

非ステロイド性消炎鎮痛薬



秋谷久美子[†] 牛窪真理 松本弘俊 大島久二

IRYO Vol. 65 No. 12 (639-642) 2011

キーワード：非ステロイド性消炎鎮痛薬

非ステロイド性消炎鎮痛薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) は抗炎症鎮痛薬のうち化学構造上ステロイド骨格を持たない薬物の総称である。主な NSAIDs の構造式を図1に示す。

歴史

1989年にドイツでアスピリンが市販され、1971年に NSAIDs の作用機序としてシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) 阻害によるプロスタグランジン (prostaglandins : PGs) 産生阻害であることが提唱された。1991年 COX のアイソザイムである COX-2 が発見され、その分子構造の解析から COX-2 に選択性の強いコキシブ系 NSAIDs が開発された。1999年にコキシブ系 NSAIDs としてセレコキシブとロフェコキシブが承認されたが、ロフェコキシブ長期内服により心血管系の有害事象が有意に増加することが判明したため市場から撤退した。その後米国食品医薬局 (FDA) は疫学的試験の結果から、心血管系合併症のリスクはすべての COX-2 阻害作用を有する NSAIDs に共通する副作用であるとの見解を示した¹⁾。

作用機序

酸性 NSAIDs は炎症部位において、刺激により誘導される COX-2 を選択的に阻害することにより

プロスタグランジン (PGs) の産生を抑制し抗炎症鎮痛作用を示す。COX-1 は主に胃粘膜、腎、血小板などに広く分布しており NSAIDs による COX-1 阻害により胃粘膜の血流量が低下して胃粘膜障害などの副作用を生じる。したがって COX-2 に選択性の強い NSAIDs ではこれらの副作用が生じにくい (図2, 表1)。

塩基性 NSAIDs では PG 生合成抑制作用を示さず、詳細な作用機序は不明である。抗炎症作用が比較的弱く重篤な副作用は少ない。

NSAIDs の分類

1. 化学構造による分類 (表2)

- ・サリチル酸系：
 - 解熱、鎮痛、抗炎症作用、尿酸排泄作用、少量投与で血小板凝集阻害作用を示す。
- ・アリール酢酸系：
 - 比較的作用が強いが、半減期が短く作用持続時間の短いものが多い。
- ・ピラゾロン系：
 - 解熱、鎮痛、抗炎症作用、尿酸排泄作用を有する。
- ・オキシカム系：
 - 比較的半減期が長い薬物が多く、1日1回の投与が可能であるが腎排泄が遅い。

国立病院機構東京医療センター 内科 [†]医師

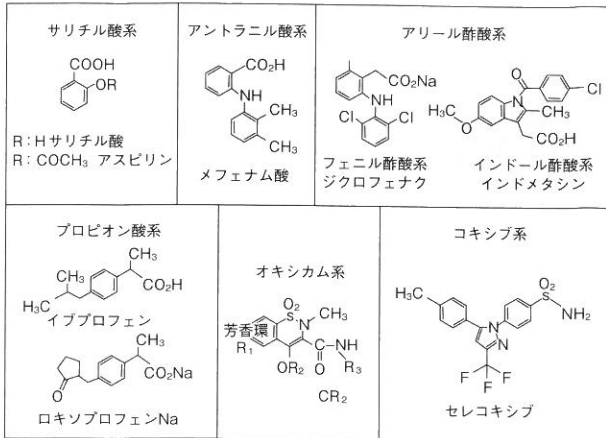
別刷請求先：秋谷久美子 東京医療センター 内科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

(平成23年12月21日受付, 平成24年2月10日受理)

Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

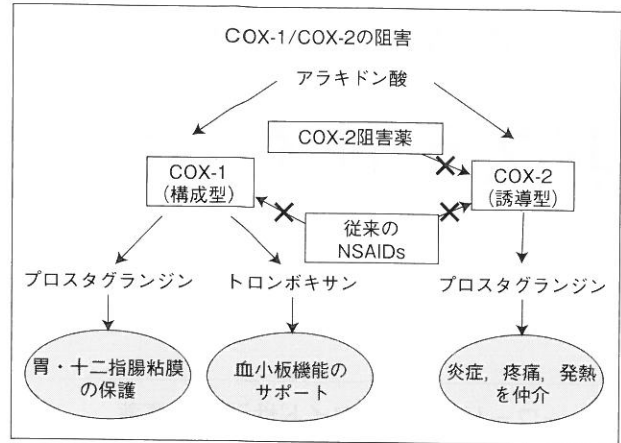
Kumiko Akiya, Mari Ushikubo, Hirotohi Matsumoto and Hisaji Oshima, NHO Tokyo Medical Center

Key Words : nonsteroidal anti-inflammatory drugs



文献2より

図1 主なNSAIDsの構造式



(文献3より)

図2 NSAIDsの作用機序

表1 COX-2阻害薬と消化管障害・心血管障害

臨床試験	CLASS	VIGOR
対象疾患	OA・RA (n = 8,059)	RA (n = 8,076)
対象薬	セレコキシブ (800mg/日)	ロフェコキシブ (50mg/日)
対照薬	イブプロフェン (2,400mg/日) または ジクロフェナク (150mg/日)	ナプロキセン (1,000mg/日)
重症消化管障害 低減率	50% (有意差なし) アスピリン併用例 (20%) : 同等 アスピリンなし (80%) : 60%	60% (有意差あり) アスピリン併用例なし
心血管系障害	同等	心筋梗塞増加(有意差あり)

OA: 変形性関節症, RA: 関節リウマチ

文献4より

2. 作用時間による分類 (表3)

慢性疼痛, とくに関節リウマチのように明け方の痛みやこわばりに対しては, 短時間作用型のNSAIDsではカバーできないことが多く, 中間時間型もしくは長時間型のNSAIDsが用いられる。しかし高齢者では代謝が低下して半減期がさらに長くなるため長時間型の投与には注意が必要である。

副作用と対策

1. 消化器障害

NSAIDsで最も頻度の高い副作用である。空腹時の服用を避け, 胃粘膜局所での作用を抑えるためにプロドラッグ化した製剤や, 腸溶性製剤を選択することもある。またCOX-2選択的阻害薬など比較的消化性障害の少ない薬剤を選択する。坐薬では経口

剤と比較して, 消化管に対する直接作用がないため消化器障害の発現頻度は低いが, PGs生合成阻害に起因する粘膜血流の低下などによる消化管防御機能の低下は起こる。

2. 腎障害

腎臓中に比較的高濃度で分布し, PGsの生合成を抑制。腎血流量を低下させ, 腎障害を惹起, 増悪させることがある。腎血流量を低下させにくいNSAIDsとしてスリダクが挙げられる。

3. 喘息患者への投与

アスピリンに対して過敏性を示す「アスピリン喘息患者」へのNSAIDsの投与は禁忌である。経皮外用剤によってもNSAIDsによる「アスピリン喘息」誘発の危険性があるため注意が必要である。

表2 主要 NSAIDs の化学構造分類

大分類	中分類	小分類	基本構造分類	一般名	主要市販商品名	剤型, 含有量 mg	標準1日 用量, mg
酸性 活性 体	カルボン酸系	サリチル酸系		アスピリン	アスピリン パファリン ミニマックス EA錠	錠 (500)	1-4.5
				ジフルニサル	ドロビッド	錠 (125, 250)	500-750
		アントラニル酸系	メフェナム酸 フルフェナム酸	ボンタール アンサチン オバイリン	カ (125, 250) 錠 (250) カ (200) 錠 (100, 200) 錠 (125, 250)	700-1,500 400-600 375-750	
	アリール酢酸系	フェニル酢酸系		ジクロフェナクナトリウム	ボルタレン ボルタレンSR ナポールSR ナパノール フェナゾックス	錠 (25) 坐 (25, 50) カ徐放 (37.5) カ徐放 (37.5) 錠 (100, 200) カ (50)	75-100 75 75 600 200
				<u>フェンブフェン</u> アンフェナクナトリウム			
		インドール酢酸系		インドメタシン	インダシン インテバン	カ (25) 坐 (25, 50) Rカ (25, 37.5) カ (25) 坐 (25, 50) SPカ (25)	25-75 50-75 25-75 50-75
				<u>スリンダク</u> <u>アセメタシン</u> <u>マレイン酸プログルメタシン</u> <u>イン</u> <u>インドメタシンフェルネシル</u>	クリノリル ランツジール ミリダシン インフリー	錠 (50, 100) 錠 (30) 錠 (90) カ (100)	300 90-120 270 400
			ヘテロアリール酢酸系	トルメチンナトリウム	トレクチン	錠 (100, 200)	600
			ナフタレン系	<u>ナブメトン</u>	レリフェン	錠 (400)	800
	ピラノ酢酸系	エトドラク	ハイベン オステラック	錠 (100, 200) 錠 (100, 200)	400 400		
	プロピオン酸系	フェニール系		イブプロフェン ケトプロフェン	ブルフェン カピステン オルジス メナミン フロベン ロキソニン	錠 (100, 200) カ (25, 50) 注 (50/A) カ (25, 50) カ (50), 注 (50/A) 錠 (40) 錠 (60)	600 150 150 150 120 180
				<u>フルルピプロフェン</u> <u>ロキソプロフェンナトリウム</u> アルミノプロフェン	ロキソニン ミナルフェン	錠 (60) 錠 (100, 200)	
			チオフェン系	チオプロフェン	スルガム	錠 (100, 200)	600
			ナフタレン系	ナプロキセン	ナイキサシ	カ (300), 錠 (100)	300-600
		三環系	ブラノプロフェン ザルトプロフェン	ニフラン ソレトン, ベオン	錠 (75) 錠 (80)	225-675 240	
		ジフェニールオキシゾール系	オキサプロジン	アルボ アクチリン	錠 (100, 200) 錠 (100, 200)	200-400 200-600	
		エノール酸系	ピラゾロン系	フェニルブタゾン ケトフェニルブタゾン	ブタゾリジン ケタゾン	錠 (100) 錠 (100)	200-400 200-400
	オキシカム系		ピロキシカム <u>アンピロキシカム</u> テノキシカム ロルノキシカム メロキシカム	バキソ フェルデン フルカム チルコチル ロルカム モービックカプセル	カ (10, 20) 坐 (20) カ (10, 20) 坐 (20) カ (13.5, 27) 錠 (10, 20) 錠 (2, 4) カ (5, 10)	10-20 10-20 27 20 4-24 10-15	
	非酸性 活性 体	ピリミジニールピラゾール系	プロローム メピリゾール	パラミジン アナロック メブロン	カ (300) 錠 (50, 100) 錠 (50, 100)	600-1,200 150-450 600	
		チェノピリジン系	塩酸チノリジン	ノンフラミン	カ (50, 100)	150-300	
ベンゾチアゾリノン系		塩酸チアラミド	ソランタール	錠 (50, 100)	300		
ピリダジノン系		エモルファゾン	ベントイル	錠 (50, 100)	600		

下線はプロドラッグ

文献5より

表3 NSAIDsの血中半減期による分類

	一般名 (商品名)	血中半減期 (時間)	用法
長半減期	テノキシカム (チルコチル)	57	分1
	オキサプロジン (アルボ)	50	分1-2
	ピロキシカム (フェルデン, パキソ)	48	分1
	メロキシカム (モービック)	28	分1
	ナブメトン (レリフェン)	21	分1
	スリンダク (クリノリル)	18	分2
	ナプロキセン (ナイキサン)	14	分2-3
	エトドラグ (ハイオエ, オステラック)	7	分2
	セレコキシブ (セレコックス)	7	分2
短半減期	インドメタシン (インダシン)	3	分3
	ロルノキシカム (ロルカム)	2.5	分3
	イブプロフェン (ブルフェン)	2	分3
	チアプロフェン酸 (スルガム)	2	分3
	プラノプロフェン (ニフラン)	1.5	分3
	ロキソプロフェン (ロキソニン)	1.3	分3
	ジクロフェナク (ボルタレン)	1.3	分3
	アルミノプロフェン (ミナルフェン)	1	分3

文献2より

4. 高齢者への投与

腎機能が低下している場合が多いため、半減期の長い薬剤を避ける。

相互作用

血漿タンパク結合率が高い薬物が多い (アシル酪酸系, アシルプロピオン酸系) ので注意が必要である。

1. ワーファリン

NSAIDsによりワーファリンの抗凝血作用が増強され、出血傾向が増強される。

2. 糖尿病治療薬

サリチル酸系薬剤が、スルホニルウレア系薬剤、

インスリン製剤などの血糖効果作用を増強し、低血糖症状を発現する。

3. メトトレキサート

NSAIDsとの併用により、メトトレキサートの血中濃度が上昇し、骨髄抑制、消化性障害、口内炎などのメトトレキサートの副作用が発現しやすくなる。

4. ニューキノロン系抗菌薬

NSAIDsとの併用により、ニューキノロン系抗菌薬による中枢GABA_A受容体の阻害作用がNSAIDs存在下で増強することにより痙攣が生じることがあるため、併用を避ける。

まとめ

NSAIDsは広くもちいられているが、新規薬剤の特徴や副作用などの最新の情報を元に使用していく必要があると思われる。

[文献]

- 1) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators), Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005; 352: 1092-102.
- 2) 水島裕編. 非ステロイド抗炎症薬, 鎮痛・解熱薬, 総合感冒薬. 今日の治療薬. 東京: 南江堂; 2008: p265.
- 3) 佐野統. 抗炎症薬 NSAIDs を使うタイミングと注意点. Mod Physician 2010; 30: 1034-41.
- 4) 鍋木誠, 川合真一. 注目の新薬セレコキシブ. 診断と治療 2010; 98: 323-6.
- 5) 山本一彦編. 非ステロイド性抗炎症薬の選択と適正使用. 東京: 日本医学出版, 改訂第3版; 2002: p25-2.