

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)
2021年11月21日

抗うつ薬(SSRI)は新型コロナによる死亡を減らせるのか？

【松崎雑感】

既報ですが、抗うつ剤SSRIが新型コロナの重症化を防ぐかもしれないという情報の続報です。今回はJAMAグループの医学誌の本剤の作用機序に関する解説記事の翻訳です。

くれぐれも申し上げますが、自己判断で、新型コロナ感染への対応として、何らかの方法でSSRIを入手して服用することのないようお願い申し上げます。

しっかりしたエビデンスと規制当局の認可が得られない段階での使用は厳禁です。

抗うつ薬(SSRI)は新型コロナによる死亡を減らせるのか？

Hoertel N (Université de Paris, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, DMU Psychiatrie et Addictologie, Hôpital Corentin-Celton, Issy-les-Moulineaux, France). **Do the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants Fluoxetine and Fluvoxamine Reduce Mortality Among Patients With COVID-19?** **JAMA Netw Open**. 2021 Nov 1;4(11):e2136510. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36510. PMID: 34779851.

オスコツキー氏のチームは、米国の87ヘルスケアセンターのERを受診した83584名の新型コロナ確定診断患者について後顧的コホート研究を行い、SSRI投与群(3401名)の死亡率が非投与対照群(6802名)よりも明らかに低かったと報告した[1]。

両群間に、社会人口学的特徴、基礎疾患などに差はなかった。興味深いことに、SSRIの中でも、フルオキセチン(プロザック®日本未承認)、フルボキサミン(ルボックス®デプメロール®)において死亡率減少効果が著明だった。

この報告は、これまでにこれらの薬剤が新型コロナに有効であるという事を示唆する観察研究、前臨床研究、臨床研究結果と合致し、その根拠をさらに深めるものである[2,3]。

第一、パリにおける多施設後顧的観察研究の結果、フルオキセチン投与が新型コロナウイルス感染者の人工呼吸治療や死亡リスクを低下させたことが明らかにされた[2]。

第二、試験管内実験で、フルオキセチンなどのSSRIが動物およびヒト由来の細胞への変異株を含む新型コロナウイルス感染を抑制した[4]。

第三、無作為プラセボコントロールトリアル2件を含む3件の外来での臨床トリアルで、フルボキサミン10～15日投与が新型コロナ重症化を抑制したことが報告された。

152名の外来患者を対象とした二重盲検トリアルで、フルボキサミン群の重症化が有意に抑制されたことが報告された[5]。1472名が参加したリアルワールドにおける前向きコホート調査TOGETHERトリアルでも、フルボキサミン投与群が有意に新型コロナ重症化を抑制したことが証明された[7]。

さまざまな調査手法でも同様の効果が示されたため、SSRIが新型コロナ感染症に有効となるメカニズムはどうなっているのかを検討する。すでいくつかの研究で、複数の相互に関連するメカニズムにより、これらの薬剤の効果がもたらされていることが示されている[3,4,8]。

フルオキシセチン、フルボキサミンなどのSSRIの多くは、スフィンゴミエリナーゼ機能阻害薬(FIASMA)に属する薬剤である[4]。FIASMAはアミトリプチリンなどの非SSRI系抗うつ薬、アムロジピンなどの降圧剤、フェノフィブレートなどの脂質異常症薬、アンブロキシソールなどの去痰薬にも使われている。

これらの化合物は、スフィンゴミエリンを加水分解してセラミドとフォスホリルコリンに変化させる触媒である酸性スフィンゴミエリナーゼ(ASM)を阻害する[4]。前臨床試験では、新型コロナウイルスがASMセラミドシステムを活性化し、ACE受容体を介してウイルスの細胞内侵入を促進するセラミドが豊富に含まれる膜ドメインの形成をもたらし、炎症促進サイトカインの放出をもたらすことが示された。

FIASMAを持つ抗うつ薬は、新型コロナウイルスのベロ細胞への感染を阻害する。重要な事は、これらの抗うつ薬投与により低下したセラミドレベルを増加させると新型コロナ感染が増加することである[4]。FIASMAを持つ抗うつ剤アミトリプチリンを健常ボランティアに投与し、その直後採取した鼻腔上皮細胞への新型コロナ感染実験を行うと、感染が抑制された。

その後セラミドを増加させると、細胞への感染が増加した。観察的多施設後顧的調査では、FIASMA薬を投与された新型コロナ感染者では、人工呼吸治療と死亡のリスクが大きく低下したことが報告されている[9]。

以上をまとめると、セラミドの血漿レベルが高いと、新型コロナによる重症リスクが高まり、炎症性マーカーも増加していた[4]。

興味深いことに、試験管内実験によるASM阻害能と新型コロナウイルス阻害能は良く相関していた(フルオキセチン>パロキセチン>フルボキサミン>他のSSRI)[4]。他のSSRIよりもフルオキセチンあるいはフルボキサミンが新型コロナ死亡リスクを低下させるというオスコツキー氏の示した知見は、先行する観察研究の結果と合致しており、これらの薬剤が新型コロナに有効となるメカニズムの妥当性がさらに支持された。

これらをまとめると、ASM-セラミドシステムを新型コロナウイルス感染症治療の目標とすることが極めて重要であることを示している[2,9]。

SSRIには、

(1)細胞内小胞体のストレスセンサーであるイノシトール必要酵素1 (IRE1)のエンドヌクレアーゼ活性を抑制するシグマー1受容体(S1Rs)への親和性が高く、クラシカルな炎症経路を阻害せずにサイトカイン発現を減らす作用がある、

(2)nuclear factor κ B、inflammasomes、Toll-like receptor 4、peroxisome proliferator-activated receptor γ などの関与する非-S1R-IRE1経路への作用がある、

(3) 内皮細胞と免疫システムのASMを阻害する[3,4,8]などのメカニズムを通じて新型コロナによる重症化を防止する作用があると考えられる。オスコツキー氏が強調したように、クリーデン氏らは、薬剤処理された細胞系統とサイトカインストーム関連遺伝子を選択的にノックダウンした細胞系統にフルオキセチンおよびデキサメサゾンを投与した場合、フルオキセチン投与群で有意に遺伝子発現シグニチャが一致していた事を見出している。

血小板凝集抑制、マスト細胞からの脱顆粒抑制、メラトニンレベル増加、ライゾームへのウイルス引き込み阻害、抗酸化作用なども、SSRI薬の抗炎症機序である可能性がある[3,8]。

新型コロナパンデミックは未だ終息せず、世界の多くの人々はワクチン未接種である状況で、効果があり、副作用が少なく、値段の安い飲み薬を緊急に活用できるなら、特に貧しい国の人々にとって朗報である。

フルオキセチンはWHOのエッセンシャル薬品のリストに搭載されており、SSRIの中でASM-セラミドシステム阻害効果が高いことが確認されている。フルボキサミンは、3件の臨床トライアルで極めて良好な有効性が確認されている。

これらの薬剤について、大規模臨床トライアルを行い、投与タイミング、単剤あるいは併用投与効果の検証を行うべきである。良い結果が得られたなら、安く副作用のない内服治療薬として新型コロナとのたたかいに新たな武器として加えることができるだろう。

REFERENCES

1. Oskotsky T, Marić I, Tang A, et al. Mortality risk among patients with COVID-19 prescribed selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2133090. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.33090
2. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, et al; AP-HP/Universities/INSERM COVID-19 Research Collaboration and AP-HP COVID CDR Initiative. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry*. Published online February 4, 2021.
3. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Cougoule C, et al. Repurposing antidepressants inhibiting the sphingomyelinase acid/ceramide system against COVID-19: current evidence and potential mechanisms. *Mol Psychiatry*. Published online August 12, 2021.
4. Kornhuber J, Hoertel N, Gulbins E. The acid sphingomyelinase/ceramide system in COVID-19. *Mol Psychiatry*. Published online October 4, 2021.
5. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(22):2292-2300. doi:10.1001/jama.2020.22760
6. Seftel D, Boulware DR. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(2):b050. doi:10.1093/ofid/ofab050
7. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Medeiros-Silva DC. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: the TOGETHER randomized platform clinical trial. *medRxiv*. Preprint posted online August 26, 2021. doi:10.1101/2021.08.19.21262323
8. Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: a review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Front Pharmacol*. 2021;12:652688. doi:10.3389/fphar.2021.652688
9. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Gulbins E, et al; AP-HP/Université de Paris/INSERM COVID-19 research collaboration, AP-HP COVID CDR Initiative, “Entrepôt de Données de Santé” AP-HP Consortium. Association between FIASMAS and reduced risk of intubation or death in individuals hospitalized for severe COVID-19: an observational multicenter study. *Clin Pharmacol Ther*. 2021. Published online May 29, 2021. doi:10.1002/cpt.2317
10. Creeden JF, Imami AS, Eby HM, et al. Fluoxetine as an anti-inflammatory therapy in SARS-CoV-2 infection. *Biomed Pharmacother*. 2021;138:111437. Published online February 25, 2021. doi:10.1016/j.biopha.2021.111437