

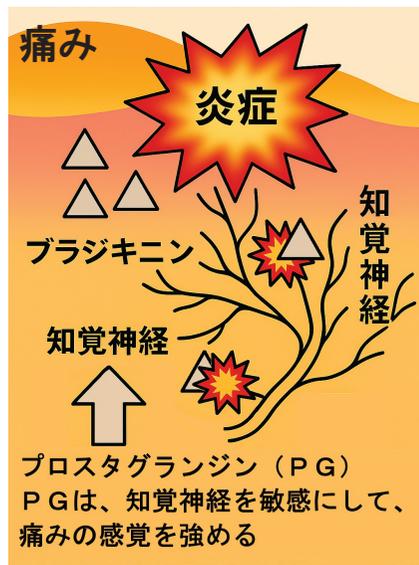
痛みと発赤と腫れについて

・痛みと発赤と腫れの仕組み

- ① 炎症患部の細胞が壊れて、発痛物質のブラジキニン*が放出される
- ② ブラジキニンは、知覚神経を刺激して「**痛み**」の信号を生じ、血管拡張作用により「**発赤**」「**熱感**」、血管透過性亢進作用により「**腫れ**」を起こす。

・痛みの強さ

- ① 脳で感じる痛みの強さは、**知覚神経が感知した刺激の回数**で決まり、一つ一つの信号に違いはない。
- ② プロスタグランジンは、知覚神経が刺激を**感知する閾値を下げ**、知覚神経を敏感にし、脳への信号の回数を増やす。



図はCopilotを利用

*：ブラジキニンは、プラスミンの働きを抑えると生成が抑えられる。

抗炎症成分の分類

- ・ステロイド性抗炎症成分
- ・NSAIDs（非ステロイド性抗炎症成分）
- ・甘草、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルレチン酸
- ・抗プラスミン成分

1897年、ドイツバイエル社で・・・
 科学者フェリックス・ホフマンがアスピリンの有効成分であるアセチルサリチル酸を化学的に、純粋で安定した形で合成することに成功。
 1899年、「アスピリン」商標登録

発熱について

・発熱の仕組み

感染したことなどが脳内に伝わると脳の視床下部にある体温調節中枢で体温のセットポイントが上がり、交感神経を興奮させることにより皮膚の血管収縮、筋肉の震え、褐色脂肪組織の活性化が起きて発熱する。

※：発熱の主な原因は感染だが、自己免疫疾患、悪性腫瘍、脳血管障害でも起こりうる

・感染したことなどが脳内に伝わる仕組み

病原体が体内に侵入すると、免疫細胞がサイトカインを分泌、血流に乗って脳へも到達するが、サイトカインは血液脳関門を通過できないため、血液脳関門付近でCOX-2を活性化してPGE₂を産生させ、これが脳内に入りメッセンジャーになる。



図はCopilotを利用

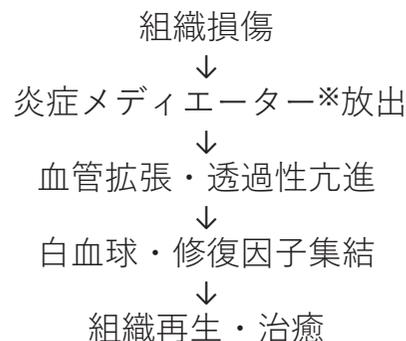
・発熱の意義

病原体の活動を抑えたり、免疫細胞を活性化させたりする。

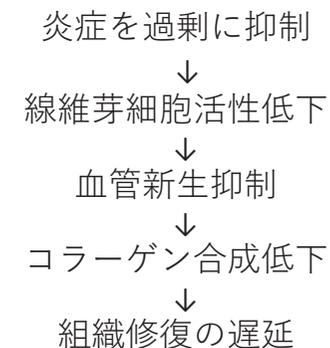
治癒と炎症抑制のジレンマ

炎症を抑制したら治らなくなってしまうのでは？

治癒の流れ



炎症抑制の影響



※：ヒスタミン、セロトニン、プロスタグランジン、ロイコトリエン、ブラジキニン、サイトカイン等

抗炎症薬の組織修復への影響

薬剤	主な作用機序	組織修復への影響
ステロイド性 抗炎症成分	NF-κB抑制、サイ トカイン抑制	炎症を過剰を抑制すると、修復促進の抑制、血管新生の抑制、線維芽細胞の機能低下、免疫細胞の遊走抑制などにより長期使用で修復遅延
NSAIDs	COX阻害 → プロ スタグランジン 低下	プロスタグランジンは細胞の遊走・増殖・分化にも関与する重要なメディエーターなので、術後や外傷後の長期使用で修復に悪影響

炎症は治癒に不可欠なプロセスであるが、激しい症状ではQOLを著しく低下させる。
抗炎症薬は治癒と症状のバランスを調節するツール。

復習 薬理的副作用と免疫学的副作用

薬理的副作用 (中毒性副作用)

- ・薬の治療目的に合致しない**薬理作用**による副作用
- ・**発症頻度は比較的高い**
- ・**発症予測が可能な場合が多い**。薬を適正使用している場合は、副作用に対応することができる場合が多い
- ・通常は**用量依存的に発現**する
- ・通常は薬物が作用している間に発現し、薬物が代謝・排泄されると副作用も消失する場合が多い

ステロイド

- ・修復の遅れ
- ・皮膚の萎縮
- ・感染症

NSAIDs

- ・ぜんそく
- ・胃・十二指腸潰瘍
- ・胎児循環持続症
- ・出血

グリチルリチン酸

- ・偽アルドステロン症

トラネキサム酸

- ・血栓症

免疫学的副作用 (アレルギー性副作用)

- ・**免疫機構が関与**して発症する副作用
- ・**発症の確率は極めて低い**
- ・**発現の予測は困難**で、薬を適正使用しても発現する可能性がある
- ・**用量依存的に発現するとは限らない**、適正量用いても発現の可能性
- ・発症時期は、薬物の服用直後から長期間の服用後までさまざま
- ・症状が重く、後遺症が残る副作用もある

NSAIDs

- ・アナフィラキシー
- ・SJS, TEN

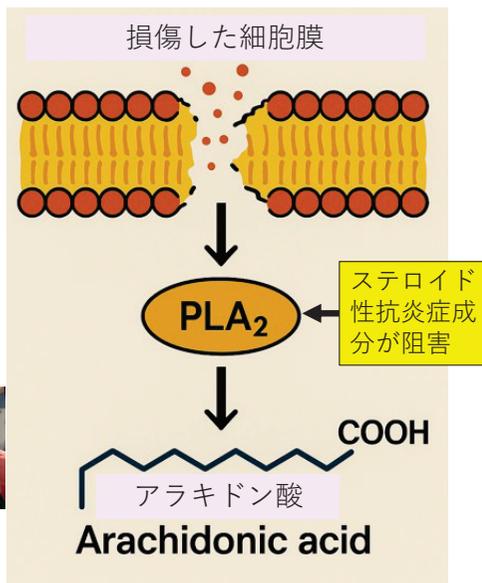
ステロイド性抗炎症成分の効く仕組み

ステロイド性抗炎症成分が、抗炎症作用を示す仕組みの概要

表面的には・・・

ステロイド性抗炎症成分は、細胞膜のリン脂質からアラキドン酸を切り出す**ホスホリパーゼA₂ (PLA₂)**の働きを**阻害**する。

↓
炎症プロセスの源流を堰き止めるので、抗炎症作用は強力。



図はCopilotによる 11

ステロイド性抗炎症成分の効く仕組み

ステロイド性抗炎症成分が、PLA₂を阻害するまでの仕組み

・細胞膜透過とGR結合・活性化して核内へ移動

ステロイドは脂溶性なので細胞膜を受動的に透過して細胞質内へ入る。細胞質の非活性GR (グルココルチコイド受容体) に結合すると、二量体の活性化GR (ステロイド-GR複合体) を形成して核内へ移動する。

・DNA結合と転写活性化

核内でGRE (グルココルチコイド応答領域) に結合し、**リポコルチン (アネキシン)** やIκBの転写を促進、一方でNF-κBの活性化を阻害して炎症遺伝子 (IL-1β、TNF-α、PGE₂ など) の転写を抑制する。
この部分も炎症抑制に働くが、免疫抑制作用も重要

・リポコルチンによるPLA₂抑制

合成されたリポコルチンが細胞質に移り、PLA₂に直接結合して失活させる。

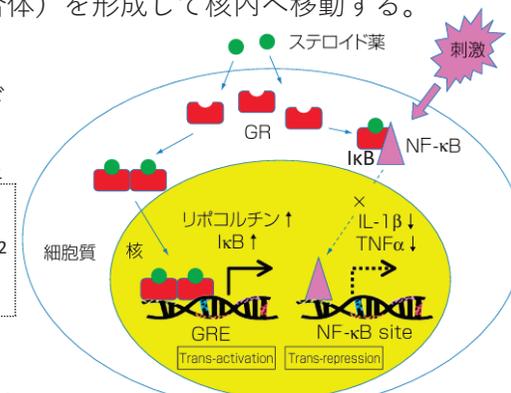
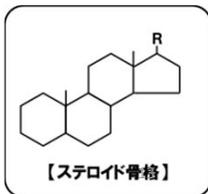


図1. ステロイド薬の作用機構

OTCのステロイド性抗炎症成分(外用のみ)

分類	成分名	商品例
ストロ ング(III)	ベタメタゾン吉草酸エステル	リンデロンVs、ベトネベートN
	フルオシノロンアセトニド	フルコートf
ミディ アム(IV)	プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エ ステル	ムビアルファEX、プレバリン、コートfAT
	ヒドロコルチゾン酪酸エステル	ロコイダン、セロナ
	デキサメタゾン	ラリーエイ
	トリアムシノロンアセトニド	アフタッチA、トラフルダイレクトa
ウィー ク(V)	プレドニゾン	コートfMD軟膏
	ヒドロコルチゾン酢酸エステル	オイラックスA、ドルマイコーチ軟膏
	ヒドロコルチゾン	テラ・コートリル軟膏a
	デキサメタゾン酢酸エステル	ムヒアルファSII

毛細血管の透過性低下や組織への白血球の浸潤抑制につながる血管収縮作用の強さで分類された。



アンテドラッグステロイド(赤字)

吸収されると速やかに代謝されて活性を失う。小児や高齢者向き。⇒ **ノンステロイドも検討**

ステロイド性抗炎症成分の副作用 免疫抑制

ステロイド性抗炎症成分が、NF-κB活性化を阻害する仕組み



・NF-κBは炎症や免疫応答に働く遺伝子の発現を調節する転写因子

NF-κBは、炎症の拡大や免疫細胞の活性化を促進するIL-1βやTNF-α等の遺伝子発現を誘導する。そのため、NF-κBの活性が過度に高まると慢性炎症や自己免疫疾患の原因になり、**活性が過度に下がると細胞の生存や修復が困難になって特定のガンや免疫不全の原因になる。**

・NF-κBの不活性維持と活性化

NF-κBはIκB (inhibitor of κB) と結合した不活性型の状態で細胞質内に存在する。そこに炎症性サイトカインの刺激が入ると、NF-κBからIκBが遊離、活性型になって核内に移る。

・ステロイドはNF-κB活性化を抑制

- ①ステロイドと結合した活性型GR (グルココルチコイド受容体) がNF-κBに直接作用してIκBの遊離を抑制
- ②活性型GRが核内でIκB産生を高め、不活性型を維持する。

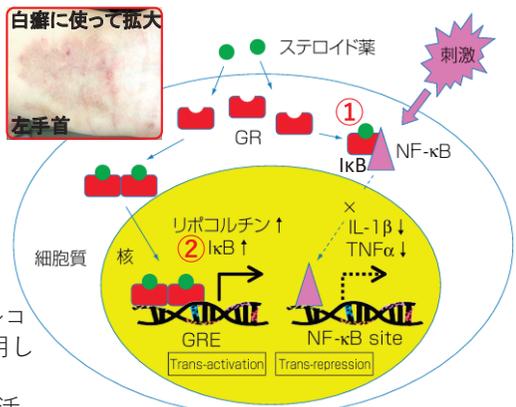


図1. ステロイド薬の作用機構

ステロイド性抗炎症成分の副作用 皮膚萎縮

【試験方法】

- ①ラット(ヘアレスラット)背部に検体を塗擦(連続28日間塗擦)
- ②塗布部位の皮膚を摘出(10%ホルマリン固定)
- ③ハトキシリン・オゾン染色標本を作製
- ④画像解析装置で皮膚厚さを測定

成分	ヒドロコルチゾン酪酸エステル	プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル
ランク	ミディアム	ミディアム(やや強め)
全身副作用	少ない	少ない
皮膚副作用(皮膚萎縮率)	10%	30%

【結果】

皮膚の萎縮が観察され、塗擦中止後と同じ期間で回復

皮膚萎縮 = 刺激感、赤み、バリア機能低下
→ 患部や症状の程度で慎重に選択

令和元年『皮膚の痒み・肌荒れ』をもとに概要を作成。 学術用につき、広告に使用しないこと。

- 頭部、顔面などは吸収率が高いため、弱めのランクのステロイドで効果が期待できる。
- 老人と小児は成人に比べ、成人よりは1ランク下を選択する。

NSAIDsの効く仕組み

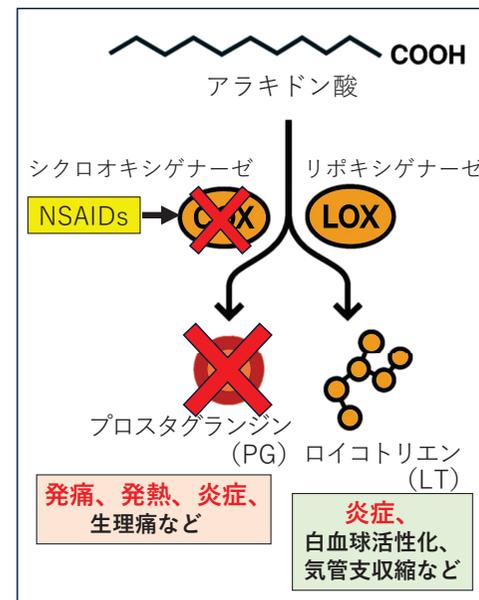
アラキドン酸は・・・

- ・シクロオキシゲナーゼ (COX) により、各種PG (PGE₂、PGD₂、PGF₂α、PGI₂、TXA₂) に
- ・リポキシゲナーゼ (LOX) により各種LT (LTA₄、LTB₄、LTC₄、LTD₄、LTE₄) にそれぞれ分化して炎症等を起こす。

末梢と中枢のCOXに作用
サリチル酸系、
イブプロフェン、ロキソプロフェン

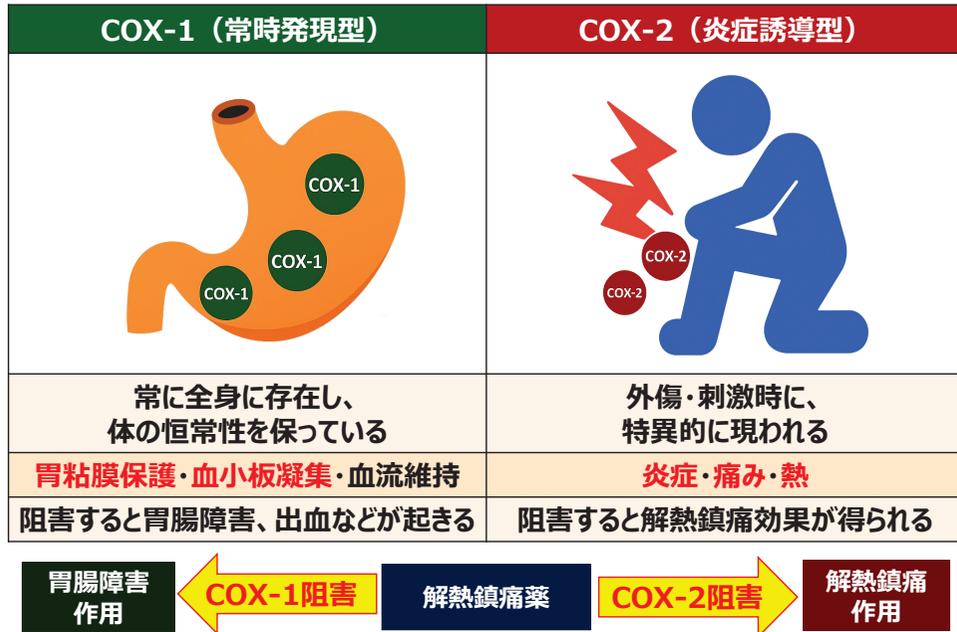
主に中枢のCOXに作用
アセトアミノフェン、
ピリン系、エテンザミド

ただし、アセトアミノフェンとピリン系はNSAIDsに含まれない



図はCopilotによる

シクロオキシゲナーゼ (COX) について



要の伝達物質、プロスタノイド*

プロスタノイド	関与するCOX	主な作用例
PGE₂ プロスタグランジンE ₂	COX-1	胃粘膜保護、基礎的な血流維持、子宮の生理的収縮
	COX-2	発熱、痛覚伝達、炎症時の血管拡張、子宮の過剰な収縮や陣痛
PGD₂ プロスタグランジンD ₂	COX-2	睡眠誘導、アレルギー反応、血小板凝集
PGF_{2α} プロスタグランジンF _{2α}	COX-2	気管支・血管・ 子宮の平滑筋収縮 、黄体退行
PGI₂ プロスタサイクリン	COX-1	血管拡張、血小板凝集抑制、抗血栓作用
	COX-2	(TXA ₂ と拮抗的に作用)
TXA₂ トロンボキサンA ₂	COX-1	血管収縮、 血小板凝集促進 (PGI ₂ と拮抗的に作用)

※：プロスタノイドとはアラキドン酸からシクロオキシゲナーゼの作用によって生成されるプロスタグランジン、プロスタサイクリン、トロンボキサンを指す

NSAIDsの効果

どこでCOXを阻害し、何をするPGの生成を阻害しているのか

効果	NSAIDsが作用するCOX-2の場所 何をするPGの生成を阻害するのか
炎症	損傷組織の場所で 炎症を拡大させているPGE ₂
鎮痛	① 損傷組織周辺の知覚神経で 痛みの刺激を敏感に感知できるようにするPGE ₂
	② 脊髄の後角と脳の視床下部で 痛みの信号に対する閾値を下げるPGE ₂
解熱	脳の視床下部 (体温調節中枢) で 体温のセットポイントを上げるPGE ₂

NSAIDsの特徴(内用薬)

成分名	分布の傾向・特徴
アスピリン	全身に分布。血小板や胃粘膜に作用しやすい。医療用では抗血小板作用を目的とする用法もある。解熱・鎮痛・抗炎症を目標とする場合、売りは「長い歴史、安価で、効きは普通に○」
イブプロフェン	血漿タンパク結合率が高い(約99%)ので、関節液や炎症部位へ効果的に分布。子宮内膜への分布が良好で生理痛によく効く。
ロキソプロフェン	プロドラッグとして小腸で吸収され、胃での刺激を軽減でき、即効性もある。子宮内膜への分布が良好で生理痛によく効く。
アルミノプロフェン	ホスホリパーゼA2とCOX阻害作用によりPGとLTの生成を阻害。胃粘膜刺激が少なく喘息も起きにくい。全身的な抗炎症作用が期待でき、関節液への移行性も良好。

NSAIDsの特徴(外用鎮痛消炎薬)

成分名 最大配合割合	特徴(下段は動物実験における1%インドメタシン製剤との比較結果) 基調としては、小児(15歳未満)、妊婦、喘息の既往歴のある人は使用できない
インドメタシン 1%	比較鎮痛作用はマイルドだが、消炎作用が比較的に強いので、筋肉痛などによく使用される。妊婦への使用は相談事項に記載。妊婦の注意は相談事項に記載。小児への制限は、塗布剤、エアゾール剤及び3.75g/m ² の貼付剤は「11歳未満の小児」。
フェルビナク 5%	皮膚への透過性が良い。使用上の注意における副作用の記載数は若干少ない。 3%製剤の鎮痛作用はほぼ同等、抗炎症作用は急性・慢性炎症反応に対して同等あるいは強い。
ケトプロフェン 3%	鎮痛効果は強いが、光線過敏症に注意が要る(貼付部位を日光に当てないなど)。ケトプロフェンと交叉感作性がある成分に過敏症の既往歴がある人は使えない。 3%製剤の鎮痛作用は同等、抗炎症作用は強い。
ピロキシカム 0.5%	ケトプロフェン同様に光線過敏症に注意が要る(貼付部位を日光に当てないなど)。 0.5%製剤の鎮痛作用は同等、抗炎症作用は、急性炎症反応に対してほぼ同等、亜急性・慢性炎症反応に対しては同等。
ジクロフェナクナ トリウム1%	市販されている成分のなかでも鎮痛作用が強い。 1%製剤の鎮痛作用及び急性炎症・亜急性・慢性炎症反応に対する抗炎症作用は同等。
ロキソプロフェン ナトリウム1%	鎮痛効果が高い。一度皮膚から吸収され、皮膚や筋肉層にて活性代謝物へ代謝されてから鎮痛・消炎作用を示す。
サリチル酸メチル	鎮痛作用は他の成分よりも弱い。皮膚を刺戟して感覚神経を鈍らせる働きもある。血流改善作用を併せ持つため、筋肉のこりなどに有効。比較的に安全で、小児、妊娠、喘息患者に対する注意書きは無い。

参考文献 1. 今日のOTC医薬品第6版 2. 医療用・一般用の添付文書又は医療用インタビューフォーム

NSAIDsの特徴(外用鎮痒消炎薬など)

成分名	特徴
イブプロフェン ピコノール	ニキビ治療薬に配合される。 毛孔部径拡大を抑制し、総脂質及びトリグリセリドの増加を有意に抑制。また遊離脂肪酸の増加を抑制する傾向を示す。 強い局所鎮痛作用がある。
ウフェナマー ト	皮膚炎に消炎鎮痒薬として配合される。 アレルギー性皮膚炎症抑制作用がある。 膜安定化作用、活性酸素生成抑制作用などの生体膜との相互作用によって抗炎症作用を発揮されるものと考えられる。
プラノプロ フェン	眼科用点眼薬に配合される。 リソソーム膜安定化及びリソソーム酵素分泌抑制作用もあり、ブドウ膜炎や結膜炎に対する抗炎症作用を示す。

医療用添付文書による

NSAIDsの重篤な副作用

対象成分：アスピリン、アスピリンアルミニウム、イブプロフェン、アルミノプロフェン(エテンザミド、サリチルアミド又はサリチル酸ナトリウムも)

症状の名称	症状	記載対象
ショック(アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。	全て
皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群)、中毒性表皮壊死融解症	高熱、目の充血、目やに、唇のただれ、のどの痛み、皮膚の広範囲の発疹・発赤等が持続したり、急激に悪化する。	全て
ぜんそく	息をするときゼーゼー、ヒューヒューと鳴る、息苦しい等があらわれる。	全て

○かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について+アルミノプロフェンの使用上の注意

重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療関係者向け)
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/manuals-for-hc-pro/0001.html>



NSAIDsの重篤な副作用

症状の名称	症状	記載対象
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。	アスピリン、アスピリンアルミニウム、イブプロフェン、アルミノプロフェン
腎障害	発熱、発疹、尿量の減少、全身のむくみ、全身のだるさ、関節痛(節々が痛む)、下痢等があらわれる。	イブプロフェン、アルミノプロフェン
無菌性髄膜炎	首すじのつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、吐き気・嘔吐等があらわれる。(このような症状は、特に全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている。)	イブプロフェン、アルミノプロフェン
心筋梗塞	しめ付けられるような胸の痛み、息苦しい、冷や汗が出る。	イブプロフェン
脳血管障害	意識の低下・消失、片側の手足が動かしくくなる、頭痛、嘔吐、めまい、しゃべりにくくなる、言葉が出にくくなる等が急にあらわれる。	イブプロフェン
再生不良性貧血	青あざ、鼻血、歯ぐきの出血、発熱、皮膚や粘膜が青白くみえる、疲労感、動悸、息切れ、気分が悪くなりくらくとする、血尿等があらわれる。	アスピリン、アスピリンアルミニウム、イブプロフェン
無顆粒球症	突然の高熱、さむけ、のどの痛み等があらわれる。	イブプロフェン

○かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について+アルミノプロフェンの使用上の注意

アルミノプロフェンのその他の記載
間質性肺炎、血液障害(再生不良性貧血、無顆粒球症)、血液障害(溶血性貧血)、うっ血性心不全、紅皮症(剥脱性皮膚炎)、胃・十二指腸潰瘍、消化管出血、出血性ショック

ぜんそく

種類：薬理的副作用
対象：NSAIDs全部

- 息をするときゼーゼー、ヒューヒューと鳴る、息苦しい等があらわれる。

【非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作】

プロスタグランジン合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ(以下、COX)-1阻害作用をもつNSAIDsにより、気道狭窄症状(鼻閉、喘息など)を呈する非アレルギー性の過敏症(不耐症)である。

COX-1阻害作用が強いほど過敏症状を呈しやすく、選択的COX-2阻害薬が安全に使用できることから、本症の本態はCOX-1阻害薬過敏と判明している。

アスピリン喘息と呼ばれてきたが、解熱鎮痛薬(過敏)喘息、あるいはNSAIDs喘息(N-ERD)と呼ぶ方が望ましい。

出典：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル <https://www.pmda.go.jp/files/000245262.pdf> 25

ぜんそく

NSAIDs喘息におけるアラキドン酸代謝不均衡(推論)

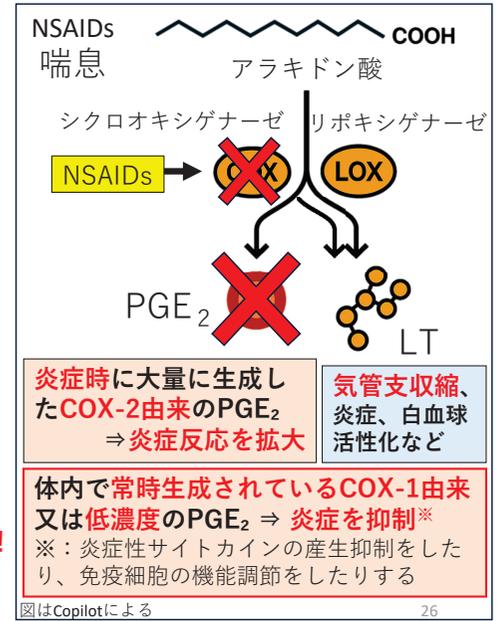
NSAIDs喘息患者では、

- ①もともとCOX-2活性が低下しPGE2が減少している。⇒炎症抑制が弱い
- ②NSAIDs投与によりCOX-1阻害が加わると、PGE2はさらに減少。
- ③アラキドン酸代謝はLT産生に流れ、特にCysLT(LTC4、LTD4、LTE4)が過剰産生となって喘息発作が起きる。
- ④他に、LTA4合成系酵素やLTC4合成酵素の過剰発現やLTB4の増加、抗炎症性メディエーターであるLipoxin産生の低下も同時に生じている。

成人後発症喘息、特に鼻茸合併例に多い!

出典：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル <https://www.pmda.go.jp/files/000245262.pdf>

谷口正実. 喘息の亜型・特殊型・併存症 アスピリン喘息(NSAIDs過敏喘息). 日内会誌 2013; 102: 1426-32



ショック(アナフィラキシー)

種類：免疫学的副作用
対象：NSAIDs全部

- 服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。

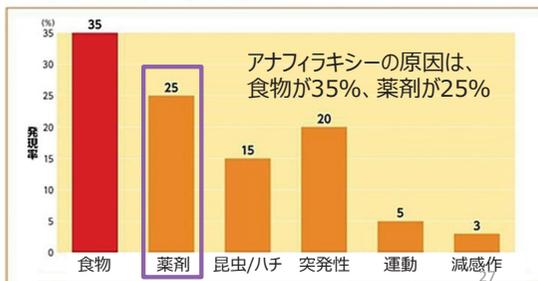
アナフィラキシーとは、「アレルギー等の侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与え得る過敏反応」と定義される。⇒次のスライド「アナフィラキシーに血圧低下や意識障害を伴う場合」を、アナフィラキシーショックという。

アナフィラキシー



血圧低下、意識障害

・アナフィラキシーの主な原因



出典：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル <https://www.pmda.go.jp/files/000231682.pdf>

対策と予防が最も大切。

薬物でのアレルギー疾患歴を知っておき、その薬を再使用しないよう自己管理することが大切。

出典：相模原市薬剤師会 <http://sagami-yaku.or.jp/publics/index/56/>

以下の3つの項目のうちいずれかに該当する⇒アナフィラキシー

1. 皮膚症状(全身の発疹、そう痒または紅斑)、または粘膜症状(口唇・舌・口蓋垂の腫脹など)のいずれかが存在し、急速に(数分～数時間以内)発現する症状で、かつ下記a、bの少なくとも1つを伴う。



皮膚・粘膜症状

さらに、少なくとも右の1つを伴う



a. 呼吸器症状 (呼吸困難、気道狭窄、喘鳴、低酸素血症)



b. 循環器症状 (血圧低下、意識障害)

2. 一般的にアレルギーとなりうるものへの曝露の後、急速に(数分～数時間以内)発現する以下の症状のうち、2つ以上を伴う。



a. 皮膚・粘膜症状



b. 呼吸器症状 (呼吸困難、気道狭窄、喘鳴、低酸素血症)



c. 循環器症状 (血圧低下、意識障害)



d. 持続する消化器症状 (腹部疼痛、嘔吐)

3. 当該患者におけるアレルギーへの曝露後の急速な(数分～数時間以内)血圧低下



血圧低下



収縮期血圧低下の定義
 平常時血圧の70%未満または下記
 生後1カ月～11カ月 < 70mmHg
 1歳～10歳 < 70mmHg + (2×年齢)
 11歳～成人 < 90mmHg

出典：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル <https://www.pmda.go.jp/files/000231682.pdf>

皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群), 中毒性表皮壊死融解症

種類：免疫学的副作用
対象：NSAIDs全部

- 高熱，目の充血，目やに，唇のただれ，のどの痛み，皮膚の広範囲の発疹・発赤等が持続したり，急激に悪化する。

【皮膚粘膜眼症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）】

多くの薬で報告がある。

発熱、喉の痛みなど症状の似通った他の疾患と診断されるなどして発見が遅れることがある。ひとたび発症すると、重篤な症状に陥りやすい。

発現頻度：人口100万人あたり年間1～6人。



体幹の浮腫性紅斑と水泡
(びらんの例)



口唇の出血性びらん
(血痂の例)

出典：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル <https://www.pmda.go.jp/files/000218908.pdf>

皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群), 中毒性表皮壊死融解症

種類：免疫学的副作用
対象：NSAIDs全部

- 高熱，目の充血，目やに，唇のただれ，のどの痛み，皮膚の広範囲の発疹・発赤等が持続したり，急激に悪化する。

【中毒性表皮壊死融解症（TEN）ライエル症候群】

全身が広範囲にわたり赤くなり、全身の10%以上にやけどのような水ぶくれ、皮膚のはがれ、ただれなどが認められ、高熱（38℃以上）、皮膚や口にできるぶつぶつ、目が赤くなるなどの症状を伴う重症の皮膚障害。

原因と考えられる医薬品の服用後2週間以内に発症することが多い。

発現頻度：人口100万人あたり年間0.4～1.3人。

※**SJSとTENは一連の病態と考えられ**、TENの症例の多くがSJSの進展型。



乳児に生じた中毒性表皮壊死融解症



背部から臀部の表皮壊死とびらん

出典：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル <https://www.pmda.go.jp/files/000218909.pdf>

出産予定日 12 週以内の妊婦

種類：薬理的副作用
対象：NSAIDs全部

- イブプロフェンの理由

(医療用添付文書 9.5 妊婦 9.5.1 妊娠後期の女性)
2024年9月20日現在

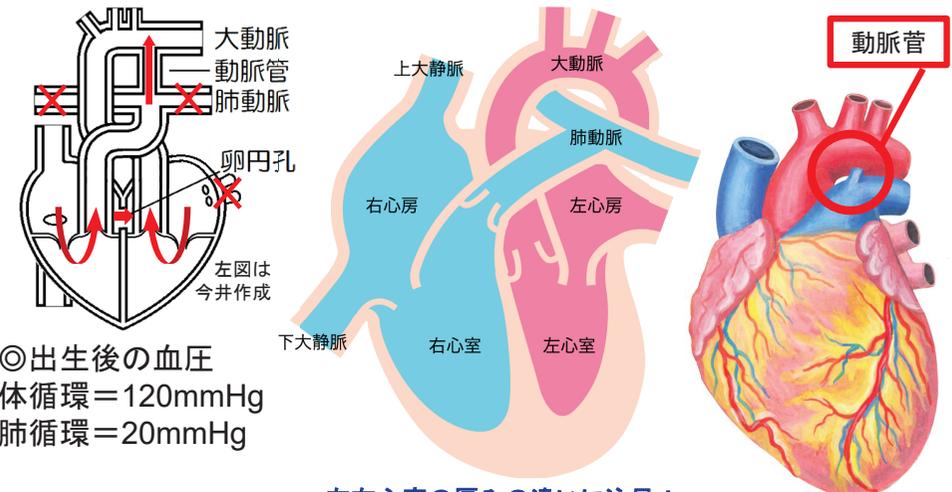
投与しないこと。妊娠後期のラットに投与した実験で、**胎児の動脈管収縮**が報告されている。また、他の解熱鎮痛消炎剤を妊娠後期に投与したところ、**胎児循環持続症**（PFC）が起きたとの報告がある。

- アスピリンの理由

(医療用添付文書 9.5 妊婦 9.5.1 出産予定日12週以内の妊婦)

投与しないこと。**妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。**海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出生の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、**産前産後の出血**、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期に投与された**患者及びその新生児に出血異常**があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い**胎児の動脈管収縮**が報告されている。

胎児におけるプロスタグランジン減少による動脈管収縮 胎児循環持続症⇒遷延性肺高血圧症



◎出生後の血圧
体循環＝120mmHg
肺循環＝20mmHg

◎胎児の血圧
体循環＝低い(逆流は困る)

左右心室の厚みの違いに注目！

右の2つの図はイラストACのフリーイラストです

肺循環＝**肺血管が収縮、血流抵抗が大きい** ⇒ 動脈管から体循環へ

プロスタグランジン生合成阻害による各疾病等への影響

種類：薬理的副作用
対象：NSAIDs全部

疾病	理由
腎臓病・心臓病	PGI ₂ ・PGE ₂ 減少により、腎臓の動脈を収縮させ、血流量が低下⇒血流量低下は回復力低下につながる。加えて、腎血流量が低下すると、それを増やそうと水分とナトリウムの再吸収を促進、循環血流量を増やして血圧を上げるように働く。これが心臓のポンプ機能と腎臓の濾過機能に負担をかけることにつながる。
肝臓病	肝血流量が減少し、代謝や解毒作用が低下するおそれ。特に、PGE ₂ やPGI ₂ は炎症や外的刺激から肝細胞を守る働きがあるので、肝細胞が損傷を受けやすくなるおそれがある。また、PGE ₂ が減少すると、脂肪の分解が抑制され、脂肪肝を招きやすくなる。
胃・十二指腸潰瘍	胃酸分泌調整、消化管粘膜保護ができなくなり、また、胃壁の血流量が低下して修復も遅れ、胃・十二指腸潰瘍を悪化させるおそれがある。
出血	COX-1阻害作用もある場合、PGだけでなくTXA ₂ （トロンボキサンA ₂ ）の産生も抑制する。TXA ₂ は血小板の凝集を促進する役割を持っているため、止血機能が低下する。

33

甘草、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルレチン酸 抗炎症作用、抗アレルギー作用等を有する

・11β-HSD2を阻害して、ヒドロコルチゾンを増やす

グリチルリチンが腸内細菌により**グリチルレチン酸**に代謝されて吸収されると、**コルチゾール（ヒドロコルチゾン）**を**コルチゾン変換する酵素（11β-HSD2）**を阻害し、体内に**コルチゾール**が増加するので、抗炎症作用などがあらわれる。



・HMGB1に結合してNF-κBの活性化を阻害する

high-mobility group box 1（HMGB1）は、通常は核内で転写活性を制御するタンパク質だが、炎症時に細胞がTNF-α、IL-1β、IFN-γにさらされると、HMGB1が細胞外に放出される。

細胞外HMGB1は、**NF-κB**を活性化するなどして炎症を強めると考えられている。しかし、**グリチルリチン**が結合すると、その作用が抑制される。

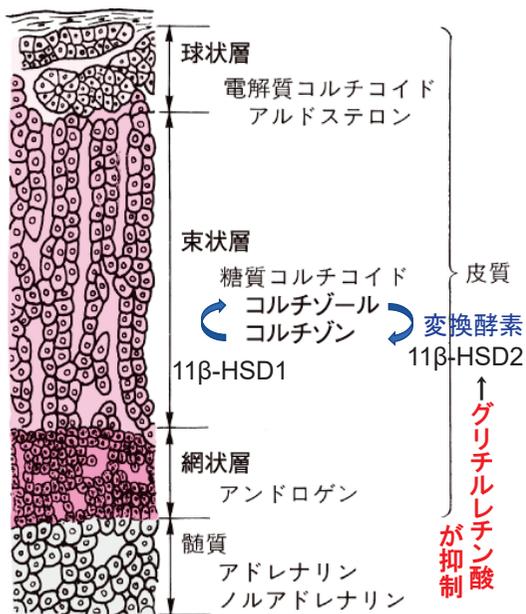
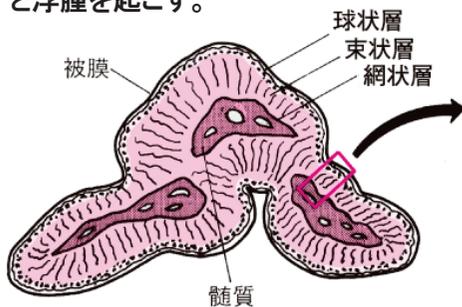
日薬理誌 143, 73～77（2014）『伝統薬物研究が薬理学にもたらす新しい視点』 34

偽アルドステロン症

種類：薬理的副作用
対象：甘草成分

アルドステロンは、腎臓から水分とナトリウムの排泄を抑制、カリウムの排泄を促進する。

コルチゾールもアルドステロン受容体に結合できるので、コルチゾール→コルチゾン変換酵素11β-HSD2がグリチルレチン酸によって抑制されると浮腫を起こす。



グリチルリチン酸等の重篤な副作用

グリチルリチン酸等を1日最大配合量がグリチルリチン酸として40mg以上又は甘草として1g以上(エキス剤については原生薬に換算して1g以上)含有する製剤に記載

症状の名称	症状
偽アルドステロン症、ミオパチー	手足のだるさ、しびれ、つっぱり感やこわばりに加えて、脱力感、筋肉痛があらわれ、徐々に強くなる。

相談すること

- ・むくみのある人
- ・心臓病、高血圧又は腎臓病の診断を受けた人

○かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について

抗プラスミン成分

抗プラスミン成分はブラジキニンの生成を抑制し、「痛み」と「腫れ」に効果

・ブラジキニン産生へのプラスミンの関り

- ① ブラジキニンは、血漿中でカリクレインによって高分子キノーゲンが分解されて生成する。
- ② プラスミンは、カリクレインを活性化する補助的な役割を持つ。

・プラスミンが血栓症を防ぐ働き

プラスミンは、血栓の主成分フィブリンに直接働いて細かく分解、それにより血栓が溶かされる。(血栓が残りやすくと、新たな血栓が形成されやすくなる)

トラネキサム酸(のどの痛み)
イブシロン-アミノカプロン酸(眼内出血・炎症の抑制)
セトラキサート塩酸塩(胃粘膜の保護)



・抗プラスミン成分の作用

抗プラスミン成分は、プラスミンの働きを阻害することでブラジキニンの生成を抑えるが、血栓症のリスクを高める可能性もある。

プラスミンは、炎症反応を介して間接的にメランサイトの活性化に関与していると考えられ、トラネキサム酸は「肝斑」に効果がある。

エテンザミド

中枢性で、NSAIDsに含まないと言われるが、NSAIDsとしての作用があるとも…

比較：アスピリンに比べて胃腸障害などの副作用が少なく、単独で使用されることは少ない

作用：解熱・鎮痛・抗炎症作用を示す。より中枢性に働く

特徴：活性代謝物はサリチルアミドであり。酸性NSAIDsとしての作用を示す

解熱鎮痛薬 今日のOTC薬 第6版

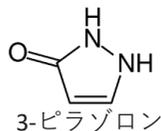
アスピリンと同じく、作用本体はサリチル酸であり、酸性非ステロイド性抗炎症薬としての作用を現す。即ち、プロスタグランジン合成の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、プロスタグランジンの産生を抑制することにより、抗炎症作用、解熱作用、鎮痛作用を現す2)。

エテンザミド (ヨシダ) 添付文書 2024年10月改訂 (第2版)
2) 第十八改正日本薬局方解説書・廣川書店・2021.C-957-C-960

アセトアミノフェン

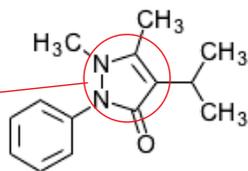
アセトアミノフェンの作用の正確な部位や機序は完全には解明されていないが、作用機序としては、中枢神経系に作用し、プロスタグランジン合成、カンナビノイド受容体系又はセロトニン作動系などに影響を及ぼすと考えられている。

コロナール原末 添付文書 2023年10月改訂 (第2版)



イソプロピルアンチピリン

ピラゾロン骨格

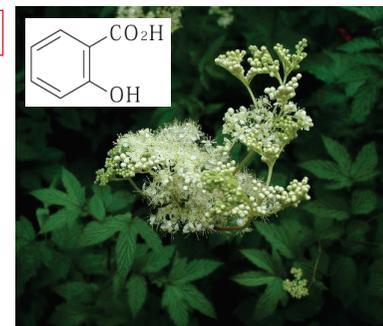
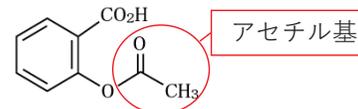


イソプロピルアンチピリンとアセトアミノフェンは、体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張し、熱の放散を盛んにして解熱効果を示す。イソプロピルアンチピリンとアセトアミノフェンの配合により、鎮痛作用は増強される。

SG配合顆粒 添付文書 2024年10月改訂 (第3版)

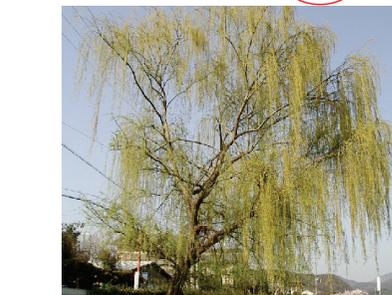


「アスピリンはピリン系ではない」



<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Filipendula-ulmaria.JPG?uselang=ja>

当時：バラ科シモツケ属 (*Spiraea*)
現在：バラ科シモツケソウ属 (*Filipendula*)
セイヨウナツユキソウ (*ulmaria*)



<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Yanagi.jpg?uselang=ja>

ヤナギ科 ヤナギ属
(学名：Salicaceae *Salix*)

1829年にはエドワードストーン神父がセイヨウシロヤナギの樹皮から有効成分である Salicin の単離に成功。Salicinの分解物がサリチル酸。

1853年、ドイツの化学者ヘルマン・コルベがセイヨウナツユキソウの花からスピール酸を単離して、構造を解明。さらに合成法を確立。

『サリチル酸からアスピリンへ』安田美智子・仲下英雄 (Regulation of Plant Growth & Development Vol 40 No.1,39-43,2005)
https://www.istage.ist.go.jp/article/jscrp/40/1/40_KJ00003255963/_pdf/-char/ja