

5

非オピオイド鎮痛薬

1 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）

① 薬理学的特徴

NSAIDs はステロイド構造以外の抗炎症作用、鎮痛作用、解熱作用を有する薬物の総称である。

【作用機序】

組織が損傷されると、細胞膜のリン脂質からアラキドン酸が遊離される。遊離されたアラキドン酸はシクロオキシゲナーゼ（COX）の基質となり、プロスタグランジン（PG）など種々の化学伝達物質が産生され、損傷組織へ放出される。PG は血流増加作用や血管透過性の亢進、白血球の浸潤増加などにより炎症を促す。痛みは組織の損傷や炎症で遊離されるブラジキニンなどの発痛物質が末梢神経の痛み受容体（侵害受容器）に結合し、その刺激が脳に伝達されることにより生じる。PG は発痛物質の作用を増強させるが、NSAIDs は炎症部位での COX の働きを阻害することで PG の産生を抑制し、抗炎症作用、鎮痛作用を発揮する（図 1）。

発熱時には種々のサイトカインの産生が促進され、視床下部にある体温調節中枢での PGE_2 産生を増加させ、体温を上昇させるように視床下部に働きかける。NSAIDs は発熱時の PGE_2 の産生を COX 阻害により抑制することで、解熱作用をもたらす。

アスピリンは COX の活性部位をアセチル化して不可逆的に阻害するが、他の多くの NSAIDs は COX を可逆的に阻害する。

NSAIDs は、投与量が多くなると副作用リスクも増強する。そのため、いわゆる常用量を超えないように注意し、副作用リスクが高くなるようなら NSAIDs の中止を検討する。

【COX アイソザイム選択性】

COX には、COX-1 と COX-2 の 2 つのアイソザイムが存在する。COX-1 は大部分の組織に恒常的に発現し、身体機能の維持に関与している。例えば胃粘膜の上皮細胞では COX-1 が常に発現して胃粘膜保護作用をもつ PG の産生に関わっている。一方 COX-2 は、腎臓や脳、脊髄などの特定の臓器では恒常的に発現しているが、多くは組織での炎症に伴いサイトカインや炎症メディエーターによって 2~3 時間で大量に誘導される。

NSAIDs は、COX-1 および COX-2 阻害の選択性の強さにより分類され（表 1）、選択的 COX-2 阻害薬としてセレコキシブがある。

② 副作用

NSAIDs の副作用は共通してみられるものと、個々の NSAIDs に特異的にみられるものがある。共通する主な副作用を表 2 に示す。

図 1 アラキドン酸の代謝経路

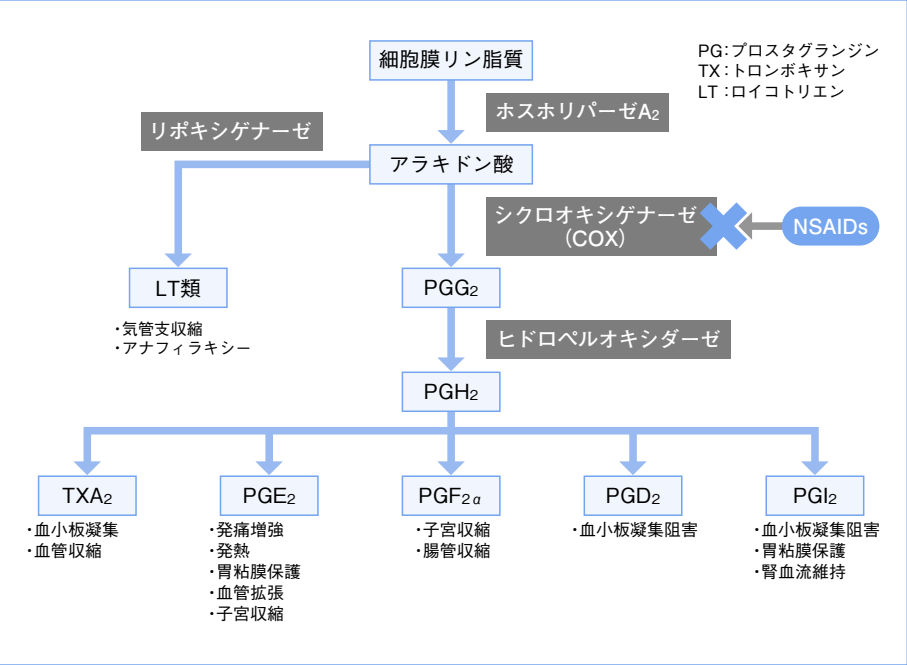


表 1 COX 阻害の選択性による NSAIDs の分類

COX-1 阻害が優先	非選択的 COX-2 阻害薬	COX-2 阻害が優先	選択的 COX-2 阻害薬
フルビプロフェン インドメタシン	アスピリン ロキソプロフェン イブプロフェン ナプロキセン	ジクロフェナク エトドラク メロキシカム	セレコキシブ

1) 消化管障害

NSAIDs の服用により消化性潰瘍、上部消化管出血のリスクは明らかに高まる。NSAIDs の服用中は潰瘍発生のリスクは持続するが、特に投与 3 カ月以内の発生リスクが高い。また、NSAIDs 服用中には出血などの合併症を有することが多く、消化管出血を起こす場合でも無症状の割合が高いと報告されている。NSAIDs 潰瘍のリスク因子としては、消化管出血を伴った潰瘍既往歴、中等度のリスク因子として 2 種類以上の NSAIDs (低用量アスピリン含む) 使用、高用量 NSAIDs、抗凝固・抗血小板作用のある薬剤の併用、潰瘍の既往歴、高齢、*H. pylori* 陽性、糖質ステロイドの併用、重篤な全身疾患を有する、ビスホスホネートの併用などがある。これらの因子が増えるほど、消化管出血のリスクが高くなる。

出血などの潰瘍合併症の予防には PG 製剤 (ミソプロストール)、症状を有する胃潰瘍、十二指腸潰瘍の予防にはプロトンポンプ阻害薬 (PPI)、PG 製剤および高用量 H₂ 受容体拮抗薬が有効である。NSAIDs による胃粘膜障害は、粘膜上皮細胞における COX-1 阻害による胃粘膜保護作用をもつ PG の産生抑制が関わっており、選択的 COX-2 阻害薬は非選択的 COX 阻害薬に比べ、潰瘍発生率および出血を含む潰瘍

表 2 NSAIDs に共通する主な副作用

部位など	症 状	考えられる機序の一部 備考
消化管	腹痛, 悪心, 食欲不振, 胃びらん・潰瘍, 胃腸管出血, 穿孔, 下痢	胃粘膜上皮細胞での COX-1 の阻害による PG の減少
腎 臓	水・電解質貯留, 高 K 血症, 浮腫, 間質性腎炎, ネフローゼ症候群	腎における COX の阻害による PG 減少に伴う腎血流量と糸球体濾過速度の減少
肝 臓	肝機能検査値異常, 肝不全	ジクロフェナク, スリダクなど特に注意
血小板	血小板活性化阻害, 出血の危険増加	血小板での COX-1 の阻害による TXA ₂ の減少に伴う血小板凝集能の低下
不耐 (過敏) 症	血管 (運動) 神経性鼻炎, 血管浮腫, 喘息, じんま疹, 気管支喘息, 潮紅, 低血圧, ショック	COX の阻害に伴う LT 類の合成増加など
中枢神経系	頭痛, めまい, 錯乱, 抑うつ, 痙攣の閾値低下	痙攣の閾値低下: 脳内での GABA の受容体結合阻害
皮膚・粘膜	皮疹, 光過敏症 (特にフェニルプロピオン酸系), 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死症	光毒性 免疫・アレルギー的反応など
妊娠時	妊娠期間の延長, 分娩阻害 胎児の動脈管閉鎖	COX の阻害に伴う PGE ₂ , PGF _{2α} の減少 妊娠後期では, NSAIDs 禁忌

合併症が少ない。しかし、消化性潰瘍歴があるなど高リスク患者においては、選択的 COX-2 阻害薬を使用する場合も PPI の併用を検討する。

2) 腎機能障害

PG は、腎血管を拡張させ腎血流量を維持しているため、NSAIDs は腎血流量を下げる作用をもつ。このため、腎機能障害、高齢、脱水症状、うっ血性心不全、腹水を伴う肝硬変の患者などでは NSAIDs の使用により腎機能の悪化する可能性がある。腎臓においては、COX-1 だけでなく COX-2 も常時発現しており恒常性維持に重要な役割を担っているため、腎機能障害患者、そのリスクが高い患者への NSAIDs の使用は選択的 COX-2 阻害薬を含むすべての NSAIDs で避けるべきである。NSAIDs 使用中は、尿量低下、浮腫、腎機能に注意し、腎機能悪化時には中止を検討する。

3) 血小板、心血管系障害

活性化した血小板では COX-1 の媒介によりトロンボキサン A₂ (TXA₂) が生成され血栓形成を促進する。対照的に内皮細胞では COX-2 の媒介により PGI₂ が生成され抗血栓作用を示す。NSAIDs は COX を阻害し、TXA₂ の血小板形成を抑制するため血小板機能が障害され、出血傾向が現れることがある。血小板では主に COX-1 が発現しているため、選択的 COX-2 阻害薬では血小板機能障害が軽減される。

心血管障害の発症増加のリスクは、選択的 COX-2 阻害薬であるコキシブ系薬剤の大規模臨床試験で明らかとなった。COX-2 を選択的に阻害するため、PGI₂ 生成を阻害するが、TXA₂ 生成には影響を与えず、抗血栓と血栓形成促進の間で不均等

を生じ血栓形成に傾くと考えられている。しかし、非選択的な COX 阻害薬である従来の NSAIDs（低用量アスピリンを除く）においても心血管障害の発症が報告されており、すべての NSAIDs において、心血管系疾患の既往、NSAIDs の用量、投与期間などがリスク上昇の要因となると考えられる。

4) アスピリン不耐（過敏）症

アスピリンやその他の NSAIDs に過敏で、血管浮腫、全身性じんま疹、気管支喘息、喉頭浮腫、ショックなどのさまざまな症状を示す場合がある。アスピリン不耐（過敏）症の症状はアナフィラキシーとも類似しているが、免疫反応ではなく COX の阻害が関わっていると考えられている。選択的 COX-2 阻害薬のほうが起こりにくいとの報告もあるが、まずは既往の確認を行うことが重要である。

2 アセトアミノフェン

① 薬理学的特徴

アセトアミノフェン〔別名（国際一般名）：パラセタモール〕はアスピリンと同等の鎮痛、解熱作用をもつ有用な薬物であるが、抗炎症作用は非常に弱い。主に代謝物が中枢に作用して鎮痛作用を発現すると考えられている。消化管、腎機能、血小板機能、心血管系に対する影響は少ないと考えられ、これらの障害で NSAIDs が使用しにくい場合にも用いることができる。

② 用法・用量

中枢性の鎮痛作用、解熱作用をもつが、抗炎症作用はごく弱い。投与量が少ないと鎮痛の有効域まで血中濃度が上昇しないため注意する。がん疼痛では、2,400 mg～4,000 mg/日程度が妥当な鎮痛量とされている。1 回量が 1,000 mg（注射剤では、体重 50 kg 以下の場合は 15 mg/kg）、1 日量が 4,000 mg を超えないようにする。

③ 副作用

一般的な投与量では副作用は起こりにくいが、まれに皮膚粘膜眼症候群、皮疹、その他のアレルギー症状、過敏症状、肝機能障害、黄疸などが起こる。また、顆粒球減少症、間質性肺炎、間質性腎炎の報告例がある。最も重篤な急性の副作用は、過剰投与による肝細胞壊死である。

薬剤性肝障害は作用機序によりアレルギー性、異常代謝性、中毒性の 3 つに分類され、臨床で遭遇する肝機能障害の大部分はアレルギー性肝障害である。アセトアミノフェンで注意すべきなのは、過剰投与によりアセトアミノフェン特有の中毒性肝障害（肝細胞壊死）を起こす点である。アセトアミノフェンは、肝臓で約 90% 以上がグルクロン酸抱合または硫酸抱合を受け、腎臓から排泄される。数%が CYP2E1 によって中間代謝物の N-アセチル-P-ベンゾキノニンイミン（NAPQI）になる。NAPQI は肝毒性がある中間代謝物であるが、通常は肝臓でグルタチオンにより無毒化される。過剰のアセトアミノフェンを摂取するとグルタチオンが枯渇し、NAPQI が増加し肝細胞壊死を引き起こす。1 回の服用で成分量 10～15 g（150 mg～250 mg/kg）を超えると肝細胞壊死が起こり、成分量 20～25 g 以上では致命的にな

るといわれている。この量は臨床での用量の10倍以上であり、一般的な使用量で重篤な肝細胞壊死まで進行することはほとんどないと思われる。しかしアルコール多量常飲者や低栄養状態、薬物代謝酵素（CYP2E1）を誘導する薬物（イソニアジドなど）との併用では中毒性肝障害のリスクが高まるので注意が必要となり、重篤な肝機能障害患者には禁忌となる。アセトアミノフェン過剰摂取時の解毒にはアセチルシステインが使用され、アセトアミノフェン血中濃度が一つの指標となる。

アセトアミノフェンは市販の総合感冒薬、解熱薬、鎮咳薬などにも含まれていることが多く、意図しない過剰摂取にも注意が必要である。また、過剰摂取がなくても肝酵素のAST（GOT）、ALT（GPT）の一過性の上昇が起こることがあると報告されている。中毒性肝障害の場合は、同時に血漿ビリルビンの上昇、プロトロンビン時間の延長もみられることが多い。アセトアミノフェンを1,500 mg/日以上長期投与する場合には、定期的に肝機能などを確認する必要がある。