

抗うつ薬と抗凝血薬の併用のクイズ

今回は抗うつ薬関係で学習会資料を作っていた際に思いついたクイズになります。抗うつ薬といってもSSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)やSNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)が対象になります。

1) クイズ

SSRI(たとえばパロキセチン「パキシル[®]」)は脳神経シナプス間隙においてセロトニン量を増やして抗うつ作用を期待する薬として知られていますが、この薬を抗血小板薬(たとえばアスピリン「バイアスピリン[®]」)と併用した時に

- ①アスピリンの抗血小板作用が阻害されて血栓傾向リスクが高まる。
- ②アスピリンの抗血小板作用が増強されて出血傾向リスクが高まる。
- ③アスピリンの抗血小板作用に影響を与えない。

さて、どれが正解でしょうか?この辺りの相互作用に詳しい薬剤師の方はここで話は終わりですが、両剤の添付文書を見るとすぐに正解が分かるので添付文書を見ない現段階でどれを選択しますか?

2) パロキセチンの作用機序

うつ病の発症の神経伝達物質レベルでの機序は脳内のセロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンなどのモノアミンと呼ばれる神経伝達物質の不足が脳内の活動を抑制するためとする説がほぼ主流を占めていると思います。パロキセチンはセロトニンを分泌するセロトニン神経終末でのセロトニンの再吸収部(セロトニントランスポーター: SERT)を抑制することにより神経シナプス間隙のセロトニン量を増やしその後の5-HT_{1A}受容体を介した神経伝達をスムーズにすることによってうつ症状を改善するとされています。つまり神経細胞外のセロトニン濃度を増やすことが薬理作用になります。

3) 血小板凝集作用と抗血小板剤の作用

血小板の凝集は損傷した血管壁に血小板が集まり相互に結合・凝集しあいさらにフィブリン膜を形成することで止血を成立させますが、その際の反応過程で血小板内に存在するトロンボキサンA₂(TXA₂)、ADP、セロトニンなどが血小板内から放出され血小板上にあるそれぞれの受容体に結合して血小板同士の凝集を促進させることが分かっています。アスピリン(バイスピリン[®])はCOXを不可逆的に阻害することでTXA₂の合成を抑制して抗血小板作用を示し、またクロピドグレル(プラビックス[®])等はADP受容体(P₂Y₁₂)を不可逆的に阻害して抗血小板作用を示します。セロトニンと血小板凝集の関係でいうとサルボグレラート(アンブレラ[®])があります。この薬は血小板上のセロトニン受容体(5-HT_{2A})でセロトニンと拮抗し抗血小板作用を示しますが、適応症からみても前2薬と較べるとその効果は弱いことが推測されます。しかし出血関連の注意事項の多い薬であることには違いはありません。

4) ここで一旦、クイズに戻ります。

神経細胞外のセロトニン濃度を増やすパロキセチンと抗血小板薬であるアスピリンを併用するとどうなるのでしょうか?アスピリンはTXA₂に関わる機序で抗血小板作用を示すためセロトニンとは無関係ですが、血小板凝集自体がTXA₂、ADP、セロトニンなどの相互協力によって成り立つとするとアスピリンによってTXA₂量が減少してもセロトニンが増加するとアスピリンの抗血小板作用に影響

を与える可能性がでてきます。その影響が小さなものであってもパロキセチンなどのSSRIやSNRIは神経細胞外のセロトニン量を増やすのでアスピリンの**抗血小板作用が弱められ血栓傾向リスクを高める**のではないのでしょうか？つまり**正解は①になる**のではないかというわけです。しかしセロトニン量が増えるのは**神経細胞外のシナプス間隙に限定された話**であって血管内にある血小板にまで影響はあり得ないだろうとも思えますから**正解は③になる**とも言えますが…

5) パロキセチン(パキシル®)の添付文書を見てみると

右図にパキシル錠の添付文書の相互作用部分を掲載しましたが、アスピリンなどと併用すると、なんと**「出血傾向が増強する」**と書いてあるではありませんか!!
正解は②なのでした。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
止血・血液凝固を阻害する薬剤 非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワルファリンカリウム等	出血傾向が増強するおそれがある。	これらの薬剤を併用することにより作用が増強されることが考えられる。

では何故、パロキセチンはアスピリンなどの抗凝血薬の作用を増強させてしまうのでしょうか？

6) そもそも“セロトニン”とは何？

SSRIやSNRI自体には出血関連作用はありませんから、やはり作用機序に関わるセロトニンに注目するしかないでしょう。ここからはラング・デール薬理学(原著8版)からの引用になります。

- ・体内にあるセロトニンの90%以上が小腸の腸クロム親和性細胞に存在する。その他に血小板内と中枢神経に存在する。
- ・セロトニンは食餌中にも存在するがほとんどが血流に入る前に代謝される。
- ・内在性のセロトニンはアミノ酸の一つトリプトファンから合成される。

☛ちなみにセロトニンの効果をうたうサプリメントはセロトニンそのものではなく出発物質のトリプトファンで構成されている。

- ・セロトニンの合成部位は前述した腸クロム親和性細胞で大部分が合成され、中枢神経細胞でも合成される。しかし血小板内では合成されない。
- ・血小板にはセロトニントランスポーター(SERT)が存在し、セロトニン濃度が高い腸管周辺の血管を血小板が循環する間にSERTを通じてセロトニンを取り入れ貯蔵する。

☛ここまで来ると何故SSRIやSNRIがアスピリンなどの抗凝血薬との併用で出血傾向が増強されるかが見えてきたようです。

7) まとめ

- ・SSRIやSNRIは神経細胞のシナプス前に存在するセロトニントランスポーター(SERT)を阻害してシナプス間隙にセロトニンを増やす薬でした(2項)。
- ・血小板は自らセロトニンを合成できず、血小板膜に存在するSERTを通じて血小板内にセロトニンを取込み貯蔵しました(6項)。
- ・SSRIやSNRIは血小板に存在するSERTを神経細胞のシナプス前に存在するSERTと同様に阻害してしまうと考えられます。つまり血小板凝集に必要な成分の一つセロトニンが不足してしまい凝集能に減弱化を起こします(4項)。つまり出血しやすい方向にシフトさせます。
- ・抗血小板剤や抗凝固薬を投与されている患者さんでは元々出血傾向が強い背景を持っているのでSSRIやSNRIを併用することでより出血しやすくなる環境になりそうです。

☛臨床的にどれほど出血傾向が強まるかは不明ですが今回のクイズの正解が②だという理由が確認できたようです。ではSSRIやSNRIと同じくセロトニン再取込み阻害作用を持つ三環系抗うつ薬(アミトリプチリン等)、SARI(トラゾドン)、S-RIM(ボルチオキセチン)でも同様の併用注意があるのでしょうか？気になるところですが丁度紙面の限界となりました。(終わり)