

アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは今では処方名としてほとんど名を聞かなくなった**フェナセチン**の活性代謝物です。フェナセチン自体は腎不全の発症などの毒性面での関連性から使用上のメリットが無いとされています。

一方で、**アセトアミノフェン**は抗炎症作用が不要な**軽度から中等度の疼痛の治療および解熱効果**を期待して使用されています。さらに小児のインフルエンザ罹患時の解熱や妊婦にも比較的安全に投与できたり、ニューキノロン剤との併用注意の記載がなかったりなど、他の解熱鎮痛剤とは異なった印象のあるアセトアミノフェンを今更のように再確認してみましょう・・・という企画です。

【作用の特徴】

いわゆる NSAID s と呼ばれる一連の酸性解熱鎮痛消炎剤とは区別した分類をされる場合が多いのはご存知の通りだと思います。以下のような作用上の違いがありますので再確認してみましょう。

鎮痛作用 ～脳内の視床と大脳皮質に作用して痛覚閾値を下げて鎮痛効果を発揮します。

【NSAIDs は末梢神経におけるプロスタグランジン合成抑制に基づく鎮痛作用をしめし、アセトアミノフェンの末梢神経におけるプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンに比べて極めて弱いとされています。また COX1 阻害ならびに COX2 阻害作用ともに弱いことが知られています】

解熱作用 ～視床下部の体温中枢に作用して解熱作用を示します。体温中枢に關与するプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンと同程度とされています。

抗炎症作用～末梢神経でのプロスタグランジン合成阻害が弱いため、抗炎症作用はほとんど無いと考えた方がよいと思われます。

【効能効果】

アセトアミノフェンの効能効果は以下の 3 つに分類されています。

1) 頭痛, 耳痛, 症候性神経痛, 腰痛症, 筋肉痛, 打撲痛, 捻挫痛, 月経痛, 分娩後痛, がんによる疼痛, 歯痛, 歯科治療後の疼痛

→この中で特徴的なのは**癌性疼痛に対する適応**があることで他の NSAID s には効能効果としての記載はありません。とは言え他の NSAID s と比べて鎮痛効果は弱いので実際に癌性疼痛への使用頻度は少ないか、もしくは無いと言えるでしょう。

→用法として、添付文書上では 1 回 300～500mg を 1 日 900～1500mg を適宜増減とあり、1 日の回数が指定されていません。通常は 3～4 回とされていますが、計算上は 1 回 300mg を 1 日 5 回投与できることとなります。さらに適宜増減とあるため 1 日量を 3000mg まで可能とする考え方もありますが、グッドマンギルマン薬理書でも 2600mg を超えないとあるので、上限はそのあたりと考えた方がよいでしょう。

2) 下記疾患の解熱・鎮痛。急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)

→用法として、1 回 300～500mg を適宜頓用となっています。回数としては原則 1 日 2 回までとして用量の上限が設定されており、1 日 1500mg を超えないこととされています。

3) 小児科領域における解熱・鎮痛

内服薬での用法設定は 2007 年 1 月に設定されており、比較的新しい。

幼児および小児に対する体重当たりの 1 回の投与量は体重 1Kg 当たり 10～15mg。投与間隔は 4～6 時間以上とされています。つまり 1 日 4～6 回が可能であることを示していますが、1 日総量としては、体重 1Kg 当たり 60mg が限度であるため、1 日 6 回使用する場合は、1 回量は最小の Kg 当たり 10mg でなければならないこととなります。さらに適宜増減となっており上限設定が成人量を超えないとなっています。文章上の表現からみて 2) の頓用的使用方法が前提と考えられますので 1 日最大量は 1500mg を超えないと解釈できます。

添付文書上の目安としての用量は体重 10Kg 当たり 1 回 100～150mg、20Kg 1 回 200～300mg、30kg 1 回 300～450mg となっています。

※PL 顆粒との併用について

風邪の初期症状の緩和目的で PL 顆粒に追加してカロナール錠が頓用として処方される場合があります。PL 顆粒中 1g あたり 150mg のアセトアミノフェンが含有されています。通常 1 日 3～4g を毎食後等に使用するためアセトアミノフェンとしては 1 日 450～600mg になります。1 日最大量を頓用での最大量である 1500mg としますと、PL 顆粒を服用中にカロナールを高熱時頓用として用いるならば 900～1050mg 程度（≒1 回 300～500mg を 1 日 2 回）なら 1 日量を超えないことが分かります。

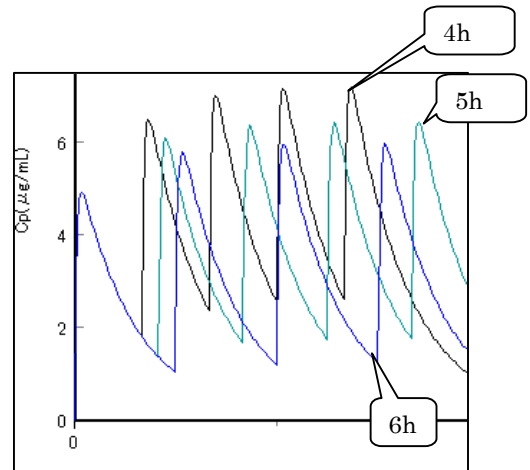
※ちなみに小児とは 15 歳未満、幼児とは 7 歳未満、乳児とは 1 歳未満を現わしています。

【薬物動態】

カロナールは通常 30～60 分で最高血中濃度に達します。血中濃度半減期は 2～3 時間（これらの値はカッツング薬理学、添付文書とほぼ同じ）。未変化体として 5% 以下が尿中に排泄される肝排泄型の薬剤であるため腎機能障害の影響は比較的受けません。但し代謝物の一部が肝臓、腎臓へ毒性を示すため高用量の場合は注意が必要になります（カッツング薬理学）。

早くても 10 時間以内に血中濃度がほぼゼロになるので鎮痛解熱効果持続はせいぜいで 5～6 時間程度（最高血中濃度の 1 割程度の血中濃度）と考えられます。

図は Qflex のシミュレーションソフトを用いたカロナール錠の血中濃度パターンです。投与間隔を 4 時間、5 時間、6 時間に設定したもので、各々の定常状態時での最高血中濃度は単独投与の最高血中濃度の 1.45 倍、1.33 倍、1.22 倍になることを示しています。小児用法での 4 時間間隔というのは最高血中濃度で単剤投与の約 1.5 倍の血中濃度になっており、ここまでが許せる範囲の血中濃度とも解釈できます。



【アスピリンとの相違】

NSAIDs の代表的薬剤であるアスピリンとの相違を以下に示します(カッツング薬理学より)

- ① アセトアミノフェンは抗炎症効果が無い、もしくはほとんど無いので関節リウマチの治療には不十分ですが、補助的（鎮痛目的か？）には使いうる。
- ② アスピリンで気管支収縮が惹起される患者にも使用できる（とされているが、日本におけるカロナールの添付文書上は**アスピリン喘息は禁忌**なので注意）。
- ③ インフルエンザ感染に対して小児に対しても使用できます。
- ④ 抗血小板作用がありません。
- ⑤ 血清尿酸値に影響を及ぼしません。

【相互作用】

- アルコールによる酵素誘導（CYP2E1）により肝毒性を持つ N-アセチル-p-ベンゾキノニンミンへの代謝が促進される（アルコールの多量飲料者で肝不全を起こした例があります）
- カルバマゼピン（テグレート）、フェノバルビタール、フェニトインの長期服用者でも同様の代謝産物を生成するため肝毒性を増強する可能性があります。

【副作用】

- 比較的多い副作用は悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状です。
- 軽度の肝機能障害を起こすことがあります。中止により軽快するとされています。
- 用量が増えるとふらつき、興奮や見当識障害を引き起こす可能性があります。
- 1.5g の大量服用により時に致命的となるが、これは重大な肝障害や腎機能障害に基づいています。
- 毒性の強い代謝物を中和するためにアセチルシステインが有用です。→アセトアミノフェン中毒の解毒用として**アセチルシステイン内用液 17.6%「センジュ」**が医療用薬として市販されています。

（参考資料：グッドマンギルマン薬理学、カッツング薬理学、添付文書、がん疼痛治療(SAFE-DI)）