

- 9) Mabuchi T, Kojima H, Abe T, Takagi K, Sakurai M, Ohmiya Y, et al. *Neuroreport* 2004 ; 15 : 1395-8.
- 10) Engblom D, Saha S, Engstrom L, Westman M, Audoly LP, Jakobsson PJ, Blomqvist A. *Nst Neurosci* 2003 ; 6 : 1137-8.
- 11) Saha S, Engström L, Mackerlova L, Jakobsson PJ, Blomqvist A. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005 ; 288 : R1100-7.
- 12) Kojima F, Kapoor M, Yang L, Crofford LJ. 10th International Conference of Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation, and Related Diseases 2007.
- 13) Wang M, Zukas AM, Hui Y, Ricciotti E, Pure E, FitzGerald GA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 ; 103 : 14507-12.
- 14) Oshima M, Oshima H, Matsunaga A, Taketo MM. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 9147-51.
- 15) Blaine SA, Meyer AM, Hurteau G, Wick M, Hankin JA, Murphy RC, et al. *Carcinogenesis* 2005 ; 26 : 209-17.
- 16) Ikeda-Matsuo Y, Ikegaya Y, Matsuki N, Uematsu S, Akira S, Sasaki Y. *J Neurochem* 2005 ; 94 : 1546-58.
- 17) Ikeda-Matsuo Y, Ota A, Fukada T, Uematsu S, Akira S, Sasaki Y. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 ; 103 : 11790-5.
- 18) Cheng Y, Wang M, Yu Y, Lawson J, Funk CD, Fitzgerald GA. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 1391-9.
- 19) Jia Z, Zhang A, Zhang H, Dong Z, Yang T. *Circ Res* 2006 ; 99 : 1243-51.

suggestion

選択的 COX-2 阻害薬について知っておいてよいこと

アスピリンは非ステロイド性消炎鎮痛薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) の代表であるとされる。古代には柳 (*Salix alba*) の樹皮を煎じて解熱剤として服用したことから、サリチル酸 (salicylic acid) が基礎となってアセチルサリチル酸、すなわち「アスピリン」が合成されたことはよく知られている。ところが筆者自身が、いわゆるシルクロードを訪ねてみると、確かにオアシスに葉の裏の白いヤナギが群生しているが、これは柳 (*Salix*) ではなく、楊 (*Populus*) であることがわかった。したがって、この話はどこかで混線しているかもしれない。

長らく作用機序の不明であったアスピリンがアラキドン酸に働くシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) を阻害して、プロスタグランジン (PG) 生合成を抑制することを初めて報告したのはイギリスの John R Vane (1971) のグループである。Vane は故人となったが、今やこの説は十分な根拠を得て確実となった。

COX に 2 つのアイソザイムのあることが明らかになり、選択的 COX-2 阻害薬も開発された。COX-2 はよく知られるように、刺激でいろいろな細胞に誘導されるために、その関与する分野も広い。詳しくは総説¹⁾を参照されたい。

主な機能だけをあげると、急性炎症、疼痛、発熱、肉芽形成、血管形成、大腸ポリープ形成、腎内機能などがある。子宮粘膜の周期的増殖の血管

形成にも関与する。厳密な意味では選択的 COX-2 阻害薬ではないが、日本では早くからメロキシカム (モーピック®) が発売されている [preferable (好ましい) COX-2 inhibitor といわれる]。COX-2 が誘導されると思われる痛み、特に腰痛、関節痛に対して有効である。心血管障害の有害事象は報告されていない。最近日本で、選択的 COX-2 阻害薬のセレコキシブ (セレコックス®) が発売された。

血小板は細胞核がないので、COX-2 は誘導されない。したがって選択的 COX-2 阻害薬は無効である。胃粘膜の PGE₂, PGI₂ 産生は COX-1 によるので、従来の NSAIDs は胃粘膜傷害を起こしやすい。選択的 COX-2 阻害薬は、長期に服用しても胃粘膜傷害を起こさないことが特長である。しかし、粘膜下に及ぶ胃潰瘍が形成されると、治癒機転として肉芽形成が起こるので COX-2 が関与する。したがって選択的 COX-2 阻害薬がまったく胃粘膜傷害を起こさないというのは正しくない。

選択的 COX-2 阻害薬が、冠動脈バイパス手術後に障害を起こし、心血管障害 (心筋梗塞、脳卒中など) を増悪させるという発表から、米国の製薬会社メルクは 2004 年に rofecoxib を市場から撤退させた。選択的 COX-2 阻害薬が心血管障害を起こすことには否定的な発表もあり、2005 年 2 月に米国 FDA (食品医薬品局) が大がかりな討論を行ったが、血管障害に関する長期の臨床治験がな