

## ◆アスピリン製剤の抗血小板作用◆ 下線部が変更部分

抗血小板剤であるアスピリン製剤を投与されている患者さんが胃内視鏡検査や手術を実施する前に7～10日間の休薬期間をおくことになっていますが、同じ解熱鎮痛剤であるロキソニン錠を常用している患者さんには、何故休薬期間は必要とされていないのでしょうか？

という質問をある薬剤師さんから受けました。答えは簡単で、

**『アスピリンとロキソニンでは作用が異なり、ロキソニンは血小板凝集抑制作用が無いが弱いため、休薬する必要がありません』**ということになります。

☛参考：本ニュース No9 に抗血小板剤についての話題を既に取り上げています。

これだけでは面白くないと思われる方は以下をお読みください。

### 【アスピリンの抗血小板作用】

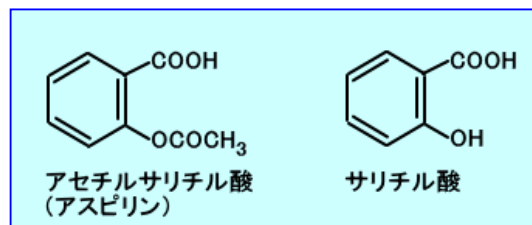
血小板が凝集する現象は、損傷した血管壁に血小板が結合した際に血小板自身が合成するトロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) により引き起こされます。この TXA<sub>2</sub> はアラキドン酸から血小板膜に存在するシクロオキシゲナーゼ 1 (COX-1) を介して合成されるのですが、バイアスピリン錠やバファリン 81 錠はこの COX-1 の作用を阻害するため結果的に TXA<sub>2</sub> の産生を抑え血小板凝集を抑制します。この現象を抗血小板作用と呼んでいます。なお、核のない血小板には誘導型 COX-2 はもともと存在していません。

### 【アスピリンが作用を及ぼしやすい場所】

アスピリンは肝臓で脱アセチル化を受けて抗血小板作用を持たないサリチル酸になります。

☛アスピリンは COX-1 と COX-2 の双方を阻害(但し、1 > 2)、サリチル酸は COX-2 のみを阻害する。

従って、アスピリンによる抗血小板作用のほとんどが肝臓の手前の門脈血液内で発揮され、循環血液中での血小板 COX 阻害作用は少ないとされています。



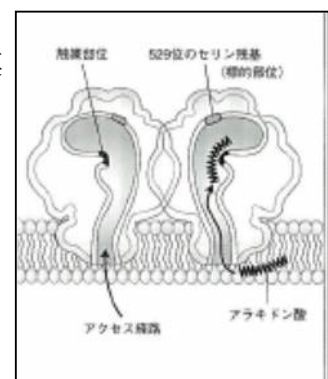
### 【アスピリンジレンマ】

アスピリンは血小板の COX-1 を阻害しますが、同時に血管の内皮細胞に含まれる COX も阻害します。血管内皮細胞 COX の阻害は血小板凝集阻害作用(抗血小板作用)をもつプロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) の生成を低下させます。従って、アスピリンは抗血小板作用と抗血小板作用の妨害作用という相反する作用を持つジレンマに陥ります。

実際の治療では血小板の TXA<sub>2</sub> の生成を十分に阻害し、かつ血管の PGI<sub>2</sub> の生成阻害を最小にする投与量の設定が必要となり、その中で生まれてきた薬が 81 mg 製剤や 100 mg 製剤というアスピリン少量製剤になります。

### 【血小板の COX-1 の構造】

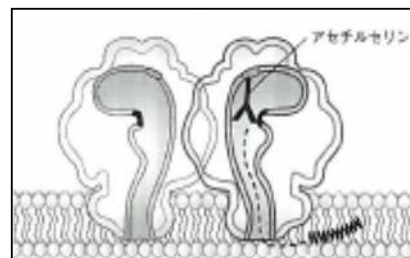
血小板の COX-1 の立体構造は右図のようにポケット様の構造を持った形のもが血小板の細胞膜に埋まった状態になっており、アラキドン酸がそのポケットの中に入り、内部の触媒位置に結合することでプロスタグランジン(PG)G<sub>2</sub> が合成され、さらに PGH<sub>2</sub> を経て、トロンボキサン A<sub>2</sub>



## 回覧

合成酵素へ移動しトロンボキサン A2 が生成されます。

アスピリンはアラキドン酸の動きと同様に COX-1 のポケットに入り、触媒部分ではなく、酵素蛋白質の 529 位のセリン部分にアスピリンのアセチル基を共有結合させアセチルセリンにさせます。それが立体障害となり、アラキドン酸が後から入っても触媒部分に接近することができず、トロンボキサン A2 への合成が止まってしまいます。それが血小板凝集抑制につながります (右図)。

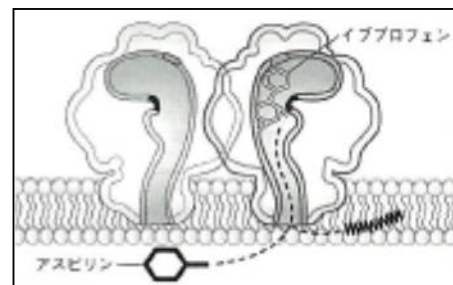


### 【血小板の蛋白質の運命】

血小板は造血幹細胞から分化してできる巨核球の中に存在している顆粒が外に飛び出したものなので、その内部には核がありません。そのため新たな蛋白質の合成が行われませんから、上記のようなアスピリンによって使えなくなった COX-1 が出来ても新しいものに置き換えることができません。従ってアスピリンの効果は血小板の寿命が尽きるまで続くことになり、この期間が 7～10 日間になります。

### 【アスピリン以外の NSAID の作用】

ロキソニンやイブプロフェンのようなアスピリン以外の NSAID の場合は、COX-1 の 529 位と共有結合するような構造を持っていませんので、酵素の触媒部分を単純に覆うような形になります。アラキドン酸とは競合的な阻害を引き起こすことになり、血小板凝集阻害作用はあっても弱いといえます。これが今回の質問の答えの根拠になります。



ちなみに添付文書上の副作用として血小板機能低下や機能障害の記載のある NSAIDs は、ほとんどのものが該当しますが明確に血小板凝集阻害という言葉は確認できませんでした。アルボは血小板という記載自体もありませんでした(2016年3月現在)。

●カロナールはアスピリンよりも末梢における COX 阻害作用は極めて弱いとされています。

### 【アスピリンの作用を妨害する NSAID】

アスピリン製剤の添付文書の相互作用の項目に、「イブプロフェンとの相互作用でアスピリン製剤の血小板凝集抑制作用を減弱する」との記載があります。イブプロフェンを先に投与し、2 時間後にバファリン 81 を投与するとバファリン 81 の作用が減弱するという報告があります。上の図のように先にイブプロフェンが COX-1 の中に入り込み、アスピリンが後から来ても COX-1 のポケットの中に入っていくことができず、結果 529 位のセリンに共有結合ができなくなるためと説明されています。先にバファリン 81 を投与していれば問題はないようです。

但し、バイアスピリンのようなアスピリン腸溶錠の場合は、イブプロフェンを先に飲もうが後から飲もうがアスピリンの作用は減弱すると言われていません。最高血中濃度到達時間(Tmax)はバイアスピリンの 4 時間に対し、バファリン 81 が 0.39 時間と極端に短くなっています。バイアスピリンは徐々に血液内の量が増えていくため、イブプロフェンを 2 時間後から投与しても Tmax が 2.1 時間のイブプロフェンは一気に追いつき COX-1 のポケットを占有してバイアスピリンが入りにくくなってしまわないかと考えられています。

このようなアスピリンの作用を邪魔する NSAID は、理由は明らかではありませんがイブプロフェンとナプロキセンに報告があります。参考にした資料は 2003 年当時の内容ですが、現在の添付文書を見てもこのように明解な相互作用機序の記載のある NSAID はイブプロフェンとナプロキセン(2014/1)の二つでした。