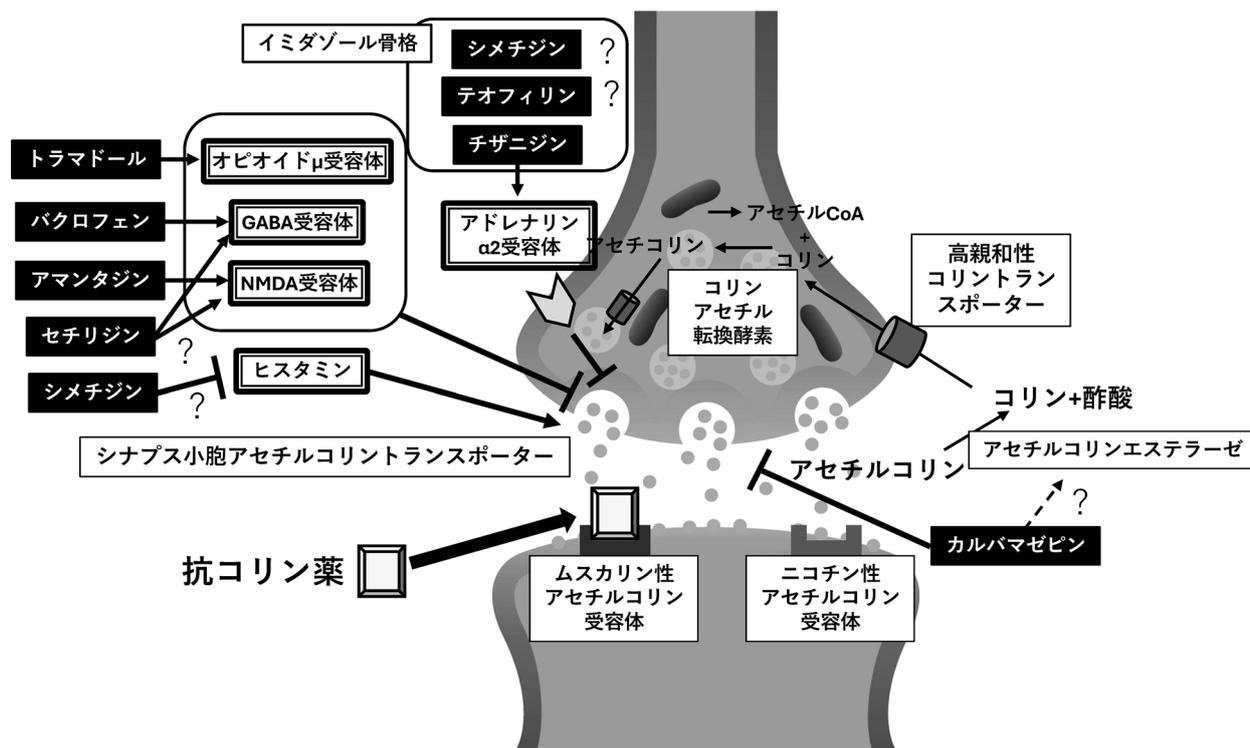


図2 「抗コリン様作用」で推定される作用機序

表2の薬剤の作用機序を検討することで推定されたアセチルコリン受容体拮抗作用によらない「抗コリン様作用」の推定作用機序のまとめ。抗コリン作用は受容体の直接結合による拮抗作用だけでなく、アセチルコリンの分泌抑制や分解酵素の活性亢進、トランスポーターへの作用などの総和によって誘導される。各薬剤には本来の作用機序だけでなく、別の経路も含めて「抗コリン様作用」を誘導する可能性がある。故に、他にも多くの薬剤にも思わぬ「抗コリン様作用」が招来する可能性があり、抗コリン作用を疑う副作用が見られた場合には注意が必要である。

て、GABA-A 受容体作動薬の作用を増強することが報告されている³⁴⁾。また、セチリジンは海馬のCA1錐体ニューロンから記録された刺激誘発性興奮性シナプス後電流 (EPSC) のNMDA 受容体を介する成分を減少させることが報告されている³⁵⁾。詳しい機序はわかっていないが、ムスカリン受容体への親和性は低いものの、前述したようなGABA 受容体やNMDA 受容体に作用することでアセチルコリン放出抑制作用があるのかもしれない。

考 察

以上、「抗コリン様作用」を示す薬剤を深掘することで見えてきたことについて考察してみたい。まず、当たり前のことだが、抗コリン作用はアセチルコリンの働きを抑制する作用である。代表的な作用としてはアセチルコリン受容体を直接阻害してアセチルコリンの結合を防ぐことが挙げられる。アトロピンやスコポラミンなどが代表的な薬剤である。一方で、上記で取り上げた表2の各薬剤のようにアセチルコリンの放出を抑制したり、アセチルコリンエステラーゼの作用に影響する薬剤によって誘導されるコリン作用の低下に伴う「抗コリン様作用」について注意が必要である。

アセチルコリンは生成され、分泌され、分解される。生成や分解における酵素や分解を促進するシグナルなどもコリン作用には重要である (図2)。さらにコリン受容体を疑似的リガンドとして活性化する、あるいはパーシャルアンタゴニストとして働いてしまうなどの影響を与える薬剤もある。さらにはコリン受容体の下流シグナルを抑制する薬剤や、コリン受容体自体を分解、産生を抑制するような薬剤もあるかもしれない。今回最も関連性がありそうに思われたのは、アセチルコリンの放出に関連する要因、例えば α_2 -アドレナリン受容体作動薬やGABA 受容体の活性化、NMDA 受容体の抑制などの影響で、今回の薬剤ではこうした作用が抗コリン様作用を誘導している可能性が見えてきた (図2)。一般的に抗コリン作用と言っても作用機序は多岐にわたる。今回、典型的な受容体の拮抗作用による抗コリン作用薬でない薬剤が「抗コリン様作用」を示すことを深掘することによって、こうした新たな「抗コリン様作用」が見出されてきた。さらに言えば、図2に挙げられた作用を有する薬剤は潜在的な抗コリン様作用薬である可能性もあり、実際の抗コリン作用を持つ薬剤はもっと多いのかもしれない。今後は、こうした「抗コリン様作用」についての基礎的なメカニズムやそれを誘導する構造的類似性を

見出すことにより、オフターゲット作用としての副作用を事前に知り、隠れた抗コリン作用薬の発見につながればと期待する。

最後に

今回、日本版抗コリン薬リスクスケールが発表され、改めて抗コリン作用に注目が集まっている。認知機能障害や口渇、尿閉、胃腸管作用などの様々な副作用の原因となる抗コリンリスクが多くの薬剤に存在することを意識し、特に高齢者においては多剤併用により、抗コリン負荷が増加することで、抗コリン性有害事象が発現しやすいことを改めて再認識する必要がある³⁾。特に高齢者において認知機能低下を予防するためにも、抗コリン作用を有する薬剤における脳への移行性も考慮した認知機能低下作用の強弱を示すスコア化も重要ではないだろうか。薬剤投与による抗コリン様の有害事象が認められた際には、多様な「抗コリン様作用」を念頭におき、より適切な薬物治療を選択することにつながれば幸いである。

謝辞

今回、「日本版抗コリン薬リスクスケール」の作成作業に携わる中で、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代表の秋下雅弘先生（東京都健康長寿医療センター）、幹事の溝神文博先生（国立長寿医療研究センター薬剤部）ならびに、ワーキンググループの各委員の先生方より抗コリン作用に関する多くの知見と抗コリン負荷の問題点についてご助言、ご指導頂きました。この場をお借りして謝辞申し上げます。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しません。

引用文献

- 1) 溝神文博, 水野智博, 田口怜奈, 那須いずみ, 新井さやか, 東敬一朗ほか, 日本版抗コリン薬リスクスケール, 日老薬会誌, 2024, 7, S1, 1-26.
- 2) Yamada S, Mochizuki M, Chimoto J, Futokoro R, Kagota S, Shinozuka K, Development of a pharmacological evidence-based anticholinergic burden scale for medications commonly used in older adults, *Geriatr Gerontol Int*, 2023, 23, 558-564.
- 3) 山田静雄, 望月正栄, 多剤併用による抗コリン性有害事象と抗コリン負荷スコア, 日老医誌, 2024, 61, 256-270.
- 4) Yanai K, Yoshikawa T, Yanai A, Nakamura T, Iida T, Leurs R, et al., The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines, *Pharmacol Ther*, 2017, 178, 148-156.
- 5) Colucci R, Blandizzi C, Carignani D, Placanic G, Lazzeri G, Del Tacca M, Effects of imidazoline derivatives on cholinergic

motility in guinea-pig ileum: involvement of presynaptic alpha2-adrenoceptors or imidazoline receptors? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1998, 357, 682-691.

- 6) 一般財団法人日本医薬情報センター (JAPIC), チザニジン塩酸塩錠, <<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00062404.pdf>>, cited 24 July, 2024.
- 7) Yu M, Wang Z, Robinson NE, Prejunctional alpha 2-adrenoceptors inhibit acetylcholine release from cholinergic nerves in equine airways, *Am J Physiol*, 1993, 265, L565-L570.
- 8) Miyagawa M, Minota S, Koketsu K, Antidromic inhibition of acetylcholine release from presynaptic nerve terminals in bullfrog's sympathetic ganglia, *Brain Res*, 1981, 224, 305-313.
- 9) Takizuka A, Minami K, Uezono Y, Horishita T, Yokoyama T, Shiraishi M, et al., Dexmedetomidine inhibits muscarinic type 3 receptors expressed in *Xenopus* oocytes and muscarine-induced intracellular Ca²⁺ elevation in cultured rat dorsal root ganglia cells, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2007, 375, 293-301.
- 10) Ma J, Chen Q, Li J, Zhao H, Mi E, Chen Y, et al., Dexmedetomidine-mediated prevention of renal ischemia-reperfusion injury depends in part on cholinergic anti-inflammatory mechanisms, *Anesth Analg*, 2020, 130, 1054-1062.
- 11) 一般財団法人日本医薬情報センター (JAPIC), バクロフェン, <<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00000990.pdf>>, cited 24 July, 2024.
- 12) Ikarashi Y, Yuzurihara M, Takahashi A, Hirohisa I, Shiobara T, Maruyama Y, Modulation of acetylcholine release via GABA_A and GABA_B receptors in rat striatum, *Brain Res*, 1999, 816, 238-240.
- 13) DeBoer P, Westerink BH, GABAergic modulation of striatal cholinergic interneurons: an in vivo microdialysis study, *J Neurochem*, 1994, 62, 70-75.
- 14) 一般財団法人日本医薬情報センター (JAPIC), トラマドール塩酸塩口腔内崩壊錠, <<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00063379.pdf>>, cited 24 July, 2024.
- 15) Gazyakan E, Hennegriff M, Haaf A, Landwehrmeyer GB, Feuerstein TJ, Jackisch R, Characterization of opioid receptor types modulating acetylcholine release in septal regions of the rat brain, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2000, 362, 32-40.
- 16) Heijna MH, Padt M, Hogenboom F, Portoghese PS, Mulder AH, Schoffelmeer AN, Opioid receptor-mediated inhibition of dopamine and acetylcholine release from slices of rat nucleus accumbens, olfactory tubercle and frontal cortex, *Eur J Pharmacol*, 1990, 181, 267-278.
- 17) 一般財団法人日本医薬情報センター (JAPIC), テオフィリン徐放製剤, <<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00062391.pdf>>, cited 24 July, 2024.
- 18) Sawynok J, Jhamandas KH, Inhibition of acetylcholine release from cholinergic nerves by adenosine, adenine nucleotides and morphine: antagonism by theophylline, *J Pharmacol Exp Ther*, 1976, 197, 379-390.
- 19) Phillis JWSRK, Siemens RK, Wu PH, Effects of diazepam on adenosine and acetylcholine release from rat cerebral cortex: further evidence for a purinergic mechanism in action of diazepam, *Br J Pharmacol*, 1980, 70, 341-348.
- 20) 一般財団法人日本医薬情報センター (JAPIC), アマンタジン塩酸塩, <<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00062455.pdf>>,

- cited 24 July, 2024.
- 21) Danysz W, Dekundy A, Scheschonka A, Riederer P, Amantadine: reappraisal of the timeless diamond-target updates and novel therapeutic potentials, *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128, 127-169.
 - 22) Jackisch R, Link T, Neufang B, Koch R, Studies on the mechanism of action of the antiparkinsonian drugs memantine and amantadine: no evidence for direct dopaminomimetic or antimuscarinic properties, *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1992, 320, 21-42.
 - 23) Lupp A, Lücking CH, Koch R, Jackisch R, Feuerstein TJ, Inhibitory effects of the antiparkinsonian drugs memantine and amantadine on N-methyl-D-aspartate-evoked acetylcholine release in the rabbit caudate nucleus in vitro, *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 263, 717-724.
 - 24) 一般財団法人日本医薬情報センター (JAPIC), シメチジン錠シメチジン細粒, [〈https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00047403.pdf〉](https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00047403.pdf), cited 24 July, 2024.
 - 25) Yamada M, Tokimasa T, Koketsu K, Effects of histamine on acetylcholine release in bullfrog sympathetic ganglia, *Eur J Pharmacol*, 1982, 82, 15-20.
 - 26) Bacciottini L, Mannaioni PF, Chiappetta M, Giovannini MG, Blandina P, Acetylcholine release from hippocampus of freely moving rats is modulated by thioperamide and cimetidine. *Inflamm Res*, 1999, 48 Suppl 1, S63-S64.
 - 27) 一般財団法人日本医薬情報センター (JAPIC), カルバマゼピン製剤, [〈https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00065686.pdf〉](https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00065686.pdf), cited 24 July, 2024.
 - 28) Mizuno K, Okada M, Murakami T, Kamata A, Zhu G, Kawata Y, et al, Effects of carbamazepine on acetylcholine release and metabolism, *Epilepsy Res*, 2000, 40, 187-195.
 - 29) Alderdice MT, Trommer BA, Differential effects of the anti-convulsants phenobarbital, ethosuximide and carbamazepine on neuromuscular transmission, *J Pharmacol Exp Ther*, 1980, 215, 92-96.
 - 30) Zhu G, Okada M, Murakami T, Kawata Y, Kamata A, Kaneko S, Interaction between carbamazepine, zonisamide and voltage-sensitive Ca²⁺ channel on acetylcholine release in rat frontal cortex, *Epilepsy Res*, 2002, 49, 49-60.
 - 31) 一般財団法人日本医薬情報センター (JAPIC), セチリジン塩酸塩錠, [〈https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00053389.pdf〉](https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00053389.pdf), cited 24 July, 2024.
 - 32) Orzechowski RF, Currie DS, Valancius CA, Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H₁ receptor antagonists in two functional models, *Eur J Pharmacol*, 2005, 506, 257-264.
 - 33) Liu H, Zheng Q, Farley JM, Antimuscarinic actions of antihistamines on the heart, *J Biomed Sci*, 2006, 13, 395-401.
 - 34) Asgharpour-Masouleh N, Rezayof A, Alijanpour S, Delphi L. Pharmacological activation of mediodorsal thalamic GABA-A receptors modulates morphine/cetirizine-induced changes in the prefrontal cortical GFAP expression in a rat model of neuropathic pain, *Behav Brain Res*, 2023, 438, 114213.
 - 35) Masuoka T, Ikeda R, Konishi S. Persistent activation of histamine H₁ receptors in the hippocampal CA1 region enhances NMDA receptor-mediated synaptic excitation and long-term potentiation in astrocyte- and D-serine-dependent manner, *Neuropharmacology*, 2019, 151, 64-73.