

## NSAIDsの心血管リスク

昨年2024年10月にアスピリンを除く全NSAIDsで添付文書の「重大な副作用」に追加になった話題になるので話としては古くなります。今年の「日経D Iプレミアム版3月号(以下、資料)」にも記載されており、また頭の整理のために振り返りたいと思います。

### 1) 追加になった重大な副作用の内容

「**心筋梗塞、脳血管障害：心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある**」とアスピリンを除く全NSAIDsに追記されました。

従来から**COX(シクロオキシゲナーゼ) 2選択的NSAIDs**(以下、**選択的薬**)は血栓塞栓症のリスクがあると言われていましたが今回は**COX 2非選択的NSAIDs**(以下、**非選択的薬**)にも血栓塞栓症のリスクがあると判断されたわけです。PMDAが2024年10月8日に医薬安発第1号の別添として下記のデータを示しましたが**資料**ではこの中のCurrent useのデータを利用して解説しています。

<https://www.pmda.go.jp/files/000270714.pdf>

NSAIDsを利用している人と利用していない人でどちらが心血管発症になりやすいかを**オッズ比の95%信頼区間**で比較したものになります。今回の場合、オッズ比の95%信頼区間の下限値が1より大きいと心血管発症になりやすい薬となります。このデータの中で非選択的薬の**ロキソプロフェン**は平均値が1.63で95%信頼区間が(1.62~1.65)となっており、95%信頼区間の**下限値が1.62と1より大きい**ので心血管リスクが高い薬となります。平均値の1.62はロキソプロフェンを飲まない人より1.62倍リスクが高くなると具体的な数値として判断するのではなく**有意にリスクが高い**と判断します(本ニュース155号)。一方、選択的薬の**エトドラク**は1.15(1.12~1.19)でやはり心血管リスクが高いことが分かります。また改訂の除外となった**アスピリン**は**20.47**(19.79~21.18)といくら数値には意味が無いと言われてもあまりにも大きな数値になっています。これは低用量アスピリン製剤が元々脳血管障害等に利用されるため、当然脳血管障害等の報告も多くなる結果となり判断が困難として改訂対象からは除外されています。

このアスピリンを除く調査対象となった**NSAIDs全体のオッズ比は1.24**(1.19-1.28)となっておりアスピリンを除く調査対象薬21成分のうち有意なリスク上昇にならない(つまり95%信頼区間が1をまたぐ)のは6成分だけでした(71%でリスクが上昇)。

### 2) COX(シクロオキシゲナーゼ)とは

今さらのような復習になりますが、ラング・デール薬理学(2018年)から引用しますと何らかの刺激によって細胞膜のリン脂質から遊離してきたアラキドン酸をCOXはプロスタグランジンG<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>に変化させます。ここから組織特異的な酵素により様々なプロスタグランジンの亜種が合成されます。この中には血管内皮細胞で合成され**血管拡張・血小板凝集抑制作用をもつプロスタグランジンI<sub>2</sub>**が含まれ、血小板では**血管収縮・血小板凝集作用をもつトロンボキサンA<sub>2</sub>**が亜種として合成されます。COXにはCOX1とCOX2の2種類があります。**COX1**は血小板を含むほとんどの組織で**恒常的に発現**している酵素で、組織別で作用を示すと胃細胞保護、血小板凝集、腎血流の自動調節、陣痛誘発などがあり**組織の恒常性維持**に働いています。一方の**COX2**は炎症が起こった際に炎症細胞で誘導され炎症

時のプロスタグランジン産生に関わっている**誘導型の酵素**の位置づけになっています(例外的に腎臓では恒常的に発現されています)。COXはアラキドン酸を基質とする酵素のためアラキドン酸が入り込めるポケットがあります。COX 1とCOX 2ではそのポケットの構造が異なっており、あえて簡単な表現にするとCOX 1のポケットは狭く、COX 2のポケットは広がっています(本ニュース 371号)。

### 3) COXへの選択性と血小板凝集への影響

**資料**によると**選択的薬は抗血小板作用をもつプロスタサイクリン(プロスタグランジンI<sub>2</sub>)の合成を阻害し、また血小板凝集作用をもつトロンボキサンA<sub>2</sub>を阻害しない**ことから、両者のバランスが崩れて血小板凝集作用が優位となり**血栓塞栓を誘発**し心血管系イベントのリスクを上昇するとしています。

ラング・デール薬理書ではこの心血管リスクが高くなる詳細は不明としながらも腎臓に恒常的に存在するCOX 2が阻害されることでレニン分泌や血圧調節に影響して選択的薬の心血管リスクにつながるかもしれないと解説しています。**非選択的薬**は比較的小さな分子でCOX 1とCOX 2の両方のポケットに入り込み基質のアラキドン酸の進入を阻害して各種プロスタグランジンの合成を抑制します。一方の**選択的薬**は小さなポケットのCOX 1には入り込めず、大きなポケットをもつCOX 2に入ってアラキドン酸の進入を阻害します。もし**上記下線部**の資料の解説が正しいとすると**選択的薬**が血栓症リスクを上昇させるためには『**血小板内では恒常性のCOX 1だけが、血管内皮細胞内では恒常性のCOX 1ではなく誘導型COX 2が発現している必要があります**』。それによって血小板内のCOX 1は阻害されずトロンボキサンA<sub>2</sub>が合成・分泌され続け血小板凝集を促進し、一方の血管内皮細胞ではCOX 2が阻害されプロスタグランジンI<sub>2</sub>の合成が抑制、次に血小板凝集抑制作用も抑制され血小板凝集による血栓塞栓症のリスクが高まるという筋書きができあがります。しかし健康状態では**血管内皮細胞内でもCOX 1が恒常的に存在**していると思うのですが、何故**誘導型のCOX 2が存在**しているのか?という疑問が生じます。**ここからは想像**に過ぎませんが血管内皮細胞自体に何らかの炎症性の傷等ができ、それに呼応してCOX 2が過剰に誘導された結果、選択的薬の攻撃対象となり血栓塞栓症のリスクが上昇するのではないかと思います。一方、血小板に目を移すと血管内皮細胞と異なり核(DNA)が存在しないため新規にCOX 2の合成を誘導できずCOX 1が残存し続けることになり選択的薬の影響は受けずトロンボキサンA<sub>2</sub>の合成を続けて血小板凝集に寄与すると考えられます。

非選択的薬は過去にも心血管リスクがあるのではないかと調査されたのですが、その際には結論が得られなかったそうです。そして今回の調査結果からアスピリンを除く全NSAIDsの重大な副作用の項目に心血管リスクが追加されたわけです。では**非選択的薬**ではどのような機序が考えられるのでしょうか?心血管リスクの対象となった非選択的薬は血小板COX 1の阻害によるトロンボキサンA<sub>2</sub>の合成阻害作用がある一方で、血管内皮細胞の誘導型COX 2の阻害によるプロスタグランジンI<sub>2</sub>の合成阻害作用も同時に起こり、その阻害作用のどちらが優位になるかどうかによって血小板凝集に基づく血栓症が起こりうると思われそうです。選択的薬とは若干機序は異なりそうですが、かつてのアスピリンジレンマと呼ばれたのと同様の現象が体内で起こっていると思われそうです。

### 4) 薬剤師として注意すべきこと

以上の細かな理解はさておいて**資料**では全てのNSAIDsの重大な副作用に心血管リスクが追加されたことで各症状の早期発見の重要性を示しています。「**脳卒中**では顔の歪み、上肢の力が入らない、呂律が回らない・言葉が出ない・人の言うことが理解できない、そのような症状が出たら**直ぐに救急車**を呼ぶ。**心筋梗塞**の前兆症状では胸の痛み、胸部圧迫感、胸部絞扼感等の分かり安い症状やさらに胸焼け、腕・肩・歯や顎の痛みとして現れることもあり直ぐに循環器内科を受診するような指導をすることが重要(このケースでも救急車ではないかと個人的には思いますが?)」としています。NSAIDsはよく利用される薬で全ての患者さんにこの指導が必要かは個々の背景の病態によるでしょう。(終わり)