

新しいCOX-2阻害剤(セレコキシブ)の有用性

長嶺 隆二 吉塚林病院 整形外科
(2008年、第9回博多リウマチセミナー)

コキシブ系とは、シクロオキシゲナーゼ(COX)-2 選択性を得るために新たに立体構造を設計した薬剤に対する分類名である。現在、日本においてコキシブ系で唯一市販されているセレコキシブに関して、その作用機序、有用性、安全性に関して報告する。

1. 関節痛の発生機序とNSAIDの作用機序

関節内部の痛覚神経は滑膜関節包に集中しており、その他、線維性関節包、腱、筋膜、骨膜、骨にも存在する^{1,2}。軟骨には存在しない。膝関節では膝蓋下脂肪体にも多数存在する。RAでは滑膜炎が起こるため、滑膜が関節痛の主な発生場所と考えられる。

滑膜炎がおこると、血管から漏出した血漿キヌノーゲンの限定分解により、ブラジキニン(発痛物質)が生成される。侵害受容線維自由終末において、ブラジキニンがB2受容体と結合すると、各種反応を経てNa⁺チャンネルが開放され、Na⁺が流入して脱分極電位(起動電位)が発生、侵害受容線維が興奮し、疼痛が発生する。一方で、ブラジキニンは別の回路でアラキドン酸を遊離させ、COXを介してプロスタグランジン(PG)(発痛増強物質)を生成する。PGは侵害受容線維自由終末の受容体に結合すると各種反応を経てK⁺チャンネルを閉鎖する。その結果、K⁺の流出が止まり、侵害受容線維が脱分極して物理的、化学的刺激の発痛作用が強まる(発痛増強作用)。また、炎症が長引くと誘導されたCOX2が中枢神経系でもPGE2を産生し、疼痛を増強する。NSAIDは、COXを阻害し、PG生成を抑制することにより、除痛効果を発現する³。

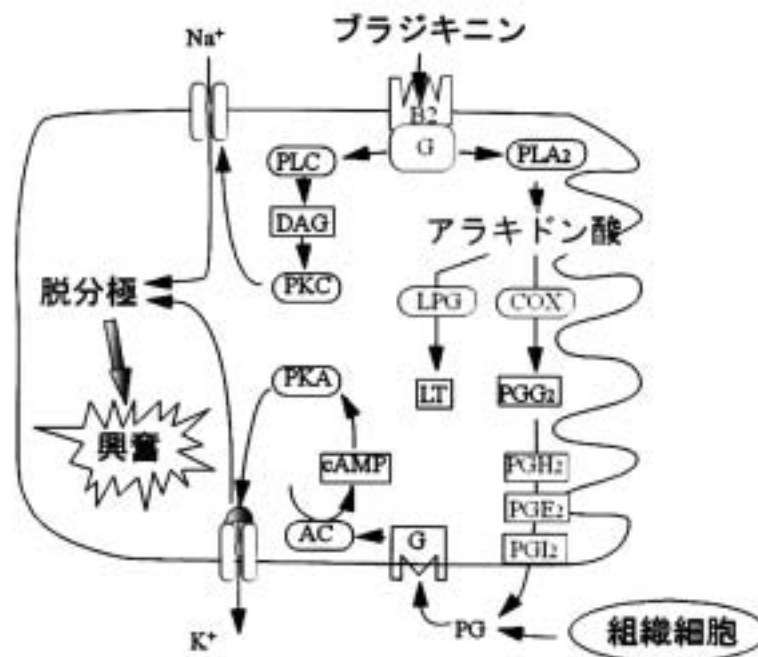


図1 疼痛発生機序模式図(文献3)

ブラジキニンが発痛物質、プロスタグランジン(PG)が発痛増強物質となる。

2. シクロオキシゲナーゼ (COX) と Celecoxib

COX の 2 つのアイソザイムの相違を表 1 と図 2 に示す^{4,5}。

表 1 COX-1 と COX-2 の相違 文献 4 より作表

	COX-1	COX-2
相同性	61%	
細胞内局在	小胞体(細胞質)	小胞体+核膜
調節	構成的	主に誘導性
変動の範囲	2~4 倍	10~80 倍
組織分布	血小板、血管内皮細胞、胃粘膜、腎、 その他ほとんどの細胞	マクロファージ/単球、線維芽細胞、 滑膜細胞、その他
刺激物質	なし	サイトカインなど
グルココルチ コイド	作用せず	発現を抑制
NSAIDs	阻害	阻害
役割	生理的機能、生体防御?	炎症、細胞増殖など

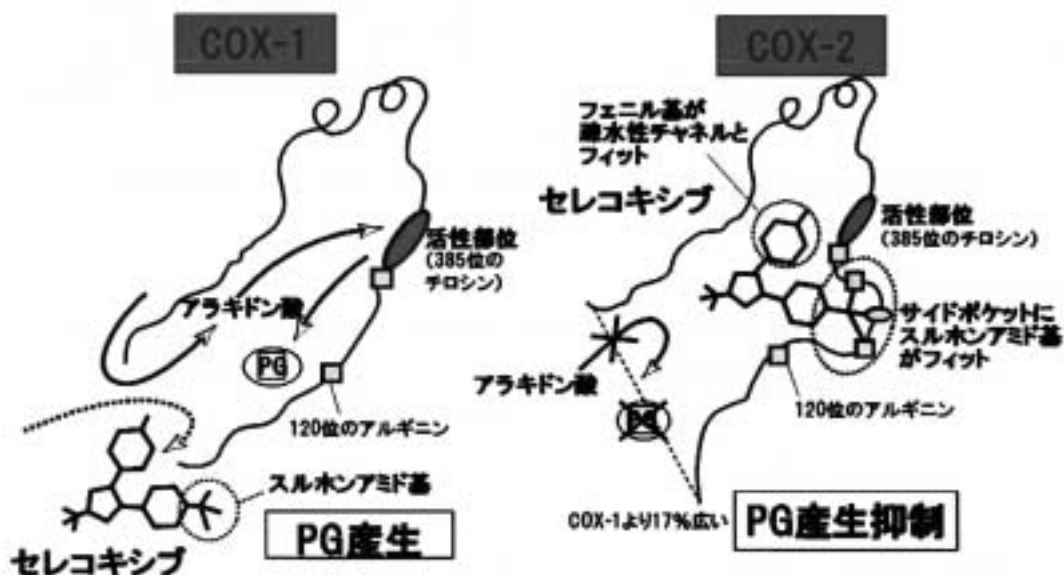


図 2 COX の立体構造の相違と、Celecoxib の作用機序 文献 5 より作図

Celecoxib は、COX-1 と COX-2 の立体構造の違いを利用して効果を発現する。すなわち、COX-1 では結合できないが、COX-2 では内部構造のポケットにスルホンアミド基が結合して、その酵素活性を阻害する。アラキドン酸は、COX-2 の活性部位に到達できず PG 産生が抑制される。その結果、Celecoxib は選択的に COX-2 を阻害する⁶。

3. Celecoxib の有効性

Celecoxib は、日本での認可は2006年であったが、海外ではすでに100以上の国と地域で販売されている⁷。海外のRAの臨床試験や、RAおよびOAの国内第Ⅲ相臨床試験の結果(図3)においても、Celecoxibは従来のNSAIDsと同等の鎮痛効果をもつことが証明されている⁸⁻¹⁰。一方、基礎実験の結果によると、CelecoxibはMMP-1、MMP-3の産生を抑制し¹¹、また、RAにおける滑膜の線維芽細胞のアポトーシスを誘導する¹²。これらは、他の選択的COX-2阻害剤には認められない作用であり、Celecoxibは消炎鎮痛効果の他に、RAにおける関節軟骨の破壊予防や疾患修飾的な効果も期待でき、RAにおいては非常に有効であると考えられる。

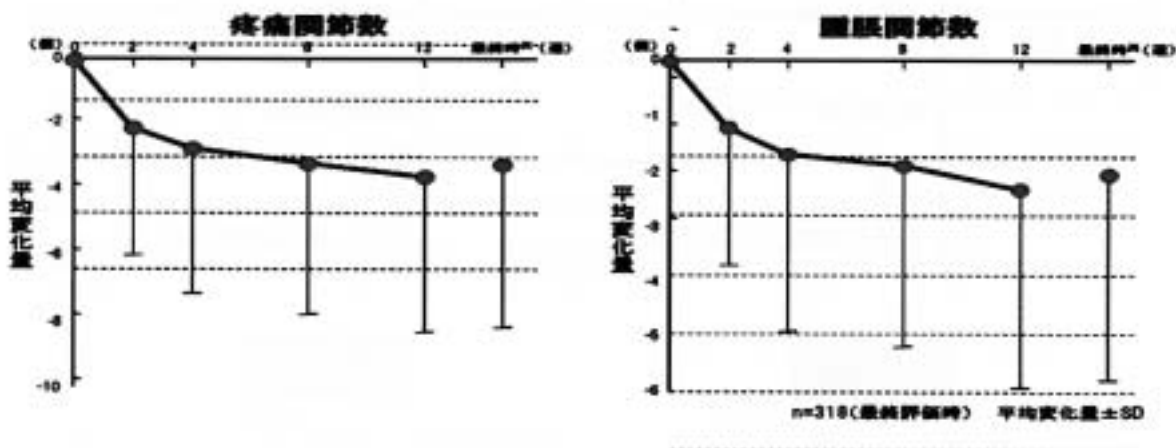


図3 celecoxib の効果

安倍達ほか: Prog Med. 26: 2820, 2006. より作図

4. Celecoxib の安全性

消化管障害: Celecoxibは従来のNSAIDsに比べ消化管における出血や潰瘍の発生が有意に少ないことが、各種報告で明らかにされており¹³⁻¹⁵、基本的に粘膜保護剤は不要と考えられている。また、高リスク症例における潰瘍からの再発性出血の予防に、COX-2選択的阻害剤とプロトンポンプインヒビター(PPI)の併用療法の有効性も報告されている¹⁶。

腎臓への影響: 腎臓でのPG合成はCOX-1のみならず、COX-2を介した機序も知られているが、国内第Ⅲ相試験の結果ではCelecoxibはロキソプロフェンに比較して有意に浮腫に関する有害事象が少なかったと報告されている^{7,15}。また、薬剤投与前後の血圧の変動をみた場合、拡張期血圧には有意差は認められないが、収縮期血圧ではCelecoxibでは平均0.4mmHgしか上昇しなかったが、ロキソプロフェンでは平均4.4mmHgと有意に大きい上昇を認めている^{7,15}。従来のNSAIDsでも血圧の変動があることを再認識すべきであるが、Celecoxibは腎臓や血圧への影響は少なく、腎機能が低下する高齢者においても使用しやすい薬剤である。

心血管系障害: 別のコキシブ系薬剤であるRofecoxibは、大用量長期連日投与により心血管合併症のリスクの上昇が認められ、製造中止となった¹⁷⁻²⁰。Celecoxibの日本での発売が遅れた理由もコキシブ系の心血管合併症のリスクの調査が行われたためである¹⁸。米国カリフォルニアでの140万人を対象としたコホート研究¹⁷では、急性心筋梗塞および心臓突然死の発症リスクは、NSAID非投与群をオッズ比、1.0とすると、イブプロフェン群が1.06、ナプロキセン群が1.14に対して、Rofecoxib少量投与(25mg以下/日)群が1.23、大量投与(25mg以上/日)群では3.00であった。一方、Celecoxibでは、0.84であり、心血管系障害発症に対するリスクは認められなかった。

現在、FDA は、心血管合併症リスクが COX-2 阻害作用を有する薬剤に共通するリスクであると判断し、従来の薬剤を含む全 NSAIDs の添付文書に心血管系のリスクに関する警告表示を加えるように通達している (5 ページを参照)^{7,21}。

RA に対する国内第Ⅲ相臨床試験の結果では、全副作用の発現率は 10.5% であるが、胃潰瘍、高血圧悪化、顔面浮腫は、それぞれ 1 例 (0.3%) であり、重篤な副作用は認められていない。国内での市販後長期投与調査は現在施行中であるが、危険因子 (高齢、潰瘍の既往、ステロイド併用、複数の NSAIDs、抗凝固療法併用、重篤な全身疾患合併、*H.pylori* 感染、喫煙、アルコール摂取) に留意して投与すれば従来の NSAIDs より副作用は少ないと考えられる。

5、Celecoxib のアスピリン喘息患者に対する安全性

アラキドン酸からは、前述した COX による PG 生成経路と別に、リポキシゲナーゼによるロイコトリエン (LT) 生成経路も存在する (図 1)。COX が完全に阻害されると、PG 生成経路が遮断されるため、LT 生成経路が主となり、LT が多量に生成され、喘息の増悪をもたらす。また、COX-1 阻害により、気管支拡張作用をもつ PGE₂ の生成阻害も関与する。COX-2 のみの阻害では、PG 生成経路は存続し、したがって Celecoxib は喘息患者に対しても従来の NSAIDs よりは安全であると考えられる^{22,23}。念のためだが、添付文書では、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者は禁忌とされている。また、リポキシゲナーゼ阻害剤は喘息の治療薬としても用いられている。

総括

Celecoxib は、従来の NSAIDs と同等の消炎鎮痛効果を持ち、消化管障害、腎機能障害に関しては明らかな軽減が期待できる。腎機能障害が少ないため、高齢者でも、より安全に投与が可能である。また、RA に対しては、MMP-3 産生抑制による軟骨破壊の効果防効果、滑膜における線維芽細胞の抑制による疾患修飾性効果も期待できる。日本での長期投与の結果は出ていないものの、心血管系へのリスクは高くなく、添付文書には【警告】が掲載されているものの、非常に有用な薬剤である。

Celecoxib の添付文書

【警告】

外国において、シクロオキシゲナーゼ (COX)-2 選択的阻害剤等の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象のリスクを増大させる可能性があり、これらのリスクは使用期間とともに増大する可能性があるとの報告されている。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分又はスルホンアミドに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) アスピリン喘息 (非ステロイド性消炎・鎮痛剤等による喘息発作の誘発) 又はその既往歴のある患者 [重症喘息発作を誘発するおそれがある。]
- (3) 消化性潰瘍のある患者 [消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。]
- (4) 重篤な肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (5) 重篤な腎障害のある患者 [腎障害を悪化させるおそれがある。]
- (6) 重篤な心機能不全のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用に基づくナトリウム・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。]
- (7) 冠動脈バイパス再建術の周術期患者 [外国において、類薬で心筋梗塞及び脳卒中の発現が増加するとの報告がある。]
- (8) 妊娠末期の婦人

【文献】

- 1) Dye SF, et al.: Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia. *Am J Sports Med.* 1998 ; 26 : 773-777.
- 2) 山下 敏彦 著 : 運動器の痛み診療ハンドブック 164-168 南江堂 2007.
- 3) 横田 敏勝 : 臨床医のための痛みのメカニズム 39-48 南江堂 2001.
- 4) 川合 眞一 : 【COX-2 選択的阻害薬】COX-2 選択的阻害薬の臨床的役割 特に高齢者に対する臨床的役割 *医薬ジャーナル* 1999 ; 35: 2489-2494.
- 5) Kurumbail, RG. et al.: Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature.* 1996 ; 384 : 644-648.
- 6) Kato M, et al. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. *J Pharm Pharmacol.* 2001 ; 53 : 1679-1685.
- 7) 宗圓 聰 : COX-2 選択的阻害剤セレコキシブの登場とその臨床意義 *Prog. Med.* 2007 ; 27 : 1655-1664.
- 8) 安倍 達, 他 : 関節リウマチに対するセレコキシブ (YM177) の臨床評価 ロキソプロフェンナトリウムを対照とした第III相二重盲検並行群間比較試験 *Prog Med* 2006 ; 26 : 2820-2845.
- 9) 菅原 幸子 : 変形性関節症におけるセレコキシブ (YM177) のロキソプロフェンナトリウムおよびプラセボを対照とする第III相二重盲検並行群間比較試験 *Prog Med* 2006 ; 26 : 2911-2931.
- 10) Emery P, et al.: Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis : randomized double-blind comparison. *Lancet* 1999 ; 354 : 2106-2111.
- 11) 伊藤 宣 他 : Celecoxib とヒト関節軟骨細胞 関節外科 2007 ; 26 : 783-787.
- 12) Kusunoki N, et al.: Induction of apoptosis in rheumatoid synovial fibroblasts by celecoxib, but not by other selective cyclooxygenase 2 inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2002 ; 46 : 3159-67.
- 13) Simon LS, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis : a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999 ; 282 : 1921-1928.
- 14) Singh G, et al.: Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med.* 2006 ; 119 : 255-266.
- 15) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 : セレコキシブ審査報告書 2006.
- 16) Chan FK, et al.: Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk : a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007 ; 369 (9573) : 1621-1626.
- 17) Graham, DJ. et al.: Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs : nested case-control study. *Lancet.* 2005 ; 365 : 475-481.
- 18) Solomon SD, et al.: Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005 ; 352 :1071-1080.
- 19) Juni P, et al.: Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet.* 2004 ; 364 : 2021-2029.
- 20) Mukherjee D, et al.: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* 2001 ; 286 (8) : 954-9. Review. Summary for patients in : *Can Fam Physician.* 2002 ; 48 : 1449-1451.
- 21) Antman EM, et al.: Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs : an update for clinicians : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2007 ; 115 (12) : 1634-42.
- 22) Woessner KM, et al.: The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum.* 2002 ; 46 (8) : 2201-2206.
- 23) Dahlen B, et al. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med.* 2001 ; 344 : 142.