

アスピリンと非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用に関する調査

伊藤直子,^a 横山晴子,^a 添田真司,^b 鈴木優司,^c 池田紀之,^d
徳岡健太郎,^e 渡邊昌之,^c 北川泰久,^e 山田安彦*,^a

Investigation into the Combination of Aspirin with Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs

Naoko ITO,^a Haruko YOKOYAMA,^a Shinji SOEDA,^b Yuji SUZUKI,^c Noriyuki IKEDA,^d
Kentaro TOKUOKA,^e Masayuki WATANABE,^c Yasuhisa KITAGAWA,^e and Yasuhiko YAMADA*,^a
^aDepartment of Clinical Evaluation of Drug Efficacy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy
and Life Sciences, 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan, ^bDepartment of Pharmacy,
Tokai University Hospital, 143 Simokasuya, Isehara, Kanagawa 259-1193, Japan, ^cDepartment of
Pharmacy, ^dCentral Clinical Laboratory, and ^eDepartment of Neurology, Tokai University
Hachioji Hospital, 1838 Ishikawa-cho, Hachioji, Tokyo 192-0032, Japan

(Received June 9, 2010; Accepted April 21, 2011; Published online April 28, 2011)

It has been reported that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) interact with aspirin to influence its antiplatelet effect. For example, there have been reported that the rate of platelet aggregation inhibition associated with aspirin was significantly decreased when ibuprofen was taken before administration of aspirin, as compared with aspirin alone. In this study, we investigated the prescriptions on combination of aspirin with NSAIDs. The subjects were consisted of 1212 patients who were prescribed aspirin in March, 2008 in Tokai University Hachioji Hospital. The patients prescribed combination of aspirin with NSAIDs were 8.1% and 18.6% of those were prescribed in the order of administration to induce drug interaction. The pharmacists should provide information about drug interactions of aspirin with NSAIDs to the doctors and patients, and it is necessary to pay attention of these interactions.

Key words—antiplatelet effect; aspirin; ibuprofen; drug interaction

緒 言

血小板は止血機構において重要な機能を担っており、その機能亢進は心筋梗塞、狭心症、脳血管障害等における病的血栓形成に深く関与している。¹⁾ そのため、これら血栓性疾患の治療に抗血小板薬が汎用され、その中でもアスピリンは作用発現が速やかで作用持続時間が長い薬物として有用である。²⁾

アスピリンの抗血小板作用に影響を及ぼす要因の1つに、非ステロイド性消炎鎮痛薬(以下、NSAIDs)との薬物間相互作用が報告されている。³⁻⁵⁾ NSAIDsは医療用医薬品や一般用医薬品として汎用されており、その作用は主に炎症部位で誘導されるシクロオキシゲナーゼ(以下、COX)-2を可逆的に阻害してプロスタグランジン(以下、PG)産生を抑制する

ことによる消炎鎮痛作用である。⁶⁾ COX-2は活性化マクロファージや滑膜細胞においてサイトカイン等の炎症調節物質により誘導される。アラキドン酸はCOX-2によりPGH₂に変換され、さらにPG合成酵素により血管透過性亢進や発熱作用を有するPGE₂、血管壁において血小板凝集抑制作用を有するPGI₂などのPG類に変換される。⁷⁾ また、NSAIDsはCOX-1に対する作用も併せ持つため、血小板機能異常、胃粘膜障害、腎機能障害等の副作用を起こすことが報告されている。⁸⁾ NSAIDsは慢性炎症性疾患に対して長期間投与することが多いため、抗血栓目的で用いられるアスピリンと併用される機会は少なくない。COX-2はCOX-1と類似した構造を持つことから、選択的COX-2阻害薬であるコキシブ系薬物を除いては、ほとんどのNSAIDsが常用量投与時にCOX-1とCOX-2の両方に対して阻害作用を示す。⁹⁾

アスピリンとNSAIDsの併用に関しては、アスピリンが投与される前にイブプロフェンが投与され

*東京薬科大学薬学部臨床薬効解析学教室、^b東海大学医学部付属病院薬剤部、^c東海大学医学部付属八王子病院薬剤科、^d同検査科、^e同神経内科
e-mail: yamada@ps.toyaku.ac.jp

た場合に、アスピリンの抗血小板作用が減弱されることが報告されている。³⁻⁵⁾ その機序として、イブプロフェンが先に COX-1 に結合することにより、アスピリンの結合に対して立体的障害をもたらす、アスピリンと COX-1 との結合を阻害することが考えられている。⁴⁾ そして、アスピリンの血中消失半減期 (24.0±7.8 分)¹⁰⁾ は、イブプロフェンの血中消失半減期 (108.0±6.0 分)¹¹⁾ と比較して短いため、アスピリンの抗血小板作用が発揮されないと推測される。イブプロフェンも COX-1 に対し作用するが、その結合は可逆的であるため、抗血小板作用は持続しない。一方、イブプロフェンが投与される前にアスピリンを投与した場合、アスピリンはイブプロフェンより先に COX-1 に非可逆的に結合し、持続的な抗血小板作用を発揮すると考えられている。このように、アスピリンと NSAIDs の併用による相互作用には、服用順序が重要であることが考えられる。NSAIDs によるアスピリンの抗血小板作用の減弱は、血栓性疾患の治療効果に大きな影響を与える可能性が考えられるが、現在、アスピリンと NSAIDs の相互作用について明らかにされている薬物はイブプロフェンのみである。また、NSAIDs の医療用医薬品添付文書 (以下、添付文書) において、アスピリンの抗血小板作用への影響に関する相互作用について記載がある薬物はイブプロフェンのみであり、アスピリンの添付文書においても同様に、血小板凝集抑制作用を減弱すると記載がある NSAIDs はイブプロフェンのみであった。しかし、他の NSAIDs がアスピリンの抗血小板作用へ影響を及ぼすかどうかは、すべての NSAIDs で詳細に検討されているわけではない。

アスピリン及び NSAIDs は临床上汎用されている薬物であり、また、これらの薬物を併用して服用している患者が存在することが推察される。特に、アスピリンにおいては、急性期治療時に期待する効果が得られない場合、効果発現の遅延が病態の悪化につながることを考えられる。

そこで本研究では、アスピリンと NSAIDs との併用の現状把握とそれに関する問題点を抽出する目的で、アスピリン服用患者における NSAIDs の服用状況について詳細に調査し解析した。

方 法

1. 対象患者 対象患者は、東海大学医学部付属八王子病院 (以下、当院) にて、2008 年 3 月の 1 ヶ月間に入院及び外来でアスピリンが処方された患者のうち、調査期間中に当院で採用されている内服の NSAIDs 14 成分 15 品目が処方された患者とした。

2. 対象薬剤 アスピリンは、バファリン®81 mg 及びバイアスピリン®100 mg を対象薬剤とした。NSAIDs は、当院採用の 14 成分 15 品目のインドメタシン (インフリー®)、アセトアミノフェン (カロナール®)、スリンダク (クリノリル®)、モフェゾラク (ジソペイン®)、セレコキシブ (セレコックス®)、ナプロキセン (ナイキサン®)、エトドラク (ハイペン®)、イブプロフェン (ブルフェン®)、フルルビプロフェン (フロベン®)、ジクロフェナクナトリウム (ボルタレン®)、ジクロフェナクナトリウム徐放錠 (ボルタレン®SR)、メフェナム酸 (ポンタール®)、メロキシカム (モービック®)、ロキソプロフェンナトリウム (ロキソニン®)、ロルノキシカム (ロルカム®) を対象薬剤とした。

3. 調査項目及びその内容 アスピリンと NSAIDs との併用に関して、電子カルテを基に遡及的調査を行った。まずは、アスピリンと NSAIDs との併用処方の頻度、アスピリンの用法・用量、アスピリン及び NSAIDs の処方診療科について調査した。ついで、アスピリンと併用処方されていた NSAIDs の種類について調査した。そして、アスピリンと NSAIDs 併用処方時の処方時期の順序を調査した。アスピリンと NSAIDs 併用時の処方順序については、両薬剤が処方されていた患者の処方内容を電子カルテにおいて確認し、両薬剤の服用方法について医師からの指示が記載されている場合はその指示より、記載がない場合は処方日時より判断した。なお、情報収集に関しては個人情報保護法に配慮して行った。

結 果

1. アスピリン及び NSAIDs の併用処方患者 調査期間中にアスピリンが処方されていた患者は 1212 名 (バファリン®81 mg : 115 名, バイアスピリン®100 mg : 1097 名) であった。アスピリンが処方された患者において、NSAIDs が併用処方されて

いた患者は 98 名（バファリン®81 mg 服用群：14 名，バイアスピリン®100 mg 服用群：84 名）であり，アスピリン服用患者の 8.1% に相当した。性別は，男性 58 名（59.2%），女性 40 名（40.8%）であった。そのうち 2 種類の NSAIDs が併用処方されていた患者は 4 名存在した。

2. アスピリンの服用方法 アスピリンと NSAIDs が併用処方されていた患者 98 名において，アスピリンの用法・用量を Fig. 1 に示す。添付文書に記載されている常用量の 1 日 1 回 1 錠（81–100 mg）で処方されていた患者は 88.8%（87 名/98 名）であった。ついで，1 日 2 回 2 錠で処方されていた患者が 11.2%（11 名/98 名）であった。

3. アスピリン及び NSAIDs の処方診療科 アスピリンと NSAIDs が併用処方された患者において，各々の薬剤が処方された診療科を Fig. 2 に示す。循環器内科，心臓血管外科，脳神経外科及び神経内科は主に血栓性疾患を対象とした診療科であ

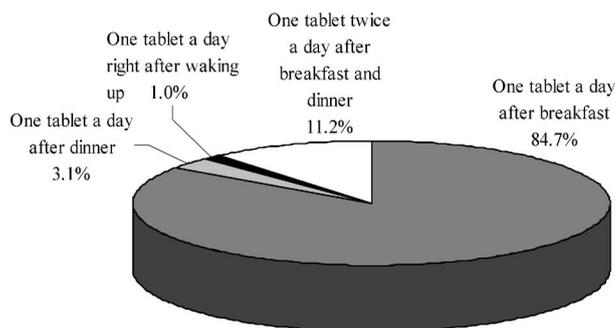


Fig. 1. Dosage Pattern of Aspirin ($n=98$)

り，アスピリンが処方された患者の 73.5%（72 名/98 名）をこれらの診療科で占めていた。

アスピリンと NSAIDs が併用処方された患者において，各々の薬剤が同一診療科から処方された割合は 70.4%（69 名/98 名），別々の診療科から処方された割合は 29.6%（29 名/98 名）であった。診療科毎にアスピリンと NSAIDs が別々又は同一の診療科から処方されていた割合を Fig. 3 に示す。脳神経外科においては，両薬剤が処方された患者の 53.8%（7 名/13 名）に別の診療科から NSAIDs が処方されていた。一方，腎透析科，消化器内科及び整形外科の患者においては，アスピリンと NSAIDs は同一診療科から処方されていた。

4. アスピリンと併用処方されていた NSAIDs の種類 アスピリンの処方期間中に処方された NSAIDs について種類別の割合を Table 1 に示した。2 種類の NSAIDs が併用されていた患者が 4 名いたため，のべ人数 102 名に対する割合で示した。NSAIDs の種類では，ロキソプロフェンナトリウムが 62.7%（64 名/102 名）と最も多く，ついでアセトアミノフェンが 13.7%（14 名/102 名）であった。現時点で，アスピリンの抗血小板作用を減弱させる可能性³⁻⁵⁾が報告されているイブプロフェンが併用処方されていた患者は 2.9%（3 名/102 名）存在した。

5. アスピリンと NSAIDs 併用時の処方の割合と処方時期の順序 アスピリンと NSAIDs が併用処方されていた患者 8.1%（98 名/1212 名）における両薬剤の処方時期の順序に関する調査結果を

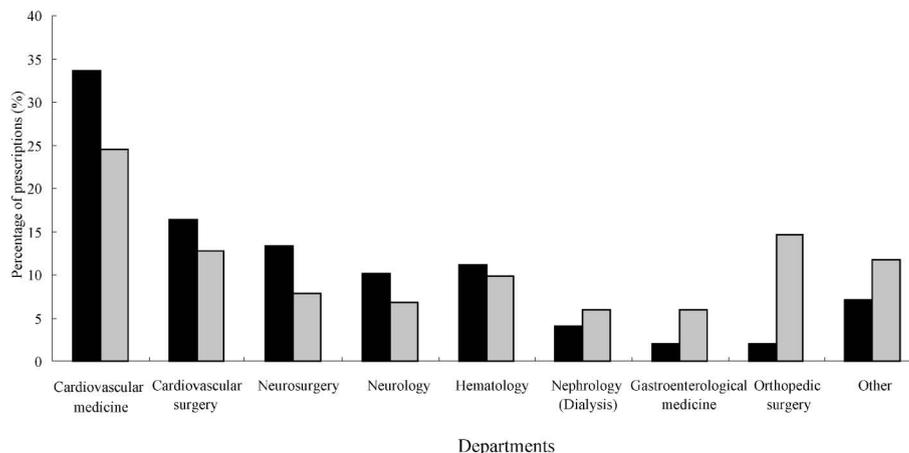


Fig. 2. Percentage of Prescriptions for Aspirin and NSAIDs (Aspirin, $n=98$; NSAIDs, $n=102$)
 ■, Aspirin; □, NSAIDs.

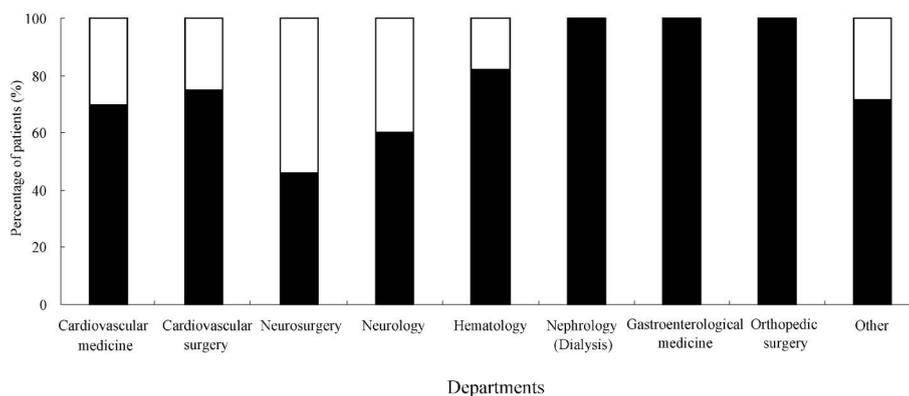


Fig. 3. Percentage of Patients Prescribed Aspirin with NSAID by Doctor of Same or Different Departments ($n=98$)
 ■, Aspirin and NSAIDs prescribed by doctor of same department; □, Aspirin and NSAIDs prescribed by doctors of different departments.

Table 1. Percentage of the Patients Prescribed NSAIDs with Aspirin ($n=102$)

NSAIDs	Prescription (%) [number of subjects]
Loxoprofen	62.7 [64]
Acetaminophen	13.7 [14]
Celecoxib	6.9 [7]
Diclofenac	4.9 [5]
Etodolac	2.9 [3]
Ibuprofen	2.9 [3]
Meloxicam	2.0 [2]
Lornoxicam	1.0 [1]
Mofezolac	1.0 [1]
Naproxen	1.0 [1]
Sulindac	1.0 [1]
Indometacin	0.0
Mefenamic acid	0.0
Flurbiprofen	0.0

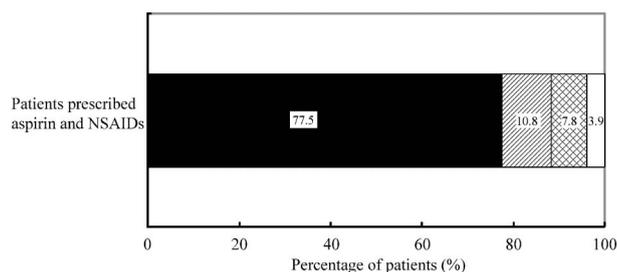


Fig. 4. Prescription Order of Aspirin and NSAIDs in the Patients Taking NSAIDs ($n=102$)
 ■, Aspirin before NSAID; ▨, Aspirin after NSAID; ▩, At the same time; □, Unclear.

Fig. 4 に示した。

NSAIDs が処方される以前にアスピリンが処方されていた患者の割合は 77.5% (79 名/102 名) であり、逆に、アスピリンが処方される以前に NSAIDs が処方されていた患者の割合は 10.8% (11 名/102 名) であった。アスピリンと NSAIDs が同時に処方されていた患者の割合は 7.8% (8 名/102 名) であり、順序が不明であった患者は 3.9% (4 名/102 名) であった。薬物間相互作用を起こす可能性のある併用処方の順序としては、アスピリンが処方される以前に NSAIDs が処方されていた場合あるいは同時に処方されていた場合が考えられ、その割合はアスピリンと NSAIDs を併用処方されていた患者の 18.6% (10.8% + 7.8%) (19 名/102 名) であった。

現時点で、アスピリンの抗血小板作用を減弱させ

る可能性が報告されているイブプロフェンを併用していたすべての患者 (3 名) において、NSAIDs が処方される以前にアスピリンが処方されていた。

考 察

アスピリンと NSAIDs との薬物間相互作用に関して、アスピリンの抗血小板作用に影響を与える NSAIDs の併用状況を調査した。アスピリンと NSAIDs が併用処方されていた患者は、アスピリン処方患者の 8.1% (98 名/1212 名) であった。アスピリン及び NSAIDs の処方診療科について調査した結果、別々の診療科より両薬剤が処方された患者の割合は 29.6% (29 名/98 名) であり、特に脳神経外科においては 53.8% (7 名/13 名) であった。このことから、アスピリンが処方された患者においては、他科・他院を含めた併用薬の把握が必要であることが示された。

アスピリンと NSAIDs との相互作用は NSAIDs をアスピリンよりも前に服用した場合に起こることが示されている。³⁻⁵⁾ 本研究においては、遡及的調

査であるため、アスピリンと NSAIDs が同時に処方されていた場合においても、相互作用が起こる可能性が考えられた。アスピリンは1日1回朝食後服用の処方ほとんどであり、一方、NSAIDs は1日3回で服用する場合ほとんどである。そのため、アスピリンと NSAIDs が同時に処方された場合、最初に服用する薬剤が NSAIDs であることも考えられる。そのため、相互作用を起こす可能性のある処方時期の順序としては、アスピリンが処方される以前に NSAIDs が処方されていた場合、あるいは同時に処方されていた場合が考えられ、その患者の割合は 18.6% (19 名/102 名) であった。これは、アスピリン処方患者の 1.6% (19 名/1212 名) に相当した。

アスピリンと併用されていた NSAIDs の種類に関して、現時点でアスピリンの抗血小板作用を減弱させる可能性が報告されているイブプロフェンが併用処方されていた患者は、アスピリンと NSAIDs が併用処方されていた患者の 2.9% (3 名) であった。しかし、イブプロフェンを併用処方されていたすべての患者において、イブプロフェンが処方される前にアスピリンが処方されていたため、アスピリンの抗血小板作用に影響を与えることはないと考えられた。

イブプロフェンは、消炎・鎮痛・解熱薬として医療用医薬品に、総合感冒薬等として多くの一般用医薬品に含有されている。そのため、アスピリン服用患者に対しては一般用医薬品を含めたイブプロフェンに関する薬物間相互作用の確認が必要であると考えられた。また、最近の学会報告において、ロキソプロフェンとアスピリンの併用で、アスピリン単独服用と比較して血小板凝集抑制率が有意に低下したとの報告がある。¹²⁾ さらに、われわれはアスピリンの血小板凝集抑制作用へ及ぼす NSAIDs の影響について、アスピリンと NSAIDs の併用順序を加味した *in vitro* 実験を行い、その結果ヒトの多血小板血漿にイブプロフェン及びメフェナム酸を添加後にアスピリンを添加した場合、アスピリンの血小板凝集抑制率が有意に低下することを認めている。このように、近年、イブプロフェン以外の NSAIDs においても、アスピリンとの相互作用の情報が得られ

るようになってきており、アスピリンと NSAIDs の併用状況を把握しておくことは重要である。

以上、本研究の結果、アスピリンと NSAIDs が併用処方されていた患者は、アスピリン服用患者の 8.1% であり、その中で相互作用を起こす可能性がある処方順序で処方されていた患者は 18.6% 存在した。また、アスピリンと NSAIDs が別々の診療科より処方されていた割合は 29.6% であった。今後アスピリンと NSAIDs との薬物間相互作用に関する情報を整理し、一般用医薬品を含め注意を喚起する必要があると考えられる。

REFERENCES

- 1) Tomiyama Y., *Angiology Frontier*, **6**, 209-215 (2007).
- 2) Hoshi K., Zhou X., Terazono M., Satou Y., Yamazaki J., Miyake F., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **32**, 223-230 (2001).
- 3) Rao G. H., Johnson G. G., Reddy K. R., White J. G., *Arteriosclerosis*, **3**, 383-388 (1983).
- 4) Catella-Lawson F., Reilly M. P., Kapoor S. C., Cucchiara A. J., DeMarco S., Tournier B., Vyas S. N., FitzGerald G. A., *N. Engl. J. Med.*, **345**, 1809-1817 (2001).
- 5) MacDonald T. M., Wei L., *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **98**, 275-280 (2006).
- 6) Selinsky B. S., Gupta K., Sharkey C. T., Loll P. J., *Biochemistry*, **40**, 5172-5180 (2001).
- 7) Arehart E., Gleim S., Kasza Z., Fetalvero K. M., Martin K. A., Hwa J., *Curr. Med. Chem.*, **14**, 2161-2169 (2007).
- 8) Fiorucci S., Antonelli E., *Curr. Top Med. Chem.*, **5**, 487-492 (2005).
- 9) Cryer B., Feldman M., *Am. J. Med.*, **104**, 413-421 (1998).
- 10) Interview form of Bufferin 81 mg tablets, 2008.
- 11) Interview form of Brufen tablets, 2008.
- 12) Akagi Y., Shibata K., Shimada S., Yanaka A., Higami Y., Tsuchiya T., Kubota Y., Aoyama T., Abstracts of papers, the 20th Annual Meeting of Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences, Chiba, November 2010, p. 260.