

アスピリン・ジレンマとアセトアミノフェン

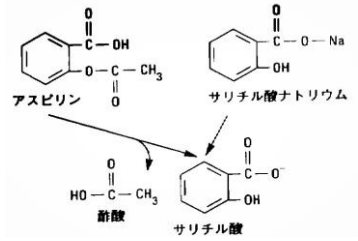
<https://l-hospitalier.github.io>

2018. 9

感染対策の基礎知識

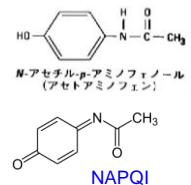
#157

抗血栓療法では動脈側は高流速で白色血栓が主で抗血小板凝集薬、静脈側は赤色血栓が主で抗凝固薬が原則。【アセチルサリチル酸】アスピリンは吸収後サリチル酸と酢酸に加水分解され Cyclooxygenase-1,2 (COX-1, 2) を不可逆的に阻害して抗炎症作用を発揮。実態はアラキドン酸カスケードのプロスタグランディン PG (トロンボキサン TXA_2 、



プロスタサイクリン PGI_2 の生成阻害。 PGI_2 (prostacyclin) は主に血管内皮細胞で産生され強力な血管拡張と血小板凝集抑制作用を示す。 TXA_2 (thromboxane) は血小板で産生され血小板凝集と血管収縮作用を示す。【アスピリン・ジレンマ】アスピリンは血小板と血管内皮細胞双方の PGI_2 / TXA_2 産生阻害、しかし血管内皮の COX は内皮細胞の核 DNA から m-RNA、t-RNA を経て再生し PGI_2 は回復。血小板は核 (DNA) が無いので COX の再生不可。数日後血小板の寿命が尽き新しい血小板の出現まで血小板の PG (主に TXA_2) 産生は停止。この結果 $TXA_2 \div PGI_2$ は数日間低値。これがアスピリンの抗血小板凝集作用の仕組み。増量すると血管内皮の PGI_2 産生も阻害、結果として抗血小板効果消失がアスピリン・ジレンマ。通常 81 (日本) ~ 330 (米) mg/day。

【COX-2 阻害剤】リウマチなどに長期使用目的で COX-2 選択的阻害剤コキシブが開発され米国で大量に使用されたが心筋梗塞の副作用で撤退 (セレコキシブを除く)。純粋な COX-2 阻害薬は COX-1 の TXA_2 産生を阻害せず、COX-2 の PGI_2 産生を阻害するためと説明される。NSAID 等 COX-1,2 阻害剤 (ロキソニン) は PG 産生阻害。PG には腎血管拡張作用があり PG 産生阻害は腎血流減少、体液貯留、心不全を起す。高齢者の腎障害の原因として重要。【アセトアミノフェン AA】は欧米において急性肝不全の最大の原因だが低用量では極めて安全。時に NSAID に分類されるが薬



理学的には (末梢での抗炎症作用がない) 別物。脳以外に見られない COX-3 の阻害剤とされる。鎮痛解熱剤として NSAID と同等の効果があるが消化管潰瘍や出血の危険はない。アスピリンには小児毒性があり AA が使用される。①アスピリン誘発性喘息は喘息患者の約 10%、重度の気道閉塞を起す。他の NSAID も同様。②ライ症候群は肝性脳症と肝 (脂肪組織) 炎が特徴的でウイルス疾患に伴うアスピリンの使用と因果関係が強く疑われ小児では AA (ナパ、カロナール) を使用。AA の中間代謝物 N-アセチル-p-ベンゾキノン・イミン (NAPQI) は強い肝毒性あり、治療量ではグルタチオンは NAPQI と急速に反応し非毒性化。過量服用は飲酒 / 肝硬変など肝機能障害時にグルタチオン産生が追い付かず肝細胞壊死と急性肝不全を起こす。これにはグルタチオン枯渇後 10 時間以内の N-アセチルシステイン^{*1} (グルタチオン前駆体) 投与が救命的。米国では AA (タイレノール Johnson & Johnson) は数百万人が安全に服用、しかし米国の肝不全の 50% は自殺企図などの AA 過剰摂取。日本では 1.5 g/日の投与には定期的肝機能検査が必要。本庄保険金殺人事件^{*2} では風邪薬を酒で飲ませて殺害、毒物が検出されず捜査が長引いたが AA + 酒による毒殺と判明。

^{*1} N アセチルシステインは WHO 必須医薬品。日本では処方箋外去痰剤「アセチルシステイン内服薬 17.6% あゆみ」。中毒時はインタビュー・フォーム末尾の AA 血中濃度-経過時間ノモグラムで用法決定 (不明時は AA 7.5 g 以上摂取で)。
^{*2} 1995-1999 年に 2 名殺害、1 名未遂 (肝機能良好?)。被害者から毒物は非検出。警察は容疑者の愛人の実父が風邪薬を酒で服用して入院した事実を知り、遺体の毛髪から高濃度の AA の検出に成功、検挙につながった (冤罪説もある)。容疑者は連日スナックで記者会見、話題となった。日本人では 5-10 g が致死量とされる。2001 年、炭疽菌テロ事件の容疑者、USAMRIID の炭疽菌研究の第一人者 BE イビンスは起訴直前タイレノールを大量服用して自殺。