

特集 抗うつ薬の適切な使用法をもう一度考えてみる

気をつけるべき抗うつ薬の薬物相互作用

古郡 規雄

薬物併用療法は、一般的に特別な薬物の副作用を軽減させるもしくは治療効果を増大させるために臨床の場で用いられるが、薬物相互作用が起こることにより治療効果は下がり、多くの副作用を招く結果となり临床上注意が必要となる。これまで、CYP の研究が盛んに行われ、薬物動態学的相互作用の予測がある程度可能になった。基本的に、同じ代謝酵素をもつ薬物同士の併用は、酵素を互いに競合的に阻害し合うため薬物相互作用が起こる可能性がある。しかし、親和性などの差から、影響を受けやすい一般的な薬物と影響を与えやすい特殊な薬物に分けられる。抗うつ薬で薬物相互作用に注意する必要があるものはフルボキサミンとパロキセチンである。フルボキサミンは CYP1A2 や CYP2C19 を、パロキセチンは CYP2D6 を強力に阻害する作用をもつ。さらにこの両薬は P 糖蛋白の阻害作用ももつため、新しいタイプの薬物相互作用も明らかになってきた。一方、SSRI と非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID) の併用で上部消化管出血のリスクがさらに高まる薬力学的相互作用が存在する。特に、他院で薬を処方され詳細不明な場合はこれらの抗うつ薬は処方しない方が安全である。今後は、遺伝的素因による薬物動態の個人差および薬物受容体の個人差もまた検討項目として残されており、患者ごとの状態を考慮した薬物相互作用に関する臨床診断がさらに求められている。

<索引用語：薬物相互作用，薬物動態，CYP，P 糖蛋白>

はじめに

薬物併用療法は、一般的に特別な薬物の副作用を軽減させるもしくは治療効果を増大させるために臨床の場で用いられる。また患者が複数の診療科にまたがって薬物治療を受けていることも少なくない。このようなことから、複数の薬物が併用される機会はまれではなく、処方する際には常に薬物相互作用を考慮する必要がある。

複数の薬物を併用投与することにより、薬物相互作用が起こり、薬物の効果もしくは副作用は変化する。いくつかの薬物相互作用では、臨床効果が増し、副作用を軽減する有益な相互作用も確認されている。しかしながら、それ以上に薬物相互作用が起こることにより治療効果は下がり、多くの副作用を招く結果となり临床上注意が必要となる。

I. 薬物動態学的相互作用

薬物を経口摂取すると、その薬物は腸から吸収されて血液にのことで全身を巡る。このとき、血液中の薬物濃度は上昇する。その後、薬物は代謝・排泄によって徐々に血液中から消失していく。単純化すれば、薬物を服用すると「血液中に存在する薬物の濃度が上がっていき、ある時を境に薬物の濃度が下がっていく」。この薬物の体内の動きを薬物動態学と呼ぶ¹⁰⁾。薬物を投与したとき、全ての薬物は「吸収」「分布」「代謝」「排泄」という過程を経る。この過程で薬物相互作用を理解するとわかりやすい。

1. 吸 収

経口投与の場合、その薬物の多くは腸から吸収

される。なお、静脈注射のように直接薬物を体内に投与する場合であれば、薬物動態で重要となる「吸収」の過程を飛ばすことができる。吸収過程に影響を与える因子として食事があるが、本邦で利用できる抗うつ薬の中で食事の影響を受けるものはない。ただし、食事の中でもグレープフルーツジュースが薬物動態に影響を及ぼすことが知られている。これはグレープフルーツの成分が小腸内のCYP3Aやトランスポーターを阻害するためと考えられている⁸⁾。これまでに抗うつ薬の中ではセルトラリンの血中濃度がグレープフルーツジュースで上昇することが報告されている⁷⁾。

2. 分布

薬物が体内に入った後、どのような組織に移行するかが「分布」である。精神科で取り扱う薬物は標的部位である脳に移行しやすいように血液脳関門を通過しやすく作られている。また、中枢神経に作用する薬物は脂溶性が高いため、体内の脂肪組織に溶け込む傾向がある。分布に関する薬物相互作用としては、結合蛋白の競合による薬物相互作用が存在する。蛋白結合していないフリーの薬物が作用を発揮するため、結合蛋白の競合により結合する蛋白が減少し、フリーの割合が増えるための薬物相互作用である。抗うつ薬は物質的に弱塩基性であるため、結合蛋白はヒト血漿 α_1 酸性糖蛋白質（AGP、オロソムコイド）とリポ蛋白質となる¹⁰⁾。常用量を投与された場合の体内の抗うつ薬モル濃度は結合蛋白に比較し極めて少ないため、結合蛋白の競合による薬物相互作用は起こりにくいと考えられる。

3. 代謝

代謝に関係する相互作用が薬物動態学的相互作用の60～70%と最も多く、その96%にCYPが関与するという。CYPは主に肝細胞のミクロソームに局在するヘム酵素で、現在までに50種類以上のCYP分子種が発見されているが、なかでも向精神薬の代謝に関与する代表的な分子種はCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6そしてCYP3A4で

ある。少数の例外を除き向精神薬は、そのほとんどが脂溶性物質であり、肝臓で薬物代謝酵素により酸化・還元・加水分解（第Ⅰ相反応）された後、グルクロン酸抱合・硫酸抱合などを受け（第Ⅱ相反応）、水溶性の代謝産物となり尿や胆汁中に排泄される。このうち、酸化反応は律速段階となり、ここでの代謝速度が薬物の血中濃度に大きく影響する。この過程で中心的役割を果たす薬物代謝酵素がCYPであり、向精神薬に関する薬物相互作用の大半はCYPを介したものである。各々のCYPアイソフォームは特別な遺伝子産物であり、基質特異性に特有な広さのスペクトラムをもっている。これら酵素の活性は、一般的に決められており、薬物の併用投与と投与を行った環境因子によって強い影響を受ける可能性がある。CYPアイソフォームを含む薬物相互作用は、一般的に酵素の阻害、もしくは酵素誘導の2つの経過のうち1つから生じる。酵素に結合する部位で他の薬物との競合が起こる。一方で酵素誘導は、薬物がさらに酵素蛋白の合成を刺激し酵素の代謝能力を高めることによって生じる¹⁰⁾。新規抗うつ薬がどのCYP分子種を基質とするのかを表1にまとめた^{2,4)}。

表2に代表的なCYPの阻害薬と誘導薬をまとめた^{2,4)}。特定のCYPを阻害する薬物として、H₂ブロッカーのシメチジンやアゾール系抗真菌薬（イトラコナゾールなど）、マクロライド系抗生剤は非特異的にCYPを阻害することで知られており、特にCYP3A4に強い阻害作用をもつ。そのため、抗うつ薬治療中にこれらの薬物を併用した場合、血中濃度が上昇し、有害作用を引き起こすリスクがある。一方、抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）はCYP分子種を阻害することが知られている。特にフルボキサミンはCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19を強力に、CYP3A4を中等度に阻害するため、多くの薬物の代謝に影響を与える。また、パロキセチンはCYP2D6に対し強力な阻害作用をもつためCYP2D6で代謝を受ける薬物動態に影響を与える^{2,4)}。例えば、抗精神病薬のリスペリドンは

表1 新規抗うつ薬と主な CYP 分子種

新規抗うつ薬	代謝酵素
フルボキサミン	CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19
パロキセチン	CYP2D6
セルトラリン	CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4
エスタロプララム	CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19
フルオキセチン*	CYP2D6
ミルナシプラン	なし
デュロキセチン	CYP1A2, CYP2D6
ベンラファキシン	CYP1A2, CYP2D6
ミルタザピン	CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6

*：わが国未発売もしくは市場流通していないもの
(文献 2, 4 より引用)

表2 主な CYP 分子種と阻害物質, 誘導物質

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
阻害物質	フルボキサミン シプロフロキサシン	フルボキサミン フルオキセチン* スルファフェナゾール* フルコナゾール ミコナゾール	フルボキサミン オメプラゾール チクロピジン	パロキセチン フルオキセチン* チオリダジン パーフェナジン キニジン	フルボキサミン ケトコナゾール イトラコナゾール フルコナゾール シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシン トリアセチルオレア ンドマイシン* ネフェゾドン* リトナビル* グレープフルーツ ジュース
誘導物質	フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン オメプラゾール 喫煙	フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン	フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン		フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン

*：わが国未発売もしくは市場流通していないもの
(文献 2, 4 より引用)

CYP2D6 で代謝を受けるが, その阻害薬であるパロキセチンを併用すると血中濃度が用量依存的に上昇し, 副作用の錐体外路症状が出現したという報告がある (図 1)⁴⁾.

誘導薬としては抗結核薬のリファンピシンと抗

てんかん薬のカルバマゼピン, フェニトインが有名である. これらの薬物は複数の CYP を誘導するため, 高い確率で抗うつ薬の血中濃度を大幅に低下させ, 効果を減弱させる可能性がある^{2,4)}.

4. 排泄

酵素などが作用することによって薬物の構造を変化させる過程が代謝である。それに対し、薬物を体の外に出す過程を排泄と呼ぶ。この排泄過程には主に腎臓が関与しているため、腎臓の機能を学ぶことで「排泄」を理解することができる。腎

臓は尿を作ることによって老廃物を体外へと排出する。これと同じように、体内に入った薬物も尿とともに排泄される。そのため、腎臓が尿を作り出す過程を理解することで、薬物の排泄過程を学ぶことができる¹⁰⁾。

P糖蛋白 (P-gp) は ATP 依存性排泄型トランスポーターの 1 つである。消化管では腸粘膜上皮細胞の管腔側膜上に存在し、薬物を消化管腔へくみ出すことで、消化管からの薬物吸収量を調節する。尿管上皮細胞や肝細胞の管腔側膜上に発現し、腎分泌や胆汁中排泄を担う。血液脳関門の毛細血管内皮細胞では血液側膜に発現し、内皮細胞に移行した薬物を血液にくみ出す¹⁾。

P-gp を介した薬物相互作用の代表として、ジゴキシンとベラパミルによるものがある。ジゴキシンは P-gp への親和性が極めて弱く、P-gp 阻害薬であるベラパミルを併用すると、P-gp によるジゴキシンの尿中へのくみ出しが阻害されるため、ジゴキシンの血中濃度が上昇する。向精神薬では、ジゴキシン投与中の患者に P-gp 阻害作用をもつパロキセチンを投与しジギタリス中毒になった症例が報告されている (図 2)¹⁰⁾。SSRI の

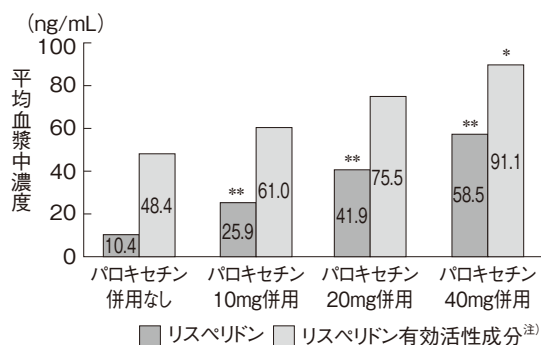


図1 パロキセチン追加によるリスペリドンの血中濃度増加

(n=12) 平均値

** : p<0.01, * : p<0.05 (vs ベースライン) Bonferroni の多重比較

注) 有効活性成分：リスペリドン+パリエリドン (文献 4 より引用)

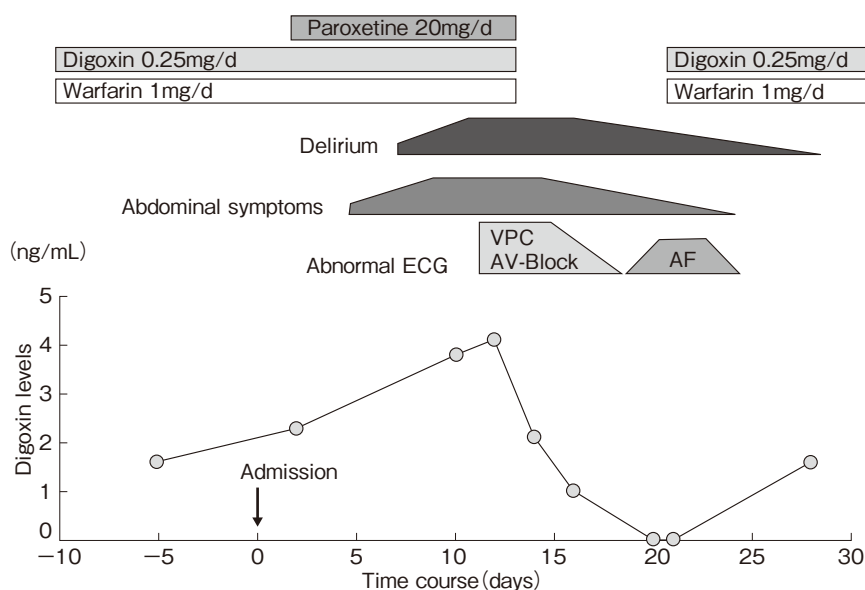


図2 パロキセチン追加でジギタリス中毒を起こした症例 (文献 10 より引用)

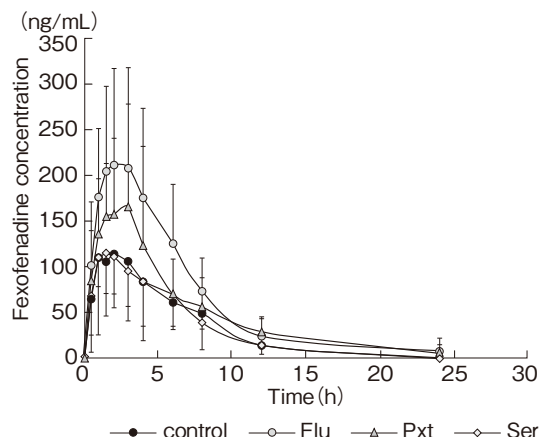


図3 血中フェキソフェナジン濃度へのSSRIsの影響
Flu:フルボキサミン 50 mg/日, Pxt:パロキセチン 20 mg/日, Ser:セルトラリン 50 mg/日
(文献5より引用)

中でP-gp阻害作用を比較した細胞実験ではセルトラリン>パロキセチン>フルボキサミンであった⁹⁾。一方, Saruwatariらのヒトでの研究ではフルボキサミン>パロキセチン>セルトラリンであった(図3)⁵⁾。したがって, P-gpの基質であるシクロスポリン, タクロリムスなどの免疫抑制剤や, 抗がん剤各種, 抗HIV薬などとSSRIの併用は注意を要する¹⁾。

II. 薬力学的相互作用

薬物の血中濃度には関係がなく, 個々の薬物の薬理作用によって, 薬物同士で相乗的または相加的な薬理作用の増強が起こる。また, 受容体レベルで拮抗して作用が減ることもある。これが薬力学的相互作用である。抗うつ薬の薬力学的相互作用として, 共通した薬理作用, 例えばセロトニン作用を増強させる薬物(セレギリン, 炭酸リチウム, SSRI, トリプタン系薬物, セロトニン前駆物質含有製剤または食品など, トラマドール, フェンタニル, リネゾリド, セイヨウオトギリソウ含有食品など)との併用はセロトニン症候群のリスクが高まる。さらに, セロトニンは血小板凝集反応の調整因子である。抗うつ薬によりセロトニンの取り込みが阻害され, 血小板中のセロトニンが

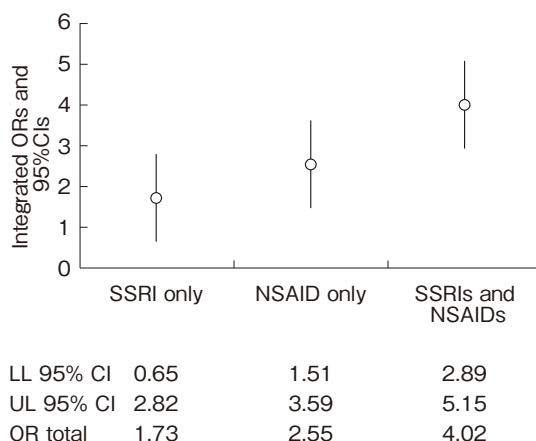


図4 消化管出血におけるNSAIDとSSRIの影響
(文献3より引用)

減少することで血小板凝集が阻害されることから出血傾向が増すことが知られている。さらに, 各種SSRIと非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAID)の併用で上部消化管出血のリスクがさらに高まるとの報告が多数ある(図4)³⁾。

おわりに

今回は薬物相互作用をまとめた。薬物代謝酵素の研究の進歩により, 代謝過程での薬物相互作用はある程度の予測が可能になってきた。これらの知識をもとに, 重篤な薬物相互作用を起こす可能性がある薬物の併用を避けることが望ましいが, やむを得ず併用せざるを得ない場合には, 薬物相互作用の可能性を念頭におき, 薬物の血中濃度を測定したり, 治療効果や副作用の出現を注意深く観察しながら薬物療法をすすめなければならない。身体合併症をもち, 薬物治療を受けている場合フルボキサミンやパロキセチンは慎重に投与する必要がある。特に, 他院で薬物を処方され詳細不明な場合はこれらの抗うつ薬は処方しない方が安全である。今後は, 遺伝的素因による薬物動態の個人差および薬物受容体の個人差もまた検討項目として残されており, 患者ごとの状態を考慮した薬物相互作用に関する臨床診断がさらに求めら

れている。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Akamine, Y., Yasui-Furukori, N., Ieiri, I., et al. : Psychotropic drug-drug interactions involving P-glycoprotein. *CNS Drugs*, 26 ; 959-973, 2012
- 2) Muscatello, M. R., Spina, E., Bandelow, B., et al. : Comorbid anxiety disorders : clinically relevant drug interaction. *Hum Psychopharmacol*, 27 ; 239-253, 2012
- 3) Oka, Y., Okamoto, K., Kawashita, N., et al. : Meta-analysis of the risk of upper gastrointestinal hemorrhage with combination therapy of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biol Pharm Bull*, 37 ; 947-953, 2014
- 4) Saito, M., Yasui-Furukori, N., Nakagami, T., et al. : Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, 25 ; 527-532, 2005
- 5) Saruwatari, J., Yasui-Furukori, N., Niioka, T., et al. : Different effects of the selective serotonin reuptake inhibitors fluvoxamine, paroxetine, and sertraline on the pharmacokinetics of fexofenadine in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*, 32 ; 195-199, 2012
- 6) Spina, E., Scordo, M. G., D'Arrigo, C. : Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol*, 17 ; 517-538, 2003
- 7) Ueda, N., Yoshimura, R., Umene-Nakano, W., et al. : Grapefruit juice alters plasma sertraline levels after single ingestion of sertraline in healthy volunteers. *World J Biol Psychiatry*, 10 ; 832-835, 2009
- 8) Uno, T., Yasui-Furukori, N. : Effect of grapefruit juice in relation to human pharmacokinetic study. *Curr Clin Pharmacol*, 1 ; 157-161, 2006
- 9) Weiss, J., Dormann, S. M., Martin-Facklam, M., et al. : Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. *J Pharmacol Exp Ther*, 305 ; 197-204, 2003
- 10) Winter, M. E., ed. : Basic Clinical Pharmacokinetics, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2010
- 11) Yasui-Furukori, N., Kaneko, S. : Digitalis intoxication induced by paroxetine co-administration. *Lancet*, 367 (9512) ; 788, 2006

The Drug Interaction that Psychiatrists Should be Careful about

Norio YASUI-FURUKORI

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, Hirosaki University

Drug combination therapy is sometimes used in clinical situations. CYP has been intensely studied numerous times ; thus, its pharmacokinetic interactions have been predicted to some extent. Basically, a drug interaction is defined as competitive inhibition of an enzyme by two drugs. We are concerned that fluvoxamine may have a drug interaction with paroxetine. Fluvoxamine inhibits CYP1A2 and CYP2C19 activity, and paroxetine inhibits CYP2D6 activity. However, recently, new drug targets have been identified, such as P-glycoprotein, a drug transporter. Fluvoxamine and paroxetine inhibit not only CYP but also P-glycoprotein. Additionally, there is an increased risk of upper gastrointestinal tract bleeding with the combination of a SSRI and NSAIDs. There are also individual differences in the pharmacokinetics of drugs due to genetic factors and individual differences in drug receptors, which have not yet been investigated for fluvoxamine or paroxetine. Obtaining clinical diagnoses of drug interactions is necessary in all patients.

< Author's abstract >

< **Keywords** : drug interaction, pharmacokinetics, CYP, P-glycoprotein >
