COX-2 テクノロジーの革新

Carlo Patrono

Jpn. J. Clin. Immun., 23 (6) : 683~685, 2000.

Innovation in COX-2 Technology

Universita di Chieti "G.D' Annunzio" Chieti, Italy

非ステロイド性抗炎症薬は WHO により NSAIDs と名づけられている。NSAIDs には aspirin を第 1 世代としていくつかのグループがあるが、COX-2 選択的阻害薬である celecoxib および rofecoxib は第 4 世代に属すると考えられる (図 1)。

それぞれの NSAIDs の生化学的特徴を考えていくうえで、aspirin のたどってきた道を振り返ることは重要である。とくに約 25 年前にその作用メカニズム

が明らかにされ、低用量では血小板 COX-1 の特異的阻害薬となることが判明したのちの経緯は重要である。選択的 COX 阻害薬の臨床的意義に関して、aspirin から重要な教訓を学ぶことができる。

I. aspirin に学ぶ COX-2 阻害薬の意義

プロスタグランジンH合成酵素はシクロオキシゲナーゼとも呼ばれる膜結合蛋白である。その立体構造の一部にいわゆるシクロオキシゲナーゼチャンネルがある。このチャンネルの中に aspirin は入りこみ (図 2)、すべての非ステロイド性抗炎症薬に共通のドッキングサイト Arg 120 におさまる。この位置から aspirin は選択的に 530 番目のセリンをアセチル化し、このチャンネルのもっとも狭い部分を占拠する。このためシクロオキシゲナーゼチャンネルは閉鎖され、この酵素の活性化が妨げられる。こうして aspirin 服用約 1 時間後に

図 1 COX-2 阻害薬開発の歴史

図 2 従来の NSAIDs の COX-1 および COX-2 への結合部位

は血小板のトロンボキサン A₂ 阻害作用は最大となる。

血栓溶解作用の臨床的効用も知られている。急性心筋梗塞患者に発症後 24 時間以内に aspirin 160 mg を投与すると 5 週間後までの死亡率はプラセボ群よりも明らかに減ることが示されている。このような aspirin の作用からみると、望ましい抗血小板効果を得るための臨床薬理学的評価は、ex vivo で全血中のトロンボキサン A₂ の産生量を測定すればよいかもしれない。

実際には、aspirin の心血管障害予防効果は心血管系のリスク因子をどれだけ持っているかによって異なる。したがって Physician's Health Study の対象者のように、心血管系のリスクが少ない場合は aspirin はあまりメリットはないが、不安定狭心症のようにハイリスク患者ではメリットは大きい。そこで、aspirin を投与するなら、出血のリスクと心血管系のリスクをはかりにかけなければならない。

aspirin による出血のリスクは 1000 人・年あたり 1～2 人である。aspirin による消化管出血は COX-1 依存性であり、1 つは血小板、もう 1 つは消化管の粘膜によって左右される。血小板に関していえば、aspirin 30 mg/日を越えればいかなる投与量でも用量非依存性となる。すでに 30 mg/日で血小板のトロンボキサン A₂ 産生阻害効果は最大になるからである。第 2 の消化管粘膜に関していえば、こちらは用量依存性であり、消化管粘膜でのプロスタグランジンとくに細胞保護作用があるプロスタグランジン E₂ 合成阻害作用に関連している。そして、比較的新しい粘膜病変部があるとハイリスクである。

Garcia Rodriguez らは抗血小板薬として aspirin を投与した場合と ticlopidin のようなシクロオキシゲナーゼ阻害作用のない抗血小板薬を投与した場合の上部消化管出血の相対リスクを多数例を対象に調査している。その成績では、aspirin、他の抗血小板薬ともに上部消化管出血の相対リスクは非投与群の 2 倍以上で、各薬剤間にはそれほど差はなかった。aspirin 以外の NSAIDs の上部消化管出血の相対リスクは、低用量では 2～3 倍、高用量では 5～6 倍となる。

さらに彼らは消化管疾患の既往と上部消化管出血の頻度について調査している。潰瘍合併の既往がある場合は、相対リスクは 10～12 倍と高くなり、これに NSAIDs を用いると約 25 倍と、一段と高くなることが明らかにされている。

II. ex vivo での COX-1・COX-2 阻害活性の測定

このような事実から、消化管出血を防ぐには、血小板および消化管粘膜の COX-1 の活性を保つという戦略が浮かび上がってくる。COX-2 の選択的阻害はハイリスク群には望ましい戦略となろう。

我々の研究室では、ヒト全血を用いて、血小板の COX-1 と単球の COX-2 の活性を測定する方法を開発した。それぞれの活性を 50% 阻止する濃度を IC₅₀ とし、タテ軸に COX-2 の IC₅₀ を、ヨコ軸に COX-1 の IC₅₀ をとり、タテ軸ヨコ軸に対して 45 度の線を引くと、この線はちょうど COX-1 と COX-2 阻害作用が等しいことを示す。各薬剤をこの座標にプロットしてみると、indometacin, ibuprofen, naproxan, nabumetone の活性代謝物である 6-MNA は、ほぼこの 45 度の線上に並ぶ。選択的 COX-2 阻害薬は 45 度の線よりも右に位置し、COX-1 を阻害しようと考えれば、より高濃度を用いなければならなくなる。そして、薬剤がこの 45 度の線から離れれば離れるほど、選択性はより高いことになる。

diclofenac や meloxicam はこの線よりも右にあり、COX-2 選択性は COX-1 に比べて 10～20 倍も強い。しかし、このような in vitro での選択性が、その

平均±SD n=11

**P<0.01:投与前およびプラセボ対meloxicam7.5mgおよび15mg

図 3 meloxicam 反復投与(7.5 mg/日および 15 mg/日, 7 日間)が COX に及ぼす影響—ex vivo での COX アイソザイム活性

まま *in vivo* にあてはめることができるかどうかは疑問である。

そこで、我々は meloxicam (7.5 mg および 15 mg) とプラセボを用いて健康人ボランティア 11 名を対象に無作為比較試験を行った。

血小板の COX-1 活性はトロンボキサン B2 を測定し評価した。単球の COX-2 活性はプロスタグランジン E2 を測定し評価した。meloxicam は用量依存性に COX-1 および COX-2 を阻害した。in vivo で予想された COX-2 阻害活性よりもさらに強い抑制作用が認められた。それでも血小板の COX-1 阻害活性はプラセボ群に比べると有意に強かった (図 3)。meloxicam の血中濃度と COX-1 および COX-2 の % 阻害活性を個々の対象例ごとにプロットしてみると、血中濃度、COX 阻害活性ともに、著しい個人差が認められた。COX-2 に関しては 0~85%、COX-1 に関しては

0~75% と大きくバラついていた。

したがって、重篤な消化管出血は単に COX-2 選択性だけではなくて、さまざまな要因から生じる点に留意する必要がある。患者の薬剤に対する反応性や薬物動態の違い、消化管疾患の既往などのリスク因子に加えて、薬剤がもっている薬物動態学的特徴、COX-2 選択性など、さまざまな因子が関与している。

これは rofecoxib でも同様で、RA 患者に投与したところ、COX-2 に関しては 80~100%、COX-1 に関しては 0~20% の阻害活性が認められた。celecoxib に関しても同様な成績が得られている。これらの薬剤は消化管粘膜だけでなく、腎尿細管機能、血管内皮細胞機能にも影響を及ぼすことが知られている。COX は痛みや炎症ばかりでなく、さまざまな病態に関わっている点にも注意を向ける必要がある。

文 献

- 1) Brooks, P., et al.: Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2: *Rheumatology*, 38: 779~788, 1999.
- 2) Panara, M.R., et al.: Dose-dependent inhibition of platelet cyclooxygenase-1 and monocyte cyclooxygenase-2 by meloxicam in healthy subjects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 290: 276~280, 1999.
- 3) Patrono, C., et al.: Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest.*, 114: 470 S~488 S, 1998.
- 4) Patrono, C.: Prevention of myocardial infarction and stroke by aspirin-different mechanism? *Thromb Res.*, 92: S 7~S 12, 1998.
- 5) Rodoriguez, G., et al.: Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal woman. *Epidemiology*, 11: 382~387, 2000.