

アセトアミノフェンについて



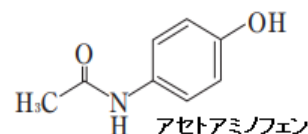
今月の登録販売者学習会で取り上げた成分ですが、医療用としても重要な薬であることは周知の通りです。本ニュース 371 号では NSAIDs の話題を取り上げましたが、今回は一般に NSAIDs とは異なる作用機序をもつと紹介されている解熱鎮痛剤アセトアミノフェンの話題になります。

1) アセトアミノフェンの作用機序

ここでは作用機序を登録販売者合格教本第 5 版 2020 年(技術評論社、以下「登販者テキスト」)、カロナール®錠インタビューフォーム 2021 年(あゆみ製薬、以下「カロナール IF」)、ラング・デール薬理学 2018 年(エルゼビア、以下「薬理学書」)の 3 つの資料で比較してみます。

資料	作用機序関連の記載概要 (COX:シクロオキシゲナーゼ)
登販者 テキスト	<ul style="list-style-type: none"> 主として中枢性の作用によって解熱・鎮痛をもたらす。 末梢における抗炎症作用は期待できない。 他の解熱鎮痛成分のような胃腸障害の発症は比較的少ない。 <p>簡単明瞭に特徴が表現されています。</p>
カロナール IF	<p>①解熱作用</p> <ul style="list-style-type: none"> 視床下部の体温中枢に作用し皮膚血管を拡張させ、熱放散を増大させ解熱作用を示す。 体温中枢に関与するプロスタグランジン合成阻害はアスピリンと同程度。 <p>②鎮痛作用</p> <ul style="list-style-type: none"> 視床と大脳皮質の痛覚閾値を高めることによると推定。 末梢におけるプロスタグランジン合成阻害はアスピリンと比べ極めて少ない。
薬理学書	<ul style="list-style-type: none"> 現時点でアセトアミノフェンの作用機序の確定的な説は存在しない。 <p>①解熱作用</p> <ul style="list-style-type: none"> 脳内に発現する COX-3(この COX の存在自体が今では懐疑的とされている)と COX-2 の阻害説が提唱されるも確定されていない。 <p>②鎮痛作用</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAIDs の標的の末梢組織 COX にはほとんど作用しない(脳内 COX の選択性は謎?)。 知覚神経に発現する TRP チャネル(transient receptor potential channel)は末端感覚や痛みに関係するとされ多数の亜型が存在する。その中の TRPA1 に対するアセトアミノフェンの阻害作用が鎮痛作用を惹起するという報告がある。さらにアセトアミノフェンの代謝物 N-アセチル-p-ベンゾキノン(肝細胞壊死に関与する)や p-ベンゾキノンが TRPA1 に作用するとされるが、鎮痛作用についても確定的な説は存在しない。

上表から、アセトアミノフェンは視床下部や知覚神経などの「**神経系に直接作用する**」らしいということが分かりますが、どうやら確定的な**作用機序は分からない**ようです。これまで何となくアセトアミノフェンの機序



にモヤモヤ感を持っていたあなた！正解です。と今の段階では言えるのでしょうか。上図構造式で示したようにアセトアミノフェンは一般的な NSAIDs が持っているカルボキシル基(COOH)をもっていないこと

からその作用機序も NSAIDs とは別物だろうということは推測できます。

2) NSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬)の作用機序

抗炎症薬となっていますが、解熱消炎鎮痛薬ですから三つの作用をもっています。前述のアセトアミノフェンは抗炎症作用が極めて弱くて、その関連適応症ありません。では NSAIDs の三つの効果の作用機序はなんでしょうか？シクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害しプロスタグランジン類の合成を抑制する作用は定説ですが、そこから三つの効果の機序を説明できますか？という問題へとアセトアミノフェン問題から切り替わります。以下は前述の「薬理書」からの引用になります。

- ①**鎮痛作用**：ブラジキニンなどの炎症性メディエーターが痛みを誘発する侵害受容器を感作するため痛みを感じる。プロスタグランジン E_2 は侵害受容器の感作を増強するため痛みがさらに強くなる。NSAIDsはプロスタグランジン類の合成を抑制するため鎮痛作用を示す。
- ②**解熱作用**：感染等によってマクロファージが動員される際にインターロイキン-1(IL-1)が放出される。IL-1は視床下部でCOX-2を誘導させプロスタグランジン E_2 を産生し、これが視床下部の体温調節中枢の設定温度を上げるために体温が上がる。NSAIDsはプロスタグランジン類の合成を抑制するため体温を下げる。
- ③**抗炎症作用**：プロスタグランジン I_2 や E_2 などが血管拡張作用をしめし、ヒスタミンなどによる炎症と腫脹を増強する。NSAIDsはプロスタグランジン類の合成を抑制するため血管拡張作用の抑制や腫脹形成を抑制する。

以上がおおまかなNSAIDsの作用の説明ですが、これらでも説明できない現象があるようなのでNSAIDsにしても、すべての機序が明確にはなっていないと考えて良さそうです。

3) 感染症などで発症する発熱は下げても良いものか？(以下、あやしげな空想話になります)

インフルエンザウイルスに感染すると多くの人で発熱します。発熱が続くとつらく、体力も消耗するのでウイルスに対する体の抵抗力を維持するために、解熱剤を投与して熱を下げ、体を休ませ、やがて体内の免疫力でウイルスを駆逐するという流れになると思います。一方で発熱させ体温を上げることはウイルスの活動を抑えるのに有効だから無理に熱は下げない方が良いという話も聞くところです。参考にした資料は1961年(PMID:13904777)と古いのですが、体外環境でのインフルエンザウイルスの残存率が温度や湿度条件でどのように変化するかが報告されています。よく言われる結論ですが**温度が低いほど、湿度が低いほど残存率は高い**となっています。具体的には温度が7~8℃、湿度が23~25%での6時間後の残存率が63%に対して、温度が32℃、湿度が49~50%での6時間後の残存率は0.7%にまで低下すると記されています。つまり冬場の低温乾燥状態でインフルエンザは流行しやすく、夏場の高温多湿状態では流行しにくい現象の根拠の一つになっています(**COVID-19は違う!!**)。ところで冬場にインフルエンザウイルスが人の細胞内に侵入してきた時、その場合は36℃台のウイルスにとっては高温状態であり、ましてや周辺は60%が水分のビショビショの環境です。本来であればウイルスが残存しにくい劣悪な環境のはずですが、いったん細胞内に侵入するとウイルスの構造体は崩壊し中味を放出するので劣悪環境はすでに意味がなくなり、逆にRNAやタンパク質合成の**化学反応**には適した環境にかわり、多量のウイルス粒子を形成できます。しかし完成したウイルス粒子にとっては周囲の環境は最悪なのでさっさと細胞から飛び出さねばなりません。かつ体外へとさっさと放出されるか隣接した細胞に再侵入していく必要があります。であるならば完成したウイルス粒子が体内を移動するわずかな時間でも周辺の体温がより高い方がウイルス自体の破壊を進めて、かつ免疫系に捕捉され破壊されるチャンスが多くなると言えるのではないのでしょうか。つまり感染時の発熱を下げるのはあまり良くないとなりますが、持続する発熱は体力を消耗しウイルスを破壊する免疫系の弱体化につながるもので、有益性と危険性さらに効率性を考えると解熱しておいた方が良いという結論になりそうですがどうでしょうか。(終わり)