

セロトニン受容体関連あれこれ

薬歴に書く事が無く(裏返せば適切な服薬指導ができていない)、しょぼい薬歴しか書けない状況は根本的に問題ですが、逆に**長々と書いて**(最近では入力)、後から見の人が**読み取るのに時間がかかる**ケースもあります。これも**時間の無駄**であり、薬歴をためる原因にもなり、後から書くことで時期にもよりますが**調剤報酬の不正請求**と解されてしまう場合もあります。できるだけ効率良く入力して時短につなげたいという思いから薬歴の書き方についてレクチャーして欲しいという依頼も度々あります。最近もその話題がでたので何か参考になるものはないかと**山本雄一郎著「実践薬歴」(じほう、2018年)**をつらつらと眺めていましたら『**SSRI/SNRIによる上部消化管出血、眠気もしくは不眠、骨折リスクの上昇**』が山本氏の最近注意している点であるとの記載がありました(154p 付近)。今回はこれらの薬効群の対象となる**セロトニン**について自分なりに復習してみようと思います。

1) セロトニン(5-ヒドロキシトリプトファン、5-HT)とは

- ・セロトニンは**神経細胞**や胃腸管粘膜に多く存在する**クロム親和細胞**(腸管神経叢に近く、そこに影響を与える)で必須アミノ酸である**トリプトファン**を出発物質として合成されます。
- ・血小板や一部の神経細胞では**セロトニンを取り込む機構**が存在しており、特に**血小板**では**セロトニンを合成できない**ため、 Na^+ と共輸送によりセロトニンを**取り込み、貯蔵**して、刺激により**遊離**します。
- ・セロトニンはどの受容体に結合するかによって生理活性が異なってきます。

2) セロトニン受容体とは

- ・現在、**7種類**の受容体が知られており、いくつかの受容体にはサブタイプが存在しています。しかし現在、薬と関連していそうな受容体は**5-HT₁~5-HT₄の4種類**の受容体のようです。

3) セロトニン受容体の機能と関連する薬剤など

- ・セロトニン受容体の種類とセロトニンが結合したときの反応や刺激薬と遮断薬になりうる薬剤を私なりに分かる範囲で次ページに一覧表にしてみました。さらに気になる点を以下に書き留めます。
- ・**5-HT_{1A}受容体**は抑制系セロトニン神経の**樹状突起**に存在し、セロトニンが結合すると**終末からのセロトニン分泌が減少**しますので、**セロトニン再取り込み抑制薬**による神経間隙でのセロトニン増加はさほど期待できません。しかし**2~3週間継続投与**により**受容体の感受性がなくなるとセロトニン分泌が十分に起こり**、更に**セロトニン再取り込み抑制薬の効果が発揮され抗うつ効果**が出てきます。

*「実践薬歴」では**SSRI/SNRIによる血小板への直接作用で出血リスクが高まる**との記載があります。どういふ薬理作用なのでしょう？私にはピンときませんでした。血小板は血管の微小な傷を見つけるとは反応して血小板内から**ADP、トロンボキサンA₂、セロトニン**を分泌し血小板の各受容体に結合して凝集が開始され止血します。血小板はセロトニン合成ができないためSSRI/SNRIの存在は血中からのセロトニン取り込みができなくなり細胞内セロトニン量が減少します。それで止血が減弱し出血するという意味なのでしょう？ADPやトロンボキサンA₂があるというのに・・・です。おそらく他の出血リスクの高い薬との併用では問題になるのでしょうか。山本氏が注目している副作用を機序別分類してみると、**出血**は抗血小板併用で**薬理作用の増強型**、**不眠**は**薬理作用型**、**骨折**は**機序不明**の分類となりそうです。

受容体	存在部位	セロトニンの作用	刺激薬・作用増強薬（作用/副作用）	遮断薬・作用減弱薬（作用/副作用）
5-HT1				
1A	中枢神経	抗不安 抗うつ	セーイル(抗不安) トドミン等(抗うつ)	カザリル等統合失調症薬(部分作動薬のため、ある程度抗不安・抗うつ作用が残されている)
1B	脳血管	脳血管収縮(片頭痛改善)	ゾミク等トリプタン系、ジヒドロエルゴタミン(片頭痛改善)	
1D	脳血管	脳血管収縮 血管作動性ペプチド放出抑制	ゾミク等トリプタン系、ジヒドロエルゴタミン(片頭痛改善)	
5-HT2				
2A	中枢神経 中枢神経 血小板	中脳皮質系での作用 大脳皮質系での作用 凝集促進作用	(統合失調症陰性症状) (不安・焦燥・不眠) ☐SSRI/SNRI ³⁾ は不眠になる可能性あり (血小板凝集・血栓形成)	ジブレン等統合失調症薬(陰性症状改善) レスリン ¹⁾ (不眠に良い)、リフレックス ²⁾ (不眠に良い) アンブラーグ(血小板凝集抑制)
2C	中枢神経	食欲抑制	(食欲不振) ☐パキシル等で食欲不振副作用有り	ジブレン等(食欲増進、体重増加の副作用) リフレックス(食欲亢進の副作用)
5-HT3				
	腸管神経	求心性嘔吐中枢刺激	(悪心・嘔吐)☐パキシルの副作用に有り。	ゾフラン、カイトリル等(制吐作用)
	腸管神経	腸管運動亢進	(下痢)☐パキシルの副作用に有り。一方で便秘もある(抗コリン作用も有り)	イボ- (止瀉、下痢型過敏性腸症候群に) リフレックス(便秘；抗ヒスタミン・抗コリン作用も有り)
5-HT4				
	腸管神経	アセチルコリン遊離促進による腸管運動亢進	ガストロン(抗悪心・嘔吐☐機序的に便秘にもよい) プリパラン(胃十二指腸を動かす抗嘔吐。抗ドパミン作用による中枢性の抗嘔吐もあり)	
不明	脊髄	下行抑制神経系による鎮痛	トドミン(SNRI)、三環系抗うつ薬等(鎮痛)	

1)レスリンは5HT2も阻害する。2)リフレックス等(ミルタザピン)は5HT1受容体を阻害せず、5HT2と5HT3受容体を阻害する。抗ヒスタミン作用や抗コリン作用もあり。3)パキシルトドミン等(SSRI/SNRI)は5HT1、5HT2、5HT3受容体を阻害しない。

主に参考にした資料：ラング・デール薬理学 2018年、ガイドン生理学 2018年、山本著実践薬歴 2018年

(終わり)