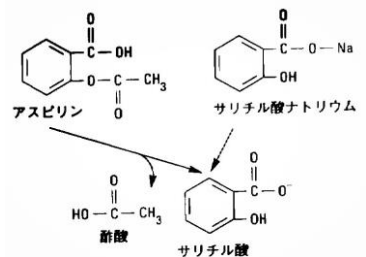
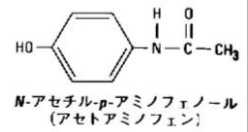


NSAID、アスピリン、アセトアミノフェン

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

2017. 8

【アセトアミノフェン、(AA)】は欧米において急性肝不全の 50%を占める最大の原因であるが、低用量では安全。時に NSAID に分類されるが薬理的には（末梢での抗炎症作用がない）別物。脳以外では発見されていない COX-3 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もない。アスピリンは小児に特有の毒性があり、アセトアミノフェンが使用される。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ているため小児ではアセトアミノフェン（ナパ、タイレノール：Johnson & Johnson）が広く用いられる。AA の中間代謝産物 **N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミン (NAPQI)** には強い肝毒性がある。治療用量では NAPQI はグルタチオンと急速に反応し非毒性化され排泄されるが過量服用の場合はグルタチオンの産生が追いつ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は 10 時間以内の **N-アセチルシステイン投与** が救命となる可能性が高い。米国では 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 AA 過剰摂取により起きている。日本では 1500mg/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、アセトアミノフェン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、トロンボキサン、プロスタサイクリンの生成阻害。プロスタサイクリン (PGI₂) 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。逆にトロンボキサン (thromboxane TXA₂) 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内の COX を阻害、PGI₂ と TXA₂ の産生を阻害する。しかし血管内皮 COX は内皮細胞の DNA から mRNA、tRNA を経て再生され PGI₂ の産生は回復するが、血小板は核を持たないので、COX の再生ができない。従って血小板の寿命（数日）がきて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）の産生は停止し、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発揮される。高容量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ので、これを **アスピリンジレンマ** という。日本で 100mg/日、欧米で 330mg/日が使用されるのはアスピリンジレンマの結論。【COX-2 阻害剤】長期使用に COX-2 選択的阻害剤コキシブが開発され米国で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。



*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 イピンスは起訴直前タイレノールを大量に服用して自殺。