

NSAID、アスピリン、アセトアミノフェン

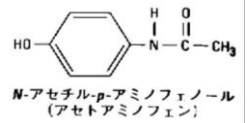
<https://l-hospitalier.github.io>

2017. 8

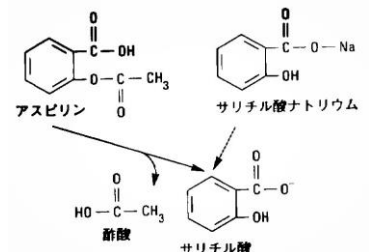
感染対策の基礎知識

154

【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。脳以外には発見されない 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に対する毒性があり 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%に存在し重度の気道閉塞を誘起する。他の NSAIDs でも同様。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、タイレノール：Johnson & Johnson）を用いる。AA の中間代謝物 **N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミン（NAPQI）** は強い肝毒性があり治療量では NAPQI はグルタチオンと急速に反応し非毒性化。飲酒など肝機能障害時や過量服用は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**を生じる。



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投与が救命的。米国で AA は数百万人の個人が安全に服用しているが米国の肝不全の 50%は自殺企図などの AA 過剰摂取。日本では 1.5g/日以上以上の投与には定期的肝機能検査が必要。1999 年本庄保険金殺人事件で風邪薬と酒を一緒に飲ませて殺害、毒物が検出されず捜査が長引いたが、AA による毒殺であった。【アスピリン（アセチルサリチル酸）、ASA】アスピリンは吸収された後酢酸とサリチル酸に加水分解され COX-1,2（Cyclooxygenase-1 & 2）を阻害し抗炎症作用を発揮。実態はアラキドン酸カスケードでのプロスタグランディン PG、トロンボキサン TXA₂、プロスタサイクリン PGI₂ の生成阻害。**プロスタサイクリン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。**TXA₂（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。アスピリンは不可逆的に血小板の COX を阻害し PGI₂ と TXA₂ の産生を不可逆的に阻害。しかし血管内皮の COX は**内皮細胞の DNA** から m-RNA、t-RNA を経て再生され PGI₂ の産生は回復する。血小板には**核**が無いので COX の再生ができない。従って血小板の寿命（数日）後に新しい血小板が流血中に出現するまで、血小板での PG（主に TXA₂）の産生は停止、TXA₂/PGI₂ の値は数日間低く保たれる。この結果抗血小板凝集作用が生ずる。高容量のアスピリンは血管内皮細胞の PGI₂ 産生系も阻害し抗血小板効果が消失する。これを**アスピリンジレンマ**と言い日本で 100mg/日、欧米で 330mg/日が使用される。【COX-2 阻害剤】長期使用目的に **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のため市場から撤退（セレコキシブを除く）。純粋な COX-2 阻害薬は COX-1 の TXA₂ 産生を阻害せず、COX-2 の PGI₂ 産生を阻害するためと考えられた。NSAID（**ロキソニン**等）COX-1,2 阻害剤は PG の産生を阻害する。PG は腎血管拡張作用があり産生阻害は**腎血流減少**、体液貯留、心不全を起こす。これは意外と重要な高齢者の腎障害の原因。



の産生を不可逆的に阻害。しかし血管内皮の COX は**内皮細胞の DNA** から m-RNA、t-RNA を経て再生され PGI₂ の産生は回復する。血小板には**核**が無いので COX の再生ができない。従って血小板の寿命（数日）後に新しい血小板が流血中に出現するまで、血小板での PG（主に TXA₂）の産生は停止、TXA₂/PGI₂ の値は数日間低く保たれる。この結果抗血小板凝集作用が生ずる。高容量のアスピリンは血管内皮細胞の PGI₂ 産生系も阻害し抗血小板効果が消失する。これを**アスピリンジレンマ**と言い日本で 100mg/日、欧米で 330mg/日が使用される。【COX-2 阻害剤】長期使用目的に **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のため市場から撤退（セレコキシブを除く）。純粋な COX-2 阻害薬は COX-1 の TXA₂ 産生を阻害せず、COX-2 の PGI₂ 産生を阻害するためと考えられた。NSAID（**ロキソニン**等）COX-1,2 阻害剤は PG の産生を阻害する。PG は腎血管拡張作用があり産生阻害は**腎血流減少**、体液貯留、心不全を起こす。これは意外と重要な高齢者の腎障害の原因。

*当初被害者から毒物は検出されなかった。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、被害者の毛髪から高濃度のアセトアミノフェンの検出に成功、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して話題となった。日本人では 5-10g が致死量とされる。2001 年の米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に服用して自殺。