

日常使う医薬品を検証する－解熱剤と鎮痛剤

薬のチェック TIP No62 , p145-147 補足 Web 資料 2015.11.15

註1: アセトアミノフェンの作用機序: アセトアミノフェンの作用機序の説明として、現在最も有力な説は以下の通りである。脳や脊髄内において、アセトアミノフェンからアセチル基が外れ、それがアラキドン酸と結合して AM404 という物質となり、これが中枢神経系において、マクロファージ (註2) などにおいてプロスタグランジン合成阻害や誘導型 NO (iNO) の合成を阻害し (註2)、解熱・鎮痛作用を発揮すると考えられている[4,7,8]。

註2: マクロファージと iNO: マクロファージは炎症に深く関係する細胞の一つである。NO (一酸化窒素) には、各細胞に常に存在する構成型 NO (cNO) と、炎症反応により誘導される誘導型 NO (iNO) がある。アセトアミノフェンや NSAIDs はこの iNO の合成を阻害する。

註3: 解熱の機序: 感染が起きると、インターフェロンやインターロイキン-6 (IL-6) などが産生される。その影響を受けて視床下部の体温中枢では、プロスタグランジンの産生が高まり、その影響で、体温が高温にセットされる。体は体温を上昇させるための反応を起こす。すなわち、筋肉を震わせ、皮膚の血管を収縮させて体温を上昇させる。アセトアミノフェンや非ステロイド抗炎症剤は、この部位でプロスタグランジンが産生されるのを抑制し、高温 (体温) にセットされた体温を低い値にリセットするため、体温が低下する。

註4: 各種 NSAIDs の COX-2 選択性について: 現在承認されている NSAIDs には、COX-2 の選択的阻害剤は実質的に存在しない。選択性が大々的に宣伝されたコキシブ剤として現在日本でも承認されているセレコキシブが、消化管障害が少ないとの触れ込みで販売が促進されたが、これらは臨床試験報告のミスリードの結果と主張されている[11]。

代表的な NSAIDs の COX-2 選択性指数 (註5) を文献[14]から抽出し、COX-2 選択性が高いほど大きな数値となるようにして、表3 および図1 に示した。セレコキシブの指数は 6.6 である。

表3: 各種 NSAIDs の COX-2 選択性指数比較 (文献[14]より抜粋)

COX1優位 tNSAIDs *a (指数 < 0.3)	COX2 選択性 指数*b	中間型 tNSAIDs *a (指数 0.3 ~ 3.0)	COX2 選択性 指数*b	COX2優位tNSAIDs/ COX2選択的NSAIDs (指数 > 3.0)	COX2 選択性 指数*b
アスピリン	0.05	ナプロキセン	0.39	ジクロフェナク	4.0
ケトプロフェン	0.09	イブプロフェン	0.57	セレコキシブ	6.6
インドメタシン	0.15	ピロキシカム	1.0	メフェナム酸 *c	13.6
		アセトアミノフェン*c	1.8	エトドラク	13.9
				ロフェコキシブ *c	125

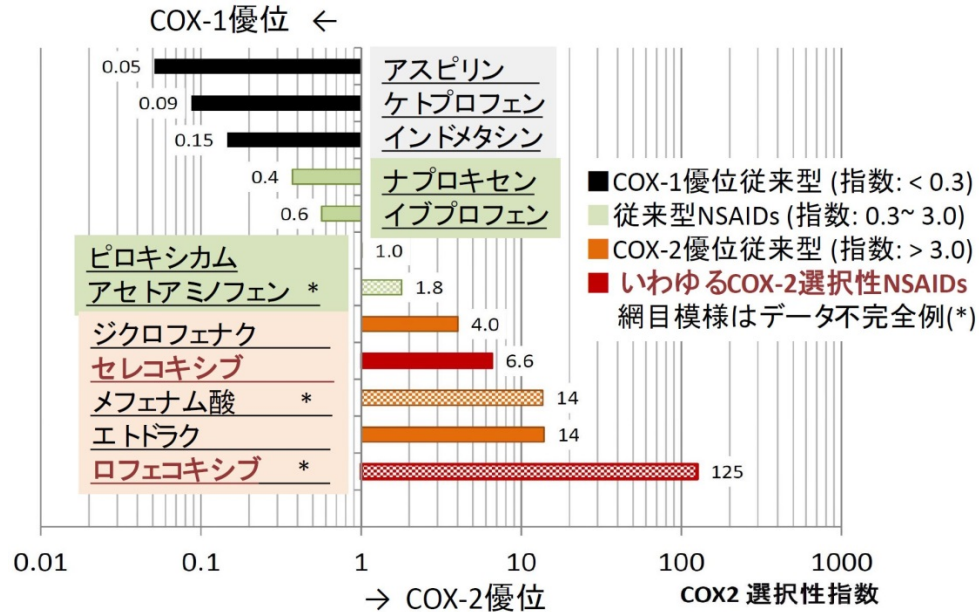
*a: tNSAIDs: 従来型 NSAIDs

*b: 選択性指数: $IC_{50}(\text{COX-1}) / IC_{50}(\text{COX-2})$ (80%阻害濃度どうしでの比較)

COX-2 の IC_{50} 、 IC_{80} は、WBA 法 (human Whole Blood Assay) および WHMA 法 (William Harvey human modified whole blood assay) による指数の幾何平均値。ロキソプロフェンに関する同様のデータはない。;

*c: COX-1 または COX-2 の IC_{80} のデータが 100 超のため、50%阻害濃度 (IC_{50}) 等で比較した。

図1: 非ステロイド 抗炎症剤 (NSAIDs) の COX-2 選択性の比較(データ出典: 文献[14])

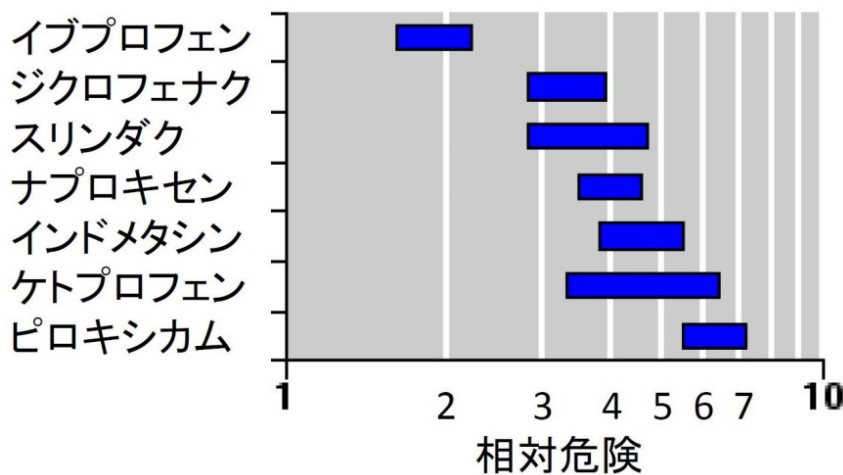


*印: COX-1 または COX-2 の IC₅₀ のデータのいずれかが 100 超のため、IC₅₀などで比較したもの。ジクロフェナクなど COX-2 優位の従来型 NSAIDs が胃潰瘍や十二指腸潰瘍を起こしやすいことを考慮すれば、セレコキシブについても同様に起こしうると考えるべきであろう。

従来型の NSAIDs (tNSAIDs) の代表例であるジクロフェナクの指数は 4.0、COX-2 優位の NSAIDs であるエトドラクの指数は 13.9 であり、セレコキシブの指数 6.6 は、両者の中間である。イブプロフェンは COX-1 と COX-2 のバランスがよい 0.57 であり、胃潰瘍・十二指腸潰瘍のリスクが最も小さい(図2 [15]参照)。

アスピリン、ケトプロフェン、インドメタシンがおおむね、COX-1 選択性の強い薬剤であり、消化性潰瘍が多い。ピロキシカムは、COX-1 と COX-2 のバランスはよいが、半減期が極端に長く、消化性潰瘍のリスクは極めて大きい。

図2: NSAIDs 使用者の上部消化管出血相対リスクの比較 (文献[15]より)



なお、心筋梗塞等による死亡率増加など心血管系のリスクが問題となり、米国で 2004 年に自主回収されたロフェコキシブ（日本では発売されず）の指数は 100 超 と極めて高い。

日本で最も多用されているロキソプロフェンは、消化管で吸収され、肝臓で代謝されて活性物質になるプロドラッグである。このため消化管出血が少ないとメーカーは主張している[16]。しかし、セレコキシブとの比較試験で、有意に胃潰瘍・十二指腸潰瘍が高頻度であった[17]。ロキソプロフェンを対照としたセレコキシブの臨床試験が大部分であり、セレコキシブに有利なバイアスが大いにありうる。ただ、消化管出血に対する NSAIDs の関与の程度を解析した症例対照研究[18]によれば、従来型 NSAIDs 中、最も危険度（オッズ比）が低かったもののオッズ比は、2.6 であったが、セレコキシブは 1.0 で、消化管出血のリスクとなっていなかった。しかし、セレコキシブは、米国で心血管系リスクを理由に使用が中止されたロフェコキシブと比較して心筋梗塞のリスクは同程度である[10]。

註5：COX-2 選択性指数の求め方について：メーカーの選択性の指標では、ヒト以外の動物を用いて、COX-1 および COX-2 の 50%阻害どうしによる比較が多用される。一方、Warner ら[14]は、どちらもヒト血液（WBA 法や HMWA 法）を用いて 80%阻害濃度の比率を選択性指数とした。WBA 法は human Whole Blood Assay、WHMA 法は、William Harvey human modified whole blood assay を意味する。表3と図1のCOX-2 選択性指数は、それぞれで求めた指数の幾何平均値（表3の脚註参照）。

註6：ロキソプロフェンおよびジクロフェナクについて：ロキソプロフェン：ロキソプロフェンは、イブプロフェンと同じプロピオン酸系の従来型COX阻害剤（以下t (traditional) -NSAIDs）であり、半減期は1.3hと短い。1986年に三共製薬（現在の第一三共）から発売され、日本以外では東アジアや南米で承認されている。メーカーの報告では、プロドラッグであり、消化管で吸収された後に活性体となるため、消化管障害は他のNSAIDより比較的少ないという[16]。しかし、COX-2阻害剤であるセレコキシブより消化器障害は多く、イブプロフェン等の他のt-NSAIDsと比べて大きな差はないとの報告がある。また心血管系リスクはセレコキシブと同程度のものである[17]。

問題は、欧米で使用されておらず、同じ t-NSAIDs であるイブプロフェンやジクロフェナク等の NSAIDs と十分な比較検討がなされておらず、有効性や安全性についての検証ができていないことである。

ジクロフェナク：欧米でイブプロフェンと共に非常に多く使用されているt-NSAIDsで、半減期は1.2hと短く、有効性も高い。最近の報告ではセレコキシブと同程度にCOX-2選択性があり[10,14]、用量依存的に心血管系へのリスクは高まり、特に高用量150mg/日以上ではCOX-2阻害剤群と同程度に高いとの報告がある [12,13]。日本での用量は通常100mg/日以下であり、欧米での用量と比較すると少量であるが用量の調節はできない。

註7：COX (cyclooxygenase: シクロオキシジェナーゼ) について：COX は、細胞膜の脂質（脂肪酸）の分解産物であるアラキドン酸から、プロスタグランジンなど一連の炎症にかかわる様々な物質（エイコサノイドという）を合成する際の最初の段階に働く酵素である。酸素分子（オキシ）を、アラキドン酸構造の中に環状構造物（シクロ）として、取り込むための酵素（ジェナーゼ）である。これが阻害されることにより、炎症反応に必要なプロスタグランジンなどの合成が低下するため、炎症が強くならず、また痛みを感じにくくする。

註8: COX-1 と COX-2 の違いについて: COX には主に 2 つのサブタイプ (COX-1 と COX-2) がある。COX-1 は全身の細胞にあり、COX-2 は特に炎症反応で誘導されるという単純な分け方がされたが、これはあまりにも単純すぎ、実際には極めて複雑な関係がある。イブプロフェンやナプロキセンは COX-1 と COX-2 をバランスよく阻害する。

註9: イブプロフェン、アセトアミノフェンの感染症増悪について: 本誌は、イブプロフェンもアスピリン同様に脳症や多臓器不全を起こす可能性が大いにあると考えている。イブプロフェンを用いた動物実験が 1 件ある[19]。コクサッキーウイルス B-3 を感染させたマウス 30 匹中 4 匹が死亡、対照群 10 匹中死亡は 0 であった。対照群が少ないため統計学的に有意ではないが、オッズ比は 4.2 であり、NSAIDs 全体の死亡危険度 (統合オッズ比 7.5) と大きく違わない。したがって、アスピリンやジクロフェナク、メフェナム酸の危険性よりも極端に少ないということはないと考えられる。

感染症の不顕在化・悪化、脳症をはじめ多臓器不全を起こすという点では、アスピリンなど COX-1 優位阻害の NSAIDs よりもジクロフェナクやメフェナム酸など COX-2 優位の薬剤の方が著しい。COX-2 が炎症部位でのプロスタグランジン合成をより強く阻害することからも、感染症の増悪には、末梢における COX-2 阻害作用が強く関係している可能性がある。

しかし、アスピリンは、ライ症候群の原因となることは確立している。さらには、比較的安全であるアセトアミノフェンといえども、強力に解熱するほどの大量を用いれば、感染症からの回復を遅らせ[20]、敗血症死亡を増加させる[21]。そして、これは、動物を用いた感染実験で、アスピリンや他の NSAIDs[2b、22]ほどは、強くはないものの、死亡率を増大させることが、システマティックレビューとメタ解析の結果、明らかとなっている[22]。

これらの知見を総合的に考察すると、薬剤による、抗炎症作用だけでなく、感染の強い状況で解熱させることそのものも、感染症を悪化させ、脳症をはじめ多臓器不全を誘発し死亡率を高めうると考えられる。

参考文献

- 1) World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. 19th edition (May 2015).
 - a) http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf?ua=1.
 - b) http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc2015_8-May-15.pdf?ua=1
- 2) a) 浜六郎、NSAIDsは解熱剤として使用中止を、The Informed Prescriber, 2000: 15 : 23-28.
b) 浜六郎、かぜインフルエンザ脳症死亡例の原因は大部分NSAIDs.同上, 2005: 20 :147-51.
- 3) オーストラリア治療ガイドライン委員会著、鎮痛・解熱治療ガイドライン、訳補1: 発熱と解熱剤、b) 第V章. 慢性疼痛症候群. NPO法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) 発行、2000年
- 4) 浜六郎、薬で脳症にならないために、NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)発行、2008年
- 5) プレスクリル・チーム、鎮痛剤や片頭痛用薬剤によって起こる頭痛、Prescribe Int. 2 (7): 134-136, 1993 (翻訳: The Informed Prescriber, 1993: 8 (11) : 101-102.)
- 6) Goodman & Gilman ed. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 4th ed. MacMillan Co. 1970.
- 7) Högestätt ED, Jönsson BA, Ermund A, Andersson DA, Björk H, Alexander JP, Cravatt BF, Basbaum AI, Zygmunt PM. [Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous](#)

- [system](#). J Biol Chem. 2005 Sep 9;280 (36) :31405-12.
- 8) Anderson BJ [Paracetamol \(Acetaminophen\) : mechanisms of action](#). Paediatr Anaesth. 2008 Oct;18 (10) :915-21.
 - 9) Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. [Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis](#). Chest. 2009 Nov;136 (5) :1316-23.
 - 10) Antman et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs An Update for Clinicians A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2007;115:1634-1642.
 - 11) Prescrire Team. NSAIDs: Celecoxib should be withdrawn (Jan 2008)
<http://english.prescrire.org/en/80/156/46229/0/PositionDetails.aspx>.
 - 12) FDA Briefing Document: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular thrombotic risk. (February 10-11, 2014) Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee February 10-11, 2014
 - 13) Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. EMA/696137/2012.
 - 14) Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. [Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis](#). Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Jun 22;96 (13) :7563-8.
 - 15) Bandler. More on NSAID adverse effect:
<http://www.medicine.ox.ac.uk/bandler/band79/b79-6.html>
 - 16) ロキソニン®インタビューフォーム
 - 17) Sakamoto and Soen. Efficacy and Safety of the Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor Celecoxib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis in Japan; Digestion 2011;83:108–123
 - 18) Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al (Asociación Española de Gastroenterología) [Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations](#). Gut. 2006 Dec;55 (12) :1731-8.
 - 19) Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'Connell JB, Robinson JA, Scanlon PJ. [A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis](#). J Am Coll Cardiol. 1985 Nov;6(5):1078-82.
 - 20) Doran TF, De Angelis C, Baumgardner RA, Mellits ED. [Acetaminophen: more harm than good for chickenpox?](#) J Pediatr. 1989 Jun;114(6):1045-8.
 - 21) Schulman CI, Namias N, Doherty J, Manning RJ, Li P, Elhaddad A, Lasko D, Amortegui J, Dy CJ, Dlugasch L, Baracco G, Cohn SM. [The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study](#). Surg Infect (Larchmt). 2005 Winter;6(4):369-75
 - 22) Eyers S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Perrin K, Beasley R. [The effect on mortality of antipyretics in the treatment of influenza infection: systematic review and meta-analysis](#). J R Soc Med. 2010 Oct;103(10):403-11.